



**I GUSTI AYU EKA ARIRAHMAYANTI<sup>1</sup>, I GUSTI AYU INDAH ARDANI<sup>2</sup>,  
MUHAMAD SUHARDI<sup>3</sup>**

<sup>1,2</sup>Psychiatric Department Udayana University Hospital, Bali, Indonesia, <sup>3</sup>Universitas  
Pendidikan Mandalika  
e-mail: [gustiayu@gmail.com](mailto:gustiayu@gmail.com)

### **ABSTRAK**

Angka prevalensi individu penderita skizofrenia dan gangguan skizoafektif mempunyai risiko lebih dari dua kali lipat mengalami diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dibandingkan populasi umum. Orang dengan spektrum skizofrenia secara genetik cenderung mengalami diabetes tipe II disertai peningkatan berat badan sebagai efek samping pengobatan merupakan faktor risiko berkembangnya diabetes tipe 2 yang akan memperburuk luaran medis dan tingkat mortalitas. Tinjauan literatur ini melibatkan 21 literatur jurnal dan buku 10 tahun terakhir mengenai skizoafektif dengan komorbiditas diabetes melitus. Sumber data yang berbeda dan metode pencarian literatur manual digunakan untuk menemukan artikel yang berkaitan. Peningkatan komorbid DM pada skizoafektif berkaitan dengan disfungsi mitokondria, adanya gen kerentanan bersama, serta efek samping terapi. Protein fungsional yang ditranslasi dari gen kerentanan genetik bersama diketahui mengatur perkembangan saraf di otak dan insulin di pankreas melalui beberapa kaskade utama. Quetiapine, Ziprasidone, aripiprazole, dan lurasidone memiliki profil risiko metabolik yang lebih rendah. Olanzapine, clozapine dan valproat merupakan kelompok risiko tinggi terjadinya gangguan metabolisme. Risiko DM jauh lebih rendah dikaitkan dengan monoterapi litium, lamotrigin, oxcarbazepine dan bupropion, terapi kelas tunggal inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI) dan beberapa kombinasi obat yang mengandung bupropion dan SSRI. Penggunaan antipsikotik yang rasional, pemantauan metabolik serta modifikasi farmakologis dan gaya hidup juga dapat dilakukan untuk mengurangi risiko DM. Psikosis merupakan faktor risiko yang diketahui meningkatkan sindrom metabolik. Adanya gen kerentanan bersama antara skizofrenia dan DM, disfungsi mitokondria, efek samping pengobatan antipsikotik, antidepresan, penstabil suasana hati berperan dalam hal tersebut.

**Kata kunci:** Skizoafektif, Diabetes Melitus, Obesitas, Sindrom Metabolik

### **ABSTRACT**

The prevalence rate is that individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder have more than twice the risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) compared to the general population. People on the schizophrenia spectrum are genetically predisposed to type II diabetes, accompanied by weight gain as a side effect of treatment, which is a risk factor for developing type 2 diabetes, which will worsen medical outcomes and mortality rates. This literature review involves 21 journal and book literature from the last 10 years regarding schizoaffective with comorbid diabetes mellitus. Different data sources and manual literature search methods were used to find related articles. The increase in comorbid DM in schizoaffective is related to mitochondrial dysfunction, the presence of shared susceptibility genes, and side effects of therapy. Functional proteins translated from shared genetic susceptibility genes are known to regulate neuronal development in the brain and insulin in the pancreas through several key cascades. Quetiapine, Ziprasidone, aripiprazole, and lurasidone have a lower metabolic risk profile. Olanzapine, clozapine and valproate are a high risk group for metabolic disorders. A much lower risk of DM was associated with lithium, lamotrigine, Copyright (c) 2024 KNOWLEDGE : Jurnal Inovasi Hasil Penelitian dan Pengembangan

oxcarbazepine and bupropion monotherapy, single class selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) therapy and some drug combinations containing bupropion and SSRIs. Rational use of antipsychotics, metabolic monitoring and pharmacological and lifestyle modifications can also be carried out to reduce the risk of DM. Psychosis is a known risk factor for increasing metabolic syndrome. The existence of shared susceptibility genes between schizophrenia and DM, mitochondrial dysfunction, side effects of antipsychotic medication, antidepressants, mood stabilizers play a role in this.

**Key words:** Schizoaffective, Diabetes Mellitus, Obesity, Metabolic Syndrome

## **PENDAHULUAN**

Komorbiditas merupakan tantangan pengobatan bagi layanan kesehatan dimana pasien dengan komorbiditas sering kali menerima perawatan yang tidak efektif. Akibatnya, munculnya beberapa kondisi kronis dikaitkan dengan peningkatan pasien mengalami disabilitas, penurunan kualitas hidup, dan peningkatan risiko kematian (Ward & Druss, 2015). Salah satu contoh dari fenomena ini adalah gangguan skizoafektif dengan komorbid diabetes mellitus. Tren diabetes melitus yang meningkat disertai dengan munculnya beberapa kasus atrofi frontotemporal dan gangguan kognitif juga telah dilaporkan pada pasien dewasa muda dengan skizoafektif dan DM tipe 2 (Bai et al., 2019; Kementerian Kesehatan RI, 2023).

Individu dengan psikosis dan diabetes seringkali menerima pengobatan yang tidak efisien dan efektif seperti kelompok komorbiditas lainnya sehingga mengakibatkan luaran medis yang buruk termasuk kematian dini (Chwastiak et al., 2015; Ward & Druss, 2015). Ketoasidosis diabetik (DKA) merupakan salah satu kondisi darurat pada diabetes melitus tipe 2 yang biasanya muncul pada individu yang sudah diterapi dengan insulin (misalnya dosis yang terlewat atau tidak adekuat) atau terkait dengan penggunaan obat-obatan tertentu seperti glukokortikoid, antipsikotik generasi kedua, atau penghambat kotransporter natrium-glukosa (American Diabetes Association, 2024).

Psikosis adalah faktor risiko yang diketahui terjadinya sindrom metabolik (MetS) (Mortimer et al., 2023). Angka kematian pasien dengan skizofrenia tinggi dengan harapan hidup lebih pendek 10 hingga 20 tahun disebabkan salah satunya karena gangguan metabolik seperti diabetes melitus tipe 2 (DMT2) (Mizuki et al., 2021). Individu yang menderita skizofrenia dan gangguan skizoafektif memiliki risiko yang lebih besar mengalami diabetes tipe II, dengan tingkat prevalensi mencapai lebih dari dua kali lipat dari populasi umum (Cimo et al., 2012).

Semua golongan obat psikotropika yang digunakan dalam pengobatan pasien dengan gangguan psikotik (antidepresan, *mood stabilizer*, dan antipsikotik) dapat menyebabkan kenaikan berat badan yang merupakan faktor risiko mengalami diabetes tipe 2 (Chwastiak et al., 2015; Mortimer et al., 2023). Sepertiga dari farmakoterapi yang diteliti, seperti sebagian besar rejimen yang mengandung antipsikotik memiliki risiko DM yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa obat (Nestsiarovich et al., 2020). Antipsikotik generasi kedua (SGA) memperburuk kelainan metabolik dan menyebabkan peningkatan risiko kenaikan berat badan yang berat, diabetes tipe 2, dan penyakit kardiovaskular sebanyak 3 kali lipat (Mortimer et al., 2023). Pemilihan obat menjadi tantangan karena di sisi lain tidak setiap individu memiliki respon terapeutik terhadap semua antipsikotik. Adanya komorbid dapat mengubah luaran penyakit dan prognosisnya sehingga perlu adanya *awareness* dan pengetahuan di kalangan praktisi terkait risiko DM pada pasien skizoafektif.

## **METODE**

Tinjauan literatur ini melibatkan 21 literatur jurnal dan buku 10 tahun terakhir mengenai skizoafektif dengan komorbiditas diabetes melitus. Sumber data yang berbeda dan metode pencarian literatur manual digunakan untuk menemukan artikel yang berkaitan.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **SKIZOAFEKTIF**

Gangguan skizoafektif terjadi pada 50-85% dari angka kejadian skizofrenia. Sebuah studi epidemiologi baru-baru ini di Finlandia menemukan bahwa 8.028 orang yang berusia minimal 30 tahun memiliki tingkat prevalensi seumur hidup sebesar 0,32% mengalami gangguan skizoafektif (dibandingkan dengan 0,87% untuk skizofrenia), yang mencakup 10,5% dari seluruh gangguan psikotik (Stone et al., 2020). Gangguan skizoafektif memiliki ciri-ciri skizofrenia dan gangguan mood. Perjalanan penyakit skizoafektif merupakan peralihan antara skizofrenia dan gangguan mood, dengan perjalanan penyakit dan prognosis yang lebih baik dibandingkan skizofrenia dan lebih buruk dibandingkan gangguan bipolar atau gangguan depresi berat (Boland et al., 2022).

Adanya komorbid dapat berbahaya karena dapat mengubah ekspresi penyakit dan prognosinya dan bahkan dapat mempengaruhi kualitas hidup dan fungsi pasien secara keseluruhan (Asgharzadeh et al., 2023). Faktor risiko kardiovaskular individu yang berkontribusi paling besar terhadap peningkatan risiko bagi penderita penyakit mental berat (SMI; gangguan bipolar, skizofrenia, atau gangguan skizoafektif) adalah peningkatan indeks massa tubuh dan merokok. Di antara subtype SMI, pasien dengan gangguan skizoafektif memiliki risiko kardiovaskular 30 tahun tertinggi. Faktor lain seperti peningkatan penggunaan alkohol, aktivitas fisik yang lebih rendah, status sosial ekonomi yang lebih buruk, dan pola makan yang tidak ideal juga berkontribusi terhadap kelebihan beban CVD pada pasien SMI (Rossom et al., 2022).

Manajemen gangguan skizoafektif sama dengan perawatan untuk skizofrenia dan gangguan afektif saja. Perawatan tipe bipolar mencakup obat antagonis dopamin (misalnya clozapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone, atau olanzapine), terutama jika ada gejala psikotik. Selain itu, obat untuk depresi unipolar, penstabil suasana hati (misalnya litium), atau antikonvulsan (misalnya valproat atau karbamazepin) dapat berguna pada kelompok ini (Stone et al., 2020).

Pada subtype depresi, pengobatan kombinasi mungkin juga lebih efektif daripada pengobatan tunggal. Namun, pengobatan antagonis dopamin saja mungkin lebih efisien jika gejala afektif (yaitu depresi) sebagian besar disebabkan oleh pengalaman akibat adanya kondisi psikotik dan kesulitan interpersonal, sosial, dan keuangan yang menyertainya. Dalam kasus ini, remediasi gejala psikotik juga dapat memperbaiki masalah afektif. Untuk kasus lain, yang mencakup depresi yang sulit disembuhkan dengan pengobatan, obat untuk psikosis dapat ditambah dengan penstabil suasana hati atau obat antidepresan. Selain itu, terapi elektrokonvulsif dapat mengurangi angka kematian pada pasien skizoafektif (Stone et al., 2020).

Antipsikotik memiliki pengaruh berbeda terhadap penambahan berat badan, dislipidemia, dan diabetes. Di antara antipsikotik generasi pertama, klorpromazin memiliki risiko tertinggi terhadap peningkatan berat badan dan risiko diabetes tipe 2. Risiko pertambahan berat badan rendah dengan antipsikotik generasi pertama potensi tinggi dan menengah (misalnya, perphenazine, fluphenazine, dan haloperidol) (Chwastiak et al., 2015).

Stabilitas psikiatri memerlukan penggunaan antipsikotik dengan risiko metabolik yang lebih tinggi, bahkan dalam jangka panjang dan meskipun terdapat gangguan metabolisme (Chwastiak et al., 2015). Penting untuk mempertimbangkan potensi risiko obat-obatan tersebut, seperti peningkatan toksisitas dan gangguan metabolik, dibandingkan dengan potensi manfaatnya. Clozapine, yang memiliki efikasi lebih baik untuk psikosis refrakter. Clozapine dan olanzapine diketahui memiliki risiko paling kecil menyebabkan tardive dyskinesia (TD),

dimana secara umum tardive dyskinesia dilaporkan terjadi sekitar 30% pada mereka yang memakai obat antipsikotik. Hal ini berkaitan dengan faktor risiko seperti usia lanjut, riwayat gejala ekstrapiramidal akut sebelumnya, diabetes mellitus, kerusakan struktural otak, merokok, dan penggunaan antipsikotik tipikal. Kedua obat antipsikotik ini telah digunakan dalam pengelolaan pasien psikosis yang telah mengalami TD. Namun, obat-obatan ini diketahui memperburuk status glikemik, yang membatasi penggunaannya pada pasien dengan diabetes bersamaan (Gowda et al., 2021).

### **DIABETES MELITUS**

Tren Diabetes Melitus (DM) pada penduduk usia  $\geq 15$  tahun berdasarkan diagnosis dokter meningkat (dari 2,0% menjadi 2,2%), demikian pula DM pada penduduk segala usia (dari 1,5% menjadi 1,7%) (Kementrian Kesehatan RI, 2023).

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diabetes diklasifikasikan secara konvensional ke dalam beberapa kategori klinis (misalnya diabetes tipe 1 atau tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan tipe spesifik lainnya yang disebabkan oleh penyebab lain, seperti penyebab genetik, kelainan eksokrin pankreas, dan obat-obatan). Diabetes tipe 1 disebabkan oleh kerusakan autoimun pada sel  $\beta$  pankreas. Diabetes tipe 2 mencakup individu yang umumnya mengalami defisiensi insulin relatif (bukan absolut) dan memiliki resistensi insulin perifer (yaitu penurunan respons biologis terhadap insulin). Etiologi spesifik diabetes tipe 2 tidak diketahui, penghancuran sel  $\beta$  secara autoimun tidak terjadi, dan individu tidak memiliki penyebab diabetes lainnya yang diketahui. Sebagian besar, namun tidak semua, penderita diabetes tipe 2 mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Kelebihan berat badan sendiri menyebabkan resistensi insulin pada tingkat tertentu (American Diabetes Association, 2024).

Ada beberapa pilihan obat untuk menurunkan glukosa dan bergantung pada kondisi individu masing-masing. Pengobatan diabetes pada pasien yang mengalami psikosis harus mengikuti pedoman pengobatan diabetes. Metformin merupakan salah satu obat lini pertama untuk semua pasien diabetes, termasuk penderita gangguan psikotik, kecuali terdapat kontraindikasi. Metformin bisa menjadi pilihan yang baik untuk pasien psikosis (terutama mereka yang kelebihan berat badan atau obesitas), karena tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin umumnya ditoleransi dengan baik, selain efek samping gastrointestinal sementara seperti dispepsia, yang dapat diminimalkan dengan pemberian dosis bersama makanan (Chwastiak et al., 2015). Metformin dapat digunakan sebagai obat dengan risiko kenaikan berat badan paling rendah (*weight neutral*). Selain metformin, agonis glukagon-like peptida-1 (GLP-1R), inhibitor sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2), dan inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) juga dapat digunakan (American Diabetes Association, 2024; Chwastiak et al., 2015). Obat-obatan yang tidak menyebabkan hipoglikemia merupakan pilihan yang lebih disukai untuk pasien dengan gangguan psikotik karena gejala kejiwaan dan faktor sosial dapat meningkatkan risiko hipoglikemia. Pengalaman episode hipoglikemik dengan sendirinya dapat mengurangi kepatuhan terhadap obat ini karena pasien berusaha menghindari hipoglikemia dengan mengonsumsi lebih sedikit obat atau tidak meminumnya sama sekali. Obat-obatan yang diketahui menyebabkan penambahan berat badan (termasuk sulfonilurea, glinid, thiazolidinediones, dan insulin) bukan obat lini kedua yang optimal untuk pasien ini, terutama bagi mereka yang mengalami obesitas (Chwastiak et al., 2015).

### **GANGGUAN SKIZOAFEKTIF DENGAN KOMORBID DIABETES MELLITUS**

Individu yang menderita skizofrenia dan gangguan skizoafektif mempunyai risiko lebih besar terkena diabetes tipe II, dengan tingkat prevalensi mencapai lebih dari dua kali lipat dibandingkan populasi umum, dengan kemungkinan diperkirakan antara dua dan lima kali lebih tinggi (Cimo et al., 2012; Ward & Druss, 2015). Prevalensi diabetes pada penderita psikosis



berkisar antara 1,26% hingga 50% di seluruh penelitian, dengan median 13%. Prevalensi diabetes umumnya lebih tinggi pada orang dengan gangguan psikotik dibandingkan dengan jenis gangguan mental lainnya (Ward & Druss, 2015).

Skizoafektif dan DM tipe 2 yang terjadi sejak dini disertai dengan pengobatan yang tidak teratur, dapat mengakibatkan atrofi otak ditambah dengan gangguan kognitif, sehingga menjadi penyebab utama resistensi pasien terhadap pengobatan dan luaran yang buruk (Mortimer et al., 2023). Beberapa kasus atrofi frontotemporal dan gangguan kognisi telah dilaporkan pada pasien dewasa muda dengan skizoafektif dan DM tipe 2 (Bai et al., 2019).

Peningkatan risiko diabetes tipe 2 pada penderita skizofrenia dapat disebabkan oleh faktor risiko genetik. Diabetes tipe 2 dan skizofrenia memiliki faktor risiko bersama dalam keluarga (Foley et al., 2016). Protein fungsional yang ditranslasi dari gen kerentanan genetik bersama diketahui mengatur perkembangan saraf di otak dan insulin di pankreas melalui beberapa kaskade utama. Di sisi lain, bahkan ketika analisis genetik dilakukan pada sejumlah besar pasien komorbiditas, hasilnya terkadang tidak konsisten, dan gen kerentanan memiliki risiko rendah atau sedang (Mizuki et al., 2021).

Kejadian diabetes mellitus tipe 2 pada pasien dengan spektrum skizofrenia sering terjadi secara epidemiologis karena efek samping terapi antipsikotik dan disfungsi kognitif pasien dengan spektrum skizofrenia berhubungan dengan pola hidup dan pola makan yang buruk, dan status sosial ekonomi yang rendah (Mizuki et al., 2021; Ward & Druss, 2015).

Psikosis diketahui merupakan faktor risiko terjadinya sindrom metabolik (MetS). Alur perkembangan metabolik dimulai dengan peningkatan nafsu makan dan penambahan berat badan, berkembang menjadi obesitas, resistensi insulin, dan dislipidemia dengan peningkatan kadar trigliserida puasa. Pada akhirnya, hiperinsulinemia berkembang menjadi kegagalan sel  $\beta$  pankreas, prediabetes, dan kemudian diabetes (Stahl, 2021).

Resistensi insulin akibat obat selain dapat disebabkan oleh efek tidak langsung dari obat melalui peningkatan berat badan/obesitas, dapat disebabkan dan/atau dari efek langsung terhadap produksi, transportasi dan kerja insulin, seperti penurunan sensitivitas dan penghancuran toksik sel  $\beta$  pankreas, yang diantagoniskan oleh insulin sentral dan reseptor asetilkolin M3 perifer dan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  yang diproduksi oleh adiposit (Nestsiarovich et al., 2020).

Risikonya bahkan lebih besar pada pasien yang memakai antipsikotik generasi kedua (SGA). Selain penambahan berat badan, antipsikotik generasi kedua dapat menyebabkan hiperglikemia pada pasien tanpa diabetes, dan memperburuk kontrol glikemik pada pasien diabetes. Ziprasidone, aripiprazole, dan lurasidone tampaknya memiliki profil risiko metabolik yang lebih rendah. Sebaliknya, olanzapine dan clozapine merupakan kelompok risiko tinggi terjadinya gangguan metabolisme karena memiliki efek samping meningkatkan berat badan (Chwastiak et al., 2015; Cimo et al., 2012).

Peningkatan berat badan yang terkait dengan beberapa agen disebabkan oleh aksi pada reseptor histamin H1 dan reseptor serotonin 5HT2C. Ketika reseptor ini dihambat, terutama pada saat yang bersamaan, pasien dapat mengalami kenaikan berat badan. Penambahan berat badan dapat menyebabkan obesitas, dan obesitas menjadi diabetes, sehingga tampaknya bahwa penambahan berat badan dapat menjelaskan semua komplikasi kardiometabolik lainnya yang terkait dengan pengobatan dengan obat-obatan psikosis yang memiliki risiko penambahan berat badan sedang atau tinggi. Hal ini mungkin benar, tetapi hanya sebagian, dan mungkin sebagian besar terjadi pada agen-agen yang memiliki sifat antihistamin yang kuat serta sifat antagonis 5HT2C yang kuat; terutama, clozapine, olanzapine, dan quetiapine, serta antidepresan mirtazapine (Stahl, 2021). Semua golongan obat psikotropika yang digunakan dalam pengobatan pasien dengan gangguan psikotik selain antipsikotik seperti antidepresan, penstabil

suasana hati dapat menyebabkan penambahan berat badan sebagai faktor risiko berkembangnya diabetes tipe 2 (Chwastiak et al., 2015).

SGA memperburuk kelainan metabolisme dan menyebabkan peningkatan risiko kenaikan berat badan, diabetes tipe 2, dan penyakit kardiovaskular sebesar 3 kali lipat pada pasien. SGA mengganggu pengambilan glukosa seluler di hati, mengganggu regulasi metabolisme glukosa dan asam lemak akibat disfungsi mitokondria yang menyebabkan akumulasi glukosa dan/atau lipid dan peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) yang menargetkan protein mitokondria. Hal ini mempengaruhi kompleks rantai transpor elektron (ETC) sehingga menyebabkan peningkatan adiposit, resistensi insulin dan aterosklerosis. Meskipun terdapat dugaan bahwa SGA dapat berinteraksi dengan berbagai proses yang mengganggu fungsi mitokondria, beberapa hasil bertentangan, serta gambaran yang jelas tentang bagaimana SGA berinteraksi dengan mitokondria pada tipe sel yang berbeda belum diteliti dengan baik (Mortimer et al., 2023).

Tampaknya ada mekanisme disfungsi metabolik lainnya selain peningkatan nafsu makan dan penambahan berat badan dari mekanisme yang diperantarai H1/5HT2C. Terjadi peningkatan cepat trigliserida puasa setelah inisiasi beberapa antagonis D2/5HT2A, dan penurunan cepat trigliserida puasa setelah penghentian obat tersebut, sangat menunjukkan bahwa mekanisme farmakologis yang tidak diketahui menyebabkan perubahan ini, meskipun hal ini masih bersifat spekulatif. Beberapa obat tampaknya memiliki mekanisme kedua ini (agen berisiko tinggi dan sedang) sementara yang lain tampaknya tidak memiliki mekanisme ini (agen berisiko rendah). Saat ini masih belum tahu reseptor apa itu, tetapi diduga sebagai reseptor "X" (Stahl, 2021).

Mayoritas rejimen pengobatan gangguan bipolar yang diteliti dikaitkan dengan peningkatan risiko timbulnya DM sebesar 1,07 – 2,37 kali lipat dibandingkan dengan tanpa obat (Nestsiarovich et al., 2020). Sebuah penelitian terbaru membandingkan rangkaian farmakoterapi gangguan bipolar terbesar hingga saat ini (102 obat dan kombinasi obat) terhadap risiko diabetes mellitus (DM). Farmakoterapi yang diberikan adalah litium, antikonvulsan penstabil suasana hati, antipsikotik, dan antidepresan (monoterapi dan polifarmasi). Sepertiga dari farmakoterapi yang diteliti, termasuk sebagian besar rejimen yang mengandung antipsikotik, memiliki risiko DM yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa obat. Risiko DM yang jauh lebih rendah dikaitkan dengan monoterapi litium, lamotrigin, oxcarbazepine dan bupropion, terapi tunggal inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI) dan beberapa kombinasi obat yang mengandung bupropion dan SSRI, tidak seperti studi keamanan komparatif sebelumnya, yang berfokus pada beberapa monoterapi. Risiko kenaikan berat badan yang bergantung pada lithium dijelaskan dalam beberapa penelitian, dan diyakini disebabkan oleh peningkatan nafsu makan, hipotiroidisme, dan diabetes insipidus nefrogenik dengan peningkatan rasa haus. Data tentang pengaruh litium pada metabolisme glukosa masih bertentangan. Beberapa penelitian lanjutan pada pasien psikiatri gagal menunjukkan hubungan yang signifikan antara penggunaan litium dengan konsentrasi glukosa dan insulin plasma (Nestsiarovich et al., 2020).

Telah dihipotesiskan bahwa litium mengurangi risiko DM melalui penghambatan glikogen sintase kinase-3 (GSK-3), yang menurunkan aktivitas glikogen sintase dan mengurangi inflamasi pankreas. Penelitian pada hewan menemukan bahwa litium memiliki efek perlindungan pada sel beta di pankreas dan memfasilitasi penyerapan glukosa di otot rangka (Rohde et al., 2023). Hubungan litium, lamotrigin, oxcarbazepine, dan bupropion dengan risiko DM yang lebih rendah juga dapat dijelaskan oleh efektivitas terapeutiknya yang relatif tinggi, mengurangi sikap apatis pasien dan gaya hidup yang tidak banyak bergerak, dan/atau mencegah efek pelepasan kortisol dari tekanan/emosi negatif. Risiko yang lebih

rendah juga dapat dijelaskan oleh profil metabolisme yang lebih aman, dengan lebih kecil perubahan jalur biokimia glukosa (Nestsiarovich et al., 2020).

Asam valproat meningkatkan risiko sindrom ovarium polikistik, yang berhubungan dengan resistensi insulin dan diabetes tipe 2 (Chwastiak et al., 2015). Rohde menemukan bahwa pengobatan dengan valproate dan antipsikotik—tetapi tidak dengan litium dan lamotrigin—dikaitkan dengan peningkatan risiko DM pada kelompok pasien gangguan bipolar (Rohde et al., 2023). Mekanisme yang tepat tentang bagaimana asam valproat (VPA) menyebabkan diabetes melitus belum jelas. Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa VPA dapat menyebabkan resistensi insulin dan hiperinsulinemia melalui mekanisme berikut (Shnayder et al., 2023):

- **Stres oksidatif, peradangan, dan stres retikulum endoplasma:** Hal-hal ini dapat berkontribusi terhadap resistensi insulin.
- **Ekspresi gen CEBP Alpha dan SOCS-3:** Gen-gen ini terlibat dalam perkembangan resistensi insulin.
- **Perubahan histopatologis:** VPA dapat menyebabkan perubahan histopatologis pada pankreas dan hati.
- **Sekresi insulin:** Paparan VPA dalam jangka panjang dapat meningkatkan sekresi insulin.

Beberapa penelitian juga menemukan bahwa VPA dapat memberikan efek yang menguntungkan pada diabetes melitus tipe 2 (T2DM) dan komplikasinya. Misalnya, VPA dapat menghambat glukoneogenesis, mengurangi kadar glukosa, mengurangi akumulasi lemak hati, dan melindungi sel beta dari stres retikulum endoplasma dan apoptosis (Khan et al., 2016).

Literatur terkini yang menilai pengelolaan diabetes tipe II pada individu dengan skizofrenia dan gangguan skizoafektif menunjukkan bahwa ada sejumlah taktik yang digunakan untuk mengelola kadar glukosa darah. Salah satu yang menarik perhatian adalah penggantian obat antipsikotik yang diresepkan. Namun, pendekatan pengobatan ini menimbulkan tantangan karena individu dengan skizofrenia dapat mengalami kekambuhan gejala psikotik atau depresi selama masa transisi antar pengobatan. Selain itu, tidak setiap individu memiliki respon terapeutik terhadap semua antipsikotik (Cimo et al., 2012).

Pilihan antipsikotik yang berisiko rendah harus dipertimbangkan secara kuat pada pasien yang belum pernah menggunakan antipsikotik pada episode pertama psikosis karena skizofrenia adalah penyakit di mana sebagian besar pasien akan mengalami paparan selama hidup mereka. Semua antipsikotik tampaknya sama efektifnya untuk pasien ini. Pada semua pasien yang memerlukan pengobatan berkelanjutan, pertimbangan risiko-manfaat antipsikotik harus mencakup tidak hanya efikasi, tetapi juga risiko jangka panjang berupa penambahan berat badan dan gangguan metabolisme (Chwastiak et al., 2015). Psikiater harus memantau beberapa indikator kesehatan, seperti BMI, glukosa darah puasa, dan profil lipid karena efek antipsikotik generasi kedua terhadap metabolisme insulin. Psikiater harus menimbang berat badan pasien dan menghitung BMI mereka untuk setiap kunjungan selama minimal 6 bulan setelah penggantian obat (Boland et al., 2022).

Pengamatan ini harus meningkatkan kesadaran di kalangan praktisi tentang kemungkinan perubahan metabolisme glukosa pada pasien skizoafektif, tidak hanya pada mereka yang diobati dengan SGA, tetapi juga pada pasien yang diobati dengan FGA, dan kombinasi multi-obat yang mengandung Monoterapi asenapine dan antidepresan. Monoterapi asenapine merupakan salah satu antipsikotik pemicu penambahan berat badan risiko menengah bersama dengan quetiapine dan risperidone (Nestsiarovich et al., 2020).

Selain pemantauan terapi, keberhasilan intervensi pola makan dan gaya hidup untuk mencegah atau mengelola diabetes tipe II pada individu dengan dan tanpa gangguan skizofrenia atau skizoafektif telah didokumentasikan dalam literatur. Sebuah penelitian melakukan

intervensi gaya hidup selama 12 bulan yang menggabungkan pola makan dan aktivitas fisik pada pasien skizofrenia dan gangguan skizoafektif. Temuannya mencakup penurunan berat badan dan BMI, peningkatan pengetahuan gizi, dan peningkatan kadar HbA1c, sehingga meminimalkan risiko pengembangan diabetes tipe II (Cimo et al., 2012).

Intervensi modifikasi gaya hidup tampaknya efektif dalam mendorong penurunan berat badan pada pasien rawat jalan penderita skizofrenia yang menderita diabetes. Intervensi gaya hidup setiap minggu selama 6 bulan, yang menggabungkan pendidikan psiko di samping komponen kognitif dan perilaku, mendorong penurunan berat badan dan meningkatkan pengetahuan diabetes pada sampel 64 orang dewasa yang berusia lebih dari 40 tahun (usia rata-rata 54,8 tahun) dengan skizofrenia. Penurunan berat badan dan peningkatan pengetahuan dipertahankan pada masa *follow up* 6 bulan. Tidak ada perubahan signifikan pada A1c pada peserta yang menerima intervensi, namun peserta memiliki pengendalian penyakit diabetes yang baik pada awal. Intervensi gaya hidup untuk orang dewasa penderita diabetes di ruang rawat inap psikiatri juga menunjukkan keberhasilan yang serupa (Chwastiak et al., 2015).

Pencegahan diabetes dan morbiditas metabolik lainnya penting untuk pengelolaan pasien yang menggunakan obat antipsikotik. Semua antipsikotik harus dipandang sebagai faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang berkontribusi terhadap risiko pasien terkena sindrom metabolik dan diabetes. Penggunaan antipsikotik yang rasional mengacu pada: menahan diri dari penggunaan antipsikotik di luar indikasi ketika terdapat alternatif yang netral secara metabolik, memulai dengan obat yang memiliki risiko metabolik lebih rendah ketika pengobatan antipsikotik diperlukan, mengganti antipsikotik atau menambahkan metformin ketika timbul komplikasi metabolik, dan menghindari atau mengurangi polifarmasi antipsikotik jika memungkinkan. Pemantauan metabolik diperlukan untuk semua pasien yang diberi antipsikotik, sehingga penyesuaian pengobatan dapat dilakukan tepat waktu jika gangguan metabolisme berkembang untuk mencegah diabetes. Modifikasi farmakologis dan gaya hidup digunakan untuk mengurangi risiko diabetes. Skrining rutin dan pemantauan berat badan serta indikator morbiditas kardiovaskular dan metabolik diperlukan pada pasien dengan skizofrenia atau psikosis, atau pasien yang diberi obat antipsikotik generasi kedua (Chwastiak et al., 2015). Tes toleransi glukosa oral (OGTT) lebih unggul daripada skrining HbA1c dalam mendeteksi preDM dan DM secara dini pada pasien skizofrenia, skizoafektif, atau gangguan bipolar yang menerima SGA. Pasien yang diidentifikasi dengan preDM/DM melalui skrining oGTT atau HbA1c resisten terhadap insulin dan memiliki denyut nadi yang lebih tinggi (Miedlich et al., 2024).

Bukti klinis yang cukup telah didokumentasikan untuk menunjukkan bahwa penambahan metformin pada antipsikotik dapat ditoleransi dengan baik dan dapat mengurangi penambahan berat badan akibat antipsikotik dan meningkatkan resistensi insulin, setidaknya dalam jangka pendek. Namun, belum ada penelitian jangka panjang yang meneliti titik akhir klinis (misalnya perkembangan diabetes) dan rasio risiko-manfaat jangka panjang (Chwastiak et al., 2015).

## **KESIMPULAN**

Psikosis merupakan faktor risiko yang diketahui mengembangkan sindrom metabolik. Antipsikotik generasi kedua memperburuk gangguan metabolisme dan menyebabkan peningkatan risiko kenaikan berat badan yang berat, diabetes tipe 2, dan penyakit kardiovaskular sebesar 3 kali lipat pada pasien. Beberapa bukti menunjukkan adanya hubungan dengan disfungsi mitokondria dan adanya gen kerentanan bersama antara skizofrenia dan DMT2 dimana protein translasi mengatur perkembangan saraf di otak dan insulin di pankreas melalui beberapa kaskade utama. Di sisi lain, ketika analisis genetik dilakukan pada sejumlah



besar pasien komorbiditas, hasilnya terkadang tidak konsisten, dan gen kerentanan mungkin hanya memiliki risiko rendah atau sedang.

Semua golongan obat psikotropika yang digunakan dalam pengobatan pasien dengan gangguan psikotik selain antipsikotik seperti antidepresan, penstabil suasana hati dapat menyebabkan penambahan berat badan yang merupakan faktor risiko berkembangnya diabetes tipe 2 karena antipsikotik menyebabkan penambahan berat badan sebagai efek samping dan disfungsi kognitif pasien dengan spektrum skizofrenia. Ziprasidone, aripiprazole, dan lurasidone tampaknya memiliki profil risiko metabolik yang lebih rendah. Sebaliknya, olanzapine dan clozapine merupakan kelompok risiko tinggi terjadinya gangguan metabolisme. Quetiapine memiliki potensi yang lebih kecil untuk memperburuk status glikemik.

Risiko DM yang jauh lebih rendah dikaitkan dengan monoterapi litium, lamotrigin, oxcarbazepine dan bupropion, terapi kelas tunggal inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI) dan beberapa kombinasi obat yang mengandung bupropion dan SSRI, tidak seperti studi keamanan komparatif sebelumnya, yang berfokus pada beberapa monoterapi. Pengobatan dengan valproate dan antipsikotik—tetapi tidak dengan litium dan lamotrigin—dikaitkan dengan peningkatan risiko DM pada kelompok pasien gangguan bipolar.

Pencegahan diabetes dan morbiditas metabolik lainnya penting untuk pengelolaan pasien yang menggunakan obat antipsikotik. Semua antipsikotik harus dipandang sebagai faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang berkontribusi terhadap risiko pasien terkena sindrom metabolik dan diabetes. Penggunaan antipsikotik yang rasional, pemantauan metabolik diperlukan untuk semua pasien yang diberi antipsikotik, serta modifikasi farmakologis dan gaya hidup juga dapat dilakukan untuk mengurangi risiko diabetes.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

- American Diabetes Association. (2024). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(January), S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- Asgharzadeh, M., Bouali, W., Khouadja, S., Ben Soussia, R., Younes, S., & Zarrouk, L. (2023). Impact of Somatic and Addictive Comorbidities on the Quality of Life of Patients With Schizoaffective Disorder: A cross-sectional study. *European Psychiatry*, 66(S1), S128–S128. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.333>
- Bai, Y., Yin, M., Zeng, Z., Liang, J., & Yang, H. (2019). Schizoaffective disorder comorbid with type 2 diabetes mellitus accompanied by frontotemporal atrophy and impaired cognition A CARE compliant case report. *Medicine (United States)*, 98(16), 23–26. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015292>
- Boland, R. J., Verduin, M. L., & Ruiz, P. (2022). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry* (12nd ed.). Wolter Kluwer.
- Chwastiak, L. A., Freudenreich, O., Tek, C., McKibbin, C., Han, J., McCarron, R., & Wisse, B. (2015). Clinical management of comorbid diabetes and psychotic disorders. *The Lancet Psychiatry*, 2(5), 465–476. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00105-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00105-4)
- Cimo, A., Stergiopoulos, E., Cheng, C., Bonato, S., & Dewa, C. S. (2012). Effective lifestyle interventions to improve type II diabetes self-management for those with schizophrenia or schizoaffective disorder: A systematic review. *BMC Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-24>
- Foley, D. L., Mackinnon, A., Morgan, V. A., Watts, G. F., Castle, D. J., Waterreus, A., & Galletly, C. A. (2016). Common familial risk factors for schizophrenia and diabetes mellitus. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(5), 488–494.

- Gowda, S. M., Madhupreetha, S., & KG, V. K. (2021). Quetiapine for the Management of Tardive Dyskinesia in Schizoaffective Disorder Comorbid With Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, 23(1). <https://doi.org/10.4088/PCC.20102618>
- Kementrian Kesehatan RI. (2023). *Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023* (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes) (ed.)). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes).
- Khan, S., Kumar, S., & Jena, G. (2016). Valproic acid reduces insulin-resistance, fat deposition and FOXO1-mediated gluconeogenesis in type-2 diabetic rat. *Biochimie*, 125, 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.02.014>
- Miedlich, S. U., Sahay, P., Olivares, T. E., Lamberti, J. S., Morse, D. S., Brazill, K. P., Chhabra, K. H., & Bainbridge, L. (2024). Lifestyle and mood correlates of cardiometabolic risk in people with serious mental illness on second-generation antipsychotic medications. *PLOS ONE*, 19(8), e0306798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0306798>
- Mizuki, Y., Sakamoto, S., Okahisa, Y., Yada, Y., Hashimoto, N., Takaki, M., & Yamada, N. (2021). Mechanisms Underlying the Comorbidity of Schizophrenia and Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(5), 367–382. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa097>
- Mortimer, K. R. H., Katshu, M. Z. U. H., & Chakrabarti, L. (2023). Second-generation antipsychotics and metabolic syndrome: a role for mitochondria. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1257460>
- Nestsiarovich, A., Kerner, B., Mazurie, A. J., Cannon, D. C., Hurwitz, N. G., Zhu, Y., Nelson, S. J., Oprea, T. I., Crisanti, A. S., Tohen, M., Perkins, D. J., & Lambert, C. G. (2020). Diabetes mellitus risk for 102 drugs and drug combinations used in patients with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 112, 104511. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104511>
- Rohde, C., Köhler-Forsberg, O., Nierenberg, A. A., & Østergaard, S. D. (2023). Pharmacological treatment of bipolar disorder and risk of diabetes mellitus: A nationwide study of 30,451 patients. *Bipolar Disorders*, 25(4), 323–334. <https://doi.org/10.1111/bdi.13308>
- Rossom, R. C., Hooker, S. A., O'Connor, P. J., Crain, A. L., & Sperl-Hillen, J. M. (2022). Cardiovascular Risk for Patients With and Without Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, or Bipolar Disorder. *Journal of the American Heart Association*, 11(6). <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021444>
- Sadock, B. (2021). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (2 Volume Set): 9780781768993: Medicine & Health Science Books* (V. A. Sadock & P. Ruiz (eds.); Vol. 2). Wolter Kluwer.
- Shnayder, N. A., Grechkina, V. V., Trefilova, V. V., Efremov, I. S., Dontceva, E. A., Narodova, E. A., Petrova, M. M., Soloveva, I. A., Tepnadze, L. E., Reznichenko, P. A., Al-Zamil, M., Altynbekova, G. I., Strelnik, A. I., & Nasyrova, R. F. (2023). Valproate-Induced Metabolic Syndrome. *Biomedicines*, 11(5), 1499. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051499>
- Stahl, S. M. (2021). Stahl's Essential Psychopharmacology. In S. M. Stahl, M. M. Grady, & N. Muntner (Eds.), *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (Fifth). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781108975292>
- Stone, W. S., Faraone, S. V., & T., M. T. (2020). Schizoaffective and schizotypal disorders/
- Copyright (c) 2024 KNOWLEDGE : Jurnal Inovasi Hasil Penelitian dan Pengembangan

acute and transient psychotic disorders. In J. R. Geddes, N. C. Andreasen, & G. M. Goodwin (Eds.), *New Oxford of Textbook Psychiatry* (Third, pp. 609–618). Oxford University Press.

Ward, M., & Druss, B. (2015). The epidemiology of diabetes in psychotic disorders. *The Lancet Psychiatry*, 2(5), 431–451. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00007-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00007-3)