

## Diabetes Mellitus akibat Anti Psikotik pada Pasien Skizofrenia Danang Hafizfadillah<sup>1</sup>, Rasmi Zakiah Oktarlina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup> Bagian Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Skizofrenia adalah gangguan kejiwaan dengan patofisiologi yang kompleks dan mencakup berbagai aspek seperti perilaku, saraf, persepsi, serta panca indera yang mempengaruhi kehidupan sosial bahkan disfungsi pekerjaan. Skizofrenia membutuhkan pengobatan jangka panjang dengan pemberian antipsikotik. Penggunaan antipsikotik di kalangan orang dewasa dan yang lebih tua telah meningkat. Informasi terbaru mengenai penggunaan antipsikotik pada pasien skizofrenia diketahui memiliki hubungan dengan faktor-faktor resiko sindrom metabolik dan kardiovaskular seperti obesitas, hipertensi, resistensi insulin, tingkat HDL yang rendah dan kadar trigliserida yang tinggi. Diabetes mellitus adalah sekumpulan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan ditandai dengan hiperglikemia kronis baik karena tubuh tidak menghasilkan insulin yang cukup atau karena sel tidak merespon insulin yang diproduksi. Tingkat diabetes mellitus tipe 2 diperkirakan dua sampai tiga kali lebih tinggi pada orang dengan skizofrenia daripada populasi umum, dengan prevalensi 10% hingga 15%. Risiko diabetes disebabkan oleh antipsikotik yang menimbulkan efek kronik kenaikan berat badan dan inflamasi sistemik yang akan menyebabkan resistensi insulin, efek langsung dari obat antipsikotik pada kerja insulin dan apoptosis sel beta pankreas yang diinduksi oleh obat tersebut. Artikel ini merupakan suatu studi literatur untuk membahas tentang efek penggunaan obat antipsikotik pada pasien skizofrenia yang memiliki peran dalam terjadinya diabetes mellitus, serta pengaruh langsung dan tidak langsung antipsikotik pada kejadian diabetes mellitus.

**Kata kunci:** Anti psikotik, diabetes mellitus, efek, skizofrenia

## Diabetes Mellitus induced Anti Psychotic in Schizophrenia Patient

### Abstract

Schizophrenia is a mental illness with complex pathophysiology and covers various aspects such as behavioral, nerve, perception, and senses that can affect social life even disfunction at work. Schizophrenia requires a long-term treatment with anti-psychotic. The use of antipsychotics among adults and older has increased. Recent information regarding the use of antipsychotics in schizophrenic patients is associated with risk factors of cardiovascular and metabolic syndrome such as obesity, hypertension, insulin resistance, low HDL levels and high triglyceride levels. Diabetes mellitus is a syndrome of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia either because the body does not produce enough insulin or because the cells do not respond to the insulin that has been produced. The numbers of type 2 diabetes mellitus is estimated to be two to three times higher in people with schizophrenia than in the general population, with a prevalence of 10% to 15%. The risk of diabetes is caused by antipsychotics which cause chronic effects of weight gain and systemic inflammation that will lead to insulin resistance, the direct effect of antipsychotic drugs on insulin action and drug-induced apoptosis of pancreatic beta cells. This article is a literature study to discuss the effects of using antipsychotic drugs in schizophrenic patients who have a role in the development of diabetes mellitus, direct and indirect effect of antipsychotics on the incidence of diabetes mellitus.

**Key words:** Anti psychotic, diabetes mellitus, effects, scizophrenia

Korespondensi: Danang Hafizfadillah, alamat Jl. ZA Pagar Alam Gg. Singgah Pay Nomor IXX, Hp 082182902132, e-mail [dananghf@gmail.com](mailto:dananghf@gmail.com)

### Pendahuluan

Skizofrenia adalah kelainan psikotik dengan patofisiologi yang kompleks dan membutuhkan pengobatan yang jangka panjang dengan pemberian antipsikotik yang berhubungan dengan sindrom metabolik. Skizofrenia adalah gangguan kejiwaan dengan patofisiologi yang kompleks dan berbagai kelainan perilaku, perkembangan saraf,

struktural dan biologis dalam persepsi, yang dapat mempengaruhi kelima indera yang bermanifestasi terutama sebagai halusinasi pendengaran, delusi paranoid atau *bizzare* atau ucapan dan pemikiran yang tidak teratur yang mempengaruhi kehidupan sosial yang signifikan atau disfungsi pekerjaan yang

mempengaruhi 1,4–4,6 individu/1.000 populasi.<sup>1</sup>

Skizofrenia menduduki peringkat 25 besar penyebab utama kecacatan di seluruh dunia pada tahun 2013. Orang dengan skizofrenia memiliki angka kematian yang 2-3 kali lebih tinggi daripada populasi umum, yang sesuai dengan kesenjangan mortalitas 10 hingga 20 tahun. Setidaknya 60% dari kematian dini pada pasien disebabkan oleh penyakit kardiovaskular. Diabetes mellitus, yang merupakan faktor risiko signifikan penyakit kardiovaskular, adalah sekelompok penyakit metabolik di mana seseorang memiliki glukosa darah tinggi yang ditandai dengan hiperglikemia kronis baik karena tubuh tidak menghasilkan insulin yang cukup atau karena sel tidak merespon insulin yang diproduksi. Diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) terdiri sekitar 90% dari kasus diabetes, dengan 10% kasus lainnya terutama disebabkan oleh diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes gestasional. Tingkat diabetes mellitus tipe 2 diperkirakan 2 sampai 3 kali lebih tinggi pada orang dengan skizofrenia daripada populasi umum, dengan prevalensi 10% hingga 15%.<sup>2</sup>

Pengobatan skizofrenia dan gangguan mental lainnya termasuk pemberian jangka panjang terapi agen antipsikotik, rehabilitasi, dukungan keluarga dan masyarakat serta pendidikan. Meskipun obat yang digunakan sangat efektif dan telah menjadi landasan untuk pengobatan skizofrenia karena agen tersebut mengurangi gejala positif, namun mereka juga dikaitkan dengan gejala ekstra piramidal, *tardive dyskinesia* dan efek samping yang keras. Obat-obatan antipsikotik yang biasanya diresepkan untuk pengobatan skizofrenia yang baru-baru ini diketahui berhubungan dengan faktor-faktor risiko sindrom metabolik seperti hipertensi, obesitas, resistensi insulin, tingkat HDL yang rendah dan kadar trigliserida yang tinggi.<sup>1,2</sup>

Mekanisme yang diduga menghubungkan obat-obatan antipsikotik atipikal dengan sindrom metabolik bersifat multifaktorial, dan kemungkinan termasuk interaksi dari dopamin, histamin, neuropeptida origenigenik (anabolik), reseptor adrenergik dan muskarinik, dan kegagalan homeostasis glukosa, serta interaksi keduanya

dengan modifikasi dan nonmodifabel. faktor risiko. Gaya hidup *sedentary* dan faktor risiko lainnya, seperti merokok dan pola makan yang buruk, mungkin berkontribusi, namun, agen antipsikotik atipikal menginduksi perubahan berat badan yang terutama bertanggung jawab untuk perubahan metabolisme glukosa. Terdapat juga beberapa bukti bahwa gangguan dalam metabolisme glukosa mungkin tidak tergantung pada adipositas, karena kelainan metabolisme glukosa dan lipid dapat terjadi tanpa penambahan berat badan.<sup>3</sup> Pada jurnal ini, dicari salah satu hasil dari penggunaan antipsikotik yang berkaitan dengan kejadian hiperglikemia.

## Isi

Diabetes mellitus adalah faktor risiko yang sangat kuat untuk morbiditas kardiovaskular, menjadi risiko yang setara dengan infark miokard. Meskipun digunakan secara luas, antipsikotik generasi kedua (APG-2), terutama olanzapine dan clozapine, telah dikaitkan dengan sindrom metabolik dan perkembangan diabetes tipe 2. Namun, risiko komplikasi metabolik berbeda dalam kelas antipsikotik generasi pertama (APG-1) dan APG-2, dengan APG-1 memiliki potensi yang tinggi dan APG-2 yang lebih baru, seperti aripiprazole dan ziprasidone, memiliki beban metabolisme yang lebih kecil dibandingkan dengan sisa obat antipsikotik lainnya.<sup>4</sup>

Meskipun antipsikotik atipikal dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien dengan skizofrenia, ada peningkatan kekhawatiran bahwa antipsikotik atipikal tampaknya memiliki risiko diabetogenik yang lebih kuat daripada antipsikotik konvensional. Hiperglikemia yang diinduksi oleh antipsikotik pertama kali dilaporkan pada tahun 1964 sehubungan dengan turunan fenotiazin. Serangkaian laporan kasus yang tidak terkontrol mengungkapkan bahwa hiperglikemia pada pasien skizofrenia dikaitkan dengan pengobatan antipsikotik. Setelah meninjau laporan yang meneliti hubungan antara hiperglikemia dan diabetes dan penggunaan antipsikotik, studi menemukan bahwa hubungan dengan clozapine diidentifikasi paling sering, diikuti oleh olanzapine.<sup>5</sup>

Kenaikan berat badan yang diinduksi antipsikotik dianggap sebagai jalur tidak langsung untuk pengembangan kejadian diabetes melalui penurunan resistensi insulin perifer karena penurunan sensitivitas insulin. Dari catatan, di samping jalur tidak langsung untuk pengembangan diabetes, setidaknya, penelitian dengan olanzapine dan clozapine telah menyarankan kemungkinan, efek buruk langsung pada gangguan homeostasis glukosa.<sup>6</sup>

Mekanisme untuk obesitas yang disebabkan oleh agen anti psikotik dianggap meningkatkan nafsu makan dan asupan makanan daripada mengurangi pengeluaran energi pada tahap awal perkembangan obesitas. Agen anti psikotik dapat bertindak sebagai antagonis pada reseptor serotonin 5-HT<sub>2C</sub>, histamin H<sub>1</sub>, dan dopamin D<sub>2</sub> untuk meningkatkan nafsu makan dan dengan demikian meningkatkan asupan makanan, yang mengarah pada obesitas. 5-HT<sub>2C</sub> dapat mempromosikan neuron *proopiomelanocortin anorexigenic* (POMC) untuk mengurangi nafsu makan. Olanzapine telah terbukti mengurangi ekspresi POMC pada tikus. Telah ditunjukkan bahwa penyumbatan reseptor H<sub>1</sub> adalah alasan utama untuk obesitas yang disebabkan oleh APD. APD memblokir reseptor H<sub>1</sub> dan dengan demikian mengaktifkan protein kinase teraktivasi (AMPK) hipotalamus 5 'AM, yang merangsang nafsu makan pada tikus. Sangat menarik bahwa histamin H<sub>1</sub> agonis (2- (3-trifluoromethylphenyl) histamin) mampu membalikkan peningkatan aktivasi AMPK hipotalamus dan hiperphagia yang diinduksi oleh olanzapine pada tikus.<sup>6</sup>

Obesitas terkait erat dengan diabetes melalui resistensi insulin dan proses inflamasi sistemik yang meningkatkan prevalensi diabetes terkait dengan peningkatan konsentrasi IL-6 pada pasien skizofrenia yang baru-baru ini menggunakan obat, terlepas dari indeks masa tubuh, jenis kelamin, usia dan faktor perancu lainnya. Saat ini ada indikasi kuat bahwa beberapa faktor kerentanan untuk skizofrenia, diabetes dan sindrom metabolik dibagi dan mungkin saling terkait. Bukti terakumulasi bahwa sistem monosit / makrofag yang diaktivasi secara menyimpang yang ditemukan pada pasien skizofrenia

adalah kunci untuk memahami penyakit ini. Sebelumnya terjadi monositosis dan profil ekspresi gen inflamasi yang diatur dalam sirkulasi monosit pasien skizofrenia yang melibatkan gen seperti IL-1b, TNF-a, IL-6, PTX3, CCL2 dan CCL4. Juga peningkatan konsentrasi serum sitokin dan kemokin ini telah dilaporkan pada pasien SZ. Diperkirakan bahwa senyawa-senyawa kekebalan yang diproduksi secara berlebihan ini mengacaukan otak sedemikian rupa sehingga pengaruh-pengaruh genetik dan lingkungan lainnya mampu memicu tanda-tanda dan gejala-gejala skizofrenia.<sup>5,7</sup>

Reseptor untuk sitokin inflamasi diekspresikan dalam berbagai inti otak dan melalui pemicunya, deregulasi neurotransmitter yang penting dan sistem perkembangan saraf juga diperkenalkan, dalam memfasilitasi pengembangan tanda dan gejala psikiatri. Pada pasien dengan obesitas, makrofag dalam jaringan adiposa berada dalam keadaan meradang kronis dan menghasilkan berbagai sitokin (pro-inflamasi) termasuk ICAM-1, CCL2, CCL4, IL-1b, TNF-a, IL-6, leptin, adiponectin, PAI-1. PAI-1 dianggap sebagai adipokine anti-fibrinolitik yang disintesis oleh makrofag dalam jaringan adiposa dan kadar PAI-1 dalam serum diketahui meningkat pada individu dengan obesitas. Peningkatan ekspresi PAI-1 yang menyertai obesitas abdominal adalah kelainan yang paling baik didokumentasikan terkait dengan metS. Menariknya, gen PAI diekspresikan berlebih dalam monosit pasien skizofrenia. Berkenaan dengan dislipidemia, penurunan kadar HDL berkorelasi dengan titik set inflamasi yang tinggi dari monosit dan makrofag. Inflamasi secara langsung tidak langsung proses resistensi insulin.<sup>7</sup>

Mekanisme lainnya yaitu agen anti psikotik telah terbukti menghambat aktivitas gen Akt dan karenanya menyebabkan resistensi insulin pada sel otot. Pada *myotubes*, olanzapine ditunjukkan untuk mengurangi kandungan glikogen dengan cara yang tergantung dosis dan waktu. Olanzapine mengurangi fosforilasi IRS-1 yang diinduksi-insulin dan menghapuskan pPI3K, pAkt, dan pGSK-3 yang diinduksi-insulin dalam proses kerja insulin pada sel, sementara amisulpride,

yang tidak menyebabkan diabetes, tidak menghasilkan perubahan di atas, menunjukkan pentingnya jalur insulin dalam anti psikotik- diabetes yang diinduksi. Olanzapine telah ditemukan untuk mengurangi fosforilasi reseptor faktor pertumbuhan seperti insulin (IGF-R) dan IRS1 yang distimulasi oleh insulin dalam sel-sel fibroblast tipe liar. Mekanisme ini telah dianggap sebagai membran yang diinduksi olanzapine terkait neuraminidase-3 mamalia (Neu3) dan pengurangan aktivitas sialidase Neu 1. Studi melaporkan bahwa Neu1 dan matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) dapat melakukan cross-talk dalam aliansi dengan neuromedin B G-protein coupled receptor (GPCR) untuk mempromosikan insulin.<sup>7</sup>

Pada Libscombe (2011), penggunaan obat antipsikotik saat ini dikaitkan dengan risiko hiperglikemia yang secara signifikan lebih tinggi, dibandingkan dengan tidak menggunakan dalam 180 hari sebelum tanggal indeks (aOR: 1,52; 95% CI: 1,07-2,17; p = 0,020). Risiko hiperglikemia meningkat untuk penggunaan saat ini baik atipikal (aOR: 1,44; 95% CI: 1,01-2,07; p = 0,046) dan tipikal (aOR: 2,86; 95% CI: 1,46-55,59; p = 0,0022) antipsikotik dan dua kali lipat lebih tinggi untuk penggunaan tipikal dibandingkan dengan agen antipsikotik atipikal (aOR: 1.99; 95% CI: 1.17–3.37).<sup>8</sup>

Selain mekanisme yang telah dibahas, terdapat kemungkinan bahwa obat anti psikotik memiliki efek tidak langsung dalam proses terjadinya disfungsi serta apoptosis sel beta pankreas. Agen anti psikotik dapat menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  secara langsung dan tidak langsung. Bukti pertama untuk kerusakan sel  $\beta$  yang diinduksi agen anti psikotik adalah dari studi resistensi insulin yang diinduksi olanzapine pada model anjing dibandingkan dengan diet tinggi lemak. Ditemukan bahwa tidak ada kompensasi sel  $\beta$  yang diharapkan untuk resistensi insulin yang diinduksi olanzapine. Hal ini berbeda dari resistensi insulin yang disebabkan oleh diet tinggi lemak yang menganugerahkan kompensasi sel  $\beta$ , menunjukkan bahwa olanzapine dapat menyebabkan kerusakan sel  $\beta$ . Clozapine dan olanzapine juga menurunkan sekresi insulin sel-  $\beta$  pada saat tahap

hiperglikemik, menunjukkan bahwa kerusakan sel- $\beta$  langsung disertai resistensi insulin yang diinduksi oleh clozapine dan olanzapine. Olanzapine dan clozapine telah terbukti mengurangi sekresi insulin dalam sel-sel islet. Di pulau islet tikus yang terisolasi, olanzapine dan clozapine menghambat sekresi insulin yang diinduksi kolinergik, tetapi risperidone dan ziprasidone tidak. Hasil ini dapat menjelaskan fakta bahwa diabetes adalah umum pada pasien yang diobati dengan clozapine dan olanzapine karena kerusakan sel  $\beta$  dapat mempercepat perkembangan diabetes dari resistensi insulin.<sup>6</sup>

Reseptor muskarinik M3 adalah reseptor muskarinik utama yang ada pada sel  $\beta$  pankreas. Reseptor ini memainkan peran penting dalam mempertahankan pelepasan insulin yang tepat dan homeostasis glukosa secara in vitro. Gangguan toleransi glukosa dan pengurangan sekresi insulin ditemukan pada tikus yang tidak memiliki reseptor muskarinik M3 dalam sel  $\beta$  pankreas dan telah disarankan bahwa antagonisme dari reseptor M3 sel- $\beta$  dapat meningkatkan risiko hiperglikemia dan diabetes pada manusia. Telah ditemukan bahwa in vitro konsentrasi rendah olanzapine dan clozapine menghambat sekresi insulin yang diinduksi cholinergic dengan menghalangi aktivitas reseptor M3 muskarinik. Banyak penulis berpendapat bahwa afinitas ikatan M3 yang tinggi dapat memiliki efek diabetogenik. Bahkan, afinitas M3 bahkan dianggap sebagai prediktor terbaik dari diabetes yang diinduksi antipsikotik. Olanzapine memiliki afinitas pengikatan tertinggi dengan reseptor M3 di antara antipsikotik atipikal lainnya, dan memiliki profil pengikatan reseptor yang sangat luas seperti Histaminergic H1, Serotonergic 5-HT2C, Adrenergic  $\alpha$ 2 dan M3. Mungkin bukan hanya salah satu dari jalur ini yang bertanggung jawab atas efek pada homeostasis insulin-glukosa. lebih mungkin ini dan jalur lain yang mungkin juga, tumpang tindih dan meningkatkan satu sama lain.<sup>9</sup>

Agen anti psikotik juga telah dikaitkan dengan peningkatan apoptosis sel-  $\beta$ , yang menyebabkan massa lebih rendah dan dengan demikian menurunkan sekresi insulin. Ozasa *et al.* menunjukkan bahwa APD dapat

bertindak langsung pada sel  $\beta$  untuk menyebabkan apoptosis. Oleh karena itu, massa sel  $\beta$  berkurang, yang menyebabkan penurunan sekresi insulin. Clozapine juga terbukti merusak sel- $\beta$  yang menyebabkan diabetes. Efek kerusakan sel  $\beta$  yang diinduksi APD dapat dimediasi oleh jalur apoptosis mitokondria. Jalur ini diatur oleh protein proapoptotik seperti Bak, Bax, Bid, Bim, promotor kematian terkait Bcl (BAD), Noxa, dan PUMA. Itu juga diatur oleh protein antiapoptotik seperti Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, dan A1. Rasio perubahan protein proapoptotik terhadap protein antiapoptosis dapat menyebabkan pelepasan sitokrom c, yang menghasilkan promosi pembentukan apaf aktif (faktor pengaktif protease apoptosis)/kompleks caspase-9 (*apoptosome*), yang mengarah pada aktivasi caspase-3 dan apoptosis. Penurunan sekresi insulin yang disebabkan oleh APD juga bisa dimediasi oleh ATP. ATP terutama diproduksi di mitokondria dan diketahui mengatur sekresi insulin. Dalam kondisi fisiologis, metabolisme glukosa meningkatkan produksi ATP. Akumulasi ATP dalam sel- $\beta$  mengarah pada penutupan saluran KATP dan pembukaan saluran  $\text{Ca}^{2+}$  yang bergantung pada tegangan, menghasilkan masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  untuk memicu sekresi insulin (Seino, 2012). Telah ditunjukkan bahwa pengobatan sel-sel responsif insulin dengan clozapine mengurangi produksi ATP. Ada kemungkinan bahwa APD juga mempengaruhi produksi ATP dalam sel  $\beta$ .<sup>6,10</sup>

### Ringkasan

Pasien skizofrenia rentan mengalami gangguan kardiovaskular serta metabolik salah satunya adalah diabetes mellitus. Hal ini dapat terjadi akibat faktor rawat diri yang kurang baik pada pasien, selain itu penggunaan obat anti psikotik memiliki peran dalam terjadinya diabetes mellitus secara langsung maupun tidak langsung.

### Simpulan

Penggunaan obat anti psikotik pada pasien skizofrenia dapat mengakibatkan terjadinya diabetes mellitus, baik secara langsung maupun secara tidak langsung.

### Daftar Pustaka

1. Gupta A, Dadheech G, Yadav D. Metabolic Issues in Schizophrenic Patients Receiving Antipsychotic Treatment. *Ind J Clin Biochem.* 2014; 29(2): 196–201.
2. Zhang Y, Liu Y, Su Y, You Y, Ma Y, Yang G, dkk. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose : a network. *BMC Psychiatry.* 2017; 17(373): 1–9.
3. Riordan HJ, Antonini P, & Murphy MF. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia : Am Health Drug Benefits. 2011; 4(5): 292–302.
4. Nielsen J, Skadhede S, & Correll CU. Antipsychotics Associated with the Development of Type 2 Diabetes in Antipsychotic-Naive Schizophrenia Patients. *Neuropsychopharmacology.* 2010; (35): 1997–2004.
5. Okumura Y, Ito H, Kobayashi M, Mayahara K, Matsumoto Y, & Hirakawa J. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia : A nationwide retrospective cohort study. *Schizophrenia Research.* 2010; 119(1–3): 145–152.
6. Chen J, Huang X, Shao R, Chen C, & Deng C. Molecular Mechanisms of Antipsychotic Drug-Induced Diabetes. 2017; 11(November): 1–12.
7. Beumer W, Drexhage RC, Wit H De, Versnel MA, Drexhage HA, & Cohen D. Increased level of serum cytokines , chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37(12): 1901–1911.
8. Lipscombe LL Sc M, Linda E L, Gill SS Sc M, Herrmann N, Rochon PA. Antipsychotic Drugs and the Risk of Hyperglycemia in Older Adults Without Diabetes : A Population-Based Observational Study. 2011; (December): 1026–1033.
9. Nakamura M, Nagamine T. Severe Hyperglycemia Induced by Olanzapine was Improved with a Recovery of Insulin Secretion after Switching to Risperidone

- and Introducing Insulin Therapy. *Internal Medicine*. 2010; 49(0): 2635–2637.
10. Ozasa R, Okada T, Nandanaka S, Nagamine T, Zyryanova A, Harding H, dkk. The Antipsychotic Olanzapine Induces Apoptosis in Insulin-secreting Pancreatic  $\beta$  Cells by Blocking PERK-mediated Translational Attenuation. *Cell Structure and Function*. 2013; 38(0): 183–195.