

Aspek Psikoendokrinoneuroimunologi pada Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 2

Ariana Setiani,* Gusti Ayu Maharatih,**
Supriyanto Kartodarsono***

*Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

**Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa, RSUD DR Moewardi, Surakarta

***Divisi Endokrin Metabolik Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD DR Moewardi, Surakarta

Pendahuluan

Diabetes mellitus tipe 2 (DM 2) merupakan penyakit kronis yang berisiko komplikasi pada berbagai organ. Mekanisme gangguan regulasi glukosa diketahui sebagai proses kompleks yang melibatkan sebelas elemen penting (*egregious eleven*) meliputi kegagalan sel β -pankreas, efek inkretin, disfungsi sel α -pankreas, sel lemak, hepar, otak, kolon, usus halus, ginjal, lambung, serta sistem imun.^{1,2} Pasien DM 2 mengalami peningkatan risiko depresi.³ Sebaliknya, individu dengan gangguan psikologis meliputi stres, cemas dan depresi dinyatakan lebih rentan terhadap gangguan metabolisme glukosa.^{4,5}

Distres Psikis sebagai Faktor Risiko Gangguan Regulasi Glukosa

Sebuah studi *cohort prospective* menunjukkan bahwa distres psikis berkaitan dengan insiden DM 2.⁶ Peningkatan risiko ini bahkan terjadi sejak awal kehidupan. Anak dengan riwayat mengalami penganiayaan, kekerasan (verbal maupun fisik), pengabaian kebutuhan dasar dan emosional, tinggal dengan pengasuh yang memiliki gangguan kejiwaan,

riwayat masuk penjara atau penggunaan zat, serta disfungsi keluarga atau perpisahan orang tua cenderung lebih berisiko DM 2 pada masa dewasa.⁷

Kecemasan, dan depresi dapat menyebabkan peningkatan risiko DM 2,⁸ penurunan kepatuhan terapi,⁹ perburukan kontrol glikemik serta peningkatan risiko komplikasi.^{10,11}

Patologi Metabolisme Glukosa Memicu Munculnya Gangguan Psikis

Prevalensi kecemasan, depresi, dan stres pada pasien DM 2 lebih tinggi dibandingkan populasi sehat yakni sebesar 38,3%; 33,8%; dan 25,5%.¹² Hal ini berkaitan dengan ketakutan akan komplikasi, telah mengalami disfungsi seksual, serta rendahnya dukungan sosial yang dimiliki.¹³ Gangguan lain yang sering didapatkan pada DM 2 yakni insomnia.¹⁴

Peran Faktor Psikologis dalam Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 2

Keterkaitan timbal balik gangguan psikologis dengan gangguan regulasi glukosa melibatkan berbagai faktor, meliputi:

Korespondensi: Ariana Setiani

E-mail: arianasetiani@gmail.com

Cortisol

Stres psikologis kronis menyebabkan peningkatan pelepasan cortisol serta gangguan mekanisme umpan balik *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*.¹⁵ Pada pasien DM 2 kadar *cortisol* saliva terbukti lebih tinggi dari prediabetes maupun populasi sehat.¹⁶

Cortisol meningkatkan lipogenesis dan glukoneogenesis di hati; meningkatkan adipogenesis, memicu lipolisis dan pelepasan *Free Fatty Acid* (FFA); meningkatkan proteolisis, mencegah translokasi *Glucose transporter 4* (GLUT 4) dan menghambat uptake glukosa; serta menyebabkan disfungsi sel β pankreas. Keseluruhan proses tersebut pada akhirnya memicu kondisi resistensi insulin.¹⁷

Sistem Saraf Simpatik

Sebagai respon terhadap stres, sistem saraf simpatik teraktivasi dan terjadi pelepasan katekolamin yang berperan dalam meningkatkan lipolisis dan pelepasan FFA serta memacu pelepasan glukagon dan glukoneogenesis.¹⁵

Inflamasi

Stres kronis menyebabkan peningkatan berbagai sitokin pro-inflamasi meliputi IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , dan IL-6.¹⁵ Sitokin ini melalui modulasi jalur perifer dapat memengaruhi HPA *axis*.¹⁸

Inflamasi memegang peranan penting dalam mekanisme resistensi insulin.¹⁹ Berbagai penelitian menunjukkan adanya inflamasi kronis derajat rendah pada individu prediabetes dan DM 2.^{20,21} Kadar marker inflamasi yang lebih tinggi pada pasien DM 2 juga dinyatakan berhubungan dengan stres psikologis yang lebih berat.²²

Stres Oksidatif

Stres psikologis merupakan penyebab utama stres oksidatif. Pasien DM 2 yang mengalami stres psikologis kronis, menunjukkan peningkatan status stres oksidatif.²² Stres oksidatif menyebabkan gangguan transduksi pensinyalan insulin, disregulasi adipokin, penurunan ekspresi GLUT4,¹⁹ penghambatan uptake glukosa pada sel otot maupun sel lemak dan berkaitan dengan up-regulasi mediator pro-inflamasi.²³

Metabolisme Tryptophan

Terdapat akselerasi metabolisme *tryptophan* pada pasien DM 2.²⁴ Peningkatan aktivitas Kynurenine pathway oleh sejumlah sitokin pro-inflamasi serta cortisol berdampak terhadap pembentukan serotonin dan melatonin. Konsekuensinya berupa kemunculan simptom depresi dan gangguan pengenalan rasa kenyang.²⁵

tophan pada pasien DM 2.²⁴ Peningkatan aktivitas Kynurenine pathway oleh sejumlah sitokin pro-inflamasi serta cortisol berdampak terhadap pembentukan serotonin dan melatonin. Konsekuensinya berupa kemunculan simptom depresi dan gangguan pengenalan rasa kenyang.²⁵

Disbiosis Mikrobiota

Mikrobiota merupakan bagian dari sistem respon terhadap stres. Abnormalitas mikrobiota memengaruhi kerentanan terhadap stres,²⁶ dan sebaliknya stres kronis dapat memicu perubahan mikrobiota.²⁷

Mikrobiota berperan dalam regulasi glukosa melalui modulasi inflamasi, pengaturan permeabilitas usus, oksidasi asam lemak, serta resistensi insulin.²⁸

Bifidobacterium, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* dan *Roseburia* dinyatakan berkorelasi negatif dengan DM 2, sedangkan *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, dan *Blautia* berkorelasi positif.²⁸ Penelitian lain menunjukkan abnormalitas mikrobiota pada DM 2 berupa pergeseran rasio *Firmicutes/Bacteroidetes*,²⁹ peningkatan jumlah *Lactobacillus* serta jumlah *Clostridium* yang lebih rendah.³⁰

Daftar Pustaka

1. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 Feb 21;39(2):179–86. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc15-1585>
2. Perkeni. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. Jakarta, Indonesia: PB Perkeni; 2019.
3. Chen S, Zhang Q, Dai G, Hu J, Zhu C, Su L, et al. Association of depression with pre-diabetes, undiagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis. *Endocrine* [Internet]. 2016 Jul 30;53(1):35–46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-016-0869-x>
4. Ferrari U, Banning F, Freibothe I, Tröndle K, Sacco V, Wichmann C, et al. Depressive symptoms, impaired glucose metabolism, high visceral fat, and high systolic blood pressure in a subgroup of women

- with recent gestational diabetes. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2018 Feb;97:89–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395617305678>
5. Deleskog A, Ljung R, Forsell Y, Nevriana A, Almas A, Möller J. Severity of depression, anxious distress and the risk of type 2 diabetes – a population-based cohort study in Sweden. *BMC Public Health* [Internet]. 2019 Dec 27;19(1):1174. Available from: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-019-7322-z>
 6. Li C, Liu JC, Xiao X, Chen X, Yue S, Yu H, et al. Psychological distress and type 2 diabetes mellitus: a 4-year policemen cohort study in China. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Jan 27;7(1):e014235. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-014235>
 7. Brody GH, Yu T, Chen E, Miller GE. Family-centered prevention ameliorates the association between adverse childhood experiences and prediabetes status in young black adults. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017 Jul;100:117–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091743517301366>
 8. Deschênes SS, Burns RJ, Graham E, Schmitz N. Prediabetes, depressive and anxiety symptoms, and risk of type 2 diabetes: A community-based cohort study. *J Psychosom Res* [Internet]. 2016 Oct;89:85–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399916303774>
 9. Wong H, Singh J, Go RM, Ahluwalia N, Guerrero-Go MA. The Effects of Mental Stress on Non-insulin-dependent Diabetes: Determining the Relationship Between Catecholamine and Adrenergic Signals from Stress, Anxiety, and Depression on the Physiological Changes in the Pancreatic Hormone Secretion. *Cureus* [Internet]. 2019 Aug 24; Available from: <https://www.cureus.com/articles/21559-the-effects-of-mental-stress-on-non-insulin-dependent-diabetes-determining-the-relationship-between-catecholamine-and-adrenergic-signals-from-stress-anxiety-and-depression-on-the-physiological-changes-in-the-pancreati>
 10. Whitworth SR, Bruce DG, Starkstein SE, Davis WA, Davis TME, Bucks RS. Lifetime depression and anxiety increase prevalent psychological symptoms and worsen glycemic control in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2016 Dec;122:190–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822716315364>
 11. Zhang X, Deng X, Zhou J, Qiu K, Deng M, Lin Z, et al. The Association Of Serum Cortisol Level With Microalbuminuria In Patients With Type 2 Diabetes And Prediabetes. *Int J Med Sci* [Internet]. 2020;17(18):2998–3004. Available from: <https://www.medsci.org/v17p2998.htm>
 12. Alzahrani A, Alghamdi A, Alqarni T, Alshareef R, Alzahrani A. Prevalence and predictors of depression, anxiety, and stress symptoms among patients with type II diabetes attending primary health-care centers in the western region of Saudi Arabia: a cross-sectional study. *Int J Ment Health Syst* [Internet]. 2019 Dec 16;13(1):48. Available from: <https://ijmhs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13033-019-0307-6>
 13. Abate TW, Gedamu H. Psychosocial and clinical factors associated with depression among individuals with diabetes in Bahir Dar City Administrative, Northwest Ethiopia. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 2020 Dec 11;19(1):18. Available from: <https://annals-general-psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12991-020-00267-6>
 14. Khandelwal D, Dutta D, Chittawar S, Kalra S. Sleep disorders in type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;21(5):758. Available from: <http://www.ijem.in/text.asp?2017/21/5/758/214771>
 15. Clayton MF, McCance KL. Stress and Disease. In: *Pathophysiology: the Biology Basis for Disease in Adults and Children*. 7th ed. Canada: Elsevier; 2014.
 16. Salehi M, Mesgarani A, Karimipour S, Pasha SZ, Kashi Z, Abedian S, et al. Comparison of Salivary Cortisol Level in Type 2 Diabetic Patients and Pre-Diabetics with Healthy People. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2019 Jul 25;7(14):2321–7. Available from: <https://spiroski.migration.publicknowledgeproject.org/index.php/mjms/article/view/oamjms.2019.340>
 17. Morais JBS, Severo JS, Beserra JB, de Oliveira ARS, Cruz KJC, de Sousa Melo SR, et al. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2019 Oct 7;191(2):323–30.

- Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12011-018-1629-y>
18. Takahashi LK. Neurobiology of Schizophrenia, Mood Disorders, and Anxiety Disorders. In: Pathophysiology: the Biology Basis for Disease in Adults and Children. 7th ed. Canada: Elsevier; 2014.
 19. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol* [Internet]. 2019 Jun 14;234(6):8152–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.27603>
 20. Kato K, Otsuka T, Saiki Y, Kobayashi N, Nakamura T, Kon Y, et al. Association Between Elevated C-Reactive Protein Levels and Prediabetes in Adults, Particularly Impaired Glucose Tolerance. *Can J Diabetes* [Internet]. 2019 Feb;43(1):40-45.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499267117303581>
 21. Breyer M, Ofenheimer A, Altziebler J, Hartl S, Burghuber OC, Studnicka M, et al. Marked differences in prediabetes- and diabetes-associated comorbidities between men and women—Epidemiological results from a general population-based cohort aged 6-80 years—The LEAD (Lung, hEart, sociAl, boDy) study. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2020 Mar 12;50(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13207>
 22. Siddiqui A, Desai NG, Sharma SB, Aslam M, Sinha UK, Madhu S V. Association of oxidative stress and inflammatory markers with chronic stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2019 Jul 25;35(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dmrr.3147>
 23. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(6):809–24.
 24. Takada A, Shimizu F, Masuda J, Matsuo K. Plasma Levels of Tryptophan Metabolites in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. In: Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes [Internet]. Elsevier; 2019. p. 265–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128138229000175>
 25. Engin A. Eat and Death: Chronic Over-Eating. In: Engin ayse b, engin atilla, editors. *Advances in Experimental Medicine and Biology: Obesity and Lipotoxicity*. Switzerland: springer; 2017.
 26. Liang S, Wu X, Jin F. Gut-brain psychology: Rethinking psychology from the microbiota–gut–brain axis. *Front Integr Neurosci*. 2018;12(September):1–24.
 27. Lv W, Wu X, Chen W, Li Y, Zhang G, Chao L, et al. The Gut Microbiome Modulates the Changes in Liver Metabolism and in Inflammatory Processes in the Brain of Chronic Unpredictable Mild Stress Rats. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019 Oct 24;2019:1–14. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/7902874/>
 28. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* [Internet]. 2020 Jan;51:102590. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235239641930800X>
 29. Panwar S, Arora S, Sharma S, Tripathi P. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus. *Obes Diabetes*. 2020;283–95.
 30. Chen P-C, Chien Y-W, Yang S-C. The alteration of gut microbiota in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Nutrition* [Internet]. 2019 Jul;63–64:51–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900718303198>

