

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hormon testosteron memainkan peran yang vital dalam fisiologi manusia.<sup>1</sup> Testosteron dan metabolitnya meregulasi metabolisme energi, pertumbuhan otot, menghambat adipogenesis, dan memodulasi fungsi reproduksi dan seksual pria.<sup>2</sup> Peran lainnya yaitu regulasi metabolisme tulang, eritropoiesis, fungsi endotel, dan fungsi hati. Kadar testosteron dalam tubuh diatur oleh aksis hipotalamus-hipofisis-testis (HHT). Defisiensi testosteron mempunyai efek negatif terhadap kesehatan secara umum dan kualitas hidup pada pria.<sup>3</sup>

Defisiensi testosteron berkaitan dengan peningkatan massa lemak, penurunan sensitivitas insulin, toleransi glukosa terganggu, peningkatan trigliserida dan kolesterol, dan penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL). Defisiensi testosteron juga terkait dengan hilangnya massa tulang dan otot, peningkatan adiposit, rendahnya energi, dan gangguan fungsi fisik, dan seksual. Kadar testosteron serum yang rendah terkait dengan peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2, aterosklerosis, CAD (*coronary artery disease*), dan CVD (*cardiovascular disease*).<sup>2,4</sup>

*Food and drug administration* (FDA) mendefinisikan defisiensi testosteron apabila kadar testosteron 300 ng/dL atau kurang, tanpa memperhatikan ada atau tidaknya gejala klinis defisiensi testosteron. Sementara itu, *European Society of Endocrinology* mendefinisikan defisiensi testosteron apabila kadar testosteron rendah dan adanya gejala klinis defisiensi testosteron.<sup>5</sup> Berbagai rekomendasi

menetapkan kadar testosteron total serum 231 ng/dl - 346 ng/dl merupakan nilai batasan untuk mendapatkan terapi pengganti testosteron.<sup>6</sup>

Prevalensi defisiensi hormon testosteron di seluruh dunia sekitar 10-40%. Defisiensi testosteron umumnya lebih sering menjadi koinsiden pada pria yang telah mengalami komorbid. Di Amerika Serikat (AS) defisiensi testosteron didapatkan pada sekitar 24-39% dari pria paruh baya. Prevalensi yang lebih rendah didapatkan di Eropa yaitu sekitar 8-20% populasi pria. Di Asia dan Amerika Selatan prevalensi defisiensi testosteron didapatkan pada sekitar 17-33% pria. Di Indonesia, belum didapatkan data terkait prevalensi defisiensi testosteron.<sup>6,7</sup>

Defisiensi testosteron dapat terjadi akibat kelainan primer pada organ testis (hipergonadotropik hipogonadisme) ataupun sekunder (hipogonadotropik hipogonadisme) akibat kelainan pada hipofisis atau hipotalamus. Defisiensi testosteron sekunder dapat disebabkan oleh berbagai kondisi yang menyebabkan kelainan pada hipotalamus dan hipofisis, termasuk kelainan metabolik. Kelainan metabolik seperti obesitas dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu penyebab utama defisiensi testosteron pada pria. Trinick *et al* (2010) pada penelitian terhadap 10.000 orang pria mendapat terapi pengganti testosteron di Inggris dan AS, mendapatkan bahwa kelainan metabolik seperti obesitas dan DMT2 menjadi penyebab sekitar 35% dari total kasus defisiensi testosteron.<sup>7</sup>

Sebuah studi oleh Rancho Bernardo menunjukkan bahwa laki-laki dengan *impaired fasting glucose* (IFG) atau *impaired glucose tolerance* (IGT) memiliki kadar testosteron total serum yang lebih rendah dibandingkan dengan populasi normal.<sup>8</sup> Penelitian oleh Rabijewski *et al* (2014) mendapatkan 41,5% pasien dengan

gejala klinis defisiensi testosteron mengalami prediabetes. Studi oleh O'Reilly di Inggris mendapatkan bahwa, pria yang memiliki kadar testosteron serum yang rendah, ternyata memiliki risiko yang signifikan lebih tinggi untuk menderita prediabetes dan DMT2.<sup>9</sup>

Prediabetes adalah salah satu bagian dari kondisi disglukemik yang diawali dengan peningkatan resistensi insulin dan/atau peningkatan disfungsi sel  $\beta$  pankreas. Hal ini kemudian akan meningkatkan kadar glukosa dan lipid darah sehingga dapat terjadi gluko-lipotoksisitas yang akan lebih meningkatkan resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas yang telah ada sebelumnya. Peningkatan resistensi insulin bermanifestasi pada berbagai sel, jaringan, dan organ tubuh meliputi otot, hepar, dan lemak.<sup>10</sup>

Pada individu dengan IFG, *hepatic glucose production* basal akan sedikit menurun akibat adanya hiperinsulinemia puasa. Tetapi peningkatan sekresi insulin basal ini tidak cukup tinggi untuk dapat menurunkan *hepatic glucose production*. Hal ini menunjukkan resistensi insulin berat pada hepar. Individu prediabetes yang hanya mengalami IGT juga mengalami gangguan resistensi insulin hepar, tetapi lebih ringan dibandingkan dengan IFG.<sup>3</sup>

Data terakhir berdasarkan *National Diabetes Statistics Report* tahun 2020 melaporkan bahwa 88 juta populasi di Amerika Serikat (AS) yang berusia di atas 18 tahun menderita prediabetes. Sekitar 34,5% dewasa yang berusia di atas 18 tahun di AS menderita prediabetes berdasarkan hasil pemeriksaan kadar gula darah puasa atau kadar hemoglobin A1c (HbA1c) dan 10,5% lainnya menderita prediabetes berdasarkan peningkatan gula darah puasa dan kadar HbA1c, namun pada

umumnya populasi ini tidak peduli dengan kondisinya. Pada tahun 2017, prevalensi prediabetes secara global dilaporkan sekitar 7,3% dari populasi atau sekitar 352 juta kasus dan pada tahun 2045 diperkirakan meningkat menjadi 587 juta kasus prediabetes. Semakin banyak kejadian prediabetes, semakin banyak prevalensi DMT2.<sup>11,12</sup>

Prediabetes telah diketahui berhubungan erat dengan *overweight* dan obesitas. Obesitas diketahui merupakan salah satu faktor risiko pada prediabetes dan DMT2. Angka kejadian obesitas meningkat tiga kali lipat sejak 3 dekade terakhir. Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, diseluruh dunia terdapat 1,9 miliar (39%) populasi dewasa yang mengalami *overweight* dengan lebih dari 650 juta (13%) populasi dewasa mengalami obesitas. Berbagai bukti klinis terakhir mendapatkan bahwa obesitas merupakan salah satu faktor risiko utama untuk terjadinya defisiensi testosteron sekunder pada pria.<sup>12,13</sup>

Terdapat beberapa tahapan progresivitas prediabetes menjadi diabetes melitus tipe 2. Pada tahapan awal, peningkatan resistensi insulin akan dikompensasi oleh peningkatan sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas. Kompensasi sel  $\beta$  pankreas ini akan menyebabkan hipertrofi dan perubahan massa sel  $\beta$ . Apabila sel  $\beta$  sudah gagal mengkompensasi, akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang selanjutnya akan berujung menjadi diabetes melitus tipe 2.<sup>8</sup>

Resistensi insulin merupakan prekursor dari sindroma metabolik dan DMT2. *Gold standart* untuk menilai resistensi insulin pada manusia adalah dengan teknik *euglycemic hyperinsulinemic clamp*, namun metode ini sulit untuk diterapkan karena membutuhkan prosedur yang invasif dengan pemberian infus

insulin dan pemeriksaan gula darah yang berulang. Pemeriksaan lain untuk mengukur resistensi insulin yaitu *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) yang merupakan indeks pengukuran retensi insulin. Metode ini pertama kali diperkenalkan oleh Matthews *et al* (1985) menggunakan kadar glukosa puasa dan insulin.<sup>14</sup>

Peningkatan resistensi insulin menyebabkan terjadinya hiperinsulinemia yang dapat menyebabkan penekanan terhadap neuron kisspeptin di hipotalamus. Inhibisi terhadap kerja dari kisspeptin tersebut menyebabkan penurunan sekresi *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) oleh hipotalamus dengan demikian juga berakibat terhadap penurunan kadar LH. Agbecha *et al* (2017) yang melakukan studi terhadap pasien pria penderita DMT2 di Nigeria mendapatkan bahwa terdapat korelasi negatif yang signifikan antara HOMA-IR dan kadar testosteron ( $r = -0.396$ ,  $p < 0.05$ ). Penelitian lainnya di Finlandia terhadap 350 orang pria, mendapatkan kadar *Sex Hormone-Binding Globulin* (SHBG) berhubungan dengan resistensi insulin.<sup>15</sup>

Defisiensi kadar hormon testosteron pada pria dengan prediabetes dapat memperburuk kontrol glikemik sehingga mempercepat progresifitas menjadi DMT2. Penurunan kualitas hidup dapat terjadi karena defisiensi testosteron pada pria akan sangat terkait dengan terjadinya penurunan massa otot secara progresif, sulit berkonsentrasi, risiko osteoporosis dan fraktur meningkat, meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular, kehilangan libido, disfungsi ereksi, dan infertilitas.<sup>16</sup>

Studi Boeri *et al* (2018) pada 114 pria penderita prediabetes mendapatkan 27,2% di antaranya memiliki kadar testosteron total serum kurang dari 300 ng/dl

(defisiensi testosteron). Pada studi ini mendapatkan rata – rata usia pria penderita prediabetes yang mengalami gejala klinis defisiensi testosteron adalah 39 tahun.<sup>17</sup> Studi lain oleh Haffner *et al* (1996) mendapatkan bahwa kadar hormon testosteron dan SHBG yang rendah dapat memprediksi terjadinya DMT2 pada pria.<sup>18,19</sup>

*American Urological Association* merekomendasikan pemeriksaan kadar testosteron serum dan kadar *follicle-stimulating hormone* (FSH) pada pria yang mengalami oligozoospermia (terutama jika konsentrasi sperma <10 juta/mL), gangguan fungsi seksual, atau jika pasien memiliki penyakit lain yang diduga dapat menyebabkan gangguan hormon seks pada pria. *American Diabetes Association* (ADA) pada *Standards of Medical Care in Diabetes* tahun 2021 merekomendasikan pemeriksaan kadar testosteron serum pada pria penderita DMT2 yang mengalami gejala dan tanda defisiensi testosteron seperti menurunnya aktivitas dan dorongan seksual (libido) atau disfungsi ereksi.<sup>20</sup> Di Kanada, *The Canadian Mens Health Foundation* melalui *The Canadian Men's Health Foundation Multidisciplinary Guidelines Task Force on Testosterone Deficiency* pada tahun 2015 merekomendasikan pemeriksaan kadar hormon testosteron total pagi hari pada pria yang mengalami resistensi insulin dan sindroma metabolik.<sup>21</sup>

Di Indonesia, berdasarkan pedoman pengelolaan dan pencegahan DMT2 dewasa pada tahun 2019, prevalensi disfungsi ereksi pada penderita DMT2 yang lebih dari 10 tahun sekitar 35-75% dibandingkan 26% pada pria yang tidak menderita DMT2 dan merupakan akibat adanya neuropati autonom, angiopati dan problem psikis. Pada pria dengan DMT2 yang memiliki gejala atau tanda-tanda defisiensi testosteron seperti penurunan keinginan atau aktivitas seksual (libido),

atau disfungsi ereksi konsensus PERKENI pada tahun 2019 merekomendasikan pemeriksaan testosteron serum pada pagi hari.<sup>22</sup>

Gianatti *et al* (2019) menyatakan bahwa pada umumnya kadar hormon testosteron serum subnormal pada pria penderita DMT2 disertai dengan konsentrasi hormon LH yang tidak meningkat. Pada pria penderita DMT2 terjadi respon yang normal oleh *gonadotropin* terhadap stimulasi GnRH, hal tersebut tidak dipengaruhi oleh durasi dan keparahan dari diabetes dan berkorelasi negatif dengan IMT. Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) pada hipofisis juga tidak menunjukkan gambaran kelainan pada hipotalamus dan hipofisis.<sup>23</sup>

Dari berbagai studi telah diketahui bahwa sekitar 25-50% penderita DMT2 pria memiliki kadar testosteron total serum yang lebih rendah. Penelitian di Australia terhadap 580 pasien pria dengan DMT2 yang mengalami obesitas menemukan 43% kasus memiliki kadar hormon testosteron total serum yang rendah dan 57% juga memiliki kadar testosteron bebas yang rendah dibandingkan dengan pria normal. Pada penelitian kohort ini mendapatkan bahwa pria penderita DMT2, kadar testosteron total serum yang rendah dapat memprediksi mortalitas. Sebuah metaanalisis dari 20 penelitian potong lintang dengan total sampel penelitian sebanyak 2900 pria (termasuk 850 pria yang menderita DMT2), menunjukkan pria penderita DMT2 memiliki kadar testosteron total serum yang lebih rendah dibandingkan dengan pria normal ( $p < 0.001$ ).<sup>23</sup>

Studi yang dilakukan oleh Liu *et al* (2017) terhadap 614 pria berusia lebih dari 40 tahun di Taiwan mendapatkan bahwa kadar testosteron total serum memiliki korelasi yang signifikan terhadap lingkar pinggang ( $r = -0.128$ ,  $p = 0.002$ ),

tekanan darah diastolik ( $r = -0.088$ ,  $p=0.042$ ), gula darah puasa ( $r = -0.094$ ,  $p = 0.02$ ) dan kadar trigliserida (TG) ( $r = -0.103$ ,  $p = 0.011$ ). Pada penelitian tersebut juga mendapatkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara kadar testosteron total serum dan SHBG dengan kadar leptin ( $r = -0.156$ ,  $p < 0.001$  dan  $r = -0.0240$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>24, 25</sup>

Beberapa mekanisme yang diduga menyebabkan defisiensi testosteron total serum pada pria yang mengalami obesitas adalah rendahnya kadar SHBG karena efek supresi terhadap sintesis SHBG di hepar. Supresi sintesis SHBG di hepar terjadi akibat peningkatan konsentrasi insulin. Penurunan kadar SHBG disebabkan oleh peningkatan konsentrasi lipid pada hepar, dan peningkatan sitokin – sitokin proinflamasi, peningkatan konversi testosteron menjadi estradiol di perifer dan mekanisme umpan balik negatif pada aksis HHT, serta efek langsung ataupun tidak langsung dari leptin terhadap aksis HHT.<sup>13</sup>

Pria penderita prediabetes umumnya berada pada usia produktif. Studi oleh Wang *et al* (2010) mendapatkan individu dengan prediabetes rata – rata berusia sekitar 35-45 tahun yang merupakan usia produktif dari seorang pria. Adanya komplikasi seperti penurunan libido, disfungsi ereksi, dan infertilitas dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup pria penderita prediabetes. Yassin *et al* (2019) pada suatu penelitian (*Registry Study*) terhadap 316 pria penderita prediabetes, mendapatkan bahwa pemberian terapi testosteron jangka panjang pada pria penderita prediabetes yang mengalami defisiensi testosteron terbukti dapat memperbaiki kontrol gula darah dan mencegah progresifitas menjadi DMT2.<sup>8</sup>



Pada saat ini, belum banyak penelitian mengenai prevalensi defisiensi testosteron pada penderita prediabetes. Identifikasi lebih awal adanya defisiensi testosteron pada pria penderita prediabetes diharapkan dapat memperbaiki kontrol gula darah, mencegah terjadinya infertilitas, memperlambat progresifitas menjadi DMT2 dan mencegah komplikasi yang terkait dengan defisiensi testosteron. Berdasarkan latar belakang di atas, akan dilakukan penelitian mengenai korelasi antara indeks massa tubuh (IMT) dan HOMA-IR dengan kadar testosteron total serum pada pria penderita prediabetes.<sup>26</sup>

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat penurunan kadar testosteron total serum pada pria penderita prediabetes?
2. Apakah terdapat korelasi antara indeks massa tubuh dengan kadar testosteron total serum pada pria penderita prediabetes?
3. Apakah terdapat korelasi antara HOMA-IR dengan kadar testosteron total serum pada pria penderita prediabetes?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui korelasi antara indeks massa tubuh dan HOMA-IR dengan kadar testosteron total serum pada pria penderita prediabetes.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata indeks massa tubuh pada pria penderita prediabetes.
2. Mengetahui rerata HOMA-IR pada pria penderita prediabetes.

3. Mengetahui rerata kadar testosteron total serum pada pria penderita prediabetes.
4. Mengetahui korelasi antara indeks massa tubuh dengan kadar testosteron total serum pada pria penderita prediabetes
5. Mengetahui korelasi antara HOMA-IR dengan kadar testosteron total serum pada pria penderita prediabetes.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

##### Bidang Akademik

Dengan adanya penelitian ini, dapat meningkatkan pemahaman tentang peran IMT dan HOMA-IR terhadap kadar hormon testosteron total serum pada pria penderita prediabetes.

##### Bidang Klinis

Penelitian ini dapat menjadi dasar anjuran pemeriksaan kadar testosteron total serum pada pria penderita prediabetes.

##### Bidang Pelayanan Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan klinisi dan masyarakat terhadap risiko defisiensi hormon testosteron total serum pada pria penderita prediabetes.