



METABOLIC CARDIOVASCULAR DISEASE SURABAYA UPDATE (MECARSU)
SURABAYA METABOLIC SYNDROME UPDATE (SUMETSU)
SURABAYA DIABETES UPDATE (SDU)
SURABAYA OBESITY UPDATE (SOBU)

CABANG SURABAYA CABANG SURABAYA

SYMPOSIUM

Proceeding

The 57th QUADRUPLE SYMPOSIUM

SURABAYA METABOLIC SYNDROME UPDATE – 12 (SUMETSU-12)
METABOLIC CARDIOVASCULAR DISEASE SURABAYA UPDATE – 12 (MECARSU-12)
SURABAYA OBESITY UPDATE – 8 (SOBU-8)
SURABAYA DIABETES UPDATE – 25 (SDU-25)

CARDIOMETABOLIC HEALTH TOWARD – 2020
CHALLENGES in PREVENTION and TREATMENT of
OBESITY, MetS, CMR, and the CMDs

Surabaya (Shangri-La Hotel), 28 February - 1 March 2015



Metabolic Syndrome, Obesity and Testosterone deficiency Why it's Happen? What's the Correlated?

Sony Wibisono Mudjanarko

Diabetes and Nutrition Centre Surabaya – Division of Endocrinology and Metabolism – Dr
Soetomo Hospital – Faculty of Medicine – Airlangga University Surabaya

Abstract

Over the last three decades, it has become apparent that testosterone plays a significant role in glucose homeostasis and lipid metabolism. The metabolic syndrome is a clustering of risk factors predisposing to diabetes mellitus type 2, atherosclerosis and cardiovascular morbidity and mortality. The main components of the syndrome are visceral obesity, insulin resistance, glucose intolerance, raised blood pressure and dyslipidemia (elevated triglycerides, low levels of high density lipoprotein cholesterol), and a pro-inflammatory and thrombogenic state. Cross sectional epidemiological studies have reported a direct correlation between plasma testosterone and insulin sensitivity, and low testosterone levels are associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus, dramatically illustrated by androgen deprivation in men with prostate carcinoma. Lower total testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) predict a higher incidence of the metabolic syndrome. There is evidence that hypotestosteronemia should be an element in the definition of the metabolic syndrome since low levels of testosterone are associated with or predict the development of the metabolic syndrome and of diabetes mellitus.

1. Studi Epidemiologi Hubungan Faktor-Faktor Risiko Kardiovaskular dengan Kadar Testosteron Rendah.

Studi studi potong lintang awalnya menunjukkan kadar testosteron rendah dan *sex hormone-binding globulin (SHBG)* dapat digunakan untuk memprediksi kejadian sindroma metabolik akan tetapi bukan hanya pada laki – laki gemuk tetapi juga laki-laki dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) < 25 Kg/m². Demikian juga risiko terhadap kejadian diabetes mellitus tipe 2. Hubungan kadar testosteron rendah / tingkat SHBG rendah dan sindrom metabolik sekarang masih belum jelas benar. Hubungan sebab dan akibat tetap, bagaimanapun membutuhkan penelitian lebih lanjut. Berikut ini akan menguji hubungan antara testosteron di satu sisi dan sindrom metabolik secara lebih rinci. Hal ini menjadi jelas bahwa hubungan sebenarnya jalan dua arah: rendahnya tingkat testosteron predisposisi (visceral) adipositas dan (visceral) adipositas menekan produksi testosteron.

2. Low Testosterone : A Risk Factor for Metabolic Syndrome and Diabetes

Sindroma metabolic adalah kumpulan factor risiko kardiovaskular yang terdiri dari obesitas visceral, gangguan toleransi glukosa, dyslipidemia dan hipertensi, dimana factor risiko tersebut diketahui meningkatkan kematian. Definisi sindroma metabolic banyak kriterianya seperti kriteria dari *the World Health Organization* (WHO), *National Cholesterol Education Program* (NCEP), dan *International Diabetes Federation* (IDF). Bukti-bukti beberapa studi epiemiologi jangka panjang menunjukkan kadar testoteron rendah merupakan factor risiko bebas terhadap sindroma metabolic maupun DMT2 dikemudian hari. Studi Massachusetts Male Aging (MMAS) dan Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) mendapatkan kadar total testosterone and SHBG rendah (terkait dengan resistensi insulin) adalah dua-duanya merupakan factor risiko bebas diabetes mellitus laki-laki usia dewasa. Studi Rancho-Bernado di California mendapatkan hubungan terbalik antara testoteron total dalam pengamatan selama 8 tahun dengan gula darah puasa dan kadar insulinserta intoleransi glukosa.

Studi Finnish juga menunjukkan kadar testosterone rendah dan kadar SHBG juga dapat memprediksi kejadian sindroma metabolic (berdasarkan kriteria NCEP) demikian diabetes. Seperti pada MMAS dan terakhir *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) dengan populasi 1413 men dengan penyesuaian usia, ras/etnis dan adipositas dengan kadar testoteron bebas dan bioavailabilitas tetapi bukan testoteron total prevalensinya 4 kali lebih tinggi diabetes.

3. Hubungan Hipogonadism dengan Resistensi Insulin dan Diabetes Mellitus

Penelitian epidemiologi penampang silang telah menghasilkan sebuah hubungan langsung antara hormon testosterone plasma dan sensitivitas insulin, dan tingkat hormon testosterone rendah dihubungkan dengan risiko diabetes melitus tipe 2 yang meningkat pada seseorang. Sebuah penelitian pada pasien yang mengalami sindrom Klinefelter hipogonadisme dengan menggunakan teknik jepit euglycaemic hyperinsulinaemic menghasilkan hyperinsulinaemia dan resistensi insulin pada pasien-pasien tersebut.

Penelitian terbaru menunjukkan hubungan positif antara tingkat serum hormon testosterone dan sensitivitas insulin pada seseorang melalui spektrum toleransi glukosa total. Dalam penelitian ini, seseorang dengan tingkat hormon testosterone hipogonadisme memiliki dua kali resistensi insulin sebagai pelindung, dan 90% kriteria terpenuhi untuk sindrom metabolik.

4. Efek Supresiv Jaringan Adipose Terhadap Sistesis Testoteron.

Fungsi adiposit sebagai sel endokrin, memproduksi dan mensekresi adipocytokines / adipokines berupa hormon leptin yang merupakan organ yang penting. Reseptor leptin yang hadir pada sel Leydig dan menghambat testosterone yang dihasilkan oleh pemberian human chorionic gonadotropin. Temuan ini didukung oleh penelitian yang menemukan korelasi negatif antara adipositas, insulin dan hormon leptin di satu sisi dan kadar testosterone di sisi lain.

Hiperinsulinemia seperti yang dihadapi dalam resistensi insulin mungkin mengganggu sekresi testosteron oleh sel Leydig, mungkin secara langsung karena ada reseptor insulin pada sel Leydig. Resistensi insulin merusak basal dan human chorionic gonadotropin (hCG)-sekresi testosteron dirangsang dari sel Leydig. Penanggulangan hiperglikemia dengan teknik penjepit euglycaemic hyperinsulinaemic menyebabkan kenaikan testosteron plasma. Penelitian ini menunjukkan efek testosteron pada sensitivitas insulin dalam waktu 48 jam, jadi ini bukan efek tidak langsung dimediasi melalui perubahan komposisi tubuh. Hal ini juga telah ditemukan pada pria obesitas bahwa ada amplitudo pulsa dilemahkan hormon lutein (LH) sementara Frekuensi denyut LH tidak terpengaruh, sehingga menghasilkan rangsangan produksi testosteron testis kurang kuat.

5. Kadar Testosterone Penderita Laki-laki Dengan Diabetes Mellitus Type 2

Mirip dengan penelitian pada seseorang dengan sindrom metabolik, ada hubungan terbalik antara tingkat testosteron dan diabetes. Hubungan ini telah dibentuk dan dikonfirmasi sejak pertengahan 1980-an. Sebuah penelitian terbaru dilaporkan tidak hanya rendahnya tingkat testosteron tetapi juga gejala yang ada pada seseorang dengan diabetes yang menekankan relevansi klinis asosiasi tersebut. Pria dengan diabetes memiliki kadar testosteron yang lebih rendah dibandingkan dengan laki-laki yang tidak memiliki riwayat diabetes, bahkan tanpa adipositas. Sebuah tinjauan sistematis dan penelitian meta-analisis cross-sectional terbaru menunjukkan bahwa tingkat testosteron secara signifikan lebih rendah pada pria dengan diabetes tipe 2 [perbedaan mean, 176.6 ng/dl; 95% confidence interval (CI), 199.4 hingga 53.6]. Begitu pula, studi prospektif menunjukkan bahwa pria dengan kadar testosteron yang lebih tinggi (rentang: 449.6–605.2 ng/dl) memiliki risiko 42% diabetes tipe 2 lebih rendah (risiko relatif, 0.58; 95% CI: 0.39–0.87). Selain itu, beberapa studi prospektif luas telah menunjukkan bahwa kadar testosteron rendah memprediksi pengembangan diabetes tipe 2 pada pria.

Sebuah studi terbaru menganalisa efek dari pemberian testosteron kepada 24 pria hypogondal (10 diobati dengan insulin) di atas usia 30 tahun dengan diabetes tipe 2 ditemukan bahwa terapi penggantian testosteron mengurangi resistensi insulin (yang diukur dengan indeks model homeo-statis) dan ditingkatkan kontrol glikemik pada pria hipogonadisme dengan diabetes tipe 2. Ada indikasi sekarang bahwa efek menguntungkan dari testosteron pada sindrom metabolik ini berkaitan dengan dampaknya terhadap komposisi tubuh dan efek ini hanya akan terjadi dalam jangka yang lebih panjang 6-12 bulan pemberian testosteron. Hal ini mungkin menjelaskan mengapa studi jangka pendek (3 bulan) tidak menunjukkan banyak efek yang menguntungkan.

6. Patobiologi Kadar Testosteron pada Sindroma Metabolic dan Obesitas.

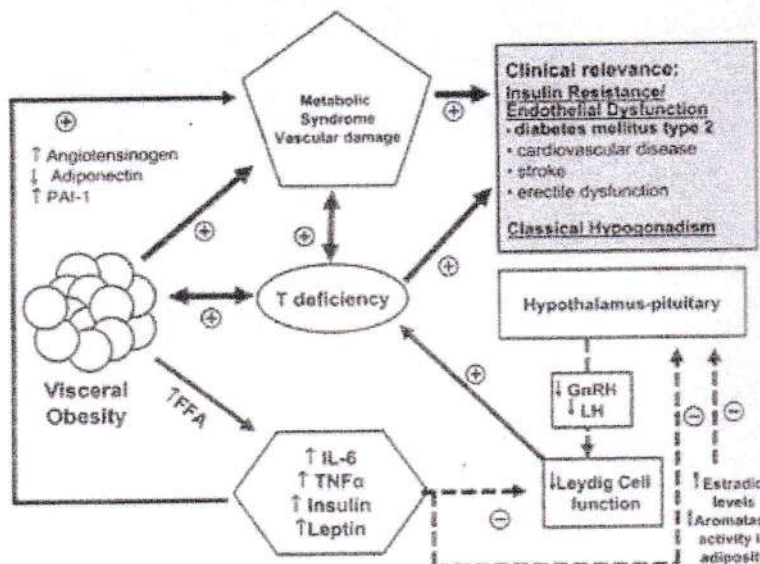
Obesitas adalah keadaan proinflamasi mengakibatkan peningkatan pelepasan dan sekresi sitokin proinflamasi dan adipokines, asam lemak bebas, dan estrogen dari jaringan adiposa. Kenaikan ini merupakan faktor risiko penting yang dapat

berkontribusi terhadap perkembangan sindrom metabolik dan diabetes tipe 2 serta kekurangan zat androgen. Lemak visceral merupakan jaringan sekresi aktif yang memproduksi sitokin inflamasi, adipokines, modulator biokimia, dan faktor proinflamasi lainnya termasuk interleukin (IL)-6, IL-1 β , plasminogen activator inhibitor-1, tumor necrosis factor (TNF)- α , angiotensinogen, faktor pertumbuhan endotel vaskular, dan serum amyloid A (gamb. 1). Faktor tersebut berkontribusi terhadap peradangan pembuluh darah sistemik dan perifer serta disfungsi. Seperti yang ditunjukkan di Gamb. 1, salah satu mekanisme potensial tentang bagaimana adipositas visceral dan respon inflamasi memodulasi sensitivitas insulin melibatkan pelepasan asam lemak bebas. Asam lemak bebas mengaktifkan faktor nuklir - κ B- cara menghasilkan peningkatan sintesis TNF- α . TNF- lebih jauh mengaktifkan lipolisis serta peningkatan sintesis IL-6 dan protein makrofag kemoatraktan-1, yang meningkatkan perekrutan lebih makrofag dan memodulasi sensitivitas insulin.

Produksi TNF yang ditingkatkan-a juga meningkatkan ekspresi molekul adhesi baik endotelium dan sel-sel otot polos pembuluh darah. IL-6 merangsang sintesis hepatik C-protein reaktif, penanda peradangan pembuluh darah nonspesifik. Selain itu, TNF- sebuah kontribusi untuk disregulasi modulasi insulin endotelin-1 dimediasi vasokonstriksi dan oksida nitrat yang dimediasi vasodilatasi, sehingga meningkatkan vasokonstriksi. Pelepasan adipokines mempermudah adhesi monosit dan migrasi ke dinding pembuluh serta konversi monocytes ke makrofag.

Aromatase, enzim yang mengubah testosteron menjadi estradiol, terutama terletak di jaringan adiposa. Obesitas dikaitkan dengan peningkatan estrogen pada pria mengaktifkan reseptor estrogen hipotalamus yang memicu penghambatan poros hipotalamus-pituitarygonadal. Perawatan dengan inhibitor aromatase membalikkan hipogonadisme hipogonadotropik yang terkait dengan obesitas. Pria dengan obesitas dan resistensi insulin menunjukkan respon sel Leydig yang lemah untuk gonadotropin stimulasi eksogen.

Terdapat data yang mendukung peran langsung testosteron dalam sensitivitas insulin. Penarikan testosteron akut pada pria hipogonadisme selama 2 minggu mengurangi sensitivitas insulin tanpa perubahan nyata dalam komposisi tubuh, menunjukkan bahwa steroid seks langsung memodulasi sensitivitas insulin. Lainnya telah melaporkan bahwa menormalkan kadar testosteron pada pria yang lebih tua memiliki efek menguntungkan pada komposisi tubuh, yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin tetapi tidak efek pada metabolisme trigliserida postprandial. Baru-baru ini, hal tersebut diperlihatkan, dengan menggunakan studi penjepit glukosa, bahwa interaksi antara sensitivitas insulin, trigliserida, dan steroid seks yang hampir segera dan tidak difasilitasi oleh perubahan komposisi tubuh. Secara bersamaan, meningkatkan testosteron dan penurunan tingkat estradiol selama 1 minggu pada pria muda peningkatan penanganan trigliserida postprandial, glukosa postprandial-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) lepas, dan sensitivitas insulin. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa interaksi antara testosteron rendah dan adipositas visceral bertindak melalui agen proinflamasi (Gb. 1) Hasil resistensi insulin dan disfungsi endotel vaskular, yang merupakan faktor penyebab potensial untuk CVD dan ED yang ditingkatkan.



Gambar 1. interaksi antara testosteron dan obesitas, sindrom metabolik, dan diabetes tipe 2 dimediasi oleh cytokines and adipokines menuju comorbidities seperti Erectil Dysfunction dan peningkatan risiko Cardiovascular disease. Free Fat Acid, asam lemak; GnRH, gonadotropin -releasing hormonal; LH, luteinizing hormonal; PAI - 1, plasminogen activator inhibitor - 1 .

Summary

The multidirectional interrelationships between serum testosterone and SHBG with obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes are complex. Obesity is accompanied by increased adipokines, cytokines, and other proinflammatory factor production from adipocytes and macrophages mainly in visceral fat. These factors may alter insulin responsiveness in fat, liver, muscle, and endothelial function resulting in metabolic syndrome, type 2 diabetes. Many men with type 2 diabetes, especially those who are obese, have low serum total testosterone and SHBG levels. Small scale studies of testosterone treatment in men with metabolic syndrome or type 2 diabetes and borderline low or normal testosterone levels showed small improvement in glycemic control. More randomized placebo-controlled interventional trials of testosterone treatment in testosterone-deficient men with the metabolic syndrome and poorly controlled type 2 diabetes are needed to evaluate the putative role of testosterone in the interruption of the vicious cycle contributed by metabolic imbalances. At present, it is important for the clinician to recognize that low testosterone and sexual dysfunction are commonly found in patients with obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Testosterone

replacement, in addition to diet, exercise, glycemic control, and PDE-5 inhibitors, should be considered in symptomatic hypogonadal men with type 2 diabetes and serum testosterone below the reference range.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agledahl I, Hansen JB, Svartberg J (2008). Impact of testosterone treatment on post-prandial triglyceride metabolism in elderly men with subnormal testosterone levels. *Scand J Clin Lab Invest* 68:641-648
2. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG (2003). Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 6: 1-7.
3. Caprio M, Isidori AM, Carta AR et al (1999). Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology* 140: 4939-47.
4. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al (2010). Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl*. 24 October 2010 [Epub ahead of print].
5. Farid Saad (2009). The role of testosterone in type 2 diabetes and metabolic syndrome in men. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 53, 8
6. Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R (2006). Adipocytokines: novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*;57:505-528
7. Isidori AM, Caprio M, Stollo F et al (1999). Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3673-80.
8. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH (2006). Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 154: 899-906.
9. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH (2005). Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 239-50.
10. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K et al (2004). Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 27: 1036-41.
11. Lapauw B, Ouwens M, 't Hart LM, et al (2010). Sex steroids affect triglyceride handling, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and insulin sensitivity: a 1-week randomized clinical trial in healthy young men. *Diabetes Care* 33:1831-1833
12. Lima N, Cavaliere H, Knobel M et al (2000). Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 1433-7.
13. Loves S, Ruinemans-Koerts J, de Boer H (2008). Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 158: 741-747
14. Makhsideh N, Shah J, Yan G et al (2005). Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol* 174: 827-34.

15. Marin P, Holmang S, Gustafsson C et al (1993). Androgen treatment of abdominally obese men. *Obes Res* 1: 245-51.
16. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL (2002). Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 25: 55-60.
17. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA et al (2005). Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2636-41.
18. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, et al (2005). Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2636-2641
19. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA et al (2005). Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care* 28: 1636-42.
20. Selvin E, Feinleib M, Zhang L et al (2007). Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care* 30: 234-8.
21. Soderberg S, Olsson T, Eliasson M et al (2001). A strong association between biologically active testosterone and leptin in non-obese men and women is lost with increasing (central) adiposity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25: 98-105.
22. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O et al (2000). Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 23: 490-4.
23. Van Den Saffele JK, Goemaere S, De Bacquer D, Kaufman JM (1999). Serum leptin levels in healthy ageing men: are decreased serum testosterone and increased adiposity in elderly men the consequence of leptin deficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)* 51: 81-8.
24. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G (1993). Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 1140-6.
25. Yesilova Z, Oktenli C, Sanisoglu SY et al (2005). Evaluation of insulin sensitivity in patients with Klinefelter's syndrome: a hyperinsulinemic euglycemic clamp study. *Endocrine* 27: 11-5.
26. Yialamas MA, Dwyer AA, Hanley E, Lee H, Pitteloud N, Hayes FJ (2007). Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4254-4259

--- oOo ---