

KE ARAH ENDOKRINOLOGI KEJITUAN DALAM
HIPOGONADISME DENGAN DIABETES JENIS
DUA: STRATIFIKASI FENOTIP, SERTA
RISIKO METABOLIK DAN
PERSEKITARAN YANG
BOLEH DISASARKAN



UNIVERSITI KEBANGSAAN MALAYSIA

	UKM-SPKPPP-PT(PdP)-05-AK04-BO07	No. Semakan: 02	Tarikh Kuat Kuasa: 27/01/2026
	BORANG DAN SENARAI SEMAK PENYERAHAN TESIS/DISERTASI SELEPAS PEMBETULAN FORM AND CHECKLIST OF AMENDED THESIS/DISSERTATION SUBMISSION		

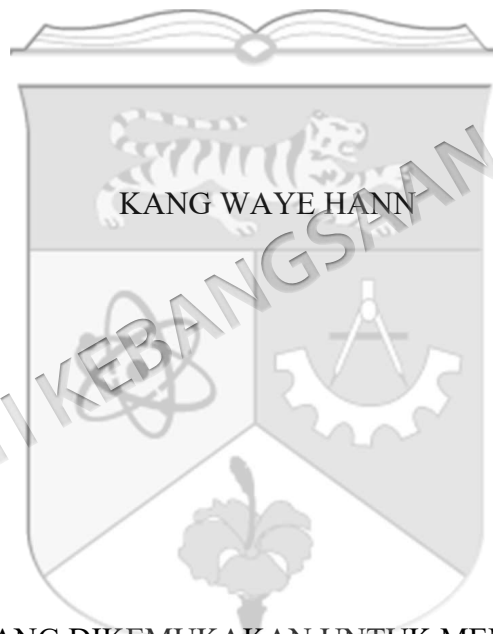
F. KELULUSAN DEKAN/PENGARAH / APPROVAL FROM DEAN/DIRECTOR			
Tandatangan: Signature		Tarikh: 14/8/20 Date	
Nama dan Cap Rasmi: Name and Official Stamp		PROFESOR DATO' DR MARINA MAT BAKI MD (UKM), MS ORL-HNS (UKM), PhD (UCL) Dekan Fakulti Perubatan Pakar Perunding Kanan ORL-HNS Universiti Kebangsaan Malaysia	
G. PERAKUAN TESIS/ DISERTASI SARJANA / DOKTOR FALSFAH (CERTIFICATION OF MASTER'S / DOCTORAL THESIS / DISSERTATION)			
Nama penuh pengarang (Author's Full Name)		KANG WAYE HANN	
No. Pendaftaran Pelajar (Student's Registration No.)		P94530	Sesi Akademik (Academic Session) Sem 2 Sesi 2017/2018
Tajuk Tesis / Disertasi (Thesis / Dissertation Title)		KE ARAH ENDOKRINOLOGI KEJITUAN DALAM HIPOGONADISME DENGAN DIABETES JENIS DUA: STRATIFIKASI FENOTIP, SERTA RISIKO METABOLIK DAN PERSEKITARAN YANG BOLEH DISASARKAN	
Semua tesis/disertasi dan penerbitan berkaitan hasil penyelidikan pelajar adalah tertakluk kepada Dasar Harta Intelek Universiti Kebangsaan Malaysia. All theses/ dissertations and publications relating to the research work of a student are subject to the Intellectual Property Policy of Universiti Kebangsaan Malaysia. Saya mengaku bahawa tahap akses tesis/disertasi ini sebagai (*Tandakan ✓ dalam kotak bagi maklumat yang berkaitan; tandakan satu (1) kotak di bawah sahaja): I hereby declare the level of access for this thesis/dissertation as follows (tick ✓ the relevant box below; tick only one option).			
Pilihan Tahap Akses Access Level Selection		Tafsiran Tahap Akses Tesis/Disertasi Definition of Thesis/Dissertation Access Level	
☐ RAHSIA (CONFIDENTIAL)		Mengandungi maklumat rahsia sepertimana yang diperuntukan bawah Akta Rahsia Rasmi 1972. Contains classified information as stipulated under the Official Secrets Act 1972.	
☐ TERHAD (RESTRICTED)		Mengandungi maklumat yang hanya boleh diakses oleh pihak yang mempunyai kebenaran atau keperluan tertentu untuk mengetahuinya yang ditentukan oleh organisasi/ badan di mana penyelidikan dijalankan. Contains information that may only be accessed by parties with specific authorization	

 UNIVERSITI KEBANGSAAN MALAYSIA <i>The National University of Malaysia</i>	UKM-SPKPPP-PT(PdP)-05-AK04-BO07	No. Semakan: 02	Tarikh Kuat Kuasa: 27/01/2026
	BORANG DAN SENARAI SEMAK PENYERAHAN TESIS/DISERTASI SELEPAS PEMBETULAN FORM AND CHECKLIST OF AMENDED THESIS/DISSERTATION SUBMISSION		

		<i>or a defined need to know, as determined by the organization or body where the research is conducted.</i>
☒	AKSES TERBUKA (OPEN ACCESS)	Tesis/disertasi versi akhir dalam format PDF yang boleh diakses secara percuma secara dalam talian dan bebas dari isu hak cipta dan pelesenan <i>The final version of the thesis/dissertation in PDF format that is freely accessible online and free from copyright and licensing issues.</i> Kementerian Pendidikan Tinggi melalui surat bertarikh 27 Mac 2025 memutuskan bahawa kebenaran akses tesis / disertasi dalam borang serahan akses terbuka ditentukan oleh penyelia (bukan pelajar). <i>The Ministry of Higher Education, through a letter dated 27 March 2025, has decided that permission for thesis / dissertation access in the open access submission form shall be determined by the supervisor (not the student).</i>
☐	EMBARGO	Tempoh masa di mana akses kepada tesis/disertasi disekat (ditutup) selama dua (2) tahun atas sebab-sebab tertentu sebagai contoh kerahsiaan atau hak cipta. Tesis/disertasi akan berstatus akses terbuka selepas tamat tempoh embargo. <i>The period during which access to the thesis/dissertation is restricted for two (2) years due to specific reasons, such as confidentiality or copyright. The thesis/dissertation will be granted open-access status upon the expiry of the embargo period.</i>

PENGESAHAN PELAJAR (STUDENT VERIFICATION)	PENGESAHAN PENYELIA (SUPERVISOR VERIFICATION)
 TANDATANGAN PELAJAR (STUDENT'S SIGNATURE)	 TANDATANGAN PENYELIA / Pengerusi JK Siswazah (SUPERVISOR'S / CHAIRPERSON SUPERVISION COMMITTEE SIGNATURE)
Nama Pelajar (Student name): KANG WAYE HANN No. Pendaftaran Pelajar (Student's Registration No.): P94530 Tarikh: 12 OGOS 2026 (Date)	Nama Penyelia / Pengerusi JK Siswazah : PROFESOR DR. NORLELA SUKOR (Supervisor's / Chairperson Supervision Committee Name) Full Registration Number : 31347 MD (USM), MMed (UKM), PhD (QLD), FACE (US) Consultant Endocrinologist National University Of Malaysia Tarikh: 12 OGOS 2026 (Date)

KE ARAH ENDOKRINOLOGI KEJITUAN DALAM HIPOGONADISME
DENGAN DIABETES JENIS DUA: STRATIFIKASI FENOTIP, SERTA
RISIKO METABOLIK DAN PERSEKITARAN YANG BOLEH
DISASARKAN



TESIS YANG DIKEMUKAKAN UNTUK MEMPEROLEH
IJAZAH DOKTOR FALSAFAH (PERUBATAN)

FAKULTI PERUBATAN
UNIVERSITI KEBANGSAAN MALAYSIA
BANGI

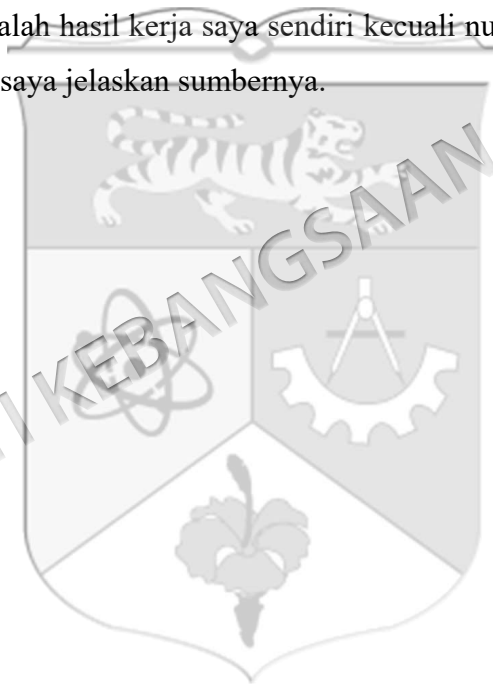
2026

PENGAKUAN

Saya akui karya ini adalah hasil kerja saya sendiri kecuali nukilan dan ringkasan yang tiap-tiap satunya telah saya jelaskan sumbernya.

11 Ogos 2026

KANG WAYE HANN
P94530



PENGHARGAAN

Tesis ini tidak akan terlaksana tanpa bimbingan dan sumbangan daripada beberapa individu yang memainkan peranan penting dalam menyiapkan kerja saya. Saya berbesar hati untuk mengucapkan terima kasih kepada mereka yang membolehkan saya melakukannya.

Saya berhutang budi kepada penyelia saya, Prof. Dr. Norlela Sukor, Prof. Dr. Nor Azmi Kamaruddin dan Prof. Dato' Dr. Zulkifli Md Zainuddin, yang kepakaran dan sokongan mereka membantu saya menyiapkan tesis PhD dalam jangka masa ditetapkan. Pengetahuan, motivasi dan kesabaran mereka telah membolehkan saya meneruskan usaha saya untuk terus maju.

Di samping itu, saya ingin merakamkan ribuan terima kasih kepada rakan-rakan sekerja dan seperjuangan saya yang telah membantu saya dalam menyempurnakan kajian saya. Terima kasih yang tidak terhingga kepada kakitangan Klinik Endokrinologi HCTM atas bantuan mereka dalam pengrekrutan pesakit dan juruteknik makmal perubatan Makmal Endokrin HCTM kerana membantu saya dalam persampelan dan analisis sampel saya. Selain itu, saya juga berterima kasih kepada Universiti Kebangsaan Malaysia dan Universiti Tunku Abdul Rahman atas pemberian dana penyelidikan untuk kajian saya.

Paling penting, semua ini tidak mungkin berlaku tanpa sokongan keluarga saya, terutamanya arwah ibu saya, yang telah memberikan saya sokongan moral setiap kali saya berasa tawar hati dan berfikir untuk berhenti. Tesis ini adalah bukti dedikasi dan cinta tanpa syarat mereka.

ABSTRAK

Hipogonadisme semakin dikenalpasti sebagai komorbidi penting di kalangan lelaki dengan diabetes jenis 2 (T2DM), namun data Asia Tenggara masih berkurangan serta sumbangan relatif faktor metabolik lawan persekitaran masih kurang ditakrifkan. Hipogonadisme terdiri daripada dua entiti berbeza: hipogonadisme hipogonadotropik (hipo-H) dan hipogonadisme hipergonadotropik (hiper-H). Tatkala hipo-H dikaitkan dengan adipositi visceral dan rintangan insulin, mekanisme yang mendasari hiper-H masih kurang difahami. Kajian ini bermatlamat menentukan kelaziman hipogonadisme dan taburan fenotip-nya di kalangan lelaki Malaysia T2DM dan mengkaji perkaitan novel pendedahan bisphenol A (BPA) dengan hiper-H, serta laluan berkait leptin dan hipo-H. Kajian keratan rentas awal merekrut 360 lelaki T2DM dari hospital tertier. Diagnosa hipogonadisme dibuat menggunakan kriteria tersebut: paras jumlah testosteron ($tT < 12$ nmol/L) dan testosteron bebas ($cfT < 0.255$ nmol/L) rendah dengan gejala klinikal dinilai menggunakan skala Aging Male Symptoms. Paras BPA serum seterusnya diukur dalam 11 pesakit hiper-H, 12 pesakit hipo-H, dan 65 kawalan normogonad. Selain itu, 23 pesakit hipo-H dirawakkan untuk menerima dulaglutide dengan terapi piawai ($n=12$) atau terapi piawai sahaja ($n=11$) selama tiga bulan untuk menilai impak penurunan berat badan terhadap paksi adiponektin-leptin-kisspeptin. Kelaziman keseluruhan hipogonadisme adalah 17.5%, dengan hiper-H menunjukkan kadar tinggi tidak dijangka (44.4%). Peramal tidak bersandar hipogonadisme termasuk peningkatan umur ($p=0.035$), indeks jisim berat tinggi ($p=0.001$), penyakit arteri koronari ($p=0.027$), dan paras HDL-C yang lebih rendah ($p=0.033$). Perkaitan bagi kedua-dua fenotip terserlah pembezaannya: hiper-H berkait dengan umur ($p=0.034$), manakala hipo-H berkelompok dengan ciri-ciri metabolik yang buruk. Pentingnya, pendedahan BPA berhubung kuat dan bebas dengan hiper-H ($OR=14.4$, $p=0.002$), dengan paras BPA serum berkorelasi songsang dengan kedua-dua parameter testosteron (tT : $r=-0.310$, $p=0.008$; cfT : $r=-0.373$, $p=0.01$). Penurunan berat badan akibat dulaglutide meningkatkan paras cfT secara bererti dalam pesakit hipo-H ($p=0.031$), tanpa perubahan sepadan dalam paras adiponektin, leptin, atau kisspeptin. Penemuan-penemuan ini mengenalpasti hipogonadisme suatu keadaan lazim tetapi heterogen di kalangan lelaki T2DM dan menunjukkan penglibatan pendedahan sebatian pengacau endokrin dalam patogenesis hiper-H. Perbezaan fenotip jelas antara hipo-H dan hiper-H menyokong pendekatan perubatan kejituan, mengutamakan intervensi metabolik untuk hipo-H dan mitigasi risiko persekitaran untuk hiper-H. Penemuan ini menambahkan dimensi persekitaran kritikal terhadap endokrinologi reproduktif lelaki dalam diabetes dan mempunyai implikasi klinikal penting khasnya terhadap dasar kesihatan umum di rantau tersebut.

TOWARDS PRECISION ENDOCRINOLOGY IN HYPOGONADISM WITH TYPE 2 DIABETES: PHENOTYPIC STRATIFICATION, AS WELL AS TARGETABLE METABOLIC AND ENVIRONMENTAL RISKS

ABSTRACT

Hypogonadism is increasingly recognised as a significant comorbidity among men with type 2 diabetes mellitus (T2DM), yet Southeast Asian data remain scarce, with contributions of metabolic versus environmental factors poorly defined. Hypogonadism comprises two biologically distinct entities: hypogonadotropic hypogonadism (hypo-H) and hypergonadotropic hypogonadism (hyper-H). While hypo-H is associated with visceral adiposity and insulin resistance, the hyper-H mechanisms remain poorly understood. This study aimed to determine the prevalence and phenotypic distribution of hypogonadism among Malaysian T2DM men, and to investigate novel associations between bisphenol A (BPA) exposure and hyper-H, as well as leptin-related pathways and hypo-H. An initial cross-sectional study recruited 360 T2DM men from a tertiary hospital. Hypogonadism was defined using stringent criteria from international criteria: low serum total testosterone ($tT < 12$ nmol/L) and calculated free testosterone ($cfT < 0.255$ nmol/L) accompanied by symptoms from the Aging Male Symptoms scale. Serum BPA levels were measured in 11 hyper-H patients, 12 hypo-H patients, and 65 normogonadal controls. Additionally, 23 hypo-H patients received either dulaglutide plus standard therapy ($n=12$) or standard therapy alone ($n=11$) for three months to assess the impact of dulaglutide-induced weight loss on the adiponectin-leptin-kisspeptin axis. The overall prevalence of hypogonadism was 17.5%, with an unexpectedly high proportion of hyper-H (44.4%). Hypogonadism predictors included older age ($p=0.035$), elevated BMI ($p=0.001$), coronary artery disease ($p=0.027$), and lower HDL-C levels ($p=0.033$). Distinct phenotypic associations emerged: hyper-H was predominantly age-related ($p=0.034$), whereas hypo-H clustered with adverse metabolic features. Notably, BPA showed strong independent association with hyper-H (OR=14.4, $p=0.002$), with serum BPA levels inversely correlated with testosterone (tT : $r=-0.310$, $p=0.008$; cfT : $r=-0.373$, $p=0.01$). Weight loss significantly improved cfT levels in hypo-H patients ($p=0.031$) without corresponding changes in adiponectin, leptin, or kisspeptin levels. These findings identify hypogonadism as a common but heterogeneous condition among T2DM men and provide novel evidence implicating environmental BPA exposure in the pathogenesis of hyper-H. The clear phenotypic divergence between hypo-H and hyper-H supports a precision-medicine approach, prioritising metabolic intervention for hypo-H and environmental risk mitigation for hyper-H. This adds a critical environmental dimension to male reproductive endocrinology in diabetes and has important clinical implications and public health policy in these regions.

KANDUNGAN

	Halaman
PENGAKUAN	ii
PENGHARGAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KANDUNGAN	vi
SENARAI JADUAL	xii
SENARAI GAMBARAJAH	xiv
SENARAI SINGKATAN	xv

BAB I	PENGENALAN	
1.1	Latar Belakang Kajian	1
1.1.1	Pengenalan	1
1.1.2	Kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM	3
1.1.3	Klasifikasi dan patofisiologi hipogonadisme	5
1.1.4	Bisphenol A (BPA) sebagai faktor risiko untuk hiper-H	6
1.1.5	leptin sebagai faktor risiko untuk hipo-H	7
1.1.6	Implikasi klinikal dan jurang pengetahuan	8
1.2	Permasalahan Kajian	9
1.3	Soalan Kajian	9
1.3.1	Fasa 1	9
1.3.2	Fasa 2	10
1.3.3	Fasa 3	10
1.4	Objektif Kajian	11
1.4.1	Objektif umum	11
1.4.2	Objektif khas	11
1.5	Hipotesis	12
1.6	Kepentingan Kajian	13
1.7	Definasi Istilah	14
1.8	Organisasi Tesis	15

BAB II**KAJIAN LITERATUR**

2.1	Pengenalan dan Latar Belakang	16
2.2	Kerangka Teori	16
2.3	Gambaran Keseluruhan T2DM	17
2.3.1	Landskap epidemiologi dan trend sedunia	17
2.3.2	Pato-Fisiologi dan Kesan Metabolik	18
2.3.3	Komplikasi dan akibat klinikal	21
2.3.4	Hipogonadisme lelaki: entiti klinikal dan implikasi metabolik	23
2.3.5	Hubungan diabetes-hipogonadisme: patofisiologi dwi arah	27
2.4	Hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM	31
2.4.1	Hiper-H	31
2.4.2	Hipo-H	39
2.5	Kelaziman Hipogonadisme dalam T2DM	51
2.5.1	Pengenalan	51
2.5.2	Kajian kelaziman serantau dan sedunia	52
2.5.3	Faktor risiko dan corak demografik	54
2.5.4	Kelaziman mengikut subtip hipogonadisme	60
2.5.5	Cabaran diagnostik dan pertimbangan metodologi	62
2.5.6	Implikasi klinikal dan pertimbangan untuk saringan hipogonadisme	68
2.6	Indeks burhubung lipid dan obesiti	71
2.6.1	Pengenalan	71
2.6.2	Indeks trigliserida-glukosa	72
2.6.3	Indeks adipositi visceral dan pautan adipositi-gonad	73
2.6.4	Produk pengumpulan lipid dan lemak ektopik dalam hipogonadisme	74
2.6.5	Utiliti perbandingan dalam penyelidikan hipogonadisme-diabetes	76
2.6.6	Implikasi klinikal dan penyelidikan	77
2.6.7	Pertimbangan metodologi	77
2.7	Bisphenol A: Pendedahan persekitaran dan gangguan endokrin	78
2.7.1	Bisphenol A: sifat kimia dan sumber pendedahan	78
2.7.2	Mekanisme gangguan endokrin oleh BPA	82
2.7.3	BPA dan kesihatan reproduktif lelaki	83
2.7.4	BPA sebagai faktor risiko untuk hiper-H	87
2.8	Leptin dan Hipogonadisme dalam T2DM	94
2.8.1	Pengenalan	94
2.8.2	Pengisyaratan leptin dan fisiologi reproduktif	95

2.8.3	Kegagalan pengawalan leptin dalam T2DM	96
2.8.4	Pengukuran leptin dan rintangan leptin	98
2.8.5	Leptin dan hipo-H	101
2.8.6	Leptin sebagai faktor risiko untuk hipo-H di kalangan lelaki T2DM	108
2.9	Had batas Kaedah Kajian dalam Kajian Kelaziman dan Faktor Risiko	111
2.9.1	Cabaran dalam reka bentuk dan metodologi dalam kajian kelaziman	111
2.9.2	Cabaran Pengukuran	115
2.9.3	Faktor pemajmukan dan bias	117
2.9.4	Keperluan pempiawaan	118
2.9.5	Ketepatan dan kebolehpercayaan klasifikasi subtip	120
2.10	Kesimpulan	122
2.10.1	Rumusan pengetahuan semasa dan jurang penyelidikan	122
BAB III	KAEDAH KAJIAN	
3.1	Kelaziman Hipogonadisme di kalangan Lelaki T2DM di Sebuah Hospital Tertier Malaysia: Suatu Kajian Keratan Rentas Komprehensif	129
3.1.1	Reka bentuk kajian	129
3.1.2	Populasi kajian	130
3.1.3	Kriteria kemasukan dan pengecualian	132
3.1.4	Proses rekrut	132
3.1.5	Definisi operasi dan kriteria diagnosis	133
3.1.6	Prosedur pengumpulan data	136
3.1.7	Prosedur makmal	136
3.1.8	Alat penilai gejala	137
3.1.9	Analisis statistik	138
3.1.10	Pertimbangan etika	139
3.2	Gangguan Endokrin Persekitaran dalam T2DM: Siasatan Komprehensif Terhadap Pendedahan BPA dan Hiper-H di kalangan T2DM Lelaki Malaysia	139
3.2.1	Reka bentuk kajian	139
3.2.2	Tempoh dan lokasi kajian	141
3.2.3	Populasi sasaran dan pengiraan saiz sampel	141
3.2.4	Kaedah persampelan	141
3.2.5	Kriteria kemasukan	142
3.2.6	Kriteria pengecualian	142
3.2.7	Definisi operasi	143
3.2.8	Pengumpulan data	143
3.2.9	Kaedah makmal	144
3.2.10	Analisis statistik	145

	3.2.11	Pertimbangan etika	146
3.3		Kesan Pengurangan Berat Badan selepas Rawatan Dulaglutide kepada Kepekaan Leptin dan Pengaruhnya terhadap Paras T di kalangan Lelaki T2DM dengan Hipo- H	147
	3.3.1	Reka bentuk kajian	147
	3.3.2	Lokasi dan garis masa kajian	147
	3.3.3	Pengiraan saiz sampel	148
	3.3.4	Pemilihan peserta	148
	3.3.5	Definisi operasi	149
	3.3.6	Pengumpulan data	149
	3.3.7	Protokol kajian	151
	3.3.8	Analisis statistik	152
	3.3.9	Pertimbangan etika	152
BAB IV		KEPUTUSAN	
4.1		Kelaziman Hipogonadisme di kalangan Lelaki T2DM di Sebuah Hospital Tertier Malaysia: Suatu Kajian Keratan Rentas Komprehensif	154
	4.1.1	Populasi kajian dan aliran peserta	154
	4.1.2	Ciri-ciri asas	155
	4.1.3	Kelaziman hipogonadisme	158
	4.1.4	Perkaitan klinikal dan faktor risiko untuk hipogonadisme	159
	4.1.5	Profil gejala dan penilaian fungsi seksual	160
	4.1.6	Klasifikasi subtip hipogonadisme	162
	4.1.7	Analisis perbandingan di antara kumpulan dikaji	165
	4.1.8	Permodelan ramalan hipogonadisme	171
	4.1.9	Analisis kuasa statistik pasca hoc	176
	4.1.10	Analisis subkumpulan	177
	4.1.11	Prestasi diagnostik indeks obesiti-lipid	178
	4.1.12	Rumusan penemuan utama fasa 1	181
4.2		Gangguan Endokrin Persekitaran dalam T2DM: Siasatan Komprehensif Terhadap Pendedahan BPA dan Hiper-H di kalangan T2DM Lelaki Malaysia	183
	4.2.1	Ciri-ciri peserta dan populasi kajian	183
	4.2.2	Ciri-ciri demografik dan klinikal	183
	4.2.3	Analisis perbandingan di antara kumpulan kajian	184
	4.2.4	Penilai pendedahan BPA	184
	4.2.5	Analisis perkaitan: risiko pendedahan BPA dan hipogonadisme	187
	4.2.6	Analisis profil klinikal dan biokimia	188
	4.2.7	Analisis subkumpulan	189
	4.2.8	Kuasa statistik dan pertimbangan saiz kesan	191
	4.2.9	Rumusan penemuan utama untuk fasa 2	192

4.3	Kesan Pengurangan Berat Badan selepas Rawatan Dulaglutide kepada Kepekaan Leptin dan Pengaruhnya terhadap Paras T di kalangan Lelaki T2DM dengan Hipo-H	192
4.3.1	Populasi kajian dan aliran peserta	192
4.3.2	Ciri-ciri asas	193
4.3.3	Perubahan dari garis asas	195
4.3.4	Perbandingan antara kumpulan	199
4.3.5	Analisis korelasi	200
4.3.6	Rumusan penemuan utama untuk fasa 3	203

BAB V

PERBINCANGAN

5.1	Kelaziman Hipogonadisme di kalangan Lelaki T2DM di Sebuah Hospital Tertier Malaysia: Suatu Kajian Keratan Rentas Komprehensif	204
5.1.1	Gambaran keseluruhan penemuan utama fasa 1	204
5.1.2	Kesan kriteria diagnostik dan perbandingan dengan literatur sedunia	205
5.1.3	Corak berkait umur dan ambang kritikal umur 35 tahun	210
5.1.4	Risiko kardiovaskular dan perkaitan dengan sindrom metabolik: hubungan dua arah	212
5.1.5	Peranan indeks obesiti dan lipid dalam meramalkan hipogonadisme	213
5.1.6	Mekanisme pato-fisiologi dan kerangka teori	214
5.1.7	Fungsi seksual dan kesan kepada kualiti kehidupan	218
5.1.8	Implikasi klinikal dan pertimbangan terapeutik	219
5.1.9	Implikasi kesihatan awam dan sistem kesihatan	220
5.1.10	Had batas kajian dan hala tuju kajian masa depan	221
5.1.11	Garis Panduan dan Pengesyoran Klinikal	225
5.1.12	Implikasi kesihatan awam dan pengesyoran baru untuk strategi pengurusan diabetes nasional	226
5.1.13	Kesimpulan	226
5.2	Gangguan Endokrin Persekitaran dalam T2DM: Siasatan Komprehensif Terhadap Pendedahan BPA dan Hiper-H di kalangan T2DM Lelaki Malaysia	228
5.2.1	Gambaran keseluruhan penemuan utama fasa 2	228
5.2.2	Kerangka teori: hipotesis "Triple-Hit"	229
5.2.3	Perbandingan dengan Literatur Sedia Ada	233
5.2.4	Pembandingan dengan bukti model binatang	234
5.2.5	Implikasi klinikal dan kesihatan awam	235
5.2.6	Had bata kajian	241
5.2.7	Kekuatan dan sumbangan baru	246
5.2.8	Arah penyelidikan masa depan dan pengesyoran	248
5.2.9	Kesimpulan	252

5.3	Kesan Pengurangan Berat Badan selepas Rawatan Dulaglutide kepada Kepekaan Leptin dan Pengaruhnya terhadap Paras T di kalangan Lelaki T2DM dengan Hipo-H	253
5.3.1	Gambaran keseluruhan penemuan utama fasa 3	253
5.3.2	Hipotesis pengangkutan penghalang-darah-otak dan rintangan leptin dalam penyakit metabolik	254
5.3.3	Penemuan beerti lain	260
5.3.4	Penemuan adiponektin paradoks	262
5.3.5	Implikasi klinikal dan aplikasi praktikal	263
5.3.6	Kekuatan dan had batas	265
5.3.7	Arah tuju kajian masa depan	267
5.3.8	Kesimpulan	269

BAB VI

KESIMPULAN

5.1	Sintesis Penemuan	271
5.2	Tema Penyatuan dan Wawasan Mekanistik	273
5.3	Implikasi Klinikal dan Aplikasi Praktikal	275
5.4	Hala Tuju Penyelidikan Masa Depan	277
5.5	Penutup	279

RUJUKAN

282

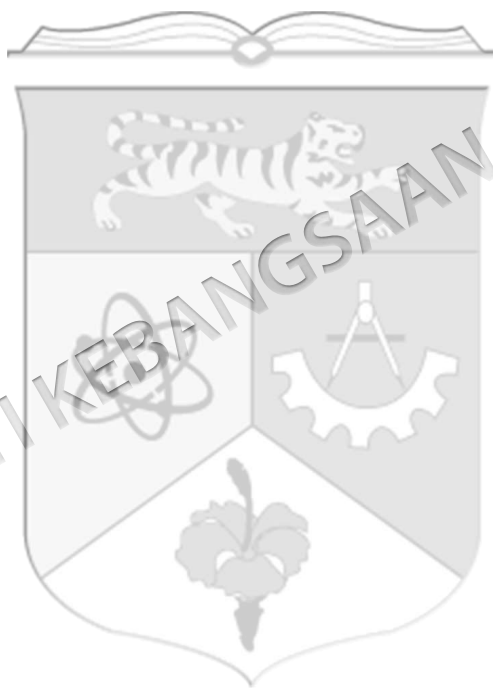
LAMPIRAN

Lampiran A	Borang Soal Selidik Borang Soal Selidik dan Borang Persetujuan	332
Lampiran B	Borang Kelulusan Etika	353
Lampiran C	Senarai Penerbitan	361

SENARAI JADUAL

No. Jadual	Halaman
Jadual 2-1. Ringkasan postulasi mekanisme sel dan molekul yang dipostulatkan hipogonadisme hipergonadotrofik (hiper-H) dalam lelaki diabetes mellitus jenis kedua (T2DM).	32
Jadual 2-2. Ringkasan postulasi mekanisme sel dan molekul yang dalam hipogonadisme hipogonadotrofik (hipo-H) bagi lelaki diabetes mellitus jenis kedua (T2DM).	42
Jadual 2-3. Rumusan literatur sedia ada mengenai kelaziman subtipe hipogonadisme di kalangan lelaki diabetes mellitus jenis kedua (T2DM).	62
Jadual 4-1. Ciri-ciri demografik dan klinik mengikut status hipogonadisme (n=360).	156
Jadual 4-2. Ciri klinikal dan biokimia pesakit mengikut subtipe hipogonadisme (n=360).	163
Jadual 4-3. Perbandingan keputusan hormon seks dan gejala di antara lelaki diabetes mellitus jenis kedua (T2DM) hipogonad (n=63).	166
Jadual 4-4. Analisis regresi logistik univariat and multivariat untuk pembolehubah-pembolehubah bebas.	173
Jadual 4-5. Rumusan analisis kuasa statistik pasca hoc untuk pembezaan pembolehubah di antara kumpulan.	176
Jadual 4-6. Taburan faktor risiko merentas kumpulan umur dengan penekanan kepada ambang umur 35 tahun (n=360).	178
Jadual 4-7. Parameters keluk ciri operasi penerima (ROC) bagi indeks jisim badan (BMI), keliling pinggang (WC), trigliserida-glukoas (TyG), indeks adipositi viseral (VAI), produk pengumpulan lipid (LAP), TyG-BMI and TyG-WC.	182
Jadual 4-8. Parameter sosio-demografik dan klinikal bagi peserta mengikut kehadiran Bisphenol A (BPA) dalam serum (n=88).	186
Jadual 4-9. Ciri-ciri klinikal dan biokimia peserta mengikut status hipogonadisme (n=88)	190
Jadual 4-10. Parameter asas klinikal dan biokimia bagi penyerta kajian mengikut lengan rawatan (n=23).	194
Jadual 4-11. Perbezaan dari nilai asas parameter kajian di antara 2 lengan intervensi (n=23).	197

Jadual 4-12. Perubahan Peratus bagi pembolehubah-pembolehubah utama dari garis dasar ke titik akhir (n=23).	200
Jadual 4-13. Kolerasi terpilih antara perubahan parameter.	201
Jadual 5-1. Kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki diabetes mellitus jenis dua (T2DM) dari literatur sedunia	206
Jadual 5-2. Perbandingan Kelaziman Hipogonadisme Merentasi Pelbagai Kriteria Diagnostik Berbeza.	208
Jadual 5-3. Perbandingan kadar pengesanan bisphenol A (BPA) dalam serum merentasi populasi Asia.	240
Jadual 5-4. Perbandingan keputusan Fasa 3 dengan kajian-kajian sedia ada sebelum ini.	261



SENARAI GAMBARAJAH

No. Rajah	Halaman
Rajah 2-1. Kerangka teori untuk tesis.	17
Rajah 3-1. Carta alir reka bentuk kajian fasa 1.	130
Rajah 3-2. Carta alir reka bentuk kajian fasa 2	140
Rajah 3-3. Carta alir reka bentuk kajian fasa 3.	147
Rajah 4-1. Carta alir menunjukkan proses rekrut peserta untuk fasa 1.	155
Rajah 4-2. Gejala hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM hipogonad (n=63).	161
Rajah 4-3. Disfungsi seksual di kalangan lelaki T2DM hipogonad (n=63).	162
Rajah 4-4. Carta bar menunjukkan peratus subtip hipogonadisme mengikut kumpulan umur (n=360).	167
Rajah 4-5. Carta bar menunjukkan perbezaan bererti min umur, berat, indeks jisim badan (BMI), keliling pinggang (WC), serum kolesterol berketumpatan tinggi (HDL-C), serum trigliserida (Tg), serum alanin transaminase (ALT) dan serum testosteron jumlah (tT) di antara ketiga-tiga kumpulan (n=360).	170
Rajah 4-6. Plot Forest menunjukkan faktor peramal bagi hipogonadisme di kalanga lelaki T2DM (n=360).	175
Rajah 4-7. Keluk ROC untuk indeks jisim badan (BMI), produk pengumpulan lipid (LAP), trigliserida-glukosa (TyG), indeks adipositi visceral (VAI).	179
Rajah 4-8. Keluk ROC untuk keliling ppinggang (WC), trigliserida-glukosa- indeks jisim badan (TyG-BMI), trigliserida-glukosa-keliling pinggang (TyG-WC).	179
Rajah 4-9. Carta kotak membandingkan median serum BPA yang dikesan dalam kumpulan normogonad, hipo-H dan hiper-H (n=88).	187
Rajah 4-10. Carta aliran pengrekrutan peserta dan perawakan (n=23).	193
Rajah 5-1. Carta kelaziman hipogonadisme berkaitan umur menunjukkan fenomena ambang 35 tahun.	210
Rajah 5-2. Carta aliran algoritma saringan yang dicadangkan untuk lelaki T2DM hipogonad.	225

SENARAI SINGKATAN

ADAM	Kekurangan Androgen dalam Penuaan Lelaki
AGEs	Produk akhir glikasi lanjutan
AMS	Gejala Penuaan Lelaki
BBB	Penghalang darah otak
BIA	Analisis impedans bioelektrik
BMI	Indeks jisim badan
BPA	Bisphenol A
CLGI	Keradangan gred rendah kronik
cfT	Testosteron bebas dikira
CSF	Cecair serebrospinal
CV	Koefisien variasi
DEXA	Dwi-tenaga X-ray absorptiometry
E2	Estradiol
EDC	Sebatian pengganggu endokrin
ELISA	Ujian imunosorben berkaitan enzim
eGFR	Anggaran Kadar Penapisan Glomerular
ER	Retikulum endoplasma
FSH	Hormon perangsang-folikel
fT	Testosteron bebas
GIP	Polipectida insulinotropik bergantung glukosa
GLP-1	Peptida seakan glukagon-1
GLP-1 RA	Agonis reseptor GLP-1
GnRH	Hormon perangsang gonadotropin
GWAS	Kajian perkaitan seluruh genom
HDL-C	kolesterol lipoprotein berketumpatan tinggi

Hiper-H	Hipogonadisme hipergonadotropik
Hipo-H	Hipogonadisme hipogonadotropik
HPG	Hipotalamus-pituitari-gonad
HRP	Horseradish peroksidase
IDF	Persatuan Diabetes Antarabangsa
LDL-C	Kolesterol lipoprotein berketumpatan rendah
LH	Hormon lutein
LOH	Hipogonadisme lewat
MOSH	Hipogonadisme sekunder berkaitan obesiti lelaki
NAFLD	Penyakit hati berlemak bukan alkohol
NHANES	Tinjauan Peperiksaan Kesihatan dan Pemakanan Kebangsaan
NHMS	Tinjauan Kesihatan dan Morbiditi Kebangsaan
NPY/AgRP	Neuropeptide Y/Agouti-related protein
POMC	Proopiomelanokortin
ROC	Ciri operasi penerima
ROS	Spesies oksigen reaktif
SHBG	Globulin pengikat-hormon seks
T	Testosteron
T2DM	Diabetes mellitus jenis 2
Tg	Trigliserida
TMB	3,3',5,5'-tetrametilbenzidin
TRT	Terapi penggantian testosteron
tT	Testosteron jumlah
UKM	Universiti Kebangsaan Malaysia
WC	Lilitan pinggang

BAB I

PENGENALAN

1.1 LATAR BELAKANG KAJIAN

1.1.1 Pengenalan

Landskap penjagaan kesihatan sedunia kini menghadapi cabaran yang tidak pernah berlaku sebelum ini dengan peningkatan kelaziman diabetes mellitus jenis 2 (type 2 diabetes mellitus; T2DM), yang telah mencapai kadar wabak di sesetengah negara maju dan juga membangun. Menurut Persekutuan Diabetes Antarabangsa (International Diabetes Federation; IDF), dianggarkan 589 juta orang dewasa di seluruh dunia menghidap penyakit diabetes dalam tahun 2025, dengan unjuran menunjukkan jumlah ini akan meningkat kepada 783 juta menjelang 2045 (International Diabetes Federation 2025). Malaysia ialah salah sebuah negara Asia Tenggara yang pesat membangun tetapi kelaziman T2DM-nya telah meningkat secara mendadak daripada 11.6% pada 2011 kepada 18.3% pada 2019, menurut Tinjauan Kesihatan dan Morbiditi Kebangsaan (National Health and Morbidity Survey; NHMS), meletakkannya di kalangan negara-negara yang mempunyai kelaziman diabetes tertinggi di dunia (Ministry of Health 2019).

Sejajar dengan wabak diabetes ini, penyelidikan klinikal kini semakin mengiktirafkan hipogonadisme lelaki sebagai suatu komorbiditi yang beerti dan sering diabaikan dalam pesakit lelaki T2DM (Kang et al. 2022). Hipogonadisme ditakrifkan sebagai suatu keadaan klinikal di mana pengeluaran testosteron (T) tidak mencukupi dan akibatnya muncul gejala-gejala klinikal dan bukti biokimia kekurangan androgen (Bhasin et al. 2018). Hipogonadisme juga suatu keadaan endokrinologi yang kompleks dengan implikasi kesihatan yang meluas. Hubungan dua hala yang rumit antara T2DM dan hipogonadisme mewujudkan satu kitaran pato-fisiologi di mana setiap keadaan

berpotensi memburukkan keadaan yang lain, menyumbang kepada risiko kesihatan yang berganda-ganda dan cabaran dalam rawatan klinikal (Fernandez, Chacko & Pappachan 2019; Kang et al. 2022; Miller et al. 2024; Taylor, Meadowcraft & Williamson 2015).

Mekanisme pato-fisiologi yang menghubungkan T2DM dan hipogonadisme melibatkan pelbagai laluan yang saling berkaitan, termasuklah rintangan insulin, adipositas visceral, keradangan kronik, dan disfungsi paksi hipotalamus-pituitari-gonad (hypothalamus-pituitary-gonad; HPG) (Fernandez, Chacko & Pappachan 2019; Grossmann 2018; Miller et al. 2024; Wittert & Grossmann 2022). Rintangan insulin, suatu ciri khas bagi T2DM, menggalakkan peningkatan pengumpulan lemak visceral, yang seterusnya meningkatkan sitokin pro-radang seperti faktor tumor necrosis alfa dan interleukin-6 (de Lorenzo et al. 2018; Miller et al. 2024; Muir, Wittert & Handelsman 2025). Pengantara-pengantara keradangan ini menyekat pengeluaran T secara langsung pada peringkat testis sambil pada masa yang sama mengurangkan sintesis globulin pengikat-hormon seks (sex hormone-binding globulin; SHBG) dalam hati, mengakibatkan penurunan jumlah testosteron (total testosterone; tT) dan paras testosteron bio-tersedia (Gangitano et al. 2024).

Tambahan pula, tisu adiposa dalam lelaki T2DM obes menunjukkan peningkatan dalam aktiviti enzim aromatase yang menukarkan hormon T kepada estradiol (E2) dan ini sebaliknya memberikan maklum balas negatif kepada paksi hipotalamus-pituitari, justeru menindas rembesan hormon pelepas gonadotropin (gonadotropin releasing hormone; GnRH) dan hormon lutein (luteinising hormone; LH) (Genchi et al. 2022). Interaksi kompleks ini akan membentuk satu kitaran berterusan sendiri di mana hipogonadisme menyumbang kepada pemburukan rintangan insulin dan disfungsi metabolik, manakala kawalan glisemik yang buruk dan obesiti pula akan lagi menyekat pengeluaran T (Pivonello et al. 2019).

Pengelasan hipogonadisme kepada subtip hipogonadisme hipergonadotropik (hypergonadotropic hypogonadism; hiper-H) dan hipogonadisme hipogonadotropik (hypogonadotropic hypogonadism; hipo-H) adalah berdasarkan paras LH dan hormon perangsang-folikel (follicle-stimulating hormone; FSH). Klasifikasi ini penting secara

klinikal kerana ia mencerminkan mekanisme pato-fisiologi asas yang berbeza dan mungkin mempunyai implikasi untuk strategi rawatan. Hiper-H biasanya berpunca daripada disfungsi testis primer, manakala hipo-H sering menunjukkan gangguan dalam paksi hipotalamus-pituitari. Dalam konteks diabetes, hipo-H telah dilaporkan sebagai subtip utama, sebahagian besarnya dikaitkan dengan ciri gangguan metabolik T2DM, termasuk rintangan insulin, adipositas visceral, dan keradangan kronik. Walau bagaimanapun, kelaziman dan ciri relatif subtip ini dalam populasi yang berbeza kekal kurang dicirikan, terutamanya dalam populasi Asia di mana faktor genetik, persekitaran dan gaya hidup mungkin menyumbang secara berbeza kepada perkembangan penyakit.

Kepentingan klinikal hipogonadisme dalam T2DM melangkaui kesihatan reproduktif dan merangkumi domain kardiovaskular, metabolik dan psikologi ((Hyde et al. 2012; Shores et al. 2012; Shores & Matsumoto 2014; Yeap et al. 2009). Kajian epidemiologi telah menunjukkan secara konsisten bahawa paras T yang rendah dalam lelaki T2DM dikaitkan dengan peningkatan morbiditi dan kematian kardiovaskular yang kedua-duanya bebas daripada faktor risiko kardiovaskular tradisional. Gabungan T2DM dan hipogonadisme seakan-akan mencipta suatu kesan amplikasi sinergistik terhadap risiko kardiovaskular. Beberapa kajian epidemiologi telah menunjukkan dua kali ganda penambahan dalam kadar kejadian kardiovaskular di kalangan lelaki T2DM hipogonad berbanding populasi T2DM normogonad(Charan et al. 2017; Madhu et al. 2017; Morris & Channer 2012; Ruige et al. 2011). Risiko berlebihan ini mungkin diperantara melalui laluan pato-fisiologi yang menumpu, termasuk rintangan insulin yang semakin teruk, adipositas visceral, keradangan gred rendah kronik dan disfungsi endotelia. Terutamanya, obesiti pusat merupakan salah satu sekuela metabolik hipogonadisme yang paling konsisten dan relevan secara klinikal, seterusnya mengekalkan risiko kardiometabolik.

1.1.2 Kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM

Walaupun pengiktirafan terhadap entiti klinikal ini semakin meningkat, cabaran masih wujud dalam menganggarkan angka kelaziman yang tepat untuk hipogonadisme dalam populasi T2DM. Kelaziman yang dilaporkan sebelum ini adalah berbeza-beza secara mendadak merentas kajian, daripada 11.6% hingga 52.0%, dan ini adalah disebabkan

oleh kriteria diagnostik yang tidak konsisten, ambang T yang berbeza-beza, perbezaan dalam metodologi makmal dan populasi kajian yang heterogen (Agarwal et al. 2017; Ahmad et al. 2020; Charan et al. 2017; Cheung et al. 2017; Dandona & Dhindsa 2011; Dhindsa et al. 2004; Ganesh et al. 2009; Hamilton et al. 2016; Herrero et al. 2018; Ho et al. 2015; Kang, Sukor & Kamaruddin 2025; Kapoor et al. 2007; Kumari et al. 2021; Li et al. 2017; Liu et al. 2013; Madhu et al. 2017; Mattack 2015; Singh et al. 2023; Waddankeri et al. 2024; Zheng et al. 2016a; Zhou et al. 2022). Kebolehubahan dalam anggaran kelaziman ini mempunyai implikasi penting untuk menggubal garis panduan amalan klinikal, menghasilkan peruntukan sumber penjagaan kesihatan dan membuat keputusan rawatan.

Kesukaran diagnostik hipogonadisme dalam T2DM dirumitkan lagi dengan faktor-faktor fisiologi yang mempengaruhi paras T dalam populasi ini. Obesiti, yang lazim di kalangan pesakit T2DM, akan menurunkan paras SHBG dan seterusnya mengakibatkan pengukuran tT yang rendah palsu manakala testosteron bebas (free testosterone; fT) mungkin kekal normal (Bhasin et al. 2018; Mohammed et al. 2018). Selain itu, variasi harian T yang turun naik dari hari ke hari, dan pengaruh penyakit atau tekanan akut boleh mengakibatkan pengurangan sementara dalam paras T dan ini berpotensi mengakibatkan terlebih diagnosis apabila diagnosis tersebut bergantung kepada pengukuran biokimia tunggal sahaja (Bhasin et al. 2018).

Garis panduan klinikal semasa daripada badan-badan endokrinologi utama, termasuk Persatuan Endokrinologi Klinikal Amerika (American Association of Clinical Endocrinologist), Persatuan Urologi Eropah (European Association of Urology) dan Persatuan Endokrin (Endocrine Society), menekankan kepentingan menggunakan kriteria diagnostik yang konsisten dan yang disahkan untuk hipogonadisme. Garis panduan di atas mengesyorkan pengesahan hipogonadisme dengan sekurang-kurangnya dua pengukuran T pagi yang berasingan, sama ada menggunakan fT atau testosteron bebas dikira (calculated free testosterone; cfT) dalam situasi-situasi klinikal yang tertentu dan penilaian mandatori simptom klinikal sebelum membuat diagnosis hipogonadisme (Bhasin et al. 2018; Wang et al. 2009; Yeap et al. 2016).

1.1.3 Klasifikasi dan patofisiologi hipogonadisme

Klasifikasi hipogonadisme kepada hipogonadisme hipergonadotropik (hypergonadotropic hypogonadism; hiper-H) dan hipogonadisme hipogonadotropik (hipo-H) ditentukan oleh paras LH (Bhasin et al. 2018). Klasifikasi ini penting daripada segi klinikal kerana ia mencerminkan mekanisme pato-fisiologi mendasari yang berbeza dan juga mungkin mempunyai implikasi berbeza bagi strategi rawatannya. Hiper-H biasanya diakibatkan oleh disfungsi testis primer manakala hipo-H sering menunjukkan gangguan paksi hipotalamik-pituitari (Kang et al. 2022). Dalam konteks diabetes, hipo-H telah dilaporkan sebagai subtipe dominan kerana perkaitannya dengan gangguan metabolik seperti rintangan insulin, adipositas visceral dan radang kronik, yang kesemuanya ciri-ciri khusus untuk T2DM. Namun begitu, kelaziman relatif dan ciri-ciri subtipe dalam populasi berlainan kekal kurang dicirikan, terutamanya dalam populasi Asia di mana faktor genetik, persekitaran dan gaya hidup mungkin menyumbang secara berbeza kepada perkembangan penyakit.

Mekanisme pato-fisiologi yang menghubungkan T2DM dan hipogonadisme melibatkan pelbagai laluan yang saling berkaitan, termasuk rintangan insulin, adipositas visceral, keradangan kronik, dan disfungsi paksi HPG. Rintangan insulin, suatu ciri khusus T2DM, menggalakkan peningkatan pengumpulan lemak visceral yang seterusnya meningkatkan lagi sitokin pro-radang seperti faktor tumor nekrosis alfa dan interleukin-6 (de Lorenzo et al. 2018; Miller et al. 2024; Muir, Wittert & Handelsman 2025). Pengantara keradangan ini secara langsung menyekat pengeluaran T pada peringkat testis sambil pada masa yang sama mengurangkan sintesis SHBG dalam hati, mengakibatkan penurunan paras jumlah testosteron (tT) dan testosteron bio-sedia ada.

Tambahan pula, tisu adiposa dalam lelaki T2DM obes mempamerkan peningkatan aktiviti aromatase, menukar T kepada E2, yang seterusnya memberikan maklum balas negatif kepada paksi hipotalamus-pituitari dan akhirnya menindas rembesan GnRH dan LH (Grossmann 2018; Wittert & Grossmann 2022). Interaksi kompleks ini mewujudkan kitaran berterusan sendiri di mana hipogonadisme memburukkan lagi rintangan insulin dan disfungsi metabolik, manakala kawalan glisemik yang lemah dan obesiti menyekat lagi pengeluaran T (Pivonello et al., 2019).

1.1.4 Bisphenol A (BPA) sebagai faktor risiko untuk hiper-H

Bisphenol A (BPA) ialah bahan kimia industri yang digunakan secara meluas dalam pembuatan plastik polikarbonat dan resin epoksi, dan merupakan salah satu bahan sebatian pengganggu endokrin (endocrine disruptor compound; EDC) yang paling banyak dikaji berhubung dengan kesihatan reproduktif lelaki (Abraham & Chakraborty 2020; Manzoor et al. 2022). Pendedahan manusia kepada BPA berlaku terutamanya melalui bekas makanan dan minuman, resit kertas haba, serta pelbagai jenis produk pengguna di mana kajian bio-pemantauan telah mendedahkan kepekatan BPA yang boleh dikesan sehingga 90% daripada populasi umum. Yang membimbangkan ialah individu dengan T2DM mungkin mengalami pendedahan BPA yang lagi tidak seimbang yang lebih tinggi disebabkan oleh sentuhan yang kerap dengan peranti perubatan dan pembungkusan farmaseutikal, sebagai tambahan kepada potensi perubahan dalam metabolisme dan pelepasan BPA (Abraham & Chakraborty 2020).

BPA telah dibuktikan penglibatannya dalam patogenesis hiper-H melalui kesan gangguannya terhadap steroidogenesis dan spermatogenesis testis (Adegoke, Rahman & Pang 2020; Hwang et al. 2018; Jiang et al. 2023; Pérez-Bermejo, Mas-Pérez & Murillo-Llorente 2021; Salami & Rotimi 2024). Tindakan BPA sebagai pengganggu endokrin estrogenik membolehkannya untuk berinteraksi dengan kedua-dua reseptor androgen dan estrogen justeru meningkatkan potensinya untuk mengganggu keseimbangan normal hormon seks (Salami & Rotimi 2024). Pada peringkat testis, pendedahan BPA telah dikaitkan dengan disfungsi sel Leydig, pengurangan sintesis T dan spermatogenesis terjejas, selaras dengan fenotip kegagalan testis primer. Kesan ini nampaknya diperantara melalui pelbagai laluan, termasuk penjanaan tekanan oksidatif, gangguan aktiviti enzim steroidogenik dan gangguan dengan rangkaian isyarat intra-sel (Adegoke, Rahman & Pang 2020; Salami & Rotimi 2024).

Yang pentingnya, interaksi antara T2DM dan EDC masih kurang diterokai, terutamanya dalam populasi Asia Tenggara. T2DM boleh meningkatkan kesan buruk BPA pada fungsi testis melalui beberapa mekanisme (Jiang et al. 2023; Pérez-Bermejo, Mas-Pérez & Murillo-Llorente 2021). Tekanan oksidatif dan keradangan yang berkaitan dengan T2DM boleh meningkatkan ketoksikan BPA, manakala komplikasi T2DM seperti fungsi vaskular yang diubah juga boleh menjejaskan pengedaran dan

pelepasan BPA. Tambahan pula, keadaan hiperglisemia kronik boleh menjejaskan pertahanan antioksidan testis, menjadikan sel Leydig lebih mudah terdedah kepada kerosakan yang disebabkan oleh BPA (Jiang et al. 2023; Pérez-Bermejo, Mas-Pérez & Murillo-Llorente 2021).

Dalam konteks ini, menilai pendedahan BPA sebagai penentu hiper-H di kalangan lelaki T2DM mewakili jurang penyelidikan yang baru dan penting di peringkat serantau, dengan potensi implikasi untuk stratifikasi risiko dan strategi pencegahan dalam populasi yang menjalani perindustrian pesat dan beban penyakit metabolik yang meningkat.

1.1.5 leptin sebagai faktor risiko untuk hipo-H

Leptin ialah sejenis hormon protein yang lazimnya dirembeskan oleh adiposit dan semakin diiktiraf sebagai pengantara utama yang menghubungkan disfungsi metabolik dengan kesihatan reproduktif (Childs et al. 2021; Chou & Mantzoros 2014). Asalnya dikenal pasti untuk peranannya dalam pengawalseliaan selera makan dan homeostasis tenaga, leptin kini diketahui memberi pengaruh yang penting terhadap fisiologi reproduktif melalui interaksi kompleks dengan paksi HPG (Vijayashankar et al. 2024; Vilariño-García et al. 2024). Dalam individu sihat, leptin berfungsi sebagai isyarat metabolik yang menunjukkan rizab tenaga yang mencukupi, dengan itu menyokong fungsi reproduktif yang normal. Sebaliknya, masalah obesiti dan T2DM sering dikaitkan dengan rintangan leptin, secara asasnya mengganggu paksi metabolik-reproduktif ini (Obradovic et al. 2021).

Lelaki T2DM kerap mempamerkan paras leptin beredar yang tinggi, mencerminkan kedua-dua peningkatan adipositi dan isyarat leptin terjejas (Nan et al. 2022; Vilariño-García et al. 2024). Keadaan hiperleptinaemia kronik ini telah semakin terlibat dalam patogenesis hipo-H melalui beberapa mekanisme. Leptin yang meningkat secara kronik menyekat rembesan hormon pelepas gonadotropin (GnRH) dan mengganggu corak rembesan LH dan FSH yang normal pada tahap hipotalamus. Selain itu, leptin boleh memberi kesan perencatan langsung kepada fungsi gonadotrop pituitari, seterusnya menjejaskan rangkaian hormon yang penting untuk pengeluaran T

testis yang optimum (Childs et al. 2021; Garcia-Galiano, Allen & Elias 2014; Landry, Cloutier & Martin 2013; Moschos, Chan & Mantzoros 2002; Obaideen et al. 2024).

Hubungan antara leptin dan hipo-H di kalangan lelaki T2DM dirumitkan lagi dengan interaksi rintangan insulin, keradangan gred rendah kronik, dan kegagalan pengawalaturan adipokin. Rintangan leptin yang dicirikan oleh tindak balas hipotalamus terjejas terhadap isyarat leptin mungkin wujud bersama secara paradoks dengan penindasan fungsi reproduktif yang diperantara oleh leptin melalui mekanisme periferi dan sentral (Childs et al. 2021; Landry, Cloutier & Martin 2013). Pemisahan yang jelas ini menggariskan kerumitan biologi leptin dalam penyakit metabolik dan menyerlahkan keperluan untuk penyiasatan lanjut mengenai peranan leptin sebagai faktor risiko penyumbang untuk hipogonadisme sekunder dalam populasi T2DM.

1.1.6 Implikasi klinikal dan jurang pengetahuan

Dalam konteks Malaysia, kekurangan data epidemiologi komprehensif tempatan mengenai kelaziman hipogonadisme dalam populasi T2DM Malaysia merupakan suatu jurang pengetahuan yang ketara. Khasnya, kekurangan data teguh bagi penduduk Semenanjung Malaysia yang merupakan sebahagian besar penduduk negara mengehadkan dengan ketara pengitlakan penemuan sedia ada dan mengekang perancangan penjagaan kesihatan berasaskan bukti dan penggubalan dasar.

Memahami kelaziman sebenar hipogonadisme dalam populasi ini adalah penting untuk membangunkan protokol pemeriksaan yang sesuai, garis panduan rawatan dan strategi peruntukan sumber. Walau bagaimanapun, garis panduan klinikal semasa memberikan cadangan terhad dan selalunya tidak khusus mengenai pemeriksaan rutin untuk hipogonadisme pada lelaki T2DM. Selain itu, potensi sumbangan faktor risiko persekitaran dan metabolik kekal tidak cukup dicirikan dalam populasi ini.

Penjelasan peranan berbeza leptin kepada hipo-H dan EDC persekitaran seperti BPA dalam hiper-H membawa implikasi terapeutik dan pencegahan yang penting. Intervensi bertujuan untuk mengurangkan rintangan leptin atau memulihkan keseimbangan adipokin mungkin menawarkan faedah klinikal tambahan untuk pesakit

T2DM hipo-H. Sebaliknya, jika pendedahan BPA ditunjukkan menyumbang secara bererti kepada hiper-H, ini akan menyokong pembangunan strategi kesihatan awam yang memfokuskan pada pengurangan pendedahan dan perlindungan testis.

1.2 PERMASALAHAN KAJIAN

Permasalah kajian yang telah dikenal pasti termasuklah:

1. Kekurangan Data Kelaziman Teguh
2. Ketidakkonsistenan Diagnostik
3. Taburan Subtip Tidak Jelas
4. Kekurangan Pemahaman Faktor Risiko
5. Potensi Faktor Persekitaran sebagai Faktor Penyumbang
6. Cabaran Rawatan Klinikal
7. Implikasi Perancangan Kesihatan

1.3 SOALAN KAJIAN

1.3.1 Fasa 1

a. Soalan kajian utama

Soalan kajian utama untuk kajian fasa 1 termasuklah:

1. Apakah kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM Malaysia apabila diagnosis dibuat dengan menggunakan kriteria-kriteria ketat yang diterima di peringkat antarabangsa?

2. Apakah faktor-faktor yang berkait dengan hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM Malaysia?

b. Soalan kajian sekunder

Soalan kajian sekunder termasuklah:

1. Apakah ciri-ciri klinikal, antropometrik dan biokimia yang dikaitkan dengan hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM Malaysia?
2. Apakah profil gejala-gejala dan kesan kualiti hidup hipogonadisme dalam kalangan lelaki T2DM Malaysia?
3. Apakah peramal-peramal klinikal dan biokimia hipogonadisme dalam kalangan lelaki T2DM Malaysia?
4. Bagaimanakah kelaziman dan ciri hipogonadisme berbeza merentasi subkumpulan demografi yang berbeza dalam kalangan lelaki T2DM Malaysia?
5. Adakah terdapat corak yang berbeza antara subtip hiper-H dan hipo-H dalam kalangan lelaki T2DM Malaysia?
6. Apakah peranan indeks obesiti dan lipid dalam meramalkan hipogonadisme dalam lelaki T2DM Malaysia?

1.3.2 Fasa 2

Soalan kajian utama untuk kajian fasa 2 termasuklah:

1. Apakah perkaitan di antara bisphenol A (BPA) dengan hiper-H di kalangan lelaki T2DM hipogonadisme Malaysia?

1.3.3 Fasa 3

Soalan kajian utama untuk kajian fasa 3 termasuklah:

1. Bagaimana pengurangan berat badan dengan dulaglutide dalam lelaki T2DM hipo-H menjejaskan paras leptin, adiponektin dan kisspeptin mereka?

1.4 OBJEKTIF KAJIAN

1.4.1 Objektif umum

Objektif umum kajian ini adalah untuk menentukan kelaziman hipogonadisme dan faktor yang berkait rapat di kalangan lelaki T2DM Malaysia, serta perkaitan bisphenol A dengan hiper-H dan paksi adiponektin-leptin-kisspeptin dengan hipo-H.

1.4.2 Objektif khas

a. Fasa 1

Fasa kajian ini bermatlamat:

1. Menentukan kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM Malaysia menggunakan kriteria-kriteria diagnosa ketat yang diterima di peringkat antarabangsa.
2. Mengenalpasti faktor yang berkait dengan hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM Malaysia.
3. Mencirikan profil gejala-gejala dan kualiti kesihatan lelaki hipogonad T2DM Malaysia.
4. Mengkaji variasi dalam kelaziman dan ciri-ciri hipogonadisme berubah merentasi subkumpulan demografi yang berbeza dalam populasi T2DM Malaysia.
5. Menyiasat peranan indeks obesiti dan lipid dalam meramalkan hipogonadisme dalam lelaki T2DM Malaysia.

b. Fasa 2

Fasa ini bermatlamat:

1. Menilai perkaitan di antara hiper-H dan pendedahan BPA di kalangan lelaki hipogonad T2DM.

c. Fasa 3

Fasa ini bermatlamat:

1. Menilai kesan pengurangan berat badan terhadap leptin, adiponektin dan kisspeptin serum di kalangan lelaki hipo-H T2DM Malaysia.

1.5 HIPOTESIS

Hipotesis-hipotesis kajian termasuklah:

1. Kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM Malaysia, apabila diagnosis dibuat menggunakan kriteria-kriteria ketat, adalah di antara 20-25%, iaitu lebih rendah daripada kajian yang menggunakan pendekatan diagnostik yang lebih ketat.
2. Hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM Malaysia adalah berkait secara bererti dengan peningkatan umur, indeks obesiti yang tinggi, tempoh kencing manis yang panjang, dan kawalan glisemik yang suboptimal.
3. Perkadaran hipo-H di kalangan lelaki T2DM hipogonadisme Malaysia adalah lebih tinggi daripada hiper-H, mencerminkan penindasan pada paksi hipotalamus-pituitari dan bukannya kegagalan testis intrinsik.
4. Pendedahan kepada BPA adalah berkait secara bererti dengan hiper-H di kalangan lelaki T2DN Malaysia .

5. Pengurangan berat badan di kalangan lelaki T2DM Malaysia yang hipo-H mendorong kepada penambahbaikan paras T sejajar dengan perubahan bererti dalam paras leptin, adiponektin dan kisspeptin

1.6 KEPENTINGAN KAJIAN

Kajian ini boleh menangani jurang pengetahuan kritikal dalam hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM Malaysia, dengan implikasi yang mendalam untuk amalan klinikal dan perancangan penjagaan kesihatan. Pada masa ini, kekurangan data kelaziman yang teguh disebabkan oleh kriteria diagnostik yang tidak konsisten merentas kajian telah menghalang anggaran beban penyakit yang tepat dan peruntukan sumber yang optimum. Literatur sedia ada mendedahkan heterogeniti yang beerti dalam kadar kelaziman yang dilaporkan, antara 15-50%, di mana sebahagian besarnya dikaitkan dengan variasi dalam ambang T, metodologi ujian, dan ciri populasi. Ketidakkonsistenan ini menjejaskan pembuatan keputusan klinikal berasaskan bukti dan pembangunan dasar penjagaan kesihatan.

Taburan subtip hipogonadisme yang tidak jelas dalam populasi diabetes merupakan satu lagi jurang yang ketara. Menentukan sama ada hiper-H atau hipo-H lebih dominan adalah kritikal kerana strategi terapeutik berbeza secara ketara. Dengan mengklasifikasikan hipogonadisme secara sistematik menggunakan kriteria diagnostik piawai diterima antarabangsa, kajian ini akan menyediakan data epidemiologi penting untuk sistem penjagaan kesihatan Malaysia dan memaklumkan garis panduan klinikal dan laluan rawatan yang berasaskan bukti.

Pemahaman yang tidak mencukupi mengenai faktor risiko khusus untuk penduduk Malaysia amat membimbangkan memandangkan ciri genetik, gaya hidup dan persekitaran yang unik dalam kumpulan demografi ini. Perindustrian pesat Malaysia dan peralihan pemakanan memberikan profil risiko berbeza yang mungkin tidak dapat digambarkan oleh data yang diperolehi oleh Barat. Penyiasatan leptin sebagai penentu metabolik untuk hipo-H boleh menangani hubungan antara obesiti, rintangan insulin dan penindasan paksi HPG, manakala kajian mengenai pendedahan BPA menyerlahkan potensi penyumbang persekitaran bagi hiper-H.

Pengenalpastian faktor persekitaran seperti BPA mempunyai kepentingan kesihatan am yang besar. Ini adalah amat penting bagi Malaysia, di mana industri pembuatan dan penggunaan meluas bekas makanan plastik boleh meningkatkan pendedahan di kalangan penduduk. Pewujudan penentu persekitaran ini adalah penting untuk membangunkan strategi pencegahan yang disasarkan dan membentuk dasar kesihatan awam negara, terutamanya dalam konteks Malaysia sebagai negara yang pesat diindustrikan.

Kepentingan mengenal pasti leptin sebagai faktor risiko untuk hipo-H terletak pada potensinya untuk merevolusikan pemahaman kita tentang gangguan paksi HPG di kalangan lelaki T2DM. Rintangan leptin, yang biasanya diperhatikan dalam obesiti dan diabetes, adalah suatu laluan kritikal boleh diubah suai yang menghubungkan disfungsi metabolik dengan kekurangan hormon reproduktif. Penemuan ini mampu membimbing intervensi terapeutik yang disasarkan dan menawarkan penjaga kesihatan suatu bio-penanda untuk mengenal pasti awal pesakit berisiko.

Keseluruhannya, penyelidikan ini mengisi jurang pengetahuan yang besar dengan menyediakan data kelaziman khusus untuk populasi T2DM Malaysia, mencirikan taburan subtip, dan menjelaskan laluan mekanistik yang berbeza untuk hiper-H berbanding hipo-H. Penemuan ini akan memaklumkan protokol pemeriksaan berasaskan bukti, membimbing proses membuat keputusan terapeutik, dan berpotensi mengurangkan beban penjagaan kesihatan yang besar yang berkaitan dengan hipogonadisme yang tidak dirawat di kalangan lelaki T2DM. Akhirnya, kajian ini menyumbang kepada memajukan pendekatan perubatan ketepatan yang menangani interaksi kompleks antara faktor metabolik, persekitaran dan kesihatan reproduktif di kalangan lelaki T2DM Malaysia.

1.7 DEFINASI ISTILAH

Subseksyen ini membentangkan definisi operasi bagi istilah dan konsep yang digunakan dalam tesis.

1. T2DM - glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), atau glukosa plasma 2 jam ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) semasa ujian toleransi glukosa oral, atau

HbA1c $\geq 6.3\%$ (48 mmol/mol), atau glukosa plasma rawak >200 mg/ (11.1 mmol/L) dengan gejala-gejala klasik

2. Hipogonadisme – paras T rendah secara biokimia (tT puasa pagi <12 nmol/L dengan cFT rendah berulang <0.255 nmol/L dan skor skala Gejala Penuaan Lelaki (Aging Male Symptoms; AMS) ≥ 27 .
3. $cFT = (tT \times (1 + 0.122 \times SHBG + 0.001 \times Albumin)) / (1 + 10^{(-9.92)} \times SHBG + 10^{(-4.21)} \times Albumin)$.
4. Hiper-H – hipogonadisme dengan paras LH serum >8.6 mIU/mL
5. Hipo-H – hipogonadism dengan paras LH serum ≤ 8.6 mIU/mL

1.8 ORGANISASI TESIS

Tesis ini dibahagikan kepada 6 bab:

Bab 1 menyediakan pengenalan, latar belakang, dan rasional untuk kajian, bersama-sama dengan persoalan kajian, objektif, hipotesis dan kepentingan kajian.

Bab 2 membentangkan tinjauan literatur komprehensif yang meliputi pemahaman semasa hipogonadisme, hubungannya dengan diabetes, mekanisme patofisiologi, dan jurang pengetahuan.

Bab 3 memperincikan metodologi, termasuk reka bentuk kajian, populasi, prosedur pengumpulan data, kaedah makmal, dan pendekatan analisis statistik.

Bab 4 membentangkan hasil kajian, termasuk ciri-ciri peserta, data kelaziman, analisis perbandingan, dan pemodelan ramalan.

Bab 5 membincangkan penemuan dalam konteks literatur sedia ada, meneroka mekanisme yang berpotensi, menangani batasan, dan membincangkan implikasi dan cadangan klinikal, hala tuju masa depan dan implikasi dasar

Bab 6 memberi rumusan-rumusan untuk sintesis penemuan, tema penyatuan dan wawasan, implikasi klinikal dan aplikasi praktikal, had batas dan kaviat, serta hala tuju penyelidikan masa hadapan.

BAB II

KAJIAN LITERATUR

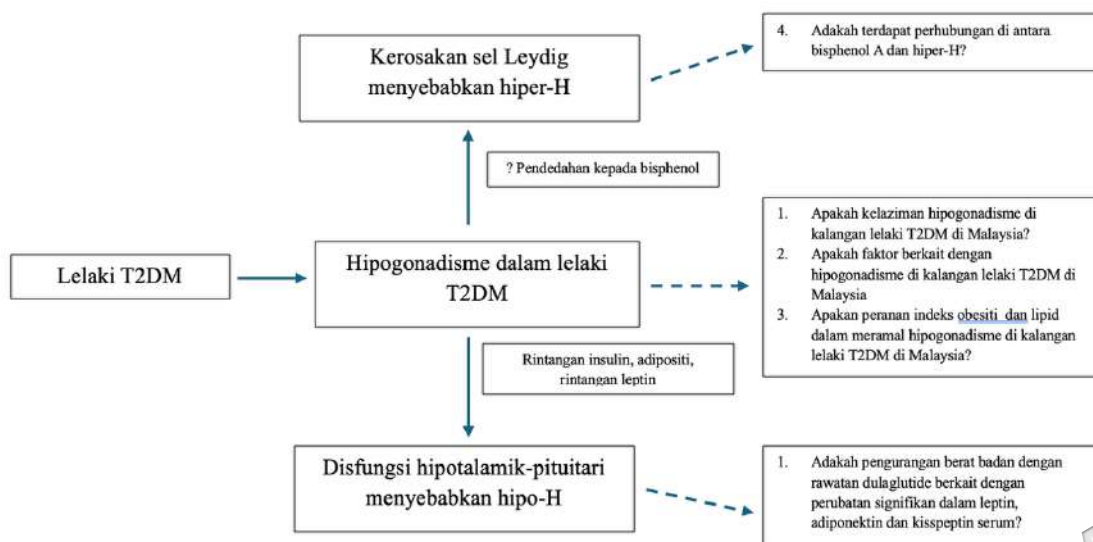
2.1 PENGENALAN DAN LATAR BELAKANG

Penyakit T2DM kini merupakan salah satu penyakit kronik yang menjejaskan penduduk seluruh dunia. Ciri-ciri khas penyakit ini ialah rintangan insulin dan disfungsi sel beta yang progresif, akibatnya menyebabkan hiperglisemia yang kronik dan seterusnya pelbagai komplikasi (American Diabetes Association 2020). Sementalahan itu, hipogonadisme lelaki merupakan satu sindrom akibat daripada kekurangan hormon T (Bhasin et al. 2018). Keadaan ini semakin menular sebagai penyakit kronik yang menjejaskan lelaki, khasnya yang umur semakin meningkat ataupun menghadapi penyakit kronik.

Daripada segi sejarah, kedua-dua keadaan ini sebelum ini dianggap sebagai dua entiti yang berbeza, tetapi kini semakin banyak bukti baru yang mencadangkan hubungan dua hala yang bererti dan kompleks di antara dua keadaan ini. Tinjauan literatur ini bermatlamat untuk memberikan gambaran keseluruhan untuk dua keadaan. Epidemiologi, pato-fisiologi, manifestasi klinikal dan juga hubungan rumit kedua-dua keadaan ini akan dibincangkan. Dengan memahami hubungan ini diharapkan strategi diagnostik dan terapeutik yang baru dan berintegrasi boleh dibangunkan, memandangkan ini amat penting untuk menambahbaikkan hasil rawatan pesakit dan kualiti hidup mereka.

2.2 KERANGKA TEORI

Rajah 2-1 di bawah menunjukkan kerangka teori untuk tesis ini.



Rajah 2-1. Kerangka teori untuk tesis.

2.3 GAMBARAN KESELURUHAN T2DM

T2DM merupakan sejenis penyakit metabolik kronik yang dicirikan oleh hiperglisemia akibat daripada rembesan atau/dan tindakan insulin yang rosak. Penyakit ini bertanggungjawab untuk peratusan yang tinggi kes kencing manis seluruh dunia dan merupakan punca utama morbiditi dan kematian seluruh dunia (International Diabetes Federation 2025).

2.3.1 Landskap epidemiologi dan trend sedunia

T2DM kini adalah satu cabaran kesihatan yang paling mustahak dalam abad ke-21, dengan kelaziman yang semakin meningkat dalam kadar yang amat membimbangkan dalam semua kumpulan demografik di seluruh dunia. IDF menganggarkan hampir 537 juta dewasa berumur 20-79 tahun menghadapi penyakit kencing manis dalam tahun 2021, dengan penyakit T2DM mencecah hampir 90-95% daripada keseluruhan kes diabetes (International Diabetes Federation 2025). Anggaran ini menggambarkan peningkatan yang ketara dari dekad yang lepas, dengan jangkaan kelaziman diabetes sedunia akan mencecah 783 juta pada tahun 2045 sekiranya trend sekarang masih berterusan.

Landskap epidemiologi T2DM menunjukkan perbezaan bererti daripada aspek geografi dan demografi. Kawasan Pasifik Barat, termasuk China dan negara-negara

Asia Tenggara, mempunyai beban diabetes yang tertinggi sedunia, manakala kawasan Timur Tengah dan Afrika Utara pula menunjukkan kadar kelaziman disesuaikan umur yang paling tinggi, dengan beberapa negara melaporkan kadar kelaziman melebihi 20% dalam kelompok dewasa (International Diabetes Federation 2025). Negara pendapatan rendah dan sederhana kini mengalami peningkatan kelaziman T2DM yang paling pantas, disebabkan oleh proses urbanisasi, peralihan pemakanan, dan perubahan gaya hidup, yang kesemuanya berkait rapat dengan perkembangan ekonomi (Nugrahani et al. 2025).

Corak berkait umur menunjukkan kelaziman T2DM bertambah secara ketara dengan peningkatan umur, dengan kadar tertinggi di antara individu berumur 65-79 tahun (Yan et al. 2023). Namun begitu, apa yang membimbangkan adalah peningkatan kadar insidens di antara populasi muda, termasuklah remaja dan dewasa muda, khasnya dalam populasi dengan kadar obesiti kanak-kanak yang tinggi (Pappachan, Fernandez & Ashraf 2024). Fenomena anjakan kepada umur yang muda ini mempunyai implikasi yang mendalam dalam beban penyakit dan kos kesihatan seumur hidup kerana individu-individu ini terpaksa hidup dengan diabetes dan komplikasi yang mungkin berlaku.

Penentu-penentu sosio-ekonomik menunjukkan corak kompleks yang berbeza mengikut kawasan geografi dan status pembangunan. Untuk negara yang berpendapatan tinggi, kelaziman T2DM biasanya menunjukkan hubungan songsang dengan status sosio-ekonomi, dengan kadar yang tinggi dalam populasi berpendapatan rendah (Zhou et al. 2025). Sebaliknya, daripada segi sejarah kadar kelaziman untuk negara-negara berpendapatan rendah dan sederhana menunjukkan hubungan langsung dengan status sosio-ekonomi yang lebih tinggi, walaupun corak ini semakin berubah apabila epidemik ini melibatkan semakin banyak populasi sedunia (Galaviz et al. 2018).

2.3.2 Pato-Fisiologi dan Kesan Metabolik

Pato-fisiologi T2DM melibatkan interaksi kompleks di antara rintangan insulin dan disfungsi sel β yang progresif, ekoran daripada itu hiperglisemia kronik dan gangguan metabolik yang meluas berlaku (Singh et al. 2024). Berbeza dengan diabetes jenis pertama yang dicirikan oleh kekurangan insulin mutlak akibat pemusnahan sel β autoimun, T2DM biasanya menunjukkan kekurangan insulin relatif dalam konteks

rintangan insulin, walaupun kekurangan insulin mutlak mungkin berlaku pada peringkat lewat penyakit ini (Galicia-Garcia et al. 2020).

a. Rintangan insulin dan kesan khas

Rintangan insulin, satu ciri paling utama dalam pato-fisiologi T2DM, dipaparkan sebagai tindak balas yang berkurangan terhadap insulin dalam tisu sasaran, khususnya otot rangka, hati dan tisu adiposa (Galicia-Garcia et al. 2020; Lee, Park & Choi 2022). Dalam otot rangka, rintangan insulin menjelma sebagai pembantutan dalam penyerapan glukosa walaupun paras insulin mencukupi, dan ini berlaku pada pelbagai peringkat rangkaian isyarat insulin, termasuk masalah pada pengikatan reseptor insulin dan isyarat laluan phosphatidilinositol 3-kinase-hiliran (Lee, Park & Choi 2022). Pengumpulan lipid intra-miosel, terutamanya jenis seramida dan diasilgliserol, akan mewujudkan persekitaran lipotoksik yang boleh mengganggu isyarat insulin biasa.

Rintangan insulin hepatic memainkan peranan yang penting dalam pengawalan homeostasis glukosa. Dalam hati yang mempunyai rintangan insulin, berlakunya kekangan dalam kawalan pengeluaran glukosa hepatic walaupun paras insulin meningkat, justeru mengakibatkan peningkatan glukoneogenesis dan glikogenolisis. Akhirnya, ini akan mengakibatkan peningkatan paras glukosa berpuasa, yakni salah satu ciri penyakit (Fernandez, Chacko & Pappachan 2019; Lakshmi & Mahadevan 2025). Hormon T turut memberi kesan kepada mekanisme yang mendasari hubungan ini, khususnya dalam pengambilan glukosa otot, pengeluaran glukosa hepatic, dan fungsi sel beta pankreas (Lee, Park & Choi 2022). Ketidakupayaan hati untuk menekan pengeluaran glukosa dengan sewajarnya semasa keadaan makan menyumbang dengan ketara kepada hiperglisemia selepas makan dan cabaran kawalan glisemik keseluruhan.

Disfungsi tisu adiposa adalah satu lagi komponen kritikal, di mana penyerapan glukosa terjejas dan peraturan lipolisis berubah. Ini akan menyebabkan peningkatan paras asid lemak bebas dan berlakunya fenomena lipotoksiti, di mana lipid berlebihan terkumpul dalam tisu bukan adiposa, memburukkan lagi rintangan insulin dan disfungsi sel β (Lee, Park & Choi 2022). Tisu adiposa yang tidak berfungsi juga menghasilkan corak adipokin yang diubah, termasuk penurunan rembesan adiponektin dan peningkatan paras mediator keradangan, dan ekorannya menyumbang

kepada rintangan insulin sistemik dan peradangan gred rendah kronik (chronic low grade inflammation; CLGI) (Feijóo-Bandín et al. 2020).

b. Disfungsi sel β progresif

Disfungsi sel β progresif adalah asas kepada perkembangan T2DM (Khin, Lee & Jun 2023). Pada mulanya, sel β pankreas mengimbangi rintangan insulin dengan meningkatkan pengeluaran dan rembesan insulin untuk mengekalkan toleransi glukosa normal. Namun begitu, sel β akhirnya tidak berupaya untuk mengekalkan hiperinsulinemia pampasan ini dan mengakibatkan kekurangan insulin relatif dan diabetes yang terang-terangan. Pelbagai mekanisme menyumbang kepada disfungsi sel β , termasuk glukotoksiti daripada hiperglisemia kronik, lipotoksiti daripada paras asid lemak bebas yang tinggi, stres oksidatif, stres retikulum endoplasma (endoplasmic reticulum; ER), dan sitokin radang (Chandimali et al. 2025; Park, Chung & Won 2025). Bukti terkini menunjukkan bahawa jisim sel β juga berkurangan dalam T2DM, tetapi apakah tahap dan mekanisme kehilangan sel β ini masih dalam kajian (Weir, Gaglia & Bonner-Weir 2020).

c. Sistem inkretin dan komponen radang

Disfungsi sistem inkretin juga satu aspek penting yang kini mendapat pengiktirafan para pengkaji. Peptida seakan glukagon-1 (glucagon-like peptide; GLP-1) dan polipeptida insulinotropik bergantung glukosa (glucose-dependent insulinotropic peptide; GIP) merupakan hormon-hormon yang dikeluarkan daripada sel usus sebagai tindak balas kepada pengambilan nutrien. Kedua-dua hormon ini merangsang rembesan insulin dan menyekat pembebasan glukagon dalam cara yang bergantung kepada glukosa. Dalam T2DM, kesan inkretin ini akan terjejas, dicirikan oleh paras GLP-1 yang berkurangan dan penurunan tindak balas terhadap kedua-dua GLP-1 dan GIP. Ini mengakibatkan rembesan insulin yang tidak mencukupi dan rembesan glukagon yang tidak berpatutan selepas makan, seterusnya menjejaskan homeostasis glukosa (Galicía-García et al. 2020; Kennedy & Freeman 2009).

Akibatnya metabolik T2DM melangkaui homeostasis glukosa dan menjejaskan pelbagai laluan metabolik. Hiperglisemia kronik pula menyebabkan penghasilan glikasi

protein bukan enzimatik, dan justeru pembentukan produk akhir glikasi lanjutan (advanced glycation end product; AGEs) yang kemudiannya akan menyumbang kepada komplikasi diabetes jangka panjang (Khalid, Petroianu & Adem 2022; Pal & Bhadada 2023). Dislipidemia adalah lazim dalam T2DM, biasanya dicirikan oleh peningkatan trigliserida (triglyceride; Tg), pengurangan kolesterol lipoprotein berketumpatan tinggi (high-density lipoprotein-C; HDL-C), dan peningkatan zarah kolesterol lipoprotein berketumpatan rendah (low-density lipoprotein; LDL-C) yang kecil dan padat. Ini akan mewujudkan profil lipid aterogenik yang akan meningkatkan risiko kardiovaskular (Schofield et al. 2016; Strikić et al. 2023).

Komponen keradangan pato-fisiologi T2DM melibatkan keradangan sistemik gred rendah yang kronik yang dicirikan oleh paras tinggi penanda keradangan seperti protein C-reaktif, interleukin-6, dan faktor tumor nekrosis alfa. Keadaan keradangan ini menyumbang kepada rintangan insulin, disfungsi sel β , dan perkembangan komplikasi diabetes (Berbudi, Khairani & Tjahjadi 2025; Rohm et al. 2022). Lingkungan keradangan dalam T2DM juga melibatkan pengaktifan pelbagai laluan keradangan, termasuk laluan faktor nuklear-kappa B dan inflammasom, yang mengekalkan kitaran disfungsi metabolik dan kerosakan tisu (Cao et al. 2025).

2.3.3 Komplikasi dan akibat klinikal

Kepentingan klinikal T2DM bukan sahaja terletak dihadkan kepada kesannya terhadap homeostasis glukosa tetapi juga pada pelbagai komplikasi akut dan kronik yang memberi kesan kepada morbiditi, kematian dan kualiti hidup. Komplikasi ini boleh dibahagikan kepada komplikasi mikrovaskular yang menjejaskan saluran darah kecil dan menyebabkan kerosakan khusus organ, atau komplikasi makrovaskular yang melibatkan saluran darah besar dan menyumbang kepada penyakit kardiovaskular.

a. Komplikasi mikrovaskular

Retinopati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular yang paling lazim bagi T2DM dan merupakan punca utama kebutaan di kalangan orang dewasa yang bekerja di seluruh dunia. Patofisiologinya melibatkan kerosakan akibat hiperglisemia kronik pada kapilari retina dan akibatnya peningkatan kebolehtelapan vaskular, iskemia retina,

dan neovaskularisasi (Le & Shakoor 2021). Retinopati diabetik akan terus merosot melalui peringkat yang berbeza, daripada retinopati bukan proliferaatif ringan yang dicirikan oleh mikroaneurisme dan pendarahan titik, kepada retinopati proliferaatif yang teruk dengan neovaskularisasi dan berpotensi untuk pendarahan vitreus dan detasmen retina (Le & Shakoor 2021).

Nefropati diabetik menjejaskan kira-kira 20-40% pesakit T2DM dan merupakan punca utama penyakit ginjal peringkat akhir di seluruh dunia. Proses patologiannya melibatkan kerosakan glomerular, tubular, dan vaskular yang progresif, dicirikan oleh mikroalbuminuria awal dan hiperfiltrasi. Ini seterusnya menyebabkan proteinuria yang terang-terangan, kadar penapisan glomerular yang merosot, dan akhirnya penyakit ginjal peringkat akhir (Persson & Rossing 2018).

Neuropati diabetik merangkumi masalah sistem saraf periferi dan autonomi melalui perubahan metabolik yang disebabkan oleh glukosa, stres oksidatif, keradangan, dan kerosakan saraf mikrovaskular (Giri et al. 2018). Ini memberi kesan ketara kepada kualiti hidup dan meningkatkan risiko ulser kaki, jangkitan, dan amputasi anggota bawah (McDermott et al. 2023).

b. Komplikasi makrovaskular

Komplikasi makrovaskular merupakan penyebab utama morbiditi dan kematian bagi individu dengan T2DM. Penyakit kardiovaskular menyumbang kepada kira-kira 50% daripada jumlah kematian dalam populasi pesakit T2DM. Pato-fisiologinya melibatkan kelajuan aterosklerosis yang didorong oleh pelbagai faktor, termasuk hiperglisemia kronik, dislipidemia, hipertensi, keradangan, dan disfungsi endotelial (Beverly & Budoff 2020; Karakasis et al. 2025). Individu yang mempunyai T2DM mempunyai peningkatan risiko penyakit arteri koronari, strok, dan arteri periferi sebanyak 2-4 kali ganda berbanding individu bukan diabetes. Profil risiko kardiovaskular dalam T2DM menjadi semakin rumit dengan kehadiran kerap komponen sindrom metabolik, termasuk obesiti perut, hipertensi, dan dislipidaemia aterogenik (Chakraborty et al. 2023).

2.3.4 Hipogonadisme lelaki: entiti klinikal dan implikasi metabolik

a. Definisi dan rangka kerja diagnostik

Hipogonadisme lelaki adalah sindrom klinikal yang dicirikan oleh kegagalan testis untuk menghasilkan paras T dan/atau bilangan normal spermatozoa yang mencukupi, akibat daripada gangguan yang menjejaskan paksi HPG (Bhasin et al. 2018). Keadaan ini merupakan satu spektrum gangguan yang ketara pada mana-mana peringkat perkembangan lelaki, dari kehidupan janin hingga dewasa, dengan tahap keparahan dan persembahan klinikal yang berbeza-beza.

Kriteria diagnostik semasa, seperti yang ditetapkan oleh masyarakat endokrinologi utama termasuk Persatuan Endokrin (Endocrine Society) dan Persatuan Urologi Amerika (American Urological Association), memerlukan kehadiran kedua-dua bukti biokimia kekurangan T dan gejala klinikal yang konsisten (Bhasin et al. 2018; Mulhall et al. 2018). Ambang biokimia untuk diagnosis masih dipertikaikan, tetapi paras tT di bawah 10.4 nmol/L kini diterima umum sebagai paras hipogonadisme, walaupun beberapa garis panduan mencadangkan ambang yang lebih rendah iaitu 8.0-8.7 nmol/L (Bhasin et al. 2018).

Hipogonadisme lelaki secara tradisinya dikelaskan kepada tiga kategori berdasarkan tapak anatomi disfungsi. Hiper-H terhasil daripada kegagalan testis, dicirikan oleh paras T rendah dengan paras LH dan FSH yang tinggi. Hipo-H berpunca daripada disfungsi hipotalamus atau pituitari, yang ditunjukkan sebagai paras T rendah dengan paras gonadotrop yang rendah ataupun normal secara tidak berpatutuan. Hipogonadisme campuran menggabungkan unsur-unsur kedua-dua disfungsi primer dan sekunder dan kini semakin diiktiraf di kalangan lelaki yang umur melanjut dan mempunyai penyakit kronik (Kumar et al. 2010; Matsumoto 2022; De Silva et al. 2024).

Proses diagnostik melibatkan penilaian klinikal yang teliti digabungkan dengan pengesahan biokimia. Pengukuran tT pagi kekal sebagai asas diagnosis biokimia, kerana paras T mempamerkan variasi sirkadian dengan paras puncak pada waktu awal pagi. Pengukuran fT atau bio-sedia ada mungkin mampu memberikan nilai diagnostik tambahan, terutamanya bagi lelaki dengan paras SHBG yang berubah, seperti pesakit

obesiti atau menghidap penyakit hati (Ring et al. 2017). Pengukuran harus diulang sekurang-kurangnya dua kali secara berasingan untuk mengesahkan diagnosis, memandangkan wujudnya kebolehubahan dalam paras T.

Kemajuan terkini dalam pendekatan diagnostik telah menyerlahkan kepentingan mempertimbangkan perubahan paras T yang berkaitan usia. Hipogonadisme lewat (late-onset hipogonadism; LOH) atau hipogonadism berkaitan usia merupakan satu entiti klinikal yang berbeza dan boleh mempengaruhi lelaki pertengahan umur dan lebih tua. Ciri khas entiti ini adalah penurunan beransur-ansur dalam paras T disertai dengan gejala seperti penurunan libido, disfungsi erektile, keletihan dan perubahan mood (Corona et al. 2009a; Grossmann, Ng Tang Fui & Cheung 2020; Khera et al. 2016; Matsumoto 2003; Pivonello et al. 2019). Kriteria diagnostik untuk LOH lebih fleksibel, sebab ianya mengakui penurunan T secara fisiologi akibat proses penuaan sambil mengiktiraf keadaan patologi yang memerlukan rawatan.

b. Manifestasi klinikal dan gejala-gejala

Persembahan klinikal hipogonadisme lelaki sangat berubah-ubah dan bergantung kepada beberapa faktor termasuk umur permulaan, tahap kekurangan T, tempoh hipogonadisme, dan kepekaan individu terhadap androgen. Manifestasi hipogonadisme boleh dikategorikan kepada symptom seksual, fizikal dan psikologi, di mana setiap satu menyumbang kepada gambaran klinikal keseluruhan dan kesan ke atas kesejahteraan pesakit (Kumar et al. 2010; de Lorenzo et al. 2018; De Silva et al. 2024).

i. Gejala seksual dan reproduktif

Disfungsi seksual merupakan salah satu manifestasi hipogonadisme lelaki yang paling menonjol dan menyedihkan. Penurunan libido selalunya merupakan gejala yang paling awal dan paling konsisten, sehingga menjejaskan hampir 90% lelaki hipogonad (Chiles 2016; Kumar et al. 2010; de Lorenzo et al. 2018; De Silva et al. 2024). Disfungsi erektile atau mati pucuk yang selalunya multifaktorial, adalah lebih ketara dalam lelaki hipogonad, dengan kajian sebelum ini menunjukkan korelasi yang kuat antara paras T dan fungsi erektile. Hubungan antara kekurangan T dan fungsi seksual adalah kompleks, melibatkan kedua-dua sistem saraf sentral kesan pada keinginan seksual dan kesan

periferi pada vaskular zakar dan mekanisme erektile (Defeudis et al. 2022; Isidori et al. 2005a).

ii. Manifestasi fizikal dan metabolik

Manifestasi fizikal hipogonadisme merangkumi pelbagai perubahan yang mempengaruhi komposisi badan, kesihatan tulang dan fungsi metabolik. Kekurangan T mengakibatkan penurunan jisim dan kekuatan otot, peningkatan pengumpulan lemak (terutamanya adipositas visceral), dan komposisi badan yang diubah. Perubahan ini berlaku secara beransur-ansur dalam hipogonadisme permulaan dewasa tetapi boleh lebih ketara dalam lelaki dengan hipogonadisme kongenital atau pra-akil baligh (Finkelstein et al. 2020).

Pengurangan ketumpatan mineral tulang adalah satu lagi akibat yang penting, dengan lelaki hipogonad menunjukkan peningkatan risiko osteoporosis dan patah tulang, terutamanya di kawasan tulang belakang dan pinggul. Kesan rangka ini boleh membawa kesan jangka panjang untuk mobiliti, kebebasan dan kualiti hidup, terutamanya di kalangan lelaki yang lebih tua (Fink et al. 2006; Russo, Chen & Armamento-Villareal 2021).

iii. Kesan psikologi dan kognitif

Gejala psikologi dan kognitif membentuk satu lagi dimensi penting persembahan hipogonad. Kemurungan, kerengsaan, penurunan motivasi, dan penurunan rasa kesejahteraan biasanya dilaporkan oleh lelaki hipogonad. Kesan kognitif yang terlibat termasuk masalah ingatan dan pengurangan fleksibiliti kognitif (Lisco et al. 2020; Matsumoto 2003; Rodriguez et al. 2015; Travison et al. 2007). Manifestasi psikologi ini boleh memberi kesan ketara kepada kualiti hidup dan mungkin adalah gejala pertama yang bertambah baik dengan terapi penggantian testosteron (testosterone replacement therapy; TRT).

Gangguan tidur, termasuk kualiti tidur yang berkurangan dan corak tidur yang diubah, sering diperhatikan dalam kalangan lelaki hipogonad. Wujudnya hubungan dua hala yang kompleks antara paras T dan tidur, di mana kekurangan tidur berpotensi

menyekat pengeluaran T manakala kekurangan T boleh menyumbang kepada gangguan tidur (Okawara et al. 2025). Kualiti hidup seksual boleh terjejas juga, dengan kajian sebelum ini menunjukkan kemerosotan ketara dalam kepuasan seksual, kualiti perhubungan dan kesejahteraan seksual keseluruhan (Horie 2010; Kang et al. 2022). Beban psikologi yang melangkaui disfungsi seksual termasuk penurunan daya hidup, motivasi, dan kepuasan hidup secara keseluruhan (Indirli et al. 2023).

c. Implikasi metabolik dan risiko kardiovaskular

Implikasi metabolik kekurangan T kini telah mendapat perhatian yang lebih mendalam dalam beberapa tahun kebelakangan ini. Lelaki hipogonad menunjukkan kadar sindrom metabolik, rintangan insulin dan T2DM yang lebih tinggi (Dimopoulou et al. 2018; Gangitano et al. 2024). Hubungan antara T dan metabolisme glukosa adalah dua arah dan kompleks, dengan kekurangan T menyumbang kepada rintangan insulin manakala disfungsi metabolik boleh mengurangkan lagi paras T (Fernandez, Chacko & Pappachan 2019; de Lorenzo et al. 2018; Miller et al. 2024).

Kekurangan T sangat dikaitkan dengan perkembangan sindrom metabolik, yakni gugusan faktor risiko kardiovaskular yang termasuk obesiti pusat, rintangan insulin, dislipidemia, dan hipertensi (Corona et al. 2018; Kaur & Werstuck 2021; Sanchez, Pastuszak & Khera 2017; Traish et al. 2009). Kelaziman sindrom metabolik dalam lelaki hipogonad berkisar antara 40% hingga 60%, jauh lebih tinggi daripada populasi umum. Perkaitan ini kelihatan dua arah, dengan kekurangan T menyumbang kepada disfungsi metabolik manakala gangguan metabolik boleh menekan lagi fungsi gonad (Pivonello et al., 2019).

Implikasi kesihatan kardiovaskular termasuk peningkatan faktor risiko tradisional seperti dislipidemia, hipertensi dan peningkatan penanda keradangan. Perubahan profil lipid termasuk peningkatan jumlah kolesterol, peningkatan Tg, dan pengurangan HDL-C, boleh menyumbang kepada peningkatan risiko kardiovaskular (Fahed, Gholmieh & Azar 2012).

2.3.5 Hubungan diabetes-hipogonadisme: patofisiologi dwi arah

a. Bukti epidemiologi dan perkaitan klinikal

Hubungan antara hipogonadisme lelaki dan diabetes mellitus, terutamanya T2DM, merupakan salah satu perkaitan yang paling bererti secara klinikal dan dikaji secara meluas dalam endokrinologi lelaki. Hubungan dua hala ini melibatkan mekanisme patofisiologi kompleks yang menyumbang kepada perkembangan kedua-dua keadaan, mewujudkan kitaran disfungsi metabolik yang memberi kesan ketara kepada kesudahan pesakit dan pendekatan rawatan.

Bukti epidemiologi secara konsisten menunjukkan perkaitan yang kuat antara kekurangan T dan T2DM. Kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM berkisar antara 25% hingga 50%, jauh lebih tinggi daripada kelaziman 8-12% yang diperhatikan dalam populasi lelaki umum (Kang, Sukor & Kamaruddin 2025). Sebaliknya, lelaki dengan hipogonadisme menunjukkan peningkatan dalam risiko mendapat T2DM. Kajian membujur telah menunjukkan bahawa paras T rendah boleh meramalkan perkembangan diabetes kemudian. Kajian Massachusetts Aging Male Study dan kajian epidemiologi berskala besar seterusnya telah membuktikan bahawa lelaki dalam kuartil terendah paras T mempunyai 2-3 kali ganda peningkatan risiko mendapat T2DM selama 8-15 tahun susulan (Stellato et al. 2000).

b. Mekanisme patofisiologi yang menghubungkan kedua-dua

Mekanisme patofisiologi yang menghubungkan T2DM dan hipogonadisme melibatkan pelbagai laluan yang saling berkaitan, termasuk rintangan insulin, adipositas visceral, keradangan kronik, dan disfungsi paksi HPG. Mekanisme ini mewujudkan kitaran berterusan di mana setiap keadaan berpotensi memburukkan keadaan yang lain.

i. Rintangan insulin dan kekurangan T

Rintangan insulin, satu ciri khas T2DM, boleh menggalakkan peningkatan pengumpulan lemak visceral yang seterusnya akan meningkatkan sitokin pro-radang seperti faktor tumor nekrosis alfa dan interleukin-6 (Gangitano et al. 2024; de Lorenzo et al. 2018; Miller et al. 2024; Muir, Wittert & Handelsman 2025). Pengantara

keradangan ini secara langsung menyekat pengeluaran T pada tahap testis sambil pada masa yang sama mengurangkan SHBG dalam hati, mengakibatkan penurunan paras tT dan T bio-sedia ada (Gangitano et al. 2024; Mbiydzennyuy & Qulu 2024).

Tambahan pula, tisu adiposa dalam lelaki T2DM obes mempamerkan peningkatan aktiviti aromatase yang akan menukar T kepada E2, seterusnya mengurangkan paras T yang sedia ada (Pivonello et al. 2019). Mekanisme ini amat relevan dalam konteks adipositi viseral, yang merupakan akibat daripada kekurangan T dan penyumbang kepada rintangan insulin.

ii. Kesan T kepada metabolisme glukosa

T nampaknya boleh meningkatkan kepekaan insulin melalui pelbagai laluan, termasuk peningkatan ekspresi GLUT4 dalam otot rangka dan fungsi mitokondria yang lebih baik (Antinozzi et al. 2017). Lelaki dengan hipogonadisme selalunya menunjukkan toleransi glukosa yang terjejas dan rintangan insulin yang merosot walaupun belum menghadapi T2DM yang terang-terangan. Hubungan itu melibatkan kesan T kepada pengambilan glukosa otot, pengeluaran glukosa hepatik, dan fungsi sel beta pankreas (Lee et al., 2022).

c. Implikasi klinikal dan pertimbangan rawatan

Implikasi klinikal hubungan hipogonadisme-diabetes adalah mendalam dan pelbagai rupa. Lelaki dengan kedua-dua keadaan ini sering mengalami rintangan insulin yang lebih teruk, kawalan glisemik yang lebih lemah, dan peningkatan risiko komplikasi diabetes berbanding lelaki normogonadal yang menghidap diabetes. Kehadiran hipogonadisme di kalangan lelaki diabetes dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular, kadar sindrom metabolik yang lebih tinggi, dan kesukaran yang lebih besar untuk mencapai sasaran glisemik (Dandona and Dhindsa, 2011; Oguz et al., 2022).

i. Kesan terhadap komplikasi diabetes

Kesan hipogonadisme ke atas komplikasi diabetes adalah ketara. Lelaki hipogonad dengan diabetes menunjukkan peningkatan kadar nefropati diabetik, retinopati, dan

neuropati, dan ini mungkin berkaitan dengan kesan gabungan kekurangan T dan hiperglikemia pada fungsi vaskular dan saraf (Defeudis et al. 2022; Fernandez, Chacko & Pappachan 2019; Lakshmi & Mahadevan 2025). Kerosakan penyembuhan luka yang biasa dilihat dalam diabetes mungkin diburukkan lagi oleh kekurangan T, kerana T memainkan peranan penting dalam pembaikan tisu dan angiogenesis (Demling 2005).

ii. Tindak balas rawatan dan cabaran pengurusan

Pertimbangan rawatan untuk lelaki dengan hipogonadisme serentak dengan diabetes adalah kompleks dan memerlukan pendekatan individu. TRT telah menunjukkan potensi dalam meningkatkan kawalan glisemik dalam lelaki hipogonad dengan diabetes, dengan beberapa kajian menunjukkan peningkatan dalam HbA1c, glukosa puasa, dan kepekaan insulin selepas rawatan T (Hackett et al. 2014; Kapoor et al. 2006). Walau bagaimanapun, keselamatan kardiovaskular TRT dalam lelaki diabetes masih dikaji lagi (Grech, Breck & Heidelbaugh 2014; Lincoff et al. 2023).

Hubungan antara hipogonadisme dan keberkesanan ubat kencing manis adalah bidang minat yang baru muncul. Seseengah kajian mencadangkan bahawa lelaki hipogonad mungkin telah mengurangkan tindak balas terhadap ubat anti-diabetik tertentu, yang berpotensi berkaitan dengan komposisi badan yang diubah dan corak kepekaan insulin (Van Cauwenberghe et al. 2023; Pelusi 2022; La Vignera et al. 2023). Sementalahan itu, ubat-ubatan antidiabetic baru seperti agonis reseptor GLP-1 (GLP-1 reseptor agonis; GLP1-RA) telah dibuktikan mampu menambahbaikkan paras T dalam lelaki diabetes yang hipogonadisme, tetapi kajian-kajian ini melibatkan saiz sampel yang kecil dan tempoh rawatan mereka akan singkat.

iii. Kesudahan jangka masa panjang dan prognosis

Kesudahan jangka panjang untuk lelaki dengan kedua-dua hipogonadisme dan diabetes kelihatan lebih teruk daripada lelaki dengan salah satu keadaan sahaja. Gabungan ini dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian, kadar kejadian kardiovaskular yang lebih tinggi, dan penggunaan penjagaan kesihatan yang lebih besar (Meyer & Wittert 2018; Muraleedharan et al. 2013). Ini menekankan kepentingan saringan

hipogonadisme di antara lelaki T2DM dan pertimbangan implikasi metabolik bagi hipogonadisme dalam strategi pengurusan diabetes.

d. Jurang pendidikan dan justifikasi kajian

Walaupun terdapat peningkatan pengiktirafan hubungan dua hala antara T2DM dan hipogonadisme lelaki, jurang yang besar masih berterusan dalam pendekatan pemeriksaan, diagnosis dan rawatan optimum, berasaskan bukti, untuk lelaki dengan kedua-dua keadaan. Garis panduan amalan klinikal semasa menawarkan cadangan khusus terhad untuk menguruskan hipogonadisme pada lelaki diabetes. Akibatnya, hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM masih kerap tidak didiagnosis dan dirawat secara berbeza-beza, dengan ketidakpastian mengenai siapa yang perlu disaring, bagaimana untuk mengklasifikasikan subtip penyakit, dan bila untuk memulakan intervensi yang disasarkan.

Tambahan pula, bukti sedia ada menunjukkan keputusan rawatan kebanyakannya diperoleh daripada populasi bukan Asia atau heterogen, mengehadkan kebolehgunaannya kepada lelaki Malaysia yang mempunyai profil risiko genetik, metabolik dan persekitaran yang berbeza.

Oleh itu, kajian ini wajar dalam menangani jurang kritikal ini dengan menjana data epidemiologi khusus populasi yang mantap, menjelaskan pengedaran subtip hipogonadisme, dan menjelaskan faktor risiko metabolik dan persekitaran utama. Dengan menyediakan bukti yang disesuaikan dengan konteks Malaysia, penyelidikan ini bertujuan untuk memaklumkan strategi saringan berasaskan bukti, memperhalusi kriteria diagnostik dan menyokong pembangunan garis panduan pengurusan yang berkaitan secara klinikal untuk lelaki dengan T2DM dan hipogonadisme. Strategi pencegahan dan pengurusan untuk kompleks hipogonadisme-diabetes memerlukan pendekatan bersepadu dalam menangani kedua-dua keadaan secara serentak. Intervensi gaya hidup yang menyasarkan penurunan berat badan, senaman dan pengoptimuman metabolik berpotensi untuk meningkatkan kedua-dua paras T dan kawalan glisemik, walaupun sumbangan relatif kepada setiap kesudahan mungkin berbeza di kalangan individu (Pivonello et al. 2019).

2.4 HIPOGONADISME DI KALANGAN LELAKI T2DM

2.4.1 Hiper-H

a. Definisi

Hiper-H ialah satu subset hipogonadisme lelaki yang berbeza tetapi bererti secara klinikal dalam T2DM. Walaupun hipo-H mendominasi populasi diabetes, hiper-H mencerminkan disfungsi testis langsung dan membawa implikasi penting untuk diagnosis, rawatan dan prognosis.

Hiper-H adalah akibat disfungsi testis langsung, di mana testis yang tidak berfungsi gagal menghasilkan T dan/atau sperma yang mencukupi walaupun paras gonadotropin normal atau tinggi (Tajar et al. 2010). Akibatnya, maklum balas negatif pada paksi hipotalamus-pituitari-gonad (HPG) dikeluarkan, mengakibatkan peningkatan rembesan gonadotropin sebagai mekanisme pampasan. Diagnosis hiper-H dicapai dengan menunjukkan paras T rendah (<12.0 nmol/L) dengan peningkatan LH dan/atau FSH (Bhasin et al. 2018).

b. Corak ketinggian gonadotropin

Bagi lelaki T2DM yang mengalami hiper-H, corak ketinggian gonadotropin adalah ciri-ciri utama untuk membuat diagnosis. Ini mencerminkan percubaan badan untuk cuba mengimbangi kegagalan testis (Sharma, Jayasena & Dhillon 2022). Hiper-H dicirikan oleh kegagalan testis untuk bertindak balas terhadap rangsangan gonadotropin, iaitu LH dan FSH.

Paksi HPG beroperasi pada gelung maklum balas negatif (Sharma et al., 2022). Biasanya, pengeluaran T yang mencukupi oleh sel Leydig dalam testis akan menghalang pembebasan GnRH dari hipotalamus dan juga LH dari kelenjar pituitari. Begitu juga, sel Sertoli yang akan dirangsang oleh FSH untuk menghasilkan inhibin B. Hormon inhibin B ini akan memberikan maklum balas negatif kepada pituitari untuk mengawal rembesan FSH (Weinbauer et al. 2010). Dalam hiper-H, testis tidak berfungsi dan gagal menghasilkan T dan/atau inhibin B yang mencukupi, walaupun menerima isyarat dari pituitari. Kekurangan maklum balas negatif ini menyebabkan peningkatan

pampasan dalam rembesan LH dan FSH dari kelenjar pituitari (Mbiydenyuy & Qulu 2024).

LH terutamanya bertindak ke atas sel Leydig untuk merangsang biosintesis T. Dalam hiper-H, walaupun paras LH tinggi, sel Leydig secara intrinsik dirosakkan oleh faktor yang berkaitan dengan diabetes (contohnya rintangan insulin, tekanan oksidatif, AGEs) dan tidak dapat menghasilkan T yang mencukupi (Beattie et al. 2015). Keadaan paras T rendah dan LH tinggi yang berterusan ini adalah ciri kegagalan sel Leydig.

Sebaliknya, FSH pula akan merangsang sel Sertoli yang penting untuk menyokong spermatogenesis dan mengekalkan integriti tubul seminiferus. Paras FSH yang tinggi menunjukkan bahawa pituitari sedang cuba untuk merangsang pengeluaran sperma dan fungsi sel Sertoli, tetapi komponen testis ini telah terjejas akibat kerosakan yang disebabkan oleh diabetes. FSH yang tinggi juga boleh menjadi penunjuk yang lebih sensitif bagi kerosakan testis hipergonadotropik yang menjejaskan spermatogenesis selain paras T sahaja.

c. Mekanisme sel dan molekul

i. Gambaran keseluruhan rangka kerja mekanistik

Mekanisme sel dan molekul yang menyumbang kepada hiper-H dalam lelaki T2DM telah dirumuskan dalam Jadual 2-1.

Jadual 2-1. Ringkasan postulasi mekanisme sel dan molekul yang dipostulatkan hipogonadisme hipergonadotropik (hiper-H) dalam lelaki diabetes mellitus jenis kedua (T2DM).

Mekanisme	Sasaran Sel Primer	Impak Molekul/Fungsi
Rintangan insulin dan hiperinsulinemia	Sel Leydig	Sintesis T berkurang; ekspresi gen steroidogenik terjejas (StAR, P450scc, 3 β -HSD); induksi DAX-1;; Kegagalan pengawalan laluan-laluan PI3K/AKT, MAPK, AMPK, JNK
Hiperglisemia kronik	Sel germa, sel Sertoli, Sel Leydig	Spermatogenesis terjejas; kerosakan DNA sperma; morfologi/motiliti sperma berubah; metabolisme sel Sertoli terganggu; penjanaan ROS
Stres oksidatif	Sel germa, sel Sertoli, Sel Leydig	Apoptosis sel; kerosakan DNA; peroksidaan lipid; kemerosotan testis secara keseluruhan

AGEs	Sel Leydig, sel Sertoli, protein testis	Pautan silang protein; pengaktifan reseptor untuk AGEs, penjanaan ROS, kegagalan pengawalaturan autofagi; peningkatan apoptosis; peningkatan kawalan HIF-1 α
CLGI & adipositokin	Sel Leydig, sel Sertoli	Pengurangan pengeluaran T (TNF- α , IL-1 β); apoptosis sel Sertoli (IL-6); isyarat insulin terjejas (fosforilasi IRS1); profil adipokin berubah
Pengubahsuaian epigenetik & memori metabolik	Sel germa, sel testis	Ekspresi gen menyimpang; kesan transgenerasi; ketidaknormalan berterusan walaupun profil glisemik terkawal

Bagi lelaki T2DM yang mengalami hiper-H, corak ketinggian gonadotropin adalah ciri diagnostik utama, mencerminkan percubaan badan untuk mengimbangi kegagalan testis. Hiper-H dicirikan oleh tindak balas terjejas testis terhadap gonadotropin, iaitu LH dan FSH.

Hiper-H yang disebabkan oleh T2DM terhasil daripada rangkaian hierarki disfungsi metabolik yang berkembang daripada kecederaan metabolik hipergonadotropik ke atas mekanisme penguatan sekunder, akhirnya menjejaskan pengawalaturan semula sel kekal (Beattie et al. 2015; Du et al. 2018; Midzak et al. 2009). Rangka kerja bersepadu ini menunjukkan bagaimana kegagalan pengawalaturan metabolik awal mewujudkan kitaran berterusan kerosakan testis melalui laluan molekul yang saling berkaitan.

ii. Serangan metabolik utama: asas disfungsi testis

Paksi rintangan insulin-hiperglisemia

Rintangan insulin dan hiperinsulinemia adalah ciri utama T2DM dan sangat dikaitkan dengan penurunan paras T di kalangan lelaki (Wang et al. 2011; Wittert & Grossmann 2022). Disfungsi metabolik awal dalam T2DM mencipta serangan dwi terhadap fungsi testis melalui rintangan insulin dan hiperglisemia kronik. Proses ini berlaku melalui mekanisme yang berbeza tetapi sinergi yang menyasarkan kompartmen sel yang berbeza dalam testis (Badejogbin et al. 2025)

Gangguan isyarat insulin di sel Leydig

Sel Leydig mengekspresikan reseptor insulin dan bertindak balas terus kepada insulin melalui laluan PI3K/AKT dan MAPK (Ahn et al. 2013; de Mattos, Pierre & Tremblay

2023). Di bawah keadaan biasa, pengikatan insulin menggalakkan autofosforilasi reseptor β -subunit, dan ini mengakibatkan fosforilasi IRS-1 dan IRS-2 serta pengaktifan laluan steroidogenik (Mathew et al. 2023; Saini 2010; Szablewski 2024). Walau bagaimanapun, rintangan insulin secara asasnya mengubah proses ini, mewujudkan penindasan paradoks sintesis T tanpa mengambil kira peningkatan paras insulin.

Dalam keadaan tahan insulin, laluan isyarat PI3K/AKT, MAPK, AMPK dan JNK yang tidak dikawal menghalang ekspresi enzim steroidogenik kritikal secara langsung yang disebabkan oleh cAMP. Proses ini melibatkan enzim-enzim StAR, P450scc dan 3β -HSD (Yudhani et al. 2023). Gangguan ini digandakan lagi oleh induksi pengantara insulin DAX-1, satu reseptor nuklear yang berfungsi sebagai penindas transkrip steroidogenesis pengantara LRH-1 (Ahn et al. 2013; de Mattos, Pierre & Tremblay 2023). Mekanisme ini mendedahkan bagaimana hiperinsulinemia pampasan dalam badan secara paradoks menyumbang kepada hipogonadisme dengan mengaktifkan gen yang menyekat pengeluaran hormon testis.

Kecederaan sel yang disebabkan oleh hiperglisemia

Hiperglisemia kronik secara serentak menyerang pelbagai jenis sel testis melalui tekanan metabolik langsung dan mekanisme tidak langsung (Badejogbin et al. 2025). Dalam sel germa, hiperglisemia mendorong pemberhentian spermatogenesis dan menjejaskan parameter kualiti sperma, termasuk morfologi, motiliti dan integriti DNA (Minas et al. 2024). Proses pembungkusan DNA dan pengubahsuaian epigenetik semasa spermatogenesis sangat terdedah, mengakibatkan DNA yang tidak terbungkus terdedah kepada kerosakan selanjutnya dan kegagalan pengawalaturan epigenetik yang berleluasa dengan potensi kesan transgenerasi.

Sel Sertoli yang penting untuk menyediakan persekitaran mikro khusus dan sokongan metabolik untuk spermatogenesis akan mengalami gangguan metabolik yang ketara di bawah keadaan hiperglisemik. Ini termasuk pengeluaran laktat terjejas, di mana ianya substrat tenaga pilihan untuk membangunkan spermatosit. Selain itu, juga berlakunya peningkatan kerentanan kepada apoptosis, terutamanya apabila

digabungkan dengan komplikasi diabetes yang lain (Rotimi et al., 2024; Alves et al., 2013).

iii. Mekanisme pengukuhan sekunder: kasked radang oksidatif

Tekanan oksidatif bersepadu dan tindak balas radang

Gangguan metabolik utama T2DM mengaktifkan rangkaian penguatan diri di mana stres oksidatif dan keradangan kronik secara sinergistik mempercepatkan disfungsi testis (Badejogbin et al. 2025; He et al. 2021). Ini mewakili peralihan kritikal daripada tekanan metabolik boleh balik kepada kerosakan sel yang progresif.

Penjanaan dan pengukuhan tekanan oksidatif

Hiperglisemia secara kuat mendorong pembentukan spesies oksigen reaktif (reactive oxygen species; ROS) melalui pelbagai mekanisme, termasuk pengoksidaan glukosa langsung dan pengaktifan NAD(P)H oksidase (González et al. 2023). Persekitaran testis, dengan aktiviti metabolik yang tinggi dan paras enzim antioksidan yang agak rendah, ditenggelami oleh beban oksidatif ini. ROS secara langsung pula merosakkan komponen sel melalui peroksidasi lipid, pengoksidaan protein, dan pemecahan DNA, dan ini semuanya akan menjejaskan semua jenis sel testis secara serentak (Nowotny et al., 2015; Leisegang, 2022; Zhang et al., 2025a).

Secara kritikal, tekanan oksidatif berfungsi sebagai akibat dan penyumbang kepada mekanisme patogen yang lain (Barkabi-Zanjani et al. 2020; Chandimali et al. 2025). Ia mempercepatkan pembentukan AGEs, menguatkan isyarat keradangan, dan mewujudkan kitaran ganas di mana kerosakan sel menjana ROS tambahan, mengekalkan proses yang merosakkan.

Keradangan kronik dan kerosakan pengantara sitokin

T2DM, terutamanya apabila dikaitkan dengan kehadiran obesiti, mewujudkan keadaan CLGI yang dicirikan oleh pengeluaran sitokin yang tidak terkawal dari tisu adiposa visceral (Larsen & Jansen 2021; Rohm et al. 2022). Lingkungan keradangan ini secara

langsung menyasarkan fungsi testis melalui pelbagai mekanisme yang beroperasi secara sinergistik dengan tekanan oksidatif.

Sitokin pro-radang (TNF- α , IL-1 β , IL-6) secara langsung menyekat pengeluaran T sel Leydig dan secara serentak mendorong apoptosis sel Sertoli melalui laluan isyarat Stat3/FoxO1 (Hasan et al. 2022; Leisegang & Henkel 2018). Serangan keradangan ini mempunyai impak kerosakan tinggi terutamanya semasa perkembangan prapubertal, di mana kematian sel Sertoli yang disebabkan oleh sitokin mengurangkan bilangan sel akhir yang tersedia untuk menyokong spermatogenesis dewasa, mengakibatkan fungsi testis terjejas secara kekal.

Rangkaian keradangan juga mengganggu isyarat insulin melalui peningkatan fosforilasi IRS1 yang akan mewujudkan gelung maklum balas. Dengan ini, keradangan yang berlaku akan memburukkan rintangan insulin dan seterusnya menguatkan tindak balas keradangan (Zhao et al., 2024). Mekanisme ini menunjukkan bagaimana rangkaian oksidatif-radang menjadi berkekalan sendiri, bebas daripada pencetus metabolik awal.

Kegagalan pengawalaturan adipokin sebagai pengantara radang

Disfungsi tisu adiposa dalam T2DM mengalihkan rembesan adipokin ke arah profil pro-radang, pro-diabetes yang secara langsung menjejaskan fungsi testis (Blüher 2012; Kwon & Pessin 2013). Paras leptin yang tinggi dan adiponektin yang berkurangan mewujudkan persekitaran hormon yang menggalakkan keradangan dan rintangan insulin dalam tisu testis (Choubey, Ranjan & Krishna 2021; Miller et al. 2024). Ketidakseimbangan adipokin ini adalah gangguan endokrin sistemik yang memanjangkan serangan radang melangkaui kesan testis tempatan untuk memasukkan gangguan isyarat hormon.

iv. **Pengawalan semula yang berkekalan dalam pengubahsuaian protein dan ingatan sel**

Produk akhir glikasi lanjutan dan penstrukturan semula sel

Perkembangan disfungsi sel kronik daripada tekanan metabolik akut melibatkan pembentukan dan pengumpulan produk AGEs yang juga merupakan satu titik tak boleh balik dalam proses patogenik ini. AGEs terbentuk melalui tindak balas bukan enzimatik Maillard antara gula penurun dan protein, lipid atau asid nukleik, satu proses yang dipercepatkan secara dramatik oleh hiperglisemia dan tekanan oksidatif (Khalid, Petroianu & Adem 2022).

AGEs terkumpul secara progresif dalam tisu testis, di mana ia menyebabkan kerosakan melalui kedua-dua pautan silang protein langsung dan pengaktifan keradangan yang diperantara reseptor. Pengikatan AGEs kepada RAGE (Reseptor untuk produk akhir glikasi lanjut) mencetuskan kaskad isyarat intra-sel yang menjana ROS tambahan dan mediator radang, mewujudkan kitaran yang menguatkan sendiri kerosakan sel (Zhou et al. 2024).

Dalam sel testis, pengumpulan AGE menyebabkan penyelarasan HIF-1 α , gangguan fluks autofagi, dan peningkatan apoptosis dalam kedua-dua sel Leydig dan Sertoli (Xu et al. 2023). Ini mewakili suatu mekanisme yang canggih di mana tekanan metabolik kronik secara asasnya mengubah proses penyelenggaraan sel, beralih daripada disfungsi boleh balik kepada pengawalan semula sel yang kekal.

AGEs secara langsung mengubah suai struktur protein melalui ikatan silang intra dan inter- protein, mengubah secara kekal keupayaan fungsi protein testis dan komponen matriks ekstra-sel (Zhou et al. 2024). Pengubahsuaian struktur ini bukan sahaja menjejaskan fungsi sel individu tetapi juga integriti seni bina tisu testis, menyumbang kepada sifat progresif disfungsi testis diabetes.

Pengubahsuaian epigenetik dan memori metabolik

Konsep “memori metabolik” merupakan suatu komplikasi kronik yang paling mendalam bagi T2DM terhadap fungsi testis, di mana tempoh awal hiperglisemia

mendorong perubahan epigenetik kekal yang berterusan walaupun kawalan glisemik telah diperbaiki selepas itu (Testa et al. 2017).

Kegagalan pengawalaturan epigenetik yang disebabkan oleh hiperglisemia semasa spermatogenesis mencipta corak ekspresi gen yang menyimpang yang boleh dibawa kepada generasi berikutnya (Minas et al. 2024). Warisan transgenerasi kerentanan metabolik ini merupakan suatu peralihan asas daripada patologi individu kepada akibat peringkat populasi, di mana kesan T2DM melangkaui individu yang terjejas untuk mempengaruhi kesihatan genetik keturunan dan kecenderungan metabolik.

Pengubahsuaian epigenetik, termasuk pengubahsuaian metilasi DNA dan pengubahsuaian histon, mewujudkan satu bentuk memori sel di mana sel testis mengekalkan "ingatan" tekanan metabolik terdahulu walaupun selepas parameter metabolik telah menjadi normal (Dong et al. 2024). Mekanisme ini menerangkan mengapa disfungsi testis mungkin berterusan atau berkembang walaupun pengurusan diabetes yang optimum, dan merupakan titik pengawalaturan semula sel yang tidak dapat dipulihkan.

d. Integrasi mekanistik dan implikasi klinikal

i. Perkembangan hierarki kerosakan

Rangka kerja mekanistik bersepadu mendedahkan perkembangan hierarki daripada tekanan metabolik yang boleh balik, kepada pengawalaturan semula sel yang tidak boleh diubah. Rintangan insulin awal dan hiperglisemia ialah gangguan metabolik yang berpotensi boleh diterbalikkan, manakala pengaktifan rangkaian oksidatif-radang seterusnya mencipta kerosakan yang berterusan. Pembentukan AGE dan pengubahsuaian epigenetik ialah peralihan kepada disfungsi sel kekal yang mungkin berterusan walaupun pembetulan metabolik.

ii. Peluang sasaran terapeutik

Pemahaman bersepadu ini menyediakan pelbagai sasaran terapeutik pada peringkat berbeza rangkaian patogenik. Intervensi awal akan menyasarkan rintangan insulin dan kawalan glisemik untuk mengelakkan pengaktifan rangkaian (Berbudi, Khairani & Tjahjadi 2025; Lee, Park & Choi 2022), intervensi pertengahan pula melibatkan terapi anti-oksidan dan pendekatan anti-radang untuk membantut mekanisme pengukuhan (Zhao et al. 2024; Zhou et al. 2024), manakala intervensi lanjutan termasuklah pemutus AGE dan modulator epigenetik untuk menangani perubahan sel kekal.

iii. Perkaitan klinikal dan prognosis

Hierarki mekanistik ini menerangkan mengapa kawalan metabolik awal yang agresif adalah penting untuk mencegah kerosakan testis yang tidak dapat dipulihkan. Ia juga mencadangkan bahawa intervensi terapeutik mungkin perlu disesuaikan dengan peringkat perkembangan patogenik, dengan pendekatan yang berbeza diperlukan untuk disfungsi metabolik awal berbanding pengawalaturan semula sel yang ditetapkan.

Rangka kerja bersepadu ini turut memberikan pemahaman yang komprehensif bagaimana T2DM berkembang daripada kegagalan pengawalaturan metabolik kepada hiper-H, serta menawarkan pandangan tentang kedua-dua patogenesis dan peluang terapeutik sambil menekankan kepentingan kritikal intervensi awal untuk mencegah kerosakan sel yang tidak dapat dipulihkan.

2.4.2 Hipo-H

a. Definisi

Hipo-H dicirikan oleh paras T yang rendah akibat rembesan GnRH daripada hipotalamus atau LH dan FSH daripada kelenjar pituitari terjejas (Sharma, Jayasena & Dhillon 2022). Ini membezakan hipo-H daripada hiper-H, di mana kegagalan testis ialah kecacatan utama.

b. Corak penindasan gonadotropin

Dalam lelaki T2DM, suatu corak penindasan gonadotropin yang konsisten boleh diperhatikan di mana individu dengan T2DM secara konsisten mempamerkan paras basal yang berkurangan bagi kedua-dua LH dan FSH (Dandona & Dhindsa 2011; Dhindsa et al. 2018). Ini menunjukkan penindasan umum pengeluaran gonadotropin oleh kelenjar pituitari.

Selain itu, rembesan gonadotropin turut terjejas. Di luar pengurangan paras basal, ciri kritikal rembesan gonadotropin dalam hipo-H yang berkaitan dengan T2DM ialah pengurangan amplitud dan kekerapan rembesan LH dan FSH secara ketara. Ini secara langsung mencerminkan rembesan GnRH yang terjejas ini adalah berasal dari hipotalamus (Filicori 2023). Kejadian amplitud dan kekerapan rembesan LH/FSH yang berkurangan, dan bukannya semata-mata paras basal yang rendah, merupakan pembeza diagnostik yang penting. Walaupun paras basal yang rendah juga boleh diperhatikan dalam hiper-H dengan GnRH/LH/FSH yang memampas, penjejasan rembesan kuat menunjukkan punca yang sentral, khususnya hipotalamus. Corak ini bukan sekadar gejala tetapi penunjuk langsung disfungsi GnRH yang mendasari, menjadikannya satu penanda klinikal dan penyelidikan yang bernilai tinggi untuk hipo-H dalam T2DM.

Rembesan gonadotropin yang tertindas dalam lelaki T2DM ialah akibat daripada pelbagai faktor penyumbang, terutamanya daripada disfungsi sentral. Pemacu hipotalamik yang berubah merupakan faktor utama, di mana pemacu utama rembesan LH dan FSH yang tertindas ialah penjejasan rembesan GnRH dalam hipotalamus (Filicori 2023). Rangsangan GnRH yang berkurangan secara langsung mengakibatkan penurunan kapasiti pituitari untuk mensintesis dan membebaskan gonadotropin.

Kemerosotan pituitari langsung pula ialah faktor penyumbang kepada fenomena ini. Seperti yang diuraikan sebelum ini, kesan langsung persekitaran metabolik T2DM pada sel-sel gonadotrop pituitari seterusnya menyumbang lagi kepada penindasan gonadotropin, dan kesan ini adalah tidak berkait dengan pengurangan input GnRH (Pivonello et al., 2019; He et al., 2021). Akibatnya, wujudnya glukotoksikan langsung daripada hiperglisemia, kerosakan sel daripada tekanan oksidatif, pengendali protein terjejas akibat tekanan ER, dan juga kesan buruk keradangan kronik. Ini bermakna

pituitari akan menjadi kurang responsif dan kurang berkemampuan untuk menghasilkan gonadotropin, walaupun terdapat rangsangan GnRH dari hipotalamus.

Gabungan pengurangan rangsangan dari hipotalamus akibat gangguan GnRH dan pengurangan tindak balas dan kapasiti pituitari akibat kerosakan dan tekanan sel langsung mewujudkan kesan buruk yang ketara terhadap rembesan gonadotropin. Keadaan ini lebih teruk berbanding dengan jika hanya satu komponen paksi sahaja yang terjejas. Dalam hal ini, fenomena ini menjelaskan mengapa hanya rawatan GnRH dari luar mungkin tidak mampu memulihkan sepenuhnya paras gonadotropin jika pituitari turut terjejas, dan mengapa menangani disfungsi metabolik yang mendasari adalah kritikal untuk memulihkan kesihatan pituitari dan keseluruhan fungsi reproduktif.

c. Mekanisme sel dan molekul

i. Gambaran keseluruhan rangka kerja mekanistik

Mekanisme sel dan molekul yang dipostulat dalam hipo-H bagi lelaki T2DM telah dirumuskan dalam Jadual 2-2. Ringkasan postulasi mekanisme sel dan molekul yang dalam hipogonadisme hipogonadotrofik (hipo-H) bagi lelaki diabetes mellitus jenis kedua (T2DM)

T2DM membantut rembesan rembesan normal GnRH dari hipotalamus secara ketara, satu proses penting dalam mengekalkan fungsi reproduktif (Dimakopoulou et al. 2019; Sliwowska et al. 2014). Persekitaran hiperglisemik yang khas ini serta disfungsi metabolik yang berkait rapat mewujudkan pelbagai gangguan yang membantut aktiviti neuron GnRH. Hiperglisemia kronik mengakibatkan peningkatan tekanan oksidatif dan pengeluaran sitokin radang, seterusnya menekankan frekuensi dan amplitud nadi GnRH (Oguntibeju 2019). Di samping itu, diabetes mengubah fungsi neuron kisspeptin yang berfungsi sebagai pengawal selia hulu yang kritikal untuk rembesan GnRH dan justeru mengakibatkan pengurangan input rangsangan kepada neuron GnRH (Dudek, Ziarniak & Sliwowska 2018; Wahab et al. 2018). Isyarat leptin yang terbantut sering diperhatikan pada pesakit diabetes akan memudaratkan lagi disfungsi ini, kerana leptin memainkan peranan penting dalam mengekalkan rembesan

GnRH yang berpatutan dan mengaitkan status metabolik dengan fungsi reproduktif (Childs et al. 2021; Miller et al. 2024).

Jadual 2-2. Ringkasan postulasi mekanisme sel dan molekul yang dalam hipogonadisme hipogonadotrofik (hipo-H) bagi lelaki diabetes mellitus jenis kedua (T2DM).

Mekanisme	Sasaran Sel Utama	Kesan Molekular / Fungsi
Penjejasan rembesan GnRH	Neuron GnRH hipotalamus	Pengurangan rembesan GnRH, pengurangan rembesan GnRH
Disfungsi sistem kisspeptin	Neuron kisspeptin	Pengurangan rembesan GnRH, penjejasan aktiviti neuron GnRH
Rintangan leptin	Neuron GnRH hipotalamus	Penjejasan aktiviti neuron GnRH walaupun paras leptin tinggi
Pengubahan ghrelin	Neuron hipotalamus	Pembantuan rembesan GnRH
CLGI	Neuron GnRH hipotalamus, gonadotrop pituitari	Pengurangan sintesis dan rembesan GnRH/LH/FSH, proses keradangan diaktifkan
Stres oksidatif	Neuron GnRH hipotalamus, gonadotrop pituitari	Kerosakan sel, pembantuan fungsi
Stress ER	Neuron GnRH hipotalamus, gonadotrop pituitari	Salah lipatan protein, pembantuan sintesis dan rembesan
Glukotoksiti secara langsung	Gonadotrop pituitari	Pengurangan sintesis/rembesan LH/FSH

Dalam pesakit T2DM, pelbagai laluan molekul yang saling berkait menumpu untuk menjejaskan fungsi neuron GnRH dalam peringkat sel. Produk akhir glikasi lanjutan (AGEs) yang terkumpul dalam pesakit diabetes akan secara langsung merosakkan neuron GnRH melalui laluan tekanan oksidatif pengantara reseptor, sambil mengaktifkan rangkaian radang yang melibatkan isyarat NF- κ B dan MAPK pada masa yang sama (Khalid, Petroianu & Adem 2022; Zhou et al. 2024). Rintangan insulin, satu ciri khas untuk T2DM, mengganggu isyarat insulin normal dalam neuron hipotalamus dan oleh itu menjejaskan metabolisme glukosa dan homeostasis tenaga sel dalam neuron GnRH itu sendiri (Barkabi-Zanjani et al. 2020; Lee, Park & Choi 2022). Ciri metabolisme lipid yang berubah dalam pesakit diabetes mengakibatkan lipotoksiti dalam tisu hipotalamus, di mana lebihan asid lemak bebas dan seramida akan mengganggu fungsi membran neuron dan rangkaian isyarat intrasel (Lipke, Kubis-Kubiak & Piwowar 2022). Tambahan pula, CLGI yang dikaitkan dengan diabetes mengakibatkan peningkatan paras sitokin pro-radang seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, yang secara langsung menekan ekspresi gen GnRH dan keterujaan neuron melalui pelbagai mekanisme transkripsi dan pasca-transkripsi (Tsalamandris et al. 2019; Zhao et al. 2024).

Sel-sel gonadotrop pituitari yang bertanggungjawab untuk menghasilkan LH dan FSH, sering mempamerkan kepekaan yang berkurangan dengan ketara kepada rangsangan GnRH dalam pesakit diabetes. Hiperglikemia kronik dan gangguan metabolik yang berkait mengubah ekspresi dan fungsi reseptor GnRH dalam sel gonadotrop, dan ini menyebabkan penurunan ketumpatan reseptor dan gangguan kaskad isyarat hiliran yang melibatkan protein kinase C dan mobilisasi kalsium (Morelli et al. 2013). Persekitaran diabetes juga mempengaruhi sintesis dan jentera rembesan dalam sel gonadotrop, selain meningkatkan tekanan oksidatif dan mediator keradangan yang sering mengganggu laluan pengeluaran hormon normal dan mekanisme pelepasan vesikular (Caturano et al. 2023). Akibat dari gabungan ini berlakunya paras gonadotropin rendah yang tidak berpatutan berbanding dengan penurunan maklum balas steroid seks sehingga gambaran klinikal hipo-H yang kerap mengiringi T2DM berlaku.

ii. **Penjejasan rembesan GnRH hipotalamus**

Kesan langsung T2DM terhadap neuron GnRH

T2DM secara langsung menjejaskan fungsi neuron GnRH yang terletak di dalam hipotalamus dan mengurangkan rembesan GnRH (Sliwowska et al., 2014; He et al., 2021). Kerosakan langsung neuron GnRH ini merupakan satu kecacatan sentral yang asas dalam perkembangan hipo-H dalam lelaki T2DM. Pemerhatian bahawa neuron GnRH sendiri terjejas secara langsung menunjukkan bahawa punca hipogonadisme adalah disebabkan di proksimal, khususnya di hipotalamus, dan bukannya hanya di pituitari atau testis. Oleh sebab itu, penjejasan rembesan GnRH kini dikenalpasti sebagai titik awal kegagalan kritikal dalam paksi HPG untuk hipo-H yang berkaitan dengan T2DM (Dhindsa et al. 2018). Penindasan LH dan FSH seterusnya, seperti yang diperhatikan dalam individu-individu yang terjejas ialah akibat langsung daripada disfungsi hipotalamus ini, justeru pembentukan hubungan sebab-akibat yang jelas dalam rangkaian neuroendokrin.

Peranan neuropeptida dan neurotransmitter utama

Kawalan rapi rembesan GnRH bergantung pada interaksi kompleks antara pelbagai neuropeptida dan neurotransmitter, di mana kebanyakannya mengalami kegagalan pengawalaturan dalam T2DM.

Rintangan insulin merupakan suatu ciri-ciri khusus patologi T2DM dan ianya membantut fungsi neuron kisspeptin secara langsung (Chang et al. 2021; Wahab et al. 2018). Kisspeptin merupakan satu perangsang kuat dalam rembesan GnRH dan kegagalan pengawalaturan ini menyumbang secara bererti kepada pembantutan rembesan GnRH dalam T2DM. Mekanisme ini menonjolkan kaitan penting di antara keadaan metabolik dan kawalan sentral dalam paksi reproduktif.

T2DM sering dicirikan oleh rintangan leptin. Lazimnya leptin lazimnya merangsang fungsi neuron GnRH, namun kehadiran rintangan leptin menunjukkan bahawa paras leptin yang tinggi dalam peredaran, khasnya dalam obesity berkait dengan T2DM, gagal mengaktifkan neuron GnRH secara berkesan (Miller et al. 2024; Perakakis & Mantzoros 2024). Ini mengakibatkan kekurangan berfungsi dalam rangsangan GnRH walaupun leptin mencukupi, menunjukkan satu paradoks di mana isyarat kekenyangan metabolik yang penting ini gagal dalam pemakluman paksi reproduktif.

Pengubahan paras ghrelin, suatu ciri-ciri lazim kegagalan pengawalaturan metabolik, kini dibuktikan boleh membantut rembesan GnRH (Roland & Moenter 2011). Ini mencadangkan satu laluan neuroendokrin di mana perubahan metabolik boleh menyumbangkan kepada penindasan paksi reproduktif sentral.

Gabungan impak rintangan insulin ke atas neuron kisspeptin, perkembangan rintangan leptin, dan perubahan dalam isyarat ghrelin ke atas neuron GnRH secara kolektif mendedahkan satu kegagalan yang mendalam untuk hipotalamus dalam fungsinya untuk mengesan dan mengintegrasikan isyarat metabolik yang penting untuk mengekalkan fungsi reproduktif. Hipotalamus lazimnya akan mengubah rembesan GnRH berdasarkan status tenaga badan, tetapi dalam konteks T2DM, berlakunya pembantutan atau kegagalan pengawalaturan dalam kebolehan untuk bertindak

balas terhadap isyarat metabolik yang kritikal (Gan, Cerbone & Dattani 2024). Ini menunjukkan bahawa secara keseluruhannya kapasiti pengesanan dan pengawalan metabolik hipotalamus telah dikompromi dan akibatnya berlakunya penindasan kronik GnRH. Pemahaman yang lebih luas ini mencadangkan bahawa pemulihan kepekaan metabolik hipotalamus mungkin suatu matlamat terapeutik yang berpotensi tinggi.

iii. Laluan molekul yang menjejaskan neuron GnRH hipotalamus

Selain pembantutan pengisyaratan neuroendokrin secara langsung, penekan sel berkait dengan T2DM turut membantut fungsi neuron GnRH secara langsung. CLGI, satu ciri T2DM yang menular, membantut neuron GnRH secara langsung dan mengurangkan aktiviti-aktiviti neuron tersebut (Mosili et al. 2024). Paras sitokin pro-radang yang khas, seperti TNF-alpha dan IL-6, adalah tinggi dalam T2DM, dan ini akan menindas rembesan GnRH secara langsung (Sheikh - Ahmad et al. 2022; Shi et al. 2019). Ini adalah suatu serangan radang secara langsung ke atas pusat kawalan reproduktif sentral.

Selain itu, tekanan oksidatif yang tinggi merupakan satu ciri lain untuk T2DM dan boleh merosakkan neuron GnRH serta membantut fungsi dan rembesan GnRH (González et al. 2023; Oguntibeju 2019). Kerosakan laluan sel ini juga menyumbangkan secara bererti kepada disfungsi hipotalamus secara keseluruhan. Sementalahan itu, disfungsi metabolik dalam T2DM mendorong tekanan ER dalam neuron GnRH, seterusnya membantut fungsi asasnya (Li et al. 2022). Tekanan ER menjejaskan pelipatan protein dan homeostasis sel dan ini berpotensi untuk mengakibatkan disfungsi sel dan seterusnya apoptosis jika tidak dibetulkan.

Kehadiran radang, tekanan oksidatif dan tekanan ER yang semuanya bertumpu ke atas neuron GnRH menandakan suatu kesan yang sinergistik atau yang menguatkan. Ini bukan semata-mata tiga serangan yang berasing, malah ia menunjukkan pelbagai laluan stress, semuanya berasal daripada kegagalan pengawalaturan metabolik dan kini secara kolektif mencacatkan system GnRH. Pemahaman penumpuan ini adalah mustahak kerana hanya menyasarkan satu laluan mungkin tidak memadai sekiranya laluan lain masih dimudaratkan. Ini mencadangkan keperluan pendekatan terapeutik pelbagai sudut untuk mengembalikan fungsi neuron GnRH secara berkesan.

iv. Fungsi gonadotrop pituitari dan kepekaanya kepada GnRH

Tatkala disfungsi hipotalamus sering mewakili kecacatan sentral yang utama, kelenjar pituitari turut terjejas secara langsung oleh persekitaran metabolik T2DM.

Peningkatan paras glukosa yang kronik, suatu ciri khas T2DM, boleh membantut fungsi gonadotrop pituitari secara langsung (Bhattacharya et al. 2020). Ini menyebabkan pengurangan sintesis dan rembesan LH dan juga FSH, menunjukkan suatu kesan glukotoksik langsung terhadap sel endokrin pituitari. Di samping itu, radang kronik ke atas pituitari juga merupakan suatu ciri T2DM dan boleh membantut fungsi pituitari secara langsung, justeru mengurangkan sintesis dan rembesan gonadotropin (Rohm et al. 2022).

Sama seperti kesannya terhadap hipotalamus, tekanan oksidatif yang lazim dalam T2DM boleh merosakkan sel pituitari, termasuk gonadotrop (Wang et al. 2021). Ini mengurangkan lagi keupayaan dan keberkesanan sel-sel tersebut untuk menghasilkan dan merembeskan gonadotropin.

v. Tekanan ER terhadap gonadotropin

Disfungsi metabolik turut mendorong tekanan ER dalam gonadotropin pituitari (Cai & Liu 2012). Tindakbalas tekanan sel ini membantut proses sintesis dan rembesan yang kritikal, yang juga krusial dalam penghasilan hormon secara betul.

Kehadiran kedua-dua disfungsi GnRH dalam hipotalamus dan pembantutan secara langsung gonadotrop pituitari menunjukkan suatu hipo-H sentral yang bercirikan dwi peringkat. Ini adalah suatu pembezaan kritikal daripada hiper-H yang melibatkan kegagalan testis, ataupun daripada hipogonadisme hipotalamus yang terpencil. Kelenjar pituitari bukan sahaja suatu responder pasif terhadap input GnRH yang berkurangan, malah ianya dikompromi secara langsung oleh persekitaran T2DM (Hauger et al. 2022; Mbiydenyuy & Qulu 2024). Ini mencadangkan bahawa walaupun rembesan GnRH telah dibaikpulihkan, kelenjar pituitari mungkin masih berjuang untuk menghasilkan paras LH dan MSH yang mencukupi dan akibatnya menyukarkan penghasilan suatu strategi terapeutik yang berpotensi.

d. Perkaitan disfungsi metabolik dengan gangguan paksi HPG

i. Impak rintangan insulin, hiperinsulinemia dan hiperglisemia

Rintangan insulin, suatu ciri patologi khas bagi rintangan insulin, merupakan pendorong utama disfungsi paksi HPG (Lee, Park & Choi 2022). Ianya membantut secara langsung fungsi neuron kisspeptin yang penting untuk merangsangkan rembesan GnRH, justeru mengakibatkan pengurangan rembesan GnRH (Clarke, Dhillon & Jayasena 2015). Rintangan insulin bukan sahaja suatu faktor penyumbang, ianya juga orkestra sentral bagi disfungsi pelbagai laluan yang menjejaskan paksi HPG. Kesannya secara langsung ke atas neuron kisspeptin mengaitkannya secara langsung kepada pembantutan GnRH di hipotalamus. Ini menandakan bahawa penambahbaikan kepekaan insulin boleh mengerahkan kesan baik secara menyeluruh terhadap seluruh paksi HPG, melangkaui peranan utamanya dalam kawalan glisemik.

Hiperinsulinemia sering berlaku secara serentak dengan rintangan insulin kerana badan cuba mengimbangi kerencatan kepekaan insulin. Sementara kesan spesifik secara langsung tidak diuraikan secara terperinci dalam literatur masa kini, hiperinsulinemia merupakan suatu penanda tekanan stress metabolik yang penting dan turut menyumbang secara keseluruhannya kepada radang dan persekitaran oksidatif yang akan memberi impak negatif dalam fungsi endokrin (Oguntibeju 2019).

Hiperglisemia, atau glukotoksiti, mengganggu fungsi gonadotrop secara langsung, justeru mengurangkan kapasiti sel-sel tersebut untuk menghasilkan dan merembeskan hormon LH dan FSH, yakni satu serangan sel secara langsung (Bhattacharya et al. 2020).

ii. Peranan CLGI dan sitokin radang spesifik

T2DM dicirikan oleh keadaan CLGI, yang menyumbang kepada perkembangan hipotisme secara penting (Garcia-Garcia et al., 2020). Keadaan radang sistemik ini membentuk suatu persekitaran yang memudaratkan fungsi neuroendokrin. Seterusnya paras sitokin pro-radang yang tinggi, seperti TNF- α dan IL-6 yang semuanya lazim dijumpa dalam T2DM, menindas rembesan GnRH dari hipotalamus secara langsung dan membantut

sintesis dan rembesan gonadotropin pituitari (Goldsammer et al., 2018). Di samping itu, pengaktifan laluan radang spesifik, seperti NF- κ B secara langsung di dalam hipotalamus turut membantut fungsi neuron (Bhusal, Rahman & Suk 2022), menandakan suatu serangan ke atas sistem reproduktif sentral.

Sifat CLGI yang meluas dalam T2DM menjejaskan kedua-dua hipotalamus dan pituitari dan ini menunjukkan radang memainkan peranan sebagai faktor kronik gred rendah yang perlahan-lahan menghakis kapasiti kelenjar-kelenjar mustahak ini. Ini mencadangkan bahawa strategi anti-radang, selain kawalan glisemia, mungkin penting untuk mengembalikan kesihatan reproduktif dalam lelaki T2DM.

iii. Pengaruh adipokin dan metabolisme lipid yang berubah

Tisu adiposa yang khasnya dalam keadaan obesiti sering dikaitkan dengan T2DM, merembeskan pelbagai hormon yang dikenali sebagai adipokin. Hormon ini memainkan peranan kritikal dalam kawalan metabolik dan reproduktif. Sementara leptin selalunya merangsang neuron GnRH, rintangan leptin yang diperhatikan dalam T2DM menimbulkan suatu keadaan paradoks di mana paras tinggi leptin dalam pengaliran gagal untuk mengaktifkan neuron GnRH dan menyumbang kepada hipo-H (Miller et al. 2024; Vijayashankar et al. 2024). Ini menonjolkan suatu kerosakan kritikal dalam pengisyaratan metabolik terhadap paksi reproduktif.

Adiponektin, suatuin yang terkenal untuk sifat-sifat pemekaan insulin dan anti-radang, telah ditunjukkan boleh merangsang neuron GnRH secara langsung. Maka paras adiponektin yang rendah dalam T2DM boleh menyumbang kepada penindasan GnRH. Terdapat bukti baru yang mencadangkan bahawa adipokin lain seperti resistin dan visfatin yang kedua-duanya sering tinggi dalam T2DM boleh menjejaskan rembesan GnRH dan fungsi gonadotropin (Fajkić et al. 2024). Hormon-hormon ini mungkin mewakili peserta tambahan dalam cakap silang di antara paksi metabolik dan reproduktif.

Pengubahan profil lipid termasuk Tg tinggi dan HDL-C rendah adalah lazim dalam T2DM dan boleh menjejaskan paksi HPG. Ini boleh berlaku melalui keterukan

radang atau lipotoksiti langsung ke atas sel-sel endokrin (Ahmed, Sultana & Greene 2021; Lipke, Kubis-Kubiak & Piwowar 2022).

Ketidakseimbangan adipokin yang dicirikan oleh rintangan leptin, pengurangan adiponektin serta peningkatan resistin dan visfatin menjadi perantara dalam hubungan di antara adipositi, disfungsi metabolik dan hipo-H. Interaksi pengisyaratan kompleks ini yang berasal dari tisu adiposa mengganggu kawalan reproduktif sentral secara langsung dan ini turut menekankan kepentingan kesihatan fungsi tisu adiposa dan bukannya kuantiti sahaja dalam mengekalkan kesihatan reproduktif.

iv. Sumbangan tekanan oksidatif dan tekanan ER

Respon tekanan sel sering dijejaskan secara mendalam oleh kekacauan metabolik dalam T2DM dan dengan itu menyebabkan fungsi endokrin terbantut. Tekanan oksidatif tinggi, suatu ciri-ciri penting T2DM, merosakkan kedua-dua neuron GnRH dan sel pituitari secara langsung, menyebabkan fungsi mereka terbantut dan seterusnya menyumbang kepada hipo-H (Dawi et al. 2024; González et al. 2023). Tekanan sel yang meluas ini menjejaskan integriti dan fungsi sel-sel endokrin penting. Disfungsi metabolik dalam T2DM juga mendorong kepada tekanan ER di dalam neuron GnRH dan gonadotrop pituitari. Respon tekanan sel ini juga menjejaskan proses penting seperti sintesis, penglipatan dan rembesan protein-protein yang mustahak untuk penghasilan dan rembesan hormon (Fulda et al. 2010).

Tekanan oksidatif dan ER berperanan sebagai penggabung mekanisme patologi sel yang mengaitkan disfungsi metabolik kepada kerosakan paksi HPG. Kerosakan ini bukan khusus sahaja kepada paksi reproduktif tapi melambangkan suatu respon sel am kepada beban dan kerosakan metabolik. Kehadiran tekanan oksidatif dan ER mencadangkan suatu gangguan sel yang asas sebagai punca disfungsi endokrin yang spesifik. Pemahaman ini akan mendorong kepada peranan intervensi kesihatan sel yang lebih luas sebagai laluan terapeutik yang berpotensi.

e. Perspektif bersepadu: interaksi di antara faktor-faktor sentral, gonadotropin dan metabolik

i. Pengwujudan interaksi kompleks dan gelung maklum balas

Hipo-H dalam lelaki T2DM bukan sahaja komplikasi tunggal tapi berasal daripada interaksi kompleks di mana disfungsi metabolik menyebabkan gangguan kepada paksi HPG secara langsung. Walaupun fokus utama di sini ialah mekanisme T2DM menyebabkan hipo-H, adalah penting untuk mengakui bahawa hipogonadisme turut boleh memburukkan lagi disfungsi metabolik, justeru mewujudkan satu kitaran pengukuhan. Contohnya, paras T yang rendah boleh menyumbang kepada peningkatan rintangan insulin dan adipositi, seterusnya memburukkan lagi keadaan metabolik yang mendasari (Miller et al. 2024; Muraleedharan & Jones 2010; Pivonello et al. 2019). Ini mewujudkan suatu kitaran pengukuhan di mana T2DM akan menyebabkan hipo-H, dan hipo-H sebaliknya boleh memburukkan T2DM dan menimbulkan suatu keadaan patologi yang lagi kukuh.

Etiologi hipo-H dalam T2DM adalah bersifat pelbagai faktor dan ini bermakna tiada satu-satunya faktor yang bertanggung-jawab sepenuhnya. Malah, tindakan sinergistik rintangan insulin, radang gred rendah kronik, ketidakseimbangan adipokin dan tekanan sel yang ekstensif secara kolektif semuanya membantut paksi HPG (Dhindsa et al. 2018; Pivonello et al. 2019). Dalam sistem kompleks ini, disfungsi hipotalamus, khasnya pembantutan rembesan GnRH, sering menjadi ciri-ciri utama kecacatan sentral yang primer. Kerosakan awal ini akan mengakibatkan penindasan gonadotrop yang khas. Namun begitu, kerosakan kelenjar pituitari secara langsung ini akan memburukkan lagi hipo-H dan fenomena ini menunjukkan suatu patologi dwi peringkat.

ii. Mengenalpasti pemacu utama berpotensi dan kesan sekunder

Pemahaman hieraki interaksi-interaksi ini adalah mustahak untuk mengenalpasti titik-titik intervensi yang berpotensi. Rintangan insulin dan radang gred rendah kronik merupakan pemacu utama haluan utama yang memulakan rangkaian kejadian mudarat dalam paksi HPG (Gkrinia & Belančić 2025). Pemacu utama ini seterusnya mendorong ataupun diketengahi oleh pelbagai faktor, termasuklah adipokin, sitokin radang yang

spesifik, dan tekanan ER. Faktor-faktor pengantara ini secara langsung mengganggu kesihatan sel dan fungsi kedua-dua neuron GnRH dan gonadotrop GnRH (Son, Meddle & Tobari 2025). Akibat hiliran langsung daripada interaksi kompleks ini ialah rembesan GnRH terjejas dan oleh sebab itu rembesan gonadotropin turut akan berkurangan.

Dengan mengenalpasti pemacu utama seperti rintangan insulin dan radang, serta faktor pengantara penting seperti adipokin dan tekanan sel, maka wujudnya satu gambaran jelas mengenai keupayaan terapeutik yang berpotensi. Sekiranya rintangan insulin betul-betul merupakan pengatur sentral disfungsi paksi HPG, maka intervensi yang direka khas untuk menyasarkan kepekaan insulin seperti pengubahsuaian gaya hidup untuk mengurangkan berat badan, mampu menghasilkan faedah yang meluas merentasi paksi HPG. Serupanya, strategi-strategi terapeutik yang bertujuan mengurangkan radang kronik juga boleh membawa banyak faedah. Pendekatan ini bergerak lebih daripada sekadar memahami patologi untuk membuat kesimpulan strategi intervensi yang berpotensi dan yang sangat berharga dalam konteks penyelidikan.

2.5 KELAZIMAN HIPOGONADISME DALAM T2DM

2.5.1 Pengenalan

Hipogonadisme melambangkan suatu komorbiditi yang penting tapi kurang diiktiraf dalam lelaki T2DM, dengan kadar kelaziman secara substansial melebihi dalam populasi am. Hubungan dua hala di antara kekurangan T dengan disfungsi metabolik ini mewujudkan suatu scenario klinik yang kompleks di mana suatu keadaan berupaya memburukkan lagi keadaan yang lain dan menyumbang kepada peningkatan morbiditi dan pengurangan kualiti kehidupan. Pemahaman landskap epidemiologi komorbiditi ini adalah kritikal untuk memaklumkan amalan klinikal, membangunkan intervensi yang disasarkan, dan menangani beban besar kes yang tidak didiagnosis dalam populasi diabetes.

Tinjauan komprehensif ini mensintesis data epidemiologi berasaskan populasi yang sedia ada mengenai kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM, mengkaji profil risiko pelbagai faktor yang menyumbang kepada komorbiditi ini, dan menilai

secara kritis cabaran diagnostik yang mengekalkan klinikal di bawah pengiktirafan. Analisis ini juga merangkumi corak kelaziman global dan serantau, meneroka faktor risiko demografi dan metabolik, serta membincangkan kerumitan metodologi yang mempengaruhi kadar kelaziman yang dilaporkan merentas kajian dan populasi yang berbeza.

2.5.2 Kajian kelaziman serantau dan sedunia

a. Data epidemiologi berasaskan populasi

Kelaziman hipogonadisme di antara lelaki T2DM menunjukkan konsistensi yang luar biasa dalam ketinggiannya berbanding dengan kawalan yang dipadankan dengan umur namun mempamerkan variasi yang besar dalam kadar mutlak yang merentas populasi dan kajian yang berbeza. Analisis-meta dan kajian epidemiologi berskala besar secara konsisten melaporkan julat lazim 20-64% di seluruh dunia, menunjukkan peningkatan dua hingga tiga kali ganda berbanding dengan populasi kesihatan umum (Kang et al. 2022). Peningkatan kelaziman ini telah menerima perhatian sektor kesihatan umum memandangkan impak besar terhadap fungsi seksual, kesuburan, kesihatan kardiovaskular dan kualiti kehidupan keseluruhan.

Populasi Asia telah dikaji dengan ekstensif, dengan kadar kelaziman daripada 12.3% hingga 45.5% di antara lelaki T2DM. Kajian-kajian penting oleh Dhindsa et al. dan siasatan seterusnya merentasi negara China, India dan Asia Tenggara telah menunjukkan secara konsisten peningkatan beban ini, walaupun wujudnya heterogeneiti dalam kriteria diagnosis dan ciri-ciri populasi (Agarwal et al. 2017; Ahmad et al. 2020; Anupam et al. 2020a; Charan et al. 2017; Cheung et al. 2017; Dhindsa et al. 2004; Ganesh et al. 2009; Ho et al. 2015; Kapoor et al. 2007; Kumari et al. 2021; Li et al. 2017; Liu et al. 2013; Madhu et al. 2017; Mattack 2015; Singh et al. 2023; Waddankeri et al. 2024; Zheng et al. 2016a; Zhou et al. 2022). Variasi besar dalam kadar kelaziman yang dilaporkan mencerminkan perbezaan dalam populasi dan ketidakselarasan metodologi merentasi kajian-kajian tersebut.

Populasi Barat menunjukkan nombor anggaran yang lebih konservatif, dengan kajian dari Australia, Eropah, Amerika Utara melaporkan angka daripada 15% hingga

35% (Calderón et al. 2016; Dandona & Dhindsa 2011; Dhindsa et al. 2015; Hamilton et al. 2016; Rabijewski et al. 2013; Taylor, Meadowcraft & Williamson 2015). Namun begitu, perbezaan ini boleh dijelaskan oleh variasi dalam ambang diagnostik di mana lebih kajian Barat menggunakan kriteria lebih ketat yang memerlukan kedua-dua bukti biokimia dan simptom klinikal. Profil komorbiditi kardiovaskular dalam populasi tersebut juga berbeza dan berpotensi mempengaruhi manifestasi dan pengiktirafan simptom hipogonadisme.

b. Variasi serantau dan faktor penyumbang

Variasi geografi dalam kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM mencerminkan interaksi kompleks faktor genetik, persekitaran, penjagaan kesihatan dan budaya. Populasi sub-Sahara Afrika menunjukkan kadar kelaziman yang agak tinggi, dengan kajian dari Nigeria dan Ghana melaporkan angka sekitar 35.2%-70.7% di antara lelaki T2DM, berbanding dengan 6.7% dalam kumpulan kawalan (Musa et al. 2021; Ofori et al. 2013; Sepu, Adeleye & Kuti 2021; Serwaa et al. 2021; Teka et al. 2019) Kadar tinggi ini mungkin mencerminkan diagnosis diabetes yang lewat, akses terhad kepada kawalan gula yang optimum, dan juga kelaziman komorbiditi yang lebih tinggi.

Variasi serantau ini juga dipengaruhi oleh faktor-faktor yang lain. Ciri-ciri sistem kesihatan yang berbeza memberi impak penting kepada diagnosis dan kualiti rawatan, di mana sumber yang terhad selalunya melambatkan diagnosis diabetes dan kawalan metabolik yang kurang optimal. Faktor budaya yang boleh mempengaruhi laporan simptom dan kelakuan mencari penjagaan kesihatan juga merumitkan lagi fenomena ini, memandangkan disfungsi seksual atau kepenatan kurang dilaporkan atau disiasat dalam sesetengah konteks budaya (Kang et al. 2022).

c. Trend temporal dan corak perkembangan

Bukti baru menunjukkan bahawa kelaziman hipogonadisme dalam lelaki T2DM mungkin meningkat dari semasa ke semasa, selari dengan wabak diabetes global dan perubahan corak demografi. Kajian membujur menunjukkan bahawa peningkatan temporal ini berlaku di semua strata sosio-ekonomi, dengan peningkatan yang ketara

dalam populasi berpendapatan tinggi yang berumur lebih daripada 51 (Chodick, Epstein & Shalev 2020; Laranja et al. 2020). Trend ini berkemungkinan mencerminkan interaksi peningkatan kelaziman diabetes, perubahan corak gaya hidup, faktor persekitaran dan perkhidmatan diagnostik yang lebih baik.

Landskap diagnostik yang berkembang ini juga mempengaruhi trend temporal, dengan peningkatan kesedaran klinikal dan akses yang lebih baik kepada ujian hormon secara keseluruhan menyumbang kepada kadar kelaziman yang dilaporkan lebih tinggi. Walau bagaimanapun, pembezaan antara peningkatan sebenar dalam beban penyakit dan pengesanan kes yang lebih baik adalah mencabar serta memerlukan tafsiran teliti data temporal.

2.5.3 Faktor risiko dan corak demografik

a. Pengaruh umur dan demografik

Umur merupakan suatu faktor risiko demografi yang paling konsisten dikenal pasti untuk hipogonadisme, dengan penurunan semula jadi dalam paras T semakin curam dengan kehadiran T2DM. Penurunan fisiologi berkaitan usia, dianggarkan pada 0.4-2% setiap tahun selepas umur 30 tahun, menjadi lebih ketara dalam lelaki diabetes, seterusnya mewujudkan kesan kumulatif di mana usia yang lebih tua dan tempoh diabetes yang semakin lama meningkatkan risiko hipogonadisme secara sinergistik (Feldman et al. 2015; Mohr et al. 2005).

Kajian populasi menunjukkan pola kelaziman berstrata umur yang jelas, dengan kira-kira 10% lelaki berumur 50-59 tahun, 20% daripada mereka berumur 60-69 tahun, dan sehingga 70% lelaki berumur 70-80 tahun menunjukkan paras T yang rendah (Kang et al. 2022). Walau bagaimanapun, kehadiran T2DM dengan ketara mengubah lengkung ini ke kiri, dengan lelaki diabetes yang lebih muda (umur 18-35) menunjukkan kadar kelaziman tinggi yang tidak dijangka sebanyak 15-25%, dengan ketara melebihi populasi kawalan bukan diabetes yang dipadankan dengan umur.

Faktor sosio-ekonomi menambah kerumitan tambahan pada profil demografi. Walaupun hipogonadisme memberi kesan kepada lelaki diabetes merentas semua strata

sosio-ekonomi, ada bukti yang mencadangkan corak pembezaan adalah berdasarkan akses kepada penjagaan kesihatan, kualiti pemakanan dan faktor gaya hidup. Status sosio-ekonomi yang lebih tinggi mungkin dikaitkan dengan diagnosis diabetes yang lebih awal dan kawalan metabolik yang lebih baik, berpotensi mengurangkan risiko hipogonadisme, walaupun hubungan ini memerlukan penyiasatan lanjut (Hill-Briggs et al. 2021).

Etnik dan bangsa ialah faktor demografi yang kurang diterokai dalam hipogonadisme yang berkaitan dengan T2DM. Walaupun kelaziman T2DM berbeza-beza dengan ketara merentas kumpulan kaum dan etnik, dengan kadar yang lebih tinggi dalam Orang India Amerika/Asli Alaska, orang dewasa bukan Hispanik Hitam dan Hispanik, data khusus tentang kelaziman hipogonadisme merentas populasi ini kekal terhad. Bukti yang ada menunjukkan bahawa populasi yang mempunyai beban T2DM yang lebih tinggi mungkin mengalami kelaziman hipogonadisme yang meningkat secara berkadar, walaupun faktor genetik dan budaya mungkin memodulasi hubungan ini.

b. Faktor metabolik dan yang berkait dengan penyakit

i. Tempoh diabetes dan perkembangan penyakit

Hubungan antara tempoh diabetes dan kelaziman hipogonadisme menunjukkan corak temporal yang jelas, dengan tempoh penyakit yang lebih lama berkorelasi kuat dengan peningkatan risiko kekurangan T. Kemerosotan progresif ini mencerminkan kesan kumulatif hiperglisemia kronik pada fungsi paksi HPG, dengan kajian secara konsisten menunjukkan kadar hipogonad yang lebih tinggi di kalangan lelaki dengan tempoh diabetes melebihi 5-10 tahun (Ganesh et al. 2009; Gangwar, Verma & Modi 2021).

Asas mekanistik untuk hubungan yang bergantung kepada tempoh ini melibatkan pelbagai laluan. Hiperglisemia kronik mendorong kepada tekanan oksidatif dan menggalakkan pembentukan produk akhir glikasi lanjutan (AGE), yang secara langsung boleh menjejaskan fungsi sel Leydig dan steroidogenesis (Maresch et al. 2018; Zhou et al. 2024). Persekitaran keradangan berterusan yang dikaitkan dengan hiperglisemia yang berpanjangan, dicirikan oleh sitokin pro-radang yang tinggi seperti

TNF- α dan IL-6, menyekat rembesan GnRH dan secara langsung menghalang sintesis T pada tahap testis.

ii. Kawalan glisemik dan parameter metabolik

Kawalan glisemik muncul sebagai salah satu faktor risiko yang paling boleh diubah suai untuk hipogonadisme dalam lelaki T2DM. Pelbagai kajian menunjukkan korelasi songsang antara paras HbA1c dan paras T, dengan wujudnya perhubungan di antara kedua-dua yang bersifat linear (Musa et al. 2021; Oguz et al. 2022). Sesetengah kajian mencadangkan bahawa risiko hipogonadisme yang ketara timbul terutamanya apabila HbA1c melebihi 7.5-8.0%, menyokong model "ambang diabetes" di mana paras T kekal secara relatif stabil sehingga titik kritikal dekompensasi metabolik mencetuskan penurunan yang curam (Corona et al. 2011; Dandona & Dhindsa 2011). Konsep ini mempunyai implikasi penting untuk pengurusan klinikal dan mencadangkan bahawa kawalan glisemik awal yang agresif boleh menghalang komplikasi hipogonad.

Penyelidikan terkini telah berkembang melangkaui kawalan glukosa purata untuk mengkaji kebolehubahan glisemik sebagai faktor risiko bebas. Kajian yang menggunakan pemantauan glukosa berterusan telah menunjukkan bahawa turun naik glukosa, bebas daripada paras glukosa purata, menyumbang kepada tekanan oksidatif dan boleh mempercepatkan disfungsi paksi HPG (González et al. 2023). Lelaki dengan kebolehubahan glukosa yang tinggi menunjukkan penindasan yang lebih ketara terhadap paras T pagi dan corak T diurnal yang diubah, menunjukkan bahawa kestabilan glisemik mungkin sama pentingnya dengan kawalan mutlak (Ding et al., 2019).

c. Komposisi badan dan komponen sindrome metabolik

Obesiti ialah faktor risiko bebas utama yang bererti dan menguatkan risiko hipogonadisme dalam lelaki T2DM. Hubungan antara indeks jisim badan (body mass index; BMI) dan paras T menunjukkan korelasi songsang yang konsisten merentas berbilang populasi (Anupam et al. 2020b; Cao et al. 2018; Charan et al. 2017; Chaudhary et al. 2018; Dhindsa et al. 2010; Liu et al. 2013; Zheng et al. 2016a; Zhou et al. 2022). Kajian mendedahkan bahawa 44% lelaki diabetes dan 33% lelaki bukan

diabetes yang dipadankan dengan umur menunjukkan paras fT yang tidak normal, dengan risiko meningkat kepada 50% untuk lelaki diabetes obes berbanding dengan 40% dalam lelaki kawalan bukan diabetes yang obes (Dhindsa et al. 2010). Ini menunjukkan kesan sinergistik obesiti dan T2DM terhadap kekurangan T.

Ini menunjukkan kesan sinergistik obesiti dan T2DM terhadap fenomena kekurangan T (Su et al. 2023). Hubungan ini mencerminkan aktiviti metabolik yang meningkatkan tisu lemak visceral, yang merembeskan paras sitokin radang yang tinggi, terutamanya IL-6 dan TNF- α , dan yang menindas fungsi paksi HPG pada pelbagai peringkat. Selain itu, lemak visceral mengandungi kepekatan enzim aromatase yang tinggi. Paras enzim ini yang terlampau tinggi akan menukar T kepada E2 dan justeru mewujudkan ketidakseimbangan hormon tempatan yang menyekat lagi pengeluaran T melalui mekanisme maklum balas negatif (Ahmed et al. 2025).

Interaksi antara rintangan insulin dan adipositi visceral mewujudkan persekitaran yang sangat memudaratkan untuk pengeluaran T. Lelaki T2DM dan obesiti pusat menunjukkan nisbah E2:T yang meningkat dengan ketara, dengan aktiviti aromatase berkait songsang dengan kepekaan insulin (Wittert & Grossmann 2022). Ini menunjukkan bahawa rintangan insulin menggalakkan hipogonadisme melalui penukaran T periferi yang dipertingkatkan, bebas daripada kesan langsung pada sintesis T (Lee, Park & Choi 2022; Su et al. 2023).

d. Dislipidemia dan faktor risiko kardiovaskular

Dislipidemia adalah satu lagi komponen penting dalam sindrom metabolik yang secara bebas menyumbang kepada risiko hipogonadisme dalam pesakit T2DM. Kajian secara konsisten melaporkan korelasi negatif antara paras tT dan Tg serta korelasi positif dengan HDL-C (Cai et al. 2021; Charan et al. 2017; Chuang et al. 2017; Davis et al. 2024; Li et al. 2017; Liu et al. 2013; Mattack 2015). Ketidaknormalan lipid ini boleh menyumbang kepada dan juga menjadi akibat daripada kekurangan T, mewujudkan hubungan pato-fisiologi dua hala.

Kehadiran penyakit kardiovaskular sebagai komplikasi diabetes dan juga sebagai keadaan komorbid, meningkatkan dengan ketara risiko hipogonadisme.

Hubungan ini adalah dua arah, dengan paras T yang rendah meramalkan peningkatan kejadian kardiovaskular di kalangan lelaki diabetes, manakala penyakit kardiovaskular yang wujud ada mempercepatkan penurunan T. Laluan patofisiologi yang dikongsi termasuk disfungsi endotelia, keradangan kronik, dan kegagalan pengawalan metabolisme yang menjejaskan kesihatan kardiovaskular.

e. Interaksi komplikasi dan komorbiditi diabetes

i. Komplikasi mikrovaskular

Kehadiran komplikasi diabetes meningkatkan risiko hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM dengan ketara, justeru mencerminkan kedua-dua laluan patofisiologi yang dikongsi dan beban kumulatif disfungsi metabolisme kronik. Nefropati diabetik, neuropati, dan retinopati semuanya telah dikaitkan secara rapat dengan peningkatan kelaziman paras T rendah, menunjukkan bahawa komplikasi mikrovaskular boleh berfungsi sebagai penanda pengganti untuk disfungsi endothelial sistemik yang menjejaskan paksi HPG (Gangwar, Verma & Modi 2021; Al Hayek et al. 2013a).

Lelaki dengan anggaran kadar penapisan glomerular di bawah 60 mL/min/1.73m² menunjukkan hipogonadisme yang teruk, dengan paras tT selalunya terletak di bawah ambang ketara secara klinikal (Edey 2017; Romejko et al. 2022). Penyakit buah pinggang kronik di antara lelaki T2DM dikaitkan dengan kedua-dua pola hiper-H dan hipo-H, dengan paras LH yang ditindas menunjukkan disfungsi paksi HPG sentral dan bukannya kegagalan testis terpencil (Edey 2017).

Neuropati diabetik, terutamanya neuropati autonomi, membentangkan satu lagi faktor risiko penting melalui kesannya ke atas peraturan sistem saraf sentral paksi hormon (Schoeller et al., 2012; Gangwar et al., 2021). Kehadiran mati pucuk yang lazimnya suatu manifestasi awal neuropati diabetik berkorelasi kuat dengan risiko hipogonadisme, dengan 60-70% lelaki diabetes dengan mati pucuk juga menunjukkan hipogonadisme biokimia.

Retinopati diabetik menambah kerumitan tambahan kepada profil komorbiditi, dengan Gangwar et al. mengenalpasti hubungan antara penyakit mikrovaskular retina

dan kekurangan T (Gangwar, Verma & Modi 2021). Hubungan ini mungkin mencerminkan patofisiologi perkongsian disfungsi mikrovaskular yang mempengaruhi pelbagai sistem organ, termasuk rangkaian vaskular halus yang menyokong fungsi testis.

ii. Manifestasi hati dan penyakit hati lemak bukan alkohol

Penyakit hati berlemak bukan alkohol (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) yang kini semakin diiktiraf sebagai manifestasi hepatic sindrom metabolik, adalah satu lagi komorbiditi penting yang mempengaruhi risiko hipogonadisme (Zhang et al. 2022b). Hati memainkan peranan penting dalam metabolisme hormon seks, terutamanya dalam sintesis SHBG dan penukaran androgen (Kasarinaite et al. 2023). Kelaziman NAFLD dalam populasi T2DM yang menghampiri 70% mewujudkan suatu pertindihan yang ketara antara disfungsi hepatic dan gonad (Dharmalingam & Yamasandhi 2018).

iii. Aktiviti fizikal dan corak senaman

Tahap aktiviti fizikal menunjukkan perkaitan yang ketara dengan paras T dalam lelaki diabetes, di mana gaya hidup sedentari secara bebas meramalkan risiko hipogonadisme walaupun selepas melaraskan BMI dan parameter metabolik. Analisis-meta yang mengkaji intervensi senaman dalam lelaki T2DM mencadangkan bahawa latihan aerobik menghasilkan peningkatan sederhana dalam paras T, manakala latihan rintangan kelihatan sangat bermanfaat untuk lelaki dengan hipogonadisme (Healy et al., 2024; Parastesh et al., 2024).

Mekanisme yang mendasari faedah senaman termasuk kepekaan insulin yang lebih baik, pengurangan adipositi visceral, penurunan penanda keradangan dan kualiti tidur yang lebih baik (Giagulli et al., 2019). Walau bagaimanapun, kebanyakan kajian intervensi adalah berskala kecil dengan susulan jangka panjang yang terhad, maka preskripsi senaman optimum untuk peningkatan T dalam lelaki diabetes masih memerlukan siasatan lanjut.

iv. Corak pemakanan dan faktor nutrisi

Bukti yang baru menunjukkan bahawa corak pemakanan mempengaruhi risiko hipogonadisme dalam populasi diabetes (Hu et al. 2018). Diet yang tinggi dengan makanan diproses, lemak trans, dan karbohidrat ditapis berkorelasi dengan paras T yang lebih rendah, manakala pematuan kepada diet gaya Mediterranean menunjukkan kesan perlindungan. Mekanisme ini mungkin melibatkan kesan anti-radang, kepekaan insulin yang lebih baik, dan penyediaan nutrien penting untuk steroidogenesis.

Kekurangan nutrisi khusus, termasuk vitamin D, zink, dan magnesium, boleh menyumbang kepada kekurangan T di kalangan lelaki diabetes (Wrzosek, Woźniak & Włodarek 2020). Walau bagaimanapun, bukti untuk suplemen yang disasarkan masih terhad, dan intervensi diet harus memberi tumpuan kepada kualiti pemakanan keseluruhan dan bukannya penggantian nutrien terpencil.

v. Pengaruh rokok dan alkohol

Merokok menunjukkan kesan kompleks ke atas paras T di kalangan lelaki diabetes, dengan pendedahan nikotin jangka masa pendek berpotensi meningkatkan T manakala merokok kronik nampaknya menyekat fungsi paksi HPG (Zhao et al. 2016). Kesan kardiovaskular dan keradangan merokok menggabungkan disfungsi metabolik yang sudah ada dalam diabetes, mewujudkan risiko tambahan untuk perkembangan hipogonadisme.

Penggunaan alkohol yang melebihi tahap sederhana (> 8 unit seminggu) secara konsisten dikaitkan dengan hipogonadisme dalam populasi diabetes, mungkin melalui kesan hepatotoksik langsung pada metabolisme hormon dan laluan sintesis (Koh et al. 2022). Interaksi antara penggunaan alkohol dan kawalan diabetes menambah kerumitan tambahan kepada perhubungan ini.

2.5.4 Kelaziman mengikut subtip hipogonadisme

Dalam literatur sebelum ini yang melaporkan hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM, majoriti kes ialah hipo-H dan bukannya hiper-H. Kelaziman hiper-H khususnya di

kalangan lelaki T2DM adalah agak rendah berbanding dengan hipo-H. Fenomena ini jelas ditunjukkan dalam **Error! Reference source not found.**

Hanya beberapa kajian yang mengklasifikasikan pesakit lelaki T2DM hipogonad mereka ke dalam dua subset utama hipogonadisme yang berbeza, iaitu hiper-H dan hipo-H. Walaupun kedua-dua jenis ini diperhatikan di kalangan lelaki T2DM, hipo-H dilaporkan secara konsisten sebagai bentuk yang lebih lazim. Kajian terdahulu menunjukkan bahawa hipo-H menyumbang kira-kira 60.2%-94.3% kes hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM (Dhindsa et al. 2015; Rabijewski, Papierska & Piątkiewicz 2014). Sebaliknya, hiper-H adalah kurang biasa, dengan kelaziman yang dilaporkan antara 4.0-25.9% di kalangan lelaki T2DM hipogonadisme (Dhindsa et al. 2015; Rabijewski, Papierska & Piątkiewicz 2014).

Sebab utama perbezaan kelaziman ini masih tidak diketahui. Walau bagaimanapun, ciri-ciri T2DM, iaitu rintangan insulin dan keradangan kronik, menyebabkan gangguan metabolik sistemik dan meluas, seterusnya menjejaskan pusat pengawalseliaan dalam paksi HPG. Walaupun kerosakan testis langsung pasti berlaku, sistem saraf sentral dan kelenjar pituitari sangat sensitif terhadap anjakan metabolik sistemik ini, yang menyebabkan gangguan rembesan gonadotropin yang lebih kerap dan selalunya lebih awal (Fernandez, Chacko & Pappachan 2019; Miller et al. 2024; Taylor, Meadowcraft & Williamson 2015). Kecederaan kepada testis secara langsung mungkin hadir dalam kelompok pesakit yang kecil atau mewakili satu tahap lanjut bagi komplikasi diabetes dan bukannya disfungsi pada paksi sentral.

Natijahnya, T2DM mewujudkan persekitaran metabolik yang meluas dan lebih kerap memberi kesan kepada "pusat arahan" peraturan hormon sebelum menyebabkan kegagalan utama "kilang pengeluaran" (testis) secara terang-terangan dalam kebanyakan lelaki yang terjejas.

Jadual 2-3. Rumusan literatur sedia ada mengenai kelaziman subtip hipogonadisme di kalangan lelaki diabetes mellitus jenis kedua (T2DM).

Penulis (Tahun Kajian)	Negara dan saiz sampel	Populasi sampel dan ciri-ciri	Kelaziman		
			Jumlah	Hipo-H	Hiper-H
Düğer (2024)	Türkiye 513	Lelaki T2DM umur 30-60	23.8%	19.1%	4.7%
Zhou et al (2022)	China 637	Lelaki T2DM umur 20-70	31.9%	26.5%	5.4%
Musa et al (2021)	Nigeria 358	Lelaki T2DM lingkungan umur tidak diketahui	80.4%	65.0%	15.4%
Melnichenko et al (2020)	India 70	Lelaki T2DM lingkungan umur tidak diketahui	32.7%	29.3%	3.4%
Herrero et al (2018)	Spain 267	Lelaki T2DM 31-92 years	17.2%	14.2%	3.0%
Agarwal et al (2017)	India 900	Lelaki T2DM 30-59 years	20.7%	15.4%	5.3%
Al Hayek et al (2017)	Saudi Arabia 157	Lelaki T2DM 30-70 years	22.9%	17.8%	5.1%
Li et al (2017)	China 122	Lelaki T2DM lingkungan umur tidak diketahui	38.7%	35.6%	3.2%
Ugwu et al (2016)	Nigeria 200	Lelaki T2DM 32-69 years	29.5%	22.5%	7.0%
Dhindsa et al (2015)	USA 111	Lelaki T2DM dengan penyakit ginjal kronik lingkungan umur tidak diketahui	65.8%	39.6%	26.2%
Rabijewski et al (2013)	Poland 184	Lelaki T2DM 47-63 years	47.3%	44.6%	2.7%
Ganesh et al (2009)	India 100	Lelaki T2DM 25-50 years	15.0%	11.0%	4.0%

2.5.5 Cabaran diagnostik dan pertimbangan metodologi

a. Kerumitan penilaian biokimia

i. Penyeragaman pengukuran T

Pengukuran T yang tepat merupakan suatu cabaran asas dalam diagnosis hipogonadisme, terutamanya dalam populasi T2DM di mana pelbagai faktor mempengaruhi paras hormon dan protein pengikat. Jumlah ujian T, walaupun tersedia secara meluas, menunjukkan kebolehubahan yang ketara merentas platform dan metodologi pengukuran yang berbeza (Travison et al. 2017). Banyak asai-imuno automatik yang pantas tidak mempunyai data pengesahan yang mencukupi dan

menunjukkan ketidaktepatan yang ketara, terutamanya dalam julat paras yang lebih rendah yang tipikal bagi keadaan hipogonadisme.

Spektrometri jisim tandem kromatografi cecair (LC-MS/MS) ialah piawaian emas untuk pengukuran T, menawarkan ketepatan dan ketepatan yang lebih baik berbanding dengan asai-imuno (Bhasin et al. 2018). Walau bagaimanapun, kos yang lebih tinggi, kerumitan teknikal dan masa pemulihan yang lebih lama menjejaskan penggunaan meluas dalam amalan klinikal. Heterogeniti pengukuran ini menyumbang kepada kebolehubahan dalam kadar kelaziman yang dilaporkan dengan ketara merentas kajian dan kawasan geografi.

Variasi diurnal dalam paras T menambah satu lagi rangkaian kerumitan, dengan paras pagi biasanya 20-25% lebih tinggi daripada nilai petang. Garis panduan secara konsisten mengesyorkan pensampelan pagi (sebelum 10 pagi) dan pengesahan dengan ujian ulangan, namun pematuhan kepada protokol ini berbeza dengan ketara merentas tetapan klinikal dan kajian penyelidikan (Bhasin et al. 2018; Brambilla et al. 2007; Yeap et al. 2016). Kegagalan untuk menyeragamkan masa kutipan boleh menyebabkan salah klasifikasi dan inflasi buatan atau deflasi anggaran kelaziman.

ii. Penilaian SHBG dan fT

T beredar dalam aliran darah dalam beberapa bentuk: terikat rapat dengan SHBG (60-65%), terikat longgar kepada albumin (30-35%, dianggap bio-sedia ada), dan tidak terikat atau "bebas" T (2-4%, bentuk paling aktif secara biologi) (Goldman et al. 2017). T2DM memberi kesan ketara kepada paras SHBG, di mana obesiti dan rintangan insulin biasanya dikaitkan dengan pengurangan paras SHBG (Glass et al. 1977; Stellato et al. 2000; Tint et al. 2016). Perubahan ini mewujudkan situasi paradoks di mana paras tT mungkin kelihatan rendah manakala fT aktif secara biologi kekal dalam julat normal. Sebaliknya, sesetengah lelaki penghidap diabetes mungkin mempunyai tT normal tetapi berkurangan fT disebabkan oleh pengikatan protein yang diubah.

Pengukuran langsung fT dengan dialisis keseimbangan, walaupun dianggap paling tepat, masih mencabar dari segi teknikal dan jarang didapati dalam amalan klinikal rutin (Bhasin et al. 2018). fT yang dikira menggunakan algoritma yang

menggabungkan tT, SHBG dan albumin menyediakan alternatif praktikal tetapi mungkin kurang ketepatan apabila paras SHBG tidak normal (Al Kindi et al. 2012; Vermeulen, Verdonck & Kaufman 1999). Cabaran metodologi ini terutamanya mempengaruhi populasi T2DM di mana perubahan SHBG adalah suatu perkara yang biasa.

iii. Kontroversi julat rujukan

Kekurangan julat rujukan yang diterima secara universal untuk T merupakan salah satu cabaran paling penting dalam diagnosis hipogonadisme (Bhasin et al. 2018; Jayasena et al. 2023; Travison et al. 2017). Kajian yang berbeza menggunakan nilai ambang yang berbeza-beza untuk tT (julat daripada 8.0 hingga 12.0 nmol/L) dan fT (julat daripada 180 hingga 280 pmol/L), memberi kesan secara langsung kepada anggaran kelaziman dan ketekalan diagnostik (Kang et al. 2022).

Variasi dalam kriteria diagnostik mempengaruhi kadar kelaziman yang dilaporkan dengan ketara. Kajian berbeza menggunakan nilai ambang tT (tT) yang berbeza-beza (cth., >10.4 nmol/L, <12 nmol/L) atau paras fT (<255 nmol/L, atau <225 nmol/L) (Agarwal et al. 2017; Ahmad et al. 2020; Anupam et al. 2020a; Cao et al. 2018; Charan et al. 2017; Cheung et al. 2017; Dandona & Dhindsa 2011; Dhindsa et al. 2004; Ganesh et al. 2009; Hamilton et al. 2016; Herrero et al. 2018; Ho et al. 2015; Kapoor et al. 2007; Kumari et al. 2021; Li et al. 2017; Liu et al. 2013; Madhu et al. 2017; Mattack 2015; Singh et al. 2023; Waddankeri et al. 2024; Zheng et al. 2016a; Zhou et al. 2022). Kemasukan gejala klinikal bersama bukti biokimia juga memberi kesan kepada diagnosis (De Silva et al., 2024). Ketidakkonsistenan ini menggariskan cabaran dalam membandingkan data kelaziman merentas populasi dan kajian yang berbeza, memerlukan pendekatan diagnostik piawai untuk penilaian ahli epidemiologi yang lebih tepat.

Derivasi julat rujukan daripada lelaki muda yang sihat mungkin tidak sesuai mencerminkan realiti fisiologi populasi penuaan dengan komorbiditi seperti T2DM (Chandel et al. 2008; Travison et al. 2017). Julat rujukan khusus umur telah dicadangkan tetapi masih menjadi kontroversi, kerana ia mungkin menormalkan penurunan patologi dan terlepas keadaan yang boleh dirawat (Kelsey et al. 2014).

Rujukan khusus populasi yang menyumbang kepada etnik, faktor geografi dan keadaan penyakit mungkin memberikan ambang diagnostik yang lebih berkaitan.

b. Definisi biokimia lawan klinikal: satu teka-teki diagnostik

i. Pertindihan gejala dan kekhususan diagnosis

Diagnosis hipogonadisme lelaki secara tradisinya bergantung kepada gabungan simptom klinikal dan bukti biokimia kekurangan T. Walau bagaimanapun, dalam konteks T2DM, kedua-dua komponen memberikan cabaran yang ketara dan turut mengakibatkan kekaburan diagnostik dan kontroversi. Kajian terdahulu yang tidak memasukkan simptom dalam diagnosis hipogonadisme mereka telah melaporkan kelaziman hipogonadisme yang lebih tinggi (Cao et al. 2018; Charan et al. 2017; Kumari et al. 2021; Li et al. 2017; Liu et al. 2013; Madhu et al. 2017; Mattack 2015; Zheng et al. 2016a; Zhou et al. 2022)

Diagnosis klinikal hipogonadisme sangat bergantung kepada penilaian simptom, namun gejala yang secara tradisinya dikaitkan dengan kekurangan T menunjukkan kekhususan yang lemah dalam populasi T2DM. Keletihan, nafsu berkurangan, disfungsi erektile, kemurungan, dan penurunan jisim otot kerap berlaku di kalangan lelaki diabetes tanpa mengira status T, mewujudkan kekaburan diagnostik dan potensi untuk terlebih atau kurang diagnosis (Dandona and Dhindsa, 2011; Dhindsa et al., 2018).

Kajian keratan rentas mendedahkan bahawa gejala seperti disfungsi erektile (74%), keletihan (63%), dan penurunan libido (48%) adalah sangat lazim di kalangan lelaki T2DM hipogonad tetapi juga berlaku dalam 65%, 57%, dan 48% masing-masing dalam kumpulan kawalan diabetes normogonad ((Al Hayek et al. 2017; Kang et al. 2022; Kumar et al. 2010; de Lorenzo et al. 2018; De Silva et al. 2024). Pertindihan yang ketara ini bermakna pendekatan saringan berasaskan gejala tidak mempunyai diskriminasi yang mencukupi dan memerlukan pengesahan biokimia untuk diagnosis yang tepat. Oleh itu, pengesahan biokimia paras T rendah di samping kehadiran simptom adalah amat diperlukan untuk diagnosis yang tepat (Agarwal et al. 2017; Ahmad et al. 2020; Anupam et al. 2020a; Arafa et al. 2012; Charan et al. 2017; Cheung

et al. 2017; Dandona & Dhindsa 2011; Dhindsa et al. 2004; Ganesh et al. 2009; Hamilton et al. 2016; Al Hayek et al. 2013b; Herrero et al. 2018; Ho et al. 2015; Kapoor et al. 2007; Kumari et al. 2021; Li et al. 2017; Liu et al. 2013; Madhu et al. 2017; Mattack 2015; De Silva et al. 2024; Singh et al. 2023; Waddankeri et al. 2024; Zheng et al. 2016b, 2016a; Zhou et al. 2022)

Hubungan temporal antara permulaan gejala dan perkembangan diabetes menambah kerumitan tambahan. Banyak gejala hipogonad mungkin mendahului diagnosis diabetes atau merupakan manifestasi awal disfungsi metabolik dan bukannya kekurangan T (Boeri et al. 2019; Rajput & Banerjee 2018). Membezakan antara gejala yang dikaitkan dengan hipogonadisme berbanding yang disebabkan oleh komplikasi diabetes, kesan ubat atau komorbiditi lain memerlukan penilaian klinikal yang teliti.

ii. Had batas alat soal selidik saringan

Memandangkan sifat simptom hipogonad yang tidak spesifik, pelbagai soal selidik, seperti soal selidik Kekurangan Androgen dalam Penuaan Lelaki (Androgen Deficiency in Adult Males; ADAM) dan Skala Penuaan Lelaki (Aging Male Scale; AMS), telah dibangunkan untuk membantu dalam pemeriksaan hipogonadisme (Bernie, Scovell & Ramasamy 2014; Chueh et al. 2012; Morales et al. 2007; Morley et al. 2006). Walaupun alat ini boleh berguna untuk melibatkan lelaki dan mendorong penyiasatan lanjut, kegunaannya sebagai instrumen diagnostik sendiri dalam populasi T2DM adalah terhad dengan ketara.

Satu batasan utama berpunca secara langsung daripada gejala tidak spesifik dan kelaziman yang tinggi di kalangan lelaki T2DM, tanpa mengira status T mereka. Seperti yang dinyatakan, gejala seperti keletihan, libido rendah, dan disfungsi erektile ialah perkara biasa di kalangan lelaki diabetes hipogonad dan normogonadal (Vengadasamy et al. 2021). Ini bermakna skor positif bagi soal selidik ADAM atau AMS mungkin mencerminkan simptom diabetes itu sendiri, komplikasinya, atau komorbiditi lain, dan bukannya kekurangan T sebenar. Akibatnya, bergantung semata-mata kepada soal selidik ini boleh menimbulkan kadar positif palsu yang tinggi, menyebabkan ujian biokimia yang tidak perlu dan kemungkinan salah diagnosis (Bernie, Scovell & Ramasamy 2014; Morley et al. 2006; Zengerling et al. 2012).

Tambahan pula, kajian juga telah menyatakan secara eksplisit bahawa diagnosis hipogonadisme, kadangkala, mungkin tidak benar dengan bantuan soal selidik atau gejala kekurangan androgen sahaja (Chueh et al. 2012; Heinemann et al. 2003, 2004; Moore et al. 2004; Naz et al. 2020; Zengerling et al. 2012). Misalnya, satu kajian yang mentakrifkan hipogonadisme berdasarkan kedua-dua simptom ADAM dan paras cT yang rendah mendapati bahawa sebahagian besar pesakit bergejala tetapi mempunyai paras T yang normal (Morley et al. 2006; Naz et al. 2020). Ini menyerlahkan pemutusan antara pelaporan gejala subjektif dan kekurangan biokimia objektif. Walaupun soal selidik boleh berfungsi sebagai alat pemeriksaan awal untuk mengenal pasti lelaki yang mungkin mendapat manfaat daripada penilaian lanjut, mereka tidak mencukupi untuk diagnosis definitif. Diagnosis yang tepat sentiasa memerlukan pengesahan biokimia paras T rendah, khasnya dengan pengukuran yang berulang untuk mengelakkan salah mengaitkan gejala dengan hipogonadisme apabila mungkin wujudnya punca yang lain (Morales et al., 2007).

iii. Perkaitan usia lawan kemerosotan disebabkan patologi

Membezakan antara penurunan T berkaitan usia fisiologi dan hipogonadisme patologi yang disebabkan oleh T2DM adalah suatu cabaran diagnostik yang kritikal. Kedua-dua proses boleh menghasilkan persembahan klinikal dan penemuan biokimia yang serupa, merumitkan keputusan rawatan dan penilaian prognostik (Cheng et al. 2024; Corona et al. 2009b; Feldman et al. 2015; Mohr et al. 2005; Wittert & Grossmann 2022; Wu et al. 2010). Konsep LOH merumitkan lagi prosis diagnosis, kerana penuaan normal boleh menghasilkan paras T yang bertindih dengan julat patologi (Arafa et al. 2012; Giagulli et al. 2020b)

Paras T secara semula jadi menurun dengan usia yang semakin meningkat, fenomena yang sering dirujuk sebagai LOH (Corona et al. 2015; Corona, Rastrelli & Maggi 2013; Li et al. 2017; Tajar et al. 2012; Wang et al. 2009; Wu et al. 2010; Xing, Jin & Jin 2024). Penurunan ini adalah progresif, dianggarkan sepantas 0.4-2% setiap tahun selepas umur 30 tahun, atau 1.2-2% selepas 40 tahun. Kajian telah menunjukkan peratusan ketara lelaki tua yang mempunyai paras T serum di bawah had bawah dewasa lelaki muda (Matsumoto, 2003; Surampudi et al., 2012). Penurunan fisiologi ini adalah

sebahagian yang normal dalam proses penuaan dan tidak selalunya memerlukan intervensi melainkan disertai dengan gejala yang ketara.

Hipogonadisme yang disebabkan oleh T2DM menunjukkan ciri yang berbeza, terutamanya mempengaruhi paksi hipotalamus-pituitari dan menghasilkan corak hipogonadotropik (Dimakopoulou et al. 2019; Russo, Chen & Armamento-Villareal 2021). Walau bagaimanapun, kewujudan bersama diabetes dan penuaan menjadikannya sukar untuk menentukan sumbangan relatif setiap faktor kepada kekurangan T yang diperhatikan (Corona et al., 2015). Perbezaan ini mempunyai implikasi terapeutik yang penting, kerana hipogonadisme berkaitan diabetes mungkin lebih responsif terhadap intervensi metabolik dan pengubahsuaian gaya hidup.

2.5.6 Implikasi klinikal dan pertimbangan untuk saringan hipogonadisme

a. Pengesyoran dan protokol saringan

Kelaziman hipogonadisme yang tinggi dalam lelaki T2DM, digabungkan dengan kesan ketaranya terhadap kesihatan kardiovaskular, kawalan metabolik dan kualiti hidup, memberikan justifikasi yang menarik untuk pendekatan pemeriksaan yang disasarkan (Kang et al. 2022). Tidak seperti saringan populasi umum yang masih menjadi kontroversi disebabkan nisbah risiko-manfaat yang tidak menentu, saringan dalam populasi diabetes menangani kumpulan berisiko tinggi dengan beban penyakit yang mantap dan berpotensi untuk intervensi yang lebih bermakna.

Masyarakat endokrin utama, termasuk Persatuan Endokrin dan Persatuan Endokrin Australia umumnya tidak mengesyorkan agar pemeriksaan rutin untuk hipogonadisme dalam populasi lelaki umum (Bhasin et al. 2018; Yeap et al. 2016). Pengesyoran ini adalah berdasarkan bukti berkualiti rendah dan kebimbangan tentang potensi bahaya rawatan berlebihan, seperti peningkatan jumlah sel darah merah, jerawat, pembesaran payudara, masalah tidur dan pertumbuhan prostat, terutamanya dengan TRT dos yang tinggi.

Walaupun bagaimanapun, garis panduan ini sering membuat pengecualian untuk lelaki T2DM. Piawaian penjagaan Perubatan American Diabetes Association

mengesyorkan mengukur T di kalangan lelaki yang menghidap diabetes jika mereka menunjukkan gejala yang menunjukkan hipogonadisme, seperti penurunan libido, disfungsi erektile, keletihan atau kemurungan (Anon, 2021). Persatuan Endokrin juga mengesyorkan diagnosis hipogonadisme dibuat hanya untuk lelaki dengan simptom yang konsisten dengan paras T serum yang rendah (Bhasin et al. 2018).

Kontroversi timbul kerana gejala hipogonadisme tidak spesifik dan juga sangat lazim dalam lelaki T2DM normogonad, seperti yang dibincangkan sebelum ini. Kekaburan ini menyebabkan sesetengah pakar berhujah untuk pendekatan "jaringan yang lebih luas" untuk saringan dalam populasi diabetes, menunjukkan bahawa keadaan yang boleh dirawat mungkin terlepas jika saringan hanya terhad kepada mereka yang mempunyai gejala yang jelas.

b. Rasional untuk saringan disasarkan dalam T2DM

Walaupun terdapat kontroversi mengenai saringan populasi umum, terdapat rasional yang kukuh untuk saringan yang disasarkan terhadap lelaki T2DM disebabkan beberapa sebab yang menarik.

Seperti yang dibincangkan kelaziman hipogonadisme adalah tinggi dan lebih ketara di kalangan lelaki T2DM, dengan anggaran antara 30-50% mempunyai paras T yang rendah (Kang et al. 2022). Kelaziman yang tinggi ini menunjukkan bahawa sejumlah besar lelaki boleh mendapat manfaat daripada diagnosis dan rawatan yang berpotensi.

Hubungan antara hipogonadisme dan T2DM adalah dua hala. Paras T yang rendah boleh meningkatkan risiko rintangan insulin dan T2DM, manakala T2DM boleh menyumbang kepada disfungsi testis (Dandona & Dhindsa 2011; Holmboe et al. 2016; Wittert & Grossmann 2022). Kesalinghubungan ini membayangkan bahawa menangani hipogonadisme mungkin mempunyai kesan yang baik terhadap kawalan metabolik.

T rendah di kalangan lelaki T2DM dikaitkan dengan peningkatan kelaziman simptom seperti keletihan dan ED dan merupakan peramal penting peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan kematian (Hackett et al. 2019; Hernández-Mijares et al.

2010; Li et al. 2011; Muraleedharan et al. 2013; Oguz et al. 2022; Sharma et al. 2015; Wang et al. 2011). Kewujudan bersama hipogonadisme dan T2DM juga boleh menyumbang kepada kesihatan tulang yang lebih teruk dan peningkatan risiko patah tulang (Russo, Chen & Armamento-Villareal 2021) (Russo et al., 2021). Pengesanan awal dan rawatan hipogonadisme berpotensi meningkatkan morbiditi, kematian dan kualiti hidup dalam populasi yang terdedah ini (Maggi et al. 2007; Moncada 2006; Zhang et al. 2016).

Walaupun kesudahan kardiovaskular jangka panjang masih dalam penyiasatan, kajian jangka pendek telah menunjukkan bahawa TRT di kalangan lelaki hipogonad dengan T2DM boleh meningkatkan kepekaan insulin, mengurangkan jisim lemak, meningkatkan jisim tanpa lemak, dan memperbaiki gejala seperti libido dan fungsi erektile (Cai et al. 2014; Dhindsa et al. 2016; Groti et al. 2018; Jones et al. 2011; Muraleedharan et al. 2013). Sesetengah kajian juga mencadangkan bahawa TRT mungkin menghalang perkembangan daripada pradiabetes kepada T2DM (Wittert et al. 2021). Walau bagaimanapun, adalah penting untuk ambil perhatian bahawa TRT tidak secara konsisten meningkatkan kawalan glisemik dalam semua lelaki T2DM dan hipogonadisme.

Analisis keberkesanan kos, walaupun terhad, mencadangkan bahawa pemeriksaan yang didasarkan dalam populasi diabetes berisiko tinggi mungkin wajar daripada segi ekonomi memandangkan kos penjagaan kesihatan yang besar dikaitkan dengan komplikasi diabetes dan kejadian kardiovaskular. Walau bagaimanapun, analisis sedemikian bergantung secara kritikal pada anggaran kelaziman yang tepat, pilihan rawatan yang berkesan, dan manfaat kesudahan jangka panjang yang memerlukan pengesahan lanjut.

c. Kesedaran dan latihan anggota kesihatan

Kesedaran klinikal mengenai hipogonadisme dalam kalangan penyedia penjagaan kesihatan yang merawat lelaki T2DM masih tidak mencukupi, seterusnya menyumbang kepada terlepas peluang diagnostik dan kesudahan rawatan pesakit yang tidak optimum. Gejala kompleks bertindih antara komplikasi diabetes dan hipogonadisme,

digabungkan dengan kekangan masa dalam lawatan penjagaan diabetes rutin, berterusan di bawah pengiktirafan komorbiditi penting ini.

Tambahan pula, ketiadaan protokol pemeriksaan piawai khusus untuk populasi diabetes, digabungkan dengan kekangan masa dalam lawatan pengurusan diabetes rutin, mengekalkan kitaran di bawah pengiktirafan. Walaupun disfungsi erektile menjejaskan kira-kira 34% hingga 45% lelaki dewasa yang menghidap diabetes dan garis panduan mengesyorkan pemeriksaan biasa untuk disfungsi seksual, penilaian hormon komprehensif untuk hipogonadisme tidak dilaksanakan secara konsisten, mewakili jurang kritikal dalam penjagaan diabetes holistik yang boleh memberi kesan ketara terhadap kawalan metabolik jangka panjang dan kesudahan kualiti hidup (Kang et al. 2022; Ministry of Health 2020).

Inisiatif pendidikan yang menyasarkan doktor penjagaan primer, pakar endokrinologi dan pendidik diabetes adalah penting untuk meningkatkan pengiktirafan dan pengurusan yang sesuai. Program latihan harus menekankan kelaziman tinggi dalam populasi diabetes, pendekatan diagnostik yang betul, dan pilihan rawatan berasaskan bukti. Penyepaduan penilaian hormon ke dalam protokol penjagaan diabetes rutin boleh menyeragamkan pendekatan pemeriksaan dan meningkatkan konsistensi penjagaan.

2.6 INDEKS BURHUBUNG LIPID DAN OBESITI

2.6.1 Pengenalan

Hubungan antara diabetes mellitus jenis 2 (T2DM) dan hipogonadisme lelaki mewakili interaksi metabolik dua hala dan kompleks yang telah mendapat perhatian yang semakin meningkat dalam penyelidikan endokrinologi (Grossmann 2018; Wittert & Grossmann 2022). Hubungan ini lebih rumit oleh fakta bahawa kedua-dua keadaan berkongsi gangguan metabolik biasa, termasuk rintangan insulin, adipositi visceral, dan dislipidemia (Pivonello et al. 2019). Memahami fenotip metabolik yang menghubungkan keadaan ini memerlukan alat penilaian yang melangkaui pengukuran parameter tunggal tradisional.

Indeks metabolik komposit, terutamanya indeks trigliserida-glukosa (Triglyceride-Glucose Index;TyG), indeks adipositi visceral (Visceral Adiposity Indeks;VAI), dan produk pengumpulan lipid (Lipid Accumulation Product;LAP) menawarkan penilaian bersepadu tentang rintangan insulin, pengumpulan lemak visceral dan metabolisme lipid (Dang et al. 2024; Guerrero-Romero et al. 2010; Mazidi et al. 2018; Mirmiran, Bahadoran & Azizi 2014; Simental-Mendía, Rodríguez-Morán & Guerrero-Romero 2008; Vasques et al. 2011). Indeks ini mungkin terbukti sangat berharga dalam mencirikan persekitaran metabolik yang dikaitkan dengan hipogonadisme dalam pesakit diabetes, yang berpotensi berfungsi sebagai penanda untuk mengenal pasti lelaki yang berisiko tinggi untuk kekurangan T atau untuk meramalkan tindak balas rawatan terhadap TRT.

2.6.2 Indeks trigliserida-glukosa

Indeks TyG, dikira sebagai $\ln [\text{trigliserida puasa (mg/dL)} \times \text{glukosa puasa (mg/dL)} / 2]$, kini dikenali sebagai penanda pengganti yang teguh bagi rintangan insulin, suatu ciri khusus bagi patofisiologi T2DM dan hipogonadisme (Liu et al. 2023; Wu et al. 2023; Zhang et al. 2017). Beberapa kajian telah menunjukkan bahawa kekurangan T secara bebas memburukkan rintangan insulin, mewujudkan kitaran ganas di mana T rendah menggalakkan rintangan insulin, yang seterusnya menyekat pengeluaran T melalui kesan pada paksi hipotalamus-pituitari-gonad (Calderón et al. 2016; Dhindsa et al. 2016).

Penyelidikan tersebut juga telah mula meneroka TyG sebagai penanda dalam populasi hipogonad. (Liu et al. 2023; Wu et al. 2023; Zhang et al. 2017). Kajian tersebut menunjukkan bahawa lelaki yang mempunyai paras T yang lebih rendah cenderung mempunyai nilai indeks TyG yang lebih tinggi, menunjukkan rintangan insulin yang lebih teruk. Hubungan ini berterusan walaupun selepas menyesuaikan BMI dan pengacau lain, menunjukkan bahawa disfungsi metabolik yang ditangkap oleh TyG melangkaui obesiti mudah. Dalam populasi diabetes khususnya, peningkatan TyG berkorelasi dengan kedua-dua kawalan glisemik yang lebih lemah dan prevalensi simptom hipogonadal yang lebih tinggi (Liu et al. 2023; Wu et al. 2023; Zhang et al. 2017).

Utiliti klinikal TyG dalam konteks ini adalah pelbagai rupa. Pertama, ia boleh membantu mengenal pasti lelaki diabetes yang berisiko tinggi untuk hipogonadisme, yang berpotensi mendorong pemeriksaan awal dengan pengukuran T. Kedua, TyG boleh berfungsi sebagai alat pemantauan semasa TRT, kerana kajian menunjukkan bahawa rawatan T meningkatkan kepekaan insulin, yang secara teorinya harus dicerminkan dalam nilai TyG yang lebih rendah. Ketiga, dalam tetapan penyelidikan, TyG menyediakan ukuran yang mudah dan boleh dihasilkan semula untuk mencirikan fenotip rintangan insulin merentas kategori status gonad yang berbeza.

Apa yang menjadikan TyG sangat relevan untuk penyelidikan hipogonadisme ialah kebebasannya daripada pengukuran antropometrik langsung (Guerrero-Romero et al. 2010). Walaupun obesiti visceral jelas dikaitkan dengan kedua-dua diabetes dan T rendah, TyG menangkap disfungsi metabolik yang mungkin mendahului atau wujud bersama, tetapi tidak bergantung sepenuhnya pada, pengumpulan lemak. Perbezaan ini penting kerana kekurangan T menjejaskan metabolisme melalui pelbagai laluan di luar kesannya terhadap komposisi badan, termasuk kesan langsung pada isyarat insulin, fungsi mitokondria, dan pengambilan glukosa dalam tisu periferi (Pivonello et al. 2019).

2.6.3 Indeks adipositi visceral dan pautan adipositi-gonad

Adipositi visceral mewakili hubungan mekanistik kritikal antara T2DM dan hipogonadisme. Lemak visceral secara metabolik berbeza daripada lemak subkutanus, merembeskan tahap sitokin dan aromatase radang yang lebih tinggi, enzim yang menukar T kepada E2 (Pivonello et al. 2019). Proses aromatisasi ini mewujudkan persekitaran hormon yang dicirikan oleh lebihan estrogen relatif dan kekurangan T, yang seterusnya menggalakkan pengumpulan lemak visceral-satu lagi kitaran ganas dalam patofisiologi hipogonadisme pada lelaki diabetes (Dandona, Dhindsa & Ghanim 2022; Dhindsa et al. 2018; Pivonello et al. 2019).

VAI menggabungkan BMI, lilitan pinggang (WC), trigliserida dan kolesterol HDL dalam formula khusus jantina yang direka untuk mengganggu fungsi dan pengedaran lemak visceral (Amato et al. 2010). Dalam konteks penyelidikan hipogonadisme, VAI menawarkan beberapa kelebihan berbanding ukur lilit pinggang atau BMI yang mudah. Kajian pada lelaki hipogonadal telah menunjukkan bahawa VAI

berkorelasi lebih kuat dengan paras T berbanding BMI sahaja, mencadangkan ia lebih baik menangkap taburan lemak patologi yang berkaitan dengan kekurangan androgen (Caretta et al. 2022). Penyelidikan juga menunjukkan bahawa VAI secara bebas meramalkan paras T dalam populasi diabetes, dengan nilai VAI yang lebih tinggi dikaitkan dengan kemungkinan hipogonadisme biokimia yang lebih besar (Su et al. 2023; Zhang et al. 2024).

Hubungan antara VAI dan T kelihatan sangat relevan dalam pesakit T2DM kerana kedua-dua adipositi visceral dan rintangan insulin menggabungkan kesan pada paksi HPG. Hiperinsulinemia secara langsung menyekat pengeluaran SHBG dalam hati, mengurangkan paras T keseluruhan (Peter et al. 2010). Pada masa yang sama, adipositi visceral mewujudkan keadaan pro-radang yang mengganggu steroidogenesis gonad (Wawrzkieicz-Jałowicka, Lalik & Soveral 2021). VAI, dengan menyepadukan berbilang parameter, boleh menangkap patofisiologi kompleks ini lebih baik daripada sebarang ukuran tunggal.

Daripada perspektif penyelidikan, VAI boleh memberi pelbagai tujuan dalam kajian hipogonadisme dan diabetes. Ia boleh membantu membahagikan pesakit mengikut fenotip metabolik, yang berpotensi mengenal pasti subkumpulan yang bertindak balas secara berbeza kepada TRT. Ia juga boleh berfungsi sebagai ukuran kesudahan dalam kajian intervensi, kerana TRT telah ditunjukkan dapat mengurangkan lemak visceral dan meningkatkan profil lipid (Mlynarz et al. 2024), perubahan yang harus dicerminkan dalam pengurangan VAI. Selain itu, VAI mungkin membantu membezakan antara hiper-H dan hipo-H yang berkaitan dengan disfungsi metabolik, kerana yang terakhir harus menunjukkan korelasi yang lebih kuat dengan VAI.

2.6.4 Produk pengumpulan lipid dan lemak ektopik dalam hipogonadisme

Produk pengumpulan lipid (Lipid accumulation product; LAP) menggabungkan keliling pinggang dengan trigliserida berpuasa menggunakan formula khusus jantina yang direka untuk mengukur pengumpulan berlebihan lipid (Mazidi et al. 2018). Indeks ini amat relevan dengan penyelidikan hipogonadisme kerana T memainkan peranan penting dalam mengawal metabolisme lipid dan mencegah pemendapan lemak ektopik dalam organ seperti hati dan otot (Allan et al. 2008). Kekurangan T membawa kepada

pengurangan aktiviti lipoprotein lipase, pengoksidaan lipid terjejas, dan peningkatan penyimpanan lemak, mengakibatkan kedua-dua peningkatan trigliserida beredar dan pengumpulan lemak patologi dalam tisu bukan adiposa (Isidori et al. 2005b; Thirumalai, Rubinow & Page 2015).

Kajian yang mengkaji LAP berhubung dengan T telah menemui korelasi songsang, dengan nilai LAP yang lebih tinggi dikaitkan dengan paras T yang lebih rendah pada lelaki (Liu et al. 2023b; Yu et al. 2024). Hubungan ini kelihatan sangat ketara dalam populasi diabetes, di mana kedua-dua keadaan secara bebas menggalakkan pengumpulan lipid. Konsep lipotoksiti, iaitu kerosakan yang disebabkan oleh pengumpulan lipid yang berlebihan dalam tisu, menyediakan rangka kerja mekanistik untuk memahami bagaimana LAP mungkin berkaitan dengan komplikasi metabolik yang dilihat pada lelaki diabetes hipogonadal.

Penyelidikan telah menunjukkan bahawa pengumpulan lemak ektopik, terutamanya steatosis hepatic, lebih banyak berlaku pada lelaki hipogonadal dan berkorelasi dengan rintangan insulin yang lebih teruk (Zhang et al. 2022b). LAP boleh berfungsi sebagai pengganti praktikal untuk corak pengedaran lemak patologi ini. Dalam populasi diabetes, LAP yang tinggi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan komplikasi sindrom metabolik, suatu keadaan yang juga lebih biasa pada lelaki hipogonad (Pan et al. 2025; Tan et al. 2024). Pertindihan ini mencadangkan LAP mungkin membantu mengenal pasti lelaki diabetes dengan fenotip metabolik yang terdedah kepada kekurangan T.

Untuk tujuan penyelidikan, LAP menawarkan kelebihan tersendiri dalam mengkaji hipogonadisme dan diabetes. Tidak seperti VAI, yang termasuk kolesterol HDL, LAP memfokuskan secara khusus pada interaksi Tg-WC (trigliserida-keliling pinggang), yang berpotensi memberikan ukuran pengumpulan lipid yang lebih bersih tanpa pengangkutan kolesterol songsang. TRT telah ditunjukkan untuk mengurangkan kedua-dua WC dan paras Tg, mencadangkan LAP boleh berfungsi sebagai penanda sensitif tindak balas rawatan (Kumar et al. 2022; Mlynarz et al. 2024). Selain itu, LAP mungkin membantu meramalkan lelaki diabetes mana yang akan mengalami

hipogonadisme dari semasa ke semasa, kerana pengumpulan lipid yang progresif mungkin mendahului kekurangan T yang jelas secara klinikal.

2.6.5 Utiliti pembandingan dalam penyelidikan hipogonadisme-diabetes

Apabila mempertimbangkan penggunaan indeks metabolik komposit ini secara kolektif untuk penyelidikan hipogonadisme dalam lelaki T2DM, masing-masing menawarkan perspektif unik ke dalam pelbagai aspek disfungsi metabolik yang menghubungkan keadaan ini. TyG terutamanya mencerminkan rintangan insulin dan metabolisme glukosa-lipid, menjadikannya berharga untuk menilai akibat glisemik kekurangan T (Dang et al. 2024; Guerrero-Romero et al. 2010). VAI menekankan adipositi visceral dan sekuel metaboliknya, menangkap perkaitan adipos-gonad (Amato et al. 2010). LAP memberi tumpuan kepada pengumpulan berlebihan lipid dan lipotoksiti, menonjolkan fenotip dislipidemik hipogonadisme (Mazidi et al. 2018; Mirmiran, Bahadoran & Azizi 2014).

Penyelidikan terdahulu mencadangkan indeks ini mungkin tidak boleh ditukar ganti sebaliknya saling melengkapi. Sesetengah kajian menunjukkan bahawa TyG menunjukkan korelasi paling kuat dengan hemoglobin A1c dan tahap insulin berpuasa (Selvi et al. 2021), manakala VAI menunjukkan prestasi unggul dalam meramalkan sindrom metabolik dalam populasi hipogonad (Haymana et al. 2017; Su et al. 2023). LAP kelihatan sangat berguna dalam mengenal pasti pesakit dengan penyakit hati berlemak, yang sangat lazim dalam kedua-dua diabetes dan hipogonadisme (Li et al. 2022a; Liu et al. 2025b). Menggunakan berbilang indeks dalam penyelidikan boleh memberikan pencirian metabolik yang lebih lengkap daripada mana-mana penanda tunggal.

Beberapa kajian telah mula meneroka indeks ini khususnya dalam populasi diabetes hipogonad (Caretta et al. 2022; Guo et al. 2025; Yu et al. 2024). Bukti awal menunjukkan bahawa lelaki dengan kedua-dua keadaan mempunyai nilai yang jauh lebih tinggi merentas ketiga-tiga indeks berbanding lelaki diabetes dengan T normal atau lelaki hipogonad bukan diabetes, mencadangkan beban metabolik aditif atau sinergistik. Dapatan ini menyokong hipotesis bahawa hipogonadisme dan diabetes berinteraksi untuk mencipta fenotip metabolik yang sangat buruk.

2.6.6 Implikasi klinikal dan penyelidikan

Indeks ini menawarkan beberapa aplikasi yang berpotensi dalam penyelidikan mengenai hipogonadisme dalam lelaki T2DM. Ia boleh berfungsi sebagai alat pencirian garis dasar, membantu mentakrifkan fenotip metabolik populasi kajian dan berkemungkinan mengenal pasti subkumpulan yang berbeza dengan profil metabolik yang berbeza. Di samping itu, indeks ini mungkin berfungsi sebagai pembolehubah peramal, membantu mengenal pasti lelaki T2DM yang paling berkemungkinan menghidap atau mengembangkan hipogonadisme. Sebagai ukuran kesudahan, mereka boleh menjejaki perubahan metabolik sebagai tindak balas kepada TRT atau intervensi lain, yang berpotensi menunjukkan peningkatan metabolik melebihi apa yang ditangkap oleh ukuran piawai.

Indeks ini juga boleh membantu menangani soalan penyelidikan penting tentang kausaliti dan arah dalam hubungan diabetes-hipogonadisme. Jika nilai asas TyG, VAI, atau LAP meramalkan penurunan T masa hadapan, ini akan menyokong disfungsi metabolik sebagai pemicu hipogonadisme. Sebaliknya, jika rawatan T meningkatkan indeks ini dengan ketara, ia akan menguatkan kes kekurangan T sebagai penyumbang kepada kemerosotan metabolik.

2.6.7 Pertimbangan metodologi

Aplikasi indeks ini dalam penyelidikan hipogonadisme memerlukan pertimbangan. Pertama, nilai ambang optimum untuk mentakrifkan TyG, VAI atau LAP yang tidak normal dalam populasi diabetes hipogonadal masih belum ditentukan dan mungkin berbeza daripada ambang populasi umum. Kedua, indeks mungkin berprestasi berbeza merentas kumpulan etnik, memerlukan pengesahan dalam populasi yang dikaji. Ketiga, ubat-ubatan yang biasa digunakan dalam pengurusan diabetes dan hipogonadisme mungkin mempengaruhi indeks ini secara bebas, justeru memerlukan pertimbangan yang teliti terhadap kesan rawatan dalam reka bentuk dan analisis kajian.

Selain itu, hubungan antara indeks ini dan ukuran T yang berbeza (tT, fT, T biotersedia) mungkin berbeza-beza. Sesetengah penyelidikan mencadangkan indeks berkorelasi lebih kuat dengan fT atau bio-sedia ada daripada tT, mencerminkan

kepentingan SHBG dalam menentukan bioaktiviti androgen (Caretta et al. 2022; Guo et al. 2025; Yu et al. 2024). Pertimbangan ini amat relevan dalam populasi diabetes, di mana paras SHBG biasanya dikurangkan.

Oleh yang demikian, indeks TyG, VAI, dan LAP adalah alat baru yang canggih lagi praktikal untuk menilai disfungsi metabolik yang kompleks di persimpangan hipogonadisme dan T2DM. Dengan menyepadukan maklumat tentang rintangan insulin, adipositi visceral, dan pengumpulan lipid ke dalam nilai tunggal, indeks ini mungkin memberikan fenotip metabolik yang lebih komprehensif daripada pengukuran parameter tunggal tradisional. Aplikasi mereka dalam penyelidikan hipogonadisme menunjukkan potensi tinggi untuk memahami mekanisme penyakit yang lebih baik, meningkatkan stratifikasi risiko, dan berpotensi membimbing intervensi terapeutik. Apabila penyelidikan dalam bidang ini berkembang, indeks ini mungkin beralih daripada alat penyelidikan kepada instrumen klinikal yang membantu mengenal pasti dan mengurus populasi besar lelaki T2DM yang mengalami kekurangan T serentak.

2.7 BISPHENOL A: PENDEDAHAN PERSEKITARAN DAN GANGGUAN ENDOKRIN

2.7.1 Bisphenol A: sifat kimia dan sumber pendedahan

a. Struktur dan sifat kimia

i. Struktur molekul dan aktiviti endokrin

Bisphenol A (BPA; 4,4'-isopropilidenedifenol) ialah satu sebatian organik sintetik dengan formula molekul $C_{15}H_{16}O_2$ dan berat molekul sebanyak 228.29 g/mol. Sebatian ini terdiri daripada dua kumpulan fenol yang disambungkan oleh pautan metil (propana), memberikan ciri struktur diphenoliknya yang mempamerkan persamaan struktur luar biasa dengan estrogen semulajadi, terutamanya 17β -estradiol (İyigündoğdu et al., 2020; Manzoor et al., 2022). Konfigurasi struktur ini adalah asas kepada fungsi BPA sebagai monomer dalam pengeluaran plastik polikarbonat dan aktiviti biologinya sebagai pengganggu endokrin.

BPA mengandungi dua cincin fenol yang terhubung oleh gugus isopropilidena ($(-C(CH_3)_2-)$) di posisi para, justeru mewujudkan suatu susunan ruang yang membolehkan pengikatannya kepada reseptor estrogen. Affiniti pengikatan untuk reseptor estrogen alfa ($ER\alpha$) adalah kira-kira 1,000-10,000 kali ganda lebih rendah daripada 17β -estradiol, manakala affiniti bagi reseptor estrogen beta ($ER\beta$) adalah lebih kurang 1,000 kali ganda lebih rendah (İyigünoğlu, et al. 2020; Sharma 2025). Walaupun affiniti ini berkurangan, kehadiran meluas BPA dan corak pendedahan berterusan menghasilkan kepekatan tisu yang berkaitan secara biologi yang boleh mengganggu isyarat hormon biasa.

ii. Keteguhan persekitaran dan bioakumulasi

BPA mempamerkan keteguhan persekitaran yang sederhana dengan separuh hayat antara 4.5 dan 15 hari dalam air (Cousins et al. 2002). Kemerosotan berlaku paling cepat dalam sistem akuatik aerobik dan paling perlahan dalam sedimen anaerobik, dengan kadar kemerosotan dalam tanah berada di antara pertengahan. Penyelidikan terkini telah mendedahkan bahawa walaupun kemerosotan biologi mendominasi dalam kebanyakan keadaan persekitaran, pembentukan metabolit perantaraan semasa kemerosotan mungkin menimbulkan kebimbangan persekitaran tambahan (İyigünoğlu et al. 2020; Sharma 2025).

Walaupun ianya senang dijumpai di mana-mana dalam persekitaran, BPA mempamerkan potensi bioakumulasi yang terhad kerana pembersihan metabolik yang cekap dan separuh hayat biologi yang agak singkat iaitu kira-kira 6 jam dalam manusia (Sharma 2025). Selepas penyerapan, BPA mengalami metabolisme laluan pertama yang cepat terutamanya dalam hati melalui tindak balas konjugasi fasa II, seterusnya menghasilkan BPA-glukuronida (BPA-G) sebagai metabolit utama dalam air kencing. Sulfasi ialah laluan metabolik sekunder, menghasilkan BPA-sulfat (BPA-S). Kedua-dua metabolit terkonjugasi mempamerkan aktiviti estrogen yang berkurangan dengan ketara berbanding dengan sebatian induk dan mudah disingkirkan melalui perkumuhan air kencing, dengan kira-kira 80-90% BPA yang diberikan dijumpai dalam air kencing dalam masa 24 jam.

Walau bagaimanapun, peredaran enterohepatik boleh menyumbang kepada pendedahan BPA yang berpanjangan melalui dekonjugasi BPA-G yang diperantara β -glukuronidase bakteria dalam saluran usus, melepaskan BPA bebas untuk penyerapan semula (Vandenberg et al., 2010). Mekanisme ini mungkin menjelaskan pengesanan BPA tak terkonjugasi dalam sampel manusia walaupun konjugasi hepatic yang cekap dan mempunyai kaitan khusus untuk memahami kesan pendedahan tahap rendah kronik.

iii. Sumber pendedahan dan paras populasi

Pendedahan manusia kepada BPA boleh berlaku melalui pelbagai laluan, dengan pengambilan diet ialah laluan utama untuk populasi umum. Sebatian ini berhijrah dari bekas makanan dan minuman, terutamanya plastik polikarbonat dan tin beralas resin epoksi, kepada produk boleh guna (Manzoor et al., 2022; Wang et al., 2022). Kadar migrasi adalah bergantung kepada suhu, dengan peningkatan larut lesap diperhatikan pada suhu tinggi semasa pemprosesan makanan, penyimpanan dan pemanasan gelombang mikro.

Makanan tin merupakan sumber pendedahan yang ketara, kerana resin epoksi berasaskan BPA digunakan secara meluas sebagai rangkaian pelindung dalam tin logam untuk mengelakkan kakisan dan mengekalkan kualiti makanan (Manzoor et al. 2022). Kajian telah menunjukkan kepekatan BPA daripada paras tidak dapat dikesan hingga lebih 730 $\mu\text{g/kg}$ dalam pelbagai produk dalam tin, dengan makanan berasid (tomato, buah sitrus) dan makanan berlemak menunjukkan kadar migrasi yang lebih tinggi disebabkan oleh pelarutan yang dipertingkatkan (Madani and Rashedinia, 2024).

Kertas haba ialah laluan pendedahan bukan pemakanan yang penting, terutamanya untuk populasi yang terdedah kepada pekerjaan seperti juruwang dan pengendali resit (Semerjian, Alawadhi & Nazer 2023). BPA berfungsi sebagai pembangun dalam sistem pencetakan therma dan terdiri daripada 0.8-3.0% berat kertas. Sentuhan kulit dengan resit therma boleh menghasilkan penyerapan BPA yang boleh diukur, dengan kajian menunjukkan metabolit BPA dalam air kencing yang boleh dikesan selepas tempoh pengendalian yang singkat (Schmidt 2020).

Pencemaran persekitaran berlaku melalui pembuangan industri, efluen loji rawatan air buangan, dan bahan larut resapan. BPA telah dikesan dalam air permukaan, air bawah tanah, sedimen, dan sampel tanah di seluruh dunia (Abu Hasan et al. 2023). Pengangkutan atmosfera, walaupun kurang bererti secara kuantitatif, menyumbang kepada pengedaran persekitaran yang meluas melalui volatilisasi daripada tapak pelupusan sampah dan sumber perindustrian.

Pendedahan pekerjaan merupakan senario pendedahan yang tertinggi, lazimnya berlaku di kemudahan pembuatan yang menghasilkan BPA, plastik polikarbonat atau resin epoksi (Bousoumah et al. 2021). Pekerja dalam industri ini mungkin mengalami tahap pendedahan yang lebih tinggi daripada tahap populasi umum melalui penyedutan zarah dan wap bawaan udara, serta sentuhan kulit dengan permukaan yang tercemar.

Sumber pendedahan tambahan termasuk pengedap gigi dan komposit yang mengandungi monomer berasaskan BPA, peranti perubatan yang dihasilkan daripada plastik polikarbonat dan produk penjagaan diri (Marzouk et al. 2019). Pendedahan bayi juga boleh berlaku melalui botol bayi polikarbonat dan penyediaan formula, walaupun tindakan kawal selia di banyak negara telah mengehadkan penggunaan BPA dalam produk penyusuan bayi (Jeon 2022).

Kajian bio-pemantauan yang dijalankan sedunia telah melaporkan pendedahan manusia yang meluas kepada BPA, dengan kadar pengesanan melebihi 90% dalam kebanyakan populasi yang dikaji (Vandenberg et al., 2013). Data Tinjauan Peperiksaan Kesihatan dan Pemakanan Kebangsaan (National Health and Nutritional Examination Survey; NHANES) Ketiga dari Amerika Syarikat mendedahkan purata paras BPA geometri air kencing kira-kira 2.6 $\mu\text{g/L}$ dalam orang dewasa, dengan kebolehubahan antara individu yang besar merangkumi beberapa urutan magnitud (McGuinn et al., 2015). Populasi pekerjaan mempamerkan tahap pendedahan yang sangat tinggi, dengan kajian dalam pekerja pembuatan BPA melaporkan paras air kencing 20-100 kali lebih tinggi daripada paras populasi umum (Hines et al. 2017).

2.7.2 Mekanisme gangguan endokin oleh BPA

a. Interaksi pelbagai reseptor dan gangguan hormon

BPA boleh berfungsi sebagai pengganggu endokrin melalui beberapa mekanisme yang saling berkaitan yang secara kolektif mengganggu laluan isyarat hormon normal yang penting untuk reproduktif lelaki dan homeostasis metabolik. Struktur molekul sebatian ini membolehkannya meniru hormon endogen dan berinteraksi dengan pelbagai reseptor nuklear dan terikat membran, mewujudkan corak kesan biologi yang kompleks (İyigünoğlu et al. 2020; Sharma 2025).

Mekanisme utama melibatkan keupayaan BPA untuk bertindak sebagai xenoestrogen, mengikat kepada reseptor estrogen (ER) dengan akibat khusus tisu. BPA menunjukkan kira-kira 10 kali ganda pertalian lebih tinggi untuk ER β berbanding ER α , profil selektiviti dengan implikasi yang ketara untuk kesan biologinya. ER β kebanyakannya hadir dalam tisu seperti prostat, ovari, paru-paru, dan sistem kardiovaskular, manakala ER α lebih banyak terdapat dalam tisu reproduktif, hati dan tulang (Chen et al., 2022). Corak ekspresi pembezaan ini membantu menjelaskan kesan khusus tisu pendedahan BPA dan kaitan khususnya dengan gangguan metabolik dan reproduktif.

Selain interaksi reseptor estrogen, BPA turut mempamerkan pengikatan rambang kepada pelbagai reseptor nuklear, termasuk reseptor androgen, di mana ia bertindak terutamanya sebagai antagonis (Stanojević & Sollner Dolenc 2025). Aktiviti anti-androgenik ini amat berkait rapat dengan hipogonadisme lelaki, kerana BPA boleh mengganggu laluan isyarat T yang penting untuk fungsi reproduktif lelaki. Kajian telah menunjukkan bahawa BPA boleh menghalang ekspresi gen yang bergantung kepada androgen dan mengganggu tindak balas sel pengantara T yang normal (Cariati et al. 2019, 2020; Ryu et al. 2023).

BPA juga berinteraksi dengan reseptor nuklear yang terlibat dalam peraturan metabolik, termasuk reseptor diaktifkan proliferasi peroksisom (PPAR), reseptor hormon tiroid, dan reseptor glukokortikoid (Cimmino et al. 2020; Stanojević & Sollner Dolenc 2025). Interaksi ini menyumbang kepada sifat gangguan metabolik BPA, yang

berpotensi mempengaruhi homeostasis glukosa, metabolisme lipid dan kepekaan insulin, yakni faktor yang berkaitan secara langsung dengan perkembangan T2DM.

b. Laluan pengisyaratan bukan genomik

Aktiviti gangguan endokrin sebatian turut meliputi laluan bukan genomik melalui reseptor terikat membran dan rangkaian isyarat pantas. BPA boleh mengaktifkan reseptor estrogen yang berkaitan dengan membran, termasuk GPR30 (juga dikenali sebagai GPER), menambah satu lagi rangkaian kerumitan kepada aktiviti estrogeniknya (Babiloni-Chust et al. 2022). Laluan yang pantas dan bukan genomik ini boleh mempengaruhi metabolisme sel, aktiviti saluran ion, dan sistem penghantar kedua dalam beberapa minit pendedahan dan boleh menyumbang kepada kesan metabolik serta-merta yang diperhatikan dalam kajian eksperimen (Prossnitz & Barton 2014).

2.7.3 BPA dan kesihatan reproduktif lelaki

a. Perencatan enzim steroidogenik

BPA secara ketara mengganggu sintesis hormon steroid melalui pelbagai mekanisme yang mempengaruhi pelbagai langkah dalam laluan steroidogenik, daripada pengangkutan kolesterol kepada penukaran akhir hormon prekursor (Lan et al. 2017). Gangguan ini mempunyai implikasi yang mendalam untuk kedua-dua fungsi reproduktif lelaki dan perkembangan hiper-H, terutamanya dalam konteks gangguan metabolik serentak.

Protein pengawalseliaan akut steroidogenik (StAR) adalah salah satu sasaran utama aktiviti yang diganggu oleh BPA (Jefferi et al. 2022). StAR memudahkan langkah menghadkan kadar steroidogenesis dengan mengangkut kolesterol dari luar ke membran mitokondria dalam, di mana ia berfungsi sebagai substrat untuk sintesis pregnenolone oleh CYP11A1 (enzim pembelahan rantai sisi kolesterol). Pendedahan BPA telah ditunjukkan untuk mengurangkan ekspresi dan aktiviti StAR dalam kedua-dua sel Leydig dan sel kortikal adrenal, mengakibatkan penurunan pengeluaran hormon steroid secara keseluruhan (Lan et al. 2017).

BPA secara langsung menghalang beberapa enzim steroidogenik utama melalui mekanisme kompetitif dan bukan persaingan (Barbagallo et al. 2020). 3β -hidroksisteroid dehydrogenase (3β -HSD) bertanggungjawab untuk menukar pregnenolone kepada progesteron dan 17α -hidroksipregnenolone kepada 17α -hydroxyprogesterone, menunjukkan perencatan yang ketara berikutan pendedahan BPA (Barbagallo et al. 2020; Hines et al. 2017). Perencatan ini mewujudkan kesesakan dalam laluan steroidogenik, seterusnya mengurangkan pengeluaran semua hormon hiliran, termasuk T dan kortisol.

Enzim 17β -hidroksisteroid dehydrogenase (17β -HSD) yang memangkinkan langkah terakhir dalam biosintesis T daripada androstenedione juga sensitif terhadap perencatan BPA (Chen et al. 2023). Kesan ini amat relevan dengan hipogonadisme lelaki, kerana aktiviti 17β -HSD yang berkurangan secara langsung berkorelasi dengan penurunan pengeluaran T. Kajian dalam kultur sel Leydig telah menunjukkan pengurangan bergantung dos dalam sintesis T selepas rawatan BPA, dengan kesan diperhatikan pada paras yang berkaitan dengan persekitaran (Ryu et al., 2023; Li et al., 2020a; Gonçalves et al., 2018; Zhao et al., 2025).

Aromatase (CYP19A1), enzim yang bertanggungjawab untuk menukar androgen kepada estrogen, mempamerkan tindak balas yang kompleks terhadap pendedahan BPA. Walaupun sesetengah kajian melaporkan peningkatan ekspresi dan aktiviti aromatase, kajian lain pula menunjukkan perencatan dan ini menunjukkan bahawa kesan-kesan BPA mungkin bergantung kepada dos, masa dan tisu (Kim et al. 2010; Lan et al. 2017). Peningkatan aktiviti aromatase dalam tisu lelaki boleh menyumbang kepada hipogonadisme dengan mengurangkan paras androgen tempatan dan meningkatkan paras estrogen, yang berpotensi menyebabkan perencatan maklum balas negatif paksi HPG (Rambhatla et al., 2016).

b. Disfungsi testis dan respon hipergonadotropik

Pendedahan BPA secara langsung memberi kesan kepada fungsi testis melalui pelbagai laluan yang boleh mencetuskan peningkatan pampasan dalam rembesan gonadotropin, ciri hipogonadisme hipergonadotropik. Disfungsi sel Leydig ialah mekanisme utama, dengan kajian menunjukkan pengurangan pengeluaran T pada paras BPA yang

berkaitan dengan persekitaran serentak dengan kemerosotan laluan isyarat LH (Li et al. 2020; Ryu et al. 2023).

Sebatian ini mengganggu fungsi sel Sertoli yang penting untuk menyokong perkembangan sel kuman sepanjang spermatogenesis. BPA boleh mendorong apoptosis dalam sel kuman dan mengganggu penghalang testis darah, menjejaskan persekitaran mikro khusus yang diperlukan untuk spermatogenesis normal (Adegoke, Rahman & Pang 2020). Disfungsi tubul seminiferus ini mengurangkan pengeluaran inhibin B, menyumbang kepada peningkatan paras hormon perangsang folikel (FSH) apabila paksi hipotalamus-pituitari cuba mengimbangi fungsi testis terjejas.

Pendedahan BPA kronik menyebabkan perubahan morfologi yang ketara dalam tisu testis, termasuk pengurangan diameter tubul seminiferus, pengurangan bilangan sel Sertoli dan peningkatan fibrosis interstisial (Cariati et al. 2019). Kajian mikroskop elektron mendedahkan kerosakan ultrastruktur dalam sel Sertoli, termasuk pembengkakan mitokondria, pelebaran retikulum endoplasma, dan persimpangan ketat yang terganggu. Perubahan struktur ini menjejaskan fungsi testis keseluruhan dan menyumbang kepada perkembangan hiper-H melalui kegagalan testis primer.

c. Mekanisme epigenetik dan kesan trans-generasi

Keupayaan BPA untuk mendorong pengubahsuaian epigenetik adalah salah satu sifatnya yang paling membimbangkan, kerana perubahan ini boleh berterusan sepanjang hayat individu dan berpotensi dihantar ke generasi berikutnya. Mekanisme epigenetik yang mendasari kesan BPA melibatkan perubahan dalam corak metilasi DNA, pengubahsuaian histon, dan ekspresi RNA bukan pengekodan, yang semuanya boleh menyebabkan perubahan yang stabil dalam ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA yang mendasari (Cariati et al. 2020).

Metilasi DNA ialah mekanisme epigenetik yang paling banyak dikaji yang dipengaruhi oleh pendedahan BPA. BPA boleh mengubah aktiviti DNA metil-transferases (DNMTs), terutamanya DNMT1 dan DNMT3A, yang mengakibatkan hipermetilasi atau hipometilasi promoter gen tertentu (Cariati et al. 2020). Berkaitan khusus dengan gangguan metabolik, pendedahan BPA telah dikaitkan dengan pola

metilasi yang diubah dalam gen yang terlibat dalam homeostasis glukosa, isyarat insulin, dan metabolisme lipid (Cimmino et al., 2020). Misalnya, hipermetilasi penganjur gen adiponektin berikutan pendedahan BPA boleh mengurangkan ekspresi adiponektin seterusnya menyumbang kepada rintangan insulin dan peningkatan risiko diabetes (Ahmed, Pereira & Aguer 2021).

Status metilasi gen enzim steroidogenik juga terdedah kepada perubahan yang disebabkan oleh BPA (Cariati et al. 2020). Hipermetilasi promoter gen StAR telah diperhatikan berikutan pendedahan BPA dalam perkembangan dan ini mengakibatkan pengurangan berterusan dalam kapasiti steroidogenik yang boleh menyumbang kepada perubahan sepanjang hayat dalam pengeluaran hormon (Cariati et al. 2020; Martínez-Ibarra et al. 2021). Begitu juga, perubahan dalam corak metilasi reseptor androgen dan gen reseptor estrogen boleh mengubah kepekaan tisu kepada hormon seks, dan ini berpotensi menyumbang kepada disfungsi reproduktif dan metabolik (García-Carpizo et al., 2011).

Pengubahsuaian histon adalah satu lagi mekanisme epigenetik penting di mana BPA memberikan kesannya. Pendedahan BPA boleh mengubah aktiviti histone asetil-transferases (HATs) dan histon diasetilase (HDACs), yang menimbulkan perubahan dalam struktur kromatin dan kebolehcapaian gen (Mehta et al. 2025). Pengubahsuaian ini boleh menjejaskan ekspresi gen yang terlibat dalam peraturan metabolik, termasuk pengkodan untuk pengangkut glukosa, komponen isyarat insulin, dan enzim yang terlibat dalam metabolisme asid lemak.

Peranan mikroRNA (miRNA) dalam kesan epigenetik BPA telah mendapat perhatian yang semakin meningkat. BPA boleh mengubah ekspresi miRNA tertentu yang mengawal laluan metabolik dan reproduktif (Ramírez et al. 2021). Contohnya, perubahan dalam ekspresi miR-34a berikutan pendedahan BPA boleh menjejaskan isyarat insulin dan metabolisme glukosa, manakala perubahan dalam miR-449a boleh mempengaruhi spermatogenesis dan kesuburan lelaki. Perubahan miRNA ini boleh menjadi sangat stabil dan boleh menyumbang kepada kesan jangka panjang pendedahan BPA.

Kesan transgenerasi pendedahan BPA telah dibuktikan merentasi berbilang generasi dalam kajian haiwan, dengan kesan diperhatikan dalam generasi F3 (cicit individu terdedah) walaupun tiada pendedahan langsung (Bansal et al. 2019). Kesan transgenerasi ini mencadangkan bahawa BPA boleh mendorong perubahan epigenetik dalam sel kuman yang dikekalkan melalui meiosis dan dihantar kepada anak. Mekanisme yang mendasari pewarisan transgenerasi berkemungkinan melibatkan pemadaman tanda epigenetik yang tidak lengkap semasa pembangunan sel kuman, membolehkan corak metilasi dan keadaan kromatin yang telah diubah suai berterusan merentas generasi.

Kesan transgenerasi BPA amat relevan dengan epidemik semasa hipogonadisme lelaki dan T2DM. Jika pendedahan BPA pada generasi terdahulu telah menyebabkan perubahan epigenetik yang meningkatkan kerentanan kepada keadaan ini, ia boleh membantu menjelaskan peningkatan pesat dalam kelazimannya yang tidak boleh dikaitkan semata-mata kepada faktor genetik atau pendedahan persekitaran semasa.

2.7.4 BPA sebagai faktor risiko untuk hiper-H

a. Bukti epidemiologi

Siasatan epidemiologi telah menawarkan bukti yang mengaitkan pendedahan BPA kepada disfungsi reproduktif lelaki dan hipogonadisme merentas populasi yang pelbagai. Data NHANES dari 2003-2010 mendedahkan perkaitan yang ketara antara paras BPA dalam air kencing dan paras T serum yang berkurangan di kalangan lelaki dewasa (McGuinn et al. 2015; Scinicariello & Buser 2016). Zhang et al. juga telah menganalisis data daripada 2,367 lelaki dan mendapati bahawa mereka yang berada dalam kuartil tertinggi pendedahan BPA mempunyai paras tT yang jauh lebih rendah berbanding dengan mereka dalam kuartil terendah, dengan hubungan bergantung dos ini diperhatikan merentas kategori pendedahan (Zhang et al. 2022). Kajian lain telah melaporkan bahawa paras BPA dalam air kencing mempunyai hubungan songsang dengan paras T serum dan hubungan langsung dengan gonadotropin (Liang et al. 2017; Mendiola et al. 2010; Zhou et al. 2013b; Zhuang et al. 2015).

Kajian keratan rentas dalam tetapan pekerjaan telah menunjukkan perkaitan yang sangat kuat. Pekerja di kemudahan pembuatan BPA dan individu yang terdedah kepada paras BPA yang tinggi melalui proses perindustrian menunjukkan kadar simptom hipogonad yang ketara dan bukti biokimia disfungsi testis yang ketara. Zhou et al. menjalankan kajian menyeluruh terhadap 290 pekerja dan mendapati lelaki yang terdedah kepada BPA mempunyai paras fT yang jauh lebih rendah berbanding kawalan yang tidak terdedah (Zhou et al. 2013). Selain itu Hanaoka et al. melaporkan paras BPA kencing jauh lebih tinggi dalam kalangan pekerja yang terdedah kepada BPA, berbanding dengan kumpulan kawalan tanpa pendedahan BPA, dan ini merupakan suatu kebimbangan kesihatan pekerjaan yang penting (Hanaoka et al. 2002).

Beberapa kajian kohort Asia dan Eropah juga telah menyokong penemuan ini merentas populasi dan corak pendedahan yang berbeza. Satu kajian di China meneliti 560 lelaki dan mencatatkan hubungan songsang antara paras BPA kencing dan paras tT dalam serum, manakala lelaki dengan paras BPA yang boleh dikesan adalah 1.52 kali lebih berkemungkinan mempunyai paras LH yang tinggi (Liang et al., 2017). Mendiola et al. menganalisis data daripada 375 lelaki dan melaporkan bahawa setiap peningkatan unit log dalam paras BPA kencing dikaitkan dengan penurunan 7.8% dalam paras tT selepas menyesuaikan untuk umur, indeks jisim badan dan faktor gaya hidup (Mendiola et al. 2010).

Kajian membujur telah memberikan pandangan penting tentang hubungan temporal antara pendedahan BPA dan perkembangan hipogonadisme. Analisis susulan Kajian Penuaan Lelaki Massachusetts menunjukkan bahawa lelaki dengan pendedahan BPA yang meningkat secara berterusan dalam tempoh 10 tahun mempunyai kadar penurunan T yang jauh lebih tinggi berbanding mereka yang mempunyai tahap pendedahan yang lebih rendah (Feldman et al., 2015). Kajian terhadap 1,709 lelaki ini menunjukkan bahawa pendedahan BPA yang tinggi dikaitkan dengan penurunan tambahan 1.2% tahunan dalam T melebihi penurunan yang berhubung dengan usia biasa.

Tinjauan sistematik dan analisis-meta telah mensintesis bukti daripada pelbagai kajian epidemiologi untuk memberikan anggaran yang lebih kukuh tentang kesan BPA

terhadap fungsi reproduktif lelaki. Lü et al. menjalankan analisis-meta komprehensif 18 kajian epidemiologi yang menyiasat pendedahan BPA dan paras T, merangkumi lebih 2,961 peserta lelaki. Analisis terkumpul mendedahkan hubungan songsang yang ketara antara pendedahan BPA dan paras T (Lü et al. 2024).

b. Penilaian kadar pendedahan dalam populasi T2DM

i. Corak pendedahan BPA dalam populasi T2DM

Lelaki T2DM mempamerkan corak pendedahan dan metabolisme BPA yang berbeza yang boleh mempengaruhi kerentanan mereka kepada hipogonadisme. Beberapa kajian telah menunjukkan paras BPA yang tinggi dalam populasi diabetes, dan ini boleh dijelaskan oleh metabolisme xenobiotik yang berubah, peningkatan penggunaan makanan yang diproses, atau perubahan dalam proses pembersihan buah pinggang (Pérez-Bermejo et al., 2021; Jiang et al., 2023a; Siddique et al., 2020; SEAL et al., 2024). Lang et al. menganalisis data NHANES dari 2003-2004 dan mendapati bahawa setiap satu peningkatan sisihan piawai dalam paras BPA mengakibatkan peningkatan 1.39 kali ganda dalam kehadiran diabetes berbanding dengan kawalan bukan diabetes (Lang, 2008).

Persekitaran metabolik diabetes nampaknya boleh mempengaruhi farmakokinetik BPA dengan ketara. Toleransi glukosa terjejas dan rintangan insulin dikaitkan dengan laluan detoksifikasi fasa II yang diubah, yang berpotensi mengakibatkan pendedahan BPA yang berpanjangan pada tahap tisu (Yalcin et al. 2016). Lelaki T2DM juga telah mengurangkan kapasiti glukuronidasi BPA dengan ketara, menghasilkan paras BPA yang tidak terkonjugasi dan aktif secara biologi yang lebih tinggi (Yalcin et al., 2016). Penemuan ini menunjukkan bahawa lelaki diabetes mungkin mengalami kesan pendedahan BPA yang berganda akibat mekanisme detoksifikasi mereka terjejas.

ii. Sumber dan laluan pendedahan

Populasi diabetes mungkin mempunyai pendedahan BPA yang tinggi melalui pelbagai laluan dalam aktiviti seharian mereka. Peranti perubatan yang biasa digunakan dalam

penjagaan diabetes, termasuk peralatan pemantauan glukosa darah, sistem penghantaran insulin dan bekas penyimpanan makanan yang disyorkan untuk kawalan bahagian turut berpotensi menjadi sumber pendedahan BPA (Milanović et al. 2023). Suruhanjaya Eropah juga telah mengeluarkan amaran tentang kemungkinan larut lesap BPA daripada peranti perubatan berkaitan diabetes, terutamanya jika peranti ini disimpan pada suhu tinggi (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks 2015).

Corak pemakanan yang dikaitkan dengan pengurusan diabetes mungkin secara tidak sengaja meningkatkan pendedahan BPA. Penekanan terhadap jumlah makanan kecil dan kerap dan penyelesaian penyimpanan makanan mudah alih sering menyumbang kepada peningkatan penggunaan bekas plastik dan makanan berbungkus. Selain itu, banyak makanan terproses "mesra diabetes" dibungkus dalam bahan yang mengandungi BPA (Ekici et al. 2024).

iii. PBio-Pemantauan: BPA Kencing atau BPA Serum sebagai Alat Bio-Pemantauan

BPA kencing ialah bio-penanda yang paling kerap digunakan untuk menilai pendedahan manusia kepada BPA, terutamanya disebabkan sifatnya yang tidak invasif dan perkumuhan metabolit BPA melalui buah pinggang yang cepat. Kepekatan BPA dalam air kencing mencerminkan pendedahan BPA yang sangat terkini, biasanya dalam beberapa jam sebelum sehari, disebabkan oleh separuh hayat biologi BPA yang pendek (Morgan et al. 2018; Teeguarden et al. 2011; Vandenberg et al. 2012). Tambahan pula, ia sering digunakan untuk menganggarkan jumlah pendedahan agregat individu kepada BPA dari semua laluan, kerana BPA yang diserap dikumuhkan dengan cepat melalui air kencing (Teeguarden et al., 2011).

Walau bagaimanapun, pengesanan BPA dalam hampir semua sampel air kencing manusia di seluruh dunia, tambahan lagi dengan hayat separuhnya yang pendek, bermakna ukuran air kencing hanyalah "gambar" pendedahan yang sangat terkini, yang mungkin bukan alat terbaik untuk menentukan pendedahan kumulatif atau jangka panjang dalam keadaan kronik seperti diabetes (Morgan et al., 2018). Ini menunjukkan bahawa utiliti BPA kencing untuk penilaian risiko penyakit kronik peringkat individu yang tepat sememangnya terhad tanpa langkah berulang atau

pemodelan canggih untuk menangkap pendedahan jangka panjang, memandang rendah kesan sebenar pendedahan kronik. Di samping itu, pengukuran BPA kencing tradisional mungkin memandang rendah pendedahan sebenar di kalangan individu diabetes disebabkan oleh potensi perubahan dalam fungsi buah pinggang dan kadar pembersihan (Jiang et al. 2023).

Sebaliknya, ujian BPA serum mengukur paras BPA serum tak terkonjugasi, yang secara langsung mencerminkan BPA aktif biologi sistemik yang beredar dalam aliran darah, menjadikannya penanda bio yang lebih berkaitan secara mekanikal (vom Saal and Welshons, 2014). Lipofilisiti BPA yang membolehkan pengumpulannya dalam tisu adiposa, mungkin boleh diukur dengan lebih sempurna menggunakan serum yang menunjukkan pendedahan jangka panjang atau beban badan, berbanding dengan sifat sementara pengukuran air kencing. Morgan et al. membandingkan pelbagai bio-penanda untuk pendedahan BPA dalam lelaki diabetes dan bukan diabetes dan mendapati bahawa paras BPA serum memberikan anggaran pendedahan yang lebih dipercayai dalam kumpulan diabetes. Ini mungkin disebabkan oleh pengurangan pembersihan buah pinggang (Morgan et al., 2018).

Had penggunaan BPA serum termasuk paras endogen BPA yang sangat rendah menjadikan pengukuran secara teknikal mencabar dan mahal, serta sangat mudah terdedah untuk pencemaran sampel (vom Saal & Welshons 2014). Oleh itu, terdapat keperluan untuk langkah kawalan kualiti yang ketat dan protokol pencegahan pencemaran untuk memastikan integriti metodologi dan ketelusan semasa menggunakan BPA serum sebagai alat penyelidikan.

c. Kajian dan bio-Pemantauan kesihatan persekitaran

i. Program Bio-Pemantauan Populasi

Program bio-pemantauan berskala besar telah menyediakan data berharga tentang corak pendedahan BPA dan hubungannya dengan kesihatan reproduktif lelaki. NHANES telah melibatkan pengukuran BPA sejak 1999 dan justeru mewujudkan salah satu set data paling komprehensif untuk memeriksa trend pendedahan dan persatuan kesihatan. Analisis data NHANES dari 2003-2016 mendedahkan bahawa walaupun purata

kepekatan BPA geometrik menurun sebanyak kira-kira 50% dalam tempoh ini ekoran daripada tindakan pengawalseliaan dan perumusan semula industri, perkaitan penting dengan titik akhir reproduktif lelaki masih berterusan walaupun tahap pendedahan kini lebih rendah (LaKind et al. 2019).

Usaha bio-pemantauan antarabangsa telah mendedahkan variasi geografi dan budaya dalam pendedahan BPA dan risiko kesihatan yang berkaitan. Tinjauan Persekitaran Jerman (GerES) telah menyediakan data pelengkap daripada populasi Eropah, mendedahkan corak pendedahan dan persatuan kesihatan yang serupa. Becker et al (2009) menganalisis data GerES daripada 1,588 lelaki Jerman dan mendapati bahawa BPA dapat dikesan dalam 99% sampel air kencing, dengan paras purata geometri 2.7 µg/L (Becker et al. 2009; LaKind et al. 2019). Tinjauan langkah-langkah Kesihatan di Kanada, program bio-pemantauan di Jepun dan Korea Selatan, dan program baru di negara membangun telah memberikan perspektif baru mengenai corak global pendedahan BPA dan kesan kesihatan reproduktif lelaki (Sieck et al. 2024). Kajian-kajian ini secara konsisten menunjukkan perkaitan antara pendedahan BPA dan penanda disfungsi testis merentas populasi yang pelbagai dan senario pendedahan.

ii. Trend temporal dan sumber pendedahan

Data bio-pemantauan telah menunjukkan trend temporal yang penting dalam pendedahan BPA dan ini mempunyai implikasi penting untuk penilaian risiko hipogonadisme. Walaupun tahap pendedahan populasi keseluruhan telah menurun di beberapa wilayah disebabkan oleh sekatan peraturan ke atas penggunaan BPA dalam produk tertentu, corak pendedahan telah beralih dan bukannya dihapuskan (Sieck et al. 2024). Bahan kimia pengganti, termasuk bisphenol S (BPS) dan bisphenol F (BPF), mungkin mempunyai sifat mengganggu endokrin yang serupa dan boleh mengekalkan risiko disfungsi reproduktif lelaki (Rochester & Bolden 2015).

Kajian atribusi sumber menggunakan data bio-pemantauan telah mengenal pasti laluan pendedahan utama yang berkaitan dengan risiko hipogonadisme. Pembungkusan makanan ialah sumber pendedahan yang dominan untuk kebanyakan populasi dan menyumbang 70-80% daripada jumlah pengambilan BPA (Abraham & Chakraborty 2020). Walau bagaimanapun, pendedahan pekerjaan, peranti perubatan dan produk

pengguna menyumbang dengan ketara kepada pendedahan dalam subpopulasi tertentu. Memahami corak sumber ini adalah penting untuk membangunkan strategi intervensi yang didasarkan untuk mengurangkan risiko hipogonadisme.

iii. Populasi terdedah dan perbezaan pendedahan

Kajian bio-pemantauan telah mengenal pasti populasi yang berisiko tinggi untuk hipogonadisme berkaitan BPA disebabkan oleh pendedahan yang lebih tinggi atau peningkatan kerentanan. Pekerja dalam industri tertentu, termasuk pembuatan plastik, pemprosesan makanan, dan pengendalian kertas haba, secara konsisten menunjukkan paras BPA yang tinggi dan peningkatan kadar disfungsi reproduktif (Abraham & Chakraborty 2020; Bae & Hong 2015; Björnsdóttir, de Boer & Ballesteros-Gómez 2017; Caporossi & Papaleo 2017; Carwile et al. 2009; Ehrlich et al. 2014; Hanaoka et al. 2002; Jala et al. 2022; Li et al. 2010; Marzouk et al. 2019; Nomura, Harnack & Robien 2016; Peng et al. 2019; Schmidt 2020; Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks 2015; Vandenberg et al. 2012; Wang et al. 2022; Zhuang et al. 2015). Lelaki dengan keadaan perubatan tertentu, termasuk kencing manis dan obesiti, mungkin menghadapi risiko yang lebih tinggi akibat metabolisme dan pelepasan BPA yang diubah (Delepiere et al. 2023).

Perbezaan sosio-ekonomi dan kaum/etnik dalam pendedahan BPA juga mempunyai implikasi penting untuk pengagihan risiko hipogonadisme. Populasi berpendapatan rendah selalunya mempunyai pendedahan BPA yang lebih tinggi disebabkan penggunaan lebih banyak makanan yang diproses, penggunaan produk pengguna yang lebih lama dan potensi pendedahan pekerjaan. Perbezaan ini mungkin menyumbang kepada perbezaan yang diperhatikan dalam kelaziman hipogonadisme merentas kumpulan demografi dan menyerlahkan keperluan untuk intervensi kesihatan awam yang didasarkan (He et al. 2009; Jiang et al. 2025; Pollock et al. 2021; Scinicariello & Bser 2016; Song et al. 2019).

iv. Perkembangan dan pengesahan bio-penanda

Kemajuan dalam pembangunan bio-penanda telah meningkatkan keupayaan untuk menilai pendedahan BPA dan hubungannya dengan risiko hipogonadisme. Pendekatan

tradisional mengukur jumlah BPA urin (bebas tambah konjugasi) telah ditambah dengan kaedah yang membezakan antara pecahan bebas dan terkonjugasi, memberikan pandangan tentang tahap pendedahan aktif secara biologi (vom Saal & Welshons 2014; Teeguarden et al. 2011). Selain itu, pengukuran tambahan BPA-DNA dan bio-penanda kesan molekul lain sedang dibangunkan untuk mencirikan kerentanan individu dan tindak balas biologi awal yang lebih baik (Morgan et al. 2018; Vandenberg et al. 2012)

Pengukuran BPA dalam rambut dan kuku kini muncul sebagai bio-penanda yang berpotensi berguna untuk menilai corak pendedahan jangka Panjang (Gálvez-Ontiveros et al. 2023; Peteffi et al. 2025). Matriks ini mungkin sangat berharga untuk kajian epidemiologi yang menyiasat kesan pendedahan kronik kepada fungsi testis. Kajian pengesahan yang membandingkan pendekatan bio-penanda yang berbeza telah memberikan pandangan penting tentang kaedah yang paling sesuai untuk soalan dan populasi penyelidikan yang berbeza.

2.8 LEPTIN DAN HIPOGONADISME DALAM T2DM

2.8.1 Pengenalan

Leptin, suatu hormon protein asid amino 167 yang tergolong dalam keluarga sitokin heliks kelas I berfungsi sebagai penghubung kritikal antara status metabolik dan fungsi reproduktif (Greco et al. 2021). Pada asalnya ianya dikenal pasti sebagai isyarat adipositi yang mengawal homeostasis tenaga, leptin kini telah muncul sebagai pengantara utama dalam patogenesis hipo-H di kalangan lelaki T2DM. Kelaziman kekurangan T yang tinggi di kalangan lelaki diabetes, antara 25-50% berbanding 6-12% dalam kawalan yang dipadankan dengan usia, menunjukkan bahawa disfungsi metabolik secara asasnya mengganggu fisiologi reproduktif melalui mekanisme pengantara leptin (Moschos, Chan & Mantzoros 2002; Obaideen et al. 2024).

Hubungan antara leptin dan fungsi reproduktif lelaki adalah paradoks dalam T2DM. Walaupun kekurangan leptin menyebabkan hipogonadisme yang mendalam, rintangan leptin yang biasa diperhatikan di kalangan pesakit diabetes mewujudkan keadaan kekurangan leptin berfungsi walaupun tahap peredaran meningkat (Martin, Qasim & Reilly 2008). Kegagalan pengawalaturan ini menyumbang dengan ketara

kepada pembangunan dan penyelenggaraan hipo-H di kalangan lelaki diabetes, mewakili mekanisme patofisiologi kritikal yang merapatkan disfungsi metabolik dan reproduktif (Moschos, Chan & Mantzoros 2002; Obaideen et al. 2024).

2.8.2 Pengisyaratan leptin dan fisiologi reproduktif

a. Mekanisme molekul bagi tindakan leptin

Leptin memberikan kesannya melalui pengikatan kepada reseptor leptin (LEPR), dengan bentuk panjang (LEPRb) penting untuk transduksi isyarat (Park & Ahima 2014). Selepas pengikatan leptin, dimerisasi reseptor mengaktifkan Janus kinase 2 (JAK2), yang memfosforilasi sisa tirosin tertentu pada domain intrasel reseptor. Ini mewujudkan tapak dok untuk transduser isyarat dan pengaktif transkripsi 3 (STAT3), pengantara utama kesan reproduktif leptin (Lord, Inglis & Anderson 2024).

Laluan JAK2-STAT3 adalah penting untuk pengawalan fungsi reproduktif leptin. STAT3 yang diaktifkan mentranslokasi ke nukleus dan mengawal transkripsi gen yang terlibat dalam homeostasis tenaga dan reproduktif, termasuk pro-opiomelanocortin (POMC) dan neuropeptida Y (NPY). Selain itu, leptin mengaktifkan laluan fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) -Akt, yang menyumbang kepada kesan metabolik dan reproduktif melalui modulasi FoxO1 dan sasaran hiliran lain (Huang et al. 2018b; Krizova et al. 2004; Lin 2006).

b. Tindakan sentral leptin ke atas paksi HPG

Kesan reproduktif utama Leptin diperantara melalui hipotalamus, di mana ia mengawal selia neuron GnRH yang mengawal paksi reproduktif (Ode et al. 2018). Walau bagaimanapun, neuron GnRH mempunyai ekspresi paras reseptor leptin yang agak rendah dan ini menunjukkan bahawa kesan leptin kebanyakannya secara tidak langsung diperantara melalui populasi neuron perantara dalam nukleus arkuat (ARC).

Di dalam ARC, leptin bertindak ke atas dua populasi neuron kritikal: neuron POMC anoreksigenik dan NPY/agouti-neuron oreksigenik (Jais & Brüning 2022). Leptin mengaktifkan neuron POMC sambil menghalang neuron NPY/AgRP,

mewujudkan tindak balas yang diselaraskan dan mempengaruhi keseimbangan tenaga dan fungsi reproduktif (Deem, Faber & Morton 2022). Neuron ini mengunjur ke badan dan terminal sel GnRH, memodulasi frekuensi dan amplitud nadi GnRH.

Sistem kisspeptin berfungsi sebagai perantara penting dalam peraturan reproduktif leptin (Ozawa 2022). Neuron kisspeptin dalam nukleus periventrikular anteroventral (AVPV) dan nukleus arkuat mengekspresikan reseptor leptin berfungsi yang penting untuk perkembangan akil baligh dan fungsi reproduktif dewasa. Kekurangan atau rintangan leptin dengan ketara mengurangkan ekspresi kisspeptin, yang menyebabkan pengaktifan GnRH terjejas dan hipogonadisme seterusnya (Chang et al. 2021). Paksi leptin-kisspeptin-GnRH ini ialah laluan utama di mana status metabolik mengawal fungsi reproduktif.

2.8.3 Kegagalan pengawalaturan leptin dalam T2DM

a. Peningkatan paras leptin dan rintangan leptin

Lelaki T2DM secara konsisten mempamerkan paras leptin serum yang tinggi, biasanya 2-3 kali ganda lebih tinggi daripada kawalan sihat, walaupun selepas malaraskan BMI dan ukuran adipositi (Vilarinho-García et al. 2024). Hiperleptinemia ini berlaku dalam konteks rintangan leptin, di mana tisu gagal bertindak balas dengan sewajarnya terhadap kesan biologi leptin walaupun paras hormon yang mencukupi atau tinggi.

Pelbagai mekanisme menyumbang kepada rintangan leptin dalam T2DM. Keradangan kronik, satu ciri khusus diabetes, mengaktifkan penindas isyarat sitokin 3 (SOCS3) yang menghalang isyarat reseptor leptin dengan mengikat JAK2 dan menggalakkan kemerosotan reseptor (Pérez-Pérez et al. 2020). Selain itu, tekanan ER, yang lazim di kalangan pesakit diabetes akibat beban metabolik yang berlebihan, akan mengganggu pemerdagangan reseptor leptin dan kecekapan pengisyaratan (Congur, Mingrone & Guan 2025).

Rintangan leptin hipotalamus amat penting untuk fungsi reproduktif. Pengaktifan mikroglial dan peningkatan pengeluaran sitokin pro-radang dalam hipotalamus menjejaskan isyarat leptin dalam neuron yang kritikal untuk peraturan GnRH

(Valdearcos et al. 2017). Rintangan leptin sentral ini mengganggu gerbang metabolik normal reproduktif, menyumbang kepada kelaziman hipogonadisme yang tinggi di kalangan lelaki diabetes.

b. Hubungan dengan rintangan leptin

Hubungan antara leptin dan rintangan insulin mewujudkan senario patofisiologi yang kompleks dalam T2DM. Insulin biasanya merangsang pengeluaran leptin daripada adiposit, manakala leptin meningkatkan kepekaan insulin dalam tisu periferi (Knights et al. 2014). Dalam T2DM, hubungan maklum balas positif ini menjadi terganggu, dengan rintangan insulin menyumbang kepada pengeluaran leptin yang diubah dan rintangan leptin yang menjejaskan kepekaan insulin.

Hiperinsulinemia kronik, biasa dalam T2DM, boleh secara langsung menyekat pengeluaran T pada tahap testis dan mengubah fungsi hipotalamus-pituitari (Grossmann 2018; Russo, Chen & Armamento-Villareal 2021; Wittert & Grossmann 2022). Ini mewujudkan kesan sinergistik dengan rintangan leptin, di mana kedua-dua sistem hormon menyumbang kepada disfungsi reproduktif. Gabungan rintangan leptin dan rintangan insulin menguatkan kesan negatif pada paksi HPG dan seterusnya menyebabkan hipogonadisme yang lebih teruk dan berterusan.

c. Laluan radang dan disfungsi reproduktif

Ciri keradangan gred rendah kronik dalam T2DM memainkan peranan penting dalam kedua-dua rintangan leptin dan disfungsi reproduktif (Baldeón-Rojas et al. 2025). Sitokin pro-radang, termasuk faktor nekrosis tumor- α (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6) mengganggu isyarat leptin melalui pengaktifan laluan faktor nuklear- κ B (NF- κ B) dan c-Jun N-terminal kinase (JNK).

Lingkungan keradangan ini meluas ke hipotalamus, di mana mikroglia dan astrosit yang diaktifkan menghasilkan mediator keradangan yang mengganggu fungsi neuron GnRH (Valdearcos et al. 2017). Keradangan hipotalamus yang terhasil menjejaskan kedua-dua kepekaan leptin dan peraturan GnRH langsung, mewujudkan mekanisme dwi untuk penindasan reproduktif (Magata, Tsukamura & Matsuda 2023).

Selain itu, keradangan sistemik secara langsung boleh menjejaskan fungsi testis, seterusnya menyumbang kepada hipogonadisme dalam lelaki diabetes (Jangid et al. 2025).

2.8.4 Pengukuran leptin dan rintangan leptin

a. Ujian leptin

Pengukuran leptin kini bergantung terutamanya kepada ujian imunosorben berkaitan enzim (ELISA) dan teknik asai-imuno-radio (RIA). Kaedah ELISA untuk pengukuran leptin menunjukkan prestasi analisis yang boleh diterima, dengan ketepatan dalam ujian antara 2.6% hingga 4.4% dan ketepatan antara ujian daripada 4.9% hingga 5.7% pada kepekatan terapeutik (Lin 2006). Pemulihan analisis berjulat daripada 89.7% hingga 92.1%, dengan kelinearan dikekalkan antara 1.25-20 $\mu\text{g/L}$. Kajian perbandingan menunjukkan korelasi yang kuat antara kaedah ELISA dan RIA ($r^2 = 0.9988$), walaupun wujud bias sistematik antara metodologi.

Kajian penilaian klinikal menunjukkan bahawa ELISA menawarkan kelebihan berbanding RIA, termasuk keselamatan, kepantasan dan kesesuaian untuk penyiasatan epidemiologi (Theriault et al. 2001). Walau bagaimanapun, perbezaan metodologi yang ketara wujud antara ujian, dengan berat sebelah antara $21.1 \pm 73.5\%$ antara pengukuran RIA dan ELISA (Iacone et al. 2002). Kebolehubahan ini memerlukan pertimbangan yang teliti terhadap pemilihan ujian dan penyeragaman di seluruh makmal.

b. Penilaian biokimia rintangan leptin

i. Reseptor leptin larut (SOB-R)

Reseptor leptin larut (soluble leptin receptor; SOB-R) ialah domain ekstra-sel reseptor leptin terikat membran yang beredar dalam darah dan berfungsi sebagai protein pengikat leptin utama (Krizova et al. 2004). Bentuk larut ini wujud melalui penumpahan konstitutif domain ekstra-sel dan secara langsung memodulasi bioavailabiliti leptin dengan mengikat leptin yang beredar (Krizova et al. 2004). SOB-R berfungsi sebagai kedua-dua protein pengangkutan dan mekanisme pengawalseliaan, dengan aktiviti pengikatan leptin bergabung dengan paras SOB-R dalam kromatografi penurasan gel.

Kajian menunjukkan bahawa paras sOB-R berkorelasi songsang dengan paras leptin dan BMI, mencadangkan mekanisme pampasan di mana ketersediaan reseptor yang berkurangan boleh menyumbang kepada rintangan leptin (Ogawa et al. 2004). Peraturan sOB-R kelihatan bebas daripada ekspresi gen leptin, seperti yang dibuktikan oleh kajian dalam individu kekurangan leptin yang mengekalkan paras sOB-R normal.

Pelbagai kajian telah mengesahkan kaedah ujian imunosorben berkaitan enzim (ELISA) untuk mengukur paras sOB-R serum (Loo, Marniemi & Jula 2011; Ogawa et al. 2004). Teknik ELISA menunjukkan korelasi yang baik dengan kaedah asai-imunoradio ($r > 0.9$) dan menunjukkan pekali variasi intra dan antara ujian yang boleh diterima sebanyak $\leq 15\%$ (Loo, Marniemi & Jula 2011). Kajian perbandingan antara kaedah RIA dan ELISA untuk pengukuran leptin menunjukkan korelasi yang rapat ($r = 0.942$), walaupun bias sistematik wujud antara kaedah. Pendekatan ELISA menawarkan kelebihan termasuk penghapusan keperluan radioisotop, masa pemprosesan yang lebih cepat dan had pengesanan yang lebih baik berbanding kaedah RIA (Iacone et al. 2002). Untuk aplikasi klinikal, sampel pagi berpuasa disyorkan kerana satu ukuran cukup untuk mencirikan status sistem leptin individu (Tu et al. 2008).

Selang rujukan untuk sOB-R telah ditetapkan dalam populasi yang sihat, dengan nilai biasanya antara 20-40 ng/mL di kalangan orang dewasa (Loo, Marniemi & Jula 2011; Ogawa et al. 2004). Walau bagaimanapun, variasi antara makmal yang ketara wujud, dengan pekali variasi antara 15-25% antara platform ujian yang berbeza (Loo, Marniemi & Jula 2011). Kebolehubahan ini memerlukan penyeragaman yang teliti dan langkah kawalan kualiti untuk pelaksanaan klinikal.

ii. Indeks bebas leptin

Indeks leptin bebas (free leptin index; FLI) dikira sebagai nisbah paras leptin kepada paras sOB-R ($FLI = \text{leptin/sOB-R}$), mewakili bentuk leptin yang dianggap aktif secara biologi (Ogawa et al. 2004). Pengiraan ini memberikan penilaian yang lebih tepat mengenai aktiviti leptin daripada paras leptin sahaja, kerana ia menyumbang kepada ketersediaan protein yang mengikat yang memodulasi bioaktiviti leptin (Ogawa et al. 2004)..

Kajian menunjukkan bahawa FLI berkorelasi lebih kuat dengan parameter metabolik berbanding leptin sahaja FLI menunjukkan utiliti klinikal dalam mengenal pasti rintangan leptin merentas pelbagai keadaan termasuk obesiti, sindrom metabolik dan T2DM. Pengukuran memberikan penilaian objektif terhadap rintangan leptin tanpa mengira jantina, tahap obesiti dan parameter metabolik lain (Owecki et al. 2010). Ini menjadikannya sangat berharga untuk mengenal pasti rintangan leptin dalam pesakit yang mempunyai paras leptin yang normal atau sederhana tinggi sahaja. FLI juga menunjukkan ketepatan diagnostik yang unggul untuk mengenal pasti rintangan insulin berbanding dengan ukuran adipokin individu.

FLI mencerminkan keseimbangan antara pengeluaran leptin dan ketersediaan protein yang mengikat. Dalam individu yang sihat, nilai FLI biasanya berkisar antara 0.1-1.0, manakala individu obes sering menunjukkan nilai >2.0 , menunjukkan lebih leptin relatif walaupun terdapat rintangan yang berpotensi (Owecki et al. 2010). Metrik ini memberikan pandangan tentang status sistem leptin berfungsi melangkaui pengukuran paras hormon mudah.

iii. Bio-penanda lain

Walaupun paras leptin mutlak berkorelasi dengan obesiti, mereka tidak mencerminkan kepekaan atau status rintangan leptin secukupnya. Nisbah leptin/BMI memberikan sedikit peningkatan tetapi masih gagal mengambil kira ketersediaan protein yang mengikat (Owecki et al. 2010). Kajian menunjukkan bahawa leptin sahaja tidak berkorelasi dengan rintangan insulin dalam kumpulan obes atau bukan obes terpencil, manakala FLI mengekalkan perkaitan merentas populasi bercampur.

Gabungan ukuran leptin dan sOB-R memberikan maklumat diagnostik yang unggul berbanding dengan kedua-dua parameter sahaja. Dalam pesakit sindrom metabolik, kedua-dua penurunan sOB-R dan peningkatan FLI diperlukan untuk mencirikan sepenuhnya status rintangan leptin (Owecki et al. 2010). Pendekatan bersepadu ini menyumbang kepada pengeluaran hormon dan ketersediaan protein yang mengikat.

Kajian perbandingan menunjukkan bahawa FLI menunjukkan ketepatan diagnostik yang unggul untuk disfungsi metabolik berbanding dengan leptin sahaja, dengan nilai kawasan di bawah lengkung (AUC) 0.78 berbanding 0.65 untuk mengenal pasti rintangan insulin (Hamnvik et al. 2011). Kepekaan dan kekhususan FLI untuk mengesan rintangan leptin adalah kira-kira 75% dan 80%, masing-masing, menggunakan nilai ambang yang ditetapkan.

iv. Nisbah leptin ke adiponektin sebagai penanda pengganti untuk rintangan insulin

Nisbah leptin kepada adiponektin (L/A) telah muncul sebagai penanda bio unggul untuk rintangan insulin berbanding dengan ukuran adipokin individu. Dalam pesakit Jepun dengan T2DM, nisbah L/A menunjukkan korelasi yang lebih kuat dengan kadar infusi glukosa semasa ujian pengapit hiperinsulinaemik euglisemik ($r^2 = 0.26$, $P = 0.0034$) berbanding dengan leptin sahaja ($r^2 = 0.144$, $P = 0.03$) atau adiponektin sahaja ($r^2 = 0.23$, $P = 0.01$) (Inoue et al. 2005; Oda et al. 2008).

Nisbah adiponektin:leptin menunjukkan korelasi yang ketara dengan pelbagai parameter rintangan insulin. Dalam pesakit T2DM, nisbah berkorelasi dengan BMI ($r = -0.4$, $P < 0.0001$), Tg ($r = -0.199$, $P = 0.0192$), kolesterol HDL ($r = 0.235$, $P = 0.0054$), dan jisim lipoprotein lipase ($r = 0.2044$, $P = 0.039$) dalam lelaki. Nisbah ini menunjukkan prestasi unggul berbanding HOMA-IR, terutamanya apabila paras glukosa plasma berpuasa meningkat (Inoue et al. 2005).

Nisbah adiponektin/leptin telah dicadangkan sebagai indeks disfungsi tisu adiposa, dengan nilai ambang ditetapkan untuk penilaian risiko kardiometabolik (Vatier et al. 2020). Nisbah ini berfungsi sebagai bio-penanda rintangan insulin dan risiko kardiometabolik, terutamanya di kalangan pesakit T2DM.

2.8.5 Leptin dan hipo-H

a. Mekanisme hipogonadisme berkait leptin

Perkembangan hipo-H dalam lelaki diabetes tahan leptin melibatkan pelbagai mekanisme yang saling berkaitan yang beroperasi pada tahap molekul, sel dan sistemik.

Memahami mekanisme ini adalah penting untuk membangunkan intervensi terapeutik yang didasarkan dan mengoptimumkan strategi pengurusan klinikal.

i. Mekanisme hipogonadisme sentral

Rintangan leptin sentral ialah mekanisme utama yang mendasari hipo-H dalam lelaki diabetes. Di bawah keadaan fisiologi biasa, leptin bertindak sebagai isyarat permisif untuk fungsi reproduktif dengan merangsang neuron GnRH melalui laluan perantara (Childs et al. 2021). Dalam T2DM, rintangan leptin hipotalamik mengganggu isyarat kritikal ini, mengakibatkan rembesan GnRH yang tidak mencukupi walaupun paras leptin beredar meningkat.

Nukleus arkuat berfungsi sebagai tapak utama di mana isyarat metabolik berkumpul untuk mengawal reproduktif (Jais & Brüning 2022). Di rantau ini, neuron pro-opiomelano-kortin (proopiomelanocortin; POMC) dan neuropeptide-Y/protein berkait-Agouti (Neuropeptide Y/Agouti-related protein; NPY/AgRP) yang responsif leptin biasanya mengintegrasikan maklumat status tenaga dan menyampaikan isyarat yang sesuai kepada neuron GnRH. Dalam keadaan tahan leptin, neuron ini gagal bertindak balas dengan secukupnya kepada rangsangan leptin, mengakibatkan tingkah laku pemakanan yang tidak terkawal dan isyarat reproduktif terjejas (Liu et al. 2022). Neuron POMC, yang biasanya meningkatkan kadar penembakannya sebagai tindak balas kepada leptin dan seterusnya mengaktifkan laluan hiliran yang menggalakkan pelepasan GnRH, menjadi kurang responsif. Pada masa yang sama, neuron NPY/AgRP, yang harus ditindas oleh leptin untuk menghapuskan pengaruh perencatannya pada reproduktif, kekal aktif secara tidak wajar (Martelli & Brooks 2023).

Asas molekul rintangan leptin hipotalamik melibatkan beberapa mekanisme utama. Pengaktifan kronik protein SOCS3 dalam neuron hipotalamus secara langsung menghalang isyarat reseptor leptin dengan mengikat JAK2 dan menggalakkan kemerosotan kompleks reseptor (Knobelspies et al. 2010). Mekanisme maklum balas negatif ini, biasanya direka untuk mencegah isyarat leptin yang berlebihan, menjadi diaktifkan secara patologi dalam persekitaran keradangan yang berkaitan dengan T2DM. Selain itu, aktiviti protein tirosine fosfatase 1B (PTP1B) meningkat dalam tisu

hipotalamus diabetes, seterusnya melemahkan isyarat leptin melalui penyahfosforilasi sisa tirosin utama pada reseptor leptin dan JAK2 (Borges et al. 2015).

Tekanan ER dalam neuron hipotalamus adalah satu lagi mekanisme kritikal yang menyumbang kepada rintangan leptin. Tekanan metabolik kronik yang dikaitkan dengan hiperglisemia, dislipidemia, dan tekanan oksidatif mengaktifkan tindak balas protein yang tidak dilipat dalam neuron hipotalamus (Bialek et al. 2024). Tindak balas tekanan sel ini mengganggu lipatan dan pemerdagangan protein biasa, termasuk reseptor leptin, dan mengaktifkan laluan isyarat keradangan yang menjejaskan kepekaan leptin lagi.

ii. **Disfungsi sistem kisspeptin**

Sistem kisspeptin berfungsi sebagai perantara penting antara isyarat leptin dan peraturan GnRH, dan disfunksinya ialah mekanisme utama dalam hipogonadisme yang disebabkan oleh leptin. Neuron kisspeptin dalam kedua-dua nukleus arkuat dan nukleus periventrikular anteroventral mengekspresikan reseptor leptin berfungsi dan penting untuk menterjemah isyarat metabolik kepada kesudahan reproduktif (Clarke, Dhillo & Jayasena 2015).

Dalam lelaki diabetes yang tahan leptin, ekspresi dan isyarat kisspeptin terjejas dengan ketara. Kajian telah menunjukkan bahawa rintangan leptin menyebabkan pengurangan ekspresi gen *Kiss1*, penurunan tahap protein kisspeptin dan aktiviti neuron kisspeptin terjejas (Chang et al. 2021). Pengurangan dalam isyarat kisspeptin ini secara langsung diterjemahkan kepada rangsangan GnRH yang berkurangan, kerana kisspeptin ialah perangsang pelepasan GnRH yang paling kuat.

Dinamik temporal disfungsi kisspeptin amat penting dalam memahami perkembangan hipogonadisme dalam lelaki diabetes. Pada awal proses penyakit, mekanisme pampasan mungkin mengekalkan beberapa isyarat kisspeptin walaupun mengalami rintangan leptin. Walau bagaimanapun, apabila disfungsi metabolik berkembang dan beban keradangan meningkat, neuron kisspeptin menjadi semakin terjejas, menimbulkan disfungsi reproduktif yang lebih teruk (Clarke, Dhillo & Jayasena 2015; Koysombat et al. 2025).

Mekanisme epigenetik juga menyumbang kepada disfungsi sistem kisspeptin dalam keadaan tahan leptin. Keradangan kronik dan tekanan metabolik boleh mendorong pengubahsuaian epigenetik di lokus gen *Kiss1*, yang menyebabkan pengurangan berterusan dalam ekspresi kisspeptin walaupun apabila tekanan metabolik akut ditangani. Perubahan epigenetik ini mungkin menjelaskan mengapa disfungsi reproduktif boleh berterusan walaupun selepas peningkatan dalam kawalan metabolik.

iii. Kesan kasked radang

Keadaan keradangan kronik yang dikaitkan T2DM mewujudkan persekitaran yang bermusuhan untuk fungsi reproduktif normal melalui pelbagai laluan yang melibatkan rintangan leptin. Sitokin pro-radang, termasuk $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6 , secara langsung mengganggu isyarat leptin dalam neuron hipotalamik dan mencipta kitaran keradangan ke hadapan yang mengekalkan disfungsi reproduktif (Obradovic et al. 2021).

Pengaktifan mikrogial dalam hipotalamus merupakan komponen kritikal rangkaian keradangan ini. Mikroglia yang diaktifkan menghasilkan mediator keradangan yang secara langsung menjejaskan fungsi neuron GnRH dan mengganggu penghalang darah-otak, yang berpotensi menjejaskan pengangkutan leptin ke dalam hipotalamus (Liu et al. 2025b). Persekitaran keradangan juga menggalakkan tekanan oksidatif, yang merosakkan komponen sel yang penting untuk fungsi reseptor leptin normal dan laluan isyarat hiliran (Liu et al. 2025a).

Sistem pelengkap, sebahagian daripada tindak balas imun semula jadi, menjadi diaktifkan dalam tisu hipotalamus diabetik dan menyumbang kepada disfungsi neuron. Protein pelengkap boleh merosakkan neuron secara langsung dan menggalakkan pengambilan sel radang, mewujudkan kitaran neuro-keradangan dan disfungsi reproduktif yang berterusan (Kanmogne & Klein 2021).

AGEs, yang terkumpul dalam pesakit diabetes akibat hiperglisemia kronik, menyumbang kepada disfungsi hipotalamus melalui pelbagai mekanisme. AGE mengaktifkan reseptornya (RAGE) pada neuron hipotalamus, mencetuskan rangkaian isyarat keradangan yang mengganggu kepekaan leptin (Gutowska, Czajkowski & Kuryłowicz 2023). Selain itu, AGE boleh mengubah suai secara langsung reseptor

leptin dan protein isyarat, menjejaskan fungsinya dan menyumbang kepada rintangan leptin (Balaskó et al. 2014).

iv. Mekanisme periferi testis

Walaupun mekanisme sentral mendominasi, kesan testis periferi kegagalan pengawalaturan leptin menyumbang dengan ketara kepada hipogonadisme dalam lelaki diabetes (Landry, Cloutier & Martin 2013; Wittert & Grossmann 2022). Testis mengekspresikan reseptor leptin berfungsi dalam pelbagai jenis sel, termasuk sel Leydig, sel Sertoli, dan sel kuman yang sedang berkembang, menjadikannya sasaran langsung untuk kesan leptin.

Dalam konteks paras leptin tinggi yang dikaitkan T2DM, kesan testis langsung menjadi sangat relevan. Paras leptin yang tinggi secara paradoks boleh menghalang pengeluaran T dalam sel Leydig melalui mekanisme yang melibatkan aktiviti aromatase yang dipertingkatkan dan peningkatan penukaran T kepada E2 (Childs et al. 2021). Ketidakseimbangan hormon tempatan ini menyumbang kepada keadaan hipogonad dan mungkin menjelaskan mengapa sesetengah lelaki diabetes mempunyai paras T yang tidak seimbang berbanding dengan status gonadotropin mereka.

Leptin juga menjejaskan aliran darah testis dan fungsi vaskular. Hormon ini boleh mempengaruhi pengeluaran nitrik oksida dan fungsi endothelial dalam vaskular testis (Adya, Tan & Randeva 2015). Dalam lelaki diabetes dengan disfungsi endothelial, kesan vaskular leptin mungkin terjejas, menyumbang kepada pengurangan perfusi testis dan menjejaskan fungsi steroidogenik.

Persekitaran keradangan testis dalam lelaki diabetes diburukkan oleh kegagalan pengawalaturan leptin. Paras leptin yang tinggi boleh menggalakkan penyusupan sel radang ke dalam tisu testis dan merangsang pengeluaran sitokin tempatan (Pérez-Pérez et al. 2020). Lingkungan keradangan ini secara langsung menjejaskan fungsi sel Leydig dan boleh menyumbang kepada fibrosis testis dan disfungsi reproduktif jangka panjang.

v. **Kekacauan sirkadian dan irama leptin**

Fungsi reproduktif normal memerlukan ritma sirkadian yang sesuai dalam isyarat hormon, termasuk leptin. Dalam individu yang sihat, leptin mempamerkan ayunan sirkadian yang teguh yang menyelaraskan dengan irama hormon lain yang penting untuk reproduktif (Kettner et al. 2015). T2DM secara ketara mengganggu corak sirkadian leptin, dengan kedua-dua amplitud yang dikurangkan dan peralihan fasa irama leptin (Parameswaran & Ray 2022).

Gangguan irama leptin mempunyai implikasi yang mendalam untuk rembesan GnRH, yang biasanya menunjukkan variasi sirkadian (Dibner & Gachon 2015). Kehilangan irama leptin dan GnRH yang diselaraskan menyumbang kepada masa yang tidak sesuai bagi isyarat reproduktif dan mungkin menjelaskan mengapa lelaki diabetes sering mengalami gejala hipogonadisme yang lebih teruk pada masa tertentu dalam sehari.

Gangguan tidur lazimnya berlaku di kalangan pesakit diabetes dan ini memburukkan lagi gangguan irama leptin (Khamassi et al. 2025). Kualiti tidur yang buruk dan tempoh tidur yang berkurangan secara langsung menjejaskan kepekaan leptin dan mengubah corak sirkadiannya (Mosavat et al. 2021). Ini mewujudkan kitaran ganas di mana disfungsi metabolik menjejaskan tidur, yang memburukkan lagi isyarat leptin dan fungsi reproduktif.

vi. **Interaksi paksi stres**

Paksi hipotalamus-pituitari-adrenal menjadi tidak terkawal dalam T2DM, mewujudkan mekanisme tambahan untuk penindasan reproduktif yang berinteraksi dengan rintangan leptin. Peningkatan paras kortisol yang kronik, biasa berlaku di kalangan pesakit diabetes, secara langsung menyekat isyarat GnRH dan mengganggu kesan reproduktif leptin (Sridhar, Khan & Moffett 2023). Kortisol juga menggalakkan rintangan leptin melalui pelbagai mekanisme, termasuk induksi ekspresi SOCS3 dan reproduktif promosi keradangan hipotalamus (Ramos-Lobo & Donato 2017). Ini mewujudkan interaksi yang kompleks di mana kegagalan pengawalaturan hormon tekanan menyumbang dan terhasil daripada rintangan leptin, menguatkan kesan negatif terhadap

fungsi reproduktif. Selain itu, tekanan psikologi yang dikaitkan dengan menguruskan penyakit kronik seperti diabetes seterusnya mengaktifkan sistem tindak balas tekanan dan boleh menyumbang kepada disfungsi reproduktif melalui kedua-dua kesan langsung kepada paksi reproduktif dan kesan tidak langsung kepada kepekaan leptin (Merabet et al. 2022).

b. Hubungan dengan parameter metabolik

Keterukan hipo-H dalam lelaki diabetes berkorelasi dengan pelbagai parameter metabolik, mencerminkan sifat bersepadu kesan leptin ke atas metabolisme dan reproduktif. Paras hemoglobin A1c yang lebih tinggi, menunjukkan kawalan glisemik yang lemah, dikaitkan dengan paras T yang lebih rendah dan disfungsi reproduktif yang lebih teruk (Kim et al. 2014; Xu et al. 2022).

Adipositi visceral, yang lebih kuat dikaitkan dengan rintangan leptin daripada lemak subkutanus, menunjukkan korelasi yang sangat kuat dengan keterukan hipogonadisme (Genchi et al. 2022). Hubungan ini menunjukkan bahawa obesiti pusat, melalui kesannya terhadap kepekaan leptin dan status keradangan, memainkan peranan penting dalam disfungsi reproduktif.

Banyak kajian telah membuktikan rintangan leptin sebagai faktor risiko bebas untuk kedua-dua hiper-H dan hipo-H di kalangan lelaki diabetes. Satu kajian pada tahun 2020 menunjukkan bahawa hiperleptinemia, yang biasanya diperhatikan di kalangan pesakit T2DM obes, berkorelasi songsang dengan paras T tanpa mengira BMI (Fernandes Negris Lima et al. 2020). Mekanisme ini melibatkan tindakan dwi leptin pada paksi HPG: pada paras fisiologi, leptin merangsang rembesan GnRH, manakala hiperleptinemia kronik mengakibatkan penyahpekaan reseptor leptin dalam neuron hipotalamus, akhirnya menekan paksi reproduktif (Ramos-Lobo & Donato 2017).

2.8.6 Leptin sebagai faktor risiko untuk hipo-H di kalangan lelaki T2DM

a. Bukti epidemiologi

Tiada literatur setakat ini mengenai bukti epidemiologi yang mencadangkan leptin sebagai risiko langsung untuk hipo-H di kalangan lelaki T2DM. Leptin secara amnya diterima sebagai faktor risiko untuk hipo-H, kerana hubungan rapatnya dengan rintangan insulin dan adipositi visceral, kedua-dua faktor yang menyumbang kepada hipo-H di kalangan T2DM (Chou & Mantzoros 2014; Teerds, de Rooij & Keijer 2011). Tambahan pula, yang penting terdapat kajian epidemiologi terdahulu yang membuktikan hubungan langsung yang bererti secara konsisten antara rintangan insulin dan adipositi visceral dengan hipo-H (Dhindsa et al. 2018; Dimopoulou et al. 2018; Pivonello et al. 2019). Semua ini menunjukkan bahawa disfungsi leptin mungkin memainkan peranan utama dalam hipo-H yang disebabkan oleh metabolik ini.

Pada tahun 1997, telah dilaporkan bahawa terdapat perbezaan yang ketara dalam paras leptin serum antara lelaki yang kurus dan obes, serta paras T yang jauh lebih rendah dalam kumpulan obes (Vettor et al. 1997). Kajian ini adalah yang pertama untuk menyerlahkan korelasi negatif antara leptin dan T di kalangan lelaki, serta korelasi positif yang bererti antara leptin dan rintangan insulin (Vettor et al. 1997). Selain daripada itu, Nan et al pada tahun 2022 melaporkan korelasi negatif yang bererti antara T serum dan paras leptin di kalangan 210 lelaki, yang terdiri daripada lelaki diabetes dan sihat, dalam kajian mereka (Nan et al. 2022). Dalam kajian ini juga terdapat korelasi positif yang bererti antara paras leptin dan BMI dan peratusan lemak badan. Walau bagaimanapun, penulis tidak membandingkan antara lelaki diabetes dan bukan diabetes (Nan et al. 2022).

Kajian ini lebih meyakinkan daripada kajian terdahulu yang lain oleh Fabian et al. pada 2016 yang melaporkan perbezaan ketara dalam paras T antara peserta lelaki yang dikelompokkan ke dalam sindrom metabolik yang sihat dan T2DM. Walau bagaimanapun, paras leptin dalam sindrom metabolik dan kumpulan T2DM mempunyai paras leptin yang lebih tinggi tetapi tidak berbeza dengan ketara dan penulis tidak mengkaji sebarang hubungan antara paras leptin dan T dalam kumpulan ini (Fabian et al. 2016). Kajian Multi-Etnik Aterosklerosis baru-baru ini yang diterbitkan

pada tahun 2023 menunjukkan hubungan songsang yang ketara antara leptin dan tT di kalangan lelaki tanpa penyakit kardiovaskular. Walau bagaimanapun, tidak pasti sama ada kohort yang diperiksa mempunyai T2DM atau obesiti (Varma et al., 2023).

b. Inferens daripada kajian klinikal

Kajian klinikal mendedahkan korelasi songsang yang ketara antara paras leptin dan paras T di kalangan lelaki T2DM. Lelaki yang menghidap diabetes dan hipo-H menunjukkan paras leptin yang tinggi di samping pengurangan dalam paras T, menyokong konsep rintangan leptin menyumbang kepada disfungsi reproduktif.

Apabila T diberikan kepada pesakit ini, terdapat pengurangan ketara dalam paras leptin, mencadangkan hubungan leptin-T dua hala (Dhindsa et al. 2016). Ng et al. juga menunjukkan bahawa pentadbiran T dalam lelaki obes bukan T2DM mengakibatkan pengurangan paras leptin serum selari dengan penurunan berat badan. Ini secara tidak langsung menyokong peranan mekanistik leptin dalam hipo-H (Ng Tang Fui et al. 2017).

Rolf et al. pada tahun 2002 menyatakan bahawa lelaki hipogonad yang dirawat dengan T selama 12 bulan tidak menunjukkan peningkatan ketara dalam BMI, kandungan lemak badan atau leptin serum mereka berbanding lelaki hipogonad yang tidak menerima rawatan. Yang menariknya, lelaki yang sihat juga menunjukkan peningkatan ketara dalam paras leptin serum yang dikaitkan dengan penurunan paras T apabila mereka semakin tua (Rolf et al. 2002). Walau bagaimanapun, penulis tidak mendedahkan berat asas dan BMI subjek mereka dalam kajian mereka.

Penemuan kajian ini telah direplikakan semula oleh Dudek et al. pada tahun 2020 apabila mereka memberikan T kepada lelaki bukan T2DM hipogonad selama 1 tahun, mengakibatkan pengurangan ketara dalam paras leptin serum, serta BMI, jisim lemak dan penanda keradangan (Dudek, Ziarniak & Sliwowska 2018). Walau bagaimanapun, pesakit yang mendaftar dalam kajian ini mempunyai BMI min sekitar 26.0 kgm⁻², membayangkan bahawa peningkatan paras leptin oleh rawatan T mungkin tidak terhad kepada pesakit obes.

c. Implikasi klinikal dan strategi rawatan

i. Intervensi gaya hidup

Pengurusan hipogonadisme pengantara leptin dalam lelaki diabetes memerlukan pendekatan komprehensif yang menyasarkan kedua-dua disfungsi metabolik dan kesihatan reproduktif. Penurunan berat badan melalui sekatan kalori dan senaman ialah intervensi yang paling berkesan untuk meningkatkan kepekaan leptin dan fungsi reproduktif (de Assis & Murawska-Ciałowicz 2023). Penurunan berat badan yang sederhana (5-10% daripada berat badan) boleh meningkatkan kepekaan leptin, mengurangkan keradangan dan memulihkan paras T dengan ketara (Isaksen et al. 2023; Wang et al. 2013).

Secara amnya, 3-4 sesi senaman setiap minggu, pada intensiti melebihi 70% daripada keupayaan aerobik, selama 4-12 bulan terbukti berkesan dalam mengurangkan paras leptin, terutamanya di kalangan individu obes. Beberapa ujian klinikal mengenai penurunan berat badan di kalangan individu obes menunjukkan bahawa aktiviti seperti latihan selang intensiti tinggi atau senaman aerobik meningkatkan paras leptin (Sartor et al. 2010; Tremblay et al. 2019). Ini menunjukkan bahawa aktiviti fizikal cergas secara tetap, dengan mendorong penurunan berat badan, mungkin berkesan dalam meningkatkan kesudahan metabolik dan reproduktif dalam lelaki diabetes.

ii. Terapi farmakologi

Ubat anti-diabetes yang mempunyai kesan penurunan berat badan yang ketara mungkin bermanfaat dalam meningkatkan rintangan leptin, terutamanya di kalangan lelaki T2DM yang obes. Metformin telah ditunjukkan boleh meningkatkan paras leptin serum dalam beberapa kajian, mungkin disebabkan oleh kesan penurunan berat badan, seperti yang ditunjukkan oleh kajian pada tahun 2008, di mana 34 pesakit dibahagikan secara rawak untuk gaya hidup dan/atau metformin (Nar & Gedik 2009). Terdapat pengurangan dalam paras leptin serum dalam kedua-dua kumpulan di mana penurunan berat badan dan peningkatan parameter gliko-metabolik lain adalah ketara tidak kira intervensi atau tidak. Ini diperkuatkan lagi oleh kajian lain yang menunjukkan bahawa penurunan berat badan yang ketara dengan rawatan metformin dikaitkan dengan

peningkatan paras T (Morgante et al., 2011; Giagulli et al., 2020). Walau bagaimanapun, kajian yang bercanggah oleh Ozata et al. melaporkan bahawa diet metformin dan hipo-kaloric bukan sahaja telah mengurangkan paras leptin dengan ketara, tetapi sebaliknya turut mengurangkan paras T (Ozata et al. 2001). Tiada penjelasan diberikan oleh pengarang untuk penemuan yang tidak dijangka ini.

Ubat anti-diabetes novel lain dengan kesan penurunan berat badan yang ketara juga menunjukkan keputusan klinikal yang berpotensi. Perencat natrium-glukosa co-transporter 2 (sodium-glucose linked transporter-2 inhibitor; SGLT2-i), dibuktikan menyumbang kepada kehilangan jisim lemak dengan pengurangan steatosis, tisu adiposa visceral dan subkutanus. Ianya juga ditunjukkan boleh meningkatkan paras fT dan tT dengan ketara, termasuk fungsi erektile (Giagulli et al., 2020). Apa yang lebih menarik ialah ejen baru dengan faedah penurunan berat badan yang sangat kuat seperti analog reseptor GLP-1RA dengan atau GIP, juga telah dilaporkan boleh meningkatkan paras T dengan ketara (Van Cauwenberghe et al., 2023; Giagulli et al., 2015; Jensterle et al., 2019; La Vignera et al., 2025).

iii. Pembedahan bariatrik

Pembedahan bariatrik ialah prosedur pembedahan yang dilakukan pada sistem gastrousus untuk menurunkan berat badan, seperti gastrektomi lengan atau pintasan gastrik. Kajian oleh Nozari et al pada tahun 2023 merumuskan bahawa pembedahan bariatrik meningkatkan paras leptin dalam pesakit obes selepas pembedahan (Nozari et al. 2023). Mekanisme yang tepat masih tidak diketahui, tetapi penulis mengandaikan pemulihan laluan isyarat leptin sebagai mekanisme utama. Pengurangan ketara dalam paras leptin juga ditunjukkan tanpa mengira prosedur pembedahan bariatrik, sama ada pintasan gastrik Roux-en-Y atau gastrektomi lengan (Terra et al. 2013).

2.9 HAD BATAS KAEDAH KAJIAN DALAM KAJIAN KELAZIMAN DAN FAKTOR RISIKO

2.9.1 Cabaran dalam reka bentuk dan metodologi dalam kajian kelaziman

Penyiasatan kelaziman hipogonadisme dalam kalangan lelaki T2DM, terutamanya mengenai leptin sebagai faktor risiko untuk hipo-H dan BPA sebagai faktor risiko untuk

hiper-H, membentangkan banyak cabaran metodologi yang memberi kesan ketara kepada kualiti dan kebolehtafsiran penemuan penyelidikan. Memahami batasan ini adalah penting untuk memajukan bidang dan membangunkan rangka kerja penyelidikan yang lebih mantap yang boleh memberikan pandangan yang lebih jelas tentang hubungan endokrinologi yang kompleks ini.

a. Pemilihan reka bentuk dan pensampelan populasi

Penyiasatan kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM, terutamanya mengenai leptin sebagai faktor risiko untuk hipo-H dan BPA sebagai faktor risiko untuk hiper-H, membentangkan banyak cabaran metodologi yang memberi kesan ketara kepada kualiti dan kebolehtafsiran penemuan penyelidikan. Memahami batasan ini adalah penting untuk memajukan bidang dan membangunkan rangka kerja penyelidikan yang lebih mantap yang boleh memberikan pandangan yang lebih jelas tentang hubungan endokrinologi yang kompleks ini.

Kebanyakan kajian yang menyiasat hubungan antara diabetes, hipogonadisme, dan faktor persekitaran atau metabolik telah menggunakan reka bentuk keratan rentas, yang memberikan batasan yang wujud dalam mewujudkan kausaliti. Kajian keratan rentas memberikan gambaran populasi pada satu titik masa, menjadikannya mustahil untuk menentukan sama ada hipogonadisme mendahului permulaan diabetes, berkembang serentak, atau muncul kerana diabetes yang berpanjangan dan perubahannya (Wang & Cheng 2020). Kekaburan temporal ini amat bermasalah apabila menyiasat peranan leptin dalam hipo-H, kerana paras leptin berubah-ubah dengan perubahan dalam komposisi badan, kepekaan insulin dan kawalan glisemik dari semasa ke semasa (Chia et al. 2008; Rose et al. 2022).

Kajian membujur, walaupun lebih bermaklumat mengenai hubungan temporal, menghadapi cabaran metodologi mereka sendiri (Andrade 2022). Tempoh susulan lanjutan yang diperlukan untuk memerhatikan perubahan bermakna dalam paras T dan tindak balas gonadotropin selalunya dirumitkan oleh pergeseran peserta, perubahan rejimen rawatan, dan perkembangan semula jadi kedua-dua diabetes dan hipogonadisme yang berkaitan dengan penuaan. Selain itu, perkembangan hipogonadisme yang agak perlahan mungkin memerlukan tempoh susulan selama

beberapa dekad yang mencabar daripada segi logistik dan juga kekangan daripada segi kewangan untuk kebanyakan institusi penyelidikan (Livingston et al. 2017; Malipatil et al. 2019).

Pensampelan populasi adalah satu lagi cabaran metodologi kritikal. Banyak kajian kelaziman bergantung kepada pensampelan kemudahan daripada populasi berasaskan hospital atau klinik diabetes, maka wujudlah bias pemilihan yang ketara. Lelaki-lelaki yang datang ke kemudahan penjagaan kesihatan mungkin mengalami komplikasi diabetes yang lebih teruk, latar belakang sosio-ekonomi yang berbeza, atau tingkah laku mencari penjagaan kesihatan yang berbeza-beza berbanding dengan populasi diabetes umum. Pensampelan berasaskan hospital ini boleh menyebabkan anggaran berlebihan kelaziman hipogonadisme, kerana lelaki dengan hipogonadisme bergejala lebih cenderung untuk mendapatkan rawatan perubatan. Pensampelan berasaskan komuniti, walaupun unggul daripada segi metodologi, membentangkan cabaran logistik termasuk kos yang lebih tinggi, kadar penyertaan yang lebih rendah dan kesukaran dalam memastikan pengagihan demografi yang diwakili.

b. Saiz sampel dan pengiraan kuasa

Banyak kajian dalam bidang ini mempunyai saiz sampel yang tidak mencukupi, terutamanya apabila cuba mengesan saiz kesan sederhana atau menyiasat analisis subkumpulan. Pengiraan saiz sampel yang sesuai adalah rumit oleh kekurangan konsensus mengenai perbezaan bermakna secara klinikal dalam paras T dan variasi luas dalam kelaziman hipogonadisme yang dilaporkan merentas populasi yang berbeza. Kajian yang menyiasat pendedahan BPA menghadapi cabaran tambahan kerana kesan EDC selalunya halus dan mungkin memerlukan saiz sampel yang besar untuk mengesan perkaitan yang bererti secara statistik.

Keheterogenan dalam populasi kajian menyukarkan lagi pengiraan kuasa. Faktor-faktor seperti taburan umur, tempoh diabetes, BMI, kawalan glisemik, dan ubat-ubatan serentak semuanya mempengaruhi paras T dan kemungkinan mengembangkan hipogonadisme. Kajian yang gagal menyusun atau menyesuaikan dengan secukupnya faktor-faktor ini mungkin kurang kuasa untuk mengesan perkaitan benar, yang

menyumbang kepada keputusan negatif palsu dan menyumbang kepada penemuan tidak konsisten yang diperhatikan dalam literatur.

c. Kawalan pemilihan dan padanan kumpulan

Pemilihan kumpulan kawalan yang sesuai ialah cabaran metodologi yang ketara dalam penyelidikan hipogonadisme. Banyak kajian yang membandingkan lelaki yang menghidap diabetes kepada kawalan yang sihat gagal padanan secukupnya untuk umur, BMI, dan faktor lain yang diketahui mempengaruhi paras T. Padanan yang tidak mencukupi ini boleh menyebabkan keputusan yang mengelirukan, di mana perbezaan yang diperhatikan dalam paras T mungkin dikaitkan dengan diabetes apabila ianya mencerminkan perbezaan umur atau adipositi antara kumpulan

Tambahan pula, takrifan "kawalan sihat" berbeza-beza merentas kajian. Sesetengah kajian mengecualikan individu yang mempunyai sebarang keadaan perubatan kronik, manakala yang lain mungkin termasuk lelaki dengan hipertensi terkawal atau obesiti ringan. Kriteria inklusi untuk kumpulan kawalan memberi kesan ketara kepada pengitlakan penemuan dan boleh menyumbang kepada variasi luas dalam kadar kelaziman hipogonadisme yang dilaporkan merentas kajian yang berbeza.

d. Heterogeniti dan pengitlakan populasi

Populasi yang dikaji dalam penyelidikan hipogonadisme mempamerkan heterogeniti yang besar daripada segi etnik, status sosio-ekonomi, lokasi geografi, dan akses penjagaan kesihatan. Keheterogenan ini menimbulkan cabaran untuk kedua-dua kesahan dalaman kajian individu dan kesahan luaran apabila cuba menggunakan penemuan kepada populasi yang lebih luas. Polimorfisme genetik yang mempengaruhi metabolisme T, paras leptin, dan laluan detoksifikasi BPA berbeza dengan ketara merentas kumpulan etnik, namun banyak kajian gagal untuk mengambil kira faktor genetik ini dengan secukupnya.

Variasi geografi dalam tahap pendedahan BPA, corak pemakanan yang mempengaruhi paras leptin dan amalan penjagaan kesihatan yang berkaitan dengan pengurusan diabetes merumitkan lagi usaha untuk menyamaratakan penemuan

merentas populasi yang berbeza. Kajian yang dijalankan di negara perindustrian dengan tahap pendedahan BPA yang tinggi mungkin tidak sesuai digunakan untuk populasi yang mempunyai tahap pendedahan yang lebih rendah, manakala penyelidikan yang dijalankan dalam populasi dengan corak pemakanan tertentu mungkin tidak menggambarkan hubungan yang diperhatikan dalam populasi yang mempunyai tabiat pemakanan yang berbeza.

2.9.2 Cabaran Pengukuran

a. Kebolehubahan dan pempiawaan ujian penilaian T

Salah satu batasan metodologi yang paling ketara dalam penyelidikan hipogonadisme berkaitan dengan pengukuran paras T. Kekurangan penyeragaman merentasi ujian T yang berbeza telah menimbulkan kebolehubahan antara makmal yang besar dalam paras T yang dilaporkan (Bhasin et al. 2018). Metodologi ujian yang berbeza, termasuk asai-imuno-radio, asai-imuno pendarkilau-kimia dan spektrometri jisim tandem kromatografi cecair, boleh menghasilkan keputusan yang berbeza dengan ketara untuk sampel yang sama.

Masa pengukuran T memberikan cabaran tambahan, kerana paras T mempamerkan variasi sirkadian dengan paras puncak biasanya berlaku pada awal pagi (Bhasin et al. 2018). Kajian yang gagal menyeragamkan masa pengumpulan darah mungkin memperkenalkan kebolehubahan yang ketara dalam pengukuran T. Tambahan pula, paras T boleh dipengaruhi oleh penyakit akut, tekanan, ubat-ubatan, dan aktiviti fizikal baru-baru ini, faktor yang sering tidak dikawal dengan secukupnya dalam tetapan penyelidikan.

Perbezaan antara pengukuran tT, T bio-sedia ada, dan fT menambah satu lagi rangkaian kerumitan (Jayasena et al. 2023). Walaupun tT paling kerap diukur kerana kesederhanaan teknikalnya, bio-sedia ada dan fT mungkin lebih relevan daripada segi fisiologi, terutamanya di kalangan lelaki diabetes yang sering berubah paras SHBG. Pemilihan kaedah pengukuran T boleh memberi kesan ketara kepada kesimpulan kajian, namun banyak kajian gagal untuk menjelaskan pilihan mereka atau mengakui batasan pendekatan pilihan mereka.

b. Ketidakkonsistenan pengukuran leptin

Pengukuran leptin menghadapi cabaran penyeragaman yang sama, dengan variasi ketara dalam metodologi ujian dan masa pengumpulan sampel (Blüher 2012). Paras leptin mempamerkan kedua-dua irama sirkadian dan ultradian, dengan variasi tambahan yang berkaitan dengan masa makan, corak tidur dan tekanan metabolik akut. Banyak kajian mengukur leptin pada titik masa tunggal tanpa mengambil kira variasi temporal ini, dan ini berpotensi untuk memperkenalkan ralat pengukuran yang ketara.

Hubungan antara paras leptin dan komposisi badan adalah kompleks, dengan pengeluaran leptin dipengaruhi bukan sahaja oleh jumlah jisim tisu adiposa tetapi juga oleh pengedaran tisu adiposa, keradangan, dan rintangan insulin. Kajian yang gagal menyesuaikan diri dengan secukupnya untuk faktor-faktor ini boleh menyalahafsirkan sumbangan bebas leptin kepada pembangunan hipogonadisme. Selain itu, rintangan leptin, fenomena yang biasa diperhatikan dalam obesiti dan diabetes, merumitkan tafsiran pengukuran leptin, kerana paras leptin yang tinggi mungkin tidak semestinya menunjukkan peningkatan aktiviti leptin pada tahap hipotalamus (Iacone et al. 2002; Loo, Marniemi & Julia 2011). Ujian klinikal semasa mengukur jumlah paras leptin tetapi tidak memberikan maklumat tentang bioaktiviti leptin atau kepekaan reseptor.

Penilaian rintangan leptin memerlukan pendekatan yang canggih, termasuk nisbah leptin kepada adiponektin, penyesuaian penilaian model homeostatik atau pengukuran langsung ekspresi reseptor leptin (Gruzdeva et al. 2019). Kebanyakan kajian kelaziman bergantung semata-mata pada pengukuran paras leptin, yang berpotensi salah mengklasifikasikan individu dengan rintangan leptin sebagai mempunyai fungsi leptin biasa.

Pengukuran leptin bebas berbanding leptin terikat adalah satu lagi cabaran pengukuran. Molekul leptin beredar dalam dua bentuk, iaitu secara bebas atau terikat kepada reseptor leptin larut, manakala leptin bebas yang dianggap aktif secara biologi. Ujian semasa biasanya mengukur jumlah leptin, yang mungkin tidak menggambarkan paras hormon bio-sedia ada dengan tepat, terutamanya dalam populasi diabetes dengan paras protein mengikat yang berubah-ubah (McConway et al. 2000).

c. **Had Batas Penilaian Pendedahan BPA**

Penilaian pendedahan BPA membentangkan cabaran metodologi unik yang memberi kesan ketara kepada kesahihan kajian yang menyiasat peranannya dalam hipogonadisme. BPA mempunyai separuh hayat yang agak pendek pada manusia, dengan kebanyakan BPA yang tertelan dimetabolismekan dan dikumuhkan dalam masa 24-48 jam. Pusing ganti pantas ini bermakna bahawa pengukuran satu titik paras BPA air kencing mungkin tidak menggambarkan corak pendedahan jangka panjang yang mungkin lebih relevan dengan perkembangan hipogonadisme dengan tepat (Vandenberg et al. 2010).

Sumber pendedahan BPA adalah pelbagai dan termasuk pembungkusan makanan, resit kertas haba, bahan pergigian dan pelbagai produk pengguna (Abraham & Chakraborty 2020; Björnsdotter, de Boer & Ballesteros-Gómez 2017; Corrales et al. 2015; Vandenberg et al. 2013). Sumbangan relatif sumber pendedahan berbeza dengan ketara di kalangan individu dan dari semasa ke semasa, menjadikannya sukar untuk mencirikan corak pendedahan dengan tepat. Banyak kajian bergantung pada soal selidik untuk menilai pendedahan BPA, tetapi langkah-langkah yang dilaporkan sendiri ini mungkin tertakluk kepada bias ingat dan mungkin tidak menangkap julat penuh sumber pendedahan.

2.9.3 **Faktor pemajmukan dan bias**

a. **Pemajmukan berhubung umur**

Umur adalah salah satu faktor pemajmuk yang paling ketara dalam penyelidikan hipogonadisme, kerana paras T secara semula jadi menurun dengan penuaan manakala kelaziman T2DM meningkat (Bhusal, Rahman & Suk 2022; Cheng et al. 2024; Monnerat et al. 2018). Penurunan T yang berkaitan dengan usia berlaku pada kira-kira 1-2% setahun selepas umur 30 tahun, tetapi penurunan ini menunjukkan kebolehubahan antara individu yang besar. Kajian yang gagal menyesuaikan diri dengan secukupnya untuk umur boleh melebihi sumbangan bebas diabetes kepada perkembangan hipogonadisme.

Hubungan antara umur dan pembolehubah yang diminati adalah kompleks dan berpotensi tidak linear. Kepekaan leptin mungkin berubah mengikut usia, dan kapasiti untuk detoksifikasi BPA mungkin menurun dengan penuaan (Balaskó et al. 2014; Mielke & Gundert-Remy 2009). Pelarasan linear mudah untuk umur mungkin tidak mencukupi untuk mengawal perubahan berkaitan usia yang kompleks ini, yang berpotensi menyebabkan baki pemajmukan dalam hasil kajian.

b. Pemajmukan obesiti dan komposisi badan

Obesiti ialah faktor pemajmuk utama dalam kajian hipogonadisme yang berkaitan dengan diabetes, kerana ia sangat dikaitkan dengan kedua-dua risiko diabetes dan paras T yang rendah. Hubungan antara obesiti dan T adalah dua arah, dengan obesiti menyumbang kepada T rendah melalui pelbagai mekanisme termasuk peningkatan aktiviti aromatase dalam tisu adiposa dan paras SHBG yang diubah, manakala T rendah boleh menyumbang kepada peningkatan adipositi melalui kesan pada jisim otot dan metabolisme tenaga (Corona et al. 2009a; Fernandez, Chacko & Pappachan 2019; Genchi et al. 2022).

Pelarasan mudah untuk BMI mungkin tidak mencukupi untuk mengawal hubungan kompleks antara komposisi badan dan pembolehubah hormon yang diminati. Adipositi visceral, yang biasa berlaku dalam lelaki yang menghidap diabetes, mungkin mempunyai kesan yang berbeza pada paras T berbanding adipositi subkutanus (Arita et al. 1999; Lainez & Coss 2019). Pengagihan tisu adiposa juga mempengaruhi pengeluaran dan kepekaan leptin, menjadikannya faktor penting dalam kajian yang menyiasat peranan leptin dalam hipogonadisme.

2.9.4 Keperluan pempiawaan

a. Pengharmonian kriteria diagnostik

Kekurangan kriteria diagnostik yang diterima secara umum untuk hipogonadisme ialah suatu batasan asas dalam penyelidikan semasa. Kajian yang berbeza menggunakan ambang T yang berbeza-beza untuk mentakrifkan hipogonadisme, antara 8.0 nmol/L hingga 12.0 nmol/L manakala terdapat kajian-kajian lain yang menggunakan kriteria

yang lebih liberal (Kang, Sukor & Kamaruddin 2025). Variasi dalam kriteria diagnostik ini menyukarkan perbandingan penemuan merentas kajian dan menyumbang kepada julat luas kadar kelaziman hipogonadisme yang dilaporkan.

Pembangunan kriteria diagnostik piawai harus mempertimbangkan bukan sahaja ambang biokimia tetapi juga konteks klinikal, termasuk gejala, komorbiditi, dan ciri pesakit (Bhasin et al. 2018; Yeap & Wu 2019). Bagi lelaki diabetes, kriteria diagnostik khusus mungkin diperlukan yang menyumbang kepada metabolisme yang diubah dan paras protein pengikat hormon yang biasa diperhatikan dalam populasi ini. Perbezaan antara hiper-H dan hipo-H juga memerlukan kriteria piawai untuk tafsiran gonadotropin dalam konteks diabetes.

b. Keperluan pempiawaan makmal

Penubuhan protokol makmal piawai untuk pengukuran T, leptin, dan BPA adalah penting untuk memajukan penyelidikan dalam bidang ini. Penyeragaman ini harus merangkumi bukan sahaja metodologi ujian tetapi juga faktor pra-analisis seperti masa pengumpulan sampel, keadaan penyimpanan dan prosedur pemprosesan. Pembangunan bahan rujukan yang diperakui dan program ujian kecekapan akan membantu memastikan konsistensi merentas makmal dan tapak penyelidikan yang berbeza.

Untuk pengukuran T, penggunaan kaedah berasaskan spektrometri jisim sebagai piawaian emas akan membantu mengurangkan kebolehubahan antara makmal (Vermeulen, Verdonck & Kaufman 1999). Walau bagaimanapun, kos dan kerumitan teknikal kaedah ini mungkin menghadkan penggunaan meluas mereka, justeru memerlukan pembangunan asai-imuno piawai yang menunjukkan kesesuaian yang baik dengan kaedah spektrometri jisim

c. Pemiawaan penilaian pendedahan dan klinikal

Penilaian pendedahan BPA memerlukan protokol piawai yang mengambil kira kebolehubahan temporal dalam pendedahan dan pelbagai sumber pencemaran. Pembangunan soal selidik yang disahkan untuk menilai sumber pendedahan BPA,

digabungkan dengan pendekatan bio-pemantauan piawai, akan membantu meningkatkan kualiti penilaian pendedahan dalam kajian epidemiologi.

Pertimbangan harus diberikan dalam pengukuran metabolit BPA sebagai tambahan kepada BPA bebas, kerana metabolit ini mungkin memberikan petunjuk yang lebih baik tentang pola pendedahan jangka panjang (LaKind et al. 2019). Masa dan kekerapan pensampelan bio-penanda harus diseragamkan berdasarkan farmakokinetik BPA dan metabolitnya, dengan mengambil kira faktor yang boleh mempengaruhi parameter ini dalam populasi diabetes.

Penilaian gejala hipogonad memerlukan kertas soal selidik yang diseragamkan dan disahkan serta sesuai untuk digunakan dalam populasi diabetes. Kertas soal selidik yang sedia ada seperti ADAM dan skala AMS mungkin tidak optimum untuk lelaki diabetes, kerana beberapa gejala bertindih dengan komplikasi diabetes atau mungkin dikaitkan dengan diabetes dan bukannya hipogonadisme (Chueh et al. 2012; Heinemann et al. 2004).

Pembangunan alat penilaian gejala khusus diabetes akan membantu meningkatkan ketepatan diagnosis klinikal dan hasil penyelidikan. Alat ini harus disahkan dalam populasi diabetes yang pelbagai dan harus mengambil kira potensi kesan pemajmuk seperti komplikasi diabetes ke atas pelaporan gejala.

2.9.5 Ketepatan dan kebolehpercayaan klasifikasi subtip

a. Pembezaan hiper-H lawan hipo-H

Klasifikasi tepat subtip hipogonadisme ialah cabaran metodologi kritikal dengan implikasi penting untuk memahami mekanisme penyakit dan mengenal pasti faktor risiko yang sesuai. Pembezaan antara hiper-H (disfungsi testis) dan hipo-H (disfungsi hipotalamus-pituitari) bergantung pada tafsiran paras T bersama-sama dengan paras LH dan FSH (Jayasena et al. 2023; Sharma, Jayasena & Dhillo 2022; De Silva et al. 2024). Walau bagaimanapun, sistem pengelasan biokimia ini tertakluk kepada banyak batasan yang boleh mengakibatkan salah klasifikasi.

Algoritma diagnostik untuk pengelasan subtip mengambil kira anggapan bahawa hipotalamus-pituitari bertindak balas secara normal terhadap paras T rendah. Untuk lelaki T2DM, penyakit kronik, obesiti, dan disfungsi metabolik boleh menjejaskan tindak balas maklum balas normal ini dan oleh itu mengakibatkan paras LH dan FSH pertengahan yang tidak jelas menunjukkan sama ada berlakunya disfungsi primer atau sekunder. Corak "campuran" atau "tak tentu" ini berlaku dalam sebahagian besar lelaki diabetes dengan hipogonadisme tetapi sering dipaksa ke dalam skema klasifikasi binari yang mungkin tidak mencerminkan patofisiologi yang mendasari (Jayasena et al. 2023).

Kebolehubahan ujian untuk pengukuran LH dan FSH memperkenalkan ketidakpastian pengelasan tambahan (Jayasena et al. 2023). Hormon glikoprotein ini mempamerkan cabaran analisis yang ketara, termasuk perbezaan penentuan antara platform ujian dan gangguan daripada antibodi heterofilik. Variasi antara makmal dalam pengukuran gonadotropin boleh menghasilkan klasifikasi subtip yang berbeza untuk individu yang sama, menonjolkan kebolehpercayaan yang terhad terhadap pendekatan pengelasan semasa.

b. Pemilihan ambang biokimia

Masih tidak ada persetujuan berasaskan bukti yang kukuh lagi dalam pemilihan ambang biokimia untuk menentukan paras LH dan FSH tidak normal dalam klasifikasi subtip (Jayasena et al. 2023). Julat rujukan yang wujud dalam populasi muda yang sihat mungkin tidak sesuai untuk lelaki yang lebih tua dengan diabetes yang mungkin mempunyai paras gonadotropin asas yang berbeza disebabkan oleh perubahan berkaitan usia dalam fungsi hipotalamus-pituitari.

Pengaruh obesiti kepada paras gonadotropin merupakan suatu cabaran dalam populasi diabetes. Perubahan berkaitan obesiti dalam SHBG, aktiviti aromatase, dan pengantara radang semuanya boleh mempengaruhi paras LH dan FSH dan ianya adalah bebas daripada fungsi gonad primer (Fernandez, Chacko & Pappachan 2019; Genchi et al. 2022; Jayasena et al. 2023). Algoritma klasifikasi semasa pula tidak mengambil kira dengan secukupnya pengaruh berkaitan obesiti ini dan seterusnya mungkin salah mengklasifikasikan lelaki penghidap diabetes obes.

Penggunaan asai-imuno dalam pengukuran gonadotropin boleh memperkenalkan bias khusus kaedah yang mempengaruhi tafsiran ambang (Jayasena et al. 2023). Platform ujian yang berbeza mungkin menghasilkan keputusan yang berbeza secara sistematik bagi sampel yang sama manakala julat rujukan yang ditetapkan mungkin tidak boleh dipindahkan merentas kaedah. Kebolehubahan analitikal ini menjejaskan kebolehpercayaan klasifikasi subtip dan mengehadkan kebolehbandingan penemuan merentas kajian menggunakan pendekatan analisis yang berbeza.

2.10 KESIMPULAN

2.10.1 Rumusan pengetahuan semasa dan jurang penyelidikan

a. Corak kelaziman dan kepentingan epidemiologi

Literatur mendedahkan kelaziman hipogonadisme yang meningkat secara konsisten di kalangan lelaki T2DM merentas pelbagai populasi sedunia, dengan kadar antara 20-64% di seluruh dunia. Ini merupakan peningkatan dua hingga tiga kali ganda berbanding kawalan sihat yang dipadankan dengan usia. Beban yang besar ini menunjukkan konsistensi yang luar biasa dalam ketinggiannya walaupun terdapat banyak variasi dalam kadar mutlak merentas populasi dan kajian yang berbeza.

Bukti yang muncul juga mencadangkan peningkatan kelaziman hipogonadisme dalam lelaki T2DM dari semasa ke semasa, selari dengan wabak diabetes global dan mengubah corak demografi. Peningkatan temporal ini berlaku merentasi semua rangkaian sosio-ekonomi tetapi menunjukkan penonjolan tertentu dalam populasi mewah berumur lebih 51 tahun. Trend ini mungkin mencerminkan interaksi antara peningkatan kelaziman diabetes, perubahan corak gaya hidup, faktor persekitaran dan pengiktirafan diagnostik yang lebih baik.

Julat luas kadar kelaziman yang dilaporkan kemungkinan besar disebabkan oleh perbezaan metodologi dalam metodologi dan variasi dalam kriteria diagnostik dalam pelbagai kajian terdahulu. Kajian keratan rentas sebelum ini mendedahkan pertindihan gejala yang ketara antara lelaki diabetes hipogonad dan normogonad, menjadikan

pendekatan pemeriksaan berasaskan gejala tidak mencukupi tanpa pengesahan biokimia. Sebaliknya, paras T rendah tidak bersamaan dengan hipogonadisme tanpa kehadiran simptom, menunjukkan bahawa diagnosis hipogonadisme memerlukan kehadiran kedua-dua simptom sugestif dan paras T rendah secara konsisten.

Tambahan pula, tiada konsensus penyatuan sama ada tT atau fT harus digunakan untuk diagnosis hipogonadisme. T2DM memberi kesan ketara kepada paras SHBG, mewujudkan situasi di mana tT mungkin kelihatan rendah manakala fT aktif secara biologi kekal normal, atau sebaliknya. Ujian paras emas untuk fT ialah spektrometri jisim kromatografi-tandem cecair (LC-MS/MS) kerana ketepatanannya yang unggul tetapi ia mahal dan kompleks daripada segi teknikal, menghadkan penggunaan meluas. Di samping itu, kekurangan julat rujukan yang diterima secara universal adalah suatu cabaran diagnostik utama, dengan kajian berbeza menggunakan nilai ambang yang berbeza-beza untuk tT (8.0-12.0 nmol/L) dan fT (180-280 pmol/L). Variasi ini secara langsung memberi kesan kepada anggaran kelaziman dan ketekalan diagnostik merentas populasi dan kajian.

Hiper-H dan hipo-H ialah dua entiti berbeza dengan mekanisme berbeza yang melibatkan bahagian berlainan paksi HPG. Walau bagaimanapun, terdapat bukti yang muncul tentang kehadiran keadaan bertindih. Penemuan kritikal dalam pelbagai kajian ialah kejadian utama hipo-H dan bukannya hiper-H dalam lelaki T2DM. Hipo-H menyumbang kira-kira 60.2-94.3% daripada kes hipogonad, manakala hipogonadisme primer hanya mewakili 4.0-25.9% kes. Corak ini menunjukkan bahawa T2DM terutamanya memberi kesan kepada paksi HPG secara berpusat dan bukannya menyebabkan disfungsi testis langsung, dengan rintangan insulin dan keradangan kronik yang menjejaskan pusat pengawalseliaan sebelum dimanifestasikan sebagai kegagalan testis utama. Walau bagaimanapun, kajian yang lebih baru di sub-Sahara Afrika melaporkan kadar hiper-H yang lebih tinggi dalam kohort mereka, justeru memerlukan penyiasatan lanjut.

Kajian mengenai faktor risiko bagi setiap entiti yang berbeza adalah menarik. Walau bagaimanapun, hipo-H di kalangan T2DM telah diperiksa secara meluas, dengan kebanyakan kajian menunjukkan obesiti dan rintangan insulin sebagai faktor penting

yang berkaitan dengan keadaan ini. Masih tidak banyak bukti mengenai hiper-H, yang mungkin mempunyai patogenesis yang berbeza berbanding dengan hipo-H, dan oleh itu faktor risiko yang berbeza juga.

Walaupun saringan populasi umum masih menjadi kontroversi, terdapat justifikasi yang kuat untuk saringan yang didasarkan dalam populasi T2DM disebabkan oleh kelaziman yang tinggi, hubungan penyakit dua hala, kesudahan kesihatan yang buruk dan potensi manfaat rawatan. Persatuan Diabetes Amerika mengesyorkan pengukuran paras T untuk lelaki diabetes yang menunjukkan gejala hipogonadisme, walaupun gejala-gejala tersebut tidak spesifik dalam populasi ini boleh mewujudkan kekaburan diagnostik.

Oleh itu, satu kajian yang meneliti kelaziman hipogonadisme dalam kalangan lelaki T2DM Malaysia adalah tepat pada masanya, memandangkan nisbah kes diabetes yang sangat tinggi di Malaysia tetapi masih kurang dikaji. Kajian kelaziman yang menggunakan kriteria diagnostik yang lebih ketat akan memberikan gambaran yang lebih jelas tentang komorbiditi yang sering diabaikan ini, dan seterusnya memberikan bukti yang kukuh tentang cara kohort ini harus disaring dan diurus. Ini akan memberi impak yang besar terhadap implikasi klinikal dan kesihatan awam untuk hipogonadisme dalam kalangan lelaki T2DM di Malaysia

b. Peranan BPA dalam hiper-H

BPA berpotensi menjadi suatu faktor risiko persekitaran yang ketara untuk hipogonadisme primer melalui gangguan pelbagai rupa fungsi testis dan laluan steroidogenik. Persamaan struktur sebatian dengan estrogen semulajadi membolehkan ia berfungsi sebagai EDC yang kuat, dengan perkaitan dengan kesihatan reproduktif lelaki dalam populasi diabetes.

Kajian populasi berskala besar secara konsisten menunjukkan perkaitan antara pendedahan BPA dan hipogonadisme, menunjukkan korelasi songsang yang ketara antara paras BPA kencing dan paras T serum di kalangan lelaki dewasa. Lelaki dengan kuartil pendedahan BPA tertinggi menunjukkan paras jumlah T yang lebih rendah berbanding kumpulan pendedahan terendah.

Kajian pekerjaan memberikan bukti yang sangat menarik, dengan pekerja di kemudahan pembuatan BPA menunjukkan peningkatan kadar simptom hipogonad dan bukti biokimia disfungsi testis. Kajian keratan rentas di seluruh populasi Asia dan Eropah telah mengukuhkan lagi penemuan ini, dengan analisis-meta 18 kajian epidemiologi merangkumi lebih 2,961 peserta lelaki mengesahkan persatuan songsang yang ketara antara pendedahan BPA dan paras T. Kajian membujur, termasuk Kajian Penuaan Lelaki Massachusetts, menunjukkan bahawa lelaki dengan pendedahan BPA yang meningkat secara berterusan mengalami penurunan T yang dipercepatkan melebihi penurunan yang berhubung dengan usia biasa, dengan pendedahan yang tinggi dikaitkan dengan penurunan T tahunan sebanyak 1.2% tambahan.

BPA mengganggu pengeluaran T melalui perencatan langsung enzim steroidogenik utama pada pelbagai langkah laluan, dengan ketara menjejaskan langkah pengehad kadar dalam sintesis hormon steroid. Gangguan ini mewujudkan kecacatan dalam pengeluaran T dengan mengurangkan ketersediaan kolesterol untuk bertukar kepada pregnenolone. Tambahan pula, kajian haiwan telah menunjukkan bahawa pendedahan BPA menyebabkan kerosakan struktur testis yang bercirikan hipogonadisme primer. Pendedahan kronik mengakibatkan pengurangan diameter tubul seminiferus, pengurangan bilangan sel Sertoli, dan peningkatan fibrosis interstisial. Mikroskopi elektron mendedahkan kerosakan ultrastruktur termasuk pembengkakan mitokondria, pelebaran retikulum endoplasma, dan persimpangan ketat yang terganggu dalam sel Sertoli.

Akibatnya ialah disfungsi sel Leydig dengan kapasiti pengeluaran T yang berkurangan melalui laluan isyarat LH yang terjejas. Pada masa yang sama, BPA juga menjejaskan fungsi sel Sertoli, mengganggu spermatogenesis dan mengurangkan pengeluaran inhibin B. Kesan dwi ini pada kedua-dua sintesis T dan fungsi tubul seminiferus mewujudkan ciri corak hipergonadotropik kegagalan testis primer, kerana paksi hipotalamus-pituitari cuba mengimbangi fungsi testis terjejas melalui peningkatan rembesan FSH dan LH.

Sehingga kini tiada bukti lagi sama ada lelaki T2DM menghadapi risiko hipogonadisme berkaitan BPA yang dipertingkatkan, walaupun secara teorinya terdapat

kemungkinan melalui pelbagai laluan. Populasi diabetes mempamerkan paras BPA yang tinggi disebabkan oleh metabolisme xenobiotik yang diubah, peningkatan penggunaan makanan yang diproses, dan potensi perubahan dalam pembersihan buah pinggang. Persekitaran metabolik diabetes menjejaskan kapasiti glukuronidasi BPA, mengakibatkan paras BPA aktif secara biologi yang lebih tinggi dan pendedahan tisu yang berpanjangan. Selain itu, amalan pengurusan diabetes boleh meningkatkan pendedahan BPA secara tidak sengaja melalui peranti perubatan, penyelesaian penyimpanan makanan dan makanan "mesra diabetes" yang diproses yang dibungkus dalam bahan yang mengandungi BPA. Ini mewujudkan senario yang sangat membimbangkan di mana populasi yang paling terdedah kepada komplikasi hipogonad menghadapi peningkatan pendedahan kepada toksik testis primer.

Oleh itu, kajian awal yang mengkaji perkaitan antara BPA dan hiper-H akan berfungsi sebagai penyelidikan penjanaan hipotesis, membuka minat penyelidikan baharu dalam bidang ini. Setelah ditubuhkan, kajian populasi dan persekitaran berskala besar adalah penting untuk mengesahkan kesan BPA ke atas kesihatan reproduktif lelaki T2DM, diikuti dengan kajian intervensi untuk menentukan cara yang berkesan untuk membendung keadaan ini.

c. Peranan leptin dalam hipo-H

Hubungan antara leptin dan fungsi reproduktif lelaki dalam T2DM dicirikan oleh keadaan paradoks di mana paras leptin beredar yang tinggi wujud bersama dengan rintangan leptin, mewujudkan kekurangan leptin berfungsi yang menyumbang kepada hipo-H.

Mekanisme utama di mana leptin mempengaruhi fungsi reproduktif beroperasi pada tahap hipotalamus, khususnya menyasarkan paksi HPG. Di bawah keadaan fisiologi biasa, leptin berfungsi sebagai isyarat permisif untuk reproduktif dengan mengawal selia neuron hormon pelepas gonadotropin (GnRH). Walau bagaimanapun, dalam T2DM, rintangan leptin hipotalamik mengganggu laluan isyarat kritikal ini walaupun paras leptin beredar meningkat.

Dalam lelaki diabetes yang mempunyai rintangan leptin, neuron arkuat gagal bertindak balas dengan sewajarnya kepada rangsangan leptin, mengakibatkan isyarat reproduktif yang tidak terkawal. Ekspresi dan isyarat kisspeptin juga terjejas dengan ketara, menyebabkan pengurangan ekspresi gen *Kiss1*, penurunan paras protein kisspeptin dan aktiviti neuron terjejas. Disfungsi ini secara langsung diterjemahkan kepada rangsangan GnRH yang dikurangkan, kerana kisspeptin ialah perangsang pelepasan GnRH yang paling kuat.

Pelbagai mekanisme molekul menyumbang kepada rintangan leptin dalam T2DM. Pengaktifan kronik penindas protein isyarat sitokin 3 (SOCS3) secara langsung menghalang isyarat reseptor leptin dengan mengikat Janus kinase 2 (JAK2) dan menggalakkan kemerosotan reseptor. Selain itu, aktiviti protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) meningkat dalam tisu hipotalamus diabetik, seterusnya melemahkan isyarat leptin. Tekanan ER, biasa pada pesakit diabetes, mengganggu pemerdagangan reseptor leptin dan kecekapan isyarat, manakala keradangan kronik mengaktifkan laluan faktor nuklear- κ B (NF- κ B) dan c-Jun N-kinase (JNK) yang menjejaskan kepekaan leptin.

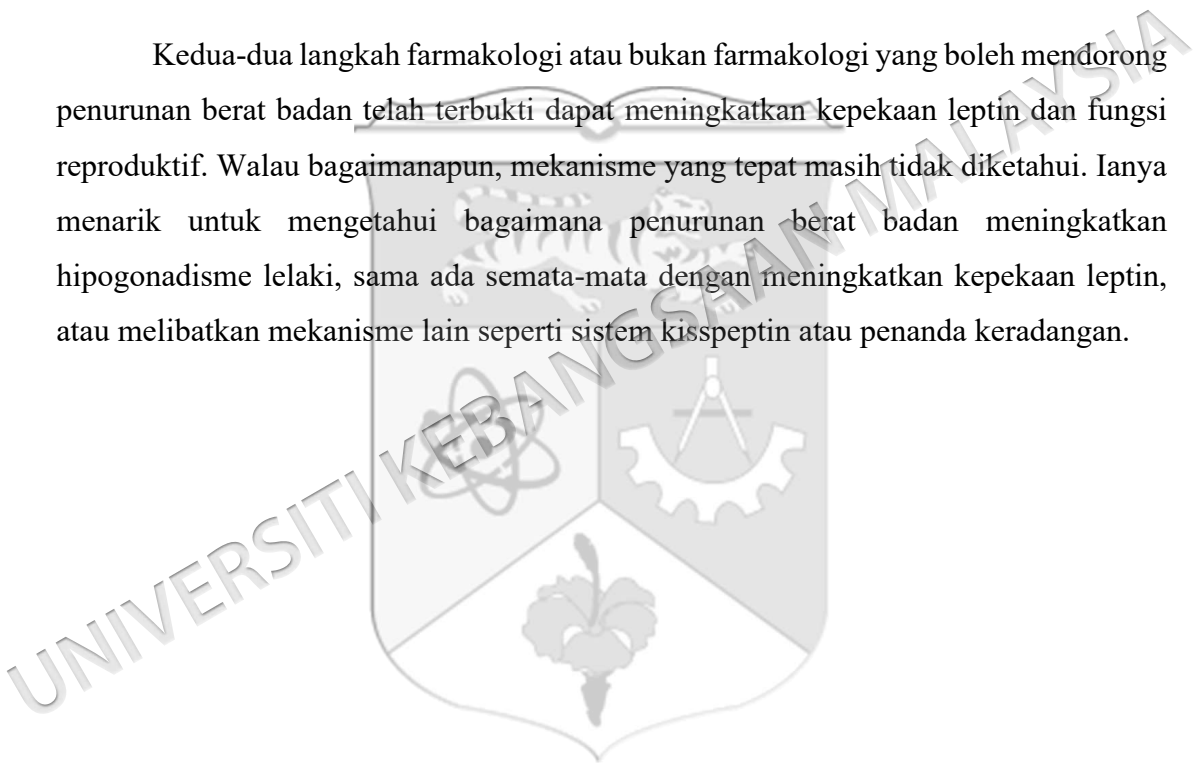
Pengukuran leptin semasa bergantung terutamanya pada ujian imunosorben berkaitan enzim (ELISA) dan teknik asai-imuno-radio (RIA), dengan ELISA menunjukkan prestasi dan kelebihan analisis yang boleh diterima termasuk keselamatan, kepantasan dan kesesuaian untuk penyiasatan epidemiologi. Walau bagaimanapun, paras leptin mutlak sahaja tidak mencerminkan kepekaan atau status rintangan leptin secukupnya.

Indeks leptin bebas (FLI), yang dikira sebagai nisbah paras leptin kepada paras reseptor leptin larut (sOB-R), memberikan penilaian yang lebih tepat mengenai aktiviti leptin dengan mengambil kira ketersediaan protein yang mengikat. Kajian menunjukkan bahawa FLI berkorelasi lebih kuat dengan parameter metabolik berbanding leptin sahaja dan menunjukkan ketepatan diagnostik yang unggul untuk mengenal pasti rintangan insulin. Nisbah leptin kepada adiponektin juga telah muncul sebagai bio-penanda unggul untuk rintangan insulin, menunjukkan korelasi yang lebih

kuat dengan kadar infusi glukosa semasa ujian pengapit hiper insulinemik euglisemik berbanding dengan ukuran adipokin individu.

Pelbagai kajian klinikal telah mewujudkan korelasi songsang yang ketara antara paras leptin dan paras T di kalangan lelaki T2DM. Hubungan dua arah antara leptin dan T juga telah didokumenkan, dengan pentadbiran T mengakibatkan pengurangan ketara dalam paras leptin dalam lelaki hipogonad. Hubungan ini berterusan merentasi populasi yang berbeza, termasuk kedua-dua lelaki diabetes dan bukan diabetes, mencadangkan peranan asas leptin dalam disfungsi reproduktif.

Kedua-dua langkah farmakologi atau bukan farmakologi yang boleh mendorong penurunan berat badan telah terbukti dapat meningkatkan kepekaan leptin dan fungsi reproduktif. Walau bagaimanapun, mekanisme yang tepat masih tidak diketahui. Ianya menarik untuk mengetahui bagaimana penurunan berat badan meningkatkan hipogonadisme lelaki, sama ada semata-mata dengan meningkatkan kepekaan leptin, atau melibatkan mekanisme lain seperti sistem kisspeptin atau penanda keradangan.



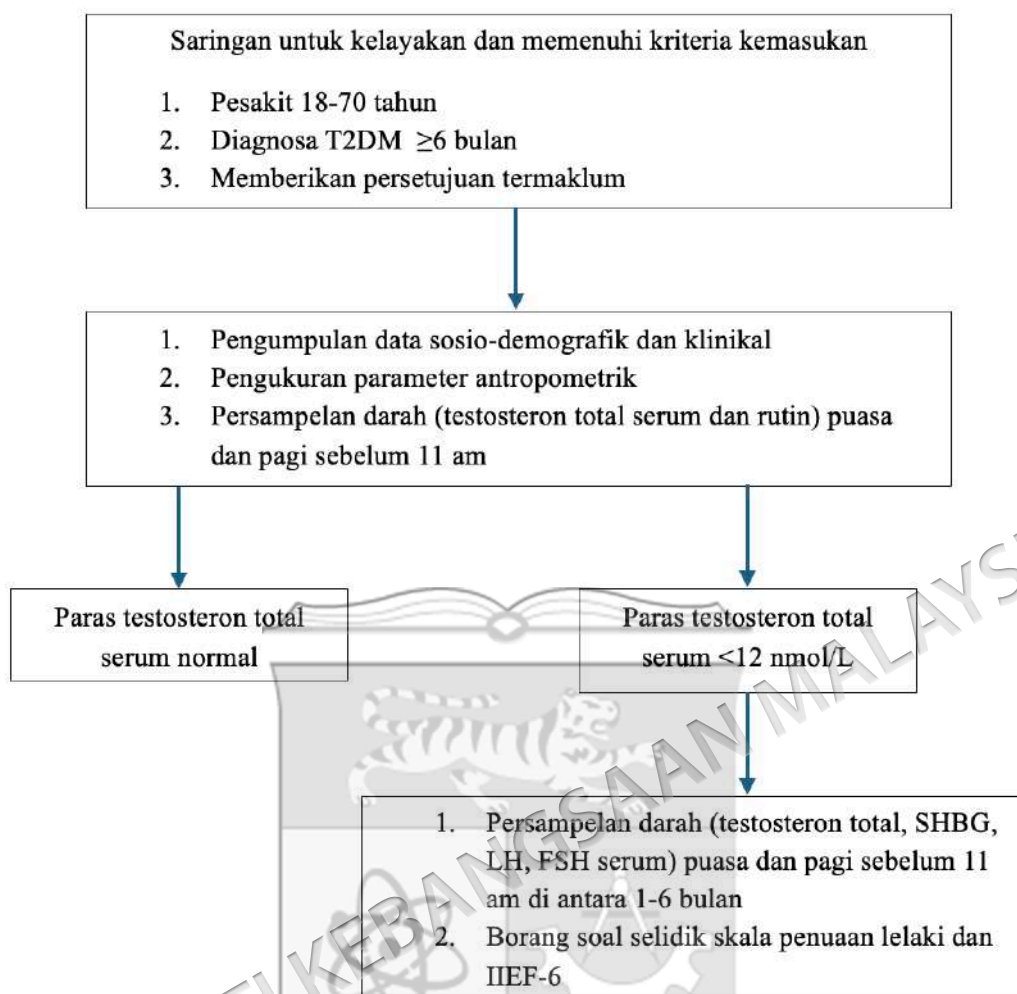
BAB III

KAEDAH KAJIAN

3.1 KELAZIMAN HIPOGONADISME DI KALANGAN LELAKI T2DM DI SEBUAH HOSPITAL TERTIER MALAYSIA: SUATU KAJIAN KERATAN RENTAS KOMPREHENSIF

3.1.1 Reka bentuk kajian

Kajian keratan rentas ini telah dijalankan di sebuah pusat rujukan tertiar di Kuala Lumpur, Malaysia, di antara Januari 2019 dan Disember 2021. Protokol kajian telah diluluskan oleh jawatankuasa etika dan penyelidikan institusi (JEP-2019-421). dan dijalankan mengikut Deklarasi Helsinki. Semua peserta memberikan persetujuan bertulis secara bertulis sebelum pendaftaran. Tempoh pengambilan adalah antara Januari 2019 – Disember 2021. Semua peserta mempunyai satu lawatan susulan untuk ujian pengesahan (dengan 2-6 minggu selepas ujian awal). Walau bagaimanapun, kajian itu digantung buat sementara waktu semasa perintah kawalan pergerakan COVID-19 (Mac-Mei 2020 dan Januari-Mac 2021).



Rajah 3-1. Carta alir reka bentuk kajian fasa 1.

3.1.2 Populasi kajian

Populasi kajian terdiri daripada lelaki dewasa Malaysia yang didiagnosis dengan T2DM yang menerima rawatan di klinik diabetes dan endokrinologi. Populasi ini dipilih kerana kelaziman hipogonadisme yang dilaporkan tinggi dalam lelaki T2DM dan kepentingan klinikal untuk mencirikan perkaitan ini dalam konteks kesihatan Malaysia. Peserta direkrut menggunakan persampelan kemudahan. Walaupun pensampelan kemudahan memperkenalkan potensi kecenderungan pemilihan, beberapa langkah telah dilaksanakan untuk meminimumkan had batas ini. Pertama, pengrekrutan dilakukan merentas berbilang sesi klinik pada hari yang berbeza dalam seminggu untuk meningkatkan perbezaan populasi; (ii) pendekatan sistematik, di mana pesakit yang layak berturut-turut didekati semasa lawatan klinik untuk mengurangkan berat sebelah

pemilihan; dan (iii) pendokumentasian tidak penyertaan, di mana sebab untuk tidak penyertaan direkodkan secara sistematik untuk menilai kecenderungan pemilihan yang berpotensi. Langkah-langkah ini bertujuan untuk meningkatkan keterwakilan sampel kajian yang mengekalkan kebolehlaksanaan dalam persekitaran klinikal dunia sebenar.

Pengiraan saiz sampel adalah berdasarkan pelbagai objektif analisis, termasuklah anggaran kelaziman, pengenalan faktor berhubung, dan penilaian indeks obesiti dan lipid. Untuk analisis primer (kajian kelaziman), saiz sampel dikira menggunakan formula $n = Z^2 \times P \times (1-P) / d^2$, di mana $Z = 1.96$ (95% selang keyakinan), $P = 0.352$ (prevalens dijangka berdasarkan Zheng et al.), $d = 0.05$ (ketepatan) dan kesan reka bentuk = 1.0 (persampelan rawak mudah) (Zheng et al., 2016). Saiz minimum yang dikira ialah 351 peserta. Untuk mengambil kira potensi keciciran dan data yang tidak lengkap, sasaran pengrekrutan ditetapkan sebagai 360 peserta, memberikan 80% kuasa untuk mengesan kelaziman yang dijangkakan dengan keyakinan 95%.

Untuk analisis sekunder (pengenalpastian peramal), pengiraan analisis kuasa dijalankan berdasarkan saiz kesan yang dilaporkan daripada literatur terdahulu. Sekurang-kurangnya 17 peserta setiap kumpulan yang dibandingkan diperlukan untuk mengesan perbezaan bermakna secara klinikal (cth., perbezaan BMI 2 kg/m² dengan sisihan piawai 4 kg/m²) dengan kuasa 80% dan $\alpha = 0.05$. Walau bagaimanapun, kajian itu tidak dikuasakan secukupnya untuk perbandingan yang mantap antara subtip hipogonadisme, yang memerlukan kira-kira 85 subjek setiap subtip untuk mengesan saiz kesan sederhana (Cohen's $d = 0.5$) dengan kuasa 80%. Had ini telah diakui, dan analisis subkumpulan dianggap sebagai penerokaan.

Bagi analisis penilaian indeks obesiti dan lipid, kecukupan saiz sampel telah diperiksa balas untuk kajian ketepatan diagnostik analisis keluk ciri operasi penerima (receiver operator curve; ROC) menggunakan kaedah Hanley-McNeil. Berdasarkan data terdahulu dalam populasi Asia, kami mengandaikan kawasan jangkaan di bawah lengkung (AUC) 0.65 untuk produk pengumpulan lipid (LAP) dalam meramalkan hipogonadisme, berbanding dengan hipotesis nol AUC sebanyak 0.50. Dengan jangkaan kelaziman hipogonadisme sebanyak 20% pada lelaki diabetes, $\alpha = 0.05$ (dua belah), dan kuasa 80%, saiz sampel yang diperlukan dikira sebagai 360 peserta. Saiz

sampel ini memberikan kuasa yang mencukupi (82.3%) untuk mengesan perbezaan bermakna secara klinikal dalam prestasi diagnostik antara indeks obesiti dan menyokong pemodelan regresi logistik multivariat yang stabil dengan sehingga enam pembolehubah peramal, sejajar dengan peraturan peristiwa setiap pembolehubah 10:1. Pengiraan kuasa dilakukan menggunakan perisian R (pakej pROC) dan disahkan menggunakan G*Power 3.1.9.7.

3.1.3 Kriteria kemasukan dan pengecualian

Lelaki berumur 18-70 tahun dengan tempoh ≥ 6 bulan diagnosis T2DM yang telah ditetapkan, serta dapat memberikan persetujuan termaklum dan penilaian susulan yang lengkap dimasukkan dalam kajian tersebut. Mereka dikecualikan jika mereka mengetahui gangguan pituitari (adenoma, hipofisis, pembedahan pituitari sebelumnya); (ii) gangguan testis yang diketahui (orchitis, kanser testis, cryptorchidism); (iii) penyakit akut atau kemasukan ke hospital dalam tempoh 3 bulan; (iv) komorbiditi yang teruk seperti sirosis hati (Child-Pugh kelas B atau C), penyakit buah pinggang kronik dengan anggaran kadar penapisan glomerular (estimated glomerular filtration rate; eGFR) <30 mL/min/1.73m², Persatuan Jantung New York (New York Heart Association; NYHA) kegagalan jantung Kelas III-IV, keganasan aktif; (v) TRT semasa atau terkini (dalam tempoh 6 bulan); (vi) penggunaan ubat-ubatan yang menjejaskan tahap T (kortikosteroid, opioid, anti-androgen); (vii) penggunaan semasa ubat-ubatan herba atau tradisional dengan ramuan yang tidak didedahkan; (viii) penyakit psikiatri teruk yang menghalang persetujuan termaklum; dan (ix) ketidakupayaan untuk memahami prosedur kajian atau soal selidik.

3.1.4 Proses rekrut

Pesakit yang layak telah didekati semasa lawatan klinik rutin oleh kakitangan penyelidik terlatih. Penjelasan menyeluruh tentang objektif kajian, prosedur, risiko dan faedah telah disediakan dan persetujuan bertulis secara bertulis diperoleh daripada semua peserta sebelum sebarang prosedur kajian. Peserta dijadualkan untuk prosedur kajian, biasanya dijalankan dalam tempoh 3-6 bulan.

3.1.5 Definisi operasi dan kriteria diagnosis

a. Definisi hipogonadisme

Kajian ini menggunakan kriteria diagnostik komprehensif untuk hipogonadisme untuk memastikan ketepatan diagnostik dan kaitan klinikal.

Hipogonadisme didiagnosis menggunakan pendekatan tiga langkah yang komprehensif berdasarkan garis panduan antarabangsa semasa (Bhasin et al. 2010, 2018) Langkah 1 termasuk saringan awal pagi (8.00-10.00 pagi) puasa $tT < 12 \text{ nmol/L}$, diikuti dengan langkah 2 dan 3, yang merupakan ujian biokimia pengesahan untuk peserta dengan T awal rendah dan penilaian gejala menggunakan skala AMS. Peserta didiagnosis sebagai hipogonadisme jika puasa pagi berulang $tT < 12 \text{ nmol/L}$, DAN $cfT < 0.255 \text{ nmol/L}$, dengan skor AMS ≥ 27 . Pengiraan ft terkira diperolehi daripada formula yang dicadangkan oleh Vermeulen et al: $cfT = (tT \times (1 + 0.122 \times SHBG + 0.001 \times \text{Albumin})) / (1 + 10^{(-9.92)} \times SHBG + 10^{(-4.21)} \times SHBG + 10^{(-4.21)})$. Tahap $cfT < 0.255 \text{ nmol/L}$ disifatkan sebagai rendah (Vermeulen, Verdonck & Kaufman 1999).

Keputusan untuk memerlukan kedua-dua kriteria biokimia dan klinikal adalah berdasarkan pengiktirafan bahawa paras T rendah semata-mata mungkin tidak mencerminkan kepentingan klinikal disebabkan oleh kadar positif palsu yang tinggi apabila menggunakan kriteria biokimia sahaja. Ini juga sejajar dengan garis panduan amalan klinikal semasa yang menekankan kepentingan kehadiran simptom dalam mendiagnosis hipogonadisme yang berkaitan secara klinikal (Bhasin et al. 2018; Wang et al. 2009; Yeap et al. 2016).

b. Klasifikasi subtip hipogonadisme

Peserta hipogonad diklasifikasikan lagi kepada hiper-H jika tahap LH mereka adalah $> 8.6 \text{ mIU/mL}$, berdasarkan julat rujukan makmal untuk populasi kajian, atau hipo-H jika tahap LH mereka $\leq 8.6 \text{ mIU/mL}$ (Jayasena et al. 2023). Ambang 8.6 mIU/mL telah dipilih berdasarkan julat rujukan makmal untuk populasi kajian.

c. Definisi pembolehubah metabolik dan klinikal

Diagnosis T2DM adalah berdasarkan kriteria Persatuan Diabetes Amerika (American Diabetes Association; ADA) bagi glukosa darah puasa yang tidak normal ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), atau glukosa plasma 2 jam ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) semasa ujian toleransi glukosa oral, atau HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol), atau glukosa plasma rawak ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) dengan gejala klasik (Association 2020; Wan Nazaimoon et al. 2013). HbA1c levels were categorized as $\leq 6.5\%$ (good control) vs. $> 6.5\%$ (suboptimal control). Tahap HbA1c dikategorikan sebagai $\leq 6.5\%$ (kawalan baik) berbanding $> 6.5\%$ (kawalan suboptimum). Tempoh diabetes ditakrifkan sebagai masa sejak diagnosis T2DM awal, dikategorikan sebagai ≤ 10 tahun berbanding > 10 tahun.

BMI ditakrifkan sebagai berat (kg) dibahagikan dengan ketinggian kuasa dua (m^2) dan seterusnya dikategorikan sebagai < 25 kg/m^2 (normal/kurang berat) dan ≥ 25 kg/m^2 (berat badan berlebihan/obes) (Lui et al. 2024). WC diukur pada titik tengah antara rusuk terakhir dan puncak iliac, dikategorikan menggunakan titik ambang khusus Asia (≤ 94 cm vs. > 94 cm) (Lui et al. 2024). Obes ditakrifkan jika BMI peserta ≥ 25 kg/m^2 (kriteria Asia) dan obesiti perut ditakrifkan jika WC mereka > 94 cm (Lui et al. 2024).

Indeks TyG dipilih sebagai penanda pengganti untuk rintangan insulin. Ditakrifkan sebagai $\log [\text{puasa Tg (mg/dL)} \times \text{glukosa puasa (mg/dL)} / 2]$, digunakan sebagai penanda pengganti untuk rintangan insulin kerana korelasi yang kuat dengan kajian pengapit hiper insulinemik-euglisemik dan keberkesanan kos berbanding dengan pengukuran insulin langsung (Lee et al. 2021; Vasques et al. 2011).

Bagi parameter profil lipid, 3 parameter digunakan iaitu HDL-C, bukan HDL-C (bukan HDL-C = jumlah kolesterol – HDL-C), dan tahap Tg puasa. Penilaian fungsi buah pinggang termasuk menggunakan anggaran penapisan glomerular (eGFR), dikira menggunakan persamaan CKD-EPI, dengan penyakit buah pinggang kronik berperingkat mengikut garis panduan KDIGO. Proteinuria ditakrifkan sebagai kehadiran proteinuria yang ketara berdasarkan nisbah protein kepada kreatinin air kencing atau ujian dipstick. Penyakit buah pinggang kronik didiagnosis jika eGFR < 60

mL/min/1.73m² selama ≥ 3 bulan (persamaan CKD-EPI) manakala proteinuria jika terdapat mikroalbuminuria yang berterusan (30-300 mg/g kreatinin).

Komorbidity kardiovaskular termasuk hipertensi (ditakrifkan jika mereka menggunakan ubat antihipertensi atau tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg pada dua kali), dislipidemia (jika mereka menggunakan ubat penurun lipid atau profil lipid yang tidak normal), penyakit arteri koronari (jika terdapat pengesahan angiografi sebelumnya, diagnosis awal kegagalan infarksi miokardium, atau pada terapi anti-anginal), anti-anginal% ekokardiografi), penyakit arteri perifer (jika mereka mempunyai klaudikasio yang dilaporkan sendiri, pengesahan angiografi, atau indeks buku lali-brachial < 0.9)

d. Indeks berhubung obesiti dan lipid

Indeks berikut dikira menggunakan formula yang ditetapkan:

1. Indeks Trigliserida-Gluloksa (Triglyceride-Glucose Index; TyG):

$$TyG = \ln[Tg (mg/dL) \times glucose (mg/dL)]/2$$

2. Indeks Adipositi Viseral (Visceral Adiposity Index; VAI):

$$VAI = WC/(39.68 + 1.88 \times BMI) \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL-C)$$

3. Produk Pengumpulan Lipid (Lipid Accumulation Product; LAP):

$$LAP = (WC - 65) \times TG$$

4. TyG-BMI:

$$TyG-BMI = TyG \times BMI$$

5. TyG-WC:

$$\text{TyG-WC} = \text{TyG} \times \text{WC}$$

di mana WC = lilitan pinggang (cm), TG = trigliserida (mmol/L), HDL-C = HDL-kolesterol (mmol/L), dan BMI = indeks jisim badan (kg/m^2).

3.1.6 Prosedur pengumpulan data

Doktor terlatih mengumpul data di klinik menggunakan boring-borang laporan kes yang piawai. Langkah kawalan kualiti termasuk sesi latihan tetap untuk pengumpul data, dengan 10% pengesahan rawak kemasukan data dan mesyuarat pemantauan data mingguan.

Pengukuran antropometrik yang dikumpul termasuk ketinggian (diukur kepada 0.1 cm terdekat menggunakan stadiometer yang dipasang di dinding pada peserta berkaki ayam), berat (diukur kepada 0.1 kg terdekat menggunakan skala digital yang ditentukan pada pesakit dengan pakaian ringan dan tanpa kasut), WC (diukur pada titik tengah antara tulang rusuk terendah dan puncak iliac menggunakan ukuran pita tidak boleh diregangkan), dan BMI yang dikira sebagai berat kg / tinggi (m)². Pengukuran tekanan darah dilakukan menggunakan protokol piawai.

3.1.7 Prosedur makmal

Sampel darah vena telah dikumpul mengikut prosedur piawai untuk memastikan keputusan yang boleh dipercayai dan boleh dihasilkan semula. Untuk pra-pengumpulan, peserta dikehendaki berpuasa 10 jam semalaman untuk meminimumkan kesan selepas makan pada parameter hormon dan metabolik. Sampel darah diambil antara 8.00-10.00 pagi untuk mengambil kira variasi sirkadian dalam tahap T. Pesakit dimaklumkan untuk mengelakkan senaman berat atau tekanan akut sebelum pengambilan sampel.

Pengambilan sampel darah dilakukan dari fossa kubital atau vena dorsum tangan menggunakan teknik aseptik piawai oleh kakitangan perubatan terlatih antara 8.00-10.00 pagi selepas berpuasa 10-12 jam semalaman. Sepuluh mililiter darah vena

telah dikumpulkan dan dilabelkan dengan pengecam pesakit yang unik dan masa pengumpulan.

Sampel dibiarkan membeku selama 30 minit pada suhu bilik sebelum diemparkan pada 3000 RPM selama 10 minit (Rotofix 32A; Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany). Sampel kemudiannya diasingkan dan disimpan pada -20°C sehingga analisis lanjut untuk mengekalkan integriti sampel.

Semua ujian dilakukan di makmal klinikal bertaauliah hospital (diperakui ISO 15189). Semua hormon diukur menggunakan asai-imuno pendarkilau-kimia (Roche Cobas e411; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Jerman). Julat rujukan untuk tT ialah 8-28 nmol/L, dengan CV (koefisien variasi; coefficient of variation) intra-ujian 2.1-2.8% dan CV antara ujian 2.7-4.5%. Untuk SHBG julat rujukan adalah antara 18.3-54.1 nmol/L, LH 1.7-8.6 mIU/L dan E2 11.3-43.2 pg/mL.

Parameter biokimia lain termasuk HbA1c, profil lipid, alanine transaminase, glukosa puasa dan kreatinin telah dilakukan oleh makmal kimia perkhidmatan hospital mengikut penilaian rutin diabetes pesakit.

3.1.8 Alat penilai gejala

Semua peserta dengan tT serum rendah dalam ujian awal dinilai untuk simptom hipogonad dan kualiti hidup menggunakan soal selidik AMS (Aging Male Symptoms) dan fungsi seksual menggunakan soal selidik International Index of Erectile Function (IIEF-5). Skala AMS telah disahkan dalam kedua-dua terjemahan Inggeris dan Melayu sebagai alat untuk menilai kualiti hidup dalam lelaki hipogonad (Moncada 2006; Tan et al. 2015). Skala AMS ditadbir secara bersemuka oleh penyelidik. Terdapat 3 domain dengan 17 item dalam skala (somatik-vegetatif 7 item; psikologi 5 item, seksual 5 item), dengan masing-masing mendapat 1-5 (jumlah julat 17-85) (Zengerling et al. 2012). Skor AMS <27 dianggap tiada simptom, 27-36 sebagai simptom ringan, 37-49 sebagai simptom sederhana dan ≥ 50 sebagai simptom teruk.

Indeks Antarabangsa Fungsi Erektile-5 (International Index for Erectile-Function-5; IIEF-5) telah diberikan untuk peserta yang aktif secara seksual sahaja.

Terdapat 5 item dengan jumlah skor antara 5 hingga 25. Skor 22-25 dianggap sebagai tiada disfungsi erektile, 17-21 sebagai disfungsi erektile ringan, 12-16 sebagai disfungsi erektile pertengahan sederhana, 8-11 sebagai disfungsi erektile sederhana dan 5-7 sebagai disfungsi erektile yang teruk (Dargis et al. 2013; Lim et al. 2003; Quek et al. 2002).

3.1.9 Analisis statistik

Analisis statistik dilakukan menggunakan SPSS versi 23.0 (IBM Corp. Armonk, NY: IBM Corp). Pembolehubah berterusan ditunjukkan sebagai $\text{min} \pm \text{sisihan piawai}$ untuk data taburan normal manakala pembolehubah kategori diwakili sebagai frekuensi dan perkadaran dengan selang keyakinan 95%. Ujian kenormalan dilakukan menggunakan ujian Kolmogorov-Smirnov dan pemeriksaan visual histogram.

Ujian khi kuasa dua and ujian kepastian Fischer digunakan sebagai ujian menguji keertian bagi pembolehubah kategori. Ujian-t bebas dan ANOVA digunakan sebagai ujian keertian untuk mengenal pasti perbezaan min antara dua pembolehubah selang. Analisis regresi logistik dilakukan untuk mengenal pasti peramal bebas hipogonadisme klinikal. Pemilihan pembolehubah dilakukan menggunakan pemilihan langkah ke hadapan berdasarkan perkaitan klinikal dan nilai p univariat <0.20 . Pembolehubah tersebut kemudiannya disemak menggunakan plot diagnostik dan ujian statistik dengan multikolineariti dikecualikan menggunakan faktor inflasi varians (VIF) <10 . Kesesuaian model dinilai menggunakan ujian kebaikan-kesesuaian Hosmer-Lemeshow. Keputusan telah dibentangkan sebagai nisbah odds terlaras dengan selang keyakinan 95%.

Untuk mengira saiz kesan, ujian Cohen d digunakan untuk pembolehubah berterusan dengan selang keyakinan disediakan untuk semua saiz kesan. Analisis kuasa post-hoc telah dijalankan menggunakan G*Power 3.1.9.7 (Faul et al. 2007). Pengiraan kuasa yang dicapai untuk perbandingan utama menunjukkan kemungkinan mengesan kesan sebenar, di mana kuasa yang dicapai lebih tinggi ≥ 0.80 mencadangkan peluang yang baik untuk mengesan kesan yang bererti jika wujud.

Untuk analisis indeks obesiti, lengkung ciri operasi penerima (ROC) telah dibina untuk menilai prestasi diagnostik setiap indeks. Kawasan di bawah lengkung (AUC) dikira dengan selang keyakinan 95%. Nilai pemotongan optimum ditentukan menggunakan indeks Youden (kepekaan maksimum + kekhususan - 1). Perbandingan berpasangan nilai AUC dilakukan menggunakan kaedah DeLong dengan pembetulan Bonferroni untuk pelbagai perbandingan.

3.1.10 Pertimbangan etika

Kelulusan etika institusi diperoleh sebelum memulakan pengajian (JEP-2019-421). Semua peserta dikehendaki memberikan persetujuan termaklum bertulis sebelum penyertaan dan dibenarkan menarik diri tanpa penalti melalui komunikasi yang jelas. Kerahsiaan peserta dikekalkan melalui pengecam berkod. Semua data disimpan dengan selamat dengan akses terhad.

Hanya terdapat prosedur risiko minimum yang terlibat dalam kajian ini (pengambilan darah), dan potensi manfaat kepada peserta adalah pengesanan hipogonadisme melalui kajian ini. Keputusan yang tidak normal telah dimaklumkan kepada peserta dan doktor yang merawat.

3.2 GANGGUAN ENDOKRIN PERSEKITARAN DALAM T2DM: SIASATAN KOMPREHENSIF TERHADAP PENDEDAHAN BPA DAN HIPER-H DI KALANGAN T2DM LELAKI MALAYSIA

3.2.1 Reka bentuk kajian

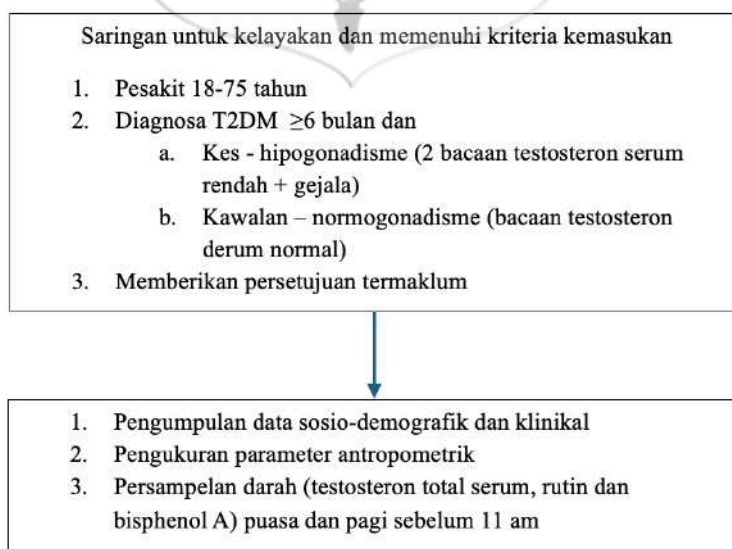
Kajian ini menggunakan reka bentuk analisis keratan rentas tunggal pusat digabungkan dengan pendekatan kawalan kes yang tidak dipadan. Reka bentuk keratan rentas telah dipilih sebagai suatu rangka kerja metodologi yang paling sesuai untuk kajian penerokaan ini, membenarkan penilaian perkaitan pendedahan-kesudahan pada titik masa tertentu sambil menghasilkan bukti didorong hipotesis untuk menentukan kajian-kajian membujur dan mekanistik pada masa hadapan.

Rangka kerja teori yang menyokong penyelidikan ini adalah berdasarkan hipotesis gangguan endokrin, yang mencadangkan bahawa bahan kimia persekitaran

boleh mengganggu laluan isyarat hormon dan seterusnya berpotensi mendatangkan kesudahan kesihatan yang buruk. Dalam rangka kerja ini, kajian mengkaji suatu model "triple-hit", di mana tekanan oksidatif yang disebabkan oleh hiperglisemia kronik, pengumpulan AGEs, dan pendedahan kepada BPA bertindak secara sinergistik untuk menjejaskan fungsi sel Leydig pada lelaki T2DM.

Rangka kerja teori yang mendasari penyelidikan ini adalah berdasarkan hipotesis gangguan endokrin, yang menyatakan bahawa bahan kimia persekitaran boleh mengganggu laluan isyarat hormon, yang berpotensi membawa kepada kesudahan kesihatan yang buruk. Secara khusus, kajian ini mengkaji hipotesis "triple-hit", mencadangkan gabungan tekanan oksidatif yang disebabkan oleh hiperglisemia, pembentukan AGEs, dan pendedahan BPA mencipta kesan sinergistik pada fungsi sel Leydig dalam lelaki diabetes.

Model konseptual untuk kajian ini mengenal pasti pendedahan BPA sebagai pembolehubah bebas utama, dengan hiper-H dan hipo-H sebagai pembolehubah bersandar. Pembolehubah pemajmuk yang berpotensi telah ditetapkan, termasuk umur, tempoh diabetes, kawalan glisemik (HbA1c), BMI, komorbiditi dan faktor gaya hidup. Pembolehubah ini diambil kira dalam strategi analisis untuk mengasingkan persatuan bebas antara pendedahan BPA dan disfungsi gonad.



Rajah 3-2. Carta alir reka bentuk kajian fasa 2

3.2.2 Tempoh dan lokasi kajian

Penyelidikan itu dijalankan di Klinik Endokrinologi Hospital Canselor Tuanku Mukhriz, sebuah pusat perubatan tertiar di Malaysia. Lokasi ini dipilih kerana program penjagaan diabetesnya yang mantap dan ketersediaan populasi pesakit yang dicirikan dengan baik dengan status gonad yang didokumenkan daripada penyelidikan terdahulu. Pengumpulan data telah dijalankan dari Januari 2023 hingga November 2024, menyediakan tempoh pengambilan 23 bulan untuk memastikan saiz sampel yang mencukupi.

3.2.3 Populasi sasaran dan pengiraan saiz sampel

Populasi sasaran terdiri daripada lelaki Malaysia berumur 18-75 tahun dengan rawatan T2DM yang telah ditetapkan di pusat kajian. Populasi ini dipilih berdasarkan kelaziman hipogonadisme yang tinggi pada lelaki diabetes dan kekurangan penyelidikan sedia ada mengenai faktor persekitaran yang mempengaruhi kesihatan reproduktif dalam demografi ini.

Pengiraan saiz sampel adalah berdasarkan prinsip teorem had pusat untuk penyelidikan pemerolehan. Memandangkan data awal yang terhad mengenai persatuan BPA-hipogonadisme dalam populasi diabetes, jumlah saiz sampel 80 peserta pada mulanya disasarkan. Walau bagaimanapun, pengambilan diteruskan sehingga 90 peserta telah didaftarkan untuk mengambil kira kemungkinan pengecualian dan untuk meningkatkan kuasa statistik.

Reka bentuk yang tidak dipadankan menggunakan nisbah 1:6 untuk kedua-dua kumpulan hiper-H:kawalan dan hipo-H:kawalan. Nisbah ini dipilih secara khusus untuk memaksimumkan kuasa statistik memandangkan sejumlah kecil kes hiper-H yang dijangkakan tersedia di pusat kajian, sambil mengekalkan perwakilan kumpulan kawalan yang mencukupi.

3.2.4 Kaedah persampelan

Strategi pensampelan campuran telah digunakan untuk mengimbangi kebolehlaksanaan dan ketelitian metodologi.

1. Persampelan bertujuan untuk dipilih untuk kes, di mana pesakit T2DM hipogonad (kedua-dua hiper-H dan hipo-H) telah diambil melalui pensampelan bertujuan kerana bilangan mereka yang terhad dalam populasi klinik. Pendekatan ini memastikan kemasukan menyeluruh semua kes yang layak semasa tempoh kajian, dengan itu meminimumkan kes yang kurang dipastikan dan mengurangkan risiko berat sebelah pemilihan daripada penangkapan kes yang tidak lengkap.
2. Persampelan rawak sistematik dipilih untuk kawalan. Sementalahan itu, peserta normogonad telah dipilih menggunakan pensampelan rawak sistematik daripada pangkalan data sedia ada 298 lelaki normogonad yang dikenal pasti dalam penyelidikan terdahulu. Setiap pesakit ke-5 daripada senarai yang disusun mengikut abjad telah dipilih untuk kemasukan kajian. Kaedah ini mengekalkan prinsip rawak, meningkatkan keterwakilan kumpulan kawalan, dan meminimumkan bias pemilihan yang didorong oleh penyiasat.

Potensi bias pemilihan yang wujud dalam pendekatan pensampelan campuran telah ditangani selanjutnya dengan menggunakan kriteria kelayakan dan protokol penilaian yang sama kepada kedua-dua kes dan kawalan, dan dengan melaraskan pengacau utama dalam analisis statistik.

3.2.5 Kriteria kemasukan

Pesakit lelaki berumur 18-75 tahun dengan diagnosis T2DM yang telah ditetapkan (mengikut kriteria Persatuan Diabetes Amerika) serta diagnosis hipogonadisme atau normogonadisme yang ditetapkan telah dijemput untuk mengambil bahagian jika mereka dapat memberikan persetujuan termaklum dan bersedia untuk mengambil bahagian dalam semua prosedur kajian.

3.2.6 Kriteria pengecualian

Peserta dikecualikan jika mereka memenuhi kriteria-kriteria tersebut: (i) risiko pendedahan pekerjaan, termasuk juruwang, pekerja di kemudahan pembuatan plastik, pekerja kilang resin epoksi, pekerja pembuatan cat, pekerja bahan komposit atau

pekerja faktor kertas haba; (ii) menghadapi masalah perubatan akut, seperti penyakit akut dalam tempoh 3 bulan sebelumnya, penyakit kritikal yang memerlukan kemasukan ke hospital, atau jangkitan aktif atau keadaan keradangan; (iii) menghadapi masalah perubatan kronik, iaitu sirosis hati, penyakit buah pinggang kronik dengan anggaran kadar penapisan glomerular (eGFR) $<30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, kegagalan jantung yang teruk (New York Heart Association Kelas III-IV), keganasan aktif atau rawatan kanser dalam tempoh 12 bulan sebelumnya; atau (iv) menggunakan ubat-ubatan seperti terapi penggantian T, ubat-ubatan yang diketahui menjejaskan fungsi gonad (cth., opioid, glukokortikoid), dan penggunaan baru-baru ini ubat-ubatan yang mungkin mempengaruhi metabolisme BPA

3.2.7 Definisi operasi

Peserta digolongkan sebagai mempunyai hiper-H jika mereka mempunyai (i) tahap tT rendah ($<12 \text{ nmol/L}$), (ii) tahap cT rendah ($<0.225 \text{ nmol/L}$) pada ujian berulang, (iii) skor AMS ≥ 27 , dan (iv) tahap LH $>8.6 \text{ mIU/mL}$. Mereka digolongkan sebagai hipo-H jika mereka memenuhi kriteria klinikal dan biokimia yang sama seperti hiper-H, tetapi dengan tahap LH $\leq 8.6 \text{ mIU/mL}$. Peserta normogonadal ditakrifkan sebagai mempunyai paras T normal (tT $\geq 12 \text{ nmol/L}$ DAN cT $\geq 0.225 \text{ nmol/L}$), dan skor AMS <27 .

3.2.8 Pengumpulan data

Soal selidik separa berstruktur telah ditadbir secara bersemuka di kalangan peserta untuk mengumpul parameter sosio-demografik mereka (umur, etnik, tahap pendidikan, pekerjaan, status perkahwinan dan penunjuk sosio-ekonomi), sejarah perubatan (tempoh diagnosis diabetes, penilaian komorbiditi) dan ukuran antropometrik seperti ketinggian (diukur kepada 0.1 cm terhampir dengan berat badan 0.1 cm) skala), pengiraan BMI (berat dalam kg /tinggi dalam m^2) dan WC (diukur pada titik paling sempit antara margin kosta bawah dan puncak iliac).

3.2.9 Kaedah makmal

a. Protokol pengumpulan sampel

Sampel darah diambil antara 8.00-10.00 pagi selepas sekurang-kurangnya 10 jam berpuasa semalaman. Para peserta juga dinasihatkan untuk mengelakkan senaman yang kuat dan pengambilan alkohol 24 jam sebelum pensampelan. 10 mL sampel darah vena telah diambil dari fossa cubital atau vena dorsum tangan dan dipindahkan ke dalam tiub biasa kaca untuk mengelakkan pencemaran plastik. Sampel dibiarkan membeku selama 30 minit pada suhu bilik sebelum diemparkan pada 3,000 RPM selama 10 minit. Kemudian serum itu dialihkan ke dalam tiub polipropilena dan disimpan pada -20°C sehingga analisis.

b. Pengukuran hormon

Semua ujian dilakukan di dalam makmal klinikal bertaubiah hospital (diperakui ISO 15189). Semua hormon diukur menggunakan asai-imuno pendarkilau-kimia (Roche Cobas e411; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Jerman). Julat rujukan untuk tT ialah 8-28 nmol/L, dengan CV intra-ujian $<5\%$ dan CV antara-ujian $<7\%$. Untuk SHBG julat rujukan adalah antara 18.3-54.1 nmol/L, LH 1.7-8.6 mIU/L dan E2 11.3-43.2 pg/mL.

Parameter biokimia lain termasuk HbA1c, profil lipid, transaminase alanin, glukosa puasa dan kreatinin telah dilakukan oleh makmal kimia perkhidmatan hospital mengikut penilaian rutin kencing manis pesakit.

c. Kuantifikasi BPA menggunakan LC-MS/MS

Proses ini telah dijalankan di SUTRALAB (Shimadzu-Universiti Malaya High Impact Research – Testing and Resesarch Analytical Laboratory) sebagai perkhidmatan khas. Makmal ini dipilih disebabkan pengalaman perkhidmatan diiktiraf untuk menjalani kuantifikasi BPA dan sebatian pengganggu endokrin yang lain di Malaysia.

Pengekstrakan sampel diuji menggunakan kaedah pemendakan protein. 400 μL ACN: MeOH (50:50; v:v) telah ditambah ke dalam cryotube yang mengandungi 100

μ L plasma. Sampel kemudiannya digaul menggunakan thermomixer selama 1 minit dengan 2000rpm. Larutan campuran kemudiannya diemparkan menggunakan pengempar mikro selama 10min dengan 13300rpm. Supernatan kemudiannya dipindahkan ke dalam botol HPLC sebelum analisis instrumental menggunakan LC-MS/MS.

Prosedur jaminan kualiti (QA) dan kawalan kualiti (QC) telah dilaksanakan untuk keseluruhan protokol eksperimen. Kaedah yang dioptimumkan telah disahkan untuk pelbagai parameter pengesanan seperti kelinearan, ketepatan, pemulihan, had pengesanan (LOD) dan had kuantifikasi (LOQ) (Wiraagni et al. 2019). Semasa proses pengoptimuman LC-MS/MS dan pengesanan kaedah pengekstrakan, sampel kosong dianalisis untuk menyiasat sebarang kemungkinan pencemaran latar belakang makmal. Kesemua sampel untuk pembangunan kaedah pengekstrakan, pengoptimuman dan pengesanan kaedah dianalisis dua kali di mana purata kepekatan dikira sebagai hasil analisis akhir. Sisihan piawai relatif (RSD) dikira untuk menunjukkan ketepatan kaedah pengekstrakan. Kelinearan tindak balas instrumental dinilai dengan menyuntik tujuh tahap lengkung penentuan antara 1 ng/mL, 2 ng/mL, 5 ng/mL, 10ng/mL, 25 ng/mL dan 50ng/mL dan 100ng/mL untuk BPA.

BPA serum dilabelkan sebagai "tidak dapat dikesan" (0 ng/ml) jika ia <0.5 ng/ml, jika tidak, keputusan dilaporkan sebagai kepekatan sebenar untuk tahap yang boleh dikesan. Pengelasan binari yang digunakan untuk analisis statistik (boleh dikesan vs. tidak dapat dikesan).

3.2.10 Analisis statistik

Analisis statistik dilakukan menggunakan IBM SPSS Statistics versi 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Semua analisis telah dijalankan menggunakan ujian dua hujung dengan takat keertian statistik pada $p < 0.05$.

Pembolehubah berterusan dinilai untuk kenormalan menggunakan ujian Shapiro-Wilk dan pemeriksaan visual histogram. Data taburan biasa dipersembahkan sebagai $\text{min} \pm \text{sisihan piawai}$, manakala data taburan bukan normal dibentangkan

sebagai median $\pm$ julat antara kuartil. Pembolehubah kategori dibentangkan sebagai frekuensi dan peratusan, dengan selang keyakinan 95% dikira jika sesuai.

Ujian khi kuasa dua dipilih untuk analysis pembolehubah kategori (dengan ujian kepastian Fisher apabila jangkakan bilangan sel <5), manakala ujian Mann-Whitney U dan ujian Kruskal-Wallis untuk perbandingan dua-tiga kumpulan bebas (data bukan parametrik). Ujian post-hoc Dunn digunakan untuk perbandingan berpasangan berikutan keputusan Kruskal-Wallis yang bererti. Pekali korelasi pangkat Spearman digunakan untuk menganalisis persatuan bukan parametrik, dengan kekuatan korelasi ditafsir menggunakan garis panduan Cohen.

3.2.11 Pertimbangan etika

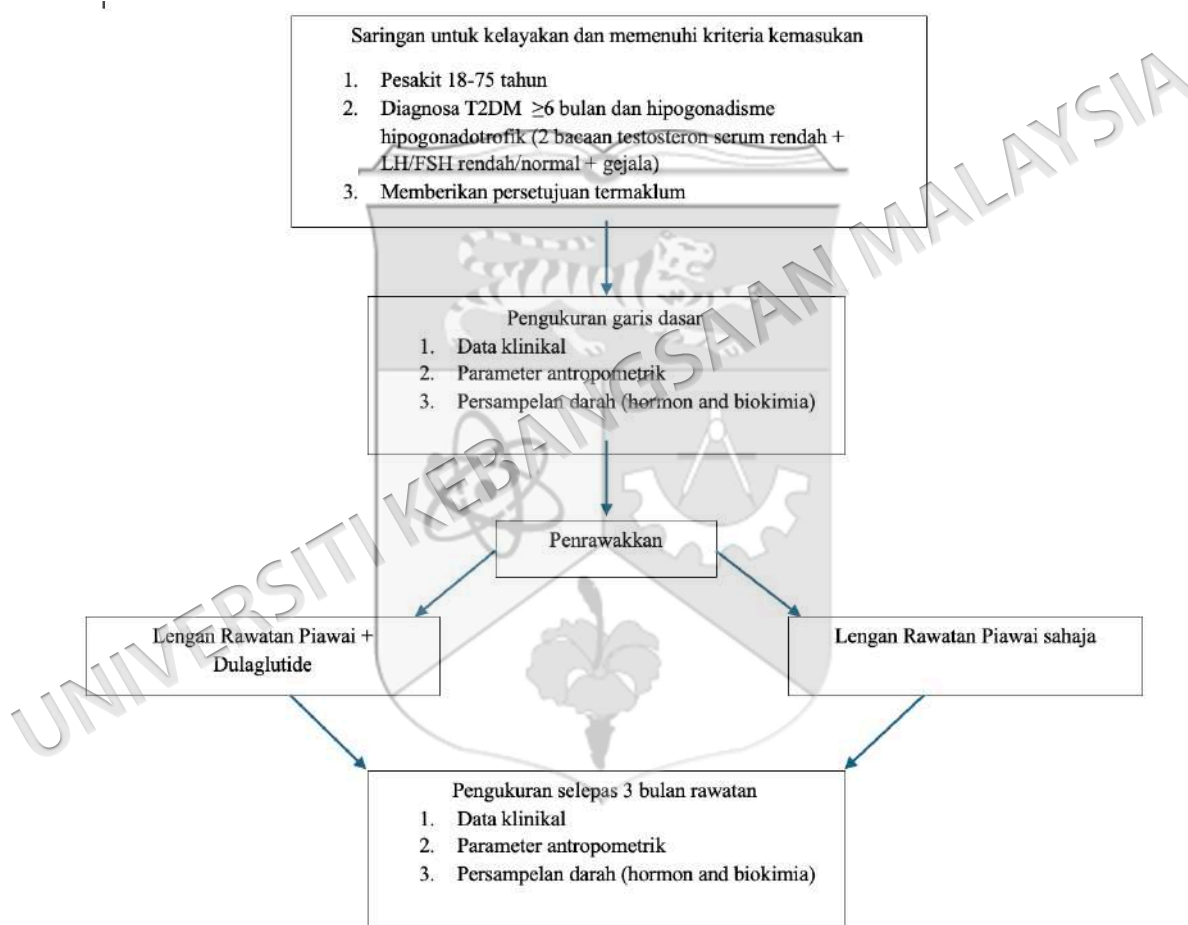
Kajian ini mendapat kelulusan daripada Jawatankuasa Etika dan Penyelidikan Institusi (JEP-2022-246) sebelum pengambilan peserta. Protokol kajian, borang persetujuan termaklum, dan semua bahan kajian telah disemak dan diluluskan oleh jawatankuasa etika.

Semua peserta dikehendaki memberikan kebenaran termaklum bertulis, dengan borang kebenaran tersedia dalam Bahasa Malaysia dan Bahasa Inggeris. Masa yang mencukupi telah disediakan untuk peserta mempertimbangkan penyertaan, dan mereka juga dimaklumkan tentang hak mereka untuk menarik diri pada bila-bila masa. Maklumat dalam borang persetujuan termasuk objektif dan prosedur kajian, potensi risiko dan faedah, langkah kerahsiaan, maklumat hubungan untuk pasukan kajian, dan hak sebagai peserta penyelidikan. Identiti mereka dilindungi melalui sistem pengekodan untuk melindungi kerahsiaan mereka.

3.3 KESAN PENGURANGAN BERAT BADAN SELEPAS RAWATAN DULAGLUTIDE KEPADA KEPEKAAN LEPTIN DAN PENGARUHNYA TERHADAP PARAS T DI KALANGAN LELAKI T2DM DENGAN HIPO-H

3.3.1 Reka bentuk kajian

Kajian ini menggunakan reka bentuk satu pusat, prospektif, rawak, label terbuka, percubaan terkawal untuk menilai kesan terapi GLP-1RA pada parameter hormon dan metabolik pada lelaki T2DM dan hipo-H.



Rajah 3-3. Carta alir reka bentuk kajian fasa 3.

3.3.2 Lokasi dan garis masa kajian

Kajian ini dilaksanakan di Klinik Endokrinologi Hospital Canselor Tuanku Mukhriz, sebuah pusat jagaan tertuari di Malaysia. Kemudahan ini dipilih berdasarkan program penjagaan diabetes yang telah ditetapkan dan ketersediaan populasi pesakit yang dicirikan dengan baik dengan status gonad yang didokumenkan daripada

penyelidikan terdahulu. Pengambilan peserta dan pengumpulan data berlaku antara Januari 2022 dan September 2025, memberikan tempoh pendaftaran selama 45 bulan.

3.3.3 Pengiraan saiz sampel

Saiz sample ditentukan dengan menggunakan formula $n = 2\sigma^2 (Z\alpha/2 + Z\beta)^2 / \Delta^2$, berdasarkan kajian terdahulu oleh Lisco et al (Lisco et al. 2024). Parameter yang digunakan ialah: σ^2 (varians populasi), $Z\alpha/2 = 1.96$, $Z\beta = 0.84$, dan Δ (perbezaan antara min kumpulan) = 49 ng/mL. Pengiraan awal menghasilkan 10 peserta setiap kumpulan. Mengambil kira kadar kemerosotan 20% yang dijangkakan, kami merekrut 23 peserta: 12 dalam kumpulan terapi dulaglutide ditambah rawatan piawai dan 11 dalam kumpulan rawatan piawai sahaja.

3.3.4 Pemilihan peserta

a. Strategi pensampelan

Semua lelaki T2DM dan hipo-H yang dikenal pasti dalam kajian kelaziman sebelumnya di institusi kami telah dijemput untuk mengambil bahagian. Pendekatan ini memastikan kemasukan sampel yang mewakili daripada populasi pesakit kami.

b. Kriteria kemasukan

Peserta layak untuk pendaftaran jika mereka memenuhi semua kriteria berikut: (i) lelaki berumur 30–75 tahun dengan hipo-H yang disahkan, ditakrifkan sebagai paras tT <12.0 nmol/L dan cT <0.255 nmol/L, dengan paras LH normal atau rendah; (ii) sihat atau dengan keadaan kronik yang terkawal dengan baik (kelas Persatuan Jantung New York ≤ 2 , anggaran kadar penapisan glomerular >30 mL/min/1.73m², tiada penyakit kanser aktif); (iii) fasih dalam bahasa Melayu atau Inggeris dan kesediaan untuk memberikan persetujuan termaklum.

c. Kriteria pengecualian

Peserta dikecualikan jika mereka membentangkan mana-mana yang berikut: (i) hiper-H; (ii) penyakit kritikal (kelas Persatuan Jantung New York >3, anggaran kadar penapisan glomerular <30 mL/min/1.73m², penyakit kanser aktif); (iii) menggunakan

TRT dalam tempoh 5 tahun ; (iv) penggunaan semasa opioid, kortikosteroid, atau suplemen tradisional/herba yang berpotensi mengandungi kortikosteroid; (v) menggunakan terapi GLP-1RA semasa rekrut; (vi) mempunyai penyakit gangguan pituitari atau testis; (vii) mempunyai kontraindikasi kepada terapi dulaglutide atau GLP-1RA.

3.3.5 Definisi operasi

Hipo-H ditakrifkan oleh kehadiran: (i) tT rendah (<12 nmol/L), (ii) cfT rendah (<0.225 nmol/L) pada ujian ulangan, (iii) skor Gejala Penuaan Lelaki (AMS) ≥ 27 , dan (iv) tahap LH ≤ 8.6 mIU/mL.

3.3.6 Pengumpulan data

a. Data klinikal dan antropometrik

Kakitangan penyelidik terlatih memberikan soal selidik berstruktur melalui temu bual bersemuka untuk mengumpul data sosiodemografi (umur, etnik), sejarah perubatan (tempoh diabetes, komorbiditi), dan ukuran antropometrik. Ketinggian diukur kepada 0.1 cm terdekat menggunakan stadiometer yang ditentukan. Berat diukur kepada 0.1 kg yang terdekat menggunakan penimbang digital yang ditentukan. Indeks jisim badan (BMI) dikira sebagai berat dalam kilogram dibahagikan dengan ketinggian dalam meter kuasa dua (kg/m^2). Lilitan pinggang (WC) diukur pada titik tengah antara margin kosta bawah dan puncak iliac menggunakan pita pengukur yang tidak boleh diregangkan.

b. Kaedah makmal

i. Pengumpulan sampel darah

Sampel darah dikumpul antara jam 08:00 dan 10:00 berikutan puasa semalaman minimum 10 jam. Peserta diarahkan untuk menahan diri daripada senaman yang kuat dan pengambilan alkohol selama 24 jam sebelum pengambilan darah. Sepuluh mililiter darah vena telah diambil dari fossa antecubital atau vena dorsum tangan dan dipindahkan ke dalam tiub pengumpulan. Sampel dibiarkan membeku selama 30 minit pada suhu bilik, kemudian diemparkan pada 3,000 putaran seminit selama 10 minit

(Rotofix 32A; Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Germany). Serum kemudiannya diasingkan ke dalam tiub polipropilena dan disimpan pada suhu -20°C sehingga analisis.

ii. Pengukuran hormon dan biokimia

Semua ujian hormon telah dilakukan di makmal klinikal yang diiktiraf ISO 15189 hospital. tT, SHBG, LH, dan E2 diukur menggunakan immunoassay chemiluminescent (Roche Cobas e411; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Jerman). Julat rujukan ialah: tT 8–28 nmol/L (pekali variasi intra-ujian [CV] <5%, CV antara ujian <7%); SHBG 18.3–54.1 nmol/L; LH 1.7–8.6 mIU/L; E2 11.3–43.2 pg/mL.

Paras serum leptin, reseptor leptin larut, kisspeptin dan adiponektin diukur menggunakan kit ujian imunosorben berkaitan enzim (ELISA) (ELK Biotechnology, Denver, CO, USA) mengikut arahan pengilang. Asai ini menggunakan plat-mikro yang diselaputi dengan antibodi khusus untuk bahan sasaran. Bahan sasaran dikesan oleh antibodi dilabel biotin dan seterusnya oleh streptavidin-horseradish peroksidase (HRP) dan ditandakan dengan substrat 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin (TMB). Had pengesanan yang dilaporkan oleh pengilang adalah seperti berikut: adiponektin (0.47-30 ng/mL), reseptor larut leptin (31.25-2000 pg/mL), leptin (0.16-10 ng/mL), dan kisspeptin (31.25-2000 pg/mL). Semua reagen diletakkan dalam suhu bilik ($20-25^{\circ}\text{C}$) untuk 30 minit sebelum penggunaan, manakala larutan penampan dibancuh dan diencerkan mengikut arahan pengilang.

Larutan piawai disediakan dengan mengencerkan stok terbanuh dengan pengenceran 2 kali ganda bersiri untuk menyediakan larutan berkepekatan yang ditetapkan oleh pengilang. Semua larutan piawai, larutan kawalan kualiti dan sampel diasai dalam duplikat, dengan 100 μL ditambah dalam setiap wel. Plat dingeramkan pada suhu 37°C untuk 80 minit sebelum dicuci 3 kali (200 μL larutan penampan per wel) menggunakan pencuci plat automatik (BioTek ELx405 MicroPlate Washer; BioTek Instruments, Winooski, VT). Baki larutan penampan dibuang dengan menterbalikan plat ke atas kertas penyerap. Antibodi pengesan 100 μL /wel ditambah dan dingeram untuk 37°C untuk 50 minit, sebelum disambung dengan pencucian 3 kali.

Larutan streptavidin-HRP (100 μ L/wel) kemudiannya ditambah dan dibiarkan untuk 50 minit pada suhu 37°C, sebelum plat akhirnya dicuci untuk 5 kali. Pewarnaan dilakukan dengan menambahkan 100 μ L substrat TMB per wel dan plat dingeramkan lagi untuk 20 minit pada suhu 37°C. Tindakbalas ini dihentikan dengan 50 μ L per wel larutan pemberhentian dan penyerapan dibaca dalam tempoh 30 minit pada 450 nm menggunakan pembaca mikroplat (Gemini XPS microplate reader; Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

HbA1c, profil lipid, dan glukosa puasa dianalisis oleh makmal kimia klinikal hospital sebagai sebahagian daripada penjagaan diabetes rutin. Untuk memastikan kesahihan keputusan dan meminimumkan berat sebelah, juruteknik makmal yang menjalankan ujian telah dibutakan kepada peruntukan kumpulan peserta dan ciri klinikal.

3.3.7 Protokol kajian

Kajian ini terdiri daripada tempoh intervensi selama 12 minggu dengan tiga lawatan klinikal yang dijalankan dalam keadaan pesakit luar. Pada Lawatan 0 (saringan), bakal peserta dinilai untuk kelayakan dan memberikan persetujuan termaklum. Pada lawatan 1 (garis dasar), peserta yang layak dengan hipo-H yang disahkan secara rawak diberikan kepada sama ada dulaglutide atau kumpulan terapi standard. Rawak dilakukan menggunakan urutan nombor rawak yang dijana komputer untuk memastikan penyembunyian peruntukan. Soal selidik asas telah diberikan, pengukuran antropometrik diperoleh, dan sampel darah dikumpulkan sebelum memulakan rawatan.

Peserta rawak ke lengan intervensi menerima suntikan subkutaneus mingguan dulaglutide 1.5 mg selama 12 minggu. Sebelum suntikan pertama, peserta menerima pendidikan standard daripada kakitangan penyelidik terlatih mengenai teknik suntikan yang betul, keperluan penyimpanan, dan potensi kesan buruk. Peserta dalam kumpulan kawalan meneruskan rejimen pengurusan diabetes sedia ada mereka tanpa pengubahsuaian. Semua peserta, tanpa mengira tugas kumpulan, dinasihatkan untuk mengekalkan intervensi gaya hidup biasa mereka, termasuk pengubahsuaian diet dan aktiviti fizikal, sepanjang tempoh kajian.

Pada Lawatan 3 (minggu 12), semua peserta mengulangi penilaian soal selidik, pengukuran antropometrik dan penyiasatan makmal mengikut protokol yang sama yang digunakan pada peringkat awal.

3.3.8 Analisis statistik

Analisis statistik dilakukan menggunakan IBM SPSS Statistics versi 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Semua ujian adalah dua hujung dengan keertian statistik ditakrifkan sebagai $p < 0.05$.

Pembolehubah berterusan dinilai untuk kenormalan menggunakan ujian Shapiro-Wilk dan pemeriksaan visual histogram dan plot Q-Q. Data taburan biasa dibentangkan sebagai $\text{min} \pm \text{sisihan piawai}$, manakala data taburan bukan normal dibentangkan sebagai median (julat antara kuartil). Pembolehubah kategori dibentangkan sebagai frekuensi dan peratusan dengan selang keyakinan 95% jika sesuai.

Perbandingan antara kumpulan pembolehubah kategori dilakukan menggunakan ujian khi kuasa dua atau ujian tepat Fisher apabila kiraan sel dijangka kurang daripada 5. Bagi pembolehubah berterusan, ujian Mann-Whitney U digunakan untuk dua kumpulan bebas dan ujian Kruskal-Wallis untuk tiga atau lebih kumpulan bebas apabila data melanggar andaian normal. Perbandingan dalam kumpulan pengukuran pra dan pasca intervensi dilakukan menggunakan ujian pangkat-bertanda Wilcoxon untuk data bukan parametrik berpasangan. Analisis kovarians (ANCOVA) digunakan untuk menilai perbezaan antara kumpulan dalam hasil sambil mengawal nilai asas. Pekali korelasi pangkat Spearman dikira untuk menilai hubungan antara pembolehubah selanjut.

3.3.9 Pertimbangan etika

Kajian ini mendapat kelulusan daripada Jawatankuasa Etika dan Penyelidikan Institusi sebelum pengambilan peserta (JEP-2022-734). Protokol kajian, borang persetujuan termaklum, dan semua bahan kajian telah disemak dan diluluskan oleh jawatankuasa etika selaras dengan garis panduan Pengisytiharan Helsinki dan Amalan Klinikal Baik.

Semua peserta memberikan persetujuan termaklum bertulis selepas menerima maklumat lisan dan bertulis yang komprehensif tentang objektif kajian, prosedur, potensi risiko dan faedah, dan hak mereka sebagai peserta penyelidikan. Para peserta dimaklumkan tentang hak mereka untuk menarik diri daripada kajian pada bila-bila masa tanpa akibat kepada penjagaan perubatan rutin mereka. Semua data kajian telah dikenal pasti dan disimpan dengan selamat dengan akses terhadap kepada kakitangan penyelidik yang diberi kuasa. Kerahsiaan peserta dikekalkan sepanjang kajian dan dalam semua penerbitan.



BAB IV

KEPUTUSAN

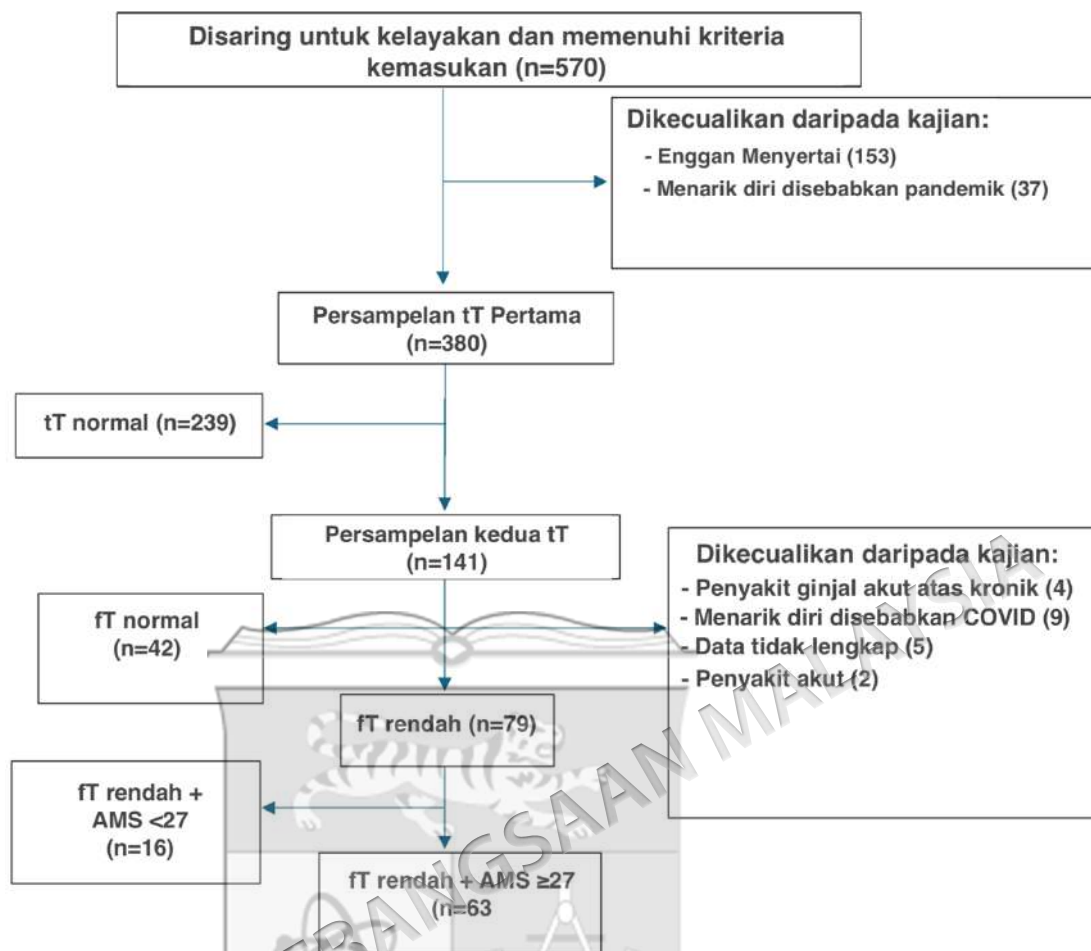
4.1 KELAZIMAN HIPOGONADISME DI KALANGAN LELAKI T2DM DI SEBUAH HOSPITAL TERTIER MALAYSIA: SUATU KAJIAN KERATAN RENTAS KOMPREHENSIF

4.1.1 Populasi kajian dan aliran peserta

Proses saringan komprehensif telah dijalankan dalam tempoh tiga tahun dari Januari 2019 hingga Disember 2021. Daripada 570 peserta lelaki T2DM yang pada mulanya disaring semasa lawatan klinik diabetes berkala mereka, 380 peserta memenuhi kriteria kemasukan dan kemudiannya direkrut ke dalam kajian.

Rajah 4-1 menunjukkan aliran peserta dalam protokol kajian ini yang sistematik dan ketat. Semasa fasa saringan biokimia awal, 141 peserta (39.7%) menunjukkan paras tT rendah (<12 nmol/L). Di kalangan 141 peserta dengan paras ttT rendah pada mulanya, 121 peserta (85.8%) kembali untuk pensampelan ulangan mandatori untuk mengukur serum tT, E2, LH, dan SHBG. Baki 20 peserta tidak dapat melengkapkan persampelan ulangan disebabkan oleh sama ada perintah sekatan pergerakan yang dikenakan semasa pandemik COVID-19, dikecualikan sebab penyakit buah pinggang kronik, pengumpulan data yang tidak lengkap ataupun menghadapi penyakit akut.

Mengikut protokol penilaian yang ditetapkan (termasuk ujian biokimia berulang dan penilaian gejala menggunakan soal selidik AMS), 63 peserta akhirnya memenuhi kriteria diagnostik yang ketat untuk hipogonadisme. Ini ialah populasi kajian akhir untuk penentuan kelaziman hipogonadisme.



Rajah 4-1. Carta alir menunjukkan proses rekrut peserta untuk fasa 1.

4.1.2 Ciri-ciri asas

Ciri-ciri asas populasi kajian dibentangkan dalam Jadual 4-1. Purata umur peserta ialah 56.8 ± 10.8 tahun. Kohort ini adalah kebanyakan dari etnik Melayu (54.4%) diikuti oleh Cina (30.3%), India (14.4%) dan etnik lain (15.2%), lantaran itu mencerminkan profil demografik berbilang kaum di Malaysia. Tempoh purata diabetes ialah 14.3 ± 9.3 tahun, dengan kebanyakan peserta mempunyai tempoh penyakit antara 1 hingga 35 tahun. Beban komorditi kardio-metabolik yang tinggi telah diperhatikan. Kebanyakan peserta (86.9%, n=313) mempunyai hipertensi, manakala 94.7% (n=341) mengalami dislipidemia. Penyakit arteri koronari yang disahkan dirakamkan dalam 23.9% (n=86) kohort, dan hampir separuh peserta (47.2%, n=170) mempunyai penyakit arteri periferi.

Purata BMI bagi populasi kajian ialah 29.1 ± 5.2 kg/m², dengan 83.1% (n=299) peserta diklasifikasikan sebagai terlebih berat badan atau obes (BMI ≥ 25 kg/m²).

Obesiti perut (WC > 94 cm) hadir dalam 69.7% (n=251) peserta yang menonjolkan kelaziman adipositi pusat yang tinggi dalam populasi ini.

Kawalan glisemik adalah suboptimum merentas kohort, dengan purata HbA1c sebanyak $8.4 \pm 1.97\%$. Majoriti peserta (85.0%, n=306) mempunyai paras HbA1c > 6.5%, menunjukkan kawalan diabetes yang lemah. Purata anggaran kadar penapisan glomerular (eGFR) ialah 74.6 ± 21.23 ml/min/1.73m², dengan 26.4% (n=95) mempunyai penyakit buah pinggang kronik tahap 3.

Profil lipid menunjukkan corak dislipidemia yang lazim dijumpai dalam T2DM, yakni dengan purata HDL-C 1.13 ± 0.259 mmol/L dan Tg sebanyak 1.68 ± 1.217 mmol/L. Indeks TyG, digunakan sebagai penanda pengganti untuk rintangan insulin, mempunyai nilai min 4.87 ± 0.373 mg²/dL², dengan 66.1% (n=238) melebihi ambang 4.68 mg²/dL² yang menunjukkan rintangan insulin yang bererti.

Komorbiditi kardiovaskular adalah lazim, dengan hipertensi hadir dalam 86.9% (n=313), dislipidemia dalam 94.7% (n=341), dan penyakit arteri koronari (CAD) dalam 23.9% (n=86) peserta. Penyakit arteri periferi telah didokumenkan dalam 47.2% (n=170), dan proteinuria hadir dalam 48.1% (n=173) kohort.

Jadual 4-1. Ciri-ciri demografik dan klinik mengikut status hipogonadisme (n=360).

Pembolehubah	Hipogonad (n=63)	Normogonad (n=297)	Jumlah (n=360)	Nilai-p (*Ujian T / **khi kuasa dua)
Demografik				
Umur (tahun), min $\pm$ SP	58.8 $\pm$ 9.92	56.4 $\pm$ 10.95	56.8 $\pm$ 10.80	*0.113
Kumpulan umur, n (%)				**0.606
18-24	0 (0)	4 (1.3)	4 (1.1)	
25-34	0 (0)	7 (2.4)	7 (1.9)	
35-44	9 (14.3)	39 (13.1)	48 (13.3)	
45-54	8 (12.7)	49 (16.5)	57 (15.8)	
55-64	25 (39.7)	118 (39.7)	143 (39.7)	
65-70	21 (33.3)	80 (26.9)	101 (28.1)	
Etnik, n (%)				**0.381
Melayu	36 (57.1)	160 (53.9)	196 (54.4)	
Cina	22 (34.9)	87 (29.3)	109 (30.3)	
India	5 (7.9)	47 (15.8)	52 (14.4)	
Lain-lain	0 (0)	3 (1.0)	3 (0.8)	

bersambung...

...sambungan

Ukuran Antropometrik				
Berat (kg), min ± SP	89.3 ± 18.00	81.9 ± 15.42	83.2 ± 16.12	* <i><0.001</i>
^a BMI (kgm ⁻²), min ± SP	31.4 ± 6.50	28.7 ± 4.69	29.1 ± 5.15	* <i><0.001</i>
^a BMI (kg/m ²), n (%)				** <i>0.036</i>
<25	5 (7.9)	56 (18.9)	61 (16.9)	
≥25	58 (92.1)	241 (81.1)	299 (83.1)	
^b WC (cm), min ± SP	106.6 ± 15.05	99.7 ± 11.51	100.9 ± 12.46	* <i><0.001</i>
^b WC, n (%)				** <i>0.006</i>
≤94 cm	10 (15.9)	99 (33.3)	109 (30.3)	
>94 cm	53 (84.1)	198 (66.7)	251 (69.7)	
Parameter Berkait Diabetes				
Tempoh diabetes (tahun), min ± SP	14.8 ± 10.51	14.2 ± 9.03	14.3 ± 9.29	* <i>0.649</i>
Tempoh diabetes, n (%)				** <i>0.402</i>
≤10 tahun	31 (49.2)	129 (43.4)	160 (44.4)	
>10 tahun	32 (50.8)	168 (56.6)	200 (55.6)	
HbA1c (%), min ± SP	8.5 ± 2.08	8.4 ± 1.95	8.4 ± 1.97	* <i>0.365</i>
Kumpulan HbA1c, n (%)				** <i>0.831</i>
≤ 6.5%	10 (17.9)	44 (14.8)	54 (15.0)	
> 6.5%	53 (84.1)	253 (85.2)	306 (85.0)	
Komorbiditi				
Hipertensi, n (%)				** <i>0.01</i>
Yes	61 (96.8)	252 (84.8)	313 (86.9)	
No	2 (3.2)	45 (15.2)	47 (13.1)	
Dislipidemia, n (%)				** <i>0.149</i>
Yes	62 (98.4)	341 (94.7)	279 (93.9)	
No	1 (1.6)	19 (5.3)	18 (6.1)	
Penyakit arteri koronari, n (%)				** <i>0.01</i>
Yes	23 (36.5)	63 (21.2)	86 (23.9)	
No	40 (63.5)	234 (78.8)	274 (76.1)	
Penyakit arteri periferi, n (%)				** <i>0.022</i>
Yes	38 (60.3)	132 (44.4)	170 (47.2)	
No	25 (39.7)	165 (55.6)	190 (52.8)	
Proteinuria, n (%)				** <i>0.190</i>
Yes	35 (55.6)	138 (46.5)	173 (48.1)	
No	28 (44.4)	159 (53.5)	187 (51.9)	

bersambung...

...sambungan

Peringkat penyakit ginjal kronik, n (%)				**0.879
Tahap 1	7 (25.0)	82 (27.6)	96 (26.7)	
Tahap 2	13 (46.4)	139 (46.8)	169 (46.9)	
Tahap 3	8 (28.6)	76 (25.6)	95 (26.4)	
^c eGFR (ml/min/1.73 m ²), min ± SP	71.6 ± 21.89	75.3 ± 21.07	74.6 ± 21.23	*0.106
^d ALT (IU/L), min ± SP	33.9 ± 19.1	32.1 ± 18.61	32.4 ± 18.70	*0.469
Profil Lipid				
^e HDL-C (mmol/L), min ± SP	1.03 ± 0.206	1.16 ± 0.264	1.13 ± 0.259	*<0.001
Non- ^e HDL-C (mmol/L), min ± SP	3.21 ± 0.984	3.44 ± 1.256	3.40 ± 1.214	*0.164
^g Tg (mmol/L), min ± SP	2.07 ± 1.802	1.59 ± 1.038	1.68 ± 1.217	*0.005
Indeks Obesiti				
Indeks ^h TyG (mg ² /dL ²), min ± SP	4.95 ± 0.417	4.85 ± 0.361	4.87 ± 0.373	*0.024
ⁱ VAI, min ± SP	2.87 ± 2.733	2.11 ± 1.990	2.24 ± 2.145	*0.012
^j LAP, min ± SP	82.5 ± 70.94	57.2 ± 47.59	61.4 ± 52.90	*<0.001
Parameter Hormon				
^k tT (nmol/L), min ± SP	8.45 ± 2.783	16.26 ± 4.426	14.90 ± 5.130	*<0.001

Semua data berterusan dipamerkan dalam format min ± sisihan piawai

^aBMI Jisim berat badan. ^bWC Keliling pinggang. ^ceGFR Anggaran Kadar Penapisan Glomerular

^dALT Alanine transaminase ^eHDL-C kolesterol lipoprotein berketumpatan tinggi

^gTg trigliserida ^hTyG trigliserida-glukosa

ⁱVAI indeks adipositi visceral. ^jLAP produk pengumpulan lipid ^ktT testosteron jumlah

4.1.3 Kelaziman hipogonadisme

a. Kelaziman keseluruhan

Hasil utama kajian ini menunjukkan bahawa kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM Malaysia ialah 17.5% (95% selang keyakinan: 0.139-0.218; n=63 daripada 360 peserta). Kelaziman ini ditentukan menggunakan kriteria diagnostik paling ketat yang ada, yang memerlukan kehadiran ketiga-tiga komponen: (1) paras tT rendah (<12 nmol/L), (2) paras cfT rendah (<0.255 nmol/L), dan (3) simptom yang

bererti secara klinikal seperti yang ditunjukkan oleh skor AMS ≥ 27 . Purata paras tT merentas keseluruhan kohort ialah 14.90 ± 5.130 nmol/L. Di kalangan lelaki hipogonadal, min tT adalah jauh lebih rendah pada 8.45 ± 2.65 nmol/L berbanding lelaki normogonadal pada 16.26 ± 4.426 nmol/L ($p < 0.001$), seperti ditunjukkan di Jadual 4-1.

b. Analisis kelaziman berstrata umur

Analisis berstrata umur, seperti yang ditunjukkan dalam Jadual 4-1 mendedahkan corak tersendiri dalam kejadian hipogonadisme merentas kumpulan umur yang berbeza. Paling bererti, terdapat peningkatan dramatik dalam kelaziman bermula pada usia 35 tahun, dengan 0% (0/11) di kalangan lelaki T2DM 18-34 tahun, 18.8% (9/48) 35-44 tahun, 14.0% (8/57) 45-54 tahun, dan 20.8% (21/101) antara 65-70 tahun.

Ketiadaan hipogonadisme dalam peserta di bawah umur 35 tahun, diikuti dengan lonjakan besar kepada 18.8% dalam kumpulan umur 35-44, mewakili ambang yang bererti secara klinikal yang memerlukan penyiasatan lanjut dan perhatian klinikal.

c. Taburan etnik hipogonadisme

Merujuk kepada Jadual 4-1, analisis berdasarkan etnik menunjukkan variasi dalam kadar kelaziman di kalangan kumpulan etnik utama Malaysia. Kelaziman yang tertinggi diperhatikan dalam peserta etnik Cina pada 20.2% (22/109), diikuti oleh etnik Melayu pada 18.4% (36/196), dan etnik India pada 9.6% (5/52). Walaubagaimana pun, perbezaan antara kumpulan etnik tidak bererti secara statistik ($p = 0.318$).

4.1.4 Perkaitan klinikal dan faktor risiko untuk hipogonadisme

a. Perkaitan antropometrik dan metabolik

Analisis perkaitan klinikal menggunakan ujian khi kuasa dua ujian T mendedahkan beberapa hubungan yang bererti antara hipogonadisme dan pelbagai parameter kesihatan. Peserta dengan hipogonadisme menunjukkan profil antropometrik dan metabolik yang berbeza dengan bererti berbanding peserta normogonad (Jadual 4-1).

i. Perbezaan antropometrik: berat, BMI dan WC adalah lebih tinggi dalam kumpulan hipogonad (89.3 ± 18.00 kg lwn. 81.9 ± 15.42 kg, $t(358) = -3.37$, $p < 0.001$, $d = 15.89$; 31.4 ± 6.50 kg/m² lwn. 28.7 ± 4.69 kg/m², $t(358) = -3.89$, $p < 0.001$, $d = 5.05$; 106.6 ± 15.05 cm lwn. 99.7 ± 11.51 cm, $t(358) = -4.07$, $p < 0.001$, $d = 12.20$).

ii. Perbezaan profil metabolik: Paras HDL-C adalah jauh lebih rendah dalam peserta hipogonad (1.03 ± 0.206 mmol/L berbanding 1.16 ± 0.264 mmol/L, $t(358) = 3.487$, $p < 0.001$, $d = 0.26$) tetapi paras Tg serum dan indeks TyG meningkat dengan bererti dalam kumpulan hipogonad (2.07 ± 1.802 mmol/L lwn. 1.59 ± 1.038 mmol/L, $t(358) = -2.93$, $p = 0.005$, $d = 1.21$); 4.95 ± 0.417 lwn. 4.85 ± 0.361 , $t(358) = -1.99$, $p < 0.024$, $d = 0.37$).

b. Perkaitan kardiovaskular dan komorbiditi

Kajian ini juga mengenal pasti beberapa perkaitan beerti antara hipogonadisme dan komorbiditi kardiovaskular. Obesiti pusat (WC > 94 cm), berat badan berlebihan/obesiti, hipertensi, penyakit arteri koronari dan penyakit arteri periferi masing-masing semuanya berkait dengan hipogonadisme (Ujian khi kuasa dua: $x^2 = 7.506$, $p = 0.006$; $x^2 = 9.002$, $p < 0.036$; $x^2 = 6.568$, $p = 0.010$; $x^2 = 6.688$, $p = 0.010$; $x^2 = 5.254$, $p = 0.022$).

4.1.5 Profil gejala dan penilaian fungsi seksual

a. Keputusan skala penuaan lelaki (AMS)

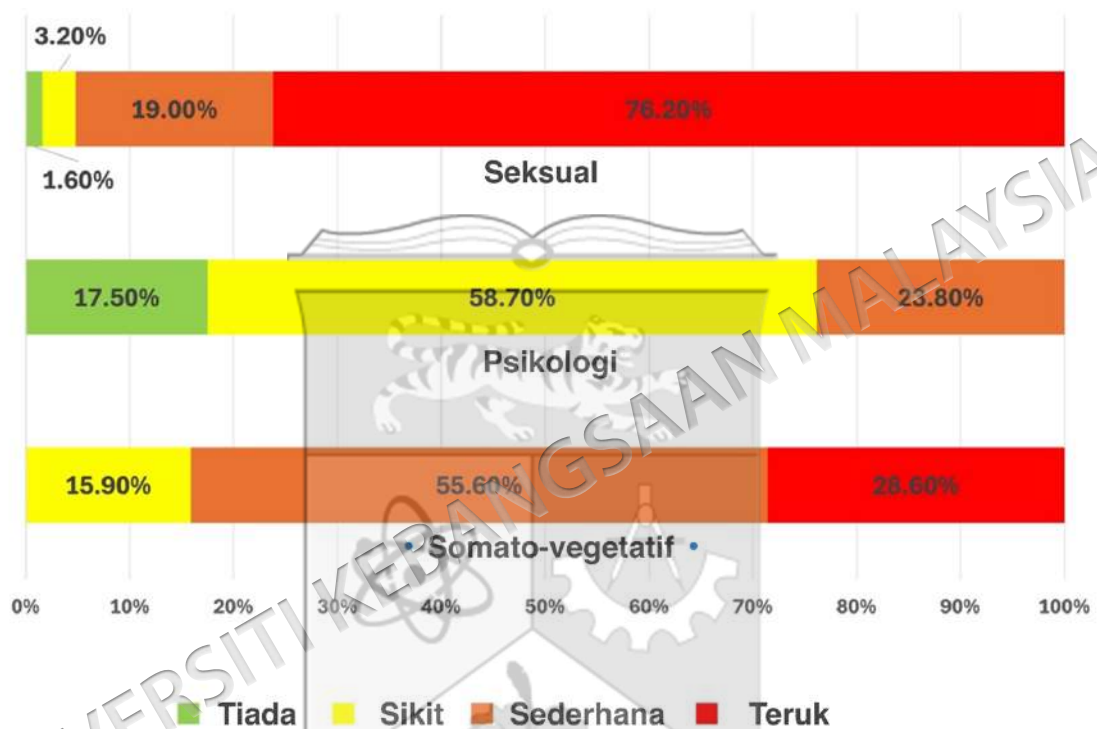
Penilaian gejala komprehensif menggunakan soal selidik AMS mendedahkan corak yang berbeza merentasi tiga domain gejala, seperti dalam Rajah 4-2.

i. Domain gejala seksual: disfungsi seksual hampir berlaku di kalangan kesemuanya peserta hipogonad, dengan 76.2% (48 daripada 63) melaporkan gejala seksual yang teruk.

ii. Domain gejala somato-vegetatif: majoriti responden hipogonad (84.2%; 53/63) mengalami gejala somato-vegetatif sederhana hingga teruk, termasuk pertumbuhan rambut muka dan badan yang berkurangan, perasaan letih secara fizikal

atau "kelesuan kerja", penurunan kekuatan dan daya tahan fizikal, serta gangguan tidur dan keletihan.

iii. Domain gejala psikologi: gejala psikologi secara amnya ringan hingga sederhana dalam keterukan (82.5%, 52/63) dan termasuklah peningkatan keresahan, cepat marah, gementar atau gugup, dan perasaan murung.

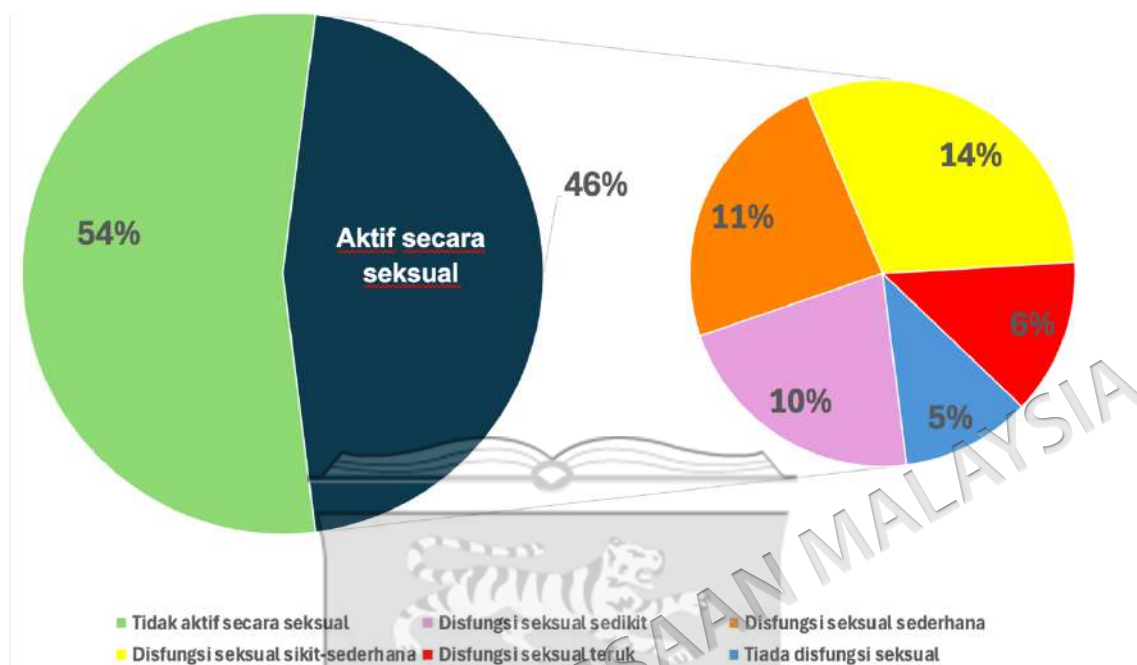


Rajah 4-2. Gejala hipogonadisme di kalangan lelaki diabetes mellitus jenis dua (T2DM) hipogonad (n=63).

b. Penilaian kegiatan seksual dan fungsi erektile

Mengikut Rajah 4-3, penilaian aktiviti dan fungsi seksual mendedahkan mengenai corak di mana hanya 46% (29 daripada 63) lelaki hipogonad dilaporkan aktif secara seksual, ditakrifkan sebagai melakukan hubungan seksual sekurang-kurangnya sekali dalam tempoh empat minggu sebelum penilaian. Skor IIEF-5 mendedahkan bahawa 6.3% (4/63) mengalami disfungsi erektile yang teruk, 25.4% (16/63) mengalami disfungsi erektile sedikit-sederhana hingga sederhana, 9.5% (6/63) mengalami disfungsi erektile sedikit dan 4.8% (3/63)% mempunyai fungsi erektile yang normal. Penemuan ini

menunjukkan bahawa kira-kira dua pertiga daripada lelaki T2DM hipogonadal aktif secara seksual mengalami disfungsi erektal yang sederhana hingga teruk.



Rajah 4-3. Disfungsi seksual di kalangan lelaki diabetes mellitus jenis dua (T2DM) hipogonad (n=63).

4.1.6 Klasifikasi subtip hipogonadisme

Antara 63 peserta yang didiagnosis dengan hipogonadisme, klasifikasi berdasarkan paras LH menunjukkan 55.6% (35/63) adalah hipo-H dan 44.4% (28/63) adalah hiper-H. Seperti yang ditunjukkan dalam Jadual 4-2 dan Jadual 4-3, kumpulan hiper-H mempunyai purata paras LH 14.10 ± 5.099 mIU/mL (julat: 8.7-25.2 mIU/mL) sementara purata LH kumpulan hipo-H 5.33 ± 1.776 mIU/mL (julat: 2.1-8.5 mIU/mL). Perbezaan yang sangat bererti ini juga mengesahkan kesahihan sistem pengelasan yang digunakan.

Dalam Jadual 4-3, nyata paras SHBG menunjukkan trend ke arah nilai yang lebih tinggi dalam kumpulan hiper-H (30.65 ± 10.484 nmol/L) berbanding kumpulan hipo-H (25.43 ± 10.627 nmol/L), walaupun perbezaan ini tidak mencapai keertian statistik ($p=0.056$). Paras E2 adalah serupa antara kumpulan (hiper-H: 30.62 ± 7.610 nmol/L lwn. hipo-H: 29.02 ± 2.647 nmol/L, $p=0.420$), menunjukkan bahawa aktiviti aromatase tidak dipengaruhi secara berbeza antara kedua-dua subtip hipogonadisme.

Perbandingan penyiasatan hormon seks dan simptom hipogonad dalam kalangan lelaki diabetes hipogonad (n=63).

Jadual 4-2. Ciri-ciri klinikal dan biokimia pesakit mengikut subtip hipogonadisme (n=360).

Pembolehubah	Jumlah (n=360)	Hiper-H (n=28)	Hipo-H (n=35)	Normogonad (n=297)	Nilai-p (*ANOVA/ **Ujian khi- kuasa dua)
Demografik					
Umur (tahun), min ± SP	56.8 ± 10.80	61.7 ± 7.07	58.7 ± 9.92	56.4 ± 10.95	*0.043
Kumpulan umur, n (%)					**0.620
18-24	4 (1.1)	0 (0)	0 (0)	4 (1.3)	
25-34	7 (1.9)	0 (0)	0 (0)	7 (2.4)	
35-44	48 (13.3)	1 (3.6)	8 (22.9)	39 (13.1)	
45-54	57 (15.8)	4 (14.3)	4 (11.4)	49 (16.5)	
55-64	143 (39.7)	11 (39.3)	14 (40.0)	118 (39.7)	
65-70	101 (28.1)	12 (42.9)	9 (25.7)	80 (26.9)	
Etnik, n (%)					**0.559
Melayu	196	14 (50.0)	22 (62.9)	160 (53.9)	
Cina	109	12 (42.9)	10 (28.6)	87 (29.3)	
India	52	2 (7.1)	3 (8.6)	47 (15.8)	
Lain-lain	3	0 (0)	0 (0)	3 (1.0)	
Ukuran Antropometrik					
Berat, (kg), min ± SP	83.2 ± 16.12	85.8 ± 13.84	89.3 ± 18.00	81.9 ± 15.42	*0.001
^a BMI, (kgm ⁻²), min ± SP	29.1 ± 5.15	29.8 ± 4.71	31.3 ± 6.50	28.7 ± 4.69	*<0.001
^a BMI (kgm ⁻²), n (%)					**0.089
<25	61 (16.9)	3 (10.7)	2 (5.7)	56 (18.9)	
≥25	299 (83.1)	25 (89.3)	33 (94.3)	241 (81.1)	
^b WC, (cm), min ± SP	100.9 ± 12.46	103.8 ± 11.84	106.6 ± 15.05	99.69 ± 11.51	*<0.001
^b WC, n (%)					**0.009
≤94 cm	109 (30.3)	7 (25.0)	3 (8.6)	99 (33.3)	
> 94 cm	251 (69.7)	21 (75.0)	32 (91.4)	198 (66.7)	

bersambung...

...sambungan

Parameter Berkait Diabetes					
Tempoh diabetes, (tahun), min $\pm$ SP	14.3 $\pm$ 9.29	16.3 $\pm$ 9.78	14.8 $\pm$ 10.51	14.2 $\pm$ 9.03	*0.457
Tempoh diabetes, n (%)					**0.467
≤ 10 years					
> 10 years	160 (44.4)	12 (42.9)	19 (54.3)	129 (43.4)	
	200 (55.6)	16 (57.1)	16 (45.7)	168 (56.6)	
Kumpulan HbA1c, n(%)					**0.840
$\leq 6.5\%$	54 (15.0)	5 (17.9)	5 (14.3)	44 (14.8)	
$> 6.5\%$	306 (85.0)	23 (82.1)	30 (85.7)	253 (85.2)	
Komorbiditi					
Hipertensi, n (%)					**0.024
Yes	313 (86.9)	28 (100)	33 (94.3)	252 (84.8)	
No	47 (13.1)	0 (0)	2 (5.7)	45 (15.2)	
Dislipidaemia, n (%)					**0.500
Yes	341 (94.7)	28 (100)	34 (97.1)	279 (93.9)	
No	19 (5.3)	0 (0)	1 (2.9)	18 (6.1)	
Penyakit arteri koronari, n (%)					**0.009
Yes	86 (23.9)	13 (46.4)	10 (28.6)	63 (21.2)	
No	274 (76.1)	15 (53.6)	25 (71.4)	234 (78.8)	
Kegagalan jantung, n (%)					**0.388
Yes	5 (1.4)	1 (3.6)	0 (0)	4 (1.3)	
No	355 (98.6)	27 (96.4)	35 (100)	293 (98.7)	
Penyakit arteri periferi, n (%)					**0.065
Yes	170 (47.2)	16 (57.1)	22 (62.9)	132 (44.4)	
No	190 (52.8)	12 (42.9)	13 (37.1)	165 (55.6)	
Merokok, n (%)					**0.378
Yes	91 (25.3)	4 (14.3)	9 (25.7)	78 (26.3)	
No	269 (74.7)	24 (85.7)	26 (74.3)	219 (73.7)	
Penyakit ginjal kronik, n (%)					**0.879
Tahap 1	96 (26.7)	7 (25.0)	7 (20.0)	82 (27.6)	
Tahap 2	169 (46.9)	13 (46.4)	17 (28.6)	139 (46.8)	
Tahap 3	95 (26.4)	8 (28.6)	11 (31.4)	76 (25.6)	
Proteinuria, n (%)					**0.412
Yes	173 (48.1)	16 (57.1)	19 (54.3)	138 (46.5)	
No	187 (51.9)	12 (42.9)	16 (45.7)	159 (53.5)	

bersambung...

...sambungan

^c eGFR, (ml/min/1.73 m ²), min ± SP	74.6 ± 21.23	71.3 ± 22.46	71.6 ± 21.89	75.28 ± 21.07	*0.456
^d ALT, (IU/L), min ± SP	32.4 ± 18.70	26.4 ± 11.01	33.9 ± 19.16	32.1 ± 18.61	*0.013

Profil Lipid

^e HDL-C ^c , (mmol/L), min ± SP	1.13 ± 0.259	1.05 ± 0.221	1.03 ± 0.206	1.16 ± 0.264	*0.002
Non- ^f HDL-C ^c , (mmol/L), min ± SP	3.40 ± 1.214	3.13 ± 0.952	3.21 ± 0.984	3.44 ± 1.256	*0.343
^g Tg, (mmol/L), min ± SP	1.68 ± 1.217	2.00 ± 1.630	2.07 ± 1.802	1.59 ± 1.038	*0.018

Penanda Sindrom Metabolik

Indeks ^h TyG, (mg ² /dL ²), min ± SP	4.87 ± 0.373	4.95 ± 0.441	4.95 ± 0.417	4.85 ± 0.361	*0.0488
^h TyG ^c , n(%)					**0.755
>4.68 mg ² /dL ²	238 (66.1)	19 (67.9)	25 (71.4)	194 (65.3)	
≤4.68 mg ² /dL ²	122 (33.9)	9 (32.1)	10 (28.6)	103 (34.7)	

Parameter Hormon

ⁱ tT, (nmol/L), min ± SP	14.90 ± 5.130	9.09 ± 2.863	7.94 ± 2.647	16.26 ± 4.426	*<0.001
-------------------------------------	---------------	--------------	--------------	---------------	---------

Semua data berterusan dipamerkan dalam format min ± sisihan piawai

^aBMI Jisim berat badan. ^bWC Keliling pinggang. ^ceGFR Anggaran Kadar Penapisan Glomerular

^dALT Alanine transaminase ^eHDL-C kolesterol lipoprotein berketumpatan tinggi

^fLDL-C kolesterol lipoprotein berketumpatan rendah ^gTg trigliserida ^hTyG trigliserida-glukosa

ⁱtT testosteron jumlah

4.1.7 Analisis perbandingan di antara kumpulan dikaji

Rajah 4-4 dan Rajah 4-5 menunjukkan masing-masing peratus subtipe hipogonadisme mengikut kumpulan umur, serta perbezaan bererti min umur, berat, BMI, WC, serum HDL-C, serum Tg, serum ALT dan serum tT di antara ketiga-tiga kumpulan.

Jadual 4-3. Perbandingan keputusan hormon seks dan gejala di antara lelaki diabetes mellitus jenis kedua (T2DM) hipogonad (n=63).

Pembolehubah	Hiper-H(n=28)	Hipo-H (n=35)	Nilai-p (ujian-T)
^a cfT, nmol/L	9.09±2.863	7.94±2.647	0.106
^b SHBG, nmol/L	30.65±10.484	25.43±10.627	0.056
^c E2, nmol/L	30.62±7.610	29.02±2.647	0.420
^d LH, mIU/L	14.10±5.099	5.33±1.776	<0.001
Skor ^e AMS	39.46±8.103	38.43±9.796	0.655
Skor ^f IIEF-5	6.25±6.363	8.11±7.024	0.280

Semua data berterusan dipamerkan dalam format min ± sisihan piawai

^acfT testosteron bebas terkira ^bSHBG globulin pengikat hormon seks. ^cE2 estradiol

^dLH hormon lutein ^eAMS skala penuaan lelaki ^fIIEF-5 indeks fungsi erektile antarabangsa

a. Corak berkait umur

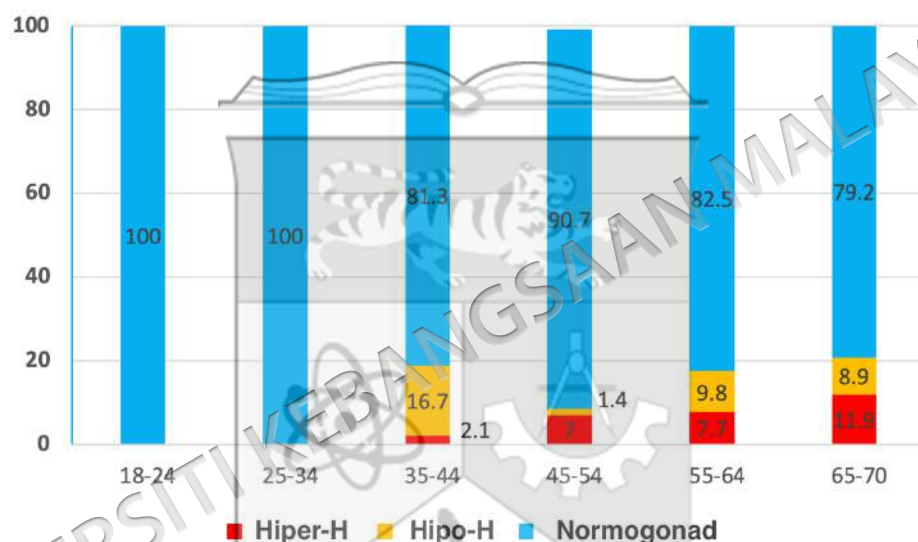
Analisis statistik mendedahkan perbezaan umur yang bererti merentas ketiga-tiga kumpulan ($F(2, 357) = 3.172$, $p=0.043$, $\eta^2 = .017$). Umur lelaki hiper-H adalah jauh lebih tinggi, dengan umur purata 61.7 tahun, berbanding mereka yang mempunyai paras T normal (min umur 56.4 tahun) ($p=0.043$), dengan peningkatan yang stabil dalam kekerapan hiper-H dan umur. Kumpulan hipo-H manakala mempunyai umur purata 58.7 ± 9.92 tahun.

Perbandingan berpasangan post-hoc menunjukkan bahawa kumpulan hiper-H adalah jauh lebih tua daripada kumpulan normogonad (perbezaan min: 3.0 tahun, $p=0.034$), manakala perbezaan antara kumpulan hipo-H dan normogonad tidak mencapai keertian statistik (perbezaan min: 2.3 tahun, $p=0.186$).

Analisis taburan umur mendedahkan corak yang berbeza merentasi kumpulan umur. Di antara lelaki T2DM berumur 65-70 tahun, hiper-H adalah paling prevalen (11.9%), diikuti oleh hipo-H (8.9%) dengan majoriti adalah normogonad (79.2%). Sebaliknya, dalam kumpulan umur 35-44 tahun yang lebih muda, hipo-H adalah lebih lazim (16.7%) berbanding hiper-H (2.1%).

b. Perbezaan antropometrik

Terdapat perbezaan bererti yang diperhatikan dalam BMI merentas 3 kumpulan ($F(2, 357) = 9.909$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.053$), di mana kumpulan hipo-H mempunyai min BMI tertinggi pada 31.3 ± 6.50 kg/m², diikuti oleh kumpulan hiper-H sebanyak 29.8 ± 4.71 kg/m², dan kumpulan normogonad 28.69 ± 4 kg. Kumpulan Hipo-H menunjukkan BMI yang jauh lebih tinggi berbanding kumpulan normogonad (perbezaan min: 2.6 kg/m², $p < 0.001$), manakala perbezaan antara kumpulan Hiper-H dan normogonad kurang bererti (perbezaan min: 1.1 kg/m², $p = 0.254$).



Rajah 4-4. Carta bar menunjukkan peratus subtip hipogonadisme mengikut kumpulan umur ($n=360$).

Pengukuran WC juga menunjukkan corak yang sama ($F(2, 357) = 9.554$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.051$), di mana kumpulan hipo-H mempunyai min WC yang paling tinggi iaitu 106.6 ± 15.05 cm, diikuti oleh kumpulan hiper-H 103.8 ± 11.84 cm, dan kumpulan normogonad 99.69 ± 11.51 cm. Analisis kategori WC (> 94 cm) mendedahkan bahawa 91.4% daripada kumpulan hipo-H melebihi ambang ini berbanding dengan 75.0% dalam kumpulan hiper-H dan 66.7% dalam kumpulan normogonad ($\chi^2 = 9.39$, $p = 0.009$).

c. Pembandingan profil metabolik

Perbezaan bererti diperhatikan dalam paras HDL-C ($F(2, 357) = 6.146, p=0.02, \eta^2 = 0.033$) dengan kumpulan normogonad menunjukkan purata paras HDL-C 1.16 ± 0.264 mmol/L, diikuti oleh kumpulan hiper-H sebanyak 1.05 ± 0.221 mmol/L, dan kumpulan Hipo-H 1.03 ± 0.206 . Kedua-dua kumpulan hipogonadisme menunjukkan HDL-C yang jauh lebih rendah berbanding lelaki normogonad, dengan kumpulan hipo-H menunjukkan pengurangan yang paling bererti (perbezaan min: -0.13 mmol/L, $p=0.001$).

Sebaliknya, paras Tg berbeza dengan bererti di antara 3 kumpulan ($F(2, 357) = 5.918, p=0.018, \eta^2 = 0.022$), dengan hipo-H menunjukkan paras purata Tg 2.07 ± 1.802 mmol/L, kumpulan hiper-H 2.00 ± 1.630 mmol/L, dan kumpulan normogonad 1.59 ± 0.8 mmol/L.

d. Penilaian rintangan insulin

Indeks TyG digunakan sebagai penanda pengganti untuk rintangan insulin dan ianya menunjukkan perbezaan bererti yang sedikit ($F(2, 357) = 1.967, p=0.048, \eta^2 = 0.011$). Kumpulan hipo-H mempunyai indeks TyG setinggi 4.95 ± 0.417 mg^2/dL^2 , diikuti oleh kumpulan hiper-H (4.95 ± 0.441 mg^2/dL^2), dan kumpulan normogonad 4.85 ± 0.361 mg^2/dL^2 .

e. Penanda fungsi hati

Paras ALT menunjukkan variasi yang bererti ($F(2, 357) = 4.408, p=0.013, \eta^2 = 0.024$) dalam ketiga-tiga kumpulan. Purata paras ALT bagi kumpulan hipo-H adalah 33.9 ± 19.16 IU/L, diikuti oleh kumpulan normogonad (32.1 ± 18.61 IU/L), dan kumpulan hiper-H (26.4 ± 11.01 IU/L).

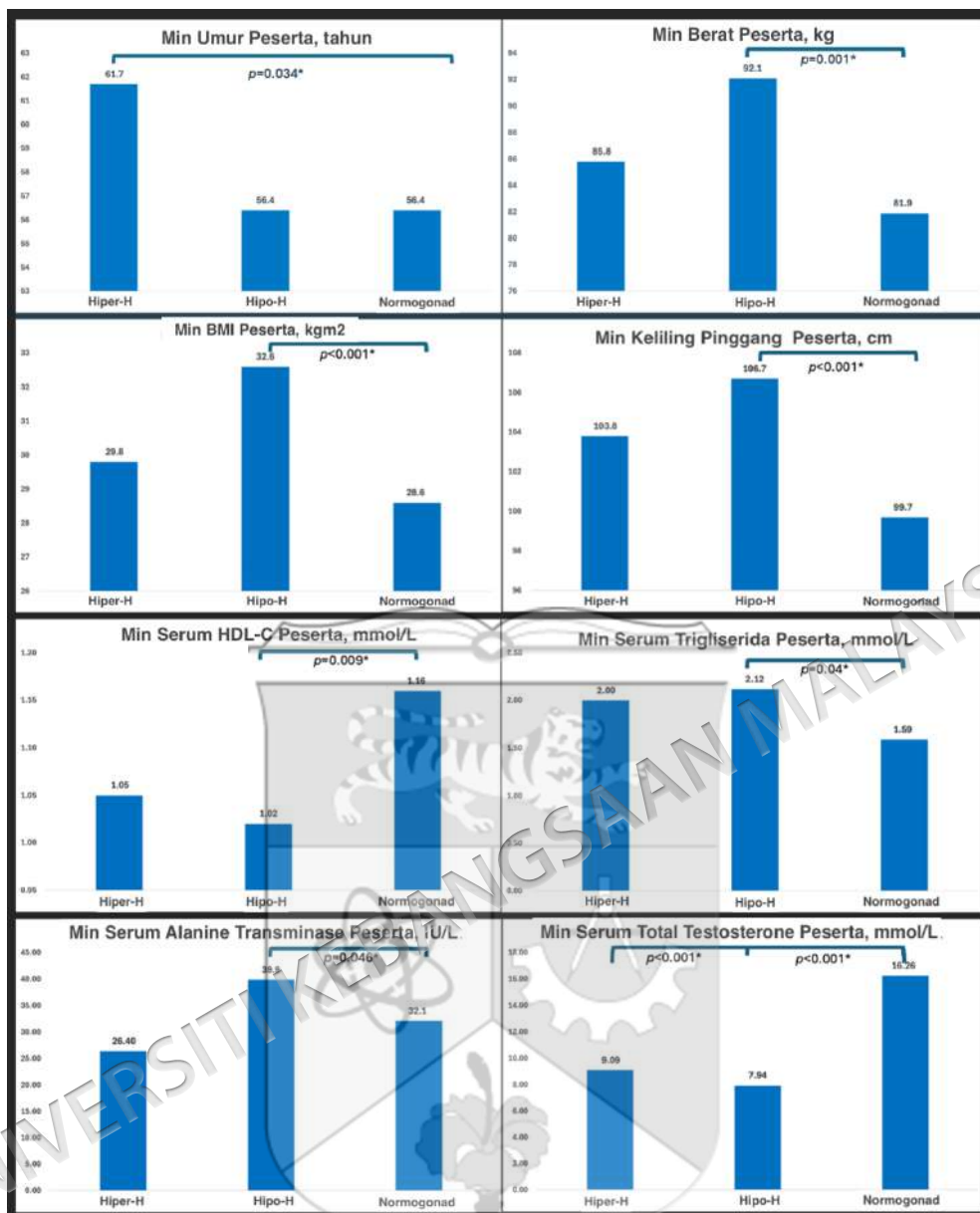
f. Analisis komorbiditi

Kelaziman penyakit arteri koronari berbeza dengan bererti antara 3 kumpulan ($\chi^2 = 9.54, p=0.009$). Kumpulan hiper-H mempunyai kelaziman yang lebih tinggi sebanyak 46.4% ($n=13/28$), berbanding kumpulan hipo-H pada 28.6% ($n=10/35$), dan kumpulan

normogonad 21.2% (n=63/297). Ini menunjukkan bahawa kumpulan hiper-H menunjukkan lebih daripada dua kali ganda risiko CAD berbanding lelaki normogonad (OR = 2.19, 95% CI: 1.05-4.56, p=0.037). Semua kumpulan hiper-H (28/28) mempunyai hipertensi, berbanding 94.3% dalam kumpulan hipo-H dan 84.8% dalam kumpulan normogonadal ($\chi^2 = 7.12$, p=0.024).

Penyakit arteri periferi menunjukkan trend ke arah kelaziman yang lebih tinggi dalam kumpulan hipogonadisme, dengan 62.9% (n=22/35) dalam kumpulan hipo-H, 57.1% (n=16/28) dalam kumpulan hiper-H, dan 44.4% (n=132/297) dalam kumpulan normogonad.





Rajah 4-5. Carta bar menunjukkan perbezaan bererti min umur, berat, indeks jisim badan (BMI), keliling pinggang (WC), serum kolesterol berketumpatan tinggi (HDL-C), serum trigliserida (Tg), serum alanin transaminase (ALT) dan serum testosteron jumlah (tT) di antara ketiga-tiga kumpulan (n=360).

g. Penilaian gejala

Walaupun menjadi sebahagian daripada kriteria diagnostik, skor AMS tidak menunjukkan perbezaan yang bererti antara subtip hipogonadisme (kumpulan hiper-H 39.46 ± 8.103 lwn. kumpulan hipo-H 38.43 ± 9.796 , $p=0.655$). Kedua-dua kumpulan

menunjukkan simptom hipogonad sederhana hingga teruk, dengan markah melebihi ambang diagnostik 27.

Skor IIEF-5 juga terjejas merentas subtip hipogonadisme (kumpulan Hiper-H 6.25 ± 6.363 lwn. kumpulan hipo-H 8.11 ± 7.024 ; $p=0.280$). Kedua-dua kumpulan ini menunjukkan disfungsi erektal yang teruk (skor <8), tanpa perbezaan yang bererti dalam fungsi seksual antara subtip hipogonadisme.

4.1.8 Permodelan ramalan hipogonadisme

a. Analisis univariat

Pengiraan awal melalui regresi logistik univariat dalam Jadual 4-4 telah mengenal pasti beberapa peramal beerti hipogonadisme.

i. Peramal antropometrik bererti:

- a. Berat (OR = 1.026, 95% CI: 1.010-1.043, $p=0.001$)
- b. BMI (OR = 1.099, 95% CI: 1.042-1.154, $p<0.001$)
- c. WC (OR = 1.042, 95% CI: 1.020-1.065, $p<0.001$)

ii. Peramal komorbiditi bererti:

- a. Hipertensi (OR = 5.446, 95% CI: 1.286-23.073, $p=0.021$)
- b. Penyakit arteri koronari (OR = 2.136, 95% CI: 1.192-3.828, $p=0.011$)
- c. Penyakit arteri periferi (OR = 1.900, 95% CI: 1.092-3.307, $p=0.023$)

iii. Peramal biokimia bererti:

- a. HDL-C (pelindung) (OR = 0.117, 95% CI: 0.032-0.400, $p=0.001$)
- b. Tg (OR = 1.285, 95% CI: 1.064-1.552, $p=0.009$)
- c. Indeks TyG (OR = 2.038, 95% CI: 1.002-4.144, $p=0.049$)

b. Analisis multivariat

Seperti ditunjukkan dalam Jadual 4-4, model regresi logistik multivariate terakhir, selepas pelarasan untuk kemungkinan pengacau dan penghapusan pembolehubah tidak bererti, mengenal pasti empat peramal bebas hipogonadisme (Cox & Snell $R^2 = 0.124$; Nagelkerke $R^2 = 0.206$; ujian kebaikan-kesesuaian Hosmer-Lemeshow: $\chi^2 = 6.84$, $p = 0.5544$)

Peramal bebas yang dikenal pasti disertakan, seperti yang ditunjukkan dalam Rajah 4-6:

- a. Umur (OR terlaras = 1.043, 95% CI: 1.003-1.085, $p=0.035$), di mana setiap tambahan tahun umur meningkatkan kemungkinan hipogonadisme sebanyak 4.3%.
- b. BMI (OR terlaras = 1.108, 95% CI: 1.045-1.174, $p=0.001$), di mana setiap peningkatan unit dalam BMI meningkatkan kemungkinan hipogonadisme sebanyak 10.8%.
- c. Penyakit arteri koronari (OR terlaras = 2.096, 95% CI: 1.090-4.030, $p=0.027$), di mana kehadiran penyakit arteri koronari menggandakan kemungkinan hipogonadisme.

Jadual 4-4. Analisis regresi logistik univariat and multivariat untuk pembolehubah-pembolehubah bebas.

	Nisbah Odds	95% CI	Nilai- <i>p</i>	Nisbah Odds Terlaras	95% CI	Nilai- <i>p</i>
Umur	1.023	0.995-1.051	0.114	1.043	1.003 – 1.085	0.035
Berat	1.026	1.010-1.043	0.001			
*Dikecualikan (kolineariti dengan ^a BMI)						
^a BMI	1.099	1.042-1.154	<0.001	1.108	1.045 – 1.174	0.001
^b WC	1.042	1.020-1.065	<0.001			
Hipertensi						
Ya	5.446	1.286-23.073	0.021	3.194	0.714 – 14.279	0.129
Tidak	1					
Dislipidaemia						
* Dikecualikan (kolineariti dengan ^c HDL-C, ^d Tg)						
Ya	4.000	0.524-30.529	0.181			
Tidak	1					
Penyakit arteri koronari						
Ya	2.136	1.192-3.828	0.011	2.096	1.090 – 4.030	0.027
Tidak	1					
Penyakit arteri periferi						
Ya	1.900	1.092-3.307	0.023	1.741	0.917 – 3.304	0.090
Tidak	1					

bersambung...

...sambungan

Proteinuria

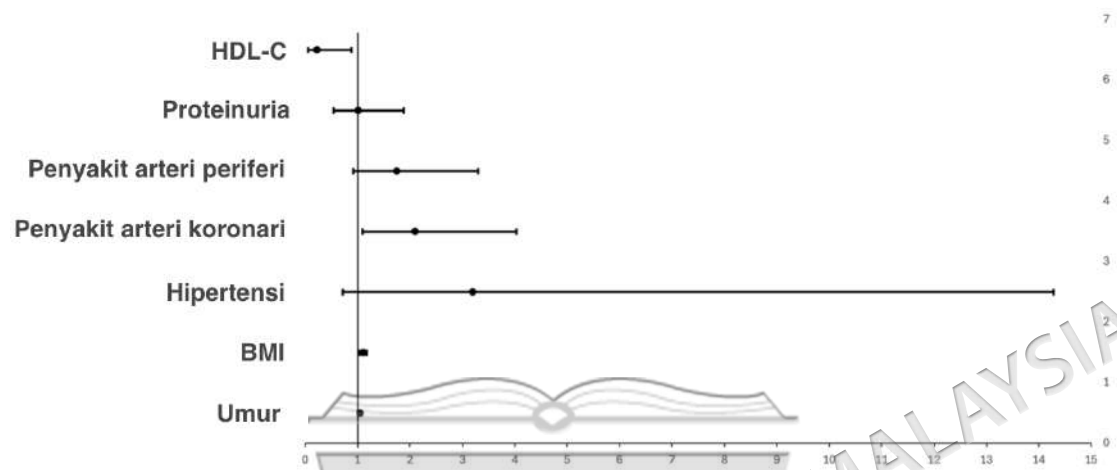
Ya	1.440	0.834-2.488	0.191	1.010	0.542 – 1.882	0.974
Tidak	1					
^c HDL-C	0.117	0.032-0.400	0.001	0.224	0.057 – 0.885	0.033
Non- ^c HDL-C	1.188	0.932-1.512	0.165			
* Dikecualikan (kolineariti dengan HDL-C)						
^d Tg	1.285	1.064-1.552	0.009			
*Dikecualikan (kolineariti dengan ^c HDL-C)						
eTyG Index	2.038	1.002-4.144	0.049			
* Dikecualikan (kolineariti dengan ^c HDL-C)						

Cox & Snell r^2 0.124 Nagelkerke r^2 0.206

^aBMI Jisim berat badan. ^bWC Keliling pinggang. ^cHDL-C kolesterol lipoprotein berketumpatan tinggi ^dTg trigliserida

^eTyG trigliserida-glukosa

HDL-C (OR terlaras = 0.224, 95% CI: 0.057-0.885, $p=0.033$), di mana sebaliknya setiap peningkatan mmol/L dalam HDL-C mengurangkan kemungkinan hipogonadisme sebanyak 77.6%.



Rajah 4-6. Plot Forest menunjukkan faktor peramal bagi hipogonadisme di kalangan lelaki diabetes mellitus jenis dua (T2DM) ($n=360$).

c. Pengesahan model dan utiliti klinikal

Model akhir menunjukkan kemampuan diskriminasi yang mencukupi dengan statistic-c 0.724 (95% CI: 0.659-0.789), menunjukkan ketepatan ramalan yang baik. Pengesahan silang menggunakan pensampelan semula bootstrap ($n=1000$) menunjukkan prestasi yang stabil dengan keyakinan minimum (0.012).

Berdasarkan model, peserta boleh dibahagikan kepada kategori risiko:

- i. Risiko rendah (kebarangkalian diramalkan <10%): Umur <50 tahun, BMI <25 kg/m², tiada CAD, HDL-C >1.4 mmol/L
- ii. Risiko sederhana (kebarangkalian diramalkan 10-30%): Faktor risiko bercampur
- iii. Risiko tinggi (kebarangkalian diramalkan >30%): Umur >60 tahun, BMI >30 kg/m², kehadiran CAD, HDL-C <1.0 mmol/L

4.1.9 Analisis kuasa statistik pasca hoc

a. Kuasa statistik dicapai untuk perbandingan utama

Jadual 4-5 menunjukkan rumusan analisis kuasa statistik pasca hoc untuk pembezaan pembolehubah di antara kumpulan-kumpulan. Pengiraan kuasa statistik pasca hoc menggunakan G*Power 3.1.9.7 menunjukkan kuasa statistik yang mencukupi untuk perbezaan umur (kuasa statistik = 0.89), perbezaan HDL-C (kuasa statistik = 0.87), dan perkaitan CAD (kuasa statistik = 0.82), serta kuasa statistik yang sangat baik untuk perbezaan BMI (0.95) untuk perbandingan antara kumpulan hipogonadisme.

Antara subtip hipogonadisme, terdapat kuasa statistik yang tidak mencukupi untuk perbezaan umur (kuasa statistik = 0.52), perbezaan BMI (kuasa statistik = 0.58) dan parameter biokimia lain (0.35-0.65). Oleh itu, tafsiran untuk analisis subtip hipogonadisme harus ditafsirkan sebagai penerokaan awal.

Jadual 4-5. Rumusan analisis kuasa statistik pasca hoc untuk pembezaan pembolehubah di antara kumpulan.

Perbandingan	Pembolehubah	Saiz kesan (d)	Kuasa statistik diperhatikan	Interpretasi
Hiper-H lwn. Normogonad	Umur	0.59	89.7%	Memadai
Hipo-H lwn. Normogonad	^a BMI	0.45	83.6%	Memadai
Hipo-H lwn. Normogonad	^b TyG	0.26	42.3%	Tidak memadai
Hipo-H lwn. Normogonad	^c WC	0.52	89.6%	Memadai
Hipo-H lwn. Normogonad	^b TyG	0.26	42.3%	Tidak memadai
Hipo-H lwn. Normogonad	^d Tg	0.34	60.0%	Tidak memadai
Hipo-H lwn. Normogonad	^c HDL-C	0.60	95.6%	Memadai
Hiper-H lwn. Hipo-H	Umur	0.62	74.4%	Sederhana
Hiper-H lwn. Hipo-H	^a BMI	0.27	38.8%	Tidak memadai
Hiper-H lwn. Hipo-H	^c WC	0.21	20.4%	Tidak memadai
Hiper-H lwn. Hipo-H	^b TyG	0	5.0%	Tidak memadai
Hiper-H lwn. Hipo-H	^d Tg	0.02	5.9%	Tidak memadai
Hiper-H lwn. Hipo-H	^c HDL-C	0.10	10.5%	Tidak memadai

^aBMI Jisim berat badan. ^bTyG trigliserida-glukosa. ^cWC Keliling pinggang. ^dTg trigliserida
^cHDL-C kolesterol lipoprotein berketumpatan tinggi

4.1.10 Analisis subkumpulan

a. Analisis berstrata umur

Seperti yang tertera di Jadual 4-6, lelaki T2DM yang lebih muda berumur <55 tahun (n=116) mempunyai kelaziman hipogonadisme yang lebih rendah sebanyak 14.7% (n=17) dengan kebanyakannya subtip hipo-H (70.6%, n=12/17) dan mempunyai perkaitan yang kuat dengan obesiti (OR = 2.84, p=0.012). T2DM yang lebih muda mempunyai BMI terendah dan paras HDL-C tertinggi, dengan kelaziman CAD minimum (9.1%). Tiada kes hipogonadisme yang diperhatikan dalam kohort ini, menunjukkan lelaki T2DM berumur <35 adalah fenotip metabolik berisiko rendah. Walau bagaimanapun, beban BMI ditetapkan lebih awal dan dikekalkan sepanjang usia.

Beban CAD juga meningkat secara beransur-ansur daripada 3% (18-34 tahun) kepada 32.7% (65-70 tahun), dengan kenaikan paling mendadak antara 35-55 dan 45-54 tahun, menunjukkan peningkatan hampir 6 kali ganda daripada pra-35 kepada selepas 65 tahun. Paras HDL-C jauh lebih rendah dalam kumpulan 18-34- dan 35-44-tahun, menunjukkan beban sindrom metabolik yang tinggi. Walau bagaimanapun, dengan terdapat penurunan paras HDL-C yang konsisten dari 45 tahun dan sejajar dengan peningkatan kelaziman CAD yang stabil.

Sebaliknya, lelaki T2DM yang lebih tua berumur ≥ 55 tahun (n=244) mempunyai kelaziman hipogonadisme sebanyak 18.9% (n=46) dengan taburan subtip yang lebih seimbang sebanyak 50% untuk kedua-dua hiper-H dan hipo-H. Manifestasi yang bergantung pada usia ini menunjukkan bahawa hipogonadisme, yang tidak hadir dalam > 35 tahun, terdapat dalam semua kumpulan yang lebih tua, dengan kejadian meningkat secara beransur-ansur dengan usia yang semakin meningkat.

b. Analisis berstrata BMI

Lelaki T2DM yang mempunyai BMI normal sehingga berat badan berlebihan (BMI <30 kg/m², n=206) menunjukkan kelaziman hipogonadisme sebanyak 12.6% (n=26) dengan dominasi hiper-H (61.5%). Ini menunjukkan bahawa hipogonadisme berkait usia lebih bererti pada lelaki T2DM dengan BMI normal kepada berat badan berlebihan.

Sebaliknya, dalam kalangan lelaki obes ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, $n=154$) lelaki T2DM, prevalens hipogonadisme ialah 24.0% ($n=37$) dengan dominasi hipo-H (64.9%).

Jadual 4-6. Taburan faktor risiko merentas kumpulan umur dengan penekanan kepada ambang umur 35 tahun ($n=360$).

Kumpulan umur	n (%)	^a BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	^a BMI (min $\pm$ SP)	Penyakit arteri koronari	^b HDL-C (mmol/L)	Kelaziman hipogonadisme
18-34	11 (3.1)	11 (100.0%)	25.9 ± 4.8	0 (0%)	1.05 ± 0.203	0%
35-44	48 (13.3)	44 (91.7%)	31.5 ± 7.15	3 (6.3%)	1.09 ± 0.254	18.8%
45-54	57 (15.8)	46 (80.7%)	29.8 ± 5.22	11 (19.3%)	1.17 ± 0.255	14.0%
55-64	143 (39.7)	118 (82.5%)	28.6 ± 4.69	39 (27.3%)	1.15 ± 0.255	17.5%
65-70	101 (28.1)	80 (79.2)	27.9 ± 4.03	33 (32.7%)	1.12 ± 0.273	20.8%

^aBMI Jisim berat badan. ^bHDL-C kolesterol lipoprotein berketumpatan tinggi

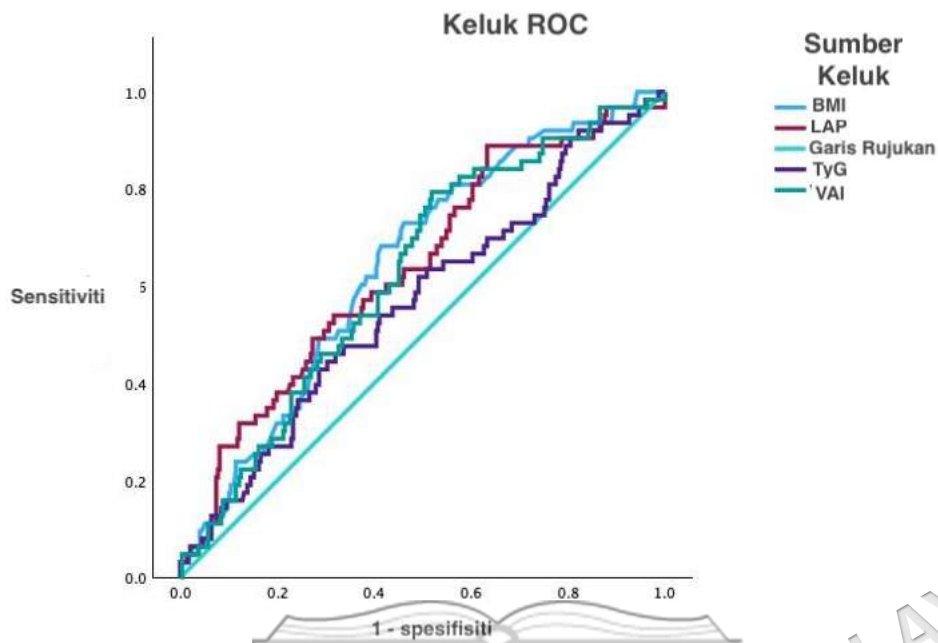
c. Analisis tempoh diabetes

Kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM dengan jangka masa pendek diabetes (<10 tahun, $n=160$) hanya 19.4%, berbanding tempoh panjang (≥ 10 tahun, $n=200$) sebanyak 16.0% ($n=32$). Ini menunjukkan bahawa hipogonadisme tidak banyak dikaitkan dengan tempoh diabetes ($p=0.467$).

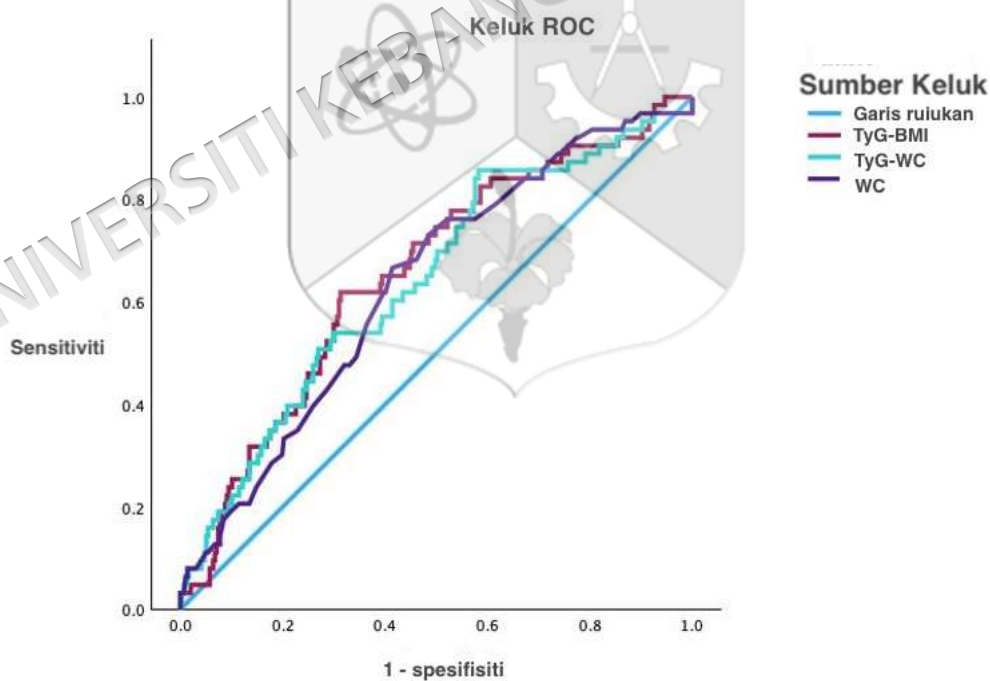
4.1.11 Prestasi diagnostik indeks obesiti-lipid

a. Analisis keluk ciri operasi penerima (ROC)

Analisis keluk ROC menunjukkan pelbagai keupayaan ramalan merentas indeks, seperti dalam Jadual 4-7. Semua indeks kecuali TyG menunjukkan keupayaan diskriminasi yang bererti secara statistik ($p < 0.001$), manakala TyG sahaja tidak bererti ($p = 0.098$). Rajah 4-7 dan Rajah 4-8 menunjukkan keluk ROC untuk semua pembolehubah yang diuji.



Rajah 4-7. Keluk ciri penerima operasi (ROC) untuk indeks jisim badan (BMI), produk pengumpulan lipid (LAP), trigliserida-glukosa (TyG), indeks adipositi visceral (VAI).



Rajah 4-8. Keluk ciri penerima operasi (ROC) untuk keliling pinggang (WC), trigliserida-glukosa-indeks jisim badan (TyG-BMI), trigliserida-glukosa-keliling pinggang (TyG-WC).

Indeks Prestasi Terbaik:

- TyG-BMI: AUC 0.654 (95% CI: 0.580-0.728), potongan optimum 273.1
- TyG-WC: AUC 0.639 (95% CI: 0.563-0.715), potongan optimum 956.2
- LAP: AUC 0.639 (95% CI: 0.563-0.714), potongan optimum 34.8

Indeks Antropometrik Tradisional:

- BMI: AUC 0.644 (95% CI: 0.573-0.715), potongan optimum 28.8 kg/m²
- WC: AUC 0.634 (95% CI: 0.560-0.707), potongan optimum 100.5 cm

Indeks Metabolik Individu:

- VAI: AUC 0.627 (95% CI: 0.563-0.714), potongan optimum 1.5
- TyG: AUC 0.567 (95% CI: 0.488-0.646), potongan optimum 9.2

b. Analisis spesifisiti dan sensitiviti

TyG-BMI menunjukkan prestasi paling seimbang dengan sensitiviti 61.9%, kekhususan 68.7%, indeks J-Youden 0.306, nisbah kemungkinan positif 1.98, dan nisbah kemungkinan negatif: 0.82. LAP menunjukkan kepekaan tertinggi (88.9%) tetapi dengan kekhususan yang dikurangkan (33.7%), manakala TyG-WC memberikan kepekaan sederhana (54.0%) dengan kekhususan yang baik (70.0%).

c. Analisis perbandingan di antara indeks

Perbandingan berpasangan menunjukkan keputusan berikut.

- LAP lwn. VAI: tiada perbezaan bererti dalam AUC (0.639 lwn. 0.627, $p = 0.572$)
- LAP lwn. TyG: kelebihan bererti LAP (0.639 lwn. 0.567, $p = 0.034$)

- VAI lwn. TyG: keunggulan bererti VAI (0.627 lwn. 0.567, $p = 0.049$)

Nilai AUC dalam kohort Malaysia kami secara amnya lebih rendah daripada yang dilaporkan dalam kajian terdahulu. LAP AUC dalam kajian Cina biasanya antara 0.70-0.80, manakala untuk VAI AUC dalam kajian Amerika, VAI AUC mereka biasanya antara 0.65-0.75. Dalam kajian kami, indeks prestasi terbaik AUC adalah antara 0.639-0.654.

4.1.12 Rumusan penemuan utama fasa 1

Kelaziman hipogonadisme keseluruhan dalam kalangan lelaki T2DM di Malaysia adalah kira-kira 17.5%, dengan 44.4% hiper-H dan 55.6% hipo-H. Peramal bebas untuk hipogonadisme termasuk umur, BMI, penyakit arteri koronari dan paras HDL-C.

Penemuan sekunder termasuk kelaziman hiper-H yang lebih tinggi daripada jangkaan berbanding dengan kesusasteraan sebelumnya, dengan persatuan kardiovaskular yang kuat terutamanya penyakit arteri koronari. Sindrom metabolik adalah faktor persatuan utama dalam subtip hipo-H. Beban gejala merentas subtip hipogonadisme adalah serupa walaupun pato-fisiologi mereka berbeza.

Akhir sekali, analisis keluk ROC mendedahkan bahawa gabungan indeks obesiti-lipid mengatasi penanda metabolik individu dalam meramalkan hasil, dengan TyG-BMI menunjukkan keupayaan diskriminasi tertinggi (AUC 0.654), diikuti oleh TyG-WC dan LAP (kedua-dua AUC 0.639). TyG-BMI menunjukkan prestasi diagnostik paling seimbang dengan sensitiviti 61.9% dan kekhususan 68.7%, manakala LAP mencapai kepekaan tertinggi (88.9%) pada kos kekhususan yang lebih rendah (33.7%). Terutamanya, indeks TyG sahaja tidak menunjukkan keupayaan ramalan yang bererti ($p = 0.098$), dan LAP terbukti lebih unggul daripada TyG dalam perbandingan berpasangan. Nilai AUC keseluruhan (0.639-0.654) adalah lebih rendah daripada kajian terdahulu dalam populasi lain.

Jadual 4-7. Parameters keluk ciri operasi penerima (ROC) bagi indeks jisim badan (BMI), keliling pinggang (WC), trigliserida-glukoas (TyG), indeks adipositi visceral (VAI), produk pengumpulan lipid (LAP), TyG-BMI and TyG-WC.

Indeks	AUC	Ralat Piawai	95% CI	Nilai-p	Potongan optimal	J-Youden	Sensitiviti (%)	Spesifisiti (%)	Nisbah Kemungkinan Positif	Nisbah Kemungkinan Negatif
^a BMI, kgm-2	0.644	0.036	0.573-0.715	<0.001	28.8	0.268	68.30	57.80	1.62	0.55
^b WC, cm	0.634	0.037	0.560-0.707	<0.001	100.5	0.253	66.70	58.60	1.61	0.57
^c TyG	0.567	0.041	0.488-0.646	0.098	9.2	0.139	47.60	65.70	1.39	0.80
^d VAI	0.627	0.037	0.563-0.714	0.001	1.5	0.226	71.40	47.80	1.37	0.60
^e LAP	0.639	0.039	0.563-0.714	<0.001	34.8	0.256	88.90	33.70	1.34	0.33
^c TyG- ^a BMI	0.654	0.038	0.580-0.728	<0.001	273.1	0.306	61.90	68.7	1.98	0.82
^c TyG- ^b WC	0.639	0.039	0.563-0.715	<0.001	956.2	0.240	54.00	70.00	1.8	0.65
^a BMI indeks jisim badan ^b WC keliling pinggang ^c TyG Trigliserida-glukosa ^d VAI Indeks adipositi visceral ^e LAP produk pengumpulan lipid										

4.2 GANGGUAN ENDOKRIN PERSEKITARAN DALAM T2DM: SIASATAN KOMPREHENSIF TERHADAP PENDEDAHAN BPA DAN HIPER-H DI KALANGAN T2DM LELAKI MALAYSIA

4.2.1 Ciri-ciri peserta dan populasi kajian

Sebanyak 90 lelaki T2DM pada mulanya direkrut dari Klinik Endokrinologi antara Januari 2022 dan November 2024. Daripada jumlah ini, 2 peserta (2.2%) dikecualikan kerana penyakit akut dan 2 peserta terpencil dikeluarkan, memberikan jumlah sampel analisis akhir sebanyak 84 peserta. Kadar pengecualian ini adalah minimum dan tidak memberi kesan bererti kepada kuasa statistik atau keterwakilan kajian.

Kohort akhir distratifikasikan kepada tiga kumpulan berbeza berdasarkan status gonad mereka: (i) hiper-H 11 peserta (13.1%); (ii) hipo-H 12 peserta (14.3%); dan kawalan normogonad 61 peserta (72.6%). Taburan ini mencerminkan corak kelaziman dijangka subtipe hipogonadisme dalam populasi diabetes, dengan majoriti mengekalkan fungsi gonad normal walaupun mempunyai T2DM.

4.2.2 Ciri-ciri demografik dan klinikal

Populasi kajian menunjukkan ciri-ciri am kohort T2DM. Seperti yang ditunjukkan di Jadual 4-8, sebilangan besar peserta (64.3%, n=54) berumur 60 tahun ke atas, mencerminkan sifat berkaitan usia kedua-dua T2DM dan hipogonadisme. Bilangan majoriti peserta yang lebih berumur adalah sangat relevan memandangkan hiper-H sangat dikaitkan dengan proses penuaan.

Berkenaan kronik diabetes, 66.7% peserta (n=56) telah diberi diagnosis T2DM melebihi 10 tahun, menunjukkan populasi diabetes yang mantap dengan tempoh penyakit yang mencukupi untuk berpotensi menimbulkan komplikasi reproduktif. Tempoh diabetes lanjutan ini adalah penting untuk menyiasat hubungan antara disfungsi metabolik kronik dan status gonad.

Penilaian kawalan glisemik mendedahkan bahawa 84.5% peserta (n=71) mempunyai paras HbA1c melebihi 6.5%, menunjukkan pengurusan diabetes suboptimum mengikut garis panduan klinikal standard. Penemuan ini penting kerana

kawalan glisemik yang lemah sebelum ini dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi diabetes, termasuk disfungsi reproduktif. Kelaziman tinggi kawalan glisemik suboptimum dalam kohort kami mewujudkan satu populasi yang sesuai untuk menyiasat potensi kesan sinergistik pendedahan toksin persekitaran dan disfungsi metabolik pada hasil kesihatan reproduktif.

4.2.3 Analisis perbandingan di antara kumpulan kajian

Walaupun reka bentuk kajian yang tidak terpadan, ketiga-tiga kumpulan status gonad menunjukkan keseragaman yang luar biasa dalam ciri asas, seperti yang ditunjukkan di Jadual 4-9. Analisis statistik tidak menunjukkan perbezaan yang bererti antara kumpulan hiper-H, hipo-H, dan normogonadal dari segi taburan umur, tempoh diabetes, paras HbA1c dan parameter gliko-metabolik yang lain (kesemuannya nilai $p > 0.05$).

Kekurangan perbezaan bererti dalam pembolehubah pengeliru ini mengukuhkan kesahihan analisis seterusnya yang mengkaji hubungan antara pendedahan BPA dan status gonad, kerana ia mengurangkan kemungkinan perkaitan yang diperhatikan adalah disebabkan perbezaan kumpulan asas dan bukannya pendedahan yang dikaji.

Satu-satunya parameter yang menunjukkan perbezaan bererti yang terjangka ialah penanda hormon yang digunakan untuk klasifikasi kumpulan: paras tT, cT, SHBG, LH dan FSH. Perbezaan ini mengesahkan ketepatan sistem klasifikasi dan mengesahkan ciri profil hormon yang berbeza bagi setiap kumpulan status gonad.

4.2.4 Penilai pendedahan BPA

a. Pengesanan BPA dan julat kuantifikasi

Analisis LC-MS/MS berjaya mengukur paras BPA merentasi julat kepekatan yang luas dalam populasi kajian. Prestasi analitikal menunjukkan paras BPA yang boleh dikesan adalah minimum 0.71 ng/mL manakala paras yang boleh dikesan adalah maksimum 18.06 ng/mL, dengan ambang pengesanan 0.5 ng/mL (nilai di bawah 0.5 ng/mL sampel akan diklasifikasikan sebagai tidak dapat dikesan).

Julat pengesanan yang luas ini (kira-kira 34 kali ganda perbezaan antara tahap minimum dan maksimum) menunjukkan kebolehubahan yang besar dalam pendedahan BPA dalam populasi kajian, memberikan kontras pendedahan yang mencukupi untuk analisis epidemiologi.

b. Kelaziman Pengesanan BPA Keseluruhan

Sebilangan besar populasi kajian menunjukkan bukti pendedahan BPA baru-baru ini, dengan 46.4% peserta ($n=39$ daripada 84) mempunyai paras BPA serum yang boleh dikesan melebihi ambang 0.5 ng/mL. Kadar pengesanan ini adalah lebih tinggi daripada yang dilaporkan sebelum ini dalam populasi umum Malaysia (24%), mencadangkan peningkatan sementara dalam pendedahan BPA persekitaran sejak tinjauan populasi sebelumnya dan pola pendedahan khusus populasi dalam lelaki diabetes.

Kadar pengesanan yang tinggi dalam kohort diabetes kami berbanding anggaran populasi umum menimbulkan persoalan penting tentang sama ada pesakit T2DM mewakili populasi yang terdedah dengan peningkatan pendedahan toksin persekitaran atau penurunan kapasiti pelepasan disebabkan T2DM.

c. Pengesanan BPA mengikut kumpulan status gonadisme

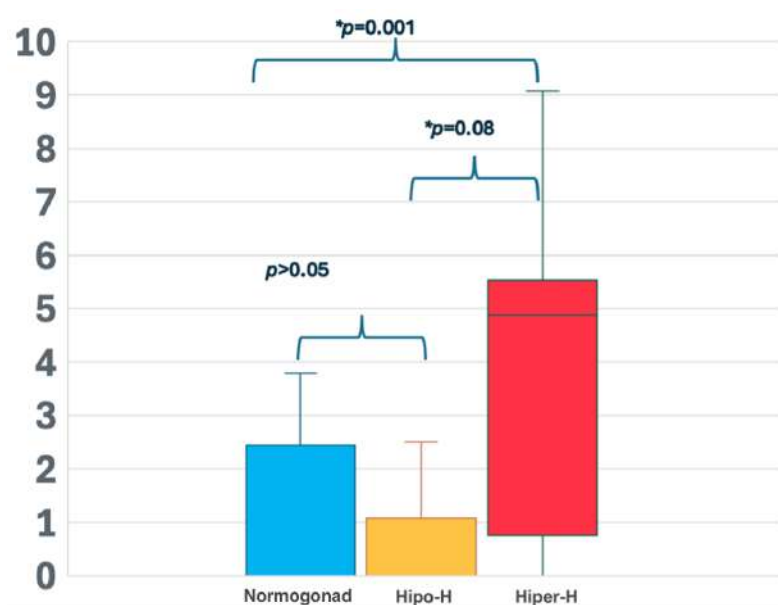
Taburan pendedahan BPA yang boleh dikesan mempunyai perbezaan dengan bererti merentas tiga kumpulan status gonad, justeru menunjukkan corak menarik di mana kumpulan hiper-H menunjukkan paras BPA median tertinggi di antara ketiga-tiga kumpulan, lantaran itu mencadangkan suatu perkaitan terkuat dengan pendedahan BPA.

Analisis statistik menggunakan ujian Kruskal-Wallis menunjukkan juga perbezaan keertian dalam median paras serum BPA merentas ketiga-tiga kumpulan ($p<0.05$), seperti yang ditunjukkan oleh carta kotak dalam Rajah 4-9. Hubungan ini boleh dijelaskan lagi dengan menunggnakan Ujian Dunn untuk perbandingan berpasangan pasca hoc, di mana paras BPA jauh lebih tinggi dalam kumpulan hiper-H berbanding dengan hipo-H ($p=0.01$) dan normogonad ($p=0.008$), tetapi tiada perbezaan bererti di antara kumpulan hipo-H dengan normogonad ($p>0.05$).

Corak ini mencadangkan mungkin wujudnya suatu perkaitan khusus antara pendedahan BPA dan hiper-H, manakala hipo-H kelihatan tidak berkaitan dengan tahap pendedahan BPA.

Jadual 4-8. Parameter sosio-demografik dan klinikal bagi peserta mengikut kehadiran Bisphenol A (BPA) dalam serum (n=88).

Pembolehubah	Jumlah (n=84)	BPA dikesan (n=39)			BPA tidak dikesan (n=45)		
		Normo- gonad (n=25)	Hiper- H (n=10)	Hipo-H (n=4)	Normo- gonad (n=36)	Hiper- H (n=1)	Hipo-H (n=8)
Kumpulan umur							
<60	30	12	2	3	13	0	0
≥60	54	13	8	1	23	1	8
Tempoh diabetes	18	7	3	1	7	0	0
≤10 years	56	18	7	3	29	1	8
>10 years							
Kumpulan HbA1c	13	7	0	1	4	0	1
≤ 6.5%	71	18	10	3	32	1	7
> 6.5%							
Hipertensi							
Ya	71	18	9	4	32	1	7
Tidak	13	6	1	0	4	0	1
Merokok							
Ya	11	5	0	0	5	0	1
Tidak	73	20	10	4	31	1	7
Penyakit arteri koronari							
Ya	35	9	3	4	15	0	4
Tidak	49	16	7	0	21	1	4
Proteinuria							
Ya	34	12	5	2	14	0	1
Tidak	50	13	5	2	22	1	7
Penyakit ginjal kronik							
Tahap 1	19	4	3	1	7	0	4
Tahap 2	44	16	4	2	18	1	3
Tahap 3	19	4	3	1	10	0	1
Tahap 4	2	1	0	0	1	0	0



Rajah 4-9. Carta kotak membandingkan median serum bisphenol A(BPA) yang dikesan dalam kumpulan normogonad, hipogonadisme hipogonadotrofik (hipo-H) dan hipogonadisme hipergonadotrofik (hiper-H) (n=88).

4.2.5 Analisis perkaitan: risiko pendedahan BPA dan hipogonadisme

a. Analisis perkaitan primer

Penemuan paling bererti dalam kajian ini ialah perkaitan yang kukuh antara pendedahan BPA dan risiko hiper-H. Lelaki dengan paras BPA serum yang boleh dikesan menunjukkan:

$$\text{OR} = 14.4 \text{ (95\% CI: 1.732-119.730, } p=0.002\text{)}$$

Saiz kesan yang besar ini menunjukkan bahawa lelaki T2DM dengan pendedahan BPA mempunyai kira-kira 14.4 kali lebih tinggi kemungkinan menghadapi hiper-H berbanding dengan mereka yang mempunyai paras BPA yang tidak dapat dikesan. Perkaitan ini mencapai keertian statistik ($p=0.002$), menunjukkan kurang daripada 1% kebarangkalian bahawa hubungan ini berlaku secara kebetulan.

Berbeza dengan penemuan hiper-H, tiada perkaitan yang bererti dikesan antara pendedahan BPA dan risiko hipo-H ($p>0.05$).

b. Analisis pembolehubah pengeliru

Tiada perkaitan bererti dikenal pasti antara tahap pendedahan BPA dan parameter sosio-demografi atau klinikal-biokimia yang lain.

c. Analisis korelasi

Analisis korelasi Spearman mendedahkan korelasi songsang yang bererti antara paras BPA serum dengan tT ($r = -0.310$, $p=0.008$) dan cfT ($r = -0.373$, $p = 0.01$). Korelasi BPA-T songsang, digabungkan dengan persatuan khusus dengan hiper-H (bukan hipo-H), menyokong mekanisme ketoksikan testis langsung.

4.2.6 Analisis profil klinikal dan biokimia

a. Perbezaan parameter hormon

Profil hormon bagi ketiga-tiga kumpulan kajian menunjukkan corak yang dijangkakan selaras dengan kriteria pengelasan mereka. Kedua-dua kumpulan hiper-H dan hipo-H mempunyai paras tT dan cfT yang paling rendah, manakala kumpulan normogonadal mempunyai paras T normal dalam julat rujukan. Kedua-dua kumpulan hipogonadal memenuhi kriteria kajian untuk T rendah (tT <12 nmol/L dan cfT <0.225 nmol/L), manakala kawalan mengekalkan paras normal.

Ciri yang membezakan antara kumpulan hipogonad ialah tindak balas gonadotropin mereka. Kumpulan hiper-H mempunyai paras LH yang tinggi (>8.6 mIU/mL) dan biasanya FSH yang meningkat, manakala kumpulan hipo-H mempunyai paras LH normal atau rendah (≤ 8.6 mIU/mL). Paras SHBG berbeza dengan bererti antara kumpulan, dengan implikasi untuk bioavailabiliti T dan nilai cfT yang digunakan dalam klasifikasi.

b. Penilaian parameter metabolik

Walaupun terdapat perbezaan hormon, profil metabolik kekal sangat serupa di seluruh kumpulan. Bagi penanda kawalan glisemik, paras HbA1c dan glukosa puasa tidak menunjukkan perbezaan yang bererti antara ketiga-tiga kumpulan.

Parameter lipid juga tidak menunjukkan perbezaan kumpulan yang bererti, menunjukkan bahawa variasi hormon yang diperhatikan tidak diterjemahkan kepada perbezaan sindrom metabolik utama dalam populasi yang sudah menghidap diabetes ini. Anggaran nilai kadar penapisan glomerular (eGFR) adalah serupa merentas kumpulan, menunjukkan bahawa perkembangan nefropati diabetik tidak dikaitkan secara berbeza dengan status gonad.

4.2.7 Analisis subkumpulan

a. Analisis berstrata umur

Memandangkan kesan umur yang bererti telah dikenal pasti dalam analisis utama, pemeriksaan subkumpulan mengikut kategori umur mendedahkan bahawa peserta yang lebih muda (<60 tahun) mempunyai kadar pengesanan BPA keseluruhan yang lebih rendah. Apabila hadir, pendedahan BPA menunjukkan perkaitan yang lebih kuat dengan hiper-H dalam kohort ini. Walau bagaimanapun, saiz sampel yang lebih kecil menghadkan kuasa statistik untuk kesimpulan yang pasti.

Sebaliknya, bagi peserta yang lebih tua (≥ 60 tahun), terdapat risiko asas hiper-H yang lebih tinggi disebabkan oleh penurunan testis yang berkaitan dengan usia. Tambahan pula, pendedahan BPA nampaknya menambah risiko berkaitan usia ini. Walau bagaimanapun, saiz sampel yang lebih besar akan dapat memberikan anggaran yang lebih stabil.

Jadual 4-9. Ciri-ciri klinikal dan biokimia peserta mengikut status hipogonadisme (n=88)

Pembolehubah, median (IQR)	Jumlah (n=84)	Status Gonadisme				Status BPA		
		Normogonad (n=65)	Hiper-H (n=11)	Hipo-H (n=12)	Nilai-p* (Ujian Kruskal-Wallis)	Tidak dikesan (n=45)	Dikesan (n=39)	Nilai-p (Ujian Mann-Whitney)
Umur, (tahun)	63.0 (11.75)	62 (14.5)	69.0 (11.0)	63.5 (8.5)	0.116	64.0 (13.5)	62 (10.0)	0.437
Tempoh diabetes, (tahun)	15.5 (11.00)	16 (11.0)	10.0 (7.0)	17.5 (16.0)	0.195	18.0 (13.5)	11.0 (12.0)	0.014
^a eGFR, (ml/min/1.73 m ²)	73.6 (28.4)	73.4 (28.4)	73.8 (36.6)	76.3 (38.2)	0.824	71.4 (32.1)	74.6 (26.6)	0.833
HbA1c, (%)	7.7 (2.7)	7.6 (3.0)	8.6 (2.8)	7.8 (2.3)	0.312	7.9 (2.4)	7.7 (3.1)	0.784
^b HDL-C, (mmol/L)	1.11 (0.26)	1.11 (0.27)	1.02 (0.54)	1.14 (0.34)	0.453	1.14 (0.25)	1.10 (0.31)	0.335
Non- ^b HDL-C, (mmol/L)	2.82 (1.51)	2.88 (1.55)	2.70 (1.55)	2.40 (1.06)	0.933	2.64 (1.31)	2.89 (1.49)	0.266
^c Tg, (mmol/L)	1.27 (0.97)	1.29 (0.88)	1.49 (1.33)	1.18 (1.13)	0.495	1.31 (0.86)	1.24 (0.99)	0.703
^d ALT, (IU/L)	24.0 (11.8)	24.0 (11.5)	20.0 (11.0)	25.0 (8.65)	0.671	23.0 (10.5)	24.0 (15.0)	0.384
^e T, (nmol/L)	12.23 (7.28)	14.44 (6.59)	8.10 (4.36)	8.27 (3.98)	<0.001	12.94 (7.85)	11.09 (5.44)	0.093
^f cfT, (nmol/L)	0.264 (0.1200)	0.293 (0.098)	0.175 (0.076)	0.199 (0.080)	<0.001	0.283 (0.132)	0.249 (0.102)	0.036
^g E2 (nmol/L)	36.26 (12.24)	38.15 (13.81)	33.24 (7.99)	32.45 (13.84)	0.017	37.42 (15.55)	34.98 (8.48)	0.606
^h LH, (IU/L)	7.3 (65.97)	7.43 (6.10)	11.14 (6.96)	5.47 (3.56)	<0.001	7.1 (5.78)	7.43 (6.37)	0.851
ⁱ SHBG, (nmol/L)	28.10 (23.290)	30.64 (24.22)	27.08 (23.29)	22.21 (12.16)	0.019	27.79 (23.41)	28.16 (22.99)	0.847
^j BPA, (ng/mL)	<LOD (2.46)	0 (1.90)	4.88 (4.77)	0 (1.08)	0.001	0 (0)	2.47 (3.68)	<0.001

Semua data berterusan dipamerkan dalam format median (julat antara kuartil)

^aeEGF anggaran kadar penapisan glomerular ^bHDL-C kolesterol lipoprotein berketumpatan tinggi. ^cTg trigliserida ^dALT alanine transaminase

^eT testosterone jumlah ^fcfT testosteron bebas terkira ^gE2 estradiol ^hLH hormon lutein ⁱSHBG globulin pengikat hormon seks ^jBPA bisphenol A

b. Stratifikasi tempoh diabetes

Walaupun saiz sampel terhad $n=18$ menghalang analisis subkumpulan terperinci, keputusan kami mencadangkan corak ke arah kadar pengesanan BPA yang lebih rendah dalam peserta yang mempunyai sejarah T2DM <10 tahun. Corak perkaitan ini serupa dengan analisis utama kami tetapi kekal kurang berkuasa secara statistik. Majoriti populasi kajian kami ($n=66$) mempunyai tempoh diabetes yang panjang, dengan perkaitan BPA-hiper-H yang bererti. Ini konsisten dengan penemuan kajian utama kami.

c. Subkumpulan kawalan glisemik

Terdapat kadar pengesanan BPA yang lebih rendah di kalangan kumpulan kawalan yang baik ($HbA1c \leq 6.5\%$), mencadangkan perkaitan yang kurang bererti antara pendedahan BPA dan hiper-H, seterusnya mendorong kepada kemungkinan kesan perlindungan kawalan glisemik yang baik terhadap kesan pendedahan BPA ke sistem reproduktif T2DM. Kadar pengesanan BPA yang lebih tinggi dilihat dalam kumpulan kawalan yang lemah ($HbA1c > 6.5\%$), menunjukkan perkaitan BPA-hiper-H yang lebih kuat.

4.2.8 Kuasa statistik dan pertimbangan saiz kesan

Analisis kuasa statistik pasca hoc menunjukkan bahawa kami mampu mencapai 80% kuasa statistik untuk mengesan saiz kesan besar yang diperhatikan, dengan tahap alfa 0.05 (dua ekor) dan saiz kesan yang besar ($OR = 14.4$). Analisis kuasa statistik sekunder menunjukkan kuasa statistik yang mencukupi ($>80\%$) untuk analisis korelasi tetapi kurang kuasa statistik untuk analisis subkumpulan.

Nisbah kemungkinan yang diperhatikan sebanyak 14.4 mewakili saiz kesan yang besar mengikut piawaian epidemiologi konvensional. Saiz kesan yang besar ini, memerlukan pengesanan lanjut dalam kajian masa depan.

4.2.9 Rumusan penemuan utama untuk fasa 2

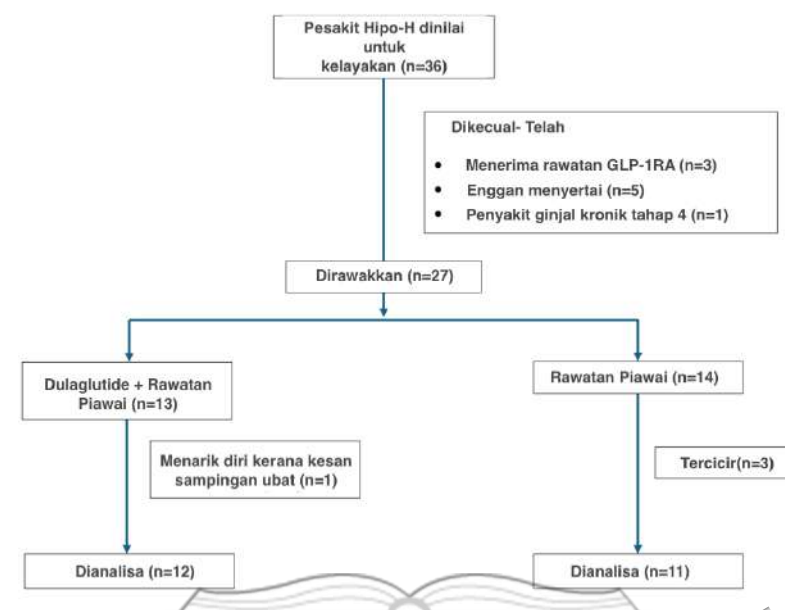
Terdapat perkaitan BPA-Hiper-H yang kuat di kalangan lelaki T2DM, dengan nisbah ganjil 14.4 (95% CI: 1.732-119.730, $p=0.002$). Selain itu, 46.4% lelaki T2DM mempunyai paras BPA serum yang boleh dikesan. Ini menunjukkan bahawa BPA lebih cenderung dikaitkan hanya dengan hiper-H, bukan hipo-H, dan perkaitan ini kekal bererti selepas pelarasan umur. Paras BPA berkorelasi negatif dengan paras tT dan cT ($r = -0.310$, $p=0.008$; $r = -0.373$, $p = 0.01$). Walau bagaimanapun, tiada perbezaan bererti dalam parameter metabolik antara kumpulan yang berbeza.

4.3 KESAN PENGURANGAN BERAT BADAN SELEPAS RAWATAN DULAGLUTIDE KEPADA KEPEKAAN LEPTIN DAN PENGARUHNYA TERHADAP PARAS T DI KALANGAN LELAKI T2DM DENGAN HIPO-H

4.3.1 Populasi kajian dan aliran peserta

Daripada 36 pesakit hipo-H yang dikenal pasti dari kajian Fasa 1, 27 peserta telah memenuhi kriteria inklusi untuk percubaan terkawal rawak ini. Sembilan pesakit telah dikecualikan daripada kajian di atas sebab-sebab berikut: tiga telah menerima terapi semaglutide atau dulaglutide pada masa pengambilan, lima menolak penyertaan, dan seorang telah didiagnosis dengan penyakit buah pinggang kronik peringkat 4, yang memenuhi kriteria pengecualian kami. Selepas proses perawakan, 13 pesakit telah dimasukkan kepada lengan intervensi (dulaglutide dan terapi standard) dan 14 kepada lengan kawalan (terapi standard sahaja), kedua-duanya untuk 3 bulan.

Kadar penyempurnaan kajian ialah 85.2% (23/27 pesakit). Dalam lengan intervensi, seorang pesakit menarik diri kerana kesan buruk daripada dulaglutide, menyebabkan 12 peserta melengkapkan protokol kajian (92.3% kadar penyempurnaan kajian). Di lengan kawalan, tiga pesakit menghentikan kajian tanpa memberikan sebab untuk menarik diri, meninggalkan 11 peserta yang menamatkan tempoh kajian penuh (78.6% kadar penyempurnaan kajian). Proses pengrekrutan dan perawakan pesakit diperincikan dalam Rajah 4-10.



Rajah 4-10. Carta aliran pengrekrutan peserta dan perawakan (n=23).

4.3.2 Ciri-ciri asas

a. Parameter klinikal dan biokimia

Jadual 4-10 meringkaskan ciri-ciri klinikal dan biokimia asas bagi 23 peserta kajian yang menyempurnakan kajian mengikut peruntukan rawatan. Umur median kohort ialah 57 tahun (IQR 49-65), dengan tempoh median diabetes selama 11 tahun (IQR 6-15), mencerminkan populasi dengan T2DM yang agak lama. Kebanyakan peserta mempunyai obesiti, dengan median BMI 32.5 kg/m² (IQR 29.1-34.8) dan median WC 109.2 cm (IQR 101.0-116.0).

b. Perbandingan antara kumpulan

Ujian U Mann-Whitney menunjukkan padanan garis dasar yang baik merentasi kebanyakan parameter asas, termasuk umur ($p=0.600$), tempoh kencing manis ($p=0.555$), ukuran antropometrik (berat $p=0.805$, BMI $p=1.000$, WC $p=0.689$), dan penanda kawalan glisemik darah (glukosa darah berpuasa $p=0.878$, HbA1c $p=0.782$).

Yang penting, penanda rintangan leptin juga boleh dibandingkan antara dua kumpulan. Median paras leptin ($p=0.951$), reseptor leptin larut ($p=0.829$), FLI ($p=0.740$), dan ALR ($p=0.786$) kesemuanya tidak menunjukkan perbezaan asas. Kedua-

dua kumpulan menunjukkan rintangan leptin pada garis dasar, dengan FLI median 26 (julat 21-55) dan ALR median 2.43 (julat 1.64-4.04), nilai selaras dengan disfungsi metabolik. Selain itu, profil lipid, paras gonadotropin (LH dan FSH), E2, paras adipokin (adiponektin, leptin, reseptor leptin larut, dan kisspeptin) juga tidak menunjukkan perbezaan asas yang bererti antara kedua-dua kumpulan (semua $p>0.05$)

Walau bagaimanapun, dua perbezaan hormon garis dasar diperhatikan dalam parameter hormon pada peringkat awal. Kumpulan dulaglutide mempunyai paras tT median yang jauh lebih rendah berbanding kumpulan terapi standard [8.10 nmol/L (IQR 5.89-9.22) berbanding 11.2 nmol/L (IQR 8.53-11.54), $p=0.029$]. Selain itu, kumpulan dulaglutide menunjukkan paras SHBG median yang jauh lebih rendah [19.07 nmol/L (IQR 15.81-23.20) berbanding 29.80 nmol/L (IQR 17.24-33.91), $p=0.036$]. Namun begitu, walaupun terdapat perbezaan dalam tT dan SHBG, paras cT adalah setanding antara kumpulan pada garis dasar [0.216 nmol/L (IQR 0.165-0.246) berbanding 0.227 nmol/L (IQR 0.176-0.248), $p=0.559$].

Jadual 4-10. Parameter asas klinikal dan biokimia bagi penyerta kajian mengikut lengan rawatan (n=23).

Parameters	Jumlah (n=23)	Dulaglutide + Rawatan Piawai (n=12) Median (IQR)	Rawatan Piawai Sahaja (n=11) Median (IQR)	Nilai-p (Ujian U Mann- Whitney)
Umur, tahun	57 (49 – 65)	56.5 (49.5 – 64.0)	57 (49 – 70)	0.600
Tempoh diabetes, tahun	11 (6 – 15)	11.5 (6 – 16)	11.0 (6 – 15)	0.555
Berat, kg	90.2 (83.2 – 99.6)	89.6 (83.4 - 99.8)	92.5 (83.2 – 99.6)	0.805
^a BMI, kgm-2	32.5 (29.1 – 34.8)	32.6 (28.9 – 34.7)	30.0 (29.1 – 35.1)	1.000
^b WC, cm	109.2 (101.0 – 116.0)	107.4 (98.8 – 115.6)	111.5 (83.2 – 99.6)	0.689
^c HDL-C, mmol/L	1.00 (0.88 – 1.22)	0.95 (0.87 – 1.09)	1.21 (0.90 – 1.27)	0.074
Non- ^c HDL-C, mmol/L	2.90 (2.00 – 3.70)	3.30 (2.38 – 3.78)	2.40 (2.00 – 3.10)	0.139
^d Tg, mmol/L	1.9 (1.3 – 2.6)	2.0 (1.5-2.6)	1.9 (1.2 – 3.0)	0.498
Glukosa darah puasa, mmol/L	5.9 (5.2 – 8.9)	6.0 (4.30 – 9.28)	5.8 (5.2 – 6.9)	0.878

bersambung...

...sambungan

Indeks ^e TyG,	9.07 (8.65 – 9.62)	9.11 (8.78 – 9.58)	9.03 (8.61 – 9.03)	0.580
HbA1c, %	7.3 (6.4 – 8.0)	7.4 (6.9 – 8.1)	7.3 (6.2 – 8.0)	0.782
^f tT, nmol/L	8.80 (6.60 – 11.47)	8.10 (5.89 – 9.22)	11.2 (8.53 – 11.54)	0.029
^g E2, nmol/L	34.33 (30.31 – 43.83)	34.57 (30.9 – 9.22)	33.57 (29.9 – 43.8)	0.689
^h SHBG, nmol/L	20.3 (16.91 – 29.80)	19.07 (15.81 – 23.20)	29.80 (17.24 – 33.91)	0.036
ⁱ LH, mIU/L	5.32 (4.33 – 7.01)	4.83 (3.84 – 5.75)	5.61 (4.58 – 7.57)	0.196
^j FSH, mIU/L	6.77 (5.88 – 10.86)	7.30 (6.26 – 11.13)	6.50 (5.39 – 10.80)	0.356
^k cfT, nmol/L	0.216 (0.176 – 0.246)	0.216 (0.165 – 0.246)	0.227 (0.176 – 0.248)	0.559
Adiponektin, ng/mL	1.262 (0.924 – 1.745)	1.161 (0.893 – 1.550)	1.367 (1.001 – 1.757)	0.538
Leptin, ng/mL	0.512 (0.453 – 0.695)	0.538 (0.403 – 0.727)	0.505 (0.477 – 0.653)	0.951
Reseptor leptin terlarut, pg/mL	191.874 (101.918 – 249.056)	187.347 (95.439 – 351.485)	191.874 (120.166 – 249.056)	0.829
Kisspeptin, pg/mL	323.770 (209.422 – 714.650)	316.448 (246.402 – 550.405)	365.608 (203.488 – 787.890)	0.854
Indeks leptin bebas	26 (21 – 55)	42 (12 – 64)	25 (21 – 23)	0.740
Nisbah adiponektin-leptin	2.43 (1.64 – 4.04)	2.53 (1.87 – 4.80)	1.97 (1.62 – 4.04)	0.786

Semua data berterusan dipamerkan dalam format median (Q1 – Q3)

^aBMI Jisim berat badan ^bWC Keliling pinggang.

^cHDL-C kolesterol lipoprotein berketumpatan tinggi ^dTg trigliserida ^eTyG trigliserida-glukosa

^ftT testosterone jumlah ^gE2 estradiol ^hSHBG globulin pengikat hormon seks

ⁱLH hormone lutein ^jFSH hormone perangsang folikel. ^kcfT testosterone bebas terkira

4.3.3 Perubahan dari garis asas

a. Kumpulan dulaglutide dengan rawatan piawai

Ujian peringkat bertanda Wilcoxon menunjukkan peningkatan yang bererti dalam beberapa parameter berikutan tempoh intervensi 3 bulan dalam kumpulan dulaglutide. Jadual 4-11 menunjukkan perbezaan dalam kumpulan apabila dibandingkan dengan

nilai asas parameter kajian dalam peserta dirawat dengan dulaglutide dan rawatan piawai berbanding dengan rawatan piawai sahaja (n=23).

i. Perubahan antropometrik

Berat badan menurun dengan bererti daripada median 89.6 kg (IQR 83.4-99.8) kepada 86.5 kg (IQR 82.5-99.3), mewakili penurunan berat median kira-kira 3.1 kg ($p=0.01$). WC juga menunjukkan pengurangan bererti daripada 107.4 cm (IQR 98.8-115.6) kepada 104.3 cm (IQR 98.6-113.0), $p=0.045$. Walaupun median BMI menurun secara berangka daripada 32.6 kg/m² kepada 31.3 kg/m², perubahan ini tidak mencapai keertian statistik ($p=0.109$).

ii. Penambahbaikan testosteron

Penambahbaikan yang paling bererti diperhatikan adalah berkaitan paras T. Median tT meningkat dengan bererti daripada median 8.1 nmol/L (IQR 5.9-9.2) kepada 10.3 nmol/L (IQR 9.1-12.9), mewakili peningkatan 27.2% ($p=0.003$). cfT menunjukkan peningkatan yang lebih bererti, meningkat daripada 0.216 nmol/L (IQR 0.165-0.246) kepada 0.285 nmol/L (IQR 0.228-0.363), mewakili peningkatan 32.0% ($p=0.003$).

iii. Parameter lain-lain

Bertentangan dengan hipotesis asal bahawa peningkatan paras T akan disertai dengan penambahbaikan kepekaan leptin, tiada sebarang perubahan bererti diperhatikan dalam penanda rintangan leptin, khasnya dalam kumpulan rawatan dulaglutide.

Dalam kumpulan tersebut, paras FLI berubah daripada 42 kepada 37 ($p=0.959$), nisbah adiponektin-leptin daripada 2.53 kepada 2.13 ($p=0.799$), leptin daripada 0.538 kepada 0.497 ng/mL ($p=0.508$), dan reseptor leptin larut daripada 187.3 kepada 127.0 pg/mL ($p=0.333$). Tiada satu pun daripada perubahan ini mencapai keertian statistik.

Sementalahan itu, seperti yang dijangkakan, kumpulan kawalan juga tidak menunjukkan perubahan bererti dalam FLI ($p=0.114$), ALR ($p=0.575$), leptin ($p=0.241$), atau reseptor leptin larut ($p=0.203$). Ini adalah disebabkan tiada

penambahbaikan bererti dalam paras T dan juga perubahan antropometrik dalam kumpulan ini.

Selain itu, tiada perubahan bererti diperhatikan dalam E2, SHBG, LH, FSH, profil lipid (HDL-C, bukan HDL-C, Tg), parameter glisemik (glukosa puasa, HbA1c, indeks TyG), atau paras adipokine (adiponektin, leptin, reseptor leptin larut, kisspeptin) dalam kumpulan dulaglutide (semua $p > 0.05$). Di samping itu, tiada perubahan bererti juga dalam rintangan leptin, yang dicirikan oleh indeks leptin bebas dan nisbah adiponektin-leptin (semua $p > 0.05$).

Keputusan ini adalah tidak dijangka kerana peningkatan T yang bererti (32%) berlaku tanpa peningkatan yang boleh diukur dalam penanda rintangan leptin, justeru fenomena ini memerlukan penilaian semula mekanistik.

Jadual 4-11. Perbezaan dari nilai asas parameter kajian di antara 2 lengan intervensi (n=23).

Parameters	Dulaglutide + Rawatan Piawai (n=12)		Nilai-p	Rawatan Piawai Sahaja (n=11)		Nilai-p (Ujian Peringkat Bertanda Wilcoxon)
	Sebelum	Selepas		Sebelum	Selepas	
Berat Badan, kg	89.6 (83.4 - 99.8)	86.5 (82.5 - 99.3)	0.01	92.5 (83.2 - 99.6)	95.1 (81.6 - 99.1)	0.721
^a BMI, kgm ⁻²	32.6 (28.9 - 34.7)	31.3 (28.8 - 34.9)	0.109	30.0 (29.1 - 35.1)	30.9 (27.1 - 34.9)	0.721
^b WC, cm	107.4 (98.8 - 115.6)	104.3 (98.6 - 113.0)	0.045	111.5 (105.0 - 119.0)	112.0 (96.9 - 113.0)	0.397
^c HDL-C, mmol/L	0.95 (0.87 - 1.09)	1.00 (0.83 - 1.24)	0.477	1.21 (-0.90 - 1.27)	1.13 (1.00 - 1.24)	0.906
Non- ^c HDL-C, mmol/L	3.30 (2.38 - 3.38)	3.25 (2.20 - 3.84)	0.155	2.40 (2.00 - 3.10)	2.70 (2.20 - 3.00)	0.449
^d Tg, mmol/L	1.95 (1.50 - 2.60)	2.40 (1.93 - 3.22)	0.637	1.90 (1.20 - 3.00)	2.30 (1.80 - 3.10)	0.142
Glukosa Darah Puasa, mmol/L	6.0 (4.3 - 9.3)	6.1 (5.4 - 8.6)	0.582	5.8 (5.2 - 6.9)	6.8 (5.7 - 7.4)	0.386
^e TyG	9.11 (8.78 - 9.58)	9.35 (9.12 - 9.87)	0.583	9.03 (8.61 - 9.75)	9.35 (9.02 - 9.78)	0.182

bersambung...

...sambungan

HbA1c, %	7.4% (6.9 – 8.1)	6.9 (6.0 – 8.2)	0.155	7.3 (6.2 – 8.0)	7.7 (6.6 – 9.0)	0.114
^f T, nmol/L	8.1 (5.9 – 9.2)	10.3 (9.1 – 12.9)	0.003	11.2 (8.5 – 11.5)	9.0 (7.6 – 12.2)	0.657
^e E2, nmol/L	34.57 (30.86 – 45.07)	33.50 (29.52 – 38.35)	0.583	33.57 (29.89 – 43.83)	30.08 (25.72 – 39.06)	0.110
^h SHBG, nmol/L	19.07 (15.81 – 23.20)	17.10 (13.98 – 24.70)	0.875	29.80 (17.24 – 33.91)	23.32 (14.43 – 42.51)	0.790
ⁱ LH	4.83 (3.82 – 7.55)	6.29 (4.8 – 7.7)	0.347	5.61 (4.58 – 7.57)	4.75 (3.62 – 5.83)	0.075
^j FSH	7.3 (6.3 – 11.1)	5.6 (3.8 – 7.6)	0.117	6.50 (5.39 – 10.8)	6.28 (5.27 – 6.95)	0.508
^k cFT, nmol/L	0.216 (0.165 – 0.246)	0.285 (0.228 – 0.363)	0.003	0.227 (0.176 – 0.248)	0.229 (0.164 – 0.261)	0.929
Adiponektin, ng/mL	1.161 (0.893 – 1.550)	1.172 (0.955 – 1.446)	0.760	1.367 (1.001 – 1.757)	1.468 (1.337 – 1.673)	0.799
Leptin, ng/mL	0.538 (0.403 – 0.727)	0.497 (0.283 – 0.681)	0.508	0.505 (0.477 – 0.653)	0.699 (0.534 – 1.8490)	0.241
Reseptor terlarut leptin, pg/mL	187.347 (95.439 – 351.485)	127.045 (79.958 – 216.872)	0.333	191.874 (120.166 – 249.056)	171.466 (119.295 – 192.981)	0.203
Kisspeptin, pg/mL	316.448 (246.402 – 550.405)	309.595 (205.775 – 610.336)	0.722	365.608 (203.488 – 787.890)	579.930 (319.394 – 779.010)	0.386
Indeks leptin bebas	42 (12 – 64)	37 (21 – 66)	0.959	25 (21 – 23)	49 (24 – 99)	0.114
Nisbah adipoknetin-leptin	2.53 (1.87 – 4.80)	2.13 (1.44 – 5.76)	0.799	1.97 (1.62 – 4.04)	1.80 (1.33 – 2.78)	0.575

Semua data berterusan dipamerkan dalam format median (Q1 – Q3)

^aBMI Jisim berat badan ^bWC Keliling pinggang.

^cHDL-C kolesterol lipoprotein berketumpatan tinggi ^dTg trigliserida ^eTyG trigliserida-glukosa

^fT testosteron jumlah ^gE2 estradiol ^hSHBG globulin pengikat hormon seks

ⁱLH hormone lutein ^jFSH hormone perangsang folikel. ^kcFT testosterone bebas terkira

b. Kumpulan Rawatan Piawai Sahaja

Berbeza dengan kumpulan intervensi, kumpulan terapi piawai tidak menunjukkan perubahan bererti dalam mana-mana parameter yang diukur dari garis dasar kepada pasca intervensi. Ini termasuk ukuran antropometrik, parameter hormon, penanda metabolik, dan kepekatan adipokine (semua $p > 0.05$). Terutama, walaupun terdapat penurunan berangka dalam tT daripada 11.2 nmol/L kepada 9.0 nmol/L, perubahan ini tidak bererti secara statistik ($p = 0.657$).

4.3.4 Perbandingan antara kumpulan

a. Analisis sebelum penyelarasan

Ujian-U Mann-Whitney yang membandingkan perubahan delta (selepas intervensi tolak garis dasar) antara kedua-dua lengan rawatan menunjukkan perbezaan yang bererti dalam HbA1c ($p = 0.042$), tT ($p = 0.004$), dan cfT ($p = 0.007$). Kumpulan dulaglutide menunjukkan penambahbaikan lebih besar dalam kawalan glisemik dan paras T jika dibandingkan dengan kumpulan kawalan.

b. Analisis selepas penyelarasan (ANCOVA)

Analisis kovarians (ANCOVA) telah dilakukan untuk mengawal parameter pra-intervensi. Selepas melaraskan nilai asas, hanya cfT mengekalkan keertian statistik antara lengan rawatan [$F(1,21)$, $t = -2.317$, $p = 0.031$], manakala keputusan bererti bagi tT dan HbA1c tidak lagi bererti selepas pelarasan untuk perbezaan asas. Keputusan ini menunjukkan bahawa peningkatan dalam cfT adalah kesan paling teguh dan masih berkekalan walaupun ketidakseimbangan hormon dasar antara kumpulan telah diselaraskan.

c. Peratus perubahan dan keertian klinikal

Jadual 4-12 menunjukkan peratus perubahan dalam pembolehubah utama dari dasar ke titik akhir. Kumpulan dulaglutide mencapai penambahbaikan yang bermakna dari segi klinikal bagi beberapa parameter, seperti tT, cfT dan HbA1c.

Perubahan peratus ini menunjukkan bahawa rawatan dulaglutide menghasilkan penambahbaikan yang bermakna dari segi klinikal dalam status T, dan ini telah melebihi perbezaan keertian klinikal minimal untuk lelaki hipogonad. Penambahan hampir 32% dalam cfT adalah paling jelas, kerana penambahbaikan >20% adalah dianggap sebagai sangat bererti.

Namun, bertentangan dengan jangkaan awal kami bahawa peningkatan T akan disertai dengan penambahbaikan dalam rintangan leptin, tiada perubahan bererti diperhatikan dalam mana-mana penanda rintangan leptin dalam kedua-dua Kumpulan rawatan. Penemuan ini adalah penjelasan yang tidak dijangka dan penjelasan diperlukan untuk menerangkan bagaimanakah T boleh meningkat dengan bererti (peningkatan 32%) tanpa peningkatan dalam penanda rintangan leptin.

Jadual 4-12. Perubahan Peratus bagi pembolehubah-pembolehubah utama dari garis dasar ke titik akhir (n=23).

Parameter	Dulaglutide + Piawai	Piawai Sahaja	Nilai-p (Ujian-U Mann Whitney)	Cohen's d
Berat badan	-3.4%	+2.8%	0.169	0.1
^a BMI	-4.0%	+3.0%	0.169	0.1
^b WC	-2.9	+0.4%	0.487	0.1
^c tT	+27.2%	-19.6%	0.003	1.2
^d cfT	+31.9%	+0.9%	0.006	1.1
HbA1c	-6.8%	+5.5%	0.044	0.8

^aBMI indeks jisim badan ^bWC keliling pinggang ^ctT testosteron jumlah
^dcfT testosteron bebas terkira

4.3.5 Analisis korelasi

Untuk menerokai potensi hubungan mekanistik antara peningkatan metabolik dan perubahan hormon, analisis korelasi telah dilakukan pada perubahan delta (perubahan dari garis dasar) dalam semua parameter yang diukur. Jadual 4-13 menyenaraikan beberapa korelasi di antara perubahan parameter-parameter.

Jadual 4-13. Kolerasi terpilih antara perubahan parameter.

Korelasi	r	Nilai-p	Interpretasi
$\Delta^a \text{Tg lwn. } \Delta \text{ leptin}$	0.469	0.024	Korelasi positif bererti
$\Delta^b \text{cfT lwn. } \Delta^c \text{FLI}$	0.083	0.708	Tiada korelasi
$\Delta^b \text{cfT lwn. } \Delta^d \text{ALR}$	-0.047	0.831	Tiada korelasi
$\Delta^b \text{cfT lwn. } \Delta \text{ leptin}$	0.148	0.501	Tiada korelasi
$\Delta \text{ berat lwn. } \Delta^e \text{E2}$	-0.512	0.013	Korelasi songsang
$\Delta \text{ WC lwn. } \Delta \text{ adiponektin}$	0.622	0.002	Korelasi positif paradoks

^aTg trigliserida ^bcfT testosteron bebas terkira ^cFLI indeks bebas leptin
^dALR nisbah adiponektin leptin ^eE2 estradiol

a. Perubahan antropometrik dan parameter hormon

i. Perubahan berat dan BMI

Perubahan dalam berat badan dan BMI menunjukkan korelasi songsang yang bererti dengan perubahan dalam paras serum E2 ($r=-0.512$, $p=0.013$ dan $r=-0.497$, $p=0.016$, masing-masing). Ini menunjukkan bahawa penurunan berat badan yang lebih besar dikaitkan dengan pengurangan dalam paras E2, bertentangan dengan pemerhatian awal kami.

ii. Perubahan keliling pinggang

Suatu keputusan yang tidak diduga ialah peningkatan dalam WC berkorelasi dengan bererti dengan peningkatan paras adiponektin serum ($r=0.622$, $p=0.002$). Penemuan paradoks ini bercanggah dengan hubungan songsang yang ditubuhkan antara adipositi visceral dan kepekatan adiponektin.

iii. Parameter lain

Tiada korelasi bererti lain diperhatikan antara perubahan antropometrik dan parameter hormon atau adipokine lain.

b. Penanda metabolik dan parameter endokrin**i. Profil lipid**

Analisis korelasi mendedahkan satu hubungan yang paling bererti dalam kajian ini, iaitu perubahan dalam paras Tg adalah berkorelasi langsung secara positif dengan perubahan dalam paras leptin ($r=0.469$, $p=0.024$). Namun begitu, perubahan dalam paras T tidak mempunyai sebarang korelasi dengan perubahan dengan FLI ($r=0.143$, $p=0.512$), ALR ($r=0.092$, $p=0.673$) dan leptin ($r=0.189$, $p=0.391$).

Korelasi bererti lain termasuklah korelasi songsang bererti antara perubahan paras kisspeptin dengan HDL-C ($r=-0.461$, $p=0.027$), korelasi positif paras bukan-HDL-C dengan perubahan paras adiponektin ($r=0.456$, $p=0.029$), dan korelasi songsang antara perubahan paras LH dengan perubahan paras LH ($r=-0.579$, $p=0.004$).

ii. Parameter glisemik

Tiada korelasi yang bererti dikenal pasti antara perubahan dalam penanda kawalan glisemik (glukosa puasa, HbA1c, indeks TyG) dan perubahan dalam hormon seks atau adipokin.

iii. Hubungan saling hormon seks

Khasnya, perubahan dalam parameter hormon seks (tT, cfT, E2, SHBG, LH, FSH) tidak menunjukkan sebarang korelasi yang bererti antara satu dengan yang lain.

iv. Hubungan adipokin dan rintangan leptin

Antara adipokin-adipokinin yang diukur, hanya perubahan dalam paras reseptor leptin larut menunjukkan korelasi yang bererti dengan parameter lain. Khususnya, perubahan reseptor leptin berkorelasi songsang dengan perubahan paras leptin serum ($r=-0.430$, $p=0.031$).

Tiada korelasi bererti lain diperhatikan antara perubahan adipokin atau rintangan leptin dengan parameter lain yang diukur.

4.3.6 Rumusan penemuan utama untuk fasa 3

Kajian terkawal rawak ini menunjukkan bahawa tiga bulan terapi dulaglutide menghasilkan penurunan berat badan yang bererti (3.1 kg) dan pengurangan WC di antara lelaki T2DM dan hipo-H. Kedua-dua tT dan cfT meningkat dengan bererti dalam kumpulan dulaglutide, dengan cfT menunjukkan peningkatan 32% yang teguh. Selepas mengawal perbezaan asas, hanya cfT kekal berbeza dengan bererti antara kumpulan rawatan.

Keputusan yang tidak dijangka adalah walaupun terdapat peningkatan dalam paras T, penanda rintangan leptin tidak berubah: FLI ($p=0.959$), ALR ($p=0.799$), leptin ($p=0.508$), reseptor leptin larut ($p=0.333$).

Walaupun HbA1c bertambah baik dalam kumpulan dulaglutide dalam analisis yang tidak diselaraskan, kesan ini tidak bererti selepas mengawal parameter garis dasar. Bertentangan dengan jangkaan, perubahan WC berkorelasi positif dengan perubahan adiponektin, dan penurunan berat badan dikaitkan dengan peningkatan E2 dalam beberapa analisis, mencadangkan perubahan komposisi badan yang kompleks. Korelasi positif antara perubahan Tg dan leptin menyokong hubungan mekanistik antara metabolisme lipid dan rintangan leptin. Perubahan dalam reseptor leptin larut dan penanda kepekaan leptin lain tidak menunjukkan korelasi yang dijangkakan dengan peningkatan metabolik atau hormon, menunjukkan bahawa mekanisme pengantara leptin yang dihipotesiskan mungkin lebih kompleks daripada yang dijangkakan.

Keputusan ini memberikan sokongan separa untuk penggunaan GLP-1RA dalam meningkatkan paras T dalam lelaki hipogonadal dengan T2DM, sambil turut menimbulkan persoalan penting tentang mekanisme lain yang mungkin mendasari penambahbaikan ini dan peranan perubahan komposisi badan dalam mengantarkan kesan hormon.

BAB V

PERBINCANGAN

5.1 KELAZIMAN HIPOGONADISME DI KALANGAN LELAKI T2DM DI SEBUAH HOSPITAL TERTIER MALAYSIA: SUATU KAJIAN KERATAN RENTAS KOMPREHENSIF

5.1.1 Gambaran keseluruhan penemuan utama fasa 1

Kajian keratan rentas ini merupakan suatu penyiasatan komprehensif pertama di rantau Asia yang menggunakan kriteria diagnostik yang ketat untuk hipogonadisme klinikal dalam lelaki T2DM. Penemuan utama bahawa 17.5% lelaki T2DM Malaysia mempunyai hipogonadisme membawa implikasi klinikal dan kesihatan awam yang ketara, terutamanya memandangkan kelaziman T2DM yang tinggi di Malaysia, setinggi 18.3% mengikut Tinjauan Kesihatan dan Morbiditi Kebangsaan 2019 (Ministry of Health 2019).

Kadar kelaziman sebanyak 17.5% yang diperoleh melalui pendekatan diagnostik kami yang ketat memberikan gambaran yang lebih tepat mengenai hipogonadisme yang signifikan berbanding kajian yang menggunakan kriteria yang kurang ketat. Penemuan ini amat perlu diberi perhatian kerana ia diperoleh menggunakan pendekatan diagnostik paling konservatif yang sedia ada, di mana perlunya bukan sahaja dua pengukuran T rendah secara konsisten (kedua-dua tT dan cT) tetapi juga kehadiran simptom klinikal yang ketara. Kekakuan metodologi ini membezakan kajian kami daripada penyiasatan sebelumnya dan meningkatkan kaitan klinikal penemuan kami.

Penyiasatan kami turut mengenal pasti taburan tersendiri antara hiper-H (44.4%) dan hipo-H (55.6%). Corak taburan ini menyimpang dengan ketara daripada

kesusasteraan yang diterbitkan sebelum ini (Agarwal et al. 2017; Ganesh et al. 2009; Al Hayek et al. 2017; Li et al. 2017; Zhou et al. 2022) dan mendorong kepada pemeriksaan yang lagi menyeluruh dalam konteks gangguan endokrin, disfungsi endokrin dan faktor metabolik yang lebih luas. Taburan yang hampir sama mencabar pemahaman konvensional tentang fenotip hipogonadisme dalam populasi diabetes dan mencadangkan mekanisme asas unik yang wujud dalam kohort Malaysia ini.

Analisis primer yang dikuasakan statistik secukupnya mengesahkan bahawa usia lanjut, BMI yang tinggi, dan kehadiran penyakit arteri koronari merupakan peramal bebas beerti bagi hipogonadisme dalam populasi ini, manakala paras HDL-C yang lebih tinggi memberikan kesan perlindungan. Penemuan ini sejajar dengan mekanisme patofisiologi yang telah ditetapkan yang menghubungkan disfungsi metabolik sambil mendedahkan corak khusus populasi yang mencabar pemahaman konvensional mengenai taburan fenotip hipogonadisme (Dimopoulou et al. 2018; Gevi, Fanelli & Zolla 2018; Grossmann, Ng Tang Fui & Cheung 2020; Pivonello et al. 2019).

5.1.2 Kesan kriteria diagnostik dan perbandingan dengan literatur sedunia

a. Keheterogenan kriteria diagnostik dan kebolehubahan kelaziman

Kebolehubahan dalam kadar kelaziman hipogonadisme yang dilaporkan di kalangan lelaki T2DM dalam kesusasteraan global (antara 11.6% hingga 66%) adalah berpunca daripada heterogeniti dalam kriteria diagnostik yang digunakan, seperti yang disenaraikan dalam Jadual 5-1. Kajian kami menunjukkan fenomena ini dengan jelas melalui pendekatan diagnostik berperingkat, yang mendedahkan perbezaan signifikan dalam anggaran kelaziman bergantung pada kriteria yang digunakan.

Sekiranya hanya pengukuran biokimia tunggal digunakan, kelaziman hipogonadisme ialah 8.1% (satu bacaan $tT < 8$ nmol/L) berbanding 37.1% (satu bacaan $tT < 12$ nmol/L). Perbezaan empat kali ganda ini menggambarkan kepentingan kritikal pemilihan ambang dalam kajian kelaziman. Pendekatan berasaskan gejala menggunakan skor AMS ≥ 27 bergabung dengan paras tT tunggal < 12 nmol/L pula menghasilkan kelaziman 22.8%, sejajar rapat dengan kelaziman berjulat antara 17.0-

23.5% yang dilaporkan oleh literatur terdahulu menggunakan kriteria yang sama (Mirzaei, Amini & Aminorroaya 2012; Singh et al. 2023; Teka et al. 2019).

Jadual 5-1. Kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki diabetes mellitus jenis dua (T2DM) dari literatur sedunia

Pengarang (Tahun kajian)	Negara & Sampel Saiz	Ciri-ciri Populasi Sampel	Kelaziman Hipogonadisme Menggunakan Kriteria Berbeza				
			1 tT + 1 cfT + gejala	2 cfT + gejala	1 tT or cfT + gejala	2 cfT sahaja	1 tT or cfT sahaja
Kajian kami	Malaysia 360	Lelaki T2DM berumur 18-70	17.5%		22.8%		37.1%
Waddankeri et al. (2024)	India 250	Lelaki T2DM Julat umur tidak diketahui			27.6% (tT)		
Singh et al. (2023)	India 353	Lelaki T2DM berumur 20-70			17.0% (cfT)		
Zhou et al. (2022)	China 637	Lelaki T2DM berumur 20-70					26.5% (tT or cfT)
Cai et al. (2021)	China 294	Lelaki T2DM Julat umur tidak diketahui			21.7 (cfT)		
Kumari et al. (2021)	India 200	Lelaki T2DM 30-69					45.5%
Ahmad et al. (2020)	Malaysia 360	Lelaki T2DM berumur 40-70			19.7% (tT)		
Anupam et al. (2020)	India 150	Lelaki T2DM berumur 25-70			17.3% (cfT)		
Chaudhary et al. (2018)	India 193	Lelaki T2DM Julat umur tidak diketahui			29.5% (tT) 34.7 % (cfT)		
Cao et al. (2018)	China 205	Lelaki T2DM Julat umur tidak diketahui					34.1% (tT)
Agarwal et al. (2017)	India 900	Lelaki T2DM berumur 30-59		20.7%			
Al Hayek et al. (2017)	Saudi Arabia 157	Lelaki T2DM berumur 30-70			22.9% (tT)		

bersambung...

...sambungan

Li et al. (2017)	China 122	Lelaki T2DM Julat umur tidak diketahui	26.7- 48% (tT)
Madhu et al. (2017)	India 150	Lelaki T2DM berumur 30-70	32- 40% (tT)
Charan et al. (2017)	India 100	Lelaki T2DM berumur >18 years	34% (tT)
Zheng et al. (2016)	China 2013	Lelaki T2DM Julat umur tidak diketahui	35.2% (tT)
Cheung et al. (2016)	Hong Kong 1239	Lelaki T2DM berumur 18-90	12.3% (tT)
Mattack et al. (2015)	India 80	Lelaki T2DM berumur 31-71	31% (tT) 38% (cfT)
Liu et al. (2013)	Taiwan 766	Lelaki T2DM Julat umur tidak diketahui	32.5 (tT)
Mirzaei et al. (2012)	Iran 247	Lelaki T2DM males berumur >30	17.3% (tT)
Ganesh et al. (2009)	India 100	Lelaki T2DM berumur 25-50	15%

Seterusnya, Jadual 5-2 menyenaraikan perbezaan kelaziman hipogonadisme merentasi pelbagai kriteria diagnostik yang berbeza. Pendekatan komprehensif kami dalam kajian ini memerlukan 2 paras T rendah (tT dan cfT) digabungkan dengan gejala positif, justeru menghasilkan kelaziman 17.5%. Metodologi ini adalah setanding dengan yang digunakan oleh Agarwal et al., yang melaporkan 20.7% prevalens menggunakan simptom positif dengan 2 keputusan T rendah yang konsisten (Agarwal et al. 2017). Konsistensi antara kajian ini, walaupun di kalangan populasi geografi dan etnik yang berbeza, menunjukkan bahawa kriteria diagnostik yang ketat mungkin memberikan anggaran kelaziman yang lebih umum.

Jadual 5-2. Perbandingan Kelaziman Hipogonadisme Merentasi Pelbagai Kriteria Diagnostik Berbeza.

Pendekatan Diagnostik	Kriteria	Kelaziman (%)	95% CI	n/N	Perbezaan lipatan jika berlawanan dengan Pendekatan Tegas
Pendekatan teguh(Kajian kami)	2 bacaan testosteron rendah (^a tT <12 nmol/L DAN ^b cfT <0.255 nmol/L) + ^c AMS ≥ 27	17.5	12.4-23.6	63/360	Rujukan
Biokimia tunggal (konservatif)	Bacaan tunggal ^a tT <8 nmol/L	8.1	4.2-14.3	29/360	0.5x
Biokimia tunggal (Liberal)	Bacaan tunggal ^a tT <12 nmol/L	37.1	29.9-44.8	133/360	2.1x
Berasaskan gejala	Bacaan tunggal ^a tT <12 nmol/L DAN ^c AMS ≥ 27	22.8	16.8-29.8	82/360	1.3x

^atT testosteron jumlah. ^bcfT testoteron bebas terkira. ^cAMS. Skala Penuaan Lelaki

b. Konteks serantau dan perbandingan dengan data Asia Tenggara

Sebelum ini, hanya satu kajian telah dijalankan untuk mengkaji kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM di Asia Tenggara. Ahmad et al. melaporkan kelaziman sebanyak 19.7% di kalangan lelaki T2DM di Sarawak, Malaysia, menggunakan pengukuran T tunggal dengan gejala positif (Ahmad et al. 2020). Kesesuaian rapat antara kelaziman mereka yang dilaporkan dan kita (19.7% berbanding 17.5%) perlu diberi perhatian teliti memandangkan penggunaan pendekatan diagnostik yang berbeza. Penjajaran itu diperkukuhkan lagi dengan persamaan yang ketara dalam ciri populasi antara kohort kami dengan Ahmad et al., justeru menyokong kesahan luaran penemuan kami. Purata umur lelaki T2DM adalah hampir sama (56.8 lwn. 57.7 tahun), dan kedua-dua kajian menunjukkan taburan komorbiditi metabolik utama yang boleh dibandingkan, seperti obesiti (83.1% lwn. 86.4%), adipositi visceral (69.7% lwn. 73.9%), hipertensi (86.9% lwn. 88.1%), dan dislipidemia (94.7% lwn. 95.8%) Secara keseluruhannya, ketekalan dalam anggaran kelaziman walaupun kriteria diagnostik

berbeza, di samping profil demografi dan metabolik yang sangat serupa, menunjukkan bahawa penemuan kami berkemungkinan mewakili populasi T2DM Malaysia yang lebih luas.

Apabila dilihat dalam konteks literatur antarabangsa, kelaziman yang diperhatikan dalam kohort Malaysia ini secara umum boleh dibandingkan dengan anggaran yang dilaporkan dalam populasi Barat, yang berkisar antara 20-40% (Dhindsa et al. 2004, 2018; Düger 2024; Melnichenko, Shestakova & Rozhivanov 2019; Taylor, Meadowcraft & Williamson 2015), bergantung pada umur, beban obesiti dan kriteria diagnostik yang digunakan. Walau bagaimanapun, perlu diperhatikan bahawa kelaziman dalam kajian ini terletak pada bahagian bawah spektrum ini walaupun terdapat kelaziman obesiti dan komorbiditi metabolik yang tinggi. Ini mungkin mencerminkan perbezaan etnik dalam komposisi badan, dinamik SHBG di kalangan lelaki Asia, kepekaan androgen dan perbezaan dalam akses penjagaan kesihatan. Namun begitu, ketekalan antara data tempatan Malaysia dan laporan Barat mengukuhkan tanggapan bahawa hipogonadisme adalah komorbiditi yang relevan secara global, namun sering kurang diiktiraf pada lelaki dengan T2DM.

Dari perspektif klinikal, penemuan ini memberi sokongan kepada cadangan garis panduan antarabangsa semasa, termasuk dari Persatuan Endokrin (Bhasin et al. 2018) dan Persatuan Urologi Eropah (Wang et al. 2009), yang menyokong pertimbangan pemeriksaan hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM yang mengalami gejala atau profil metabolik yang buruk. Walau bagaimanapun, pemeriksaan rutin masih dilaksanakan secara tidak konsisten dalam banyak tetapan klinikal, terutamanya di Asia Tenggara. Kebolehulangan anggaran kelaziman di seluruh kajian Malaysia menekankan keperluan untuk kesedaran klinikal yang lebih besar dan penilaian yang lebih sistematik terhadap fungsi gonad dalam populasi berisiko tinggi ini.

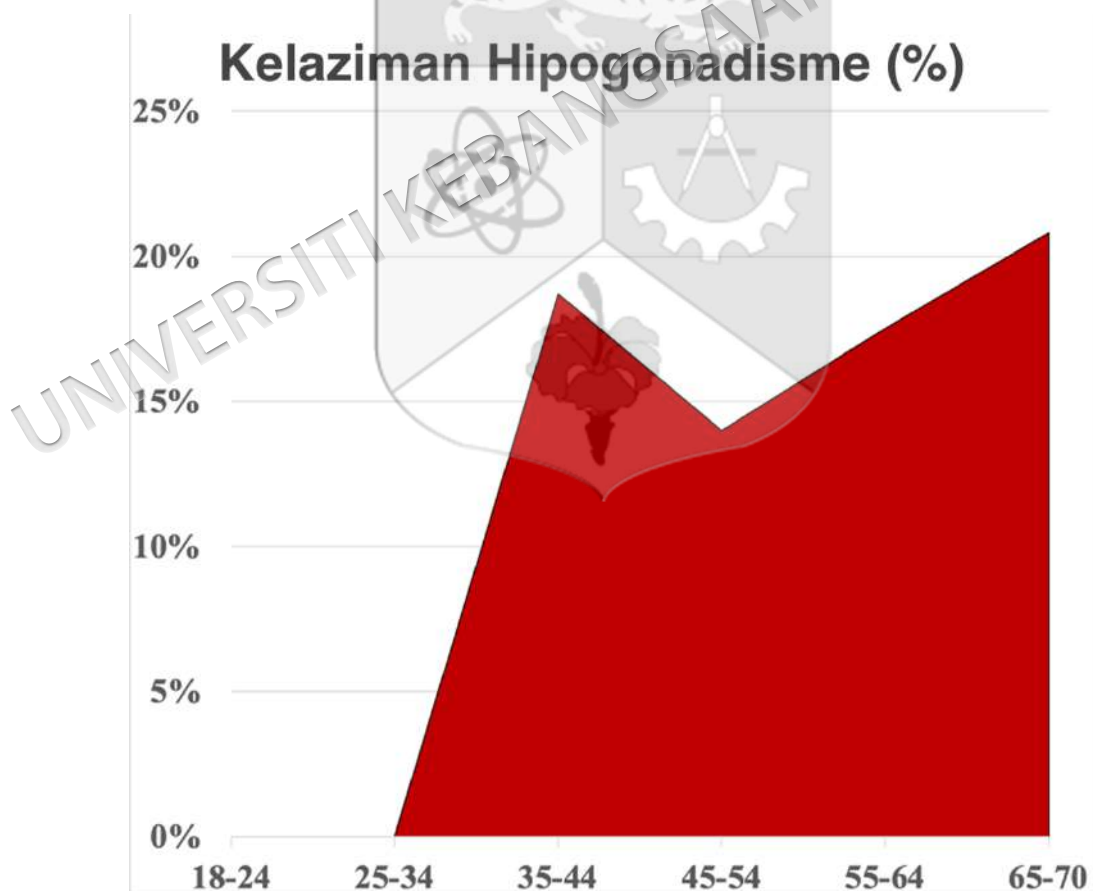
Yang penting, data kelaziman ini menyediakan asas kritikal untuk mentafsir heterogeniti fenotip yang diperhatikan dalam analisis seterusnya dalam tesis ini. Kewujudan bersama subtip hipogonadisme yang berbeza dengan persatuan metabolik dan persekitaran yang berbeza menunjukkan bahawa kadar kelaziman yang sama mungkin menutupi perbezaan biologi yang penting. Ini mengukuhkan keperluan untuk

bergerak melangkaui anggaran kelaziman sahaja ke arah pencirian fenotip dan mekanistik yang lebih bernuansa.

5.1.3 Corak berkait umur dan ambang kritikal umur 35 tahun

a. Fenomena ambang dan implikasi klinikal

Salah satu perhatian yang paling menarik dalam kajian ini ialah peningkatan tiba-tiba dalam kelaziman hipogonadisme bermula pada usia 35 tahun, seperti yang ditunjukkan dalam Rajah 5-1. Terutamanya, ketiadaan kes hipogonadisme dikesan di kalangan peserta di bawah 35 tahun, manakala kelaziman melonjak secara curam kepada 18.7% dalam kumpulan umur 35-44. Corak berperingkat ini mencadangkan kehadiran ambang biologi atau klinikal yang kritikal dan bukannya penurunan yang berkaitan dengan usia secara beransur-ansur, dan memerlukan pertimbangan klinikal yang teliti.



Rajah 5-1. Carta kelaziman hipogonadisme berkaitan umur menunjukkan fenomena ambang 35 tahun.

Corak berkaitan umur ini mempunyai implikasi klinikal yang penting, terutamanya dalam konteks cadangan saringan diabetes Malaysia. Garis panduan Malaysia semasa mengesyorkan saringan diabetes tahunan untuk semua individu berumur 35 tahun ke atas (Kumpulan Pembangunan Garis Panduan Amalan Klinikal 2020), tanpa mengira faktor risiko, disebabkan keberkesanan kos saringan apabila prevalens diabetes menghampiri 5% dalam kumpulan umur ini. Penemuan kami mencadangkan bahawa pendekatan yang sama mungkin diperlukan untuk pemeriksaan hipogonadisme pada lelaki diabetes di atas 35 tahun, memandangkan kelaziman besar yang dikenal pasti dalam demografi ini.

b. Pertimbangan pato-fisiologi perubahan berkaitan umur

Peningkatan berkaitan usia dalam kelaziman hipogonadisme mungkin mencerminkan penumpuan penuaan fisiologi dan mekanisme pato-fisiologi khusus diabetes. Walaupun paras T serum diketahui akan menurun secara beransur-ansur pada kadar kira-kira 1-2% setahun selepas umur 30 tahun, ini secara bersendirian tidak mungkin dapat menjelaskan kesan ambang mendadak yang diperhatikan pada 35 tahun (Cheng et al. 2024). Sebaliknya, faktor yang berkaitan dengan diabetes boleh mempercepatkan atau menguatkan penurunan yang berkaitan dengan usia ini.

Tempoh diabetes yang berpanjangan dikaitkan dengan gangguan kumulatif terhadap paksi HPG, yang diperantara melalui hiperglisemia kronik, AGE, tekanan oksidatif dan CGLI (Maresch et al. 2018; Zhang et al. 2025). Beban terkumpul komplikasi berkaitan diabetes dengan usia, termasuk neuropati, nefropati, dan penyakit kardiovaskular, boleh memburukkan lagi disfungsi gonad (Huang et al., 2024). Sejaajr dengan itu, rintangan insulin dan kemerosotan metabolik yang kedua-duanya semakin teruk mewujudkan persekitaran endokrin yang semakin tidak sesuai untuk sintesis dan tindakan T (Gevi, Fanelli & Zolla 2018; Grossmann, Ng Tang Fui & Cheung 2019; Pivonello et al. 2019).

Secara keseluruhannya, proses interaksi ini memberikan penjelasan yang munasabah secara biologi untuk peningkatan mendadak dalam kelaziman hipogonadisme melebihi umur 35 tahun dan menyokong konsep ambang umur yang berkaitan secara klinikal pada lelaki dengan T2DM.

5.1.4 Risiko kardiovaskular dan perkaitan dengan sindrom metabolik: hubungan dua arah

Perkaitan yang signifikan antara hipogonadisme dan penyakit arteri koronari (aOR = 2.08) yang diperhatikan dalam analisis multivariat kami menyerlahkan hubungan dua arah yang kompleks dan berpotensi antara keadaan ini. Penemuan ini menyumbang kepada perdebatan berterusan mengenai sama ada hipogonadisme merupakan satu faktor risiko kardiovaskular bebas atau terutamanya mencerminkan beban penyakit kardiovaskular yang mendasari.

Beberapa laluan mekanistik mungkin menjelaskan perkaitan ini. T rendah telah terbukti memberi kesan buruk kepada fungsi vaskular melalui penjejasan fungsi endothelial, peningkatan kekejangan arteri, dan pengurangan rizab aliran koronari. (Hotta, Kataoka & Kimura 2019; Kim, Yeo & Song 2022; Li et al. 2011; Tambo, Roshan & Pace 2016; Traish et al. 2009; Traish & Zitzmann 2015; Vlachopoulos et al. 2014). Tambahan lagi, hormon ini juga memainkan satu peranan penting dalam metabolisme lipid, di mana kekurangannya berpotensi menyumbang kepada profil lipid aterogenik dan mempercepatkan pembentukan plak (Kaur & Werstuck 2021; Robinson et al. 2021; Thirumalai, Rubinow & Page 2015). Bukti baru juga mencadangkan kesan langsung T rendah kepada struktur dan fungsi miokardium, seterusnya mempengaruhi prestasi sistolik dan diastolik. (Hamam et al. 2022; di Lodovico et al. 2022).

Sebaliknya, hipogonadisme turut boleh menyumbang kepada risiko kardiovaskular melalui perkaitannya dengan rintangan insulin, adipositi viseral dan komponen sindrom metabolik (Grossmann 2011, 2018; Pivonello et al. 2019; Zhang et al. 2023). Laluan keradangan Bersama, terutamanya yang melibatkan sitokin pro-radang seperti TNF-alpha, IL-6 dan IL-1B mungkin mewakili pautan mekanisme lazim yang mendorong kepada kedua-dua penyakit kardiovaskular dan keadaan hipogonad (Sheikh - Ahmad et al. 2022).

Perkaitan beerti diperhatikan di antara hipogonadisme dengan pelbagai parameter antropometrik dan metabolik lagi menyokong perkaitan rapat hipogonadisme dengan sindrom metabolik di kalangan lelaki T2DM. Dalam kohort kami, hipogonadisme adalah berkait kuat dengan obesiti sentral (WC > 94 cm, $p < 0.001$),

dislipidemia (HDL-C yang lebih rendah, $p < 0.00$, dan Tg yang lebih tinggi, $p = 0.001$), dan rintangan insulin (indeks TyG yang lebih tinggi, $p < 0.001$).

Penemuan ini menunjukkan bahawa saringan hipogonadisme harus diutamakan kepada lelaki T2DM dengan ciri-ciri sindrom metabolik, tanpa mengira umur atau tempoh diabetes. Terutamanya, gabungan BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ dan HDL-C $< 1.0 \text{ mmol/L}$ muncul sebagai penanda klinikal yang sangat berharga untuk mengenal pasti individu individu berisiko tinggi. Kriteria mudah ini boleh dilaksanakan dengan mudah dalam tetapan penjagaan primer, seterusnya memudahkan pengenpastian awal dan intervensi.

5.1.5 Peranan indeks obesiti dan lipid dalam meramalkan hipogonadisme

Dalam pengetahuan kami, kajian ini ialah penilaian komprehensif pertama indeks berkaitan obesiti dan lipid untuk meramalkan hipogonadisme dalam lelaki Malaysia dengan T2DM. Di antara indeks yang dinilai, TyG-BMI, TyG-WC, dan LAP menunjukkan ketepatan ramalan tertinggi di kalangan indeks yang diuji, namun prestasi diagnostik keseluruhan mereka adalah sederhana berbanding kajian terdahulu dalam populasi lain. Nilai ambang optimum yang dikenal pasti ialah 273.1 untuk TyG-BMI, 956.2 untuk TyG-WC, dan 34.8 untuk LAP, dengan nilai AUC masing-masing 0.654, 0.639, dan 0.639.

Prestasi diagnostik yang agak rendah untuk indeks ini dalam kohort Malaysia kami, berbanding dengan kajian terdahulu, memerlukan pertimbangan yang teliti. . Kajian terdahulu dalam populasi Cina melaporkan keupayaan diskriminatif yang unggul (> 0.7) untuk indeks yang sama dalam populasi diabetes Cina, manakala kajian dalam kohort Amerika oleh Liu et al. dan Zhang et al. menunjukkan prestasi tinggi yang setanding (Liu et al. 2023; Zhang et al. 2024).

Beberapa faktor mungkin menjelaskan percanggahan tersebut. Pertama, profil metabolik khusus populasi Malaysia di mana kelaziman diabetesnya adalah yang tertinggi di seluruh dunia, tambahan lagi kohort kami menunjukkan parameter obesiti garis dasar yang beerti lebih tinggi berbanding kohort sebelumnya (Akhtar et al. 2022). Purata BMI ($29.1 \pm 5.15 \text{ kg/m}^2$) dan WC ($100.9 \pm 12.46 \text{ cm}$) dalam kajian kami adalah

lebih tinggi daripada yang dilaporkan dalam kohort diabetik China (Cheng, Kong & Chen 2022; Chong et al. 2023; Tham et al. 2023). "Kesan siling" yang berpotensi ini mungkin mengehadkan kapasiti diskriminasi indeks berasaskan obesiti dalam populasi dengan risiko metabolik tinggi yang seragam.

Kedua, keheterogenan etnik populasi kami yang terdiri daripada komposisi pelbagai etnik kohort Malaysia (54.7% Melayu, 29.7% Cina, 14.7% India) mungkin disebabkan oleh perbezaan genetik dan metabolik, khasnya kepekaan insulin dan taburan adipositi. Khasnya, populasi Asia Selatan memang diketahui mempamerkan rintangan insulin yang lebih tinggi pada paras BMI yang lebih rendah berbanding kumpulan etnik yang lain, justeru berpotensi menjejaskan utiliti ramalan indeks komposit glukosa-lipid (Tham et al. 2023).

Akhir sekali, faktor kawalan glisemik yang lebih lemah (min HbA1c $8.4 \pm 1.97\%$) berbanding dengan banyak kajian terdahulu. Ini mungkin mempengaruhi komponen Ty-G indeks (Akhtar et al. 2022; Caretta et al. 2022; Gui et al. 2023; Huang et al. 2021; Lee et al. 2021; Sheng et al. 2021; Wei et al. 2024; Yu et al. 2024). Hiperglisemia kronik boleh mengurangkan nilai diskriminasi penanda berasaskan glukosa dalam mengenal pasti disfungsi metabolik tambahan selain gangguan yang berkaitan dengan diabetes.

Secara kolektif, penemuan ini mencadangkan bahawa hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM harus dilihat sebagai sebahagian daripada spektrum risiko kardiometabolik yang lebih luas dan bukannya sebagai keadaan endokrin yang terpencil. Strategi penapisan sasaran yang memfokuskan kepada pesakit yang mempunyai obesiti pusat, dislipidemia dan rintangan insulin boleh meningkatkan kadar pengesanan sambil mengoptimumkan penggunaan sumber.

5.1.6 Mekanisme pato-fisiologi dan kerangka teori

a. Lingkaran ganas Diabetes dan Hipogonadisme

Hubungan antara T2DM dan hipogonadisme nampaknya dicirikan oleh kitaran dua hala yang berterusan sendiri yang didorong oleh gangguan metabolik, keradangan dan

hormon yang saling berkaitan. (Dimakopoulou et al. 2019; Miller et al. 2024). Daripada mewakili suatu komorbiditi yang terpencil, diabetes dan hipogonadisme boleh menguatkan satu sama lain melalui laluan patofisiologi yang dikongsi yang mengekalkan fungsi endokrin.

Rintangan insulin dan adipositi visceral membentuk asas kepada kaskad patofisiologi ini. Rintangan insulin menyumbang kepada pengumpulan lemak visceral, yang juga berperanan sebagai organ endokrin aktif yang merembeskan sitokin pro-radang (TNF- α , IL-6 dan IL-1B). Sitokin ini mengerahkan kesan perencatan kuat pada paksi HPG melalui penindasan langsung neuron GnRH, pengangguhan denyut LH, dan kemerosotan steroidogenesis sel Leydig (Ma et al. 2025; Son, Ubuka & Tsutsui 2022). Kekurangan T seterusnya memburukkan lagi rintangan insulin, menggalakkan adipositi visceral, dan menguatkan keradangan sistemik, dengan itu mewujudkan kitaran ganas yang menguatkan diri.

Interaksi mekanistik ini disokong oleh prestasi unggul indeks metabolik (TyG-BMI, TyG-WC, LAP) berbanding dengan komponen individunya. Penemuan ini menguatkan etiologi multifaktorial hipogonadisme dalam T2DM. Indeks TyG menangkap kedua-dua rintangan insulin hepatik dan periferal, manakala gabungannya dengan ukuran antropometrik (BMI, WC) mencerminkan disfungsi tisu adiposa dan persekitaran keradangan yang berkaitan yang menyumbang kepada penindasan paksi HPG. (Sancar & Birkenfeld 2024). Sebaliknya, LAP secara khusus mengukur interaksi antara lebihan Tg dan adipositi pusat, berfungsi sebagai pengganti untuk persekitaran lipotoksik yang secara langsung menjejaskan fungsi sel Leydig dan biosintesis T (Jing et al. 2020; Monageng et al. 2023).

Dinamik daripada SHBG dan fT menambahkan lagi kerumitan pada hubungan ini. Rintangan insulin dan hiperinsulinemia kronik menyekat sintesis SHBG hepatik, mengakibatkan peningkatan pelepasan T dan paras tT yang lebih rendah (Mohammed et al. 2018). Walau bagaimanapun, fT, yang mewakili pecahan aktif secara biologi, mungkin agak terpelihara dalam peringkat penyakit yang lebih awal, dan ini berpotensi menjelaskan mengapa keabnormalan fT mungkin ketinggalan berbanding penurunan dalam tT. Dinamik ini mungkin menyumbang kepada ketepatan diagnostik yang lebih

baik yang diperhatikan apabila kedua-dua tT dan fT dinilai secara serentak, terutamanya dalam individu yang tidak sihat secara metabolik.

b. Hipo-H: perantaraan sindrom metabolik

Perkaitan yang diperhatikan antara parameter metabolik buruk dan hipo-H menyokong konsep hipogonadisme sekunder berkaitan obesiti lelaki (male obesity secondary hypogonadism; MOSH) yang mantap. Pada peringkat molekul, adipositi visceral menyumbang kepada hipo-H melalui pelbagai laluan penumpuan yang membentuk rangkaian intergrasi metabolik, keradangan, dan disfungsi neuroendokrin. (Dhindsa et al. 2018; de Lorenzo et al. 2018; Pivonello et al. 2019).

Leptin, adipokin yang dirembeskan terutamanya oleh tisu adiposa putih, patut diberi perhatian khusus dalam rangka kerja pato-fisiologi ini. Paras leptin berkorelasi positif dengan jisim tisu adiposa dan memberikan kesan perencatan pada paksi reproduktif melalui kedua-dua mekanisme sentral dan periferi (Childs et al. 2021; Khodamoradi et al. 2020). Secara berpusat, leptin menyekat rembesan GnRH dan mengurangkan amplitud denyut LH, seterusnya mengganggu pemacu hipotalamik biasa untuk pengeluaran T. Secara periferi, leptin secara langsung menghalang sintesis T dalam sel Leydig, mewujudkan mekanisme tambahan yang menghubungkan obesiti dengan hipogonadisme pada lelaki diabetes.

c. Hiper-H: hipotesis persekitaran

Kadar hiper-H yang tidak terjangka yang tinggi (44.4%) dalam kohort ini ialah penyimpangan yang ketara daripada literatur yang mantap, di mana corak hipogonadotropik biasanya mendominasi populasi lelaki T2DM. Pemerhatian ini memerlukan pertimbangan yang teliti terhadap faktor penyumbang yang berpotensi di luar disfungsi testis yang berkaitan dengan usia konvensional.

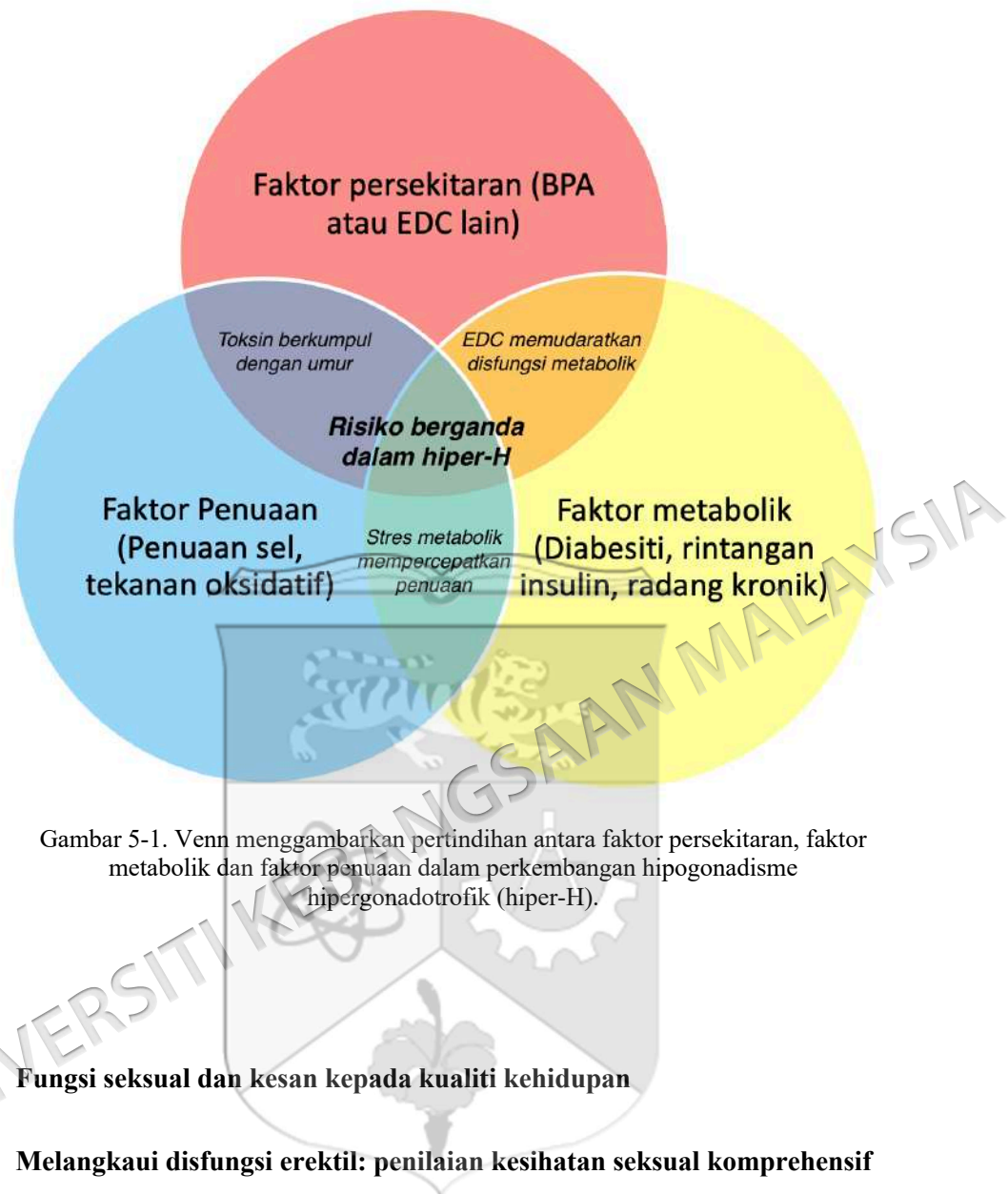
Pemahaman klasik mengenai hipogonadisme berkaitan usia mencadangkan penurunan progresif dalam fungsi sel Leydig dengan ketinggian pampasan gonadotropin. Walaupun individu-individu dalam kumpulan hipergonadotropik adalah lebih berumur (61.7 tahun), umur sahaja tidak mungkin menjelaskan magnitud hiper-H

yang diperhatikan, terutamanya jika dibandingkan dengan kohort antarabangsa dengan umur yang sama dan beban metabolik.

Oleh itu, kami mencadangkan hipotesis persekitaran sebagai rangka kerja penjelasan tambahan. Bukti yang semakin meningkat membabitkan sebatian pengganggu endokrin (EDC) sebagai penyumbang kepada disfungsi reproduktif lelaki. Kehadiran kepekatan BPA yang didokumenkan sehingga 66.40 ng/L dan paras triclosan mencapai 9.74 ng/L dalam bekalan air Lembah Klang mencerminkan pendedahan persekitaran yang ketara yang boleh menyumbang kepada disfungsi testis (Omar et al. 2019; Wee et al. 2020). Pendedahan kronik kepada sebatian ini mungkin mempercepatkan disfungsi testes melebihi yang dijangkakan daripada proses penuaan atau penyakit metabolik sahaja.

Secara mekanikal, EDC memberikan kesannya melalui pelbagai laluan termasuk agonisme/antagonis reseptor hormon, gangguan dengan enzim steroidogenik dan gangguan kaskad isyarat selular (Czarnywojtek et al. 2021; Gonsioroski, Mourikes & Flaws 2020). BPA, khasnya, telah dibuktikan mampu mengganggu fungsi sel Leydig melalui pengikatan kepada reseptor estrogen dan perubahan seterusnya dalam laluan sintesis T (Adegoke, Rahman & Pang 2020; Barbagallo et al. 2020; Cariati et al. 2019; Li et al. 2020; Salami & Rotimi 2024; De Toni et al. 2020).

Oleh itu, kesan kumulatif penuaan, disfungsi metabolik yang berlarutan, dan pendedahan toksin persekitaran yang kronik mungkin bertumpu untuk menghasilkan hiper-H sebagai entiti patofisiologi yang berbeza daripada hypo-H yang dipacu secara metabolik. Hubungan ini dirumuskan oleh gambar Venn dalam Gambar 5-1.



Gambar 5-1. Venn menggambarkan pertindihan antara faktor persekitaran, faktor metabolik dan faktor penuaan dalam perkembangan hipogonadisme hipergonadotrofik (hiper-H).

5.1.7 Fungsi seksual dan kesan kepada kualiti kehidupan

a. Melangkaui disfungsi erektile: penilaian kesihatan seksual komprehensif

Walaupun disfungsi erektile adalah simptom seksual yang paling lazim di kalangan lelaki T2DM, penilaian komprehensif kami menyerlahkan bahawa hipogonadisme mempengaruhi pelbagai dimensi kesihatan seksual. Ini termasuk pengurangan nafsu seks dan libido, penjejasan prestasi dan kekerapan seksual (fungsi ereksi dan pengurangan kepuasan seksual), serta kesan buruk kepada kualiti hubungan dan keintiman (Kang et al. 2022). Beban kesihatan seksual yang lebih luas ini menggariskan batasan untuk memberi tumpuan semata-mata pada fungsi erektile apabila menilai disfungsi seksual di kalangan lelaki T2DM.

b. Gejala bukan seksual dan kesejahteraan keseluruhan

Kelaziman tinggi gejala somato-vegetatif dan psikologi yang diperhatikan menunjukkan bahawa hipogonadisme pada lelaki dengan T2DM melangkaui kesihatan seksual dan dengan ketara menjejaskan kualiti hidup keseluruhan. (Maggi et al. 2007; Moncada 2006; Zhang et al. 2016). Manifestasi fizikal termasuk keletihan, tahap tenaga berkurangan, jisim dan kekuatan otot berkurangan, daya tahan fizikal berkurangan dan gangguan tidur. Gejala psikologi biasanya merangkumi perubahan mood, kerengsaan, kebimbangan, gejala kemurungan, motivasi yang berkurangan dan rasa kesejahteraan yang berkurangan. Secara kolektif, ciri-ciri ini menyerlahkan hipogonadisme sebagai keadaan berbilang sistem dengan akibat fungsi yang ketara.

5.1.8 Implikasi klinikal dan pertimbangan terapeutik

a. Pendekatan diagnostik dan stratifikasi risiko

Penemuan ini mempunyai implikasi segera terhadap amalan klinikal dalam pengurusan lelaki Malaysia dengan T2DM. Pengenalpastian usia lanjut, BMI tinggi, dan penyakit arteri koronari sebagai peramal bebas membolehkan doktor melaksanakan pendekatan pemeriksaan berstrata risiko untuk hipogonadisme.

Gabungan BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ dan HDL-C $<1.0 \text{ mmol/L}$ turut muncul sebagai penanda klinikal yang sangat praktikal dan kos efektif untuk mengenal pasti individu berisiko tinggi yang memerlukan penilaian hormon yang komprehensif. Kriteria saringan mudah dan kos efektif ini boleh dilaksanakan dengan mudah dalam tetapan penjagaan primer, memudahkan pengenalpastian awal dan intervensi.

Perkaitan kuat antara penyakit arteri koronari dan hipogonadisme seterusnya menyokong penggabungan penilaian hormon ke dalam penilaian risiko kardiovaskular pada lelaki dengan T2DM. Sebaliknya, lelaki yang didiagnosis dengan hipogonadisme harus menjalani penilaian kardiovaskular yang menyeluruh, mencerminkan hubungan dua hala antara kesihatan gonad dan kardiovaskular

Walaupun prestasi diagnostik bagi indeks obesiti dan lipid adalah sederhana, alat ini mungkin masih mempunyai nilai dalam tetapan terhad sumber yang biasa di

Asia Tenggara. Kemudahan pengiraan menggunakan parameter makmal yang sedia ada menjadikannya berguna sebagai alat saringan awal untuk mengenal pasti lelaki diabetes yang berisiko lebih tinggi untuk hipogonadisme, terutamanya pada mereka yang mempunyai faktor risiko kardiovaskular yang wujud bersama..

b. Implikasi terapeutik bagi pembezaan fenotip

Perbezaan potensi antara hiper-H dan hipo-H membawa implikasi terapeutik yang penting. Walaupun analisis subkumpulan dalam kajian ini adalah bersifat penerokaan kerana saiz sampel yang terhad, corak yang diperhatikan mencadangkan bahawa pendekatan khusus fenotip mungkin wajar.

Lelaki dengan hipo-H yang didorong oleh disfungsi metabolik mungkin mendapat manfaat paling banyak daripada intervensi yang menyasarkan rintangan insulin dan adipositi. Bukti baru yang menyokong GLP-1RA dan SGLT2-i dalam meningkatkan paraas T dalam lelaki T2DM memberikan sokongan kepada strategi ini, kerana ubatan ini menangani pato-fisiologi metabolik yang mendasari sambil berpotensi memulihkan pengeluaran T endogen.

Sebaliknya, lelaki dengan hiper-H lebih berkemungkinan mengalami disfungsi testis primer dan mungkin memerlukan TRT sebagai modaliti rawatan utama. Walau bagaimanapun, kemungkinan sumbangan persekitaran kepada hiper-H menimbulkan pertimbangan penting mengenai peranan strategi serentak yang bertujuan untuk mengurangkan pendedahan kepada EDC. Kajian masa depan diperlukan untuk menentukan sama ada langkah sedemikian boleh mengubah suai perkembangan penyakit atau tindak balas terapeutik dalam subkumpulan ini.

5.1.9 Implikasi kesihatan awam dan sistem kesihatan

Kelaziman hipogonadisme 17.5% yang diperhatikan di kalangan lelaki T2DM Malaysia membawa implikasi penting untuk perancangan penjagaan kesihatan dan peruntukan sumber. Dengan kelaziman T2DM kebangsaan sebanyak 18.3% dan anggaran 15 juta lelaki di Malaysia, kira-kira 1.37 juta lelaki dewasa menghidap T2DM. Ekstrapolasi daripada penemuan kami, hampir 240,000 individu ini mungkin mempunyai

hipogonadisme sekali, menyerlahkan beban klinikal yang besar dan sebahagian besarnya tidak ditangani. Ini amat relevan memandangkan perkaitan yang mantap antara hipogonadisme dan hasil kardiovaskular yang buruk dalam populasi yang sudah berisiko kardiovaskular tinggi. Model penjagaan bersepadu yang menangani disfungsi metabolik dan hormon oleh itu mungkin menawarkan dwi manfaat, iaitu meningkatkan hasil klinikal sambil mengoptimumkan penggunaan sumber penjagaan kesihatan.

Pengenalpastian subkumpulan berisiko tinggi, terutamanya lelaki berumur lebih 35 tahun dengan penyakit arteri koronari yang telah disahkan, memberikan peluang untuk strategi pemeriksaan yang disasarkan. Pendekatan sedemikian berkemungkinan meningkatkan keberkesanan kos dengan meningkatkan hasil diagnostik, membolehkan pengesanan lebih awal, memudahkan intervensi tepat pada masanya, dan berpotensi mengurangkan komplikasi kardiovaskular hiliran sambil meningkatkan kualiti hidup.

Pelaksanaan strategi ini memerlukan pengembangan perkhidmatan endokrinologi dan urologi, dengan peralihan strategik ke arah mengukuhkan kapasiti penjagaan primer. Latihan tertumpu untuk doktor penjagaan primer dalam pengiktirafan dan pengurusan awal hipogonadisme boleh membolehkan penilaian dan pengurusan yang sesuai pada pesakit dengan T2DM yang tidak rumit. Sejajar dengan ini, infrastruktur makmal perlu dipertingkatkan untuk menyokong peningkatan volum ujian T dan protokol pengesanan.

5.1.10 Had batas kajian dan hala tuju kajian masa depan

a. Had batas metodologi

Walaupun dikuasakan statistic secukupnya untuk hasil utama (penentuan kelaziman keseluruhan), beberapa batasan patut dipertimbangkan. Analisis subkumpulan dikekang oleh kuasa statistik yang tidak mencukupi untuk memeriksa peramal hiper-H vs. hipo-H dengan mantap, serta menjalankan analisis risiko berstrata etnik atau umur yang terperinci.

Reka bentuk keratan rentas, walaupun sesuai untuk anggaran kelaziman dan pengenalpastian faktor risiko, menghadkan inferens sebab. Hubungan temporal antara

disfungsi metabolik dan hipogonadisme tidak dapat diwujudkan, menghalang kesimpulan sama ada keabnormalan metabolik mendahului penurunan T atau mewakili akibat daripada keadaan hipogonad.

Proses kajian juga terjejas oleh pandemik COVID-19, dengan 20 peserta (14.2% daripada mereka yang mempunyai paras T rendah awal) tidak dapat melengkapkan persampelan ulangan kerana sekatan pergerakan. Ini mungkin telah memperkenalkan kecenderungan pemilihan yang berpotensi memihak kepada peserta dengan keterukan penyakit yang lebih rendah. Penggunaan cfT dan bukannya dialisis keseimbangan fT, yang tidak terdapat di Malaysia, manakala pragmatik, mewakili had metodologi yang penting.

Selain itu, pensampelan kemudahan dan pengambilan dari persekitaran hospital tertier mungkin menghadkan pengitlakan kerana populasi ini mungkin mewakili individu yang mempunyai tempoh penyakit yang lebih lama dan beban komorbiditi yang lebih tinggi. Kohort yang kebanyakannya penduduk bandar mungkin tidak menggambarkan populasi luar bandar. Walau bagaimanapun, komposisi multi-etnik kajian ini mencerminkan taburan demografi Malaysia (Melayu 54.4%, Cina 30.3%, India 14.4%), menyokong kaitan penemuan ini kepada penduduk Malaysia yang lebih luas.

b. Hala Tuju Penyelidikan Masa Depan dan Soalan Belum Terjawab

Walaupun kajian keratan rentas telah memberikan pandangan yang berharga tentang kelaziman hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM, dinamik temporal keadaan ini masih kurang difahami. Penyelidikan masa depan mesti mengutamakan kajian kohort membujur yang boleh menangkap sejarah semula jadi perkembangan hipogonadisme dan potensi keterbalikan dalam lelaki diabetes. Kajian-kajian ini adalah penting untuk mewujudkan kausaliti dan bukannya perkaitan semata-mata, memahami hubungan dua hala antara diabetes dan hipogonadisme, dan mengenal pasti tingkap intervensi kritikal.

Siasatan membujur prospektif harus menggabungkan beberapa elemen reka bentuk utama untuk memaksimumkan kesan saintifiknya. Pertama, kajian mesti merangkumi kohort diabetes pra-diabetes dan yang baru didiagnosis untuk menangkap

peringkat terawal perkembangan hipogonad. Pendekatan ini akan membantu membezakan antara hipogonadisme sebagai faktor risiko untuk perkembangan diabetes berbanding akibat patofisiologi diabetes yang telah ditetapkan. Perhatian khusus harus ditumpukan pada pemahaman sama ada hipo-H berkembang pesat kepada corak hipergonadotropik dengan usia yang semakin meningkat dan sama ada pendedahan persekitaran mempercepatkan peralihan ini.

Saiz sampel mestilah cukup besar untuk mengambil kira heterogeniti dalam populasi diabetes, termasuk variasi dalam tempoh diabetes, kawalan glisemik, komorbiditi dan rejimen rawatan. Pengiraan kuasa statistik harus mempertimbangkan kadar kejadian jangkaan hipogonadisme, yang mungkin berbeza dengan ketara berdasarkan paras T asas, umur semasa permulaan diabetes dan fenotip metabolik. Kerjasama antarabangsa berbilang pusat mungkin diperlukan untuk mencapai saiz sampel yang mencukupi dan memastikan pengitlakan merentas populasi yang pelbagai.

Kekerapan dan tempoh penilaian susulan adalah suatu keputusan reka bentuk yang kritikal. Memandangkan sifat perkembangan hipogonad secara beransur-ansur dan potensi turun naik dalam paras T disebabkan oleh pelbagai faktor, penilaian harus berlaku sekurang-kurangnya setiap tahun, dengan pemantauan yang lebih kerap semasa tempoh ketidakstabilan metabolik atau perubahan rawatan. Tempoh kajian sekurang-kurangnya 10-15 tahun akan diperlukan untuk menangkap perubahan bermakna dalam fungsi reproduktif dan mewujudkan trajektori jangka panjang.

Kajian membujur masa depan mesti menggabungkan panel bio-penanda komprehensif yang melangkaui pengukuran T tradisional. Penilaian bersiri LH, FSH, SHBG, dan fT akan menjadi penting untuk membezakan antara hiper-H dan hipo-H dari semasa ke semasa. Selain itu, bio-penanda baru fungsi testis, termasuk inhibin B dan hormon anti-Müllerian, mungkin memberikan petunjuk awal disfungsi reproduktif. Penyiasatan prospektif juga diperlukan untuk mengkaji sama ada indeks obesiti dan lipid boleh meramalkan kejadian hipogonadisme dan sama ada intervensi yang didasarkan berdasarkan nilai ambang ini meningkatkan hasil klinikal.

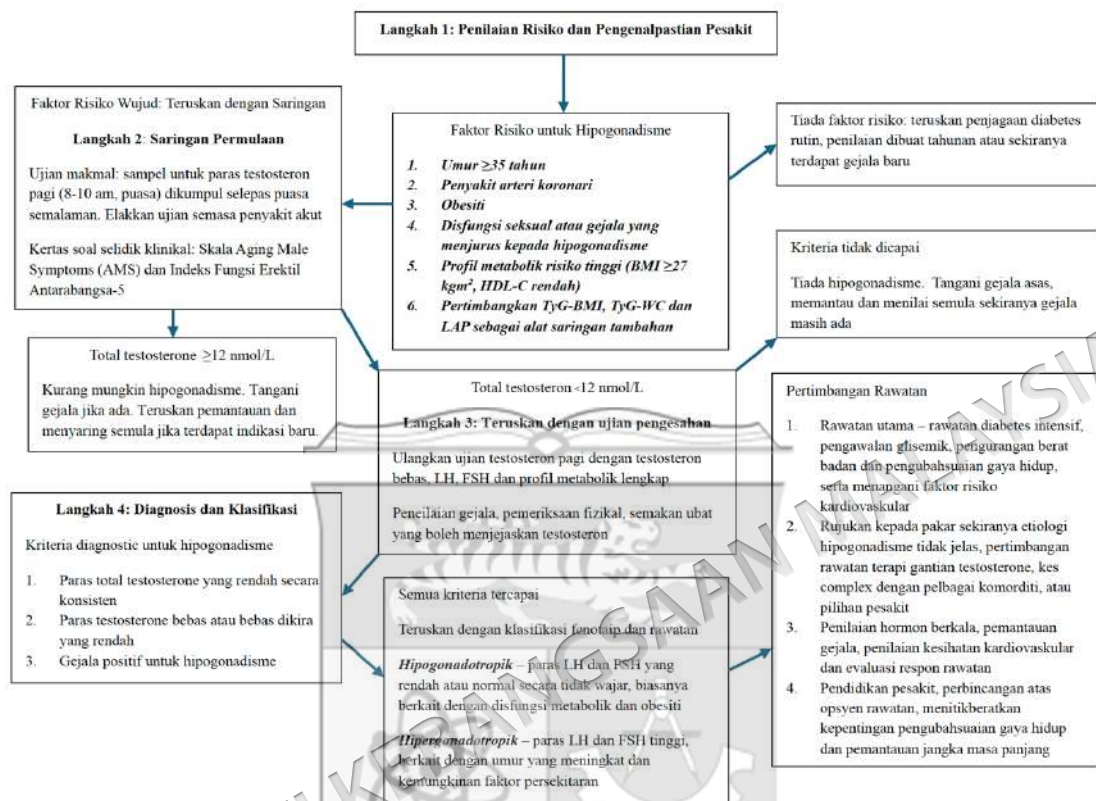
Integrasi bio-penanda metabolik, termasuk pemprofilan leptin terperinci, penanda rintangan insulin, sitokin radang, dan penunjuk tekanan oksidatif, akan membolehkan penyelidik mengenal pasti laluan mekanistik yang menghubungkan diabetes dan hipogonadisme. Teknik analisis lanjutan, seperti metabolomik dan proteomik, mungkin mendedahkan bio-penanda novel yang meramalkan perkembangan hipogonad sebelum manifestasi klinikal.

Faktor genetik juga mesti dimasukkan ke dalam reka bentuk membujur masa hadapan. Kajian perkaitan seluruh genom (genetic whole association study; GWAS) dan skor risiko poligenik boleh mengenal pasti individu yang berisiko tinggi untuk membangunkan hipogonadisme, membolehkan strategi pencegahan yang disasarkan. Analisis epigenetik boleh mendedahkan bagaimana faktor persekitaran dan disfungsi metabolik mempengaruhi corak ekspresi gen yang berkaitan dengan fungsi reproduktif dari semasa ke semasa.



5.1.11 Garis Panduan dan Pengesyoran Klinikal

a. Cadangan Algoritma Penyaringan



Rajah 5-2. Carta aliran algoritma saringan yang dicadangkan untuk lelaki diabetes mellitus jenis dua (T2DM) hipogonad.

Berdasarkan penemuan kami, kami mencadangkan algoritma saringan berasaskan bukti berikut untuk lelaki T2DM di Malaysia, seperti yang ditunjukkan dalam Rajah 5-2:

A. Langkah 1: Penilaian risiko

Lelaki T2DM berumur ≥ 35 tahun, ATAU dengan kehadiran penyakit arteri koronari, ATAU obesiti pusat (WC > 94 cm), ATAU dengan disfungsi seksual atau gejala yang menunjukkan hipogonadisme, harus disaring. TyG-BMI, TyG-WC, dan LAP boleh disepadukan untuk stratifikasi risiko dalam pemeriksaan untuk hipogonadisme.

B. Langkah 2: Saringan awal

Pemeriksaan awal hipogonadisme melibatkan paras tT puasa pagi (8-10 pagi) dengan penggunaan soal selidik AMS dan IIEF-5

C. Langkah 3: Ujian Pengesahan (sekiranya tT < 12 nmol/L)

tT pagi berulang dengan cfT, LH, prolaktin, FSH dan profil metabolik yang lengkap adalah wajar bagi pesakit yang berkemungkinan tinggi hipogonadisme mengikut evaluasi awal.

D. Langkah 4: Diagnosis

Diagnosis hipogonadisme disahkan sekiranya 2 paras T rendah secara konsisten ($tT < 12 \text{ nmol/L}$ DAN $cfT < 0.255 \text{ nmol/L}$) + skor AMS ≥ 27

b. Pertimbangan Rawatan

Rawatan utama bagi hipogonadisme termasuklah (i) pengurusan diabetes intensif dan pengoptimuman glisemik, (ii) penurunan berat badan dan pengubahsuaian gaya hidup, (iii) rawatan faktor risiko kardiovaskular yang mendasari, dan (iv) pemantauan dan penilaian semula secara berkala. Rujukan pakar diperlukan jika etiologi hipogonadisme tidak jelas dan memerlukan penyiasatan lanjut, pertimbangan terapi penggantian T, atau kes kompleks dengan pelbagai komorbiditi.

5.1.12 Implikasi kesihatan awam dan pengesyoran baru untuk strategi pengurusan diabetes nasional

Kelaziman hipogonadisme yang tinggi di kalangan lelaki T2DM memerlukan integrasi ke dalam strategi pengurusan diabetes kebangsaan. Perubahan dasar yang disyorkan termasuk (i) kemasukan pemeriksaan hipogonadisme dalam garis panduan diabetes kebangsaan; (ii) program latihan untuk penyedia penjagaan kesihatan; (iii) kempen kesedaran awam tentang hubungan antara diabetes dan kesihatan hormon; dan (iv) keutamaan pembiayaan penyelidikan untuk komplikasi berkaitan diabetes.

5.1.13 Kesimpulan

Kajian ini merupakan penilaian komprehensif pertama tentang kelaziman hipogonadisme klinikal di kalangan lelaki T2DM Malaysia menggunakan kriteria diagnostik yang ketat. Kadar kelaziman 17.5%, walaupun angka ini lebih rendah daripada kajian-kajian terdahulu yang menggunakan kriteria yang kurang ketat, masih menunjukkan suatu beban klinikal yang ketara yang menjejaskan hampir satu daripada lima lelaki diabetes.

Pengenalpastian umur ≥ 35 tahun dan penyakit arteri koronari sebagai faktor risiko bebas memberikan panduan klinikal yang boleh diambil tindakan untuk pendekatan pemeriksaan yang disasarkan. Penguasaan hipo-H menunjukkan bahawa mekanisme sentral terlibat terutamanya, yang mungkin mempunyai implikasi terapeutik yang penting.

Kajian ini juga menyediakan nilai ambang berasaskan bukti yang pertama untuk indeks obesiti dalam meramalkan hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM di Malaysia. Walaupun TyG-BMI, TyG-WC, dan LAP menunjukkan prestasi diagnostik terbaik di kalangan indeks yang diuji, ketepatan ramalan keseluruhannya adalah sederhana berbanding dengan kajian antarabangsa sebelumnya. Prestasi unggul indeks komposit berbanding komponen individu menyokong sifat pelbagai faktor hipogonadisme pada lelaki diabetes. Prestasi diagnostik yang sederhana bagi indeks ini dalam populasi kami dengan disfungsi metabolik garis dasar yang tinggi menunjukkan bahawa indeks ini paling baik digunakan sebagai sebahagian daripada penilaian klinikal yang komprehensif dan bukannya alat diagnostik sendiri. Penyelidikan masa depan harus menumpukan pada pengesahan dalam populasi Asia Tenggara yang lain dan penyiasatan nilai ambang khusus etnik untuk mengoptimumkan utiliti klinikal mereka.

Penilaian simptom yang komprehensif mendedahkan bahawa hipogonadisme dalam lelaki T2DM menjejaskan pelbagai dimensi kesihatan dan kualiti hidup, melangkaui fungsi seksual untuk merangkumi kesejahteraan fizikal, psikologi dan sosial. Ini menekankan kepentingan pemeriksaan dan pendekatan pengurusan yang sistematik.

Dari perspektif kesihatan awam, anggaran beban 240,000 lelaki T2DM Malaysia dengan hipogonadisme klinikal menyerlahkan keperluan untuk kesediaan sistem penjagaan kesihatan dan peruntukan sumber. Pembangunan algoritma saringan berasaskan bukti dan protokol pengurusan akan menjadi penting untuk menangani cabaran kesihatan yang penting ini.

Penyelidikan masa depan harus memberi tumpuan kepada kajian membujur untuk memahami sejarah semula jadi hipogonadisme pada lelaki T2DM, kajian

intervensi untuk menilai pendekatan rawatan, dan kajian mekanistik untuk lebih memahami patofisiologi hubungan ini. Selain itu, pembangunan alat diagnostik yang sesuai dengan budaya dan julat rujukan yang disahkan mengikut etnik akan menjadi penting untuk mengoptimumkan penjagaan dalam populasi Asia yang pelbagai.

Penemuan kajian ini menyumbang secara signifikan kepada pemahaman global tentang hipogonadisme dalam lelaki T2DM dan menyediakan asas untuk garis panduan amalan klinikal berasaskan bukti dan dasar kesihatan awam di Malaysia dan rantau Asia Tenggara yang lebih luas.

5.2 GANGGUAN ENDOKRIN PERSEKITARAN DALAM T2DM: SIASATAN KOMPREHENSIF TERHADAP PENDEDAHAN BPA DAN HIPER-H DI KALANGAN T2DM LELAKI MALAYSIA

5.2.1 Gambaran keseluruhan penemuan utama fasa 2

Kajian perintis ini adalah yang pertama untuk mengkaji hubungan antara pendedahan BPA dan hiper-H pada lelaki Malaysia dengan T2DM. Penemuan kami mencabar pemahaman semasa tentang faktor persekitaran dalam kesihatan reproduktif diabetes dan memberikan pandangan baharu tentang bahan kimia yang mengganggu endokrin (EDC) dalam populasi yang terjejas secara metabolik.

Penemuan utama bahawa lelaki dengan BPA serum yang boleh dikesan mempunyai kemungkinan 14.4 kali ganda lebih tinggi untuk mendapat hiper-H mewakili anjakan paradigma dalam pemahaman kita tentang penentu persekitaran kesihatan reproduktif dalam populasi T2DM. Saiz kesan yang besar ini, tatkala memerlukan tafsiran berhati-hati kerana selang keyakinan yang luas (1.732-119.730), magnitud perkaitan ini menunjukkan isyarat kuat yang memerlukan penyiasatan lanjut. Penemuan ini mencabar paradigma lazim yang mengaitkan hipogonadisme dalam T2DM terutamanya kepada mekanisme metabolik dan berkaitan usia sahaja.

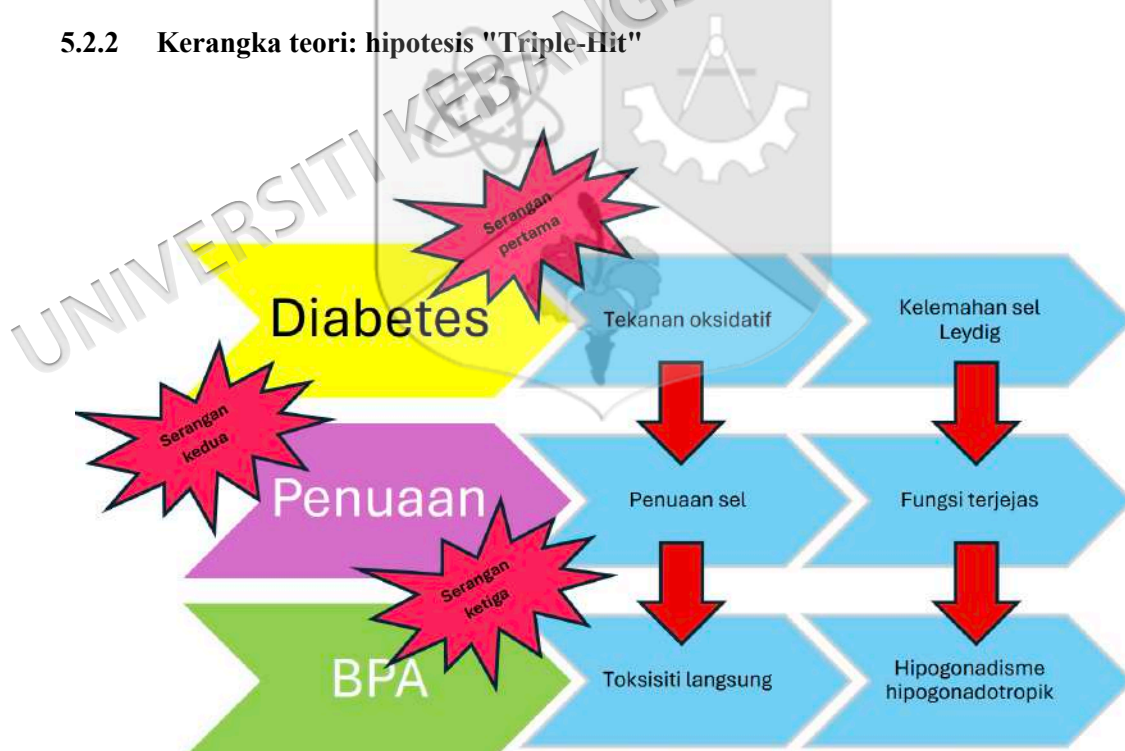
Yang penting, perkaitan tersebut menunjukkan kekhususan mekanistik yang ketara. Pendedahan BPA dikaitkan secara selektif dengan hiper-H tetapi bukan hipo-H, memberikan bukti untuk laluan pato-fisiologi asas yang berbeza. Corak ini menyokong hipotesis disfungsi testis primer dan bukannya penindasan paksi hipotalamus-pituitari

sentral, mencerminkan sasaran terapeutik yang berbeza secara asas dan implikasi klinikal merentas fenotip hipogonadisme.

Secara konsisten dengan tafsiran ini, paras BPA menunjukkan korelasi songsang yang beerti dengan kedua-dua tT dan cT ($r=-0.310$, $p = 0.008$; $r=-0.373$, $p = 0.01$) mengukuhkan kaitan koheren biologi antara pendedahan BPA dan sintesis T yang terjejas. Apabila dipertimbangkan bersama perkaitan keutamaan dengan hiper-H, penemuan ini secara kolektif menyokong model ketoksikan sel Leydig langsung.

Dari perspektif kesihatan awam, kadar pengesanan BPA yang sangat tinggi dalam kohort diabetes kami (47.7%), hampir dua kali ganda daripada yang dilaporkan sebelum ini dalam populasi umum Malaysia (24%), menunjukkan bahawa lelaki dengan T2DM mungkin mewakili populasi yang sangat terdedah dengan sama ada peningkatan pendedahan persekitaran atau kapasiti detoksifikasi terjejas, yang menjamin intervensi kesihatan persekitaran yang disasarkan.

5.2.2 Kerangka teori: hipotesis "Triple-Hit"



Gambar 5-2. Model mekanistik “triple-hit” yang menerangkan interaksi sinergistik di antara diabetes, penuaan dan toksin persekitaran dalam disfungsi reproduktif.

Berdasarkan penemuan ini, kami mencadangkan model mekanistik "triple-hit" novel untuk menerangkan penumpuan penghinaan metabolik dan persekitaran dalam pembangunan hiper-H dalam T2DM, seperti yang ditunjukkan dalam Rajah 5-2. Rangka kerja teori ini menyatakan bahawa tekanan oksidatif yang disebabkan oleh hiperglisemia kronik, AGE, penurunan berkaitan usia dalam rizab testis, dan gangguan endokrin yang diperantara BPA bertindak secara sinergistik pada sel Leydig. Beban gabungan penghinaan ini mungkin melebihi kapasiti pampasan testis, mengakibatkan kegagalan testis primer dengan ketinggian gonadotropin pampasan.

a. Disfungsi metabolik berkait diabetes

Hiperglisemia kronik menjana spesies oksigen reaktif melalui pelbagai laluan, termasuk auto-pengoksidaan glukosa, glikasi protein, dan pengaktifan laluan poli-ol (Giri et al. 2018). Ini menyebabkan tekanan oksidatif yang berterusan, menjejaskan sistem antioksidan dan menggalakkan disfungsi mitokondria dalam tisu testis (Du et al., 2018; Huang et al., 2024). AGEs, terbentuk melalui glikasi bukan enzimatik protein dalam keadaan hiperglisemik, menguatkan lagi kerosakan oksidatif dan tindak balas keradangan dalam sel Leydig (Darmishonnejad et al. 2024a; Qi et al. 2014; Zhao et al. 2016). Akibatnya, terdapat kemerosotan yang ketara dalam pengeluaran T dan spermatogenesis (Darmishonnejad et al. 2024; Rizal, Fauzi & Rustamaji 2019).

b. Penuaan sel berkait umur

Sel Leydig yang semakin tua mempamerkan kecekapan yang berkurangan dalam sistem enzim steroidogenik, fungsi mitokondria yang terjejas, dan penurunan tindak balas terhadap rangsangan LH (Beattie et al. 2015; Chen, Ge & Zirkin 2009; Huang et al. 2018a; Midzak et al. 2009; Papadopoulos & Zirkin 2021). Penurunan berkaitan dengan usia ini mewujudkan suatu latar belakang kelemahan yang terdedah kepada penghinaan tambahan (Beattie et al. 2015).

c. Pencetus persekitaran

Pendedahan BPA ialah suatu pencetus persekitaran yang mendorong kepada disfungsi reproduktif secara terang-terangan dalam populasi yang terdedah ini. Mekanisme pelbagai ketoksikan testis BPA, termasuk perencatan enzim steroidogenik (terutamanya

enzim 17β -hydroxysteroid dehydrogenase dan cytochrome P450), gangguan potensi membran mitokondria, dan induksi tekanan oksidatif, mencipta satu ribut yang sempurna apabila digabungkan dengan penyakit diabetes yang sedia ada dan berkaitan dengan umur (Adegoke, Rahman & Pang 2020; Li et al. 2020).

Model “triple-hit” ini menerangkan beberapa pemerhatian utama dari kajian kami: kekhususan untuk hiper-H dan bukannya hipo-H, perkaitan yang lebih kuat diperhatikan dalam kohort diabetes kami berbanding kajian terdahulu dalam populasi yang sihat, dan korelasi antara paras BPA dan penurunan fT. Lebih penting lagi, model ini menyediakan asas teori untuk intervensi yang disasarkan dan strategi pencegahan.

d. Mekanisme molekul disfungsi testis disebabkan BPA

Ketoksikan reproduktif BPA melibatkan pelbagai laluan yang menumpu pada disfungsi sel Leydig, memberikan kebolehpercayaan biologi untuk penemuan kami.

BPA mengganggu sistem enzim steroidogenik. Kajian menunjukkan BPA menghalang enzim utama dalam laluan sintesis T, termasuk enzim pembelahan rantai sisi cytochrome P450 (CYP11A1), 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (3β -HSD), dan 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (17β -HSD). Enzim ini menukar kolesterol kepada pregnenolone, pregnenolone kepada progesteron, dan androstenedione kepada T, masing-masing. Perencatan BPA terhadap enzim ini mewujudkan kesesakan dalam sintesis T, yang membawa kepada peningkatan pampasan dalam paras LH—ciri khas hiper-H.

BPA juga menyebabkan disfungsi mitokondria. BPA mengganggu potensi membran mitokondria dan mengurangkan sintesis ATP, menjejaskan proses yang bergantung kepada tenaga yang diperlukan untuk steroidogenesis. Ini amat relevan dalam individu diabetes dengan disfungsi mitokondria yang sedia ada. Kesan sinergistik mungkin menjelaskan kerentanan yang dipertingkatkan dalam pesakit diabetes. Tekanan oksidatif ialah mekanisme ketiga penting. Pendedahan BPA meningkatkan pengeluaran spesies oksigen reaktif dan pada masa yang sama mengurangkan sistem antioksidan selular, termasuk katalase, superoksida dismutase dan glutathion peroksidase. Ketidakseimbangan oksidatif ini merosakkan membran lipid, protein, dan

DNA dalam tisu testis, yang membawa kepada disfungsi selular dan apoptosis. Dalam individu diabetes, yang sudah mengalami tekanan oksidatif kronik, pendedahan BPA mungkin mewakili suatu titik kritis yang mencetuskan disfungsi reproduktif yang nyata.

Tekanan oksidatif adalah satu lagi mekanisme utama. Pendedahan BPA meningkatkan pengeluaran spesies oksigen reaktif sambil mengurangkan sistem antioksidan selular, termasuk katalase, superoksida dismutase dan glutathion peroksidase. Ini merosakkan membran lipid, protein, dan DNA dalam tisu testis, yang membawa kepada disfungsi selular dan apoptosis. Dalam pesakit kencing manis dengan tekanan oksidatif kronik, BPA boleh mencetuskan disfungsi reproduktif.

Pengubahsuaian epigenetik adalah mekanisme lain. Kajian mencadangkan BPA boleh mengubah corak metilasi DNA dan pengubahsuaian histon dalam tisu testis, yang membawa kepada perubahan berterusan dalam corak ekspresi gen yang berkaitan dengan steroidogenesis dan fungsi selular. Perubahan ini mungkin menjelaskan kesan jangka panjang dan transgenerasi.

e. Gangguan endokrin dalam populasi terkompromi secara metabolik

Penemuan kami menyumbang kepada pemahaman yang semakin meningkat bahawa populasi yang terjejas secara metabolik, terutamanya mereka yang menghidap diabetes, mungkin menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap gangguan endokrin. Konsep ini mencabar pendekatan tradisional untuk mengkaji kesan EDC dalam populasi yang sihat dan mencadangkan keperluan untuk penilaian risiko khusus populasi.

Beberapa faktor boleh menyumbang kepada peningkatan kerentanan EDC dalam individu diabetes. Metabolisme xenobiotik yang diubah, hasil daripada perubahan berkaitan diabetes dalam fungsi hati dan ekspresi enzim, boleh menyebabkan pendedahan BPA yang berpanjangan atau pembentukan lebih banyak metabolit toksik. Keradangan kronik yang dikaitkan dengan diabetes boleh menguatkan tindak balas keradangan yang disebabkan oleh EDC, mewujudkan kesan sinergistik pada kerosakan tisu. Mekanisme pembaikan selular yang terjejas dalam individu diabetes mungkin mengurangkan keupayaan untuk pulih daripada kerosakan yang disebabkan oleh EDC.

Konsep interaksi metabolik-persekitaran ialah anjakan paradigma dalam penyelidikan kesihatan persekitaran. Daripada melihat faktor persekitaran dan metabolik sebagai faktor risiko bebas, penemuan kami mencadangkan interaksi kompleks yang menguatkan kesan individu. Pemahaman ini mempunyai implikasi yang mendalam untuk penilaian risiko, strategi pencegahan, dan pendekatan terapeutik dalam populasi diabetes.

5.2.3 Perbandingan dengan Literatur Sedia Ada

Hubungan antara pendedahan BPA dan fungsi reproduktif lelaki telah dikaji secara meluas, tetapi keputusannya tidak konsisten merentas populasi dan reka bentuk kajian yang berbeza. Penemuan kami menyumbang kepada literatur ini dengan menyediakan bukti pertama dalam populasi diabetes dan menawarkan pandangan tentang sumber heterogen sebelumnya.

Beberapa kajian berskala besar telah melaporkan perkaitan songsang antara pendedahan BPA dan paras T dalam populasi umum. Kajian oleh Mendiola et al. dalam 375 lelaki Sepanyol mendapati korelasi songsang yang beerti antara kepekatan BPA kencing dan paras T serum (Mendiola et al. 2010). Begitu juga, Galloway et al. melaporkan paras T berkurangan dalam pekerja yang terdedah kepada pekerjaan (Galloway et al. 2010). Walau bagaimanapun, kajian lain, termasuk analisis NHANES, telah melaporkan persatuan yang batal atau positif (Scinicariello & Buser 2016).

Penemuan kami membantu menyelaraskan keputusan yang bercanggah ini dengan menunjukkan bahawa hubungan antara BPA dan fungsi reproduktif mungkin khusus kepada sesetengah populasi dan bergantung kepada status metabolik yang mendasari. Perkaitan yang lebih jelas turut diperhatikan dalam kohort diabetes kami jsuteru menunjukkan bahawa kesihatan metabolik mungkin merupakan pengubah suai penting bagi kesan EDC. Kekhususan populasi ini mungkin menjelaskan mengapa sesetengah kajian dalam populasi yang sihat telah gagal untuk mengesan persatuan, manakala yang lain dalam populasi yang lebih terdedah telah melihat kesan yang ketara.

Kekhususan mekanistik penemuan kami, di mana perkaitan dengan hiper-H tetapi bukan hipo-H, juga memberikan pandangan tentang ketidakkonsistenan

sebelumnya. Banyak kajian terdahulu tidak membezakan antara jenis hipogonadisme yang berbeza, yang berpotensi mencairkan persatuan dengan menggabungkan keadaan yang berbeza secara mekanikal. Pendekatan fenotip hipogonadisme kami berdasarkan paras gonadotropin mendedahkan persatuan yang mungkin dikaburkan dalam analisis yang merawat hipogonadisme sebagai satu entiti.

5.2.4 Pemandangan dengan bukti model binatang

Penemuan manusia kami disokong kuat oleh bukti model haiwan yang luas yang menunjukkan ketoksikan reproduktif BPA. Pelbagai kajian tikus telah mendokumenkan pengurangan yang disebabkan oleh BPA dalam paras T, perubahan dalam histologi testis, dan gangguan spermatogenesis (Ryu et al. 2023; Zang et al. 2016). Yang penting, beberapa kajian yang sebelum ini telah mengkaji secara khusus kesan BPA dalam model haiwan diabetes, turut memberikan kaitan langsung dengan penemuan manusia kita.

Hasil kerja Sahu et al. mengenai tikus diabetes yang terdedah kepada BPA menunjukkan kerosakan testis yang dipertingkatkan berbanding kawalan bukan diabetes, menyokong hipotesis kami tentang peningkatan kerentanan dalam populasi diabetes (Sahu, Singla & Jena 2022). Haiwan ini menunjukkan penanda tekanan oksidatif yang tinggi, ekspresi enzim antioksidan yang berkurangan, dan bukti histologi sel-sel disfungsi manusia Leydig, kesemuanya selari dengan penemuan kami yang diperhatikan dalam kohort hiper-H kajian kami.

Kajian mekanistik dalam model haiwan telah menjelaskan laluan selular dan molekul yang mendasari ketoksikan reproduktif BPA. Kajian-kajian ini menunjukkan keupayaan BPA untuk menghalang enzim steroidogenik, mengganggu fungsi mitokondria dan mendorong tekanan oksidatif dalam tisu testis (Li et al. 2023). Ketekalan antara kajian mekanistik haiwan dan penemuan pemerhatian manusia kita menguatkan kebolehpercayaan biologi persatuan kita.

Walau bagaimanapun, batasan penting dalam mengekstrapolasi daripada kajian haiwan mesti diakui. Perbezaan spesies dalam metabolisme BPA, kepekaan, dan toksiko-kinetik mungkin menghadkan terjemahan langsung kepada manusia.

Kebanyakan kajian haiwan menggunakan pendedahan akut, dos tinggi yang mungkin tidak mencerminkan pendedahan persekitaran tahap rendah yang kronik pada manusia. Walaupun batasan ini, kesesuaian antara kajian mekanistik haiwan dan penemuan manusia kami memberikan sokongan biologi yang kuat untuk kesimpulan kami.

5.2.5 Implikasi klinikal dan kesihatan awam

a. Penilaian klinikal dan diagnosis

Perkaitan antara pendedahan BPA dan hiper-H mempunyai implikasi segera untuk penilaian klinikal dan diagnosis hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM. Garis panduan klinikal semasa untuk penilaian hipogonadisme tertumpu terutamanya pada faktor metabolik, umur dan komorbiditi, dengan perhatian terhad kepada pendedahan persekitaran. Penemuan kami mencadangkan bahawa penilaian persekitaran harus disepadukan ke dalam penilaian rutin disfungsi reproduktif dalam populasi diabetes.

Sejarah persekitaran yang komprehensif harus merangkumi penilaian pendedahan pekerjaan, faktor pemakanan (terutamanya penggunaan makanan dalam tin dan penggunaan bekas plastik), dan pilihan produk isi rumah. Soalan saringan mudah tentang penggunaan plastik, amalan penyimpanan makanan dan pendedahan pekerjaan boleh mengenal pasti individu berisiko tinggi yang mungkin mendapat manfaat daripada intervensi yang disasarkan.

Perbezaan antara hiper-H dan hipo-H menjadi penting berdasarkan penemuan kami. Amalan semasa sering menganggap hipogonadisme sebagai satu entiti, tetapi keputusan kami menunjukkan bahawa subtip yang berbeza mungkin mempunyai faktor risiko persekitaran yang berbeza dan mungkin memerlukan pendekatan terapeutik yang berbeza. Pengukuran rutin paras gonadotropin, yang telah disyorkan dalam penilaian hipogonadisme, mengambil kepentingan tambahan untuk mengenal pasti kes yang berkaitan dengan persekitaran.

Bio-pemantauan untuk pendedahan BPA, walaupun pada masa ini bukan sebahagian daripada amalan klinikal rutin, mungkin diperlukan untuk lelaki T2DM berisiko tinggi terpilih dengan hipogonadisme. Walau bagaimanapun, separuh hayat

BPA yang pendek dan keperluan untuk teknik analisis khusus mengehadkan kebolegunaan praktikal pengukuran BPA rutin. Pendekatan alternatif, seperti pengukuran metabolit atau alat penilaian pendedahan bersepadu, mungkin lebih praktikal untuk pelaksanaan klinikal.

b. Implikasi terapeutik dan strategi intervensi

Pengenalpastian pendedahan BPA sebagai faktor risiko yang berpotensi untuk hiper-H membuka jalan baru untuk intervensi terapeutik. Rawatan tradisional hipogonadisme pada lelaki diabetes memberi tumpuan kepada terapi penggantian T dan pengurusan keadaan metabolik yang mendasari. Penemuan kami mencadangkan bahawa intervensi persekitaran harus dipertimbangkan sebagai modaliti terapeutik tambahan.

Strategi intervensi persekitaran boleh termasuk pengubahsuaian diet untuk mengurangkan pendedahan BPA, seperti meminimumkan penggunaan makanan dalam tin, mengelakkan bekas makanan plastik (terutamanya untuk makanan dan minuman panas), dan memilih produk bebas BPA apabila tersedia (Betts 2011). Langkah keselamatan pekerjaan mungkin penting untuk lelaki berpekerjaan pendedahan tinggi. Pengubahsuaian persekitaran rumah, seperti penapisan air dan pemilihan produk isi rumah yang teliti, juga boleh menyumbang kepada pengurangan pendedahan (Sieck et al. 2024).

Potensi intervensi persekitaran untuk melengkapkan terapi penggantian T tradisional ialah suatu paradigma terapeutik baru. Walaupun penggantian T menangani kekurangan hormon serta-merta, intervensi persekitaran mungkin menangani punca asas, yang berpotensi menghalang perkembangan atau membenarkan pengurangan dos dalam terapi hormon. Pendekatan bersepadu ini boleh meningkatkan hasil jangka panjang sambil mengurangkan risiko yang berkaitan dengan penggantian T jangka panjang.

Walau bagaimanapun, keberkesanan intervensi persekitaran dalam membalikkan hipogonadisme yang telah ditetapkan masih tidak diketahui. Memandangkan separuh hayat BPA yang pendek, pengurangan pendedahan mungkin dijangka mempunyai kesan yang agak cepat pada tahap edaran. Walau bagaimanapun,

jika BPA telah menyebabkan kerosakan kekal pada sel Leydig atau menyebabkan perubahan epigenetik yang berterusan, intervensi persekitaran sahaja mungkin tidak mencukupi untuk memulihkan fungsi normal.

Selain itu, penemuan kami juga menyumbang kepada bidang perubatan ketepatan yang baru muncul dengan mengenal pasti potensi interaksi pendedahan bio-penanda yang boleh membantu pendekatan rawatan yang diperibadikan. Kekhususan persatuan BPA dengan hiper-H dan bukannya hipo-H menunjukkan bahawa faktor persekitaran boleh membantu meramalkan tindak balas rawatan dan membimbing pemilihan terapeutik.

Sehubungan dengan itu, lelaki T2DM hiper-H dengan bukti pendedahan BPA mungkin menjadi calon untuk intervensi gabungan persekitaran dan hormon. Sebaliknya, lelaki dengan hipo-H mungkin mendapat lebih banyak manfaat daripada intervensi yang menyasarkan faktor metabolik, pengurusan berat badan dan kawalan diabetes. Pendekatan diperibadikan ini boleh meningkatkan keberkesanan rawatan sambil mengurangkan intervensi yang tidak perlu.

Faktor farmakogenomik yang berkaitan dengan metabolisme BPA mungkin juga mempengaruhi kerentanan individu dan tindak balas rawatan. Polimorfisme genetik dalam enzim detoksifikasi fasa I dan fasa II boleh menjejaskan pelepasan BPA dan pembentukan metabolit, yang berpotensi mengubah suai risiko individu. Penyelidikan masa depan yang menggabungkan penilaian farmakogenomik boleh memperhalusi ramalan risiko yang diperibadikan dan pemilihan rawatan.

Pembangunan alat penilaian risiko bersepadu yang menggabungkan faktor klinikal, metabolik dan persekitaran ialah hala tuju masa depan yang penting. Alat sedemikian boleh membantu doktor mengenal pasti individu berisiko tinggi, membimbing kerja diagnostik dan memperibadikan pendekatan rawatan berdasarkan profil risiko individu.

c. Impak kepada kesihatan awam

Implikasi kesihatan awam daripada penemuan kami melangkaui penjagaan klinikal individu untuk merangkumi strategi pencegahan peringkat populasi dan intervensi dasar. Kelaziman tinggi kedua-dua diabetes dan pendedahan BPA dalam populasi moden menunjukkan bahawa persimpangan keadaan ini boleh menjejaskan sejumlah besar individu.

Kelaziman global diabetes terus meningkat, dengan anggaran semasa menunjukkan bahawa lebih 400 juta individu di seluruh dunia menghidap diabetes (International Diabetes Federation 2025). Jika penemuan kami disahkan dalam kajian yang lebih besar, faktor persekitaran boleh mewakili penyumbang yang beerti, namun boleh diubah suai, kepada komplikasi reproduktif dalam populasi yang semakin meningkat ini. Potensi intervensi peringkat populasi untuk mencegah atau mengurangkan disfungsi reproduktif yang berkaitan dengan BPA boleh memberi manfaat kesihatan awam yang besar.

Konsep "ketidaksamaan kesihatan persekitaran" amat relevan dengan penemuan kami. Kadar pengesanan BPA yang lebih tinggi dalam kohort diabetes kami menunjukkan bahawa individu yang mempunyai penyakit kronik mungkin menghadapi risiko kesihatan persekitaran yang tidak seimbang. Perbezaan ini boleh memburukkan lagi ketidaksamaan kesihatan sedia ada dan mewujudkan kitaran di mana pendedahan persekitaran memburukkan hasil penyakit kronik, yang seterusnya meningkatkan kerentanan kepada kesan kesihatan persekitaran.

Pengawasan peringkat populasi untuk pendedahan BPA dalam populasi yang terdedah, termasuk individu diabetes, boleh menyediakan data penting untuk penilaian risiko dan pembangunan dasar. Sementara itu, program bio-pemantauan yang tersedia, seperti NHANES di Amerika Syarikat, atau literatur terdahulu menyediakan data pendedahan peringkat populasi yang berharga tetapi mungkin tidak mewakili subpopulasi yang mudah terjejas.

Penemuan kami turut menyumbang kepada perbincangan berterusan tentang peraturan BPA dan piawaian keselamatan. Pendekatan pengawalseliaan semasa untuk

BPA adalah berdasarkan terutamanya pada titik akhir toksikologi tradisional dan mungkin tidak mengambil kira kesan secukupnya dalam populasi yang terdedah atau pada tahap pendedahan yang rendah. Saiz kesan besar yang diperhatikan dalam kajian kami, sementara memerlukan pengesahan, menunjukkan bahawa piawaian keselamatan semasa mungkin tidak mencukupi untuk melindungi populasi yang terdedah.

Konsep "piawai keselamatan khusus penduduk" ialah pertimbangan dasar yang penting. Pendekatan kawal selia tradisional menetapkan piawaian keselamatan tunggal berdasarkan kajian dalam populasi yang sihat. Walau bagaimanapun, penemuan kami mencadangkan bahawa populasi yang terdedah, seperti individu diabetes, mungkin memerlukan ambang pendedahan yang lebih rendah untuk mengelakkan kesan buruk. Pendekatan ini akan selari dengan rangka kerja pengawalseliaan sedia ada untuk populasi lain yang terdedah, seperti kanak-kanak dan wanita hamil.

Penyelarasan antarabangsa dalam peraturan BPA menjadi semakin penting apabila perdagangan global dan pencemaran persekitaran mewujudkan risiko pendedahan bersama. Kehadiran BPA yang didokumenkan dalam bekalan air Malaysia dan sifat global pengeluaran makanan dan sistem pembungkusan menunjukkan bahawa pengurangan BPA yang berkesan memerlukan kerjasama antarabangsa dan piawaian yang diselaraskan. Jadual 5-3 menunjukkan perbandingan kadar pengesanan BPA dalam serum merentasi populasi Asia.

Prinsip berjaga-jaga, yang mencadangkan mengambil tindakan pencegahan dalam menghadapi ketidakpastian saintifik, mungkin sangat relevan dengan peraturan BPA memandangkan pendedahan yang meluas dan potensi untuk kesan kesihatan yang serius. Walaupun bukti muktamad penyebab mungkin memerlukan penyelidikan selama beberapa dekad, ketekalan kajian haiwan dan bukti manusia yang muncul mungkin membenarkan langkah dasar pencegahan.

Jadual 5-3. Perbandingan kadar pengesanan bisphenol A (BPA) dalam serum merentasi populasi Asia.

Pengarang, tahun	Negara	Populasi, min umur/julat	Kadar pengesanan BPA dalam serum di kalangan lelaki	Saiz Sampel (lelaki)	Konteks Kajian
Kajian kami	Malaysia	Lelaki T2DM	48.9%	88	Kajian kes-kawalan di antara lelaki T2DM hipogonad T2DM men
Takeuchi et al. 2002	Japan	Lelaki populasi umum	100.0%	11 (jumlah 41)	Kajian kes-kawal membandingkan paras BPA di antara perempuan dengan PCOS dengan Perempuan dan lelaki sihat
He et al. 2009	China	Pekerja lelaki dan perempuan dalam kilang kimia atau mesin, serta keluarga mereka	13.0%	404 (jumlah 885)	Kajian keratan rentas membandingkan paras BPA antara pekerja kilang dan ahli keluarga
Ho et al. 2017	Hong Kong, China	Populasi am, termasuk 74 orang perempuan	96.4% (Kedua-dua lelaki dan perempuan)	66 (jumlah 140)	Kajian keratan retas membandingkan paras BPA dalam serum dan kencing
Jin et al. 2018	China	Populasi am, termasuk 474 orang perempuan	46.0% (Kedua-dua lelaki dan perempuan)	34 (jumlah 81)	Kajian keratan rentas untuk menentukan kelaziman BPA dalam darah
Shen et al. 2019	China, Shanghai	Pesakit ginjal termasuk 43 orang Perempuan	29.5% (Kedua-dua lelaki dan perempuan)	45 (jumlah 88)	Kajian keratan rentas untuk membandingkan paras serum BPA di antara pesakit ginjal dengan kawalan normal

bersambung...

...sambungan

Song et al. 2019	China, Guangzhou	Penduduk berdekatan Kawasan sampah elektronik, termasuk 46 perempuan	100% (Kedua-dua lelaki dan perempuan)	75 (jumlah 119)	Kajian keratan rentas untuk membandingkan paras BPA di antara warga tua berpenduduk berdekatan kemudahan sampah elektronik dan kawasan rujukan
Li et al. 2022	China	Populasi am termasuk 91 perempuan	80.0% dalam serum 84.0% dalam darah seluruh Kedua-dua lelaki dan perempuan	53 (jumlah 144)	Kajian keratan rentas membandingkan paras BPA dalam serum dan darah seluruh

5.2.6 Had bata kajian

a. Saiz sampel

Walaupun terdapat inovasi metodologi, beberapa batasan penting mesti diakui. Saiz sampel yang kecil ialah had paling kritikal bagi kajian penerokaan ini. Dengan hanya 11 lelaki dengan hiper-H dan 12 dengan hipo-H, kajian itu sangat lemah untuk mengesan saiz kesan sederhana dan menghasilkan selang keyakinan yang sangat luas yang mengehadkan ketepatan anggaran kami. Had ini ditunjukkan dalam selang keyakinan 95% untuk penemuan utama kami (1.31-101.33), yang merangkumi hampir dua urutan magnitud dan menunjukkan ketidakpastian statistik yang beerti.

Ketidakstabilan statistik yang terhasil daripada saiz sampel yang kecil ditambah lagi dengan masalah data yang kecil dalam analisis regresi logistik. Dengan hanya 9 daripada 22 peserta dengan paras BPA yang boleh dikesan diklasifikasikan sebagai mempunyai hiper-H, model regresi menghampiri sempadan kebolehlaksanaan statistik. Keterlaluan ini boleh mengakibatkan masalah pemisahan, ralat standard yang melambung dan anggaran parameter yang tidak boleh dipercayai.

Reka bentuk kajian keratan rentas ialah satu lagi batasan asas yang menghalang penubuhan hubungan temporal antara pendedahan BPA dan pembangunan

hipogonadisme. Had ini amat penting memandangkan potensi penyebab terbalik—lelaki hipogonad mungkin mempunyai corak pemakanan yang berbeza, tahap aktiviti fizikal atau penggunaan ubat yang boleh mempengaruhi pendedahan atau metabolisme BPA. Tanpa data membujur, kita tidak dapat menentukan sama ada pendedahan BPA mendahului pembangunan hipogonadisme atau sama ada lelaki hipogonad mempunyai corak pendedahan yang berbeza.

Reka bentuk pusat tunggal menghadkan kesahan luaran dan pengitlakan penemuan. Populasi kajian kami, yang diambil dari klinik endokrinologi tunggal di Malaysia, mungkin tidak mewakili lelaki diabetes dalam tetapan penjagaan kesihatan, negara atau konteks budaya yang lain. Ciri-ciri sistem penjagaan kesihatan kami, demografi pesakit, corak pendedahan persekitaran dan amalan klinikal mungkin tidak digunakan pada tetapan lain.

Penggunaan pengukuran BPA titik masa tunggal mungkin tidak menangkap corak pendedahan kronik dengan secukupnya. BPA mempunyai separuh hayat biologi yang pendek 2-9 jam, dan paras boleh berbeza-beza dengan ketara berdasarkan pendedahan baru-baru ini. Had ini boleh mengakibatkan salah klasifikasi pendedahan yang boleh menyebabkan keputusan berat sebelah ke arah null.

Kekurangan penilaian untuk EDC lain ialah satu lagi batasan penting. BPA jarang berlaku secara berasingan, dan pendedahan kepada berbilang EDC mungkin mempunyai kesan tambahan atau sinergistik. Kajian masa depan harus mempertimbangkan penilaian pendedahan berbilang EDC untuk memberikan pemahaman yang lebih komprehensif tentang risiko kesihatan persekitaran.

b. Penilaian Pendedahan

Pengukuran BPA pada satu titik masa ialah had yang ketara dalam penilaian pendedahan. BPA mempunyai separuh hayat biologi 2-9 jam, dan kepekatan serum boleh berubah secara mendadak berdasarkan pendedahan baru-baru ini daripada penggunaan makanan, aktiviti pekerjaan, atau hubungan persekitaran (Thayer et al. 2015). Separuh hayat yang singkat ini bermakna ukuran kami mungkin tidak

mencerminkan corak pendedahan kronik atau tahap pendedahan biasa untuk peserta individu.

Potensi untuk salah klasifikasi pendedahan akibat daripada kebolehubahan temporal dalam paras BPA boleh menyeweng keputusan kami dalam mana-mana arah. Jika salah klasifikasi adalah tidak tepat (rawak berkenaan dengan status hipogonadisme), ia lazimnya akan menyebabkan keputusan berat sebelah ke arah nol, yang berpotensi menutup perkaitan benar. Walau bagaimanapun, jika lelaki hipogonad mempunyai corak pendedahan yang berbeza secara sistematik (salah klasifikasi berbeza), ini boleh mewujudkan perkaitan palsu atau menutup perhubungan sebenar.

Ambang pengesanan BPA kami sebanyak 0.5 ng/mL mungkin telah mengakibatkan salah klasifikasi beberapa pendedahan peringkat rendah sebagai "tidak dapat dikesan." Pendekatan klasifikasi binari ini, walaupun mudah dari segi statistik, mungkin tidak menangkap spektrum penuh perhubungan pendedahan-tindak balas dan boleh terlepas kesan penting pada tahap pendedahan yang rendah. Pilihan ambang pengesanan secara beerti mempengaruhi tafsiran keputusan dan menghadkan kebolehbandingan dengan kajian menggunakan kaedah atau ambang analisis yang berbeza.

Kekurangan penilaian untuk EDC lain turut merupakan satu jurang kritikal dalam penilaian pendedahan kami. BPA jarang berlaku secara berasingan, dan pendedahan dunia sebenar biasanya melibatkan campuran kompleks bahan kimia yang mungkin berinteraksi dengan cara tambahan, sinergistik atau antagonis. Kegagalan untuk mengambil kira pendedahan bersama kepada bisfenol lain (BPS, BPF), phthalates, atau EDC lain boleh mengakibatkan kekeliruan oleh pendedahan berkorelasi bersama atau mungkin memandang rendah kesan sebenar campuran EDC.

c. Faktor Pemilihan dan Pengeliru

Penggunaan pensampelan bertujuan untuk peserta hipogonad dan pensampelan rawak untuk kawalan memperkenalkan potensi kecenderungan pemilihan. Pensampelan bertujuan diperlukan oleh sebilangan kecil pesakit hipogonadal yang terdapat di pusat kami, tetapi pendekatan ini mungkin telah memilih peserta dengan ciri-ciri yang boleh

mempengaruhi pendedahan atau metabolisme BPA. Sebagai contoh, lelaki hipogonadal mungkin lebih cenderung untuk mendapatkan rawatan perubatan, mungkin mempunyai profil komorbiditi yang berbeza, atau mungkin mempunyai faktor gaya hidup berbeza yang mempengaruhi pendedahan persekitaran.

Reka bentuk kawalan kes yang tidak dapat dipadankan, walaupun sesuai untuk objektif penerokaan kami, menghadkan keupayaan kami untuk mengawal potensi faktor yang mengelirukan. Walaupun analisis kami diselaraskan untuk pembolehubah utama seperti umur dan tempoh diabetes, banyak faktor lain berpotensi mengelirukan hubungan BPA-hipogonadisme. Pengacau yang tidak diukur ini termasuk faktor pemakanan (kekerapan penggunaan makanan dalam tin, penggunaan bekas plastik), pembolehubah gaya hidup (tahap aktiviti fizikal, tekanan), pendedahan pekerjaan, status sosioekonomi dan faktor genetik yang mempengaruhi metabolisme BPA.

Potensi untuk mengelirukan baki adalah penting walaupun pelarasan telah dilakukan untuk kovariat yang diukur. Hubungan kompleks antara diabetes, penuaan, faktor gaya hidup dan pendedahan persekitaran mewujudkan banyak peluang untuk mengelirukan yang mungkin tidak dikawal secukupnya dalam analisis kami. Saiz sampel yang kecil menghadkan lagi keupayaan kami untuk menyesuaikan diri dengan berbilang pengeliru yang berpotensi secara serentak, meningkatkan risiko baki pengeliru.

d. Pengitlakan

Sekatan kajian kami kepada lelaki T2DM di Malaysia dengan ketara menghadkan pengitlakan penemuan kepada populasi lain. Ciri khusus populasi kajian kami, termasuk latar belakang genetik, corak pemakanan, pendedahan persekitaran, akses penjagaan kesihatan dan faktor budaya, mungkin tidak mewakili lelaki diabetes di negara atau kumpulan etnik lain.

Lokasi kajian kami yang tunggal (klinik endokrinologi tertier) menghadkan lagi pengitlakan kepada konteks klinikal lain. Pesakit yang menghadiri klinik pakar endokrinologi mungkin mempunyai diabetes yang lebih teruk, akses penjagaan kesihatan yang lebih baik, atau profil komorbiditi yang berbeza berbanding lelaki

diabetes dalam penjagaan primer atau tetapan komuniti. Perbezaan ini boleh mempengaruhi kedua-dua corak pendedahan BPA dan kelaziman hipogonadisme.

Kriteria pengecualian, walaupun diperlukan untuk kesahihan dalaman, mungkin menghadkan kesahihan luaran dengan mengecualikan komorbiditi dan ciri biasa yang terdapat dalam populasi diabetes dunia sebenar. Pengecualian peserta dengan penyakit buah pinggang yang teruk, sirosis hati, atau keganasan aktif mungkin telah mewujudkan populasi kajian yang lebih sihat daripada populasi diabetes biasa, yang berpotensi menghadkan kebolegunaan penemuan.

e. Analisis dan Interpretasi

Pilihan kaedah statistik, walaupun sesuai untuk reka bentuk kajian kami, mempunyai batasan penting. Regresi logistik menganggap perhubungan linear pada skala logit, yang mungkin tidak menangkap perhubungan pendedahan-tindak balas yang kompleks dan bukan linear dengan tepat. Klasifikasi binari bagi pendedahan BPA (boleh dikesan lwn. tidak dapat dikesan) mungkin terlalu memudahkan perhubungan tindak balas dos dan terlepas kesan ambang penting atau perhubungan bukan monotonik.

Isu perbandingan berbilang, walaupun tidak ditangani secara rasmi dalam analisis kami, ialah satu kebimbangan yang berpotensi. Walaupun kami mempunyai hipotesis utama mengenai BPA dan hipogonadisme, penerokaan persatuan dengan pelbagai parameter hormon dan analisis berasingan hiper-H dan hipo-H boleh dianggap ujian berganda. Kekurangan pelarasan rasmi untuk pelbagai perbandingan boleh meningkatkan kadar ralat Jenis I dan meningkatkan kemungkinan penemuan positif palsu.

Tafsiran saiz kesan memerlukan pertimbangan yang teliti memandangkan selang keyakinan yang luas dan saiz sampel yang kecil. Walaupun nisbah kemungkinan 11.5 kelihatan besar dan beerti secara klinikal, lebar melampau selang keyakinan (1.31-101.33) menunjukkan ketidakpastian yang ketara tentang magnitud sebenar persatuan. Ketidakpastian ini, digabungkan dengan ketidakwajaran biologi saiz kesan yang sangat besar, memerlukan tafsiran berhati-hati sementara menunggu replikasi dalam kajian yang lebih besar.

5.2.7 Kekuatan dan sumbangan baru

a. Kekuatan metodologi

Walaupun terdapat batasan yang dibincangkan di atas, kajian ini mempunyai beberapa kekuatan metodologi penting yang meningkatkan kesahan dan kepentingan penemuan. Penggunaan metodologi LC-MS/MS yang ketat untuk kuantifikasi BPA merupakan piawaian emas untuk analisis kimia persekitaran dan memberikan ketepatan dan ketepatan yang unggul berbanding dengan kaedah analisis terdahulu. Pelaksanaan prosedur jaminan kualiti dan kawalan kualiti yang komprehensif, termasuk analisis kosong, ukuran pendua dan piawaian penentukuran, memastikan kebolehpercayaan pengukuran pendedahan.

Fenotip klinikal terperinci peserta merupakan kekuatan yang ketara berbanding dengan banyak kajian kesihatan persekitaran. Penggunaan kriteria piawai untuk mentakrifkan hiper-H dan hipo-H, berdasarkan titik ambang yang disahkan dan pengukuran berulang, memberikan definisi kes yang mantap yang meningkatkan kesahan dalaman penemuan. Kemasukan penilaian hormon komprehensif, termasuk tT, cT, SHBG, LH, dan FSH, membolehkan pencirian terperinci fungsi reproduktif.

Tumpuan pada populasi yang ditakrifkan secara klinikal (lelaki T2DM) memberikan beberapa kelebihan berbanding kajian populasi umum. Pendekatan ini mengurangkan heterogeniti yang berkaitan dengan status kesihatan asas, meningkatkan kaitan klinikal penemuan, dan mungkin meningkatkan kuasa statistik dengan memfokuskan pada populasi yang mempunyai risiko asas hipogonadisme yang lebih tinggi. Sekatan kepada lelaki penghidap diabetes juga membenarkan penyiasatan kesan kesihatan persekitaran dalam populasi terdedah yang mungkin kurang dipelajari dalam tinjauan populasi umum.

Penyepaduan penilaian pendedahan persekitaran dengan penilaian klinikal terperinci merupakan satu pendekatan baru yang boleh menjadi model untuk kajian masa depan di persimpangan kesihatan persekitaran dan perubatan klinikal. Penyepaduan ini membolehkan penyiasatan hubungan pendedahan-penyakit dalam

konteks keadaan klinikal tertentu dan mungkin mendedahkan persatuan yang bertopeng dalam populasi heterogen.

b. Sumbangan saintifik dan klinikal

Kajian ini membuat beberapa sumbangan saintifik penting yang memajukan pemahaman kita tentang faktor persekitaran dalam kesihatan reproduktif. Pengenalpastian perkaitan antara pendedahan BPA dan hiper-H ialah bukti pertama hubungan ini dalam populasi diabetes dan menyumbang kepada semakin banyak bukti yang menghubungkan EDC dengan disfungsi reproduktif.

Kekhususan mekanistik penemuan kami-perkaitan dengan hiper-H tetapi bukan hipo-H-memberikan pandangan penting tentang pato-fisiologi ketoksikan reproduktif yang disebabkan oleh BPA. Kekhususan ini menyokong hipotesis ketoksikan testis langsung dan bukannya gangguan paksi hipotalamus-pituitari sentral dan mencadangkan pendekatan terapeutik yang berbeza untuk pelbagai jenis hipogonadisme.

Pembangunan rangka kerja teori "triple-hit" merupakan sumbangan baru untuk memahami patofisiologi disfungsi reproduktif dalam populasi diabetes. Rangka kerja ini memberikan penjelasan mekanistik untuk persatuan yang diperhatikan dan boleh membimbing penyelidikan masa depan ke dalam interaksi metabolik persekitaran dalam populasi penyakit kronik.

Dari perspektif klinikal, penemuan kami mencadangkan bahawa penilaian persekitaran harus dipertimbangkan dalam penilaian hipogonadisme pada lelaki diabetes. Cadangan ini ialah satu anjakan paradigma yang berpotensi dalam amalan klinikal yang boleh membawa kepada pendekatan pengurusan yang lebih komprehensif dan berkesan.

c. Sumbangan kesihatan awam dan dasar

Dokumentasi kadar pengesanan BPA yang tinggi dalam kohort diabetes kami (47.7%) menyumbang data pendedahan yang penting untuk populasi yang terdedah dan

menyerlahkan potensi jurang kesihatan persekitaran. Dapatan ini menunjukkan bahawa individu diabetes mungkin mewakili populasi keutamaan untuk intervensi kesihatan persekitaran dan perlindungan dasar.

Pengenalpastian faktor persekitaran sebagai penyumbang berpotensi kepada komplikasi diabetes meluaskan skop pencegahan dan pengurusan diabetes melangkaui pendekatan metabolik tradisional. Perspektif yang diperluas ini boleh memaklumkan strategi kesihatan awam dan garis panduan klinikal untuk penjagaan diabetes yang komprehensif.

Penemuan kami menyumbang kepada perbincangan dasar yang berterusan tentang peraturan BPA dan piawaian keselamatan. Saiz kesan besar yang diperhatikan dalam populasi terdedah kami memberikan bukti bahawa piawaian keselamatan semasa mungkin tidak mencukupi untuk melindungi individu berisiko tinggi dan menyokong pertimbangan pendekatan pengawalseliaan khusus populasi.

5.2.8 Arah penyelidikan masa depan dan pengesyoran

a. Keutamaan penyelidikan segera

Sifat awal penemuan kami memerlukan pengesahan segera dalam kajian yang lebih besar dan direka bentuk dengan baik. Kajian berbilang pusat dengan kuasa statistik yang mencukupi akan menangani had utama penyiasatan penerokaan kami dan memberikan bukti yang lebih muktamad tentang persatuan BPA-hipogonadisme. Kajian sedemikian harus merangkumi populasi yang pelbagai untuk menilai pengitlakan dan harus menggabungkan pelarasan penghubung yang lebih komprehensif.

Kajian kohort membujur adalah penting untuk mewujudkan perhubungan temporal dan menangani persoalan kausaliti. Kajian ini harus merangkumi pengukuran berulang kedua-dua pendedahan BPA dan fungsi reproduktif untuk memahami dinamik hubungan kesan pendedahan. Sebaik-baiknya, kajian sedemikian akan bermula sebelum permulaan hipogonadisme untuk menentukan bahawa pendedahan mendahului perkembangan penyakit.

Kajian tindak balas dos diperlukan untuk mencirikan bentuk hubungan pendedahan-tindak balas dan mengenal pasti kesan ambang yang berpotensi. Kajian kami mencadangkan perhubungan pendedahan-tindak balas binari (BPA boleh dikesan lwn. tidak dapat dikesan), tetapi kuantifikasi pendedahan yang lebih terperinci mungkin mendedahkan hubungan tidak linear atau kesan ambang yang penting untuk penilaian risiko.

Kajian mekanistik dalam populasi manusia, termasuk penyiasatan bio-penanda tekanan oksidatif, keradangan, dan fungsi steroidogenik, boleh memberikan pandangan tentang laluan biologi yang mendasari persatuan kami yang diperhatikan. Kajian sedemikian boleh membantu membezakan antara hipotesis mekanistik yang bersaing dan mengenal pasti sasaran terapeutik yang berpotensi.

b. Perkembangan metodologi

Kajian masa depan harus menggabungkan metodologi penilaian pendedahan yang lebih canggih. Pengukuran bio-penanda berbilang dari masa ke masa boleh mencirikan corak pendedahan kronik dengan lebih baik dan mengurangkan bias salah klasifikasi. Pembangunan model pendedahan bersepadu yang menggabungkan data biomarker dengan maklumat soal selidik tentang sumber pendedahan boleh memberikan penilaian pendedahan yang lebih komprehensif.

Kaedah penilaian pendedahan mesti mengambil kira kebolehubahan temporal bahan kimia ini dan separuh hayat biologinya yang agak pendek. Pengukuran berulang sepanjang tempoh kajian, digabungkan dengan pendekatan pemodelan untuk menganggar pendedahan kumulatif, akan memberikan pencirian pendedahan yang lebih tepat daripada penilaian titik masa tunggal. Integrasi bio-penanda pendedahan dengan data soal selidik terperinci mengenai faktor pekerjaan, pemakanan dan gaya hidup akan meningkatkan ketepatan hubungan pendedahan-hasil.

Penyiasatan faktor kerentanan genetik merupakan hala tuju masa depan yang penting. Kajian farmakogenomik enzim metabolisme BPA boleh mengenal pasti individu yang berisiko lebih tinggi dan membantu menjelaskan kebolehubahan antara

individu sebagai tindak balas kepada pendedahan. Kajian sedemikian boleh menyumbang kepada penilaian risiko dan strategi intervensi yang diperibadikan.

Penilaian pendedahan berbilang EDC harus dimasukkan ke dalam kajian masa depan untuk memahami kesan campuran kimia. Ini termasuk bukan sahaja ukuran BPA tetapi juga penilaian fenol lain, phthalates, bahan pencemar organik yang berterusan dan bahan cemar yang timbul yang mungkin menjejaskan fungsi reproduktif. Pendedahan dunia sebenar biasanya melibatkan pelbagai bahan kimia yang mungkin berinteraksi dengan cara yang kompleks. Kaedah statistik untuk analisis campuran, seperti regresi jumlah kuantil berwajaran atau regresi mesin isirong Bayesian, boleh membantu mencirikan corak pendedahan kompleks ini.

Kaedah statistik lanjutan untuk inferens sebab, seperti rawak Mendelian atau analisis pembolehubah instrumental, boleh membantu menangani soalan sebab-akibat dalam kajian pemerhatian. Pendekatan ini boleh memberikan bukti yang lebih kukuh untuk hubungan kausal sambil mengelakkan beberapa batasan reka bentuk kajian pemerhatian tradisional.

c. Aplikasi penyelidikan terjemahan

Kajian intervensi yang menilai keberkesanan strategi pengurangan pendedahan BPA ialah satu keutamaan penyelidikan translasi yang penting. Kajian sedemikian boleh menilai sama ada pengubahsuaian diet, langkah keselamatan pekerjaan, atau strategi pengurangan pendedahan lain boleh meningkatkan hasil reproduktif pada lelaki diabetes. Kajian ini akan memberikan bukti langsung untuk kegunaan klinikal intervensi persekitaran.

Pembangunan dan pengesahan alat sokongan keputusan klinikal yang menggabungkan faktor risiko persekitaran boleh memudahkan terjemahan penemuan penyelidikan ke dalam amalan klinikal. Alat sedemikian boleh membantu doktor mengenal pasti pesakit berisiko tinggi, membimbing kerja diagnostik dan memperibadikan pendekatan rawatan berdasarkan profil risiko individu.

Pembangunan bio-penanda untuk pengesanan awal ketoksikan reproduktif yang disebabkan oleh BPA boleh membolehkan intervensi lebih awal dan pencegahan kerosakan tidak dapat dipulihkan. Bio-penanda sedemikian mungkin termasuk ukuran tekanan oksidatif, fungsi steroidogenik, atau kerosakan selular dalam tisu testis.

Analisis ekonomi kesihatan terhadap intervensi persekitaran boleh memberikan maklumat penting untuk membuat keputusan dasar. Analisis sedemikian boleh membandingkan kos strategi pengurangan pendedahan dengan faedah mencegah disfungsi reproduktif dan morbiditi yang berkaitan dan penggunaan penjagaan kesihatan.

d. Kajian kesihatan populasi dan sedunia

Kajian perbandingan antarabangsa boleh memberikan pandangan tentang peranan dasar kawal selia dan piawaian persekitaran dalam melindungi kesihatan penduduk. Membandingkan tahap pendedahan BPA dan hasil kesihatan reproduktif merentas negara dengan pendekatan kawal selia yang berbeza boleh memaklumkan pembangunan dasar.

Sistem pengawasan kesihatan persekitaran yang direka khusus untuk populasi yang terdedah boleh menyediakan pemantauan berterusan terhadap trend pendedahan dan hasil kesihatan. Sistem sedemikian boleh berfungsi sebagai sistem amaran awal untuk ancaman kesihatan persekitaran yang muncul dan boleh membimbing intervensi yang didasarkan.

Pendekatan penyelidikan penyertaan berasaskan komuniti boleh melibatkan komuniti yang terjejas dalam mengenal pasti sumber pendedahan, membangunkan strategi intervensi dan menilai keberkesanan intervensi peringkat komuniti. Pendekatan sedemikian boleh menjadi sangat berharga untuk menangani kebimbangan keadilan persekitaran dan memastikan bahawa penyelidikan menangani keutamaan komuniti.

Kajian kursus hayat yang mengkaji kesan pendedahan BPA merentasi peringkat kehidupan yang berbeza boleh memberikan pandangan tentang tingkap kerentanan kritikal dan akibat jangka panjang pendedahan awal hayat. Kajian sedemikian boleh

memaklumkan strategi pencegahan dan mengenal pasti masa yang optimum untuk intervensi.

5.2.9 Kesimpulan

Penyiasatan perintis ini mewujudkan bukti pertama perkaitan antara pendedahan BPA persekitaran dan hiper-H pada lelaki diabetes, menyumbangkan pandangan penting tentang faktor persekitaran dalam komplikasi penyakit kronik. Kekhususan mekanistik persatuan ini-dengan hiper-H dan bukannya hypo-H-mencadangkan kerosakan testis langsung dan bukannya gangguan paksi pusat, memberikan pandangan patofisiologi yang penting.

Rangka kerja teori "triple-hit" kami yang dicadangkan menawarkan penjelasan baru untuk interaksi metabolik persekitaran dalam populasi penyakit kronik, menunjukkan bahawa pendedahan persekitaran mungkin mempunyai kesan yang lebih besar dalam individu yang terjejas secara metabolik. Ini mencabar pendekatan tradisional untuk penyelidikan kesihatan persekitaran dan penilaian risiko. Kadar pengesanan BPA yang tinggi dalam kohort diabetes kami menyerlahkan potensi jurang kesihatan persekitaran dan mencadangkan individu diabetes mungkin mewakili populasi keutamaan untuk intervensi.

Walau bagaimanapun, batasan penting memerlukan tafsiran yang berhati-hati. Saiz sampel yang kecil, reka bentuk keratan rentas, dan pengambilan satu pusat mengehadkan pengitklakan. Selang keyakinan yang luas dan ketidakstabilan statistik yang wujud dalam sampel kecil bermakna penemuan kami harus dilihat sebagai bukti awal yang memerlukan pengesahan dalam kajian yang lebih besar. Potensi berat sebelah pemilihan, sisa pengeliruan dan salah klasifikasi pendedahan mungkin telah mempengaruhi keputusan, dan pengukuran BPA titik masa tunggal mungkin tidak menangkap corak pendedahan kronik. Kegagalan untuk menilai EDC lain mengehadkan pemahaman tentang profil pendedahan persekitaran penuh.

Keutamaan penyelidikan utama termasuk: (1) pengesahan dalam kajian berbilang pusat yang lebih besar dengan kuasa statistik yang mencukupi dan populasi yang pelbagai; (2) kajian mekanistik yang menggabungkan biomarker tekanan

oksidatif, keradangan, dan fungsi steroidogenik; (3) pembangunan dan ujian strategi intervensi untuk mengurangkan pendedahan BPA; dan (4) penyiasatan EDC lain dan campuran kimia menggunakan kaedah analisis lanjutan.

Visi jangka panjang adalah untuk membangunkan pendekatan bersepadu, kesihatan persekitaran merangkumi pengurusan penyakit kronik yang menangani kedua-dua penentu bioperubatan dan persekitaran. Ini termasuk memasukkan penilaian persekitaran ke dalam penjagaan klinikal rutin, membangunkan strategi intervensi berasaskan bukti, dan mewujudkan rangka kerja dasar yang melindungi populasi yang terdedah. Jika disahkan dan dilanjutkan, penemuan ini secara asasnya boleh mengubah cara kita memahami dan mengurus penyakit kronik dalam dunia yang semakin tercemar.

Penyelidikan ini mengukuhkan bahawa kesihatan manusia tidak boleh dipisahkan daripada kesihatan persekitaran, dan melindungi kesihatan manusia memerlukan perhatian kepada konteks persekitaran di mana kita hidup. Perjalanan daripada penemuan awal kepada aplikasi muktamad akan memerlukan usaha penyelidikan yang berterusan, kerjasama antara disiplin, dan komitmen untuk menangani jurang kesihatan persekitaran. Manfaat berpotensi—hasil kesihatan yang lebih baik untuk populasi yang terdedah, pengurusan penyakit kronik yang lebih berkesan dan perlindungan kesihatan persekitaran yang lebih baik—menjustifikasikan pelaburan ini dan memberikan harapan untuk masa depan yang lebih sihat dan saksama.

5.3 KESAN PENGURANGAN BERAT BADAN SELEPAS RAWATAN DULAGLUTIDE KEPADA KEPEKAAN LEPTIN DAN PENGARUHNYA TERHADAP PARAS T DI KALANGAN LELAKI T2DM DENGAN HIPO-H

5.3.1 Gambaran keseluruhan penemuan utama fasa 3

Percubaan terkawal rawak ini menunjukkan terapi dulaglutide selama tiga bulan mengakibatkan peningkatan bermakna secara klinikal dalam paras T bebas di kalangan lelaki T2DM dengan hipo-H. Peningkatan 32% dalam cfT kekal beerti secara statistik walaupun selepas mengawal perbezaan hormon asas, mewakili saiz kesan yang besar (Cohen's $d=1.01$) yang melebihi perbezaan minimum klinikal beerti untuk gejala

hipogonad. Penemuan ini amat penting kerana cfT—bukannya tT—dengan lebih tepat menggambarkan pecahan T bio-sedia ada yang menjadi pengantara kesan fisiologi.

Magnitud penurunan berat badan yang dicapai (3.1 kg atau 3.5%) adalah sederhana tetapi mencukupi untuk menghasilkan manfaat hormon yang ketara. Pemerhatian ini mempunyai implikasi klinikal yang penting, menunjukkan bahawa walaupun pengurangan berat badan yang sederhana melalui terapi GLP-1RA boleh meningkatkan status T dalam lelaki hipogonadal dengan T2DM tanpa memerlukan penurunan berat badan yang lebih besar (>10%) yang biasanya dikaitkan dengan intervensi bariatrik.

Ketiadaan penanda rintangan leptin (FLI $p=0.959$, ALR $p=0.799$) walaupun dengan peningkatan T yang beerti (32%) mewakili penemuan yang paling tidak dijangka dan beerti secara konsep dalam kajian ini. Oleh itu perbincangan ini akan bertumpu untuk mengenal pasti penjelasan untuk fenomena ini, serta membincangkan kesan positif GLP-1RA dalam rawatan pesakit T2DM hipo-H.

5.3.2 Hipotesis pengangkutan penghalang-darah-otak dan rintangan leptin dalam penyakit metabolik

a. Tinjauan dari literatur sedia ada

Hipotesis pengangkutan penghalang darah-otak (blood brain barrier; BBB) ini menawarkan suatu penjelasan mekanistik yang menarik untuk pemerhatian paradoks bahawa penurunan berat badan pada lelaki diabetes jenis 2 dengan hipo-H boleh memulihkan paras T tanpa peningkatan yang sepadan dalam penanda rintangan leptin periferi. Fenomena ini bergantung pada kemerosotan terpilih tindakan leptin yang sentral walaupun dengan paras edaran yang mencukupi—keadaan yang dipanggil "rintangan leptin." Memahami nuansa pengangkutan leptin merentasi BBB memberikan pandangan penting tentang sebab peningkatan metabolik dalam kajian ini boleh diasingkan daripada ukuran kepekaan leptin tradisional.

Leptin mesti menyeberangi BBB melalui sistem pengangkutan tepu untuk memberikan kesannya pada neuron hipotalamus (Obradovic et al. 2021; Vilariño-García et al. 2024). Mekanisme pengangkutan ini mewakili pusat pemeriksaan

pengawalseliaan kritikal dalam biologi leptin dan melibatkan beberapa laluan molekul, terutamanya bentuk pendek reseptor leptin (ObRa) dan transcytosis pengantara megalin. Tidak seperti kebanyakan hormon peptida yang bergantung pada resapan atau endositosis pengantara reseptor, leptin memerlukan pengangkutan aktif merentasi BBB, menjadikan proses ini terdedah kepada gangguan metabolik (Banks et al. 2004; Vilariño-García et al. 2024). Kapasiti sistem pengangkutan ini adalah terhad, mewujudkan kesesakan fisiologi yang menjadi sangat bermasalah dalam keadaan disregulasi metabolik.

Dalam obesiti dan T2DM, sistem pengangkutan ini terjejas secara progresif melalui pelbagai mekanisme seperti hiperinsulinemia kronik, sitokin radang, dan tekanan oksidatif, yang semuanya menyumbang kepada pengurangan ekspresi dan fungsi pengangkut. Walau bagaimanapun, hipertrigliseridemia—ciri ciri T2DM dan sindrom metabolik—ialah salah satu perencat pengangkutan leptin yang paling efektif dan langsung (Banks et al. 2004, 2018; Hu, Zhu & Gong 2025). Tg edaran tinggi bersaing dengan leptin untuk sistem pengangkutan BBB, dan dengan ini menyekat kemasukan leptin ke dalam sistem saraf sentral walaupun paras leptin periferi kekal meningkat dengan beerti. Perencatan kompetitif ini berlaku kerana Tg dan leptin berkongsi jentera pengangkutan bertindih di BBB, dan banyaknya Tg dalam keadaan hipertrigliserida mewujudkan kesesakan lalu lintas molekul yang lebih suka mengecualikan leptin (Banks et al. 2018; Casado et al. 2023)

Asas mekanistik untuk persaingan ini melibatkan zarah lipoprotein yang membawa trigliserida (Goldberg, Cabodevilla & Younis 2024). Zarah-zarah ini berinteraksi dengan reseptor permukaan sel endothelial yang sama dan protein pengangkutan yang memudahkan transcytosis leptin. Selain itu, lipoprotein yang kaya dengan Tg secara langsung boleh menjejaskan perubahan konformasi yang diperlukan untuk pengaktifan dan penghayaan reseptor leptin (Banks et al. 2018). Kajian dalam model haiwan telah menunjukkan bahawa infusi Tg akut dengan cepat mengurangkan pengangkutan leptin ke dalam otak, manakala intervensi merendahkan Tg meningkatkan penghantaran leptin ke sasaran hipotalamus, walaupun tanpa perubahan dalam kepekatan leptin yang beredar (Banks et al. 2004)

Kerencanan pengangkutan ini mewujudkan suatu keadaan "rintangan leptin selektif" di mana penanda periferi fungsi leptin kelihatan tidak berubah manakala isyarat leptin sentral kekal terganggu secara mendalam (Mark 2013; Zhao et al. 2019). Indeks leptin bebas, dikira sebagai nisbah leptin kepada reseptor leptin larut, dan nisbah adiposa-kepada-leptin, yang mengaitkan jisim lemak dengan paras leptin yang beredar, kedua-duanya mencerminkan hubungan antara pengeluaran leptin periferi dan komposisi badan. (Owecki et al. 2010). Ini adalah ukuran periferi asas yang merakamkan keupayaan rembesan leptin berbanding adipositi tetapi tidak memberikan maklumat tentang keupayaan leptin untuk menilai sasaran sistem saraf sentral. Oleh itu, penanda ini gagal menangkap pemulihan pengangkutan leptin merentasi BBB yang berlaku dengan peningkatan metabolik, mewujudkan paradoks yang jelas di mana hasil klinikal bertambah baik tanpa perubahan yang sepadan dalam indeks rintangan leptin standard.

Penurunan berat badan dalam populasi ini biasanya menghasilkan pengurangan yang beerti dalam paras trigliserida, selalunya menurunkannya sebanyak 30-50% walaupun dengan pengurangan berat badan yang sederhana sebanyak 5-10% daripada berat badan. (Horton et al. 2010). Pengurangan Tg ini menghapuskan perencanan kompetitif di tapak pengangkutan BBB, justeru memulihkan akses leptin ke sistem saraf sentral (Banks et al. 2018). Pemulihan kapasiti pengangkutan membolehkan leptin yang dikecualikan sebelum ini untuk mengakses litar hipotalamik kritikal, termasuk yang mengawal paksi HPG. Walaupun paras leptin yang beredar kekal tinggi dan penanda rintangan leptin periferi menunjukkan perubahan yang minimum, kuantiti leptin yang berjaya memasuki otak boleh meningkat secara mendadak.

Neuron kisspeptin dalam nukleus arkuat hipotalamus merupakan sasaran yang sangat penting untuk isyarat leptin yang dipulihkan (Harter, Kavanagh & Smith 2018; Ozawa 2022). Neuron khusus ini sangat sensitif terhadap leptin dan berfungsi sebagai penghubung utama antara status metabolik dan fungsi reproduktif. Leptin bertindak sebagai isyarat permisif pada neuron kisspeptin dan menunjukkan rizab tenaga yang mencukupi untuk menyokong reproduktif. Dalam keadaan rintangan leptin akibat pengangkutan BBB terjejas, neuron ini secara berkesan mengalami keadaan "kekurangan leptin" walaupun lebih leptin periferi, justeru membawa kepada

pembebasan kisspeptin yang ditindas, denyut hormon pelepas gonadotropin yang berkurangan, dan seterusnya hipo-H (Chou & Mantzoros 2014). Apabila pengangkutan leptin BBB dipulihkan melalui pengurangan Tg, neuron kisspeptin bertindak balas dengan pantas kepada isyarat leptin yang baru boleh diakses, menormalkan denyut GnRH dan mendorong peningkatan dalam LH dan rembesan FSH (Banks et al. 2018). Kaskad ini akhirnya memulihkan pengeluaran T testis, selalunya menghasilkan peningkatan yang beerti secara klinikal dalam tempoh beberapa minggu hingga bulan untuk pengoptimuman metabolik.

Pemisahan antara paras T yang lebih baik dan penanda leptin perifer al yang tidak berubah dengan itu mencerminkan pembahagian anatomi dan fungsi tindakan leptin. Walaupun jumlah pengeluaran leptin badan ditentukan terutamanya oleh jisim tisu adiposa, hubungannya dengan adipositi mungkin kekal secara relatifnya tetap dalam jangka pendek berikutan penurunan berat badan yang sederhana, kebolehcapaian leptin ke litar pusat boleh meningkat secara mendadak melalui pengangkutan BBB yang dipertingkatkan. (Perakakis, Farr & Mantzoros 2021; Perakakis & Mantzoros 2024). Peningkatan ini tidak dapat ditangkap dengan pengiraan seperti FLI atau ALR, yang tidak dapat membezakan antara leptin yang berjaya memasuki otak dan leptin yang kekal diasingkan dalam peredaran periferi, tidak dapat memenuhi fungsi pengawalseliaan pusatnya (Frühbeck et al. 2019; Owecki et al. 2010).

Tambahan pula, sifat tepu sistem pengangkutan leptin memperkenalkan dinamik bukan linear yang beerti (Burguera & Couce 2001; Maresh et al. 2001). Apabila sistem pengangkutan beroperasi hampir atau sudah tepu—seperti yang biasa berlaku dalam keadaan hipertrigliserida—perencatan kompetitif walaupun kecil boleh menghasilkan peningkatan yang tidak seimbang dalam penghantaran leptin pusat. Pengurangan kecil dalam paras Tg boleh meningkatkan kapasiti pengangkutan yang ada secara mendadak, membolehkan lebih banyak molekul leptin melintasi BBB pada setiap unit masa (Banks et al. 2018). Hubungan tidak linear ini menerangkan mengapa pemulihan T boleh menjadi teguh dan bermakna secara klinikal manakala indeks rintangan leptin perifer al menunjukkan perubahan yang minimum atau tiada perubahan beerti. Pemulihan T adalah hasil tindak balas dari kecekapan pengangkutan yang lebih baik dan bioavailabiliti leptin pusat, manakala pengurangan rintangan leptin

memerlukan perubahan yang lebih besar dalam komposisi badan, jisim tisu adiposa, dan pengeluaran leptin mutlak untuk menunjukkan perubahan yang beerti.

Rangka kerja ini menggariskan bahawa rintangan leptin bukanlah fenomena monolitik tetapi terdiri daripada komponen periferi dan pusat yang berbeza, dengan pengangkutan BBB berfungsi sebagai nod pengawalseliaan kritikal yang boleh dipertingkatkan secara selektif melalui pengoptimuman metabolik, terutamanya dengan pengurangan Tg, walaupun tanpa perubahan dramatik dalam komposisi badan atau biologi leptin periferi.

b. Bukti sokongan interpretasi pengangkutan penghalang-otak-darah

Mekanisme ini menawarkan penjelasan yang berpotensi untuk penemuan kami. FLI dan ALR yang tidak berubah menunjukkan bahawa tiga bulan penurunan berat badan sederhana (3.5%) tidak mencukupi untuk membalikkan tahun rintangan leptin selular pada tahap reseptor/isyarat. Disfungsi ini mungkin satu pemrograman metabolik kronik yang mungkin memerlukan tempoh yang lebih lama atau intervensi yang lebih intensif untuk berbalik. Sebaliknya, paras Tg boleh meningkat dengan lebih pantas di mana mereka bertindak balas terhadap intervensi metabolik dalam tempoh beberapa minggu hingga beberapa bulan, lebih cepat daripada pembalikan rintangan leptin selular. Akibatnya, apabila paras Tg dikurangkan dengan intervensi, ketepuan sistem pengangkutan leptin berkurangan dan justeru membolehkan penghantaran leptin ke pusat hipotalamik yang mengakibatkan peningkatan ketersediaan leptin pusat dipertingkatkan. Peningkatan paras leptin sentral akhirnya meningkatkan pengaktifan neuron kisspeptin, menormalkan denyut GnRH dan memulihkan rembesan LH/FSH, justeru meningkatkan pengeluaran T.

Perspektif utama penemuan kami ialah semua ini boleh berlaku tanpa sebarang peningkatan beerti dalam penanda rintangan leptin periferi. Dalam erti kata lain, jumlah leptin periferi yang sama dengan tahap rintangan periferi yang sama, tetapi mempunyai penembusan sentral yang lebih baik disebabkan oleh pengangkutan BBB yang lebih berkesan. Walaupun tafsiran ini didapatkan pasca-hoc, beberapa bukti daripada kajian ini menyokong tafsiran ini. Korelasi yang beerti antara perubahan dalam paras Tg dan leptin ($r=0.469$, $p=0.024$) adalah konsisten dengan hubungan mekanistik. Dalam model

pengangkutan BBB, kecekapan pengangkutan leptin modul Tg boleh mewujudkan korelasi yang diperhatikan ini (Banks et al. 2018). Kekurangan korelasi antara perubahan T dan perubahan FLI/ALR mencadangkan bahawa laluan ini beroperasi secara bebas, selaras dengan pengangkutan BBB yang mengantara peningkatan T, walaupun tidak ditangkap oleh penanda periferi.

Tambahan pula, tindak balas pantas dalam paras T dalam tempoh 3 bulan sahaja adalah lebih konsisten dengan pembaikan pengangkutan BBB yang bermasalah (beberapa minggu) berbanding pembalikan rintangan leptin selular yang mungkin mengambil tempoh yang lebih lama berdasarkan skala masa pembentukan semula metabolik. Hanya penurunan berat badan sebanyak 3.5% diperlukan untuk mencapai penambahbaikan dalam paras T dan ini menunjukkan bahawa intervensi sederhana cukup memadai untuk mencipta kesan. Penurunan berat badan yang jauh lebih besar (>10%) mungkin diperlukan untuk mengurangkan dengan beerti jisim tisu adiposa dan pengeluaran leptin, contohnya pembedahan bariatrik (30-40% penurunan berat badan) yang boleh mengurangkan paras leptin dan meningkatkan paras T dengan lagi beerti. Kajian kami, dengan penurunan berat badan yang sederhana, meningkatkan paras T tanpa perubahan paras leptin yang beerti, mencadangkan mekanisme berbeza yang beroperasi dalam julat intensiti intervensi ini.

c. Penjelasan alternatif

Walau bagaimanapun, terdapat juga penjelasan alternatif lain untuk penemuan kami. Tempoh pendek dalam kajian kami mungkin tidak mencukupi untuk membalikkan rintangan leptin, yang merupakan hasil daripada penyesuaian metabolik selama bertahun-tahun. Walau bagaimanapun, peningkatan beerti dalam paras T tanpa perubahan rintangan leptin bercanggah dengan penjelasan ini. Sebaliknya, ini pun boleh dijelaskan oleh magnitud penurunan berat badan yang tidak mencukupi, kerana pengurangan jisim tisu adiposa yang tidak mencukupi gagal mengubah pengeluaran leptin dengan berkesan. Sekali lagi, teori ini menerangkan paras leptin yang tidak berubah tetapi tidak mengapa paras T bertambah baik dengan penurunan berat badan yang sederhana.

Penjelasan lain termasuklah potensi kesan langsung GLP-1 pada hipotalamus. Reseptor GLP-1 wujud di pusat reproduktif hipotalamus dan boleh memodulasi secara langsung fungsi paksi HPG tanpa leptin. Walau bagaimanapun, mekanisme ini tidak dapat menjelaskan korelasi trigliserida-leptin yang diperhatikan atau mengapa pengurangan trigliserida kelihatan beerti dalam kohort kami.

Oleh itu, tafsiran retrospektif kami mengenai mekanisme pengangkutan BBB paling bersesuaian dengan semua pemerhatian kami, di mana terdapat (i) paras T yang lebih baik tanpa pembalikan rintangan leptin periferi; (ii) korelasi trigliserida-leptin, (iii) garis masa tindak balas yang pantas, (iv) intervensi sederhana tetapi hasil yang mencukupi; dan (iv) ketiadaan korelasi T-FLI/ALR. Namun begitu, pengesahan tafsiran ini memerlukan ujian seterusnya yang bersifat prospektif.

5.3.3 Penemuan beerti lain

a. Keberkesanan GLP-1RA dan perbandingan dengan literatur sedia ada

Penemuan kami sejajar dengan kesusasteraan terdahulu yang menunjukkan peningkatan dalam paras T dengan terapi GLP-1RA, walaupun magnitud kesan berbeza-beza mengikut kajian. Jadual 5-4 membentangkan perbandingan kajian kami dengan kajian-kajian lain yang diterbitkan sebelum ini.

Keputusan kami secara amnya konsisten dengan kajian terdahulu ini, walaupun peratusan peningkatan dalam T berada dalam julat pertengahan. Terdapat beberapa faktor yang mungkin menjelaskan kebolehubahan merentas kajian.

Kajian dengan tempoh rawatan yang lebih lama (≥ 6 bulan) secara konsisten menunjukkan peningkatan yang lebih besar dalam kedua-dua penurunan berat badan dan paras T. Intervensi tiga bulan kami mungkin tidak mencukupi untuk menangkap manfaat hormon penuh terapi GLP-1RA, kerana pemulihan T nampaknya merupakan proses progresif yang berterusan melangkaui penurunan berat badan awal.

Jadual 5-4. Perbandingan keputusan Fasa 3 dengan kajian-kajian sedia ada sebelum ini.

Kajian	Ubatan	Tempoh	Pengurangan Berat	Perubahan Testosteron	Saiz Sampel
Kajian kami	Dulaglutide 1.5mg seminggu sekali	3 bulan	3.1 kg (3.5%)	tT +27.2% cfT 32.0%	N=23
Giagulli et al. (2015)	Liraglutide 1.2mg sehari sekali	6 bulan	5.2 kg (5.8%)	tT +18.4%	n=30
Jensterle et al. (2019)	Liraglutide 1.8mg sehari sekali	6 bulan	6.8 kg (7.2%)	tT +25.6%, cfT +31.2%	n=42
Shao et al. (2018)	Pelbagai agonis reseptor GLP-1	Meta-analysis	4.5-7.3 kg	tT +15-28%	n=387 (dikumpulkan)
La Vignera et al. (2023)	Tirzepatide 10mg seminggu sekali	6 bulan	9.2 kg (10.1%)	tT +41.3%, cfT +45.7%	n=58

Selain itu, pemilihan dan dos ubatan juga mempengaruhi keputusan kajian. Tirzepatide, agonis reseptor GIP/GLP-1 dwi, menghasilkan penurunan berat badan yang unggul (10.1%) dan peningkatan T (+45.7% cfT) berbanding GLP-1RA tradisional. Penggunaan dulaglutide kami, walaupun berkesan, ialah agen penurunan berat badan yang kurang kuat berbanding dengan liraglutide dos yang lebih tinggi atau agonis dwi yang lebih baru.

Akhir sekali, kohort kami mempunyai tempoh median diabetes selama 11 tahun, mencerminkan tempoh penyakit yang agak lanjut. Kajian pada pesakit dengan diabetes peringkat awal atau tempoh penyakit yang lebih pendek telah menunjukkan tindak balas yang lebih mantap terhadap intervensi metabolik, menunjukkan bahawa disfungsi metabolik kronik boleh mewujudkan hipogonadisme yang lebih tahan.

b. Pertimbangan metodologi: analisis diselaraskan lwn. analisis tidak diselaraskan

Penemuan kritikal kajian kami ialah hanya T bebas kekal beerti secara statistik antara kumpulan rawatan ($p=0.021$) selepas parameter pra-intervensi dikawal menggunakan ANCOVA, manakala tT ($p=0.062$) dan HbA1c ($p=0.071$) kehilangan keertian statistik. Ini berbeza dengan kebanyakan kajian terdahulu, yang melaporkan peningkatan beerti merentas berbilang parameter tanpa pelarasan garis dasar yang ketat.

Percanggahan ini menyerlahkan isu metodologi yang penting dalam analisis kajian terkawal rawak. Ketidakseimbangan garis dasar dalam jumlah T (8.10 lwn. 11.2 nmol/L, $p=0.029$) dan SHBG (19.07 lwn. 29.80 nmol/L, $p=0.036$) antara kumpulan, semasa berlaku secara kebetulan walaupun secara rawak, memerlukan pelarasan statistik untuk mendapatkan anggaran kesan rawatan yang tidak berat sebelah. Fakta bahawa cfT—yang seimbang pada garis dasar ($p=0.559$)—menunjukkan kesan rawatan yang paling teguh selepas pelarasan menunjukkan bahawa langkah ini lebih pasti menangkap kesan biologi sebenar terapi GLP-1RA pada status androgen.

Kebanyakan kajian terdahulu sama ada tidak melaporkan ketidakseimbangan asas atau tidak melakukan analisis terlaras apabila ketidakseimbangan wujud. Pendekatan statistik kami yang ketat, sambil mengurangkan bilangan penemuan “beerti secara statistik”, memberikan bukti yang lebih dipercayai untuk membuat keputusan klinikal dengan mengambil kira faktor yang mengelirukan.

5.3.4 Penemuan adiponektin paradoks

Penemuan yang paling tidak dijangka daripada kajian kami ialah korelasi positif yang beerti antara perubahan lilitan pinggang dan perubahan adiponektin ($r=0.622$, $p=0.002$). Ini bercanggah dengan hubungan songsang yang mantap antara adipositi visceral dan kepekatan adiponektin. Begitu juga, korelasi songsang antara penurunan berat badan dan perubahan E2, sementara dijangka, berlaku dalam konteks di mana kumpulan dulaglutide menunjukkan peningkatan berangka (walaupun tidak beerti) dalam E2 walaupun penurunan berat badan.

Penjelasan yang paling munasabah untuk penemuan paradoks ini ialah penurunan berat badan yang disebabkan oleh terapi GLP-1RA dalam kohort kami tidak diagihkan secara berkadar antara jisim lemak dan jisim tanpa lemak. Bukti yang muncul menunjukkan bahawa terapi GLP-1RA mungkin dikaitkan dengan bahagian kehilangan otot yang lebih tinggi (25-40% daripada jumlah penurunan berat badan) berbanding dengan kehilangan tisu lemak, terutamanya jika tiada intervensi senaman rintangan.

Sekiranya peserta kami mengalami pengurangan jisim tanpa lemak yang tidak seimbang berbanding dengan pengurangan jisim lemak visceral, ini akan menjelaskan

beberapa penemuan kami, seperti (i) pengurangan dalam lilitan pinggang boleh mencerminkan kehilangan otot perut dan bukannya tisu adiposa visceral, menjelaskan mengapa paras adiponektin—yang dikawal terutamanya oleh jisim tisu adiposa pos dan keadaan keradangan—tidak bertambah baik seperti yang dijangkakan.; (ii) tisu lemak visceral yang terpelihara atau meningkat secara relatifnya walaupun penurunan berat badan secara keseluruhan boleh mengekalkan atau meningkatkan aktiviti aromatase, menjelaskan corak E2 yang tidak dijangka yang diperhatikan dalam beberapa analisis; dan (iii) tisu otot berfungsi untuk fungsi metabolik dan endokrin yang penting di luar pergerakan, di mana kehilangan otot yang tidak seimbang mungkin mempunyai kesan kompleks pada kepekaan insulin, status keradangan, dan metabolisme hormon yang tidak ditangkap oleh langkah antropometrik mudah.

Malangnya, kami tidak menjalankan analisis komposisi badan menggunakan teknik seperti dwi-tenaga X-ray absorptiometry (dual energy X-ray absorptiometry; DEXA), analisis impedans bioelektrik (bioelectric-impedance analysis; BIA), atau tomografi yang dikira untuk mengukur secara langsung perubahan dalam jisim lemak, jisim tanpa lemak dan tisu adiposa visceral. Ini merupakan had beerti yang menghalang kami daripada menguji hipotesis kami secara muktamad mengenai kehilangan tisu pembezaan dan ialah kawasan paling penting untuk penyiasatan masa depan.

5.3.5 Implikasi klinikal dan aplikasi praktikal

a. Sasaran rawatan Boleh dicapai dan garis masa realistik

Pakar klinikal dan pesakit tidak perlu menyasarkan penurunan berat badan secara besar-besaran ataupun pembalikan rintangan leptin. Peningkatan metabolik sederhana (penurunan berat badan 3-5%) yang juga melibatkan pengurangan paras Tg mungkin mencukupi untuk menonjolkan faedah dari aspek hormon. Tindak balas penambahbaikan paras T mungkin berlaku dalam masa 3 bulan, dan bukannya memerlukan 6-12 bulan untuk rawatan pembentukan semula metabolik yang intensif. Ini meningkatkan pematuhan rawatan dan kepuasan pesakit.

b. Pemilihan pesakit dan kaunseling

Berdasarkan penemuan kami dan literatur sedia ada, terapi GLP-1RA untuk peningkatan T kelihatan paling sesuai untuk lelaki dengan (i) T2DM dengan kawalan glisemik suboptimum ($HbA1c > 7\%$); (ii) indeks jisim badan $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ atau adipositi visceral yang beerti; (iii) hipo-H yang disahkan secara biokimia (T rendah dengan gonadotropin normal rendah); (iv) tempoh diabetes yang agak pendek (< 15 tahun) untuk tindak balas yang berpotensi lebih baik; (v) keutamaan untuk menangani pelbagai keadaan metabolik dengan satu intervensi; (vi) hipertrigliseridemia, di mana ianya penanda pengganti untuk perencatan pengangkutan BBB

c. Strategi pemantauan rawatan

Perawat kesihatan tidak patut mengharapkan atau menunggu penambahbaikan dalam paras penanda rintangan leptin sebagai suatu indikator untuk menunjukkan respons kepada rawatan. Paras T dan Tg merupakan parameter yang lebih sesuai dan senang untuk memantau respon pesakit kepada rawatan.

d. Integrasi dengan garis panduan rawatan sedia ada

Pada masa kini, garis panduan semasa untuk hipogonadisme lelaki tertumpu terutamanya pada TRT. Penemuan kami mencadangkan bahawa terapi GLP-1RA mewakili pendekatan pelengkap atau alternatif untuk populasi pesakit tertentu.

Untuk lelaki T2DM hipo-H dengan paras Tg yang tinggi, terapi GLP-1RA sepatutnya dipertimbangkan sebagai rawatan barisan pertama sebelum memulakan TRT. Pendekatan ini menangani pelbagai keabnormalan metabolik sambil berpotensi memulihkan pengeluaran T endogen.

Bagi lelaki yang mengalami hipogonadisme teruk ($T < 6 \text{ nmol/L}$) atau mereka yang memerlukan bantuan simptom segera, terapi gabungan dengan TRT dos rendah ditambah GLP-1RA mungkin boleh dipertimbangkan, memandangkan rawatan ini berpotensi membenarkan pengurangan atau pemberhentian dos TRT apabila kesihatan metabolik bertambah baik.

Akhir sekali, bagi lelaki yang mengalami kontraindikasi kepada TRT (eritrositosis, kebimbangan prostat, risiko kardiovaskular) atau yang mengalami tindak balas yang tidak mencukupi, terapi GLP-1RA menyediakan mekanisme alternatif untuk menangani gejala hipogonad melalui pengoptimuman metabolik.

5.3.6 Kekuatan dan had batas

a. Kekuatan metodologi

Beberapa ciri metodologi mengukuhkan kesahan dalaman dan kebolehtafsiran penemuan kami. Reka bentuk terkawal rawak meminimumkan kecenderungan pemilihan dan memberikan inferens sebab yang lebih kuat berbanding dengan data pemerhatian. Di samping itu, penggunaan kedua-dua analisis varians yang tidak diselaraskan dan garis dasar yang diselaraskan (ANCOVA) membolehkan pelaporan yang telus tentang kesan rawatan sambil mengambil kira ketidakseimbangan garis dasar peluang, dengan itu meningkatkan keteguhan anggaran kesan.

Kekuatan utama ialah fenotaip hormon yang komprehensif. Pengukuran kedua-dua tT dan fT yang dikira, bersama-sama dengan SHBG, memberikan penilaian status androgen yang lebih tepat dan bermakna secara klinikal daripada tT sahaja. Di samping itu, penilaian serentak adipokines (leptin, adiponektin, reseptor leptin, kisspeptin) dan penanda metabolik membolehkan penerokaan laluan mekanistik berpotensi yang menghubungkan peningkatan metabolik kepada perubahan dalam T. Penyeragaman ketat pensampelan darah (masa, keadaan berpuasa) dan protokol ujian hormon meminimumkan kebolehubahan ukuran pra-analisis dan analisis, meningkatkan kebolehpercayaan.

Akhir sekali, kadar penyiapan kajian yang tinggi (85.2%) mencerminkan toleransi yang baik dan pematuhan terhadap terapi, menyokong kebolehlaksanaan penggunaan GLP1-RA dalam populasi ini dan meningkatkan pengitklakan penemuan.

b. Had batas

Beberapa batasan harus dipertimbangkan semasa mentafsir keputusan ini. Pertama, mekanisme pengangkutan leptin BBB yang dicadangkan telah dikenal pasti secara retrospektif untuk menjelaskan penemuan yang tidak dijangka. Kajian ini tidak direka khusus untuk membezakan secara langsung pengangkutan BBB yang terjejas daripada rintangan leptin selular. Walaupun biologi munasabah dan disokong oleh kesusasteraan sedia ada, hipotesis ini memerlukan pengesahan prospektif.

Di samping itu, ujian seperti pengukuran tahap leptin dalam cecair serebrospinal (CSF), nisbah CSF kepada serum leptin, atau kebolehtelapan BBB tidak dilakukan. Akibatnya, tafsiran mekanisme BBB kekal inferensi. Bukti yang lebih kukuh memerlukan penilaian langsung tentang ketersediaan leptin pusat atau kecekapan pengangkutan.

Saiz sampel yang sederhana ($n=23$ pelengkap) menghadkan kuasa statistik untuk mengesan perbezaan yang lebih kecil tetapi berkaitan secara klinikal, terutamanya untuk pembolehubah dengan kebolehubahan antara individu yang tinggi. Analisis post-hoc mencadangkan kira-kira 70% kuasa statistik untuk kesan T yang diperhatikan, di bawah ambang 80% konvensional.

Tempoh intervensi tiga bulan agak singkat untuk menilai penyesuaian metabolik dan hormon yang berterusan. Kajian yang lebih lama (6-12 bulan) mencadangkan peningkatan progresif dari masa ke masa, dan masih tidak jelas sama ada paras T akan terus meningkat selepas fasa tindak balas awal ini.

Ketiadaan penilaian komposisi badan mewakili had utama. Tanpa dwi-tenaga X-ray absorptiometry (DEXA), penilaian bioelektrik-impedans (BIA), atau pengimejan CT, kami tidak dapat menentukan sama ada penurunan berat badan mencerminkan pengurangan berkadar dalam lemak dan jisim tanpa lemak, atau untuk menilai potensi kehilangan otot. Tafsiran terhad ini terhadap penemuan adipokine paradoks dan perumusan yang menghalang cadangan pemeliharaan otot yang disasarkan.

Walaupun secara rawak dilakukan, perbezaan asas dalam jumlah T dan SHBG diperhatikan antara kumpulan. Semasa ditangani secara analitik menggunakan ANCOVA, kajian yang lebih besar dengan keseimbangan garis dasar yang lebih baik akan mengukuhkan inferens sebab akibat.

Penggunaan terapi standard dan bukannya suntikan plasebo dalam bahagian kawalan mungkin telah memperkenalkan jangkaan atau berat sebelah perhatian. Walau bagaimanapun, pertimbangan etika dan faedah metabolik yang ditetapkan terapi GLP-1RA menghalang reka bentuk terkawal plasebo yang sebenar.

Akhir sekali, pengambilan dari pusat pengajian tinggi tunggal mungkin mengehadkan kesahihan luaran berkenaan dengan kepelbagaian etnik, status sosioekonomi, akses penjagaan kesihatan dan keterukan penyakit. Kajian berbilang pusat diperlukan untuk meningkatkan pengitlakan.

5.3.7 Arah tuju kajian masa depan

a. Kajian untuk Menguji Hipotesis Pengangkutan BBB

Kajian seterusnya boleh direka untuk mengukur paras leptin CSF dan serum yang dipadankan sebelum dan selepas intervensi GLP-1RA, mengukur nisbah leptin CSF kepada serum sebagai indeks pengangkutan BBB, ataupun mengaitkan perubahan dalam nisbah ini dengan perubahan paras T. Selain itu, penilaian perubahan dalam kebolehtelapan BBB di kawasan hipotalamus menggunakan pengimejan seperti MRI atau PET selepas intervensi metabolik turut membenarkan pengujian hipotesis ini.

Di samping itu, intervensi yang menyasarkan pengurangan Tg secara khusus, seperti fibrat, asid lemak omega-3 atau niasin, boleh membantu mengasingkan sumbangan pengangkutan BBB tanpa penurunan berat badan. Ini boleh mengasingkan mekanisme pengangkutan BBB. Stratifikasi mengikut tahap Tg asas boleh mengenal pasti subkumpulan yang paling berkemungkinan menunjukkan pemulihan T.

b. Kajian Komposisi Badan

Percubaan masa depan harus menggabungkan analisis komposisi badan yang komprehensif (DEXA, MRI atau CT) untuk mengukur lemak berbanding perubahan jisim tanpa lemak, membezakan visceral daripada kehilangan lemak subkutan, dan mengaitkan perubahan adipositi serantau dengan tindak balas hormon dan adipokine.

Tempoh intervensi yang lebih panjang (6-12 bulan) juga diperlukan untuk menentukan trajektori dan ketahanan pemulihan T dan untuk menilai keselamatan dan toleransi jangka panjang. Perbandingan kepala ke kepala GLP-1Ras, termasuk tirzepatide dan semaglutide dos tinggi boleh menjelaskan sama ada tindak balas T berbeza mengikut agen atau berkadar dengan magnitud peningkatan metabolik..

c. Kajian Mekanistik dan Terjemahan

Kajian yang menggabungkan pensampelan cecair serebrospinal atau pengimejan neuro lanjutan (fMRI, PET) boleh menilai secara langsung aktiviti isyarat dan reseptor leptin pusat. Pengukuran penanda fungsi testis seperti inhibin B, hormon anti-Müllerian, dan air mani akan membantu membezakan mekanisme pusat (hipotalamik-pituitari) berbanding periferi (testis) dan menilai kesan ke atas spermatogenesis. Pemprofilan keradangan yang komprehensif (sitokin, kemokin, reaktan fasa akut) dan penanda tekanan oksidatif boleh menjelaskan lagi laluan anti-radang yang menghubungkan terapi GLP-1RA kepada pemulihan paksi HPG.

d. Penambahbaikan Reka Bentuk Kajian Klinikal

Kajian berbilang pusat yang berskala besar dan dikuasakan statistik secukupnya ($n \geq 200$), diperlukan untuk membolehkan analisis subkumpulan mengikut umur, BMI, tempoh diabetes, dan garis dasar T dan untuk membangunkan model ramalan tindak balas rawatan. Penggabungan ukuran hasil yang dilaporkan pesakit yang disahkan (libido, fungsi erektile, tenaga, mood) akan membolehkan penentuan perbezaan minimum yang beerti secara klinikal dan meningkatkan kebolegunaan klinikal.

e. Populasi Khas

Kajian ke atas individu dengan T2DM peringkat awal atau pradiabetes boleh menentukan sama ada intervensi lebih awal memberi manfaat hormon yang lebih besar. Penyiataan pada lelaki yang lebih muda (<40 tahun) dengan hipogonadisme berkaitan obesiti tetapi tanpa T2DM boleh menjelaskan sama ada terapi GLP-1RA boleh menghalang perkembangan kepada disfungsi metabolik dan gonad yang jelas.

5.3.8 Kesimpulan

Kajian terkawal rawak ini menunjukkan bahawa tiga bulan terapi dulaglutide menghasilkan peningkatan bermakna secara klinikal dan beerti secara statistik dalam tahap T percuma pada lelaki dengan T2DM dan hypo-H, walaupun selepas pelarasan untuk perbezaan hormon asas. Peningkatan 32% dalam cT (saiz kesan $d=1.08$) berlaku bersama-sama pengurangan berat badan yang sederhana tetapi beerti (3.5%) dan lilitan pinggang, menunjukkan bahawa peningkatan metabolik yang sederhana boleh memulihkan status androgen.

Terutama, pemulihan T berlaku tanpa perubahan dalam penanda konvensional rintangan leptin periferi (FLI $p=0.959$, ALR $p=0.799$), mencabar andaian lazim bahawa pembalikan rintangan leptin diperlukan untuk peningkatan hormon. Analisis retrospektif mencadangkan mekanisme pengangkutan BBB yang baru, di mana pengurangan Tg meningkatkan penghantaran leptin hipotalamik walaupun rintangan leptin periferi berterusan. Tafsiran ini disokong oleh korelasi Tg-leptin ($r=0.469$, $p=0.024$), ketiadaan perkaitan antara indeks rintangan T dan leptin, tindak balas hormon yang cepat, dan keberkesanan penurunan berat badan yang sederhana.

Secara klinikal, penemuan ini mencadangkan bahawa intervensi metabolik yang boleh dicapai boleh memulihkan T tanpa memerlukan pembalikan disfungsi selular yang telah lama berdiri. Lelaki dengan T2DM, obesiti, hypo-H, dan Tg tinggi mungkin mewakili subkumpulan yang paling mungkin mendapat manfaat daripada terapi GLP-1RA, dengan tindak balas yang boleh diukur dalam masa 3 bulan.

Dari perspektif saintifik pula, penemuan tidak terjangka ini menyerlahkan nilai penilaian bio-penanda yang komprehensif dalam kajian bersifat penerokaan. Dengan menggunakan penanda rintangan leptin secara prospektif dalam kajian ini, suatu hipotesis baru yang jelas dan boleh diuji telah dijana untuk kajian masa hadapan, meskipun hipotesis ini dijanakan melalui interpretasi mekanistik retrospektif. Pengukuran langsung ketersediaan leptin pusat (melalui paras leptin CSF atau pengimejan kebolehtelapan BBB) diperlukan untuk mengesahkan secara muktamad mekanisme pengangkutan penghalang darah-otak yang dicadangkan.

Walaupun terdapat batasan termasuk saiz sampel yang kecil, tempoh yang singkat dan kekurangan data komposisi badan, kajian ini memberikan pandangan mekanistik dan terapeutik yang penting. Percubaan jangka panjang yang lebih besar yang menggabungkan ukuran leptin pusat komposisi badan, dan hasil yang dilaporkan pesakit kini diperlukan.

Kesimpulannya, terapi GLP-1RA mewakili strategi yang disasarkan secara metabolik untuk meningkatkan tahap T pada lelaki dengan T2DM dan obesiti, menangani kawalan glisemik, adipositi, dan hipogonadisme secara serentak. Peningkatan 20–35% dalam T percuma mungkin dijangkakan dalam masa 3–6 bulan, dengan penekanan serentak pada senaman rintangan dan pengambilan protein yang mencukupi untuk mengoptimumkan komposisi badan dan hasil klinikal.

BAB VI

KESIMPULAN

5.1 SINTESIS PENEMUAN

Tesis ini membentangkan penyiasatan komprehensif ke dalam etiologi multifaktorial hipogonadisme pada lelaki T2DM, meneliti tiga dimensi yang saling berkaitan melalui kajian yang berbeza namun saling melengkapi: Fasa 1 (Kelaziman Hipogonadisme di kalangan Lelaki T2DM di Sebuah Hospital Tertier Malaysia: Suatu Kajian Keratan Rentas Komprehensif) mewujudkan asas epidemiologi dan ciri klinikal; Fasa 2 (Gangguan Endokrin Persekitaran dalam T2DM: Siasatan Komprehensif Terhadap Pendedahan BPA dan Hiper-H di kalangan T2DM Lelaki Malaysia) meneroka faktor toksikologi persekitaran; dan Fasa 3 (Kesan Penurunan Berat Badan selepas Rawatan Dulaglutide terhadap Kepekaan Leptin dan Pengaruhnya terhadap Tahap T dalam Lelaki T2DM dengan Hipo-H) menyiasat intervensi metabolik terapeutik yang menyasarkan kepekaan leptin. Bersama-sama, fasa ini menerangi interaksi kompleks antara disfungsi metabolik, pendedahan persekitaran dan peraturan hormon dalam populasi yang terdedah ini.

Fasa 1 menyerlahkan beban klinikal dan ciri-ciri fenotip hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM Malaysia yang menghadiri hospital tertier, menunjukkan kelaziman sebanyak 17.5% dengan menggunakan kriteria diagnostik yang ketat. Dominasi hipo-H mencadangkan bahawa mekanisme hipotalamus-pituitari sentral dan bukannya kegagalan testis primer, adalah pemacu utama kekurangan T dalam populasi ini. Penemuan ini memberikan konteks penting untuk penyiasatan mekanistik yang diikuti, menunjuk ke arah disfungsi paksi HPG sebagai laluan pato-fisiologi utama yang memerlukan penjelasan lanjut, terutamanya peranan potensi rintangan leptin dalam mengantar disfungsi pusat ini.

Fasa 2 mengalihkan tumpuan kepada penentu persekitaran, khususnya memeriksa BPA sebagai penyumbang berpotensi kepada gangguan endokrin dalam T2DM. Bertentangan dengan dominasi hipo-H yang dikenal pasti dalam Fasa 1, penyiasatan komprehensif ini mendedahkan perkaitan yang kuat antara pendedahan BPA dan hiper-H, justeru memberikan bukti pertama gangguan endokrin persekitaran yang menyumbang kepada disfungsi testis primer pada lelaki diabetes. Kekhususan mekanistik persatuan ini, di mana BPA dikaitkan dengan hiper-H tetapi bukan hipo-H, mencadangkan ketoksikan testis langsung dan bukannya gangguan kepada paksi pusat. Rangka kerja "triple-hit" yang dicadangkan (disfungsi metabolik + tekanan oksidatif + pendedahan persekitaran) menawarkan model teori baru untuk memahami cara bahan toksik persekitaran boleh memberi kesan yang lebih besar dalam populasi yang terjejas secara metabolik. Penemuan ini menambah dimensi persekitaran yang penting kepada paradigma metabolik hipogonadisme yang sangat lazim dalam diabetes, selain menunjukkan bahawa subset lelaki T2DM boleh mendapat hiper-H melalui laluan persekitaran yang berbeza daripada mekanisme pusat pengantara leptin yang terlibat dalam hipo-H.

Fasa 3 kembali kepada fenotip hipo-H yang lebih dominan dengan menyiasat secara langsung hipotesis sentral yang menghubungkan rintangan leptin kepada kekurangan T. Percubaan terkawal rawak ini mengkaji sama ada peningkatan kepekaan leptin yang disebabkan oleh penurunan berat badan dengan rawatan Dulaglutide boleh memulihkan paras T dalam lelaki T2DM hipo-H. Percubaan ini telah menunjukkan peningkatan bermakna secara klinikal dalam cT (32% peningkatan) disertai dengan penurunan berat badan yang sederhana (3.5%) dan pengurangan WC. Walau bagaimanapun, secara tidak dijangka, peningkatan hormon ini berlaku tanpa perubahan yang boleh diukur dalam penanda rintangan leptin periferi (Indeks leptin bebas dan nisbah adiponektin-leptin), oleh itu dijanakan hipotesis mekanistik retrospektif yang melibatkan pengangkutan Tg merentasi penghalang darah-otak dan penghantaran leptin hipotalamik yang dipertingkatkan. Penemuan ini mencabar hipotesis kajian awal bahawa pembalikan rintangan leptin periferi diperlukan untuk pemulihan T, sebaliknya mencadangkan bahawa penambahbaikan metabolik sederhana boleh memulihkan peraturan hormon sentral melalui mekanisme alternatif, iaitu pengangkutan leptin yang lebih baik ke hipotalamus dan bukannya pembalikan rintangan leptin selular. Implikasi

terapeutik adalah penting: doktor tidak perlu menunggu pembalikan lengkap rintangan leptin untuk mencapai peningkatan bermakna dalam status T, dan intervensi metabolik yang agak sederhana mungkin mencukupi.

5.2 TEMA PENYATUAN DAN WAWASAN MEKANISTIK

Beberapa tema penyatuan muncul daripada badan kerja ini yang melangkaui fasa individu dan menyumbang kepada pemahaman yang lebih bersepadu tentang hipogonadisme di kalangan lelaki T2DM.

Pertama, heterogeniti fenotip hipogonadisme dalam lelaki T2DM memerlukan pendekatan yang berbeza untuk diagnosis dan rawatan. Walaupun hipo-H lebih mendominasi dalam populasi hospital terter yang dikaji dalam Fasa 1, Fasa 2 mengenal pasti sekelompok pesakit yang signifikan yang mempamerkan ciri-ciri hiper-H dan berpotensi didorong oleh gangguan endokrin persekitaran. Kepelbagaian fenotip ini mengutarakan bahawa perawat kesihatan perlu melangkaui pendekatan konvensional (satu saiz untuk semua) dan sebaliknya menggunakan strategi rawatan berpandukan fenotip. Pengenalpastian faktor risiko yang berbeza untuk hipo-H (umur, penyakit arteri koronari, disfungsi metabolik) berbanding hiper-H (pendedahan BPA) menyediakan panduan yang boleh diambil tindakan untuk pemeriksaan dan pencegahan yang disasarkan. Yang penting, mekanisme berbeza yang mendasari fenotip ini, yakni disfungsi pengantara leptin pusat dalam hipo-H berbanding ketoksikan testis langsung dalam hiper-H, mencadangkan bahawa pendekatan terapeutik yang berbeza mungkin optimum untuk subkumpulan pesakit yang berbeza.

Kedua, disfungsi metabolik dan perubahan berkaitan berat berfungsi sebagai kedua-dua pengantara dan penentu hipogonadisme yang boleh diubah suai, terutamanya untuk fenotip hipo-H. Fasa 1 menunjukkan bahawa indeks metabolik (terutamanya penanda komposit seperti TyG-BMI dan LAP) boleh membantu meramalkan risiko hipogonadisme, manakala Fasa 3 menunjukkan bahawa penurunan berat badan dan peningkatan metabolik melalui terapi GLP-1RA boleh memulihkan paras T di kalangan lelaki T2DM hipo-H. Hubungan dua hala ini menunjukkan bahawa hipo-H dalam T2DM bukan sekadar komplikasi diabetes tetapi merupakan komponen penting dalam sindrom disfungsi metabolik yang lebih luas yang diperantara melalui laluan leptin.

Penemuan bahawa penurunan berat badan yang sederhana (3.5%) dan penambahbaikan metabolik boleh mencapai manfaat hormon yang besar (32% peningkatan T) amat menggalakkan dari sudut terapeutik, kerana penambahbaikan sedemikian boleh dicapai secara klinikal untuk kebanyakan pesakit melalui intervensi farmakologi atau gaya hidup.

Ketiga, pengganggu endokrin persekitaran mewakili dimensi kesihatan reproduktif yang kurang diiktiraf dalam populasi penyakit kronik. Siasatan komprehensif fasa 2 yang menunjukkan perkaitan BPA-hiper-H mencabar pandangan lazim bahawa hipogonadisme dalam T2DM didorong secara metabolik sahaja melalui mekanisme rintangan leptin. Rangka kerja "triple-hit" mencadangkan bahawa pendedahan persekitaran mungkin mempunyai kesan yang tidak seimbang dalam individu yang terdedah secara metabolik, menimbulkan persoalan penting tentang keadilan persekitaran dan keperluan untuk intervensi kesihatan persekitaran yang didasarkan dalam populasi berisiko tinggi. Penemuan ini juga menyerlahkan bahawa pendekatan pengurusan konvensional yang hanya tertumpu pada pengoptimuman metabolik dan kepekaan leptin (seperti yang disiasat dalam Fasa 3) mungkin tidak mencukupi untuk subset pesakit dengan pendedahan persekitaran yang ketara yang mendorong disfungsi testis primer. Penyiasatan komprehensif dalam Fasa 2 dengan itu mengenal pasti laluan etiologi yang berbeza yang memerlukan pendekatan pencegahan dan terapeutik yang berbeza.

Keempat, mekanisme yang mendasari hipo-H dalam T2DM adalah lebih kompleks daripada yang awalnya dihargai, terutamanya mengenai peranan leptin. Penemuan tidak dijangka dalam Fasa 3 bahawa peningkatan T berlaku tanpa perubahan yang boleh diukur dalam penanda rintangan leptin periferi mencabar hipotesis kajian asal dan model mekanistik simplistik hipogonadisme pengantara leptin. Hipotesis retrospektif yang melibatkan pengangkutan leptin pengantara Tg merentasi penghalang darah-otak, sambil memerlukan pengesahan prospektif, menunjukkan bahawa rangka kerja mekanistik semasa yang memfokuskan pada rintangan leptin periferi mungkin tidak lengkap. Mekanisme sebenar mungkin melibatkan peningkatan ketersediaan leptin pusat melalui pengangkutan penghalang darah-otak yang lebih baik dan bukannya pembalikan rintangan leptin selular. Perspektif mekanistik ini mempunyai

implikasi penting di mana ianya mencadangkan bahawa intervensi yang menyasarkan paras Tg dan fungsi penghalang darah-otak mungkin sama pentingnya dengan yang menyasarkan kepekaan leptin keseluruhan, dan bahawa tettingkap terapeutik untuk peningkatan hormon mungkin lebih luas daripada yang dihargai sebelum ini.

5.3 IMPLIKASI KLINIKAL DAN APLIKASI PRAKTIKAL

Penemuan kolektif tesis ini menyokong beberapa cadangan klinikal praktikal untuk menguruskan hipogonadisme pada lelaki diabetes.

Pertama, pemeriksaan dan diagnosis khusus fenotip dalam tetapan penjagaan tertier. Berdasarkan penemuan keratan rentas komprehensif dari Fasa 1, doktor harus membezakan antara hiper-H dan hipo-H melalui penilaian hormon komprehensif termasuk T, LH, dan FSH. Pemeriksaan berasaskan risiko harus mengutamakan lelaki ≥ 35 tahun dengan T2DM, terutamanya mereka yang mempunyai penyakit arteri koronari atau indeks metabolik yang tinggi. Kemasukan sejarah pendedahan persekitaran (pendedahan pekerjaan, corak pemakanan yang berkaitan dengan BPA seperti yang disiasat dalam Fasa 2) boleh membantu mengenal pasti pesakit yang berisiko untuk hipogonadisme hipergonadotropik yang memerlukan pendekatan pengurusan yang berbeza daripada mereka yang mempunyai fenotip hipogonadotropik yang diperantara leptin.

Kedua, penurunan berat badan dan pengoptimuman metabolik sebagai terapi barisan pertama untuk hipo-H. Bagi pesakit dengan hipo-H, Fasa 3 menunjukkan bahawa intervensi metabolik yang mendorong penurunan berat badan harus dipertimbangkan sebelum TRT. Ubatan GLP-1RA menawarkan jangkaan optimum memandangkan keberkesanan mereka yang ditunjukkan untuk meningkatkan paras T di samping manfaat mereka dalam kawalan glisemik, penurunan berat badan dan perlindungan kardiovaskular. Yang penting, perawat kesihatan tidak perlu menunggu penormalan lengkap penanda rintangan leptin sebelum wujudnya manfaat dari aspek hormon, kerana Fasa 3 menunjukkan peningkatan T boleh berlaku dengan penurunan berat badan yang sederhana walaupun tanpa perubahan yang boleh diukur dalam rintangan leptin periferi. Pesakit harus diberi nasihat bahawa peningkatan hormon yang bermakna mungkin berlaku dalam tempoh 3 bulan selepas memulakan intervensi

penurunan berat badan, dengan pemantauan berterusan diperlukan selama 6 bulan. Penekanan serentak pada senaman rintangan dan pengambilan protein yang mencukupi adalah penting untuk mengoptimumkan hasil komposisi badan dan mengekalkan jisim tanpa lemak semasa pengurangan berat badan

Ketiga, penilaian dan pengurangan pendedahan persekitaran, terutamanya untuk hiper-H. Penyiataan komprehensif dalam Fasa 2 mencadangkan bahawa sejarah klinikal harus termasuk penilaian pendedahan pengganggu endokrin persekitaran, terutamanya untuk pesakit dengan hiper-H atau apabila intervensi metabolik terbukti tidak berkesan untuk pesakit hipo-H. Walaupun intervensi persekitaran berskala besar mungkin mencabar, kaunseling individu untuk mengurangkan pendedahan BPA (mengelakkan bekas makanan plastik, memilih makanan segar berbanding makanan dalam tin, meminimumkan pengendalian resit) mungkin memberikan manfaat tambahan, terutamanya untuk pesakit berisiko tinggi. Bagi pesakit dengan hipo-H yang didokumenkan dan pendedahan BPA yang ketara, intervensi persekitaran mungkin sama pentingnya dengan pengoptimuman metabolik.

Keempat, penilaian gejala komprehensif dalam populasi hospital tertier. Memandangkan Fasa 1 telah menunjukkan bahawa hipogonadisme menjejaskan pelbagai dimensi kesihatan di luar fungsi seksual—termasuk kecergasan fizikal, kesejahteraan psikologi dan fungsi sosial—penilaian harus menggunakan soal selidik gejala yang disahkan dan bukannya bergantung semata-mata pada aduan seksual yang dilaporkan oleh pesakit. Pendekatan penilaian yang lebih luas ini berkemungkinan akan mengenal pasti pesakit tambahan yang akan mendapat manfaat daripada intervensi dan akan membimbing matlamat rawatan dengan lebih baik. Penemuan keratan rentas menekankan bahawa hipogonadisme harus dilihat sebagai sindrom yang menjejaskan kualiti hidup keseluruhan dan bukannya gangguan reproduktif semata-mata.

Akhir sekali, integrasi ke dalam laluan penjagaan diabetes dalam penjagaan tertier. Dengan Fasa 1 mewujudkan 17.5% kelaziman hipogonadisme dalam kalangan lelaki T2DM hospital tertieri (hampir satu daripada lima pesakit), pemeriksaan harus disepadukan ke dalam penjagaan diabetes rutin dan bukannya kekal sebagai perundingan khusus. Sistem penjagaan kesihatan harus membangunkan protokol untuk

masa untuk menyaring, cara mentafsir keputusan, bila untuk menilai pendedahan persekitaran (mengikut penemuan Fasa 2), bila untuk memulakan intervensi penurunan berat badan (seperti yang ditunjukkan dalam Fasa 3), dan bila untuk merujuk kepada pakar endokrinologi atau urologi. Beban kesihatan awam yang didokumenkan dalam Fasa 1 (dianggarkan 240,000 lelaki Malaysia yang terjejas) mewajarkan pendekatan sistematik sedemikian untuk pengenalpastian dan pengurusan kes.

5.4 HALA TUJU PENYELIDIKAN MASA DEPAN

Tesis ini telah membuka beberapa ufuk yang berpotensi untuk kajian pada masa depan.

Kajian kohort membujur melangkaui reka bentuk keratan rentas untuk Fasa 1 diperlukan untuk mewujudkan urutan temporal perubahan metabolik, pendedahan persekitaran dan penurunan hormon. Reka bentuk prospektif akan membolehkan penilaian sama ada intervensi metabolik awal dan penurunan berat badan boleh menghalang perkembangan hipo-H, dan bukannya merawat penyakit yang telah ditetapkan. Kajian sedemikian harus merangkumi pengukuran bersiri leptin, penanda rintangan leptin, dan kepekaan leptin pusat untuk menguji hipotesis pengangkutan penghalang darah-otak yang dijana oleh penemuan dalam Fasa 3.

Kajian pengesahan yang lebih besar tentang bangunan persatuan BPA-hiper-H pada penyiasatan komprehensif Fasa 2 adalah penting untuk mengesahkan penemuan awal dalam populasi yang pelbagai dan menentukan sama ada pengganggu endokrin persekitaran lain turut menyumbang sama kepada hiper-H. Kajian berbilang pusat dengan penilaian pendedahan persekitaran yang komprehensif dan analisis campuran akan memberikan pemahaman yang lebih lengkap tentang penentu persekitaran dalam kedua-dua tetapan penjagaan primer dan sekunder. Penyepaduan dengan reka bentuk kohort hospital tertier Fasa 1 boleh membolehkan penilaian pendedahan persekitaran merentas spektrum penuh fenotip hipogonadisme.

Kajian mekanistik tentang kepekaan leptin dan penghantaran leptin sentral yang menggunakan metodologi lanjutan, termasuk pengukuran langsung paras leptin CSF, pengimejan kebolehtelapan BBB, ekspresi dan isyarat reseptor leptin hipotalamus, dan penilaian kesan Tg kepada pengangkutan leptin, akan menguji hipotesis penemuan

mekanisme alternatif 3 yang dihasilkan oleh penemuan mekanisme Fasa3. Kajian sedemikian adalah penting untuk menentukan sama ada kesan terapeutik yang diperhatikan mewakili ketersediaan leptin sentral yang lebih baik (seperti yang dihipotesiskan) berbanding mekanisme lain yang tidak diukur. Penyiasatan molekul ketoksikan BPA testis dalam model diabetes boleh menjelaskan mekanisme yang mendasari fenomena “triple-hit” yang dikenal pasti dalam penyiasatan komprehensif Fasa 2.

Percubaan keberkesanan perbandingan secara langsung membandingkan intervensi penurunan berat badan yang berbeza (terapi GLP-1RA seperti yang dikaji dalam Fasa 3, perencat SGLT-2, pembedahan bariatrik, pengubahsuaian gaya hidup intensif), TRT, terapi kombinasi dan intervensi persekitaran akan menyediakan panduan berasaskan bukti untuk pemilihan rawatan merentas spektrum fenotip yang dikenal pasti dalam Fasa 1. Ujian penilaian sedemikian harus merangkumi penilaian komposisi badan pesakit untuk mengatasi had batas Fasa 3, hasil yang dilaporkan oleh pesakit, pengukuran kepekaan leptin periferi dan sentral, serta titik akhir keselamatan jangka panjang. Analisis subkumpulan yang membandingkan pesakit hipo-H dan hipo-H akan menguji sama ada tindak balas rawatan berbeza mengikut fenotip seperti yang dihipotesiskan.

Penyelidikan sains pelaksanaan untuk membangunkan dan mengesahkan algoritma saringan untuk populasi hospital tertiar (dibina dari data kelaziman Fasa 1), untuk mengenal pasti halangan kepada diagnosis dan rawatan, dan untuk mengoptimumkan penyepaduan penilaian hipogonadisme ke dalam penjagaan diabetes rutin akan menterjemahkan penemuan penyelidikan ke dalam amalan klinikal yang lebih baik. Analisis keberkesanan kos membandingkan strategi saringan, pendekatan rawatan berpandukan fenotip dan intervensi persekitaran akan membimbing keputusan peruntukan sumber dalam tetapan terhadap sumber. Kajian lanjut harus menilai kebolehlaksanaan dan kebolehterimaan cadangan klinikal yang dicadangkan berdasarkan tesis ini.

Pendekatan perubatan ketepatan yang menggabungkan polimorfisme genetik yang mempengaruhi isyarat leptin, profil metabolik, penilaian pendedahan persekitaran

(seperti yang dipelopori dalam Fasa 2), dan pengukuran kepekaan leptin sentral boleh membolehkan ramalan individu fenotip hipogonadisme dan pemilihan rawatan yang diperibadikan. Pendekatan sedemikian mungkin mengenal pasti pesakit mana yang paling berkemungkinan bertindak balas terhadap intervensi penurunan berat badan (seperti dalam Fasa 3), yang memerlukan intervensi persekitaran (seperti yang dicadangkan oleh Fasa 2), dan yang memerlukan TRT tanpa mengira pengoptimuman metabolik atau persekitaran.

5.5 PENUTUP

Tesis ini mendirikan hipogonadisme sebagai komplikasi T2DM yang lazim dan ketara secara klinikal di kalangan lelaki Malaysia, yang menjejaskan 17.5% pesakit di hospital tertier dan memberi kesan kepada pelbagai dimensi kesihatan dan kualiti hidup. Dengan meneliti corak epidemiologi melalui kajian keratan rentas yang komprehensif (Fasa 1), penentu persekitaran melalui penyiasatan komprehensif gangguan endokrin (Fasa 2), dan intervensi terapeutik yang menyasarkan kepekaan leptin melalui penurunan berat badan (Fasa 3), kerja ini memberikan pemahaman yang lebih lengkap dan bernuansa tentang disfungsi reproduktif pada lelaki diabetes berbanding sebelum ini.

Sumbangan utama kerja ini adalah tiga kali ganda. Pertama, kajian keratan rentas komprehensif Fasa 1 mewujudkan asas epidemiologi untuk memahami beban hipogonadisme dalam populasi hospital tertier dan mengenal pasti faktor risiko yang boleh diambil tindakan secara klinikal untuk pemeriksaan yang disasarkan, dengan dominasi fenotip hipo-H menghalu ke arah mekanisme sentral. Kedua, penyiasatan komprehensif Fasa 2 terhadap gangguan endokrin persekitaran memperkenalkan pendedahan BPA sebagai penyumbang penting dan sebelum ini kurang diiktiraf kepada hiper-H dalam diabetes, dengan implikasi melangkaui populasi khusus ini kepada soalan yang lebih luas tentang interaksi metabolik persekitaran dalam penyakit kronik. Ketiga, Fasa 3 menunjukkan bahawa penurunan berat badan boleh memulihkan paras T dan hipo-H, tetapi mencabar hipotesis asalnya sendiri dengan menunjukkan ini berlaku tanpa peningkatan yang boleh diukur dalam kepekaan leptin periferi, dengan itu menghasilkan hipotesis mekanistik baharu tentang penghantaran leptin pusat melalui pengangkutan penghalang darah-otak yang memerlukan penyiasatan lanjut.

Penemuan yang tidak dijangka, terutamanya perkaitan BPA-hiper-H dalam penyiasatan komprehensif Fasa 2 dan peningkatan T tanpa pembalikan rintangan leptin periferi dalam kajian kepekaan leptin Fasa 3, menyerlahkan kedua-dua kerumitan fisiologi reproduktif dalam penyakit metabolik dan nilai penyelidikan penilaian penerokaan yang menjana hipotesis dengan biomarker komprehensif. Walaupun penemuan ini memerlukan pengesahan lanjut melalui arahan penyelidikan yang digariskan di atas, ia menunjuk ke arah laluan mekanistik baharu dan mencabar andaian lazim tentang peranan tunggal rintangan leptin periferi dalam pengantaraan hipogonadisme dalam diabetes.

Dari perspektif kesihatan awam, penemuan keratan rentas Fasa 1 menunjukkan bahawa hipogonadisme pada lelaki T2DM yang menghadiri hospital tertier bukanlah fenomena yang jarang berlaku sebaliknya merupakan komplikasi biasa dengan kesan individu dan masyarakat yang besar. Anggaran beban 240,000 lelaki Malaysia yang terjejas mewajarkan pelaburan sistem penjagaan kesihatan dalam pemeriksaan sistematik, protokol pengurusan berasaskan bukti yang menggabungkan intervensi penurunan berat badan (seperti yang disahkan dalam Fasa 3) dan pengurangan pendedahan persekitaran (seperti yang dicadangkan oleh penyiasatan komprehensif Fasa 2), dan integrasi penilaian kesihatan reproduktif ke dalam penjagaan diabetes rutin. Penyepaduan ini mewakili peluang untuk meningkatkan bukan sahaja paras T tetapi kualiti hidup yang lebih luas dan hasil yang berpotensi untuk kardiovaskular dan metabolik juga.

Memandang ke hadapan, cabaran seterusnya adalah untuk menterjemahkan penemuan penyelidikan ini kepada hasil klinikal yang lebih baik melalui keutamaan penyelidikan yang digariskan di atas. Pembangunan algoritma saringan yang disahkan untuk populasi hospital tertier, julat rujukan yang bersesuaian mengikut etnik, protokol rawatan berasaskan bukti yang menyumbang kepada heterogeniti fenotip (hiper-H lawan hipo-H), penjelasan mekanisme kepekaan leptin dan tindakan leptin sentral berbanding periferi, dan perhatian kepada pengganggu endokrin akan memerlukan usaha penyelidikan inter-disiplinari dan kolaborasi yang berterusan. Walau bagaimanapun, potensi manfaat, iaitu kesihatan dan kualiti hidup yang bertambah baik

untuk berjuta-juta lelaki penghidap diabetes di seluruh dunia mampu menjustifikasikan pelaburan ini.

Akhirnya, tesis ini mempertikaikan anjakan paradigma dalam cara kita mengkonseptualisasikan dan menguruskan hipogonadisme pada lelaki T2DM, iaitu daripada melihatnya sebagai kekurangan hormon yang terpencil dan memerlukan TRT, kepada memahaminya sebagai keadaan heterogen dengan fenotip yang berbeza (hipo-H lawan hiper-H) yang dipengaruhi oleh disfungsi metabolik dan berat penyiasatan leptin (ditunjukkan dalam kajian kepekaan leptin dalam fasa 3), EDCs (seperti yang diasas secara menyeluruh dalam Fasa 2), dan mekanisme pengawalseliaan pusat yang kompleks meliputi pengangkutan dan isyarat leptin (seperti yang dihipotesiskan daripada penemuan tidak dijangka Fasa 3). Anjakan ini mungkin berserasi dengan pendekatan terapeutik yang pelbagai termasuk penurunan berat badan, intervensi persekitaran, dan terapi sasaran BBB yang berpotensi. Konseptualisasi yang lebih luas ini, berdasarkan bukti keratan rentas, persekitaran dan intervensi komprehensif yang dibentangkan merentas tiga fasa, membuka kemungkinan terapeutik baharu sambil menghormati kerumitan dan kepelbagaian keadaan.

Perjalanan daripada mengenal pasti masalah kepada membangunkan penyelesaian yang berkesan adalah panjang, dan tesis ini hanya mewakili peringkat awal dalam perjalanan itu. Namun dengan mewujudkan asas epidemiologi melalui kajian keratan rentas yang komprehensif dalam populasi hospital tertiar (Fasa 1), mengenal pasti gangguan endokrin persekitaran sebagai faktor risiko untuk hiper-H melalui penyiasatan komprehensif (Fasa 2), menunjukkan potensi terapeutik penurunan berat badan sambil menjana hipotesis mekanistik baru tentang pengangkutan leptin berbanding kepekaan klinikal leptin (Phase3), usaha ini menyediakan asas yang kukuh untuk kemajuan klinikal dan saintifik yang diperlukan untuk meningkatkan penjagaan bagi lelaki diabetes dengan hipogonadisme ini. Memandangkan penyelidikan dalam bidang ini terus berkembang, cerapan yang dijana di sini, khasnya heterogeniti fenotip yang memerlukan pendekatan yang berbeza dan penemuan mekanistik tidak dijangka yang mencabar model biasa, diharapkan boleh menyumbang kepada hasil kesihatan yang lebih baik dan kualiti hidup yang lebih baik untuk berjuta-juta lelaki yang terjejas oleh keadaan mencabar ini di seluruh dunia.

RUJUKAN

- Abraham, A. & Chakraborty, P. 2020. A review on sources and health impacts of bisphenol A. *Reviews on Environmental Health* 35(2): 201–210.
- Abu Hasan, H., Muhamad, M.H., Budi Kurniawan, S., Buhari, J. & Husain Abuzeyad, O. 2023. Managing Bisphenol A Contamination: Advances in Removal Technologies and Future Prospects. *Water* 15(20): 3573.
- Adegoke, E.O., Rahman, M.S. & Pang, M.-G. 2020. Bisphenols Threaten Male Reproductive Health via Testicular Cells. *Frontiers in Endocrinology* 11.
- Adya, R., Tan, B.K. & Randeva, H.S. 2015. Differential Effects of Leptin and Adiponectin in Endothelial Angiogenesis. *Journal of Diabetes Research* 2015: 1–12.
- Agarwal, P., Singh, P., Chowdhury, S., Sharma, S., Majumdar, A., Shah, P., Sahay, R., Ayyar, S., Phatale, H., Batra, C., Syed, R. & Shetty, P. 2017. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with Type-2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 21(1): 64–70.
- Ahmad, S., Jerampang, P., Tohid, H., Ali, M.F., Jamil, T.R. & Kong, C.H.C. 2020. Testosterone deficiency syndrome among males with type 2 diabetes mellitus in East Malaysia. *Nagoya journal of medical science* 82(4): 613–621.
- Ahmed, B., Sultana, R. & Greene, M.W. 2021. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 137: 111315.
- Ahmed, F., Hetty, S., Laterveer, R., Surucu, E.B., Mathioudaki, A., Hornbrinck, E., Patsoukaki, V., Olausson, J., Sundbom, M., Svensson, M.K., Pereira, M.J. & Eriksson, J.W. 2025. Altered Expression of Aromatase and Estrogen Receptors in Adipose Tissue From Men With Obesity or Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- Ahmed, F., Pereira, M. & Aguer, C. 2021. Bisphenols and the Development of Type 2 Diabetes: The Role of the Skeletal Muscle and Adipose Tissue. *Environments* 8(4): 35.
- Ahn, S.W., Gang, G.-T., Kim, Y.D., Ahn, R.-S., Harris, R.A., Lee, C.-H. & Choi, H.-S. 2013. Insulin Directly Regulates Steroidogenesis via Induction of the Orphan Nuclear Receptor DAX-1 in Testicular Leydig Cells. *Journal of Biological Chemistry* 288(22): 15937–15946.
- Akhtar, S., Nasir, J.A., Ali, A., Asghar, M., Majeed, R. & Sarwar, A. 2022. Prevalence of type-2 diabetes and prediabetes in Malaysia: A systematic review and meta-analysis. *PloS one* 17(1): e0263139.

- Allan, C.A., Strauss, B.J.G., Burger, H.G., Forbes, E.A. & McLachlan, R.I. 2008. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93(1): 139–146.
- Alves, M.G., Martins, A.D., Rato, L., Moreira, P.I., Socorro, S. & Oliveira, P.F. 2013. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1832(5): 626–635.
- Amato, M.C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M. & Galluzzo, A. 2010. Visceral Adiposity Index. *Diabetes Care* 33(4): 920–922.
- American Diabetes Association. 2020. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 43(Supplement 1): S14–S31.
- Andrade, C. 2022. Research Design: Cohort Studies. *Indian Journal of Psychological Medicine* 44(2): 189–191.
- Antinozzi, C., Marampon, F., Corinaldesi, C., Vicini, E., Sgrò, P., Vannelli, G.B., Lenzi, A., Crescioli, C. & Di Luigi, L. 2017. Testosterone insulin-like effects: an in vitro study on the short-term metabolic effects of testosterone in human skeletal muscle cells. *Journal of Endocrinological Investigation* 40(10): 1133–1143.
- Anupam, B., Shivaprasad, C., Vijaya, S., Sridevi, A., Aiswarya, Y. & Nikhil, K. 2020a. Prevalence of hypogonadism in patients with type 2 diabetes mellitus among the Indian population. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 14(5): 1299–1304.
- Anupam, B., Shivaprasad, C., Vijaya, S., Sridevi, A., Aiswarya, Y. & Nikhil, K. 2020b. Prevalence of hypogonadism in patients with type 2 diabetes mellitus among the Indian population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14(5): 1299–1304.
- Arafa, M., Zohdy, W., Aboulsoud, S. & Shamloul, R. 2012. Prevalence of late-onset hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus. *Andrologia* 44(SUPPL.1): 756–763.
- de Assis, G.G. & Murawska-Ciałowicz, E. 2023. Exercise and Weight Management: The Role of Leptin—A Systematic Review and Update of Clinical Data from 2000–2022. *Journal of Clinical Medicine* 12(13): 4490.
- Association, A.D. 2020. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 43(Supplement 1): S14–S31.
- Babiloni-Chust, I., dos Santos, R.S., Medina-Gali, R.M., Perez-Serna, A.A., Encinar, J.-A., Martinez-Pinna, J., Gustafsson, J.-A., Marroqui, L. &

- Nadal, A. 2022. G protein-coupled estrogen receptor activation by bisphenol-A disrupts the protection from apoptosis conferred by the estrogen receptors ER α and ER β in pancreatic beta cells. *Environment International* 164: 107250.
- Badejogbin, O.C., Chijioke-Agu, O.E., Olubiyi, M.V. & Agunloye, M.O. 2025. Pathogenesis of testicular dysfunction in diabetes: exploring the mechanism and therapeutic interventions. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 42(2): 367–379.
- Bae, S. & Hong, Y.-C. 2015. Exposure to Bisphenol A From Drinking Canned Beverages Increases Blood Pressure. *Hypertension* 65(2): 313–319.
- Balaskó, M., Soós, S., Székely, M. & Pétervári, E. 2014. Leptin and aging: Review and questions with particular emphasis on its role in the central regulation of energy balance. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 61–62: 248–255.
- Baldeón-Rojas, L., Alulema, V., Barrera-Guarderas, F., Aguirre-Villacís, D., Cañadas-Herrera, C., Bedón-Galarza, R., Pérez-Tasigchana, F. & Pérez-Galarza, J. 2025. The Linkage Between Inflammation and the Progression of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Issues in Molecular Biology* 47(10): 859.
- Banks, W.A., Coon, A.B., Robinson, S.M., Moinuddin, A., Shultz, J.M., Nakaoke, R. & Morley, J.E. 2004. Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier. *Diabetes* 53(5): 1253–1260.
- Banks, W.A., Farr, S.A., Salameh, T.S., Niehoff, M.L., Rhea, E.M., Morley, J.E., Hanson, A.J., Hansen, K.M. & Craft, S. 2018. Triglycerides cross the blood–brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance. *International Journal of Obesity* 42(3): 391–397.
- Bansal, A., Li, C., Xin, F., Duemler, A., Li, W., Rashid, C., Bartolomei, M.S. & Simmons, R.A. 2019. Transgenerational effects of maternal bisphenol: a exposure on offspring metabolic health. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 10(02): 164–175.
- Barbagallo, F., Condorelli, R.A., Mongioì, L.M., Cannarella, R., Aversa, A., Calogero, A.E. & La Vignera, S. 2020. Effects of Bisphenols on Testicular Steroidogenesis. *Frontiers in Endocrinology* 11.
- Barkabi-Zanjani, S., Ghorbanzadeh, V., Aslani, M., Ghalibafsabbaghi, A. & Chodari, L. 2020. Diabetes mellitus and the impairment of male reproductive function: Possible signaling pathways. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14(5): 1307–1314.
- Beattie, M.C., Adekola, L., Papadopoulos, V., Chen, H. & Zirkin, B.R. 2015. Leydig cell aging and hypogonadism. *Experimental Gerontology* 68: 87–91.

- Becker, K., Güen, T., Seiwert, M., Conrad, A., Pick-Fuß, H., Müller, J., Wittassek, M., Schulz, C. & Kolossa-Gehring, M. 2009. GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 212(6): 685–692.
- Berbudi, A., Khairani, S. & Tjahjadi, A. 2025. Interplay Between Insulin Resistance and Immune Dysregulation in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Therapeutic Interventions. *ImmunoTargets and Therapy* Volume 14: 359–382.
- Bernie, A.M., Scovell, J.M. & Ramasamy, R. 2014. Comparison of questionnaires used for screening and symptom identification in hypogonadal men. *The Aging Male* 17(4): 195–198.
- Betts, K.S. 2011. Plastics and Food Sources: Dietary Intervention to Reduce BPA and DEHP. *Environmental Health Perspectives* 119(7).
- Beverly, J.K. & Budoff, M.J. 2020. Atherosclerosis: Pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation. *Journal of Diabetes* 12(2): 102–104.
- Bhasin, S., Brito, J.P., Cunningham, G.R., Hayes, F.J., Hodis, H.N., Matsumoto, A.M., Snyder, P.J., Swerdloff, R.S., Wu, F.C. & Yialamas, M.A. 2018. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 103(5): 1715–1744.
- Bhasin, S., Cunningham, G.R., Hayes, F.J., Matsumoto, A.M., Snyder, P.J., Swerdloff, R.S. & Montori, V.M. 2010. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95(6): 2536–2559.
- Bhattacharya, S., Kalra, S., Dutta, D., Khandelwal, D. & Singla, R. 2020. The Interplay Between Pituitary Health and Diabetes Mellitus – The Need for ‘Hypophyseovigilance.’ *European Endocrinology* 16(1): 25.
- Bhusal, A., Rahman, M.H. & Suk, K. 2022. Hypothalamic inflammation in metabolic disorders and aging. *Cellular and Molecular Life Sciences* 79(1): 32.
- Białek, W., Hryniewicz-Jankowska, A., Czechowicz, P., Sławski, J., Collawn, J.F., Czogalla, A. & Bartoszewski, R. 2024. The lipid side of unfolded protein response. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 1869(7): 159515.
- Björnsdotter, M.K., de Boer, J. & Ballesteros-Gómez, A. 2017. Bisphenol A and replacements in thermal paper: A review. *Chemosphere* 182: 691–706.

- Blüher, M. 2012. Clinical Relevance of Adipokines. *Diabetes & Metabolism Journal* 36(5): 317.
- Boeri, L., Capogrosso, P., Ventimiglia, E., Schifano, N., Montanari, E., Montorsi, F. & Salonia, A. 2019. Sexual Dysfunction in Men with Prediabetes. *Sexual Medicine Reviews* 15(8): 1117–1124.
- Borges, B. de C., Rorato, R.C., Uchoa, E.T., Marangon, P.B., Elias, C.F., Antunes-Rodrigues, J. & Elias, L.L.K. 2015. Protein tyrosine phosphatase-1B contributes to LPS-induced leptin resistance in male rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 308(1): E40–E50.
- Bousoumah, R., Leso, V., Iavicoli, I., Huuskonen, P., Viegas, S., Porras, S.P., Santonen, T., Frery, N., Robert, A. & Ndaw, S. 2021. Biomonitoring of occupational exposure to bisphenol A, bisphenol S and bisphenol F: A systematic review. *Science of The Total Environment* 783: 146905.
- Brambilla, D.J., O'Donnell, A.B., Matsumoto, A.M. & McKinlay, J.B. 2007. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clinical Endocrinology* 67(6): 853–862.
- Burguera, B. & Couce, M.E. 2001. Leptin access into the brain. *Physiology & Behavior* 74(4–5): 717–720.
- Cai, D. & Liu, T. 2012. Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF- κ B. *Aging* 4(2): 98–115.
- Cai, M., Cui, R., Yang, P., Gao, J., Cheng, X., Sheng, C., Li, H., Sheng, H., Qu, S. & Zhang, M. 2021. Incidence and Risk Factors of Hypogonadism in Male Patients With Latent Autoimmune Diabetes and Classic Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* 12.
- Cai, X., Tian, Y., Wu, T., Cao, C.X., Li, H. & Wang, K.J. 2014. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Journal of Andrology* 16(1): 146–152.
- Calderón, B., Gómez-Martín, J.M., Vega-Piñero, B., Martín-Hidalgo, A., Galindo, J., Luque-Ramírez, M., Escobar-Morreale, H.F. & Botella-Carretero, J.I. 2016. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. *Andrology* 4(1): 62–67.
- Cao, P., Yang, Y., Zhang, N., Wang, B. & Gong, Z. 2025. Inflammasomes: novel therapeutic targets for metabolic syndrome? *Frontiers in Endocrinology* 16.
- Cao, W., Zheng, R.-D., Fan, Y.-F. & Liu, C. 2018. [Correlation Between Testosterone and Metabolic Index in Male Patients with Type 2 Diabetes

Mellitus]. *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Sichuan University. Medical science edition* 49(2): 235–238.

- Caporossi, L. & Papaleo, B. 2017. Bisphenol A and Metabolic Diseases: Challenges for Occupational Medicine. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14(9): 959.
- Caretta, N., Facondo, P., Mereu, S., Delbarba, A., Crepaldi, M.C., Vedovato, M., Avogaro, A. & Ferlin, A. 2022. Cardiometabolic indices predict hypogonadism in male patients with type 2 diabetes. *Journal of Endocrinological Investigation* 46(3): 599–608.
- Cariati, F., Carbone, L., Conforti, A., Bagnulo, F., Peluso, S.R., Carotenuto, C., Buonfantino, C., Alviggi, E., Alviggi, C. & Strina, I. 2020. Bisphenol A-Induced Epigenetic Changes and Its Effects on the Male Reproductive System. *Frontiers in Endocrinology* 11.
- Cariati, F., D’Uonno, N., Borrillo, F., Iervolino, S., Galdiero, G. & Tomaiuolo, R. 2019. Bisphenol a: an emerging threat to male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology* 17(1): 6.
- Carwile, J.L., Luu, H.T., Bassett, L.S., Driscoll, D.A., Yuan, C., Chang, J.Y., Ye, X., Calafat, A.M. & Michels, K.B. 2009. Polycarbonate Bottle Use and Urinary Bisphenol A Concentrations. *Environmental Health Perspectives* 117(9): 1368–1372.
- Casado, M.E., Collado-Pérez, R., Frago, L.M. & Barrios, V. 2023. Recent Advances in the Knowledge of the Mechanisms of Leptin Physiology and Actions in Neurological and Metabolic Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences* 24(2): 1422.
- Caturano, A., D’Angelo, M., Mormone, A., Russo, V., Mollica, M.P., Salvatore, T., Galiero, R., Rinaldi, L., Vetrano, E., Marfella, R., Monda, M., Giordano, A. & Sasso, F.C. 2023. Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. *Current Issues in Molecular Biology* 45(8): 6651–6666.
- Van Cauwenberghe, J., De Block, C., Vanderschueren, D. & Antonio, L. 2023. Effects of treatment for diabetes mellitus on testosterone concentrations: A systematic review. *Andrology* 11(2): 225–233.
- Chakraborty, S., Verma, A., Garg, R., Singh, J. & Verma, H. 2023. Cardiometabolic Risk Factors Associated With Type 2 Diabetes Mellitus: A Mechanistic Insight. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* 16.
- Chandel, A., Dhindsa, S., Topiwala, S., Chaudhuri, A. & Dandona, P. 2008. Testosterone Concentration in Young Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 31(10): 2013–2017.

- Chandimali, N., Bak, S.G., Park, E.H., Lim, H.-J., Won, Y.-S., Kim, E.-K., Park, S.-I. & Lee, S.J. 2025. Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. *Cell Death Discovery* 11(1): 19.
- Chang, B., Song, C., Gao, H., Ma, T., Li, T., Ma, Q., Yao, T., Wang, M., Li, J., Yi, X., Tang, D. & Cao, S. 2021. Leptin and inflammatory factors play a synergistic role in the regulation of reproduction in male mice through hypothalamic kisspeptin-mediated energy balance. *Reproductive Biology and Endocrinology* 19(1): 12.
- Charan, S., Garg, S., Chander, R., Singh, G., Garg, R., Akanksha, A., Singh, R. & Tandon, R. 2017. To Study the Relationship Between Serum Testosterone, HsCRP and Carotid Atherosclerosis in Men From Northwest Punjab With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 6(23): 1872–1876.
- Chaudhary, S., Kaushik, M., Jaswal, V.M.S., Raina, R., Thakur, R., Thakur, M.K. & Sharma, R. 2018. Testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Research in Medical Sciences* 6(7): 2313.
- Chen, H., Ge, R.-S. & Zirkin, B.R. 2009. Leydig cells: From stem cells to aging. *Molecular and Cellular Endocrinology* 306(1–2): 9–16.
- Chen, P., Li, B. & Ou-Yang, L. 2022. Role of estrogen receptors in health and disease. *Frontiers in Endocrinology* 13.
- Chen, S., Wang, S., Zheng, J., Lu, H., Chen, H., Tang, Y., Wang, N., Zhu, Y., Wang, Y., Duan, P. & Ge, R. 2023. Bisphenol analogues inhibit human and rat 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1: 3D-quantitative structure-activity relationship (3D-QSAR) and in silico docking analysis. *Food and Chemical Toxicology* 181: 114052.
- Cheng, H., Zhang, X., Li, Y., Cao, D., Luo, C., Zhang, Q., Zhang, S. & Jiao, Y. 2024. Age-related testosterone decline: mechanisms and intervention strategies. *Reproductive Biology and Endocrinology* 22(1): 144.
- Cheng, W., Kong, F. & Chen, S. 2022. Comparison of the predictive value of four insulin resistance surrogates for the prevalence of hypertension: a population-based study. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 14(1): 137.
- Cheung, K.K.-T., Lau, E.S.-H., So, W.-Y., Ma, R.C.-W., Ozaki, R., Kong, A.P.-S., Chow, F.C.-C., Chan, J.C.-N. & Luk, A.O.-Y. 2017. Low testosterone and clinical outcomes in Chinese men with type 2 diabetes mellitus – Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Research and Clinical Practice* 123: 97–105.
- Chia, V.M., Newcomb, P.A., White, E., Zheng, Y., Potter, J.D. & Lampe, J.W. 2008. Reproducibility of Serum Leptin, Insulin-Like Growth Factor-I, and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-3 Measurements. *Hormone Research in Paediatrics* 69(5): 295–300.

- Childs, G. V, Odle, A.K., MacNicol, M.C. & MacNicol, A.M. 2021. The Importance of Leptin to Reproduction. *Endocrinology* 162(2).
- Chiles, K.A. 2016. Hypogonadism and erectile dysfunction as harbingers of systemic disease. *Translational Andrology and Urology* 5(2): 195–200.
- Chodick, G., Epstein, S. & Shalev, V. 2020. Secular trends in testosterone-findings from a large state-mandate care provider. *Reproductive Biology and Endocrinology* 18(1): 19.
- Chong, C.T., Lai, W.K., Mohd Sallehuddin, S. & Ganapathy, S.S. 2023. Prevalence of overweight and its associated factors among Malaysian adults: Findings from a nationally representative survey. *PloS one* 18(8): e0283270.
- Chou, S.H. & Mantzoros, C. 2014. 20 YEARS OF LEPTIN: Role of leptin in human reproductive disorders. *Journal of Endocrinology* 223(1): T49–T62.
- Choubey, M., Ranjan, A. & Krishna, A. 2021. Adiponectin/AdipoRs signaling as a key player in testicular aging and associated metabolic disorders. *hlm.* 611–634.
- Chuang, S.-M., Lee, C.-C., Chien, M.-N., Sun, F.-J. & Wang, C.-H. 2017. The Associations between Serum total Testosterone Levels, Anthropometric Measurements and Metabolic Parameters in Elderly and Young Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Taiwan. *International Journal of Gerontology* 11(4): 220–224.
- Chueh, K.-S., Huang, S.-P., Lee, Y.-C., Wang, C.-J., Yeh, H.-C., Li, W.-M., Wu, W.-J., Tsai, Y.-F., Tsai, C.-C., Juan, H.-C., Huang, C.-H. & Liu, C.-C. 2012. The Comparison of the Aging Male Symptoms (AMS) Scale and Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) Questionnaire to Detect Androgen Deficiency in Middle-Aged Men. *Journal of andrology* 19(4): 529–555.
- Cimmino, I., Fiory, F., Perruolo, G., Miele, C., Beguinot, F., Formisano, P. & Oriente, F. 2020. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 21(16): 5761.
- Clarke, H., Dhillon, W.S. & Jayasena, C.N. 2015. Comprehensive Review on Kisspeptin and Its Role in Reproductive Disorders. *Endocrinology and Metabolism* 30(2): 124.
- Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. 2021. . *Diabetes Care* 44(Supplement_1): S40–S52.

- Congur, I., Mingrone, G. & Guan, K. 2025. Targeting endoplasmic reticulum stress as a potential therapeutic strategy for diabetic cardiomyopathy. *Metabolism* 162: 156062.
- Corona, G., Mannucci, E., Forti, G. & Maggi, M. 2009a. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *International Journal of Andrology* 32(6): 587–598.
- Corona, G., Mannucci, E., Ricca, V., Lotti, F., Boddi, V., Bandini, E., Balercia, G., Forti, G. & Maggi, M. 2009b. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. *International Journal of Andrology* 32(6): 720–728.
- Corona, G., Monami, M., Rastrelli, G., Aversa, A., Sforza, A., Lenzi, A., Forti, G., Mannucci, E. & Maggi, M. 2011. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: A meta-analysis study. *International Journal of Andrology* 34(6 PART 1): 528–540.
- Corona, G., Rastrelli, G. & Maggi, M. 2013. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: Systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 27(4): 557–579.
- Corona, G., Rastrelli, G., Di Pasquale, G., Sforza, A., Mannucci, E. & Maggi, M. 2018. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Sexual Medicine* 15(9): 1260–1271.
- Corona, G., Vignozzi, L., Sforza, A., Mannucci, E. & Maggi, M. 2015. Obesity and late-onset hypogonadism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 418: 120–133.
- Corrales, J., Kristofco, L.A., Steele, W.B., Yates, B.S., Breed, C.S., Williams, E.S. & Brooks, B.W. 2015. Global Assessment of Bisphenol A in the Environment. *Dose-Response* 13(3).
- Cousins, I.T., Staples, C.A., Klečka, G.M. & Mackay, D. 2002. A Multimedia Assessment of the Environmental Fate of Bisphenol A. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal* 8(5): 1107–1135.
- Czarnywojtek, A., Jaz, K., Ochmańska, A., Zgorzalewicz-Stachowiak, M., Czarnocka, B., Sawicka-Gutaj, N., Ziółkowska, P., Krela-Kaźmierczak, I., Gut, P., Florek, E. & Ruchala, M. 2021. The effect of endocrine disruptors on the reproductive system - current knowledge. *European review for medical and pharmacological sciences* 25(15): 4930–4940.
- Dandona, P. & Dhindsa, S. 2011. Update: Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes and Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96(9): 2643–2651.

- Dandona, P., Dhindsa, S. & Ghanim, H. 2022. Hypogonadotropic Hypogonadism in Diabetes: Pathogenic Factors and Therapeutic Implications. *Androgens: Clinical Research and Therapeutics* 3(1): 214–216.
- Dang, K., Wang, X., Hu, J., Zhang, Y., Cheng, L., Qi, X., Liu, L., Ming, Z., Tao, X. & Li, Y. 2024. The association between triglyceride-glucose index and its combination with obesity indicators and cardiovascular disease: NHANES 2003–2018. *Cardiovascular Diabetology* 23(1): 8.
- Dargis, L., Trudel, G., Cadieux, J., Villeneuve, L., Prévile, M. & Boyer, R. 2013. Validation of the International Index of Erectile Function (IIEF) and presentation of norms in older men. *Sexologies* 22(1): e20–e26.
- Darmishonnejad, Z., Zadeh, V.H., Tavalae, M., Kobarfard, F., Hassani, M., Gharagozloo, P., Drevet, J.R. & Nasr-Esfahani, M.H. 2024a. Effect of Advanced Glycation end Products (AGEs) on Sperm Parameters and Function in C57Bl/6 Mice. *Reproductive Sciences* 31(7): 2114–2122.
- Darmishonnejad, Z., Zadeh, V.H., Tavalae, M., Kobarfard, F., Hassani, M., Gharagozloo, P., Drevet, J.R. & Nasr-Esfahani, M.H. 2024b. Effect of Advanced Glycation end Products (AGEs) on Sperm Parameters and Function in C57Bl/6 Mice. *Reproductive Sciences* 31(7): 2114–2122.
- Davis, S.R., Azene, Z.N., Tonkin, A.M., Woods, R.L., McNeil, J.J. & Islam, R.M. 2024. Higher testosterone is associated with higher HDL-cholesterol and lower triglyceride concentrations in older women: an observational study. *Climacteric* 27(3): 282–288.
- Dawi, J., Misakyan, Y., Affa, S., Kades, S., Narasimhan, A., Hajjar, F., Besser, M., Tumanyan, K. & Venketaraman, V. 2024. Oxidative Stress, Glutathione Insufficiency, and Inflammatory Pathways in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Therapeutic Interventions. *Biomedicines* 13(1): 18.
- Deem, J.D., Faber, C.L. & Morton, G.J. 2022. AgRP neurons: Regulators of feeding, energy expenditure, and behavior. *The FEBS Journal* 289(8): 2362–2381.
- Defeudis, G., Mazzilli, R., Tenuta, M., Rossini, G., Zamponi, V., Olana, S., Faggiano, A., Pozzilli, P., Isidori, A.M. & Gianfrilli, D. 2022. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 38(2).
- Delepierre, J., Fosse-Edorh, S., Fillol, C. & Piffaretti, C. 2023. Relation of urinary bisphenol concentration and diabetes or prediabetes in French adults: A cross-sectional study. *PLOS ONE* 18(3): e0283444.
- Demling, R.H. 2005. The role of anabolic hormones for wound healing in catabolic states. *Journal of burns and wounds* 4: e2.

- Dharmalingam, M. & Yamasandhi, Pg. 2018. Nonalcoholic fatty liver disease and Type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 22(3): 421.
- Dhindsa, S., Ghanim, H., Batra, M. & Dandona, P. 2018. Hypogonadotropic hypogonadism in men with diabetes. *Diabetes Care* 41(7): 1516–1525.
- Dhindsa, S., Ghanim, H., Batra, M., Kuhadiya, N.D., Abuaysheh, S., Sandhu, S., Green, K., Makdissi, A., Hejna, J., Chaudhuri, A., Punyanitya, M. & Dandona, P. 2016. Insulin Resistance and Inflammation in Hypogonadotropic Hypogonadism and Their Reduction After Testosterone Replacement in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 39(1): 82–91.
- Dhindsa, S., Miller, M.G., Mcwhirter, C.L., Mager, D.E., Ghanim, H., Chaudhuri, A. & Dandona, P. 2010. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care* 33(6): 1186–1192.
- Dhindsa, S., Prabhakar, S., Sethi, M., Bandyopadhyay, A., Chaudhuri, A. & Dandona, P. 2004. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89(11): 5462–5468.
- Dhindsa, S., Reddy, A., Sukhmoy Karam, J., Bilkis, S., Chaurasia, A., Mehta, A., P Raja, K., Batra, M. & Dandona, P. 2015. Prevalence of subnormal testosterone concentrations in men with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *European Journal of Endocrinology* 173(3): 359–366.
- Dibner, C. & Gachon, F. 2015. Circadian Dysfunction and Obesity: Is Leptin the Missing Link? *Cell Metabolism* 22(3): 359–360.
- Dimakopoulou, A., Jayasena, C.N., Radia, U.K., Algefari, M., Minhas, S., Oliver, N. & Dhillo, W.S. 2019. Animal Models of Diabetes-Related Male Hypogonadism. *Frontiers in Endocrinology* 10.
- Dimopoulou, C., Goulis, D.G., Corona, G. & Maggi, M. 2018. The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism. *Metabolism: Clinical and Experimental* 86: 61–68.
- Ding, B., Sun, R., Zhai, X., Lu, T., Cheng, L., Li, F., Hu, Y. & Ma, J. 2019. Association of high circulating testosterone with increased glycaemic variability in type 2 diabetes: A cross-sectional study in China. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 35(4).
- Dong, H., Sun, Y., Nie, L., Cui, A., Zhao, P., Leung, W.K. & Wang, Q. 2024. Metabolic memory: mechanisms and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 9(1): 38.
- Du, Z., Xu, S., Hu, S., Yang, H., Zhou, Z., Sidhu, K., Miao, Y., Liu, Z., Shen, W., Reiter, R.J., Hua, J. & Peng, S. 2018. Melatonin attenuates detrimental effects of diabetes on the niche of mouse spermatogonial stem cells by maintaining Leydig cells. *Cell Death & Disease* 9(10): 968.

- Dudek, M., Ziarniak, K. & Sliwowska, J.H. 2018. Kisspeptin and metabolism: The brain and beyond. *Frontiers in Endocrinology* 9(APR): 1–8.
- Düger, H. 2024. The prevalence of hypogonadism in male patients with type 2 diabetes mellitus and clinically relevant factors. *Journal of Health Sciences and Medicine* 7(1): 53–57.
- Edey, M.M. 2017. Male Sexual Dysfunction and Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Medicine* 4.
- Ehrlich, S., Calafat, A.M., Humblet, O., Smith, T. & Hauser, R. 2014. Handling of Thermal Receipts as a Source of Exposure to Bisphenol A. *JAMA* 311(8): 859.
- Ekici, M., Çakır Biçer, N., Yirün, A., Demirel, G. & Erkekoğlu, P. 2024. Evaluation of Exposure to Bisphenol Analogs through Canned and Ready-to-Eat Meal Consumption and Their Possible Effects on Blood Pressure and Heart Rate. *Nutrients* 16(14): 2275.
- Fabian, U.A., Charles-Davies, M.A., Fasanmade, A.A., Olaniyi, J.A., Oyewole, O.E., Owolabi, M.O., Adebuseyi, J.R., Hassan, O.O., Ajobo, B.M., Ebesunun, M.O., Adigun, K., Akinlade, K.S., Arinola, O.G. & Agbedana, E.O. 2016. Male sexual dysfunction, leptin, pituitary and gonadal hormones in Nigerian males with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Reproduction and Infertility* 17(1): 17–25.
- Fahed, A.C., Gholmieh, J.M. & Azar, S.T. 2012. Connecting the Lines between Hypogonadism and Atherosclerosis. *International Journal of Endocrinology* 2012: 1–12.
- Fajkić, A., Jahić, R., Ejubović, M., Dešević, M., Ejubović, A.J. & Lepara, O. 2024. The Trend of Changes in Adiponectin, Resistin, and Adiponectin–Resistin Index Values in Type 2 Diabetic Patients with the Development of Metabolic Syndrome. *Medicina* 60(11): 1795.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. & Buchner, A. 2007. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 39(2): 175–191.
- Feijóo-Bandín, S., Aragón-Herrera, A., Moraña-Fernández, S., Anido-Varela, L., Tarazón, E., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Moscoso, I., Gualillo, O., González-Juanatey, J.R. & Lago, F. 2020. Adipokines and Inflammation: Focus on Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 21(20): 7711.
- Feldman, H.A., Longcope, C., Derby, C.A., Johannes, C.B., Araujo, A.B., Coviello, A.D., Bremner, W.J., Kinlay, J.B.M.C. & England, N. 2015. Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study 87(March): 589–598.

- Fernandes Negris Lima, T., Nackeeran, S., Rakitina, E., Fernandes Negris Lima, G., Arora, H., Kargi, A.Y. & Ramasamy, R. 2020. Association of Leptin with Total and Free Testosterone: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Androgens: Clinical Research and Therapeutics* 1(1): 94–100.
- Fernandez, C.J., Chacko, E.C. & Pappachan, J.M. 2019. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism – Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *European Endocrinology* 15(2): 83.
- Filicori, M. 2023. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone: clinical applications of a physiologic paradigm. *F&S Reports* 4(2): 20–26.
- Fink, H.A., Ewing, S.K., Ensrud, K.E., Barrett-Connor, E., Taylor, B.C., Cauley, J.A. & Orwoll, E.S. 2006. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91(10): 3908–3915.
- Finkelstein, J.S., Lee, H., Burnett-Bowie, S.-A.M., Darakananda, K., Gentile, E.C., Goldstein, D.W., Prizand, S.H., Krivicich, L.M., Taylor, A.P., Wulczyn, K.E., Leder, B.Z. & Yu, E.W. 2020. Dose-Response Relationships Between Gonadal Steroids and Bone, Body Composition, and Sexual Function in Aging Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 105(8): 2779–2788.
- Frühbeck, G., Catalán, V., Rodríguez, A., Ramírez, B., Becerril, S., Salvador, J., Colina, I. & Gómez-Ambrosi, J. 2019. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. *Nutrients* 11(2): 454.
- Fulda, S., Gorman, A.M., Hori, O. & Samali, A. 2010. Cellular Stress Responses: Cell Survival and Cell Death. *International Journal of Cell Biology* 2010: 1–23.
- Galaviz, K.I., Narayan, K.M.V., Lobelo, F. & Weber, M.B. 2018. Lifestyle and the Prevention of Type 2 Diabetes: A Status Report. *American Journal of Lifestyle Medicine* 12(1): 4–20.
- Galicía-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., Ostolaza, H. & Martín, C. 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 21(17): 6275.
- Galloway, T., Cipelli, R., Guralnik, J., Ferrucci, L., Bandinelli, S., Corsi, A.M., Money, C., McCormack, P. & Melzer, D. 2010. Daily Bisphenol A Excretion and Associations with Sex Hormone Concentrations: Results from the InCHIANTI Adult Population Study. *Environmental Health Perspectives* 118(11): 1603–1608.
- Gálvez-Ontiveros, Y., Moscoso-Ruiz, I., Almazán Fernández de Bobadilla, V., Monteagudo, C., Giménez-Martínez, R., Rodrigo, L., Zafra-Gómez, A. &

- Rivas, A. 2023. Levels of Bisphenol A and its analogs in nails, saliva, and urine of children: a case control study. *Frontiers in Nutrition* 10.
- Gan, H.-W., Cerbone, M. & Dattani, M.T. 2024. Appetite- and Weight-Regulating Neuroendocrine Circuitry in Hypothalamic Obesity. *Endocrine Reviews* 45(3): 309–342.
- Ganesh, H.K., Sarathi, H.A.V., George, J., Shivane, V.K., Bandgar, T., Menon, P.S. & Shah, N.S. 2009. Prevalence of hypogonadism in patients with type 2 diabetes mellitus in an Asian Indian study group. *Endocrine Practice* 15(6): 513–520.
- Gangitano, E., Scannapieco, F., Lubrano, C. & Gnessi, L. 2024. Metabolic Syndrome, Hepatic Steatosis and Testosterone: A Matter of Sex. *Livers* 4(4): 534–549.
- Gangwar, S.K., Verma, S.K. & Modi, S. 2021. Frequency and Correlates of Hypogonadism in Adult Males with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 25(4): 320–325.
- García-Carpizo, V., Ruiz-Llorente, L., Fraga, M. & Aranda, A. 2011. The growing role of gene methylation on endocrine function. *Journal of Molecular Endocrinology* 47(2): R75–R89.
- Garcia-Galiano, D., Allen, S.J. & Elias, C.F. 2014. Role of the adipocyte-derived hormone leptin in reproductive control. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 19(3): 141–149.
- Genchi, V.A., Rossi, E., Lauriola, C., D’Oria, R., Palma, G., Borrelli, A., Caccioppoli, C., Giorgino, F. & Cignarelli, A. 2022. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *International Journal of Molecular Sciences* 23(15): 8194.
- Gevi, F., Fanelli, G. & Zolla, L. 2018. Metabolic patterns in insulin-resistant male hypogonadism. *Cell Death & Disease* 9(6): 671.
- Giagulli, V.A., Carbone, M.D., Ramunni, M.I., Licchelli, B., De Pergola, G., Sabbà, C., Guastamacchia, E. & Triggiani, V. 2015. Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism. *Andrology* 3(6): 1094–1103.
- Giagulli, V.A., Castellana, M., Carbone, M.D., Pelusi, C., Ramunni, M.I., De Pergola, G., Guastamacchia, E. & Triggiani, V. 2020a. Weight loss more than glycemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism. *Andrology* 8(3): 654–662.
- Giagulli, V.A., Castellana, M., Lisco, G. & Triggiani, V. 2020b. Critical evaluation of different available guidelines for late-onset hypogonadism. *Andrology* 8(6): 1628–1641.

- Giagulli, V.A., Castellana, M., Murro, I., Pelusi, C., Guastamacchia, E., Triggiani, V. & De Pergola, G. 2019. The Role of Diet and Weight Loss in Improving Secondary Hypogonadism in Men with Obesity with or without Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 11(12): 2975.
- Giri, B., Dey, S., Das, T., Sarkar, M., Banerjee, J. & Dash, S.K. 2018. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 107: 306–328.
- Gkrinia, E.M.M. & Belančić, A. 2025. The Mechanisms of Chronic Inflammation in Obesity and Potential Therapeutic Strategies: A Narrative Review. *Current Issues in Molecular Biology* 47(5): 357.
- Glass, A.R., Swerdloff, R.S., Bray, G.A., Dahms, W.T. & Atkinson, R.L. 1977. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 45(6): 1211–1219.
- Goldberg, I.J., Cabodevilla, A.G. & Younis, W. 2024. In the Beginning, Lipoproteins Cross the Endothelial Barrier. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 31(6): RV22017.
- Goldman, A.L., Bhasin, S., Wu, F.C.W., Krishna, M., Matsumoto, A.M. & Jasuja, R. 2017. A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications. *Endocrine Reviews* 38(4): 302–324.
- Goldsammler, M., Merhi, Z. & Buyuk, E. 2018. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 16(1): 45.
- Gonçalves, G.D., Semprebon, S.C., Biazi, B.I., Mantovani, M.S. & Fernandes, G.S.A. 2018. Bisphenol A reduces testosterone production in TM3 Leydig cells independently of its effects on cell death and mitochondrial membrane potential. *Reproductive Toxicology* 76: 26–34.
- Gonsioroski, A., Mourikes, V.E. & Flaws, J.A. 2020. Endocrine Disruptors in Water and Their Effects on the Reproductive System. *International Journal of Molecular Sciences* 21(6): 1929.
- González, P., Lozano, P., Ros, G. & Solano, F. 2023. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *International Journal of Molecular Sciences* 24(11): 9352.
- Grech, A., Breck, J. & Heidelbaugh, J. 2014. Adverse effects of testosterone replacement therapy: an update on the evidence and controversy. *Therapeutic advances in drug safety* 5(5): 190–200.

- Greco, M., De Santo, M., Comandè, A., Belsito, E.L., Andò, S., Liguori, A. & Leggio, A. 2021. Leptin-Activity Modulators and Their Potential Pharmaceutical Applications. *Biomolecules* 11(7): 1045.
- Grossmann, M. 2011. Low Testosterone in Men with Type 2 Diabetes: Significance and Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96(8): 2341–2353.
- Grossmann, M. 2018. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clinical Endocrinology* 89(1): 11–21.
- Grossmann, M., Ng Tang Fui, M. & Cheung, A.S. 2019. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*: andr.12705.
- Grossmann, M., Ng Tang Fui, M. & Cheung, A.S. 2020. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology* 8(6): 1519–1529.
- Groti, K., Žuran, I., Antoniĉ, B., Foršnariĉ, L. & Pfeifer, M. 2018. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male* 21(3): 158–169.
- Gruzdeva, O., Borodkina, D., Uchasova, E., Dyleva, Y. & Barbarash, O. 2019. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* Volume 12: 191–198.
- Guerrero-Romero, F., Simental-Mendía, L.E., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Ramos-Zavala, M.G., Hernández-González, S.O., Jacques-Camarena, O. & Rodríguez-Morán, M. 2010. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95(7): 3347–3351.
- Gui, J., Li, Y., Liu, H., Guo, L.-L., Li, J., Lei, Y., Li, X., Sun, L., Yang, L., Yuan, T., Wang, C., Zhang, D., Wei, H., Li, J., Liu, M., Hua, Y. & Zhang, L. 2023. Obesity- and lipid-related indices as a predictor of obesity metabolic syndrome in a national cohort study. *Frontiers in public health* 11: 1073824.
- Guo, W., Zhao, S., Chang, Q., Sun, J., Fan, Y. & Liu, J. 2025. Negative association between 15 obesity- and lipid-related indices and testosterone in adult males: a population based cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease* 24(1): 24.
- Gutowska, K., Czajkowski, K. & Kuryłowicz, A. 2023. Receptor for the Advanced Glycation End Products (RAGE) Pathway in Adipose Tissue Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences* 24(13): 10982.
- Hackett, G., Cole, N., Bhartia, M., Kennedy, D., Raju, J., Wilkinson, P. & the BLAST Study Group. 2014. Testosterone Replacement Therapy Improves

Metabolic Parameters in Hypogonadal Men with Type 2 Diabetes but Not in Men with Coexisting Depression: The BLAST Study. *The Journal of Sexual Medicine* 11(3): 840–856.

Hackett, G., Cole, N., Mulay, A., Strange, R.C. & Ramachandran, S. 2019. Long-term testosterone therapy in type 2 diabetes is associated with reduced mortality without improvement in conventional cardiovascular risk factors. *BJU International* 123(3): 519–529.

Hamam, A., Abou-Omar, M., Rabah, H., Khattab, H. & Alaarag, A. 2022. Worsening effect of testosterone deficiency on males with heart failure with preserved ejection fraction. *BMC Endocrine Disorders* 22(1): 321.

Hamilton, E.J., Davis, W.A., Makepeace, A., Lim, E.M., Yeap, B.B., Peters, K.E. & Davis, T.M.E. 2016. Prevalence and prognosis of a low serum testosterone in men with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Clinical Endocrinology* 85(3): 444–452.

Hanaoka, T., Kawamura, N., Hara, K. & Tsugane, S. 2002. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occupational and Environmental Medicine* 59(9): 625–628.

Harter, C.J.L., Kavanagh, G.S. & Smith, J.T. 2018. The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism. *Journal of Endocrinology* 238(3): R173–R183.

Hasan, H., Bhushan, S., Fijak, M. & Meinhardt, A. 2022. Mechanism of Inflammatory Associated Impairment of Sperm Function, Spermatogenesis and Steroidogenesis. *Frontiers in Endocrinology* 13.

Hauger, R.L., Saelzler, U.G., Pagadala, M.S. & Panizzon, M.S. 2022. The role of testosterone, the androgen receptor, and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depression in ageing Men. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 23(6): 1259–1273.

Al Hayek, A., Ajlouni, K., Khader, Y., Jafal, S., Khawaja, N. & Robert, A. 2013a. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Journal of Family and Community Medicine* 20(3): 179.

Al Hayek, A., Ajlouni, K., Khader, Y., Jafal, S., Khawaja, N. & Robert, A. 2013b. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Journal of Family and Community Medicine* 20(3): 179.

Al Hayek, A.A., Robert, A.A., Alshammari, G., Hakami, H. & Al Dawish, M.A. 2017. Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study From Saudi Arabia. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes* 10.

- Haymana, C., Sonmez, A., Aydogdu, A., Tapan, S., Basaran, Y., Meric, C., Baskoy, K., Dinc, M., Yazici, M., Taslipinar, A., Barcin, C., Yilmaz, M.I., Bolu, E. & Azal, O. 2017. Visceral adiposity index and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio in hypogonadism. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 61(3): 282–287.
- He, Y., Miao, M., Herrinton, L.J., Wu, C., Yuan, W., Zhou, Z. & Li, D.-K. 2009. Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels. *Environmental Research* 109(5): 629–633.
- He, Z., Yin, G., Li, Q.Q., Zeng, Q. & Duan, J. 2021. Diabetes Mellitus Causes Male Reproductive Dysfunction: A Review of the Evidence and Mechanisms. *In Vivo* 35(5): 2503–2511.
- Healy, R., Patten, R., Bauer, C., Woessner, M.N., Bourke, M., Grossmann, M. & Levinger, I. 2024. The Effects of Aerobic Exercise Training on Testosterone Concentration in Individuals Who are Obese or Have Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine - Open* 10(1): 117.
- Heinemann, L.A.J., Saad, F., Heinemann, K. & Thai, D. 2004. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *The Aging Male* 7(3): 211–218.
- Heinemann, L.A.J., Saad, F., Zimmermann, T., Novak, A., Myon, E., Badia, X., Potthoff, P., T'Sjoen, G., Pöllänen, P., Goncharow, N.P., Kim, S. & Giroudet, C. 2003. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health and quality of life outcomes* 1: 15.
- Hernández-Mijares, A., García-Malpartida, K., Solá-Izquierdo, E., Bañuls, C., Rocha, M., Gómez-Martínez, M.J., Mármol, R. & Víctor, V.M. 2010. Testosterone levels in males with type 2 diabetes and their relationship with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease. *Journal of Sexual Medicine* 7(5): 1954–1964.
- Herrero, A., Marcos, M., Galindo, P., Miralles, J.M. & Corrales, J.J. 2018. Clinical and biochemical correlates of male hypogonadism in type 2 diabetes. *Andrology* 6(1): 58–63.
- Hill-Briggs, F., Adler, N.E., Berkowitz, S.A., Chin, M.H., Gary-Webb, T.L., Navas-Acien, A., Thornton, P.L. & Haire-Joshu, D. 2021. Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review. *Diabetes Care* 44(1): 258–279.
- Hines, C.J., Jackson, M. V., Deddens, J.A., Clark, J.C., Ye, X., Christianson, A.L., Meadows, J.W. & Calafat, A.M. 2017. Urinary Bisphenol A (BPA) Concentrations among Workers in Industries that Manufacture and Use BPA in the USA. *Annals of Work Exposures and Health* 61(2): 164–182.

- Ho, C.-H., Jaw, F.-S., Wu, C.-C., Chen, K.-C., Wang, C.-Y., Hsieh, J.-T., Yu, H.-J. & Liu, S.-P. 2015. The Prevalence and the Risk Factors of Testosterone Deficiency in Newly Diagnosed and Previously Known Type 2 Diabetic Men. *The Journal of Sexual Medicine* 12(2): 389–397.
- Holmboe, S.A., Jensen, T.K., Linneberg, A., Scheike, T., Thuesen, B.H., Skakkebaek, N.E., Juul, A. & Andersson, A.M. 2016. Low testosterone: A risk marker rather than a risk factor for type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101(8): 3180–3190.
- Horie, S. 2010. Low Testosterone Level in Men and Quality of Life. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*, hlm. 2615–2631. Springer New York: New York, NY.
- Horton, E.S., Silberman, C., Davis, K.L. & Berria, R. 2010. Weight Loss, Glycemic Control, and Changes in Cardiovascular Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Incretin Therapies or Insulin in a Large Cohort Database. *Diabetes Care* 33(8): 1759–1765.
- Hotta, Y., Kataoka, T. & Kimura, K. 2019. Testosterone Deficiency and Endothelial Dysfunction: Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine, and Endothelial Progenitor Cells. *Sexual Medicine Reviews* 7(4): 661–668.
- Hu, T.-Y., Chen, Y.C., Lin, P., Shih, C.-K., Bai, C.-H., Yuan, K.-C., Lee, S.-Y. & Chang, J.-S. 2018. Testosterone-Associated Dietary Pattern Predicts Low Testosterone Levels and Hypogonadism. *Nutrients* 10(11): 1786.
- Hu, W., Zhu, H. & Gong, F. 2025. Leptin and leptin resistance in obesity: current evidence, mechanisms and future directions. *Endocrine Connections* 14(9).
- Huang, D., Wei, W., Xie, F., Zhu, X., Zheng, L. & Lv, Z. 2018a. Steroidogenesis decline accompanied with reduced antioxidation and endoplasmic reticulum stress in mice testes during ageing. *Andrologia* 50(1): e12816.
- Huang, R., Chen, J., Guo, B., Jiang, C. & Sun, W. 2024a. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Molecular Medicine* 30(1): 11.
- Huang, R., Chen, J., Guo, B., Jiang, C. & Sun, W. 2024b. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Molecular Medicine* 30(1): 11.
- Huang, X., Liu, G., Guo, J. & Su, Z. 2018b. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *International Journal of Biological Sciences* 14(11): 1483–1496.
- Huang, Y.-C., Huang, J.-C., Lin, C.-I., Chien, H.-H., Lin, Y.-Y., Wang, C.-L., Liang, F.-W., Dai, C.-Y. & Chuang, H.-Y. 2021. Comparison of Innovative and Traditional Cardiometabolic Indices in Estimating Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Adults. *Diagnostics* 11(4): 603.

- Hwang, S., Lim, J., Choi, Y. & Jee, S.H. 2018. Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders* 18(1): 81.
- Hyde, Z., Norman, P.E., Flicker, L., Hankey, G.J., Almeida, O.P., McCaul, K.A., Chubb, S.A.P. & Yeap, B.B. 2012. Low Free Testosterone Predicts Mortality from Cardiovascular Disease But Not Other Causes: The Health in Men Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97(1): 179–189.
- Iacone, R., Russo, O., Russo, P., Venezia, A., Varriale, V., Gerardi, M.C. & Strazzullo, P. 2002. Plasma leptin measurements in epidemiological investigation: comparison of two commonly used assays and estimate of regression dilution bias. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 12(2): 71–9.
- Indirli, R., Lanzi, V., Arosio, M., Mantovani, G. & Ferrante, E. 2023. The association of hypogonadism with depression and its treatments. *Frontiers in Endocrinology* 14.
- International Diabetes Federation. 2025. IDF Diabetes Atlas, 11th edition. Brussels, Belgium.
- Isaksen, V.T., Larsen, M.A., Goll, R., Paulssen, E.J. & Florholmen, J.R. 2023. Correlations between modest weight loss and leptin to adiponectin ratio, insulin and leptin resensitization in a small cohort of Norwegian individuals with obesity. *Endocrine and Metabolic Science* 12: 100134.
- Isidori, A.M., Giannetta, E., Gianfrilli, D., Greco, E.A., Bonifacio, V., Aversa, A., Isidori, A., Fabbri, A. & Lenzi, A. 2005a. Effects of testosterone on sexual function in men: Results of a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 63(4): 381–394.
- Isidori, A.M., Giannetta, E., Greco, E.A., Gianfrilli, D., Bonifacio, V., Isidori, A., Lenzi, A. & Fabbri, A. 2005b. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: A meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 63(3): 280–293.
- İyigünoğlu, İ., Üstündağ, A. & Duydu, Y. 2020. Toxicological Evaluation of Bisphenol A and Its Analogues. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* 17(4): 457–462.
- Jais, A. & Brüning, J.C. 2022. Arcuate Nucleus-Dependent Regulation of Metabolism—Pathways to Obesity and Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews* 43(2): 314–328.
- Jala, A., Varghese, B., Dutta, R., Adela, R. & Borkar, R.M. 2022. Levels of parabens and bisphenols in personal care products and urinary concentrations in Indian young adult women: Implications for human exposure and health risk assessment. *Chemosphere* 297: 134028.

- Jangid, T., Jain, A., Bhardwaj, G.S., Jangir, R.N. & Jain, G.C. 2025. Diabetes mellitus-induced disruptions of male reproductive functions: A comprehensive review. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 14(5): 194–210.
- Jayasena, C.N., de Silva, N.L., O'Reilly, M.W., MacKenzie, F., Marrington, R., Jones, H., Livingston, M., Downie, P., Hackett, G., Ramachandran, S., Tomlinson, J., David, J., Boot, C., Patel, M., Tarling, J., Wu, F. & Quinton, R. 2023. Standardising the biochemical confirmation of adult male hypogonadism: A joint position statement by the Society for Endocrinology and Association of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Endocrinology*.
- Jefferi, N.E.S., Shamhari, A., 'Afifah, Hamid, Z.A., Budin, S.B., Zulkifly, A.M.Z., Roslan, F.N. & Taib, I.S. 2022. Knowledge Gap in Understanding the Steroidogenic Acute Regulatory Protein Regulation in Steroidogenesis Following Exposure to Bisphenol A and Its Analogues. *Biomedicines* 10(6): 1281.
- Jensterle, M., Podbregar, A., Goricar, K., Gregoric, N. & Janez, A. 2019. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocrine Connections* 8(3): 195–202.
- Jeon, G.W. 2022. Bisphenol A leaching from polycarbonate baby bottles into baby food causes potential health issues. *Clinical and Experimental Pediatrics* 65(9): 450–452.
- Jiang, P., Wang, W., Li, J., Li, Y., Ji, X. & Yue, H. 2025. The effects of bisphenol compounds on endocrine disruption and reproductive function from epidemiological analysis to animal exposure: a mixture analysis. *Journal of Environmental Sciences*.
- Jiang, W., Ding, K., Huang, W., Xu, F., Lei, M. & Yue, R. 2023. Potential effects of bisphenol A on diabetes mellitus and its chronic complications: A narrative review. *Heliyon* 9(5): e16340.
- Jing, J., Ding, N., Wang, D., Ge, X., Ma, J., Ma, R., Huang, X., Jueraitetibaike, K., Liang, K., Wang, S., Cao, S., Zhao, A.Z. & Yao, B. 2020. Oxidized-LDL inhibits testosterone biosynthesis by affecting mitochondrial function and the p38 MAPK/COX-2 signaling pathway in Leydig cells. *Cell Death & Disease* 11(8): 626.
- Jones, T.H., Arver, S., Behre, H.M., Buvat, J., Meuleman, E., Moncada, I., Morales, A.M., Volterrani, M., Yellowlees, A., Howell, J.D. & Channer, K.S. 2011. Testosterone Replacement in Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care* 34(4): 828–837.
- Kang, W., Mohamad Sithik, M.N., Khoo, J., Ooi, Y., Lim, Q. & Lim, L. 2022. Gaps in the management of diabetes in Asia: A need for improved

awareness and strategies in men's sexual health. *Journal of Diabetes Investigation* 13(12): 1945–1957.

Kang, W.H., Sukor, N. & Kamaruddin, N. 2025. Hypogonadism Among Males with Type 2 Diabetes Mellitus in a Malaysian Tertiary Hospital: A Cross-Sectional Study. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*.

Kanmogne, M. & Klein, R.S. 2021. Neuroprotective versus Neuroinflammatory Roles of Complement: From Development to Disease. *Trends in Neurosciences* 44(2): 97–109.

Kapoor, D., Aldred, H., Clark, S., Channer, K.S. & Jones, T.H. 2007. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: Correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 30(4): 911–917.

Kapoor, D., Goodwin, E., Channer, K.S. & Jones, T.H. 2006. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 154(6): 899–906.

Karakasis, P., Theofilis, P., Patoulis, D., Vlachakis, P.K., Antoniadis, A.P. & Fragakis, N. 2025. Diabetes-Driven Atherosclerosis: Updated Mechanistic Insights and Novel Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* 26(5): 2196.

Kasarinaite, A., Sinton, M., Saunders, P.T.K. & Hay, D.C. 2023. The Influence of Sex Hormones in Liver Function and Disease. *Cells* 12(12): 1604.

Kaur, H. & Werstuck, G.H. 2021. The Effect of Testosterone on Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in Men: A Review of Clinical and Preclinical Data. *CJC Open* 3(10): 1238–1248.

Kelsey, T.W., Li, L.Q., Mitchell, R.T., Whelan, A., Anderson, R.A. & Wallace, W.H.B. 2014. A Validated Age-Related Normative Model for Male Total Testosterone Shows Increasing Variance but No Decline after Age 40 Years. *PLoS ONE* 9(10): e109346.

Kennedy, L. & Freeman, J.S. 2009. Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76(12 suppl 5): S12–S19.

Kettner, N.M., Mayo, S.A., Hua, J., Lee, C., Moore, D.D. & Fu, L. 2015. Circadian Dysfunction Induces Leptin Resistance in Mice. *Cell Metabolism* 22(3): 448–459.

Khalid, M., Petroianu, G. & Adem, A. 2022. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules* 12(4): 542.

- Khamassi, S., Bornaz, E., Abdesslem, H., Ounaissa, K., Boukhatia, F. & Amrouche, C. 2025. Sleep Quality in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Lifestyle Medicine*.
- Khera, M., Broderick, G.A., Carson, C.C., Dobs, A.S., Faraday, M.M., Goldstein, I., Hakim, L.S., Hellstrom, W.J.G., Kacker, R., Köhler, T.S., Mills, J.N., Miner, M., Sadeghi-Nejad, H., Seftel, A.D., Sharlip, I.D., Winters, S.J. & Burnett, A.L. 2016. Adult-Onset Hypogonadism. *Mayo Clinic Proceedings* 91(7): 908–926.
- Khin, P.P., Lee, J.H. & Jun, H.-S. 2023. Pancreatic Beta-cell Dysfunction in Type 2 Diabetes. *European Journal of Inflammation* 21.
- Khodamoradi, K., Parmar, M., Khosravizadeh, Z., Kuchakulla, M., Manoharan, M. & Arora, H. 2020. The role of leptin and obesity on male infertility. *Current opinion in urology* 30(3): 334–339.
- Kim, J.-S., Kim, B.S., Jeon, J.Y., Choi, Y.J. & Chung, Y.-S. 2014. Testosterone Deficiency Associated with Poor Glycemic Control in Korean Male Diabetics. *Endocrinology and Metabolism* 29(3): 300.
- Kim, J.Y., Han, E.H., Kim, H.G., Oh, K.N., Kim, S.K., Lee, K.Y. & Jeong, H.G. 2010. Bisphenol A-induced aromatase activation is mediated by cyclooxygenase-2 up-regulation in rat testicular Leydig cells. *Toxicology Letters* 193(2): 200–208.
- Kim, M., Yeo, Y. & Song, Y.-M. 2022. Relationship between Serum Testosterone Level and Carotid Intima-Media Thickness among Korean Men and Postmenopausal Women. *Korean Journal of Family Medicine* 43(6): 374–380.
- Al Kindi, M.K., Al Essry, F.S., Al Essry, F.S. & Mula-Abed, W.-A.S. 2012. Validity of Serum Testosterone, Free Androgen Index, and Calculated Free Testosterone in Women with Suspected Hyperandrogenism. *Oman Medical Journal* 27(6): 471–474.
- Knights, A.J., Funnell, A.P., Pearson, R.C., Crossley, M. & Bell-Anderson, K.S. 2014. Adipokines and insulin action. *Adipocyte* 3(2): 88–96.
- Knobelspies, H., Zeidler, J., Hekerman, P., Bamberg-Lemper, S. & Becker, W. 2010. Mechanism of attenuation of leptin signaling under chronic ligand stimulation. *BMC Biochemistry* 11(1): 2.
- Koh, K., Kim, S.S., Kim, J.-S., Jung, J.-G., Yoon, S.-J., Suh, W.Y., Kim, H.G. & Kim, N. 2022. Relationship between Alcohol Consumption and Testosterone Deficiency according to Facial Flushes among Middle-Aged and Older Korean Men. *Korean Journal of Family Medicine* 43(6): 381–387.

- Koysombat, K., Tsoutsouki, J., Patel, A.H., Comninou, A.N., Dhillon, W.S. & Abbasa, A. 2025. Kisspeptin and neurokinin B: roles in reproductive health. *Physiological Reviews* 105(2): 707–764.
- Krizova, J., Eretova, V., Haluzikova, D., Anderlova, K., Housova, J., Kotrlíkova, E. & Haluzik, M. 2004. Soluble Leptin Receptor and Leptin Levels in Pregnant Women Before and After Delivery. *Endocrine Research* 30(3): 379–385.
- Kumar, P., Kumar, N., Thakur, D. & Patidar, A. 2010. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* 1(3): 297.
- Kumar, S., Khatri, M., Memon, R.A., Velastegui, J.L., Podaneva, K.Z., Gutierrez, D.B., Nadeem, B., Anumolu, A.R., Azhar, M. & Zain, A. 2022. Effects of testosterone therapy in adult males with hypogonadism and T2DM: A meta-analysis and systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 16(8): 102588.
- Kumari, N., Khan, A., Shaikh, U., Lobes, K., Kumar, D., Suman, F., Bhutto, N.S., Anees, F., Shahid, S. & Rizwan, A. 2021. Comparison of Testosterone Levels in Patients With and Without Type 2 Diabetes. *Cureus*.
- Kwon, H. & Pessin, J.E. 2013. Adipokines Mediate Inflammation and Insulin Resistance. *Frontiers in Endocrinology* 4.
- LaKind, J.S., Pollock, T., Naiman, D.Q., Kim, S., Nagasawa, A. & Clarke, J. 2019. Factors affecting interpretation of national biomonitoring data from multiple countries: BPA as a case study. *Environmental Research* 173: 318–329.
- Lakshmi, G. & Mahadevan, S. 2025. Diabetes and Hypogonadism in Males. *Apollo Medicine* 22(3): 199–207.
- Lan, H.-C., Wu, K.-Y., Lin, I.-W., Yang, Z.-J., Chang, A.-A. & Hu, M.-C. 2017. Bisphenol A disrupts steroidogenesis and induces a sex hormone imbalance through c-Jun phosphorylation in Leydig cells. *Chemosphere* 185: 237–246.
- Landry, D., Cloutier, F. & Martin, L.J. 2013. Implications of leptin in neuroendocrine regulation of male reproduction. *Reproductive Biology* 13(1): 1–14.
- Lang, I.A. 2008. Association of Urinary Bisphenol A Concentration With Medical Disorders and Laboratory Abnormalities in Adults. *JAMA* 300(11): 1303.
- Laranja, W.W., Riccetto, E., Amaro, M.P. & Reis, L.O. 2020. Age-independent secular testosterone populational trends among Brazilian males. *International Urology and Nephrology* 52(7): 1199–1202.

- Larsen, T.S. & Jansen, K.M. 2021. Impact of Obesity-Related Inflammation on Cardiac Metabolism and Function. *Journal of Lipid and Atherosclerosis* 10(1): 8.
- Le, H.-G. & Shakoor, A. 2021. Diabetic and Retinal Vascular Eye Disease. *Medical Clinics of North America* 105(3): 455–472.
- Lee, J., Kim, B., Kim, W., Ahn, C., Choi, H.Y., Kim, J.G., Kim, J., Shin, H., Kang, J.G. & Moon, S. 2021. Lipid indices as simple and clinically useful surrogate markers for insulin resistance in the U.S. population. *Scientific Reports* 11(1): 2366.
- Lee, S.-H., Park, S.-Y. & Choi, C.S. 2022. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal* 46(1): 15–37.
- Leisegang, K. 2022. Oxidative Stress in Men with Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms and Management of Reproductive Dysfunction. hlm. 237–256.
- Leisegang, K. & Henkel, R. 2018. The in vitro modulation of steroidogenesis by inflammatory cytokines and insulin in TM3 Leydig cells. *Reproductive Biology and Endocrinology* 16(1): 26.
- Li, D., Zhou, Z., Qing, D., He, Y., Wu, T., Miao, M., Wang, J., Weng, X., Ferber, J.R., Herrinton, L.J., Zhu, Q., Gao, E., Checkoway, H. & Yuan, W. 2010. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of Self-Reported Male Sexual Dysfunction. *Human Reproduction* 25(2): 519–527.
- Li, H., Kong, X.B., Zhang, H.L. & Wu, J. 2011. Testosterone Levels in Males with Type 2 Diabetes and Their Relationship with Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Diseases. *Journal of Sexual Medicine* 8(4): 1260.
- Li, H., Zhang, Y., Luo, H. & Lin, R. 2022a. The lipid accumulation product is a powerful tool to diagnose metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in the United States adults. *Frontiers in Endocrinology* 13.
- Li, L., Wang, M.-Y., Jiang, H.-B., Guo, C.-R., Zhu, X.-D., Yao, X.-Q., Zeng, W.-W., Zhao, Y. & Chi, L.-K. 2023. Bisphenol A induces testicular oxidative stress in mice leading to ferroptosis. *Asian Journal of Andrology* 25(3): 375–381.
- Li, M., Chi, X., Wang, Y., Setrerrahmane, S., Xie, W. & Xu, H. 2022b. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7(1): 216.
- Li, X., Wen, Z., Wang, Y., Mo, J., Zhong, Y. & Ge, R.-S. 2020. Bisphenols and Leydig Cell Development and Function. *Frontiers in Endocrinology* 11.

- Li, Y., Zhang, M., Liu, X., Cui, W., Rampersad, S., Li, F., Lin, Z., Yang, P., Li, H., Sheng, C., Cheng, X. & Qu, S. 2017. Correlates and prevalence of hypogonadism in patients with early- and late-onset type 2 diabetes. *Andrology* 5(4): 739–743.
- Liang, H., Xu, W., Chen, J., Shi, H., Zhu, J., Liu, X., Wang, J., Miao, M. & Yuan, W. 2017. The Association between Exposure to Environmental Bisphenol A and Gonadotropic Hormone Levels among Men. *PLOS ONE* 12(1): e0169217.
- Lim, T.O., Das, A., Rampal, S., Zaki, M., Sahabudin, R.M., Rohan, M.J. & Isaacs, S. 2003. Cross-cultural adaptation and validation of the English version of the International Index of Erectile Function (IIEF) for use in Malaysia. *International Journal of Impotence Research* 15(5): 329–336.
- Lin, W. 2006. ELISA for Measuring Serum Leptin. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis* 10(12): 1407–1409.
- Lincoff, A.M., Bhasin, S., Flevaris, P., Mitchell, L.M., Basaria, S., Boden, W.E., Cunningham, G.R., Granger, C.B., Khera, M., Thompson, I.M., Wang, Q., Wolski, K., Davey, D., Kalahasti, V., Khan, N., Miller, M.G., Snabes, M.C., Chan, A., Dubcenco, E., Li, X., Yi, T., Huang, B., Pencina, K.M., Travison, T.G. & Nissen, S.E. 2023. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine* 389(2): 107–117.
- Lipke, K., Kubis-Kubiak, A. & Piwowar, A. 2022. Molecular Mechanism of Lipotoxicity as an Interesting Aspect in the Development of Pathological States—Current View of Knowledge. *Cells* 11(5): 844.
- Lisco, G., Bartolomeo, N., De Tullio, A., De Pergola, G., Guastamacchia, E., Jirillo, E., Piazzolla, G., Triggiani, V. & Giagulli, V.A. 2024. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists boost erectile function in men with type 2 diabetes mellitus complaining of erectile dysfunction: A retrospective cohort study. *Andrology* 12(3): 633–642.
- Lisco, G., Giagulli, V.A., De Tullio, A., De Pergola, G., Guastamacchia, E. & Triggiani, V. 2020. Age-Related Male Hypogonadism and Cognitive Impairment in the Elderly: Focus on the Effects of Testosterone Replacement Therapy on Cognition. *Geriatrics* 5(4): 76.
- Liu, J., Lai, F., Hou, Y. & Zheng, R. 2022. Leptin signaling and leptin resistance. *Medical Review* 2(4): 363–384.
- Liu, N., Luo, X., Li, P. & Xiong, W. 2023a. The Triglycerides and Glucose Index is not superior to HOMA-IR in predicting testosterone deficiency among adult males. *Andrology* 11(2): 215–224.
- Liu, Q., Huang, Y., Wang, M., Jiang, H. & Zhang, X. 2023b. Association of lipid accumulation products with testosterone deficiency in adult American men: A cross-sectional study. *Andrology* 11(3): 551–560.

- Liu, R.T., Chung, M.S., Wang, P.W., Chen, C.D., Lee, J.J., Lee, W.C., Chancellor, M.B., Yang, K.D. & Chuang, Y.C. 2013. The prevalence and predictors of androgen deficiency in taiwanese men with type 2 diabetes. *Urology* 82(1): 124–129.
- Liu, S., Liu, J., Wang, Y., Deng, F. & Deng, Z. 2025a. Oxidative Stress: Signaling Pathways, Biological Functions, and Disease. *MedComm* 6(7).
- Liu, W., Xu, L., Yu, Y., Qiao, L., Zhang, L., Chu, X., Jing, H. & Cao, L. 2025b. Correlation Between Lipid Accumulation Product and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Chinese Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* Volume 18: 2007–2017.
- Liu, Y., Jiang, Q., Huang, Y., Zhang, X., Kang, H., Yu, C., Xia, Y., Liu, Y. & Zhang, H. 2025c. Hypothalamic Microglia as Dual Hubs Orchestrating Local and Systemic Homeostasis in the Periphery–Central–Periphery Axis. *Cells* 14(22): 1780.
- Livingston, M., Kalansooriya, A., Hartland, A.J., Ramachandran, S. & Heald, A. 2017. Serum testosterone levels in male hypogonadism: Why and when to check—A review. *International Journal of Clinical Practice* 71(11): 1–9.
- di Lodovico, E., Facondo, P., Delbarba, A., Pezzaioli, L.C., Maffezzoni, F., Cappelli, C. & Ferlin, A. 2022. Testosterone, Hypogonadism, and Heart Failure. *Circulation: Heart Failure* 15(7).
- Loo, B.-M., Marniemi, J. & Jula, A. 2011. Evaluation of multiplex immunoassays, used for determination of adiponectin, resistin, leptin, and ghrelin from human blood samples, in comparison to ELISA assays. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 71(3): 221–226.
- Lord, R.A., Inglis, M.A. & Anderson, G.M. 2024. 7788 Importance of Neuronal STAT3, but Not ERK2 or mTOR, for Pubertal Timing and Reproductive Activity in Mice. *Journal of the Endocrine Society* 8(Supplement_1).
- de Lorenzo, A., Noce, A., Moriconi, E., Rampello, T., Marrone, G., di Daniele, N. & Rovella, V. 2018. MOSH syndrome (Male obesity secondary hypogonadism): Clinical assessment and possible therapeutic approaches. *Nutrients* 10(4).
- Lü, L., Liu, Y., Yang, Y., He, J., Luo, L., Chen, S. & Xing, H. 2024. Bisphenol A Exposure Interferes with Reproductive Hormones and Decreases Sperm Counts: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Toxics* 12(4): 294.
- Lui, D.T.W., Ako, J., Dalal, J., Fong, A., Fujino, M., Horton, A., Krittayaphong, R., Almahmeed, W., Matthias, A.T., Nelson, A.J., Nicholls, S.J., O'Brien, R., Poh, K.K., Soomro, K., Yeo, K.K. & Tan, K.C.B. 2024. Obesity in the

Asia-Pacific Region: Current Perspectives. *Journal of Asian Pacific Society of Cardiology* 3.

Ma, Y., Fan, X., Han, J., Cheng, Y., Zhao, J., Fang, W. & Gao, L. 2025. Critical illness and sex hormones: response and impact of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 16.

Madani, A. & Rashedinia, M. 2024. An overview of the migration status of bisphenol A from different food containers and packages. *Nutrition & Food Science* 54(5): 984–996.

Madhu, S., Aslam, M., Aiman, A., Siddiqui, A. & Dwivedi, S. 2017. Prevalence of hypogonadism in male Type 2 diabetes mellitus patients with and without coronary artery disease. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 21(1): 31–37.

Magata, F., Tsukamura, H. & Matsuda, F. 2023. The impact of inflammatory stress on hypothalamic kisspeptin neurons: Mechanisms underlying inflammation-associated infertility in humans and domestic animals. *Peptides* 162: 170958.

Maggi, M., Schulman, C., Quinton, R., Langham, S. & Uhl-hochgraeber, K. 2007. The burden of testosterone deficiency syndrome in adult men: Economic and quality-of-Life impact. *Journal of Sexual Medicine* 4(4 I): 1056–1069.

Malipatil, N.S., Yadegarfar, G., Lunt, M., Keevil, B., Siddals, K., Livingston, M., Roberts, S., Narayanan, P., Rutter, M., Gibson, J.M., Donn, R., Hackett, G., Jones, T.H. & Heald, A. 2019. Male hypogonadism: 14-year prospective outcome in 550 men with type 2 diabetes. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*: e00064.

Manzoor, M.F., Tariq, T., Fatima, B., Sahar, A., Tariq, F., Munir, S., Khan, S., Nawaz Ranjha, M.M.A., Sameen, A., Zeng, X.-A. & Ibrahim, S.A. 2022. An insight into bisphenol A, food exposure and its adverse effects on health: A review. *Frontiers in Nutrition* 9.

Maresch, C.C., Stute, D.C., Alves, M.G., Oliveira, P.F., de Kretser, D.M. & Linn, T. 2018. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: a systematic review. *Human Reproduction Update* 24(1): 86–105.

Maresh, G.A., Maness, L.M., Zadina, J.E. & Kastin, A.J. 2001. In vitro demonstration of a saturable transport system for leptin across the blood-brain barrier. *Life Sciences* 69(1): 67–73.

Mark, A.L. 2013. Selective leptin resistance revisited. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 305(6): R566–R581.

- Martelli, D. & Brooks, V.L. 2023. Leptin Increases: Physiological Roles in the Control of Sympathetic Nerve Activity, Energy Balance, and the Hypothalamic–Pituitary–Thyroid Axis. *International Journal of Molecular Sciences* 24(3): 2684.
- Martin, S.S., Qasim, A. & Reilly, M.P. 2008. Leptin Resistance. *Journal of the American College of Cardiology* 52(15): 1201–1210.
- Martínez-Ibarra, A., Martínez-Razo, L.D., MacDonald-Ramos, K., Morales-Pacheco, M., Vázquez-Martínez, E.R., López-López, M., Rodríguez Dorantes, M. & Cerbón, M. 2021. Multisystemic alterations in humans induced by bisphenol A and phthalates: Experimental, epidemiological and clinical studies reveal the need to change health policies. *Environmental Pollution* 271: 116380.
- Marzouk, T., Sathyanarayana, S., Kim, A.S., Seminario, A.L. & McKinney, C.M. 2019. A Systematic Review of Exposure to Bisphenol A from Dental Treatment. *JDR Clinical & Translational Research* 4(2): 106–115.
- Mathew, D., Barillas-Cerritos, J., Nedeljkovic-Kurepa, A., Abraham, M., Taylor, M.D. & Deutschman, C.S. 2023. Phosphorylation of insulin receptor substrates (IRS-1 and IRS-2) is attenuated following cecal ligation and puncture in mice. *Molecular Medicine* 29(1): 106.
- Matsumoto, A.M. 2003. Fundamental aspects of hypogonadism in the aging male. *Reviews in urology* 5 Suppl 1(Suppl 1): S3–S10.
- Matsumoto, A.M. 2022. Diagnosis and Evaluation of Hypogonadism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 51(1): 47–62.
- Mattack, N. 2015. The Evaluation of Serum Levels of Testosterone in Type 2 Diabetic Men and Its Relation with Lipid Profile. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH* 9(1): BC04–BC07.
- de Mattos, K., Pierre, K.J. & Tremblay, J.J. 2023. Hormones and Signaling Pathways Involved in the Stimulation of Leydig Cell Steroidogenesis. *Endocrines* 4(3): 573–594.
- Mazidi, M., Kengne, A.-P., Katsiki, N., Mikhailidis, D.P. & Banach, M. 2018. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *Journal of Diabetes and its Complications* 32(3): 266–270.
- Mbiydzenyuy, N.E. & Qulu, L.-A. 2024. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. *Metabolic Brain Disease* 39(8): 1613–1636.
- McConway, M.G., Johnson, D., Kelly, A., Griffin, D., Smith, J. & Wallace, A.M. 2000. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans.

Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine 37(5): 717–723.

- McDermott, K., Fang, M., Boulton, A.J.M., Selvin, E. & Hicks, C.W. 2023. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 46(1): 209–221.
- McGuinn, L.A., Ghazarian, A.A., Joseph Su, L. & Ellison, G.L. 2015. Urinary bisphenol A and age at menarche among adolescent girls: Evidence from NHANES 2003–2010. *Environmental Research* 136: 381–386.
- Mehta, I., Verma, M., Quasmi, M.N., Kumar, D. & Jangra, A. 2025. Emerging roles of histone modifications in environmental toxicants-induced neurotoxicity. *Toxicology* 515: 154164.
- Melnichenko, G.A., Shestakova, M. V. & Rozhivanov, R. V. 2019. The prevalence of hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus in clinical practice. *Diabetes Mellitus* 22(2): 127–130.
- Mendiola, J., Jørgensen, N., Andersson, A.-M., Calafat, A.M., Ye, X., Redmon, J.B., Drobnis, E.Z., Wang, C., Sparks, A., Thurston, S.W., Liu, F. & Swan, S.H. 2010. Are Environmental Levels of Bisphenol A Associated with Reproductive Function in Fertile Men? *Environmental Health Perspectives* 118(9): 1286–1291.
- Merabet, N., Lucassen, P.J., Crielaard, L., Stronks, K., Quax, R., Sloom, P.M.A., la Fleur, S.E. & Nicolaou, M. 2022. How exposure to chronic stress contributes to the development of type 2 diabetes: A complexity science approach. *Frontiers in Neuroendocrinology* 65: 100972.
- Meyer, E. & Wittert, G. 2018. Endogenous testosterone and mortality risk. *Asian Journal of Andrology* 20(2): 115.
- Midzak, A.S., Chen, H., Papadopoulos, V. & Zirkin, B.R. 2009. Leydig cell aging and the mechanisms of reduced testosterone synthesis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 299(1): 23–31.
- Mielke, H. & Gundert-Remy, U. 2009. Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. *Toxicology Letters* 190(1): 32–40.
- Milanović, M., Milošević, N., Milić, N., Stojanoska, M.M., Petri, E. & Filipović, J.M. 2023. Food contaminants and potential risk of diabetes development: A narrative review. *World Journal of Diabetes* 14(6): 705–723.
- Miller, C., Madden-Doyle, L., Jayasena, C., McIlroy, M., Sherlock, M. & O'Reilly, M.W. 2024. Mechanisms in endocrinology: hypogonadism and metabolic health in men—novel insights into pathophysiology. *European Journal of Endocrinology* 191(6): R1–R17.

- Minas, A., Camargo, M., Alves, M.G. & Bertolla, R.P. 2024. Effects of diabetes-induced hyperglycemia on epigenetic modifications and DNA packaging and methylation during spermatogenesis; A narrative review. *Iranian journal of basic medical sciences* 27(1): 3–11.
- Ministry of Health, M. 2019. National Health & Morbidity Survey 2019: Non-Communicable Diseases, Healthcare Demand and Healthcare Literacy.
- Ministry of Health, M. 2020. Clinical Practice Guidelines for Management of Type 2 Diabetes Mellitus, 6th edition. Edisi ke-6th.
- Mirmiran, P., Bahadoran, Z. & Azizi, F. 2014. Lipid accumulation product is associated with insulin resistance, lipid peroxidation, and systemic inflammation in type 2 diabetic patients. *Endocrinology and Metabolism* 29(4): 443–449.
- Mlynarz, N., Miedziaszczyk, M., Wieckowska, B., Szalek, E. & Lacka, K. 2024. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Metabolic Syndrome in Male Patients-Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences* 25(22): 12221.
- Mohammed, M., AL-Habori, M., Abdullateef, A. & Saif-Ali, R. 2018. Impact of Metabolic Syndrome Factors on Testosterone and SHBG in Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Journal of Diabetes Research* 2018: 1–8.
- Mohr, B.A., Guay, A.T., O'Donnell, A.B. & McKinlay, J.B. 2005. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical Endocrinology* 62(1): 64–73.
- Monageng, E., Offor, U., Takalani, N.B., Mohlala, K. & Opuwari, C.S. 2023. A Review on the Impact of Oxidative Stress and Medicinal Plants on Leydig Cells. *Antioxidants* 12(8): 1559.
- Moncada, I. 2006. Testosterone and men's quality of life. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 9(4): 189–193.
- Monnerat, G., Seara, F.A.C., Evaristo, J.A.M., Carneiro, G., Evaristo, G.P.C., Domont, G., Nascimento, J.H.M., Mill, J.G., Nogueira, F.C.S. & Campos de Carvalho, A.C. 2018. Aging-related compensated hypogonadism: Role of metabolomic analysis in physiopathological and therapeutic evaluation. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 183(May): 39–50.
- Moore, C., Huebler, D., Zimmermann, T., Heinemann, L.A.J., Saad, F. & Thai, D.M. 2004. The Aging Males' Symptoms Scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *European Urology* 46(1): 80–87.

- Morales, a, Spevack, M., Emerson, L., Kuzmarov, I., Casey, R., Black, a & Tremblay, R. 2007. Adding to the controversy: pitfalls in the diagnosis of testosterone deficiency syndromes with questionnaires and biochemistry. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 10(2): 57–65.
- Morelli, A., Comeglio, P., Sarchielli, E., Cellai, I., Vignozzi, L., Vannelli, G.B. & Maggi, M. 2013. Negative Effects of High Glucose Exposure in Human Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons. *International Journal of Endocrinology* 2013: 1–8.
- Morgan, M.K., Nash, M., Barr, D.B., Starr, J.M., Scott Clifton, M. & Sobus, J.R. 2018. Distribution, variability, and predictors of urinary bisphenol A levels in 50 North Carolina adults over a six-week monitoring period. *Environment International* 112: 85–99.
- Morgante, G., Tosti, C., Orvieto, R., Musacchio, M.C., Piomboni, P. & De Leo, V. 2011. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome. *Fertility and Sterility* 95(6): 2150–2152.
- Morley, J.E., Perry, H.M., Kevorkian, R.T. & Patrick, P. 2006. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 53(4): 424–429.
- Morris, P.D. & Channer, K.S. 2012. Testosterone and cardiovascular disease in men. *Asian Journal of Andrology* 14(3): 428–435.
- Mosavat, M., Mirsanjari, M., Arabiat, D., Smyth, A. & Whitehead, L. 2021. The Role of Sleep Curtailment on Leptin Levels in Obesity and Diabetes Mellitus. *Obesity Facts* 14(2): 214–221.
- Moschos, S., Chan, J.L. & Mantzoros, C.S. 2002. Leptin and reproduction: a review. *Fertility and Sterility* 77(3): 433–444.
- Mosili, P., Mkhize, B.C., Sibiya, N.H., Ngubane, P.S. & Khathi, A. 2024. Review of the direct and indirect effects of hyperglycemia on the HPA axis in T2DM and the co-occurrence of depression. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 12(1): e003218.
- Muir, C.A., Wittert, G.A. & Handelsman, D.J. 2025. Approach to the Patient: Low Testosterone Concentrations in Men With Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- Mulhall, J.P., Trost, L.W., Brannigan, R.E., Kurtz, E.G., Redmon, J.B., Chiles, K.A., Lightner, D.J., Miner, M.M., Murad, M.H., Nelson, C.J., Platz, E.A., Ramanathan, L. V. & Lewis, R.W. 2018. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *Journal of Urology* 200(2): 423–432.

- Muraleedharan, V. & Jones, T.H. 2010. Review: Testosterone and the metabolic syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 1(5): 207–223.
- Muraleedharan, V., Marsh, H., Kapoor, D., Channer, K.S. & Jones, T.H. 2013. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 169(6): 725–733.
- Musa, E., El-Bashir, J.M., Sani-Bello, F. & Bakari, A.G. 2021. Hypergonadotropic hypogonadism in Nigerian men with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Diabetology* 10(1): 129–137.
- Nan, J., Zhang, X., Zhang, X., Li, D., Jin, M., Guo, G., Dong, J. & Li, X. 2022. Effect of Leptin Levels of Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Complications. *Clinical and Investigative Medicine* 45(3): E32–E46.
- Nar, A. & Gedik, O. 2009. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetologica* 46(2): 113–118.
- Naz, S., Mandhan, N., Shankar, P., Raj, K. & Memon, S. 2020. Sensitivity, Specificity and Accuracy of Androgen Deficiency in Ageing Male (ADAM) Questionnaire for the Clinical Detection of Androgen Deficiency in the Male Population in Pakistan. *Cureus*.
- Ng Tang Fui, M., Hoermann, R., Prendergast, L.A., Zajac, J.D. & Grossmann, M. 2017. Symptomatic response to testosterone treatment in dieting obese men with low testosterone levels in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Obesity* 41(3): 420–426.
- Nomura, S.O., Harnack, L. & Robien, K. 2016. Estimating bisphenol A exposure levels using a questionnaire targeting known sources of exposure. *Public Health Nutrition* 19(4): 593–606.
- Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D. & Grune, T. 2015. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules* 5(1): 194–222.
- Nozari, Y., Park, C., Brietzke, E., Iacobucci, M., Gill, H. & McIntyre, R.S. 2023. Correlation between improved leptin signaling and cognitive function post bariatric surgery. *Journal of Affective Disorders* 326: 225–231.
- Nugrahani, A.S.D., Muharram, F.R., Novida, H., Swannjo, J.B., Wibisono, S. & Wungu, C.D.K. 2025. Trends and disability-attributable risk factors of type 2 diabetes mellitus in Southeast Asia (1990–2019): An in-depth 30-year analysis from the Global Burden of Disease study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 35(1): 103750.

- Obaideen, M., Önel, T., Yıldırım, E. & Yaba, A. 2024. The role of leptin in the male reproductive system. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association* 25(4): 247–258.
- Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A.J., Gojobori, T. & Isenovic, E.R. 2021. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology* 12.
- Odle, A.K., Akhter, N., Syed, M.M., Allensworth-James, M.L., Beneš, H., Melgar Castillo, A.I., MacNicol, M.C., MacNicol, A.M. & Childs, G. V. 2018. Leptin Regulation of Gonadotrope Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors As a Metabolic Checkpoint and Gateway to Reproductive Competence. *Frontiers in Endocrinology* 8.
- Ofori, E.K., Yeboah, F.A., Tagoe, E.A., Bani, S.B., Bawah, A.T. & Ateko, R.O. 2013. Primary Hypogonadism In Ghanaian Men With Type 2 Diabetes Mellitus. *Primary Hypogonadism In Ghanaian Men With Type-2 Diabetes Mellitus* 2(5): 310–315.
- Ogawa, T., Hirose, H., Yamamoto, Y., Nishikai, K., Miyashita, K., Nakamura, H., Saito, I. & Saruta, T. 2004. Relationships between serum soluble leptin receptor level and serum leptin and adiponectin levels, insulin resistance index, lipid profile, and leptin receptor gene polymorphisms in the Japanese population. *Metabolism* 53(7): 879–885.
- Oguntibeju, O.O. 2019. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology* 11(3): 45–63.
- Oguz, A., Sahin, M., Ulgen, C., Uyan, M. & Gul, K. 2022. Overt hypogonadism is a cardiovascular risk factor in type 2 diabetic males: An observational study. *Andrologia* 54(1).
- Okawara, M., Tateishi, S., Horie, S., Yasui, T. & Fujino, Y. 2025. Association between andropause symptoms and work functioning impairment: a cross-sectional study in two Japanese companies. *Industrial Health* 63(3): 2024–0168.
- Omar, T.F.T., Aris, A.Z., Yusoff, F.M. & Mustafa, S. 2019. Occurrence and level of emerging organic contaminant in fish and mollusk from Klang River estuary, Malaysia and assessment on human health risk. *Environmental Pollution* 248: 763–773.
- Owecki, M., Nikisch, E., Miczke, A., Pupek-Musialik, D. & Sowiński, J. 2010. Leptin, Soluble Leptin Receptors, Free Leptin Index, and Their Relationship with Insulin Resistance and BMI: High Normal BMI is the Threshold for Serum Leptin Increase in Humans. *Hormone and Metabolic Research* 42(08): 585–589.

- Ozata, M., Oktenli, C., Bingol, N. & Ozdemir, I.C. 2001. The Effects of Metformin and Diet on Plasma Testosterone and Leptin Levels in Obese Men. *Obesity Research* 9(11): 662–667.
- Ozawa, H. 2022. Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation: Observation of reproductive function based on a new concept of reproductive regulatory nervous system. *Reproductive Medicine and Biology* 21(1).
- Pal, R. & Bhadada, S.K. 2023. AGEs accumulation with vascular complications, glycemic control and metabolic syndrome: A narrative review. *Bone* 176: 116884.
- Pan, D., Chen, P., Ji, S., Zhang, H. & Chen, T. 2025. Association of lipid accumulation product with mortality in patients with diabetes mellitus. *Scientific Reports* 15(1): 22006.
- Papadopoulos, V. & Zirkin, B.R. 2021. Leydig cell aging: Molecular mechanisms and treatments. hlm. 585–609.
- Pappachan, J.M., Fernandez, C.J. & Ashraf, A.P. 2024. Rising tide: The global surge of type 2 diabetes in children and adolescents demands action now. *World Journal of Diabetes* 15(5): 797–809.
- Parameswaran, G. & Ray, D.W. 2022. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* 96(1): 12–20.
- Parastesh, M., Aria, B., Hashemi Beni, E. & Saremi, A. 2024. Resistance Training and Its Impact on Blood Glucose, Testosterone, FSH, and LH Levels in Men with Type 2 Diabetes. *Iranian Journal of War & Public Health* 16(2): 169–174.
- Park, H.-K. & Ahima, R.S. 2014. Leptin signaling. *FI000Prime Reports* 6.
- Park, I.R., Chung, Y.G. & Won, K.C. 2025. Overcoming β -Cell Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus: CD36 Inhibition and Antioxidant System. *Diabetes & Metabolism Journal* 49(1): 1–12.
- Pelusi, C. 2022. The Effects of the New Therapeutic Treatments for Diabetes Mellitus on the Male Reproductive Axis. *Frontiers in Endocrinology* 13.
- Peng, C.-Y., Tsai, E.-M., Kao, T.-H., Lai, T.-C., Liang, S.-S., Chiu, C.-C. & Wang, T.-N. 2019. Canned food intake and urinary bisphenol a concentrations: a randomized crossover intervention study. *Environmental Science and Pollution Research* 26(27): 27999–28009.
- Perakakis, N., Farr, O.M. & Mantzoros, C.S. 2021. Leptin in Leanness and Obesity. *Journal of the American College of Cardiology* 77(6): 745–760.

- Perakakis, N. & Mantzoros, C.S. 2024. Evidence from clinical studies of leptin: current and future clinical applications in humans. *Metabolism* 161: 156053.
- Pérez-Bermejo, M., Mas-Pérez, I. & Murillo-Llorente, M.T. 2021. The Role of the Bisphenol A in Diabetes and Obesity. *Biomedicines* 9(6): 666.
- Pérez-Pérez, A., Sánchez-Jiménez, F., Vilariño-García, T. & Sánchez-Margalet, V. 2020. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *International Journal of Molecular Sciences* 21(16): 5887.
- Persson, F. & Rossing, P. 2018. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney International Supplements* 8(1): 2–7.
- Petteffi, G.P., Loredó, C.D., de Souza, C.F., Hahn, R.Z., Bondan, A.P. & Linden, R. 2025. Analysis of Parabens and Bisphenol A in Female Hair via LC-MS/MS and Its Application to a Biomonitoring Study in Southern Brazil. *Chemosensors* 13(4): 118.
- Peter, A., Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Staiger, H., Machicao, F., Schleicher, E., Fritsche, A., Häring, H.-U. & Stefan, N. 2010. Relationships of Circulating Sex Hormone-Binding Globulin With Metabolic Traits in Humans. *Diabetes* 59(12): 3167–3173.
- Pivonello, R., Menafra, D., Riccio, E., Garifalos, F., Mazzella, M., de Angelis, C. & Colao, A. 2019. Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Frontiers in Endocrinology* 10.
- Pollock, T., Arbuckle, T.E., Guth, M., Bouchard, M.F. & St-Amand, A. 2021. Associations among urinary triclosan and bisphenol A concentrations and serum sex steroid hormone measures in the Canadian and U.S. Populations. *Environment International* 146: 106229.
- Prossnitz, E.R. & Barton, M. 2014. Estrogen biology: New insights into GPER function and clinical opportunities. *Molecular and Cellular Endocrinology* 389(1–2): 71–83.
- Qi, Y.-W., Hu, C.-Y., Chen, S.-H. & Liu, Y. 2014. [Advanced glycation end products inhibit testosterone production in rat Leydig cells]. *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology* 20(5): 410–3.
- Quek, K.F., Low, W.Y., Razack, a H., Chua, C.B. & Loh, C.S. 2002. Reliability and validity of the Malay version of the International Index of Erectile Function (IIEF-15) in the Malaysian population. *International journal of impotence research* 14(4): 310–315.
- Rabijewski, M., Papierska, L. & Piątkiewicz, P. 2014. The prevalence of prediabetes in population of Polish men with late-onset hypogonadism. *The Aging Male* 17(3): 141–146.

- Rabijewski, M., Papierska, L., Zgliczyński, W. & Piątkiewicz, P. 2013. The Incidence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetic Men in Polish Population. *BioMed Research International* 2013: 1–6.
- Rajput, R. & Banerjee, S. 2018. Prevalence of Adult-Onset Hypogonadism and Erectile Dysfunction in Males with Prediabetes. *International Journal of Diabetes and Metabolism*: 2–7.
- Rambhatla, A., Mills, J.N. & Rajfer, J. 2016. The Role of Estrogen Modulators in Male Hypogonadism and Infertility. *Reviews in urology* 18(2): 66–72.
- Ramírez, V., Gálvez-Ontiveros, Y., Porras-Quesada, P., Martinez-Gonzalez, L.J., Rivas, A. & Álvarez-Cubero, M.J. 2021. Metabolic pathways, alterations in miRNAs expression and effects of genetic polymorphisms of bisphenol a analogues: A systematic review. *Environmental Research* 197: 111062.
- Ramos-Lobo, A.M. & Donato, J. 2017. The role of leptin in health and disease. *Temperature* 4(3): 258–291.
- Ring, J., Welliver, C., Parenteau, M., Markwell, S., Brannigan, R.E. & Köhler, T.S. 2017. The Utility of Sex Hormone-Binding Globulin in Hypogonadism and Infertile Males. *Journal of Urology* 197(5): 1326–1331.
- Rizal, D.M., Fauzi, A.R. & Rustamaji. 2019. Effect of gamma-mangostin on testosterone levels in Leydig cell culture of Sprague-Dawley rat induced by advanced glycation end products: a preliminary study. *BMC Proceedings* 13(S11): 12.
- Robinson, G.A., Peng, J., Peckham, H., Radziszewska, A., Butler, G., Pineda-Torra, I., Jury, E.C. & Ciurtin, C. 2021. Sex hormones drive changes in lipoprotein metabolism. *iScience* 24(11): 103257.
- Rochester, J.R. & Bolden, A.L. 2015. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental Health Perspectives* 123(7): 643–650.
- Rodriguez, A., Muller, D.C., Metter, E.J., Maggio, M., Harman, S.M., Blackman, M.R. & Andres, R. 2015. Aging , Androgens , and the Metabolic Syndrome in a Longitudinal Study of Aging 92(May): 3568–3572.
- Rohm, T. V., Meier, D.T., Olefsky, J.M. & Donath, M.Y. 2022. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* 55(1): 31–55.
- Roland, A. V. & Moenter, S.M. 2011. Regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by glucose. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 22(11): 443–449.

- Rolf, C., von Eckardstein, S., Koken, U. & Nieschlag, E. 2002. Testosterone substitution of hypogonadal men prevents the age-dependent increases in body mass index, body fat and leptin seen in healthy ageing men: results of a cross-sectional study. *European Journal of Endocrinology*: 505–511.
- Romejko, K., Rymarz, A., Sadownik, H. & Niemczyk, S. 2022. Testosterone Deficiency as One of the Major Endocrine Disorders in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 14(16): 3438.
- Rose, G.L., Farley, M.J., Flemming, N.B., Skinner, T.L. & Schaumberg, M.A. 2022. Between-day reliability of cytokines and adipokines for application in research and practice. *Frontiers in Physiology* 13.
- Rotimi, D.E., Iyobhebhe, M., Oluwayemi, E.T., Olajide, O.P., Akinsanola, B.A., Evbuomwan, I.O., Asaleye, R.M. & Ojo, O.A. 2024. Energy metabolism and spermatogenesis. *Heliyon* 10(19): e38591.
- Ruige, J.B., Mahmoud, A.M., De Bacquer, D. & Kaufman, J.-M. 2011. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)* 97(11): 870–5.
- Russo, V., Chen, R. & Armamento-Villareal, R. 2021. Hypogonadism, Type-2 Diabetes Mellitus, and Bone Health: A Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology* 11.
- Ryu, D.-Y., Pang, W.-K., Adegoke, E.O., Rahman, M.S., Park, Y.-J. & Pang, M.-G. 2023. Bisphenol-A disturbs hormonal levels and testis mitochondrial activity, reducing male fertility. *Human Reproduction Open* 2023(4).
- vom Saal, F.S. & Welshons, W. V. 2014. Evidence that bisphenol A (BPA) can be accurately measured without contamination in human serum and urine, and that BPA causes numerous hazards from multiple routes of exposure. *Molecular and Cellular Endocrinology* 398(1–2): 101–113.
- Sahu, C., Singla, S. & Jena, G. 2022. Studies on male gonadal toxicity of bisphenol A in diabetic rats: An example of exacerbation effect. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 36(4).
- Saini, V. 2010. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes* 1(3): 68.
- Salami, E.A. & Rotimi, O.A. 2024. The impact of Bisphenol-A on human reproductive health. *Toxicology Reports* 13: 101773.
- Sancar, G. & Birkenfeld, A.L. 2024. The role of adipose tissue dysfunction in hepatic insulin resistance and T2D. *Journal of Endocrinology* 262(3).
- Sanchez, E., Pastuszak, A.W. & Khera, M. 2017. Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies. *Translational Andrology and Urology* 6(1): 28–36.

- Sartor, F., de Morree, H.M., Matschke, V., Marcora, S.M., Milousis, A., Thom, J.M. & Kubis, H.-P. 2010. High-intensity exercise and carbohydrate-reduced energy-restricted diet in obese individuals. *European Journal of Applied Physiology* 110(5): 893–903.
- Schmidt, S. 2020. Acknowledging Receipts? New Evidence for Dermal Absorption of Bisphenols. *Environmental Health Perspectives* 128(3).
- Schoeller, E.L., Schon, S. & Moley, K.H. 2012. The effects of type 1 diabetes on the hypothalamic, pituitary and testes axis. *Cell and Tissue Research* 349(3): 839–847.
- Schofield, J.D., Liu, Y., Rao-Balakrishna, P., Malik, R.A. & Soran, H. 2016. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Therapy* 7(2): 203–219.
- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. 2015. Opinion on The safety of the use of bisphenol A in medical devices. Luxembourg.
- Scinicariello, F. & Buser, M.C. 2016. Serum Testosterone Concentrations and Urinary Bisphenol A, Benzophenone-3, Triclosan, and Paraben Levels in Male and Female Children and Adolescents: NHANES 2011–2012. *Environmental Health Perspectives* 124(12): 1898–1904.
- Seal, A., Malin, S.K., Schaffner, A., Hubbard, M.R., Keadle, S.K., Brunner-Gaydos, H., Ortiz, A.A., Nakamura, J.E., McMahon, C., Barnett, R., Kelleher, A.H., Bennion, K.A., Phelan, S. & Hagobian, T. 2024. Oral Bisphenol A Administration Decreased Peripheral Insulin Sensitivity in Healthy Adults. *Diabetes* 73(Supplement_1).
- Selyi, N., Maithili, K., Nandhini, S., Sakthivadivel, V., Lokesh, S., Srinivasan, A.R. & Sumathi, S. 2021. Association of Triglyceride–Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica - A Journal of Clinical Medicine* 16(3).
- Semerjian, L., Alawadhi, N. & Nazer, K. 2023. Detection of bisphenol A in thermal paper receipts and assessment of human exposure: A case study from Sharjah, United Arab Emirates. *PLOS ONE* 18(3): e0283675.
- Sepu, N., Adeleye, J.O. & Kuti, M.O. 2021. Serum testosterone in Nigerian men with type 2 diabetes mellitus and its relationship with insulin sensitivity and glycemic control. *Journal of the National Medical Association*.
- Serwaa, D., Bello, F.A., Osungbade, K.O., Nkansah, C., Osei-Boakye, F., Appiah, S.K., Antwi, M.H., Danquah, M., Buckman, T.A. & Owusu, E. 2021. Prevalence and determinants of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus; a case-control study in a district hospital in Ghana. *PLOS Global Public Health* 1(12): e0000052.
- Sharma, A., Jayasena, C.N. & Dhillon, W.S. 2022. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis: Pathophysiology of

Hypogonadism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 51(1): 29–45.

Sharma, P. 2025. Physical, Chemical and Biological Properties of Bisphenols.

Sharma, R., Oni, O.A., Gupta, K., Chen, G., Sharma, M., Dawn, B., Sharma, R., Parashara, D., Savin, V.J., Ambrose, J.A. & Barua, R.S. 2015. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *European Heart Journal* 36(40): 2706–2715.

Sheikh-Ahmad, M., Nakhleh, A., Riskin, A., Yovanovich, E., Chen-Konak, L., Reut, M. & Saiegh, L. 2022. The correlation between testosterone, inflammation and cytokine status in type-2 diabetes men. *Andrologia* 54(10).

Sheng, G., Lu, S., Xie, Q., Peng, N., Kuang, M. & Zou, Y. 2021. The usefulness of obesity and lipid-related indices to predict the presence of Non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease* 20(1): 134.

Shi, J., Fan, J., Su, Q. & Yang, Z. 2019. Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Frontiers in Endocrinology* 10.

Shores, M.M. & Matsumoto, A.M. 2014. Testosterone, aging and survival: biomarker or deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 21: 209–216.

Shores, M.M., Smith, N.L., Forsberg, C.W., Anawalt, B.D. & Matsumoto, A.M. 2012. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97(6): 2050–2058.

Siddique, S., Zhang, G. & Kubwabo, C. 2020. Exposure to bisphenol a and risk of developing type 2 diabetes: A mini review. *Emerging Contaminants* 6: 274–282.

Sieck, N.E., Bruening, M., van Woerden, I., Whisner, C. & Payne-Sturges, D.C. 2024. Effects of Behavioral, Clinical, and Policy Interventions in Reducing Human Exposure to Bisphenols and Phthalates: A Scoping Review. *Environmental Health Perspectives* 132(3).

De Silva, N.L., Papanikolaou, N., Grossmann, M., Antonio, L., Quinton, R., Anawalt, B.D. & Jayasena, C.N. 2024. Male hypogonadism: pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*.

Simental-Mendía, L.E., Rodríguez-Morán, M. & Guerrero-Romero, F. 2008. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders* 6(4): 299–304.

- Singh, J., Sahoo, A.K., Swain, J., Mangaraj, S., Kanwar, J.B. & Manglunia, A. 2023. Assessment of hypogonadism and its determinants among adult men with type 2 diabetes mellitus. *Primary Care Diabetes* 17(4): 348–353.
- Singh, S., Kriti, M., K.S., A., Sarma, D.K., Verma, V., Nagpal, R., Mohania, D., Tiwari, R. & Kumar, M. 2024. Deciphering the complex interplay of risk factors in type 2 diabetes mellitus: A comprehensive review. *Metabolism Open* 22: 100287.
- Sliwowska, J.H., Fergani, C., Gawalek, M., Skowronska, B., Fichna, P. & Lehman, M.N. 2014. Insulin: Its role in the central control of reproduction. *Physiology & Behavior* 133: 197–206.
- Son, Y.L., Meddle, S.L. & Tobari, Y. 2025. Metabolic Regulation by the Hypothalamic Neuropeptide, Gonadotropin-Inhibitory Hormone at Both the Central and Peripheral Levels. *Cells* 14(4): 267.
- Son, Y.L., Ubuka, T. & Tsutsui, K. 2022. Regulation of stress response on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis via gonadotropin-inhibitory hormone. *Frontiers in Neuroendocrinology* 64: 100953.
- Song, S., Duan, Y., Zhang, T., Zhang, B., Zhao, Z., Bai, X., Xie, L., He, Y., Ouyang, J., Huang, X. & Sun, H. 2019. Serum concentrations of bisphenol A and its alternatives in elderly population living around e-waste recycling facilities in China: Associations with fasting blood glucose. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 169: 822–828.
- Sridhar, A., Khan, D. & Moffett, R.C. 2023. The impact of diabetes and obesity on fertility and the potential role of gut hormones as treatment. *Diabetic Medicine* 40(12).
- Stanojević, M. & Sollner Dolenc, M. 2025. Mechanisms of bisphenol A and its analogs as endocrine disruptors via nuclear receptors and related signaling pathways. *Archives of Toxicology* 99(6): 2397–2417.
- Stellato, R.K., Feldman, H.A., Hamdy, O., Horton, E.S. & McKinlay, J.B. 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(4): 490–494.
- Strikić, D., Vujević, A., Perica, D., Leskovic, D., Paponja, K., Pećin, I. & Merćep, I. 2023. Importance of Dyslipidaemia Treatment in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus—A Narrative Review. *Diabetology* 4(4): 538–552.
- Su, M., Wei, H., Chen, L., Guan, Y., Dong, W. & Zhao, M. 2023. The Impact of Visceral Adiposity on Testosterone Levels in American Adult Men: A Cross-Sectional Analysis. *Medical Science Monitor* 29.
- Surampudi, P.N., Wang, C. & Swerdloff, R. 2012. Hypogonadism in the Aging Male: Diagnosis, Potential Benefits, and Risks of Testosterone

Replacement Therapy. *International Journal of Endocrinology* 2012: 1–20.

Szablewski, L. 2024. Changes in Cells Associated with Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences* 25(4): 2397.

Tajar, A., Forti, G., O'Neill, T.W., Lee, D.M., Silman, A.J., Finn, J.D., Bartfai, G., Boonen, S., Casanueva, F.F., Giwercman, A., Han, T.S., Kula, K., Labrie, F., Lean, M.E.J., Pendleton, N., Punab, M., Vanderschueren, D., Huhtaniemi, I.T., Wu, F.C.W., Petrone, L., Corona, G., Borghs, H., Slowikowska-Hilczer, J., Walczak-Jedrzejowska, R., Steer, P., Pye, S., Lage, M., Földesi, I., Fejes, I., Korrovitz, P. & Jiang, M. 2010. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: Evidence from the European male ageing study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95(4): 1810–1818.

Tajar, A., Huhtaniemi, I.T., O'Neill, T.W., Finn, J.D., Pye, S.R., Lee, D.M., Bartfai, G., Boonen, S., Casanueva, F.F., Forti, G., Giwercman, A., Han, T.S., Kula, K., Labrie, F., Lean, M.E.J., Pendleton, N., Punab, M., Vanderschueren, D. & Wu, F.C.W. 2012. Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97(5): 1508–1516.

Tambo, A., Roshan, M.H.K. & Pace, N.P. 2016. Testosterone and Cardiovascular Disease. *The Open Cardiovascular Medicine Journal* 10(1): 1–10.

Tan, H.M., Low, W.Y., Tong, S.F., Haniff, J., Appannah, G., Lee, V.K.M., Khoo, E.M., Ng, C.J. & Ho, C.C.K. 2015. Aging male symptoms scale (AMS) for health-related quality of life in aging men: Translation and adaptation in Malay. *Malaysian Journal of Public Health Medicine* 15(2): 17–23.

Tan, Y., Wu, Y., Ding, X., Liang, X., Zhao, W., Liu, C., Lu, X., Zhao, D., Wu, S. & Li, Y. 2024. A prospective cohort study on the effect of lipid accumulation product index on the incidence of cardiovascular diseases. *Nutrition & Metabolism* 21(1): 55.

Taylor, S.R., Meadowcraft, L.M. & Williamson, B. 2015. Prevalence, Pathophysiology, and Management of Androgen Deficiency in Men with Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, or Both. *Pharmacotherapy* 35(8): 780–792.

Teeguarden, J.G., Calafat, A.M., Ye, X., Doerge, D.R., Churchwell, M.I., Gunawan, R. & Graham, M.K. 2011. Twenty-Four Hour Human Urine and Serum Profiles of Bisphenol A during High-Dietary Exposure. *Toxicological Sciences* 123(1): 48–57.

- Teerds, K.J., de Rooij, D.G. & Keijer, J. 2011. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Human Reproduction Update* 17(5): 667–683.
- Teka, S., Kinde, S., Dedefo, G., Mudi, K. & Tarekegn, G. 2019. Hypogonadism and associated risk factors in male patients with type 2 diabetes mellitus attending the diabetic clinic of Tikur Anbessa Specialized Teaching Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa* 24(1): 16–22.
- Terra, X., Auguet, T., Guiu-Jurado, E., Berlanga, A., Orellana-Gavaldà, J.M., Hernández, M., Sabench, F., Porras, J.A., Llutart, J., Martinez, S., Aguilar, C., Del Castillo, D. & Richart, C. 2013. Long-term Changes in Leptin, Chemerin and Ghrelin Levels Following Different Bariatric Surgery Procedures: Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery* 23(11): 1790–1798.
- Testa, R., Bonfigli, A.R., Prattichizzo, F., La Sala, L., De Nigris, V. & Ceriello, A. 2017. The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients* 9(5): 437.
- Tham, K.W., Abdul Ghani, R., Cua, S.C., Deerochanawong, C., Fojas, M., Hocking, S., Lee, J., Nam, T.Q., Pathan, F., Saboo, B., Soegondo, S., Somasundaram, N., Yong, A.M.L., Ashkenas, J., Webster, N. & Oldfield, B. 2023. Obesity in South and Southeast Asia-A new consensus on care and management. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 24(2): e13520.
- Thayer, K.A., Doerge, D.R., Hunt, D., Schurman, S.H., Twaddle, N.C., Churchwell, M.I., Garantzotis, S., Kissling, G.E., Easterling, M.R., Bucher, J.R. & Birnbaum, L.S. 2015. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environment International* 83: 107–115.
- Theriault, A., Agdinaoy, T., Ladao, N.B., Chang, H. & Grandinetti, A. 2001. Clinical evaluation of a new non-isotopic leptin immunoassay. *Clinical laboratory science: journal of the American Society for Medical Technology* 14(1): 6–8.
- Thirumalai, A., Rubinow, K.B. & Page, S.T. 2015. An update on testosterone, HDL and cardiovascular risk in men. *Clinical Lipidology* 10(3): 251–258.
- Tint, A.N., Hoermann, R., Wong, H., Ekinici, E.I., MacIsaac, R.J., Jerums, G., Zajac, J.D. & Grossmann, M. 2016. Association of sex hormone-binding globulin and free testosterone with mortality in men with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology* 174(1): 59–68.

- De Toni, L., De Rocco Ponce, M., Petre, G.C., Rtibi, K., Di Nisio, A. & Foresta, C. 2020. Bisphenols and Male Reproductive Health: From Toxicological Models to Therapeutic Hypotheses. *Frontiers in Endocrinology* 11.
- Traish, A.M., Saad, F., Feeley, R.J. & Guay, A. 2009. The Dark Side of Testosterone Deficiency: III. Cardiovascular Disease. *Journal of Andrology* 30(5): 477–494.
- Traish, A.M. & Zitzmann, M. 2015. The complex and multifactorial relationship between testosterone deficiency (TD), obesity and vascular disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 16(3): 249–268.
- Travison, T.G., Araujo, A.B., Kupelian, V., O'Donnell, A.B. & McKinlay, J.B. 2007. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92(2): 549–55.
- Travison, T.G., Vesper, H.W., Orwoll, E., Wu, F., Kaufman, J.M., Wang, Y., Lapauw, B., Fiers, T., Matsumoto, A.M. & Bhasin, S. 2017. Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the United States and Europe. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 102(4): 1161–1173.
- Tremblay, A., Dutheil, F., Drapeau, V., Metz, L., Lesour, B., Chapier, R., Pereira, B., Verney, J., Baker, J.S., Vinet, A., Walther, G., Obert, P., Courteix, D. & Thivel, D. 2019. Long-term effects of high-intensity resistance and endurance exercise on plasma leptin and ghrelin in overweight individuals: the RESOLVE Study. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 44(11): 1172–1179.
- Tsalamandris, S., Antonopoulos, A.S., Oikonomou, E., Papamikroulis, G.-A., Vogiatzi, G., Papaioannou, S., Deftereos, S. & Tousoulis, D. 2019. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *European Cardiology Review* 14(1): 50–59.
- Tu, H., Kastin, A.J., Hsueh, H. & Pan, W. 2008. Soluble receptor inhibits leptin transport. *Journal of Cellular Physiology* 214(2): 301–305.
- Valdearcos, M., Douglass, J.D., Robblee, M.M., Dorfman, M.D., Stifler, D.R., Bennett, M.L., Gerritse, I., Fasnacht, R., Barres, B.A., Thaler, J.P. & Koliwad, S.K. 2017. Microglial Inflammatory Signaling Orchestrates the Hypothalamic Immune Response to Dietary Excess and Mediates Obesity Susceptibility. *Cell Metabolism* 26(1): 185-197.e3.
- Vandenberg, L.N., Chahoud, I., Heindel, J.J., Padmanabhan, V., Paumgarten, F.J.R. & Schoenfelder, G. 2010. Urinary, Circulating, and Tissue Biomonitoring Studies Indicate Widespread Exposure to Bisphenol A. *Environmental Health Perspectives* 118(8): 1055–1070.
- Vandenberg, L.N., Chahoud, I., Heindel, J.J., Padmanabhan, V., Paumgarten, F.J.R. & Schoenfelder, G. 2012. Urinary, Circulating, and Tissue

Biomonitoring Studies Indicate Widespread Exposure to Bisphenol A. *Ciência & Saúde Coletiva* 17(2): 407–434.

Vandenberg, L.N., Hunt, P.A., Myers, J.P. & vom Saal, F.S. 2013. Human exposures to bisphenol A: mismatches between data and assumptions. *Reviews on Environmental Health* 28(1).

Varma, B., Ogunmoroti, O., Ndumele, C.E., Kazzi, B., Rodriguez, C.P., Osibogun, O., Allison, M.A., Bertoni, A.G. & Michos, E.D. 2023. Associations between endogenous sex hormone levels and adipokine levels in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9.

Vasques, A.C.J., Novaes, F.S., de Oliveira, M. da S., Matos Souza, J.R., Yamanaka, A., Pareja, J.C., Tambascia, M.A., Saad, M.J.A. & Geloneze, B. 2011. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 93(3): 8–10.

Venggasamy, V., Ho, L.S., Ahmad, B. & Abdul Kadir, K. 2021. Sexual Dysfunction in Asian Males with Type 2 Diabetes Mellitus. *Progress In Microbes & Molecular Biology* 4(1).

Vermeulen, A., Verdonck, L. & Kaufman, J.M. 1999. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(10): 3666–3672.

Vettor, R., De Pergola, G., Pagano, C., Englaro, P., Laudadio, E., Giorgino, F., Blum, W.F., Giorgino, R. & Federspil, G. 1997. Gender differences in serum leptin in obese people: relationships with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *European Journal of Clinical Investigation* 27(12): 1016–1024.

La Vignera, S., Cannarella, R., Garofalo, V., Crafa, A., Barbagallo, F., Condorelli, R.A. & Calogero, A.E. 2025. Short-term impact of tirzepatide on metabolic hypogonadism and body composition in patients with obesity: a controlled pilot study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 23(1): 92.

La Vignera, S., Condorelli, R.A., Calogero, A.E., Cannarella, R. & Aversa, A. 2023. Sexual and Reproductive Outcomes in Obese Fertile Men with Functional Hypogonadism after Treatment with Liraglutide: Preliminary Results. *Journal of Clinical Medicine* 12(2): 672.

Vijayashankar, U., Ramashetty, R., Rajeshkara, M., Vishwanath, N., Yadav, A.K., Prashant, A. & Lokeshwaraiah, R. 2024. Leptin and ghrelin dynamics: unraveling their influence on food intake, energy balance, and the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 23(1): 427–440.

- Vilariño-García, T., Polonio-González, M., Pérez-Pérez, A., Ribalta, J., Arrieta, F., Aguilar, M., Obaya, J., Gimeno-Orna, J., Iglesias, P., Navarro, J., Durán, S., Pedro-Botet, J. & Sánchez-Margalet, V. 2024. Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 25(4): 2338.
- Vlachopoulos, C., Ioakeimidis, N., Miner, M., Aggelis, A., Pietri, P., Terentes-Printzios, D., Tsekoura, D. & Stefanadis, C. 2014. Testosterone deficiency: A determinant of aortic stiffness in men. *Atherosclerosis* 233(1): 278–283.
- Waddankeri, S.S., Waddankeri, M., Arora, K. & Mangshetty, B.G. 2024. Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM) Score as a Predictor of Total Testosterone Levels in Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Cross-sectional Study. *The Journal of the Association of Physicians of India* 72(4): 31–37.
- Wahab, F., Atika, B., Ullah, F., Shahab, M. & Behr, R. 2018. Metabolic impact on the hypothalamic kisspeptin-kiss1r signaling pathway. *Frontiers in Endocrinology* 9(MAR).
- Wan Nazaimoon, W.M., Md Isa, S.H., Wan Mohamad, W.B., Khir, A.S., Kamaruddin, N.A., Kamarul, I.M., Mustafa, N., Ismail, I.S., Ali, O. & Khalid, B.A.K. 2013. Prevalence of diabetes in Malaysia and usefulness of HbA 1c as a diagnostic criterion. *Diabetic Medicine* 30(7): 825–828.
- Wang, C., Jackson, G., Jones, T.H., Matsumoto, A.M., Nehra, A., Perelman, M.A., Swerdloff, R.S., Traish, A., Zitzmann, M. & Cunningham, G. 2011. Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 34(7): 1669–1675.
- Wang, C., Nieschlag, E., Swerdloff, R., Behre, H.M., Hellstrom, W.J., Gooren, L.J., Kaufman, J.M., Legros, J.J., Lunenfeld, B., Morales, A., Morley, J.E., Schulman, C., Thompson, I.M., Weidner, W. & Wu, F.C.W. 2009. Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *European Urology* 55(1): 121–130.
- Wang, L., He, W., Xu, X., Qi, L., Lv, B., Qin, J., Xue, Z. & Xue, J. 2021. Pathological changes and oxidative stress of the HPG axis in hypothyroid rat. *Journal of Molecular Endocrinology* 67(3): 107–119.
- Wang, T., Chang, W., Chiu, Y., Lee, C., Lin, K., Cheng, Y.Y., Su, Y., Chung, H. & Huang, M. 2013. Relationships between changes in leptin and insulin resistance levels in obese individuals following weight loss. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 29(8): 436–443.
- Wang, X. & Cheng, Z. 2020. Cross-Sectional Studies. *Chest* 158(1): S65–S71.

- Wang, X., Nag, R., Brunton, N.P., Siddique, M.A.B., Harrison, S.M., Monahan, F.J. & Cummins, E. 2022. Human health risk assessment of bisphenol A (BPA) through meat products. *Environmental Research* 213: 113734.
- Wawrzekiewicz-Jałowicka, A., Lalik, A. & Soveral, G. 2021. Recent Update on the Molecular Mechanisms of Gonadal Steroids Action in Adipose Tissue. *International Journal of Molecular Sciences* 22(10): 5226.
- Wee, S.Y., Aris, A.Z., Yusoff, F.Md. & Praveena, S.M. 2020. Occurrence of multiclass endocrine disrupting compounds in a drinking water supply system and associated risks. *Scientific Reports* 10(1): 17755.
- Wei, X., Min, Y., Song, G., Ye, X. & Liu, L. 2024. Association between triglyceride-glucose related indices with the all-cause and cause-specific mortality among the population with metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology* 23(1): 134.
- Weinbauer, G.F., Luetjens, C.M., Simoni, M. & Nieschlag, E. 2010. Physiology of Testicular Function. *Andrology*, hlm. 11–59. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg.
- Weir, G.C., Gaglia, J. & Bonner-Weir, S. 2020. Inadequate β -cell mass is essential for the pathogenesis of type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 8(3): 249–256.
- Wiraagni, I.A., Mohd, M.A., bin Abd Rashid, R. & Haron, D.E. bin M. 2019. Validation of a simple extraction procedure for bisphenol A identification from human plasma. *PLOS ONE* 14(10): e0221774.
- Wittert, G., Bracken, K., Robledo, K.P., Grossmann, M., Yeap, B.B., Handelsman, D.J., Stuckey, B., Conway, A., Inder, W., McLachlan, R., Allan, C., Jesudason, D., Fui, M.N.T., Hague, W., Jenkins, A., Daniel, M., Gebiski, V. & Keech, A. 2021. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 9(1): 32–45.
- Wittert, G. & Grossmann, M. 2022. Obesity, type 2 diabetes, and testosterone in ageing men. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 23(6): 1233–1242.
- Wrzosek, M., Woźniak, J. & Włodarek, D. 2020. The causes of adverse changes of testosterone levels in men. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 15(5): 355–362.
- Wu, F.C.W., Tajar, A., Beynon, J.M., Pye, S.R., Silman, A.J., Finn, J.D., O'Neill, T.W., Bartfai, G., Casanueva, F.F., Forti, G., Giwercman, A., Han, T.S., Kula, K., Lean, M.E.J., Pendleton, N., Punab, M., Boonen, S., Vanderschueren, D., Labrie, F. & Huhtaniemi, I.T. 2010. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *New England Journal of Medicine* 363(2): 123–135.

- Wu, S., Wu, Y., Fang, L., Zhao, J., Cai, Y. & Xia, W. 2023. A negative association between triglyceride glucose-body mass index and testosterone in adult males: a cross-sectional study. *Frontiers in Endocrinology* 14.
- Xing, D., Jin, Y. & Jin, B. 2024. A narrative review on inflammaging and late-onset hypogonadism. *Frontiers in Endocrinology* 15.
- Xu, R., Wang, F., Zhang, Z., Zhang, Y., Tang, Y., Bi, J., Shi, C., Wang, D., Yang, H., Wang, Z. & Tang, Z. 2023. Diabetes-Induced Autophagy Dysregulation Engenders Testicular Impairment via Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2023: 1–12.
- Xu, Y., Cao, W., Shen, Y., Tang, J., Wang, Y., Ma, X. & Bao, Y. 2022. The relationship between sex hormones and glycated hemoglobin in a non-diabetic middle-aged and elderly population. *BMC Endocrine Disorders* 22(1): 91.
- Yalcin, E.B., Kulkarni, S.R., Slitt, A.L. & King, R. 2016. Bisphenol A sulfonation is impaired in metabolic and liver disease. *Toxicology and Applied Pharmacology* 292: 75–84.
- Yan, Z., Cai, M., Han, X., Chen, Q. & Lu, H. 2023. The Interaction Between Age and Risk Factors for Diabetes and Prediabetes: A Community-Based Cross-Sectional Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* Volume 16: 85–93.
- Yeap, B.B., Grossmann, M., McLachlan, R.I., Handelsman, D.J., Wittert, G.A., Conway, A.J., Stuckey, B.G.A., Lording, D.W., Allan, C.A., Zajac, J.D. & Burger, H.G. 2016. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 1): assessment and indications for testosterone therapy. *Medical Journal of Australia* 205(4): 173–178.
- Yeap, B.B., Hyde, Z., Almeida, O.P., Norman, P.E., Chubb, S.A.P., Jamrozik, K., Flicker, L. & Hankey, G.J. 2009. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94(7): 2353–9.
- Yu, Y., Wang, Y., Xu, L., Li, W. & Wang, Y. 2024. Combined obesity- and lipid-related indices are associated with hypogonadism in Chinese male patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Frontiers in Endocrinology* 14.
- Yudhani, R.D., Sari, Y., Nugrahaningsih, D.A.A., Sholikhah, E.N., Rochmanti, M., Purba, A.K.R., Khotimah, H., Nugrahenny, D. & Mustofa, M. 2023. In Vitro Insulin Resistance Model: A Recent Update. *Journal of Obesity* 2023: 1–13.
- Zang, Z., Ji, S., Xia, T. & Huang, S. 2016. Effects of Bisphenol A on Testosterone Levels and Sexual Behaviors of Male Mice. *Advances in Sexual Medicine* 06(04): 41–49.

- Zengerling, F., Schrader, A.J., Cronauer, M.V., Stemann, H., Schrader, M. & Rinnab, L. 2012. The “Aging Males’ Symptoms” Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens. *The Aging Male* 15(4): 253–257.
- Zhang, C., Luo, Y., Qiu, S., Huang, X., Jin, K., Li, J., Yang, M., Hu, D., Zheng, X., Jiang, Z., Wang, M., Zou, X. & Wei, Q. 2022a. Associations between urinary concentrations of bisphenols and serum concentrations of sex hormones among US. Males. *Environmental Health* 21(1): 135.
- Zhang, K., Chen, Y., Liu, L., Lu, M., Cheng, J., Gao, F., Wang, N., Shen, Z. & Lu, Y. 2017. The Triglycerides and Glucose Index rather than HOMA-IR is more associated with Hypogonadism in Chinese men. *Scientific Reports* 7(1): 15874.
- Zhang, L.-Y., He, W., Wan, J.-X., Yin, Q.-Q., Cheng, Z., Chen, G.-M., Ji, W., Li, H., Li, Y.-B. & Liao, Z.-H. 2016. [Hypogonadism and the quality of life in male patients with type-2 diabetes mellitus]. *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology* 22(12): 1088–1094.
- Zhang, M., Zhang, J., Cui, Y. & Xing, Z. 2024. Predictive power of lipid-related indicators for testosterone deficiency: a comparative analysis, NHANES 2011–2016. *International Urology and Nephrology* 56(6): 1825–1833.
- Zhang, X., Xiao, J., Liu, Q., Ye, Y., Guo, W., Cui, J., He, Q., Feng, W. & Liu, M. 2022b. Low Serum Total Testosterone Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Men but Not in Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology* 2022: 1–10.
- Zhang, Y., Liu, C., Xu, Y., Wang, Y., Dai, F., Hu, H., Jiang, T., Lu, Y. & Zhang, Q. 2023. The management correlation between metabolic index, cardiovascular health, and diabetes combined with cardiovascular disease. *Frontiers in Endocrinology* 13.
- Zhang, Y., Zhang, Z., Tu, C., Chen, X. & He, R. 2025. Advanced Glycation End Products in Disease Development and Potential Interventions. *Antioxidants* 14(4): 492.
- Zhao, L., Hu, H., Zhang, L., Liu, Z., Huang, Y., Liu, Q., Jin, L., Zhu, M. & Zhang, L. 2024. Inflammation in diabetes complications: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *MedComm* 5(4).
- Zhao, S., Zhu, Y., Schultz, R.D., Li, N., He, Z., Zhang, Z., Caron, A., Zhu, Q., Sun, K., Xiong, W., Deng, H., Sun, J., Deng, Y., Kim, M., Lee, C.E., Gordillo, R., Liu, T., Odle, A.K., Childs, G. V., Zhang, N., Kusminski, C.M., Elmquist, J.K., Williams, K.W., An, Z. & Scherer, P.E. 2019. Partial Leptin Reduction as an Insulin Sensitization and Weight Loss Strategy. *Cell Metabolism* 30(4): 706-719.e6.
- Zhao, T., Yang, W., Pan, F., Wang, J., Shao, W., Chen, F., Liu, K., Zhao, S. & Zhao, L. 2025. Bisphenol A attenuates testosterone synthesis via increasing

apolipoprotein A1-mediated reverse cholesterol transport in mice. *Frontiers in Endocrinology* 16.

Zhao, Y.-T., Qi, Y.-W., Hu, C.-Y., Chen, S.-H. & Liu, Y. 2016. Advanced glycation end products inhibit testosterone secretion by rat Leydig cells by inducing oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *International Journal of Molecular Medicine* 38(2): 659–665.

Zheng, R., Cao, L., Cao, W., Chu, X., Hu, Y., Zhang, H., Xu, J., Sun, H., Bao, W., Liu, K. & Liu, C. 2016a. Risk Factors for Hypogonadism in Male Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research* 2016(June 2015).

Zheng, R., Cao, L., Cao, W., Chu, X., Hu, Y., Zhang, H., Xu, J., Sun, H., Bao, W., Liu, K. & Liu, C. 2016b. Risk Factors for Hypogonadism in Male Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research* 2016(June 2015).

Zhou, M., Zhang, Y., Shi, L., Li, L., Zhang, D., Gong, Z. & Wu, Q. 2024. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions – A review. *Pharmacological Research* 206: 107282.

Zhou, Q., Miao, M., Ran, M., Ding, L., Bai, L., Wu, T., Yuan, W., Gao, E., Wang, J., Li, G. & Li, D.-K. 2013. Serum bisphenol-A concentration and sex hormone levels in men. *Fertility and Sterility* 100(2): 478–482.

Zhou, Y., Chen, Y., Tang, Y., Zhang, S., Zhuang, Z. & Ni, Q. 2025. Rising tide: the growing global burden and inequalities of early-onset type 2 diabetes among youths aged 15–34 years (1990–2021). *Diabetology & Metabolic Syndrome* 17(1): 103.

Zhou, Y., Tian, R., Wang, X., Sun, J., Zhu, L. & An, X. 2022. The occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in Chinese men with type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology* 96(6): 837–846.

Zhuang, W., Wu, K., Wang, Y., Zhu, H., Deng, Z., Peng, L. & Zhu, G. 2015. Association of Serum Bisphenol-A Concentration and Male Reproductive Function Among Exposed Workers. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 68(1): 38–45.

LAMPIRAN A

BORANG SOAL SELIDIK

BORANG SOAL SELIDIK DAN BORANG PERSETUJUAN

Check list for screening for MyTestoDM Study

Inclusion Criteria

1. T2DM
2. Age 18-70
3. Proficient in Malay / English
4. Agreeable to participate in study

☐☐☐☐

Exclusion Criteria

1. eGFR $\leq$ 30
2. NYHA $\geq$ 3
3. Active malignancy / Treatment of malignancy in past 1 year
4. On opiates or corticosteroids within the past 3 months
5. Established pituitary or testicular disorder
6. Recent testosterone replacement therapy
7. Current consumption of herbal / traditional medications that may contain steroids
8. Psychiatric illness
9. Refusal to participate in study

☐☐☐☐☐☐☐☐☐

If patient fulfils all inclusion criteria and NONE of the exclusion criteria, to proceed with serum testosterone testing in Endocrine Lab.

Serum testosterone testing will be done on Tuesdays, Thursdays and Friday mornings between 8-10am only. An early morning fasting sample is required.

PATIENT CLINICAL DATA FORM

Phase 1: Prevalence of Hypogonadism among Type 2 Diabetic Males attending Endocrinology Clinic and Primary Healthcare Clinic in PPUKM

Paste sticker here

SECTION 1: DEMOGRAPHIC DATA

1. Code No :
 2. Name :
 3. Age :
 3. Race : ☐ Malay ☐ Chinese ☐ Indian ☐ Others
 4. Duration of T2DM : years
 5. Telephone number :

SECTION 2: CLINICAL VARIABLES

Weight	
Height	
BMI	
Waist circumference	

SECTION 3: CONCOMITANT CO-MORBIDITY

	Yes	No
Hypertension		
Dyslipidaemia		
Smoking		
Obesity		
Heart failure		
Coronary artery disease		
Nephropathy		
Peripheral vascular disease		
Others		

SECTION 4: BLOOD INVESTIGATION

Visits	0	1	2	3	4
Serum Total T2 x1					
Serum Total T2 x2					
Serum Oestradiol					
SHBG					
Serum LH					
HDL					
LDL					
Total Cholesterol					
TG					
Albumin					
A1c					
Fasting glucose					
TyG product					

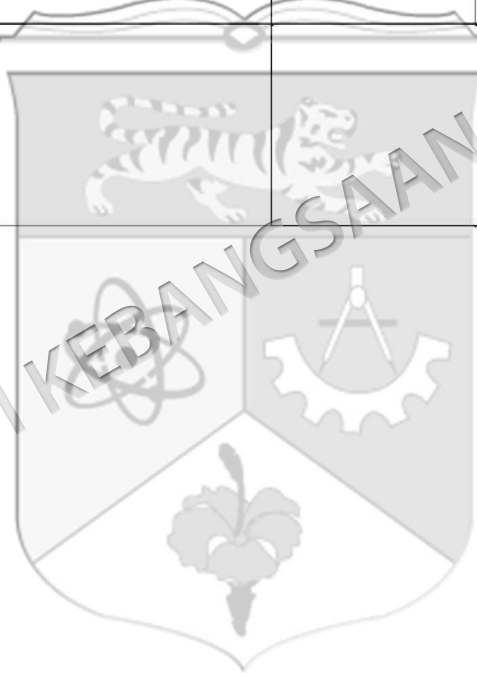
Symptoms	None 1	Mildm 2	Moderate 3	Severe 4	extremely severe 5	Score =
1. Decline in your feeling of general well-being (general state of health, subjective feeling)	☐	☐	☐	☐	☐	
2. Joint pain and muscular ache (lower back pain, joint pain, pain in a limb, general back ache)	☐	☐	☐	☐	☐	
3. Excessive sweating (unexpected / sudden episodes of sweating, hot flushes independent of strain)	☐	☐	☐	☐	☐	
4. Sleep problems (difficulty in falling asleep, difficulty in sleeping through, waking up early and feeling tired, poor sleep, sleeplessness)	☐	☐	☐	☐	☐	
5. Increased need for sleep, often feeling tired	☐	☐	☐	☐	☐	
6. Irritability (feeling aggressive, easily upset about little things, moody)	☐	☐	☐	☐	☐	
7. Nervousness (inner tension, restlessness, feeling fidgety)	☐	☐	☐	☐	☐	
8. Anxiety (feeling panicky)	☐	☐	☐	☐	☐	
9. Physical exhaustion / lacking vitality (general decrease in performance, reduced activity, lacking interest in leisure activities, feeling of getting less done, of achieving less, of having to force oneself to undertake activities)	☐	☐	☐	☐	☐	
10. Decrease in muscular strength (feeling of weakness)	☐	☐	☐	☐	☐	
11. Depressive mood (feeling down, sad, on the verge of tears, lack of drive, mood swings, feeling nothing is of any use)	☐	☐	☐	☐	☐	
12. Feeling that you have passed your peak	☐	☐	☐	☐	☐	
13. Feeling burnt out, having hit rock-bottom	☐	☐	☐	☐	☐	
14. Decrease in beard growth	☐	☐	☐	☐	☐	
15. Decrease in ability/frequency to perform sexually	☐	☐	☐	☐	☐	
16. Decrease in the number of morning erections	☐	☐	☐	☐	☐	
17. Decrease in sexual desire/libido (lacking pleasure in sex, lacking desire for sexual intercourse)	☐	☐	☐	☐	☐	
Do you have any other major symptoms?	Yes ☐	No ☐	If Yes, please describe:			
Evaluation						
Score- Severity of symptoms	17-26 none	27-36 mild	37-49 moderate	>50 severe		

Figure 1. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale – Which of the following symptoms apply to you at this time? Please, mark the appropriate box for each symptom. For symptoms that do not apply, please mark "none" (12).

Soal selidik AMS

Yang manakah antara tanda-tanda berikut berkaitan dengan diri anda pada masa ini? Sila (✓) petak yang berkenaan bagi setiap tanda-tanda. Bagi tanda-tanda yang tidak berkenaan, sila (✓) 'tiada'.

Tanda-tanda: Skor =	Tiada 1	Sedikit 2	Seder- hana 3	Teruk 4	Amat teruk 5
1. Perasaan anda terhadap kesihatan/kesejahteraan diri secara menyeluruh telah merosot. (Keadaan kesihatan diri secara umumnya, perasaan dalam diri). For Peer Review Only					
2. Sakit sendi dan sengal otot (sakit pada bahagian bawah belakang, sakit sendi, sakit pada kaki atau tangan, sakit belakang).					
3. Berpeluh berlebihan (berpeluh yang tidak dijangka/secara tiba-tiba, panas badan tanpa sebab).					
4. Masalah tidur (sukar tidur, sukar tidur nyenyak, terjaga dari tidur lebih awal dan terasa letih, tidur yang terganggu, tidak boleh tidur).					
5. Memerlukan tidur yang lebih, sering berasa letih.					
6. Cepat marah (berasa cepat marah, mudah berasa tersinggung terhadap perkara yang remeh, perasaan tidak menentu).					
7. Gementar/gugup (rasa tertekan, resah dan gelisah).					
8. Keresahan (berasa panik/cemas).					
9. Keletihan fizikal/kurang cergas (prestasi keseluruhan merosot, kurang aktif, kurang berminat dalam aktiviti riadah, berasa tidak banyak yang dapat dilakukan atau dicapai dan terpaksa memaksa diri untuk melakukan aktiviti).					

10. Kemerosotan kekuatan otot (berasa lemah badan).					
11. Perasaan murung (berasa sedih, ingin menangis, kurang bersemangat, perasaan tidak menentu, merasakan segala-galanya tidak berguna).					
12. Merasakan diri anda telah melewati kemuncak hidup.					
13. Berasa terlalu letih dan kehabisan tenaga, langsung tidak berdaya melakukan apaapa.					
14. Pertumbuhan janggut berkurangan.					
15. Keupayaan/kekerapan melakukan seks menurun.					
16. Kekurangan dalam bilangan ketegangan zakar di waktu pagi.					
17. Kurang nafsu/keinginan seks (kurang nikmat dalam hubungan seks, kurang bernaafsu untuk melakukan hubungan seks).					
Adakah anda mengalami sebarang tanda-tanda utama yang lain?	Ya	Tidak			
Jika Ya, sila huraikan:					

IIEF-5 Questionnaire (English Version)

The 5-Item Version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5)²¹²

Please choose the appropriate column for each question about your sexual abilities over the past 4 weeks.

1. How do you rate your confidence that you could get and keep an erection?		Very low	Low	Moderate	High	Very high
		1	2	3	4	5
2. When you had erections with sexual stimulation, how often were your erections hard enough for penetration (entering your partner)?	No sexual activity 0	Never or almost never 1	A few times (much less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always or always 5
3. During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated (entered) your partner?	Did not attempt intercourse 0	Never or almost never 1	A few times (much less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always or always 5
4. During sexual intercourse, how difficult was it to maintain your erection to completion of intercourse?	Did not attempt intercourse 0	Extremely difficult 1	Very difficult 2	Difficult 3	Slightly difficult 4	Not difficult 5
5. When you attempted intercourse, how often was it satisfactory for you?	Did not attempt intercourse 0	Never or almost never 1	A few times (much less than half the time) 2	Sometimes (about half the time) 3	Most times (much more than half the time) 4	Almost always or always 5

- All questions are preceded by the phrase 'Over the past 4 weeks'.
- Add the scores for each item 1-5 (total possible score = 25). ED Severity Classification: Total score 1-7 (severe ED); 8-11 (moderate ED); 12-16 (mild to moderate ED) 17-21 (mild ED); 22-25 (no ED)

IIEF-5 Questionnaire (Malay Version)

Indeks Fungsi Seks Antarabangsa (LIEF-5)²¹²

Soalan-soalan ini bertanya tentang kesan ke atas kehidupan seks (kemampuan seks) anda akibat masalah ketegangan zakar (kemaluan atau batang keras) di sepanjang 4 minggu yang lalu. Sila jawab soalan-soalan berikut dengan sejujur dan sejelas mungkin. Bagi menjawab soalan-soalan itu, definisi berikut adalah berkaitan :

- **Kegiatan seks** meliputi persetubuhan, belaian (rabaan, usapan), cumbuan dan perlanjapan.
- **Persetubuhan** ditakrif sebagai memasukkan zakar (kemaluan) ke dalam faraj (pintu rahim) pasangan (zakar anda memasuki alat kelamin pasangan anda).
- **Rangsangan seks (naik nafsu seks)** meliputi keadaan seperti mencumbui pasangan, melihat gambar-gambar erotik atau lucu, yang menaikkan rasa nafsu seks, dll.
- **Terpancut** pemancutan air mani daripada zakar (atau perasaan seolah-olah berlaku pemancutan).

1. Bagaimanakah anda menentukan kadar keyakinan yang ketegangannya kemaluan anda berfungsi dan dapat mengekalkan ketegangannya		Sangat rendah 1	Rendah 2	Sederhana 3	Tinggi 4	Sangat Tinggi 5
2. Apabila anda mengalami ketegangan zakar (kemaluan atau batang keras) menerusi rangsangan seks, berapa kerap ketegangan itu cukup keras untuk persetubuhan?	Tiada rangsangan seks 0	Langsung tidak pernah/ hampir tidak pernah 1	Beberapa kali (kurang daripada 50%) 2	Kadang-kadang (kira-kira 50%) 3	Sering kali (lebih dari 50%) 4	Setiap kali/ hampir setiap kali 5
3. Sewaktu bersetubuh, berapa kerap anda dapat mengekalkan ketegangan kemaluan sehingga selesai persetubuhan?	Tidak mencuba persetubuhan 0	Langsung tidak pernah/ hampir tidak pernah 1	Beberapa kali (kurang daripada 50%) 2	Kadang-kadang (kira-kira 50%) 3	Sering kali (lebih dari 50%) 4	Setiap kali/ hampir setiap kali 5
4. Sewaktu bersetubuh, berapa sukarkah untuk mengekalkan ketegangan kemaluan sehingga selesai persetubuhan?	Tidak mencuba persetubuhan 0	Tersangat sukar 1	Sangat sukar 2	Sukar 3	Sukar sedikit 4	Tidak sukar 5
5. Apabila anda cuba melakukan persetubuhan, berapa kerap anda berasa puas hati?	Tidak mencuba persetubuhan 0	Langsung tidak pernah/ hampir tidak pernah 1	Beberapa kali (kurang daripada 50%) 2	Kadang-kadang (kira-kira 50%) 3	Sering kali (lebih dari 50%) 4	Setiap kali/ hampir setiap kali 5

- Semua soalan, bermula dengan "di sepanjang 4 minggu yang lalu".
- Jumlahkan skor pada setiap item 1-5 (Jumlah skor yang mungkin = 25).
- Klasifikasi Keterukan ED . Jumlah skor 1-7 (sangat teruk); 8-11 (sederhana); 12-16 (ringan hingga sederhana); 17-21 (ringan); 22-25 (tidak ada masalah ED).

INFORMATION SHEET

Research Title:

Phase 1: Prevalence of Hypogonadism among Type 2 Diabetic Males attending Endocrinology Clinic and Primary Healthcare Clinic in PPUKM

Introduction:

You are invited to participate in a research study. Before participating in this study, it is important that you take time to read and understand the information in this Information Sheet.

Purpose of Study:

What will the study involve?

Once you decide to participate in the study, and you meet the eligibility criteria, a counseling session will be given to you by the clinician. A screening test will be done when blood tests (5ml in 1 test-tube) will be performed on you; if your serum testosterone levels come back as low then a repeated blood test (5ml in 1 test tube) for confirmation will be performed. Once both tests show low testosterone levels, further blood tests (5ml in each 3 test tubes) will be done, as well as measurement of your height, weight, and waist circumference. Questionnaires will also be given to you. There will be a total of 3 visits in this study.

Risks and Benefits:

This study may or may not be any benefits to you. Information obtained from this study will provide information for further future research.

Do you have to take part?

Participation in this study is voluntary. If you agree to take part, then you will be asked to sign the "Informed Consent Form". You will be given a copy of the form and this Information Sheet.

Should you decide to participate, you can still withdraw from the study without penalty. The researcher may also remove you from the study for a variety of reason. In this event, you will not be penalized or lose your rights as a patient.

Data & Confidentiality:

The data from this study will be made into a report which may be published. Access to the data is only by the research team. The data will be reported in a collective manner with no reference to an individual. Hence your identity will be kept confidential.

Payment and compensation:

You do not have to pay nor will you be paid to participate in this study. You do have to pay for the usual hospital charges. Should you develop complications related to the study, then treatment will be given at no cost to you.

Who can I ask about the study?

If you have any questions, you can direct them to the research team.

Dr. Kang Waye Hann
Jabatan Perubatan,
Pusat Perubatan UKM
kangwh@utar.edu.my
03-91457313

KERTAS MAKLUMAT

Tajuk Penyelidikan:

Phase 1: Prevalence of Hypogonadism among Type 2 Diabetic Males attending Endocrinology Clinic and Primary Healthcare Clinic in PPUKM

Pengenalan:

Anda dijemput untuk menyertai kajian ini. Sebelum menyertai kajian ini, adalah amat penting untuk anda membaca dan memahami maklumat terkandung dalam kertas maklumat ini.

Tujuan Penyelidikan:

Apa yang terkandung dalam kajian ini?

Apabila anda telah bersetuju untuk menyertai kajian ini dan anda memenuhi kriteria-kriteria yang diperlukan, satu sesi kauceling akan diberi oleh pengkaji. Ujian darah (5 ml dalam 1 tabung uji) akan dijalankan sebagai penyaringan dan sekiranya tahap testosterone anda rendah, ujian darah akan diulangi sekali (5 ml dalam 1 tabung uji) lagi untuk tujuan pengesahan. Apabila kedua-dua ujian menunjukkan tahap testosterone yang rendah, ujian darah lain (5 ml dalam setiap 3 tabung uji) akan dijalankan, selain ukuran tinggi, berat dan lilitan pinggang anda. Kertas soal selidik juga akan diberikan untuk diisi. Jumlah lawatan ke hospital untuk kajian ini adalah 3 kali.

Risiko dan Kebaikan:

Kajian ini mungkin akan atau tidak akan memanfaatkan anda. Maklumat daripada kajian ini akan memberi maklumat lanjutan untuk kajian lain pada masa hadapan.

Adakah anda perlu menyertai kajian ini?

Penyertaan anda dalam kajian ini adalah secara sukarela. Sekiranya anda setuju, anda akan diminta untuk menandatangani "Borang Persetujuan". Anda akan diberi satu salinan borang ini dan kertas maklumat. Anda boleh menarik diri tanpa penalti jika anda ingin menarik diri daripada kajian ini. Pengkaji boleh mengeluarkan anda dari kajian ini untuk sebab-sebab tertentu tetapi anda tidak akan dikenakan penalti atau kehilangan hak anda sebagai pesakit.

Data & Kerahsiaan:

Data daripada kajian ini akan diterjemahkan kepada satu laporan yang mungkin akan diterbitkan. Akses kepada data ini hanya untuk pengkaji sahaja. Data ini akan dilaporkan secara kolektif tanpa rujukan kepada mana-mana individu. Oleh itu, identiti anda akan dirahsiakan.

Bayaran dan pampasan:

Anda tidak akan dikenakan bayaran atau diberi insentif untuk menyertai kajian ini. Kos rawatan biasa tetap akan dikenakan. Sekiranya berlaku apa-apa komplikasi berkaitan dengan kajian ini, rawatan akan diberi kepada anda tanpa bayaran.

Siapa yang saya boleh bertanyakan lanjut mengenai kajian ini?

Anda boleh menunjukan sebarang soalan kepada pengkaji.

Dr. Kang Waye Hann
Jabatan Perubatan,
Pusat Perubatan UKM
kangwh@utar.edu.my
03-91457313

INFORMED CONSENT FORM

**Research Title: Prevalence of Hypogonadism among Type 2 Diabetic Males attending
Endocrinology Clinic and Primary Healthcare Clinic in PPUKM**

Researcher's Name: Dr. Kang Waye Hann

I, _____, IC No : _____

- have read the information in the Patient Information Sheet **including information regarding the risk in this study**
- have been given time to think about it and all of my questions have been answered to my satisfaction.
- understand that I may freely choose to withdraw from this study at anytime without reason and without repercussion
- understand that my anonymity will be ensured in the write-up.

I voluntarily agree to be part of this research study, to follow the study procedures, and to provide necessary information to the doctor, nurses, or other staff members, as requested.

.....
(Signature)

.....
(Date)

.....
Witness (if any)

.....
Researcher

.....
(Signature)

.....
(Signature)

.....
(IC Number)

.....
(IC Number)

.....
(Date)

.....
(Date)

BORANG KEIZINAN MAKLUMAN

Tajuk Kajian: Prevalence of Hypogonadism among Type 2 Diabetic Males attending Endocrinology Clinic and Primary Healthcare Clinic in PPUKM

Name Pengkaji: Dr. Kang Waye Hann

Saya,, Nombor K/P :

- telah membaca maklumat di Kertas Maklumat Pesakit **termasuk mengenai butir-butir risiko kajian tersebut**
- telah diberikan masa untuk mempertimbangkan dan semua persoalan yang ditujukan telah dijawab dengan lengkap
- difahamkan bahawa saya boleh memilih secara bebas untuk menarik diri daripada kajian ini pada bila-bila masa tanpa sebab dan tanpa kesan buruk
- memahami bahawa identiti saya akan dirahsiakan sepenuhnya dalam penulisan kajian ini

Saya secara sukarela bersetuju untuk menyertai kajian ini, mengikut prosedur kajian, dan memberi maklumat diperlukan kepada doktor, jururawat, atau mana-mana anggota kajian, apabila diminta.

.....
(Tandatangan)

.....
(Tarikh)

.....
Saksi (jika ada)

.....
Pengkaji

.....
(Tandatangan)

.....
(Tandatangan)

.....
(Nombor KP)

.....
(Nombor KP)

.....
(Tarikh)

.....
(Tarikh)

INFORMATION SHEET

Research Title:

The Influence of Serum Bisphenol A Levels on Hypergonadotropic Hypogonadal State in Type 2 Diabetic Males

Introduction:

You are invited to participate in a research study. Before participating in this study, it is important that you take time to read and understand the information in this Information Sheet.

Purpose of Study:

What will the study involve?

Once you decide to participate in the study, and you meet the eligibility criteria, a counseling session will be given to you by the clinician. Your blood sample will be taken and run for serum testosterone, sex-hormone binding globulin and bisphenol A levels. There is only 1 visit for this study.

Risks and Benefits:

This study may or may not be any benefits to you. Information obtained from this study will provide information for further future research.

Do you have to take part?

Participation in this study is voluntary. If you agree to take part, then you will be asked to sign the "Informed Consent Form". You will be given a copy of the form and this Information Sheet.

Should you decide to participate, you can still withdraw from the study without penalty. The researcher may also remove you from the study for a variety of reason. In this event, you will not be penalized or lose your rights as a patient.

Data & Confidentiality:

The data from this study will be made into a report which may be published. Access to the data is only by the research team. The data will be reported in a collective manner with no reference to an individual. Hence your identity will be kept confidential.

Payment and compensation:

You do not have to pay nor will you be paid to participate in this study. You do have to pay for the usual hospital charges. Should you develop complications related to the study, then treatment will be given at no cost to you.

Who can I ask about the study?

If you have any questions, you can direct them to the research team.

Prof. Dr. Norlela Sukor
Jabatan Perubatan,
Pusat Perubatan UKM
03-91457313

Dr. Kang Waye Ham
Jabatan Perubatan,
Pusat Perubatan UKM
kangwh@utar.edu.my
03-91457313

KERTAS MAKLUMAT

Tajuk Penyelidikan:

Pengaruh Paras Bisphenol A dalam Darah ke atas Penyakit Hypergonadotropic Hypogonadism di kalangan Pesakit Diabetes Lelaki

Pengenalan:

Anda dijemput untuk menyertai kajian ini. Sebelum menyertai kajian ini, adalah amat penting untuk anda membaca dan memahami maklumat terkandung dalam kertas maklumat ini.

Tujuan Penyelidikan:

Apa yang terkandung dalam kajian ini?

Apabila anda telah bersetuju untuk menyertai kajian ini dan anda memenuhi kriteria-kriteria yang diperlukan, satu sesi kauceling akan diberi oleh pengkaji. Sampel darah akan diambil dan dijalankan untuk mengenalpasti tahap serum testosterone, sex-hormone binding globulin and bisphenol A anda.

Risiko dan Kebaikan:

Kajian ini mungkin akan atau tidak akan memanfaatkan anda. Maklumat daripada kajian ini akan memberi maklumat lanjutan untuk kajian lain pada masa hadapan.

Adakah anda perlu menyertai kajian ini?

Penyertaan anda dalam kajian ini adalah secara sukarela. Sekiranya anda setuju, anda akan diminta untuk menandatangani "Borang Persetujuan". Anda akan diberi satu salinan borang ini dan kertas maklumat. Anda boleh menarik diri tanpa penalti jika anda ingin menarik diri daripada kajian ini. Pengkaji boleh mengeluarkan anda dari kajian ini untuk sebab-sebab tertentu tetapi anda tidak akan dikenakan penalti atau kehilangan hak anda sebagai pesakit.

Data & Kerahsiaan:

Data daripada kajian ini akan diterjemahkan kepada satu laporan yang mungkin akan diterbitkan. Akses kepada data ini hanya untuk pengkaji sahaja. Data ini akan dilaporkan secara kolektif tanpa rujukan kepada mana-mana individu. Oleh itu, identiti anda akan dirahsiakan.

Bayaran dan pampasan:

Anda tidak akan dikenakan bayaran atau diberi insentif untuk menyertai kajian ini. Kos rawatan biasa tetap akan dikenakan. Sekiranya berlaku apa-apa komplikasi berkaitan dengan kajian ini, rawatan akan diberi kepada anda tanpa bayaran.

Siapa yang saya boleh bertanyakan lanjut mengenai kajian ini?

Anda boleh menunjukan sebarang soalan kepada pengkaji.

Prof. Dr. Norlela Sukor
Jabatan Perubatan,
Pusat Perubatan UKM
03-91457313

Dr. Kang Waye Hann
Jabatan Perubatan,
Pusat Perubatan UKM
kangwh@utar.edu.my
03-91457313

PATIENT CONSENT FORM

INFORMED CONSENT FORM

Research Title: The Influence of Serum Bisphenol A Levels on Hypergonadotropic Hypogonadal State in Type 2 Diabetic Males

I,, IC No :

- have read the information in the Patient Information Sheet **including information regarding the risk in this study**
- have been given time to think about it and all of my questions have been answered to my satisfaction.
- understand that I may freely choose to withdraw from this study at anytime without reason and without repercussion
- understand that my anonymity will be ensured in the write-up.

I voluntarily agree to be part of this research study, to follow the study procedures, and to provide necessary information to the doctor, nurses, or other staff members, as requested.

.....
(Signature)

.....
(Date)

.....
Witness (if any)

.....
(Signature)

.....
(IC Number)

.....
(Date)

.....
Researcher

.....
(Signature)

.....
(IC Number)

.....
(Date)

BORANG KEIZINAN PESAKIT

BORANG KEIZINAN MAKLUMAN

Tajuk Kajian: Pengaruh Paras Bisphenol A dalam Darah ke atas Penyakit Hypergonadotropic Hypogonadism di kalangan Pesakit Diabetes Lelaki

Saya,, Nombor K/P :

- telah membaca maklumat di Kertas Maklumat Pesakit **termasuk mengenai butir-butir risiko kajian tersebut**
- telah diberikan masa untuk mempertimbangkan dan semua persoalan yang ditujukan telah dijawab dengan lengkap
- difahamkan bahawa saya boleh memilih secara bebas untuk menarik diri daripada kajian ini pada bila-bila masa tanpa sebab dan tanpa kesan buruk
- memahami bahawa identiti saya akan dirahsiakan sepenuhnya dalam penulisan kajian ini

Saya secara sukarela bersetuju untuk menyertai kajian ini, mengikut prosedur kajian, dan memberi maklumat diperlukan kepada doktor, jururawat, atau mana-mana anggota kajian, apabila diminta.

.....
(Tandatangan)

.....
(Tarikh)

.....
Saksi (jika ada)

.....
Pengkaji

.....
(Tandatangan)

.....
(Tandatangan)

.....
(Nombor KP)

.....
(Nombor KP)

.....
(Tarikh)

.....
(Tarikh)

INFORMATION SHEET

Research Title: The Effect of Weight Loss on Leptin Sensitivity and Its Influence on Testosterone Levels in T2DM Men with Hypogonadotropic Hypogonadism

Introduction:

You are invited to participate in a research study. Before participating in this study, it is important that you take time to read and understand the information in this Information Sheet.

Purpose of Study:

Low testosterone (male hormone) level is common among diabetic males and may affect your quality of life and severity of your diabetes. This study is intended to determine how weight loss affects your testosterone level. You are invited to participate in this research because your testosterone is low / borderline low from the previous blood tests.

Once you decide to participate in the study, and you meet the eligibility criteria, a counseling session will be given to you by the clinician. A pre-intervention data collection will be done where your socio-demographic and clinical data will be collected, questionnaires administered, and blood samples (10 ml) taken for biochemical analysis. You will then be randomised into 2 groups: the treatment group where Dulaglutide is administered for 3 months or the standard treatment group where you will receive the standard lifestyle intervention, on top of your usual diabetes management.

Dulaglutide is a drug approved for the treatment of diabetes. It has been shown to help with the sugar control as well as weight loss. It is a safe drug and the common side effects are nausea and vomiting, which is easily treated by having small frequent meals with less oily food. The drug is administered as a weekly injection.

You will be followed up later to monitor for any side effects. After 3 months of treatment, your socio-demographic and clinical data will be collected again, questionnaires administered again, and blood samples repeated for biochemical analysis. The trial will be terminated.

Benefits:

This study may or may not be any benefits to you. Information obtained from this study will provide information for further future research. However, Dulaglutide is one of the approved drugs for the treatment of diabetes.

Risks:

The risks of this study include the common side effects of the drug, which you will be closely monitored and attended to should you develop it. Others include mild discomfort during blood sampling.

Do you have to take part?

Participation in this study is voluntary. If you agree to take part, then you will be asked to sign the "Informed Consent Form". You will be given a copy of the form and this Information Sheet.

Should you decide to participate, you can still withdraw from the study without penalty. The researcher may also remove you from the study for a variety of reason. In this event, you will not be penalized or lose your rights as a patient.

Data & Confidentiality:

The data from this study will be made into a report which may be published. Access to the data is only by the research team. The data will be reported in a collective manner with no reference to an individual. Hence your identity will be kept confidential.

Payment and compensation:

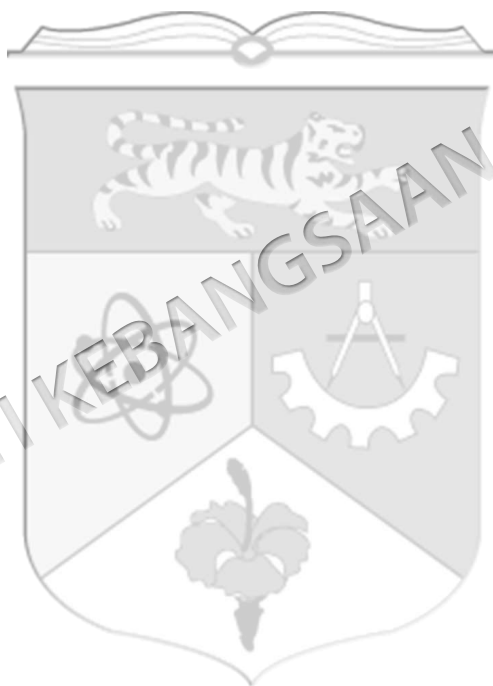
You do not have to pay for any treatment, aside from the usual hospital charges. Should you develop complications related to the study, then treatment will be given at no cost to you.

Who can I ask about the study?

If you have any questions, you can direct them to the research team.

Prof. Dr. Norlela Sukor
Klinik Endokrinologi, PPUKM
03-91457301

Dr. Kang Wye Hann
Klinik Endokrinologi, PPUKM
kangwh@utar.edu.my
03-91457301



KERTAS MAKLUMAT

Tajuk Penyelidikan: The Effect of Weight Loss on Leptin Sensitivity and Its Influence on Testosterone Levels in T2DM Men with Hypogonadotrophic Hypogonadism

Pengenalan:

Anda dijemput untuk menyertai kajian ini. Sebelum menyertai kajian ini, adalah amat penting untuk anda membaca dan memahami maklumat terkandung dalam kertas maklumat ini.

Tujuan Penyelidikan:

Tahap testosterone (hormone lelaki) yang rendah lazim dijumpai dalam pesakit lelaki yang menghidap penyakit diabetes, dan ini mungkin menjejaskan kualiti kehidupan dan kawalan kencing manis anda. Kajian ini bertujuan untuk menentukan bagaimana pengurangan berat badan boleh menjejaskan tahap testosterone anda. Anda dijemput untuk menyertai kajian ini kerana kajian sebelum menunjukkan bahawa tahap testosterone anda adalah rendah / hampir rendah.

Apabila anda telah bersetuju untuk menyertai kajian ini dan anda memenuhi kriteria-kriteria yang diperlukan, satu sesi kauceling akan diberi oleh pengkaji. Sebelum rawatan dimulakan, maklumat mengenai sosio-demografik dan klinikal akan dikumpul, borang soal-selidik akan diberikan dan sampel darah (10ml) diambil untuk analisis biokimia. Anda akan diagihkan kepada satu kumpulan yang menerima rawatan Dulaglutide, atau kumpulan yang menerima intervensi gaya hidup selain rawatan biasa diabetes anda.

Dulaglutide adalah sejenis ubatan yang telah diluluskan untuk rawatan kencing manis. Ianya telah dibuktikan berkesan untuk mengawal tahap gula dalam darah dan membantu mengawal berat badan. Ubat ini adalah selamat digunakan dan kesan sampingan yang lazim ialah loya dan muntah. Sekiranya berlaku kesan sampingan, ianya boleh diatasi dengan makan sedikit secara lebih kerap dan mengelakkan makanan yang berminyak.

Anda akan dijumpa lagi selepas rawatan dimulakan untuk memerhatikan kesan sampingan rawatan. Selepas 3 bulan rawatan, maklumat sosio-demografik dan klinikal akan dikumpul semula, borang soal-selidik akan diberikan lagi dan sampel darah (10ml) diambil sekali lagi untuk analisis biokimia. Selepas itu rawatan akan diberhentikan.

Kebaikan:

Kajian ini mungkin akan atau tidak akan memanfaatkan anda. Maklumat daripada kajian ini akan memberi maklumat lanjutan untuk kajian lain pada masa hadapan. Walau bagaimanapun, ubat Dulaglutide telah diluluskan di Malaysia untuk rawatan kencing manis.

Risiko:

Risiko kajian ini termasuk kesan sampingan biasa ubat ini, di mana anda akan dipantau dan menerima rawatan sekiranya ianya berlaku. Selain itu, anda mungkin rasa tidak selesa semasa sampel darah diambil.

Adakah anda perlu menyertai kajian ini?

Penyertaan anda dalam kajian ini adalah secara sukarela. Sekiranya anda setuju, anda akan diminta untuk menandatangani "Borang Persetujuan". Anda akan diberi satu salinan borang ini dan kertas maklumat. Anda boleh menarik diri tanpa penalti jika anda ingin menarik diri daripada kajian ini. Pengkaji boleh mengeluarkan anda dari kajian ini untuk sebab-sebab tertentu tetapi anda tidak akan dikenakan penalti atau kehilangan hak anda sebagai pesakit.

Data & Kerahsiaan:

Data daripada kajian ini akan diterjemahkan kepada satu laporan yang mungkin akan diterbitkan. Akses kepada data ini hanya untuk pengkaji sahaja. Data ini akan dilaporkan secara kolektif tanpa rujukan kepada mana-mana individu. Oleh itu, identiti anda akan dirahsiakan.

Bayaran dan pampasan:

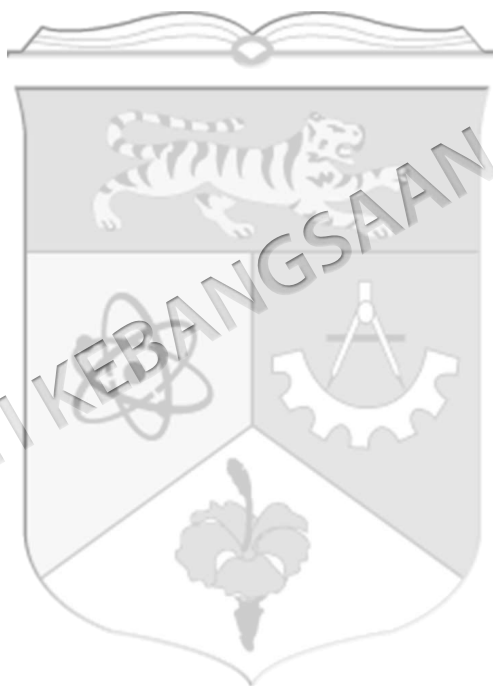
Tiada caj akan dikenakan dalam kajian ini tetapi kos rawatan biasa tetap akan dikenakan. Sekiranya berlaku apa-apa komplikasi berkaitan dengan kajian ini, rawatan akan diberi kepada anda tanpa bayaran.

Siapa yang saya boleh bertanyakan lanjut mengenai kajian ini?

Anda boleh menunjukan sebarang soalan kepada pengkaji.

Prof. Dr. Norlela Sukor
Klinik Endokrinologi, PPUKM
03-91457301

Dr. Kang Wayne Ham
Klinik Endokrinologi, PPUKM
kangwh@utar.edu.my
03-91457301



APPENDIX 5

PATIENT CONSENT FORM

INFORMED CONSENT FORM

Research Title: The Effect of Weight Loss on Leptin Sensitivity and Its Influence on Testosterone Levels in T2DM Men with Hypogonadotropic Hypogonadism

Researcher's Name: Prof. Dr. Norlela Sukor
Dr. Kang Waye Hann

I, _____, IC No : _____

- have read the information in the Patient Information Sheet **including information regarding the risk in this study**
- have been given time to think about it and all of my questions have been answered to my satisfaction.
- understand that I may freely choose to withdraw from this study at anytime without reason and without repercussion
- understand that my anonymity will be ensured in the write-up.

I voluntarily agree to be part of this research study, to follow the study procedures, and to provide necessary information to the doctor, nurses, or other staff members, as requested.

(Signature)

(Date)

Witness (if any)

Researcher

(Signature)

(Signature)

(IC Number)

(IC Number)

(Date)

(Date)

LAMPIRAN B

BORANG KELULUSAN ETIKA



Fakulti Perubatan

Faculty of Medicine

Rujukan: UKM FPR.4/244/FF-2019-301

Tarikh : 27 Julai 2019

Profesor Dr. Norazmi Kamaruddin
Jabatan Perubatan
Fakulti Perubatan UKM

YBhg. Profesor/Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan,

Kelulusan Menjalankan Penyelidikan.

Tajuk Penyelidikan : *Prevalence of Hypogonadism among Type 2 Diabetic Males Attending Diabetes Clinic and Primary Healthcare Clinic in PPUKM (MytestoDM Study)*

Kod Projek : FF-2019-301

Dengan hormatnya merujuk kepada perkara di atas.

Adalah dimaklumkan bahawa Jawatankuasa Penyelidikan Perubatan, Pusat Perubatan UKM bersetuju meluluskan permohonan menjalankan penyelidikan YBhg. Profesor/Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan bagi tajuk di atas. Butiran kelulusan seperti berikut :

Tempoh Kajian Diluluskan
Bantuan Kewangan

27 Jun 2019 – 26 Disember 2020
Tanpa Bantuan

Sila kemukakan Laporan Kemajuan setiap 6 bulan dan Laporan Akhir dalam tempoh tiga (3) bulan selepas tamat tempoh kelulusan di dalam sistem SIMPU. Kegagalan mengemukakan laporan akhir penyelidikan akan menjejaskan permohonan penyelidikan serta bantuan kewangan pada masa akan datang.

Pemohonan tambahan masa/peruntukan/pertukaran penyelidikan perlu dikemukakan kepada pihak Sekretariat selewat-lewatnya satu (1) bulan sebelum tamat tempoh kelulusan. Penyelidik juga perlu memaklumkan kepada pihak Sekretariat sekiranya Penyelidik Utama telah berhenti/bersara dalam tempoh kelulusan dan melantik Penyelidik Utama yang baru. Borang-borang boleh dimuat turun dari laman web Sekretariat (<http://www.ppukm.ukm.my/sppi/muat-turun-borang-penyelidikan/>).

Sila pastikan juga projek penyelidikan ini telah didaftarkan di *National Medical Research Register* (www.nmr.gov.my) sekiranya penyelidikan ini melibatkan sebarang penggunaan infrastruktur/organisasi/fasiliti/ kakitangan/pelajar/pesakit di hospital/klinik/organisasi di bawah Kementerian Kesihatan Malaysia.

Untuk makluman YBhg. Profesor/Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan juga, salinan surat kelulusan bagi penyelidik bersama serta pelajar akan dihantar secara salinan lembut (*softcopy*) sahaja melalui emel. Sukacita diingatkan projek penyelidikan ini hanya boleh dijalankan setelah mendapat surat kelulusan daripada Jawatankuasa Etika Penyelidikan UKM.

Sekian, terima kasih



MS ISO 9001:2015 Cert. No. : QMS 01100

Sekretariat Penyelidikan & Inovasi, Fakulti Perubatan, Pusat Perubatan UKM
Tingkat 2, Kompleks Pendidikan Perubatan Canselor Tuanku Ja'afar, Jalan Yaacob Latif,
Bandar Tun Razak, 56000 Cheras, Kuala Lumpur, Malaysia.
Telefon: +603-9145 5002 / 5003 / 9480 / 9481 / 9496 / 9497 / 9498 Faksimili: +603-9145 6634
E-mel: spoi@ppukm.ukm.edu.my Laman Web: <http://www.ppukm.ukm.my/sppi>

Mengilham Harapan, Mencipta Masa Depan • Inspiring Futures, Nurturing Possibilities

www.ukm.my

Yang benar,


PROFESOR DR. AHMAD NAZRUN SHUID

Timbalan Dekan (Penyelidikan dan Inovasi)
 Merangkap Pengerusi Jawatankuasa Penyelidikan Perubatan
 Fakulti Perubatan UKM

- s.k - **Pengerusi Jawatankuasa Etika Penyelidikan UKM**
 Sekretariat Etika Penyelidikan
 Universiti Kebangsaan Malaysia
- **Ketua Jabatan Perubatan**
 Fakulti Perubatan UKM
- **Profesor Dr. Noriela Sukor**
 - **Dr. Mohamed Siruhan**
 - **Dr. Malathi Karupiah**
 - **Dr. Shree Vidhya Nagendram**
 - **Dr. Kang Wye Hann (P94530)**
 Jabatan Perubatan
 Fakulti Perubatan UKM
- **Fail FF-2019-301**
- **Fail Surat Kelulusan 2019**

AKS/SYFF-2019-301/B



MS ISO 9001:2015 Cert. No. : QMS 01100

Sekretariat Penyelidikan & Inovasi, Fakulti Perubatan, Pusat Perubatan UKM
 Tingkat 2, Kompleks Pendidikan Perubatan Canselor Tuanku Ja'afar, Jalan Yaacob Latif,
 Bandar Tun Razak, 56000 Cheras, Kuala Lumpur, Malaysia.
 Telefon: +603-9145 5002 / 5003 / 9480 / 9481 / 9496 / 9497 / 9498 Faksimili: +603-9145 6634
 E-mel: sppi@ppukm.ukm.edu.my Laman Web: <http://www.ppukm.ukm.my/sppi>

Mengilham Harapan, Mencipta Masa Depan • Inspiring Futures, Nurturing Possibilities

www.ukm.my



Pusat Pengurusan Penyelidikan dan Instrumentasi Centre for Research and Instrumentation Management

Rujukan : UKM PPL800-1/1/5JEP-2019-421

Tarikh : 28 Jun 2019

Profesor Dr. Norazmi Kamaruddin
Jabatan Perubatan
Hospital Canselor Tuanku Muhriz
Pusat Perubatan UKM

Y.Bhg. Profesor/Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan,

KELULUSAN ETIKA MENJALANKAN PENYELIDIKAN DI UKM

Tajuk Penyelidikan : *Prevalence Of Hypogonadism Among Type 2 Diabetic Males Attending Diabetes Clinic And Primary Healthcare Clinic In PPUKM (MytestoDM Study)*

Perkara yang tersebut di atas adalah dirujuk.

2. Sukacita dimaklumkan, Jawatankuasa Etika Penyelidikan UKM meluluskan permohonan penyelidikan Y. Bhg. Profesor/Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan bagi tajuk diatas. Tempoh kelulusan penyelidikan adalah daripada 27 Jun 2019 – 26 Disember 2020. Sila kemukakan sebarang Laporan Kesan Sampungan, Laporan Kemajuan Setiap 6 Bulan dan Laporan Akhir sebaik sahaja penyelidikan tamat kepada Jawatankuasa Etika Penyelidikan UKM.

3. Sukacita diingatkan projek penyelidikan ini hanya boleh dijalankan setelah mendapat surat kelulusan menjalankan penyelidikan dari Timbalan Dekan Penyelidikan Fakulti atau Pengarah Pusat/Institut.

Sekian, terima kasih.

Yang benar,

PROFESOR DATO' DR. FUAD ISMAIL

Pengerusi
Jawatankuasa Etika Penyelidikan
Universiti Kebangsaan Malaysia

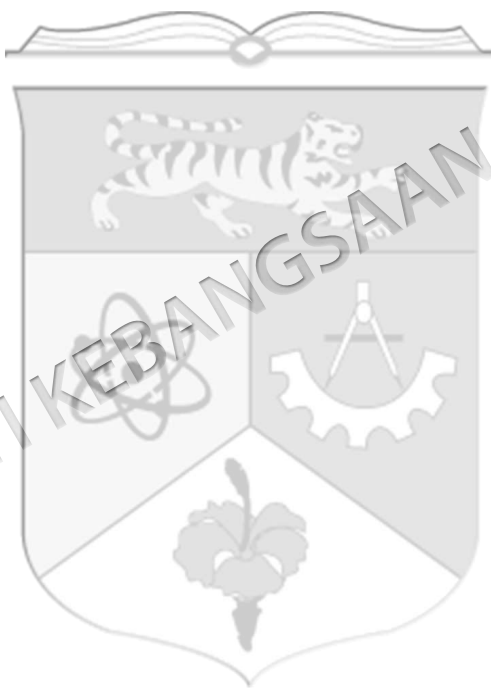
- s.k. - **Pengarah**
Pusat Pengurusan Penyelidikan dan Instrumentasi (CRIM)
Universiti Kebangsaan Malaysia
- **Timbalan Dekan (Penyelidikan & Inovasi)**
Sekretariat Penyelidikan Perubatan & Inovasi
Hospital Canselor Tuanku Muhriz
Pusat Perubatan UKM
 - **Ketua Jabatan Perubatan**
Hospital Canselor Tuanku Muhriz
Pusat Perubatan UKM

Sekretariat Etika Penyelidikan Universiti Kebangsaan Malaysia, Tingkat 1, Blok Klinik, Hospital Canselor Tuanku Muhriz, Pusat Perubatan UKM
Jalan Yaacob Latif, Bandar Tun Razak, 56000 Cheras Kuala Lumpur, MALAYSIA. Telefon: +603-9145 5046 / 5048

Mengilham Harapan, Mencipta Masa Depan • Inspiring Futures, Nurturing Possibilities

- Profesor Dr. Norlela Sukor
- Dr. Mohamed Siruhan
- Dr. Malathi Karupiah
- Dr. Shree Vidhya Nagendram
- Dr. Kang Waye Hann (P94530 – Calon Sarjana)
Jabatan Perubatan
Hospital Canselor Tuanku Muhriz
Pusat Perubatan UKM
- Fail Surat Kelulusan 2019

FJ/FMZ



Sekretariat Etika Penyelidikan Universiti Kebangsaan Malaysia, Tingkat 1, Blok Klinik, Hospital Canselor Tuanku Muhriz, Pusat Perubatan UKM
Jalan Yaacob Latif, Bandar Tun Razak, 56000 Cheras Kuala Lumpur, MALAYSIA. Telefon: +603-9145 5046 / 5048

Mengilham Harapan, Mencipta Masa Depan • *Inspiring Futures, Nurturing Possibilities*

www.ukm.my

Rujukan: UKM FPR.SPI 800-2/28

Tarikh : 21 April 2022

Profesor Dr. Norlela Sukor
Jabatan Perubatan
Fakulti Perubatan UKM

YBhg. Profesor/Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan,

Kelulusan Menjalankan Penyelidikan.

Tajuk : *The Influence of Urine Bisphenol A Levels on Hypergonadotropic Hypogonadal State in Type 2 Diabetic Males*

Kod Projek : FF-2022-086

Dengan hormatnya merujuk kepada perkara di atas.

Adalah dimaklumkan bahawa Jawatankuasa Penyelidikan Perubatan, Fakulti Perubatan UKM bersetuju meluluskan permohonan menjalankan penyelidikan YBhg. Profesor/Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan bagi tajuk di atas. Butiran kelulusan seperti berikut :

Tempoh Kajian Diluluskan	:	14 April 2022 Hingga 13 Oktober 2023
Bantuan Kewangan	:	RM9,500.00 daripada Geran Fundamental Fakulti Perubatan (GFFP) (Sila rujuk lampiran 1)
Output	:	Wajib menerbitkan sekurang-kurangnya 1 artikel dalam Jurnal Terindeks (ESCI/SCOPUS)

Sila kemukakan **Laporan Kemajuan** setiap 6 bulan dan **Laporan Akhir** dalam tempoh tiga (3) bulan selepas tamat tempoh kelulusan di dalam sistem SMPU. Kegagalan mengemukakan laporan akhir penyelidikan akan menjejaskan permohonan penyelidikan serta bantuan kewangan pada masa akan datang.

Pihak Sekretariat berhak menarik balik bantuan kewangan yang diluluskan sekiranya tidak dibelanjakan dalam tempoh enam (6) bulan daripada tarikh kelulusan. Surat tunjuk sebab perlu dikemukakan kepada pihak Sekretariat sekiranya bantuan kewangan tidak dibelanjakan mengikut perbelanjaan yang diluluskan.

Permohonan tambahan masa/peruntukan/pertukaran penyelidik/pindaan vot dan perincian perbelanjaan hanya dibenarkan sehingga 3 kali pindaan sahaja. Dimaklumkan juga sebarang permohonan pindaan hendaklah dilakukan sekurang-kurangnya dalam tempoh 6 bulan dari permohonan sebelumnya. Semua permohonan perlu dikemukakan kepada pihak Sekretariat **selewat-lewatnya satu (1) bulan sebelum tamat tempoh kelulusan**. Penyelidik juga perlu memaklumkan kepada pihak Sekretariat sekiranya **Penyelidik Utama** telah **berhenti/bersara** dalam tempoh kelulusan dan **melantik Penyelidik Utama yang baru**. Borang-borang boleh dimuat turun dari laman web Sekretariat (<http://www.ukm.my/spifper/forms/>).

Sila pastikan juga projek penyelidikan ini telah didaftarkan di *National Medical Research Register* (www.nmrr.gov.my) sekiranya penyelidikan ini melibatkan sebarang penggunaan infrastruktur/organisasi/fasiliti/kakitangan/pelajar/pesakit di hospital/klitik/organisasi di bawah Kementerian Kesihatan Malaysia.

SEKRETARIAT PENYELIDIKAN & INOVASI FAKULTI PERUBATAN

Universiti Kebangsaan Malaysia, Tingkat 2, Kompleks Pendidikan Perubatan Canselor Tuanku Ja'afar,
Kampus Kuala Lumpur, Jalan Yaacob Latif, Bandar Tun Razak, 56000 Cheras, Kuala Lumpur, Malaysia.

Telefon: +603-9145 5002 / 5003 / 9480 / 9481 / 9497 / 9498 / 4938

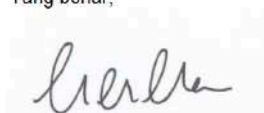
E-mel: spip@ppukm.ukm.edu.my Laman Web: <http://www.ukm.my/spifper>

Untuk makluman YBhg. Profesor/Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan juga, salinan surat kelulusan bagi penyelidik bersama serta pelajar akan dihantar secara salinan lembut (*softcopy*) sahaja melalui emel.

Sukacita diingatkan projek penyelidikan ini hanya boleh dijalankan setelah mendapat **surat kelulusan** daripada **Jawatankuasa Etika Penyelidikan UKM**.

Sekian, terima kasih.

Yang benar,



PROFESOR DR. TAN GEOK CHIN

Timbalan Dekan (Penyelidikan dan Inovasi)

Merangkap Pengerusi Jawatankuasa Penyelidikan Perubatan

Fakulti Perubatan UKM

- s.k - **Pengerusi Jawatankuasa Etika Penyelidikan UKM**
Sekretariat Etika Penyelidikan
Universiti Kebangsaan Malaysia
- **Encik Jasmin bin Jasmi**
Pengurus Kanan (Kewangan)
Zon Kewangan Kampus Cheras
Jabatan Bendahari, UKM
(Sukacita pihak Tuan untuk memindahkan peruntukan dari akaun FPR36 ke akaun kod projek seperti di atas)
- **Ketua Jabatan Perubatan**
Fakulti Perubatan UKM
- **Dr. Kang Waye Hann**
Jabatan Perubatan
Fakulti Perubatan UKM
- Fail FF-2022-086
- Fail Surat Kelulusan 2022

TGC/NNI/FF-2022-086/GFFP

SEKRETARIAT PENYELIDIKAN & INOVASI FAKULTI PERUBATAN

Universiti Kebangsaan Malaysia, Tingkat 2, Kompleks Pendidikan Perubatan Canselor Tuanku Ja'afar,
Kampus Kuala Lumpur, Jalan Yaacob Latif, Bandar Tun Razak, 56000 Cheras, Kuala Lumpur, Malaysia.

Telefon: +603-9145 5002 / 5003 / 9480 / 9481 / 9497 / 9498 / 4938

E-mel: sppi@ppukm.ukm.edu.my Laman Web: <http://www.ukm.my/spifper>



SEKRETARIAT ETIKA PENYELIDIKAN UKM • UKM RESEARCH ETHICS COMMITTEE

Rujukan: UKM PPI/111/8/JEP-2022-734

Tarikh: 27 Februari 2023

Profesor Dr. Norlela Sukor
Jabatan Perubatan
Hospital Canselor Tuanku Muhriz
Pusat Perubatan UKM

Y.Bhg. Profesor/Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan,

KELULUSAN ETIKA MENJALANKAN PENYELIDIKAN DI UKM

Tajuk Penyelidikan : *The Effect Of Weight Loss On Leptin Sensitivity And Its Influence On Testosterone Levels In T2DM Men With Hypogonadotropic Hypogonadism*

Perkara yang tersebut di atas adalah dirujuk.

2. Sukacita dimaklumkan, Jawatankuasa Etika Penyelidikan UKM meluluskan permohonan penyelidikan Y. Bhg. Profesor/Datuk/Dato'/Datin/Tuan/Puan bagi tajuk diatas. Tempoh kelulusan penyelidikan adalah daripada 20 Februari 2023 – 19 Februari 2025. Sila kemukakan sebarang Laporan Kesan Sampingan, Laporan Kemajuan Setiap 6 Bulan dan Laporan Akhir sebaik sahaja penyelidikan tamat kepada Jawatankuasa Etika Penyelidikan UKM.

3. Sukacita diingatkan projek penyelidikan ini hanya boleh dijalankan setelah mendapat surat kelulusan menjalankan penyelidikan dari Timbalan Dekan Penyelidikan Fakulti atau Pengarah Pusat/Institut.

Sekian, terima kasih.

Yang benar,

PROFESOR DR. MOHD SHAHRIR MOHAMED SAID

Pengerusi
Jawatankuasa Etika Penyelidikan
Universiti Kebangsaan Malaysia

- s.k. - **Pengarah**
Pusat Pengurusan Penyelidikan dan Instrumentasi (CRIM)
Universiti Kebangsaan Malaysia
- **Pengarah**
Hospital Canselor Tuanku Muhriz
Pusat Perubatan UKM
- **Timbalan Dekan (Penyelidikan & Inovasi)**
Sekretariat Penyelidikan Perubatan & Inovasi
Hospital Canselor Tuanku Muhriz
Pusat Perubatan UKM

Sekretariat Etika Penyelidikan Universiti Kebangsaan Malaysia
Tingkat 1, Blok Klinik, Hospital Canselor Tuanku Muhriz, Pusat Perubatan UKM, Jalan Yaacob Latif, Bandar Tun Razak, 56000 Cheras Kuala Lumpur.
Telefon: +603-9145 5046 / 5048
Email: sepukm@ukm.edu.my Web: <http://research.ukm.my/jepukm/>

Mengilham Harapan, Mencipta Masa Depan • Inspiring Futures, Nurturing Possibilities

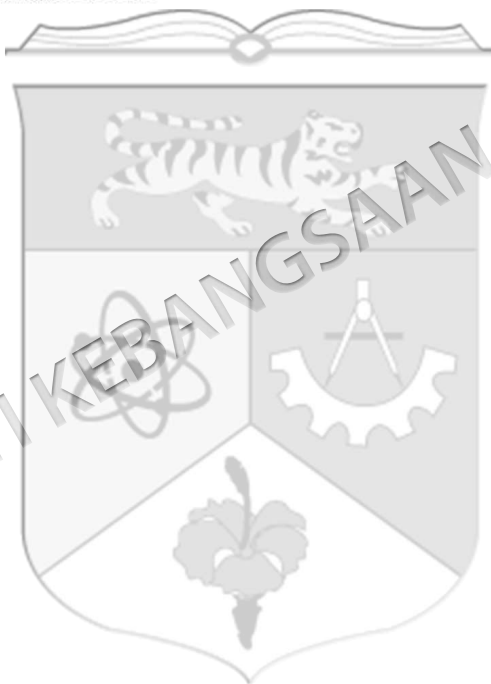
www.ukm.my



SEKRETARIAT ETIKA PENYELIDIKAN UKM • UKM RESEARCH ETHICS COMMITTEE

- **Ketua Jabatan Perubatan**
Hospital Canselor Tuanku Muhriz
Pusat Perubatan UKM
- **Dr. Kang Waye Hann (P94530 – Calon PhD)**
Jabatan Perubatan
Hospital Canselor Tuanku Muhriz
Pusat Perubatan UKM
- Fail Surat Kelulusan 2022

FU/FMZ



Sekretariat Etika Penyelidikan Universiti Kebangsaan Malaysia
Tingkat 1, Blok Klinik, Hospital Canselor Tuanku Muhriz, Pusat Perubatan UKM, Jalan Yaacob Latif, Bandar Tun Razak, 56000 Cheras Kuala Lumpur.
Telefon: +603-9145 5045 / 5046
Email: sepukm@ukm.edu.my Web: <http://research.ukm.my/jepukm/>

Mengilham Harapan, Mencipta Masa Depan • Inspiring Futures, Nurturing Possibilities

www.ukm.my

LAMPIRAN C SENARAI PENERBITAN

JDI

Journal of Diabetes Investigation Open access

Official Journal of the Asian Association for the Study of Diabetes

ORIGINAL ARTICLE



Distinct patterns of hypogonadism in a cross-sectional study of Malaysian men with type 2 diabetes mellitus: The role of insulin resistance, visceral adiposity, and aging

Waye-Hann Kang^{1,2,3}, Norlela Sukor^{2,3*}, Nor Azmi Kamaruddin⁴

¹Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, University Tunku Abdul Rahman, Kajang, Selangor, Malaysia; ²Endocrinology Unit, Department of Medicine, Hospital Canselor Tuanku Muhriz, Kuala Lumpur, Malaysia; ³Department of Medicine, Faculty of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia, Cheras, Malaysia; and ⁴Institute Jantung Negara, Kuala Lumpur, Malaysia

Keywords

Aging, Hypogonadism, Insulin resistance

*Correspondence

Norlela Sukor
Tel: +603-91456074
Fax: +603-91456679
E-mail address:
driela2020@yahoo.com

J Diabetes Investig 2025; 16: 1881–1889

doi: 10.1111/jdi.70127

ABSTRACT

Introduction: Hypogonadism is common among male patients living with type 2 diabetes mellitus and can be divided into hypergonadotropic hypogonadism (hyper-H) and hypogonadotropic hypogonadism (hypo-H). Hypo-H is strongly linked to insulin resistance and visceral adiposity, while hyper-H in type 2 diabetes mellitus males has not been extensively studied. We aimed to study factors associated with the two subtypes of hypogonadal type 2 diabetes mellitus males in Malaysia, where obesity and poorly controlled diabetes are highly prevalent.

Patients and Methods: We screened 360 type 2 diabetes mellitus males for hypogonadism (H), defined by total testosterone <12 nmol/L, repeated calculated free testosterone <0.255 nmol/L, and Aging Male Symptoms (AMS) scale >26. Subjects were classified into hypogonadotropic hypogonadism (hypo-H) and hypergonadotropic hypogonadism (hyper-H) based on luteinizing hormone (LH) levels. We further analyzed their sociodemographic and clinical parameters in comparison to the control group of eugonadal males.

Results: 55.6% of the 63 hypogonadal subjects have hypo-H. Significant differences in weight ($P = 0.001$), BMI ($P < 0.001$), waist circumference ($P < 0.001$), serum HDL-C ($P < 0.001$), serum triglycerides ($P = 0.001$) and TyG index ($P < 0.001$) were observed between hypo-H and eugonadal males. For hyper-H males, only age differed significantly from eugonadal males ($P = 0.034$).

Conclusions: Age is significantly associated with hyper-H, while insulin resistance and visceral adiposity are strongly linked to hypo-H. Older and obese Malaysian type 2 diabetes mellitus males, particularly those with coronary artery disease and lower HDL-C levels, are at a higher risk of developing hypogonadism. Diabetic treatments aimed at improving insulin resistance and reducing visceral adiposity could be highly effective for hypogonadal type 2 diabetes mellitus males in Malaysia.

INTRODUCTION

Hypogonadism is common among male patients living with type 2 diabetes mellitus.^{1,2} Hypogonadism can be further

divided into 2 groups, that is, hypergonadotropic hypogonadism (hyper-H), where LH and/or FSH levels are elevated; or hypogonadotropic hypogonadism (hypo-H), where there are low or inappropriately normal luteinizing hormone (LH) and/or follicle stimulating hormone (FSH) levels. Generally, hyper-H is often related to dysfunction of the testicles, while

Received 20 May 2025; revised 9 July 2025; accepted 11 July 2025

Prevalence of Hypogonadism Among Males with Type 2 Diabetes Mellitus in a Malaysian Tertiary Hospital: A Cross-Sectional Study

Kang Wayne Hann,^{1,2,3} Nor Azmi Kamaruddin,⁴ Norlela Sukor^{2,3}

¹Department of Medicine, M. Kandiah Faculty of Medicine and Health Sciences, University Tunku Abdul Rahman, Kajang, Malaysia

²Endocrinology Unit, Department of Medicine, Hospital Canselor Tuanku Muhriz, Kuala Lumpur, Malaysia

³Department of Medicine, Faculty of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia

⁴Institute Jantung Negara, Kuala Lumpur, Malaysia

Abstract

Objective. Previous studies have indicated that clinical hypogonadism is common among males with type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, the reported prevalence varies due to the diverse diagnostic criteria used in these studies. This study aims to determine the prevalence of clinical hypogonadism among Malaysian T2DM males and their associated factors.

Methodology. A total of 360 participants who fulfilled the inclusion criteria were included in this study. Their socio-demographic and clinical parameters were documented and a total testosterone level was sampled from a morning fasting serum. Patients with serum total testosterone of 8–12 nmol/L had their serum total testosterone repeated and their symptoms assessed with the Aging Male Symptoms (AMS) scale. Clinical hypogonadism was diagnosed with total testosterone <12 nmol/L and cTT <0.255 nmol/L, in addition to an AMS score of >26.

Results. The prevalence of clinical hypogonadism among Malaysian T2DM males was 17.5% (n = 63), with 55.6% of them having hypogonadotropic hypogonadism. There is a significant association between clinical hypogonadism with waist circumference >84 cm ($p < 0.001$), obesity ($p < 0.001$), hypertension ($p = 0.010$), coronary artery disease ($p = 0.014$) and peripheral artery disease ($p = 0.022$). There is a significant difference in the weight ($p = 0.001$), BMI ($p < 0.001$), waist circumference ($p < 0.001$), serum HDL-C levels ($p < 0.001$), serum triglycerides levels ($p = 0.001$) and serum TG index ($p < 0.001$). Diabetic males with increasing age (adjusted OR = 1.070, 95% CI 1.004–1.146, $p = 0.038$), presence of coronary artery diseases (adjusted OR = 2.08, 95% CI 1.220–10.219, $p = 0.020$) and low total testosterone (adjusted OR = 2.451, 95% CI 1.908–3.155, $p < 0.001$) are at higher risk of developing clinical hypogonadism.

Conclusion. This study is the first in the Asian region to use stricter criteria for diagnosing hypogonadism. Despite these stringent criteria, the prevalence of hypogonadism remains significantly high among Malaysian T2DM males. It is particularly common in diabetic males over 35 years old with coronary artery disease, regardless of A1c control and the duration of diabetes.

Key words: hypogonadism, type 2 diabetes mellitus, testosterone, prevalence

INTRODUCTION

Low serum testosterone (T) levels have been shown to be present in males with type 2 diabetes mellitus (T2DM), with a prevalence ranging from 11.6 to 52.0%. This wide variation in prevalence occurs due to the different diagnostic criteria used to define low T levels.^{1–21}

Hypogonadism among T2DM males has been strongly linked to the dysglycaemic state, mainly contributed by insulin resistance and visceral adiposity. The dysglycaemic state further leads to a disruption of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis characterised by increased pro-

inflammatory cytokines that reduce sex hormone binding globulin (SHBG) levels and cause negative feedback on the axis, as well as elevated leptin levels that are inhibitory to Leydig cell function.²²

It is pivotal to identify hypogonadal males with T2DM as both T2DM and low testosterone levels are independently associated with cardiovascular diseases.²³ T2DM is a known risk factor for coronary artery diseases (CAD) and the presence of hypogonadism further augments this risk. Low testosterone levels in men with diabetes have been shown to double the risk of cardiovascular events and deaths, whilst normalisation of testosterone in hypogonadal

eISSN 2308-118X (Online)
Printed in the Philippines
Copyright © 2025 by Hann et al.
Received: October 7, 2024; Accepted: November 7, 2024.
Published online first: October 19, 2025.
<https://doi.org/10.15605/jaes.040.02.11>

Corresponding author: Prof. Norlela Sukor, MD
Professor of Medicine and Senior Consultant Endocrinologist
Universiti Kebangsaan Malaysia, Jalan Yaacob Latiff,
56000 Cheras, Kuala Lumpur
E-mail: norlela2020@jkuic.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5434-2087>

**HYPOGONADAL SYMPTOMS AND SEXUAL
DYSFUNCTION AMONG MALES WITH T2DM**<https://doi.org/10.15605/jafes.036.S68>**WH Kang,¹ M Siruhan,² VN Shree,² M Karupiah,²
N Sukor,² NA Kamaruddin²**¹Department of Medicine, University Tunku Abdul Rahman,
Kajang, Malaysia²Pusat Perubatan Universiti Kebangsaan Malaysia, Kuala
Lumpur, Malaysia**INTRODUCTION**

Previous literature has reported hypogonadism and erectile dysfunction to be prevalent among males with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The hypogonadism can be attributed to obesity and insulin resistance, while erectile dysfunction can be due to low testosterone levels as well as endothelial dysfunction in the microvasculature. There is paucity of data on the common hypogonadal symptoms as well as sexual function among Malaysian males with T2DM.

METHODOLOGY

We analysed the hypogonadal symptoms and sexual function of 63 males with T2DM and hypogonadism (defined as total testosterone <12 nmol/L and repeated free testosterone <0.255 nmol/L with Aging Male Symptoms (AMS) score ≥27) and 58 weight- and HbA1c-matched males with T2DM with normal testosterone levels. Two validated questionnaires were utilised: the AMS questionnaire for hypogonadal symptoms, and the International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) questionnaires for sexual function. The AMS questionnaire assesses 3 components, namely somato-vegetative, psychological symptoms and sexual symptoms.

RESULTS

Sexual symptoms were more common than somato-vegetative or psychological symptoms, with 76.2% of hypogonadal males having severe sexual symptoms. 82.5% of hypogonadal males had reduced sexual ability, 68.3% had reduced morning erections and 25.4% had reduced libido. Among the 47.6% sexually active hypogonadal males, 37.9% had moderate to severe ED symptoms. 57.1% had severe to extremely severe decreased beard growth, 50.8% had felt burnt out while 17.5% complained of severe to extremely severe anxiety and 23.8% had irritability symptoms.

CONCLUSION

Sexual complaints, predominantly reduced sexual ability are more prevalent among males with T2DM and hypogonadism. Despite the low testosterone levels, most still have intact libido. Hence, males with T2DM should be actively screened for sexual symptoms and treated accordingly for better sexual quality of life. Somato-vegetative and psychological symptoms are not useful indicators for hypogonadism among males with T2DM.

**AWAKENING OF A SLEEPING
CRANIAL DIABETES INSIPIDUS
IN COVID-19 INFECTION**<https://doi.org/10.15605/jafes.036.S69>**Xin-Yi Ooi, S Rajoo, MB Long Bidin**Endocrine Unit, Medical Department Hospital Kuala Lumpur,
Wilayah Persekutuan, Malaysia**INTRODUCTION**

Steroids, primarily dexamethasone is currently the mainstay of treatment for COVID-19 patients with respiratory distress and organising pneumonia. Its role here is mainly as an anti-inflammatory. However, it is also responsible to unmask hormonal deficiencies such as Cranial Diabetes Insipidus.

RESULTS

A 43-year-old female was admitted for category 2 COVID-19 infection. She has been unwell prior to this with intermittent headaches, abdominal pain and vomiting. During one of her admissions, brain MRI revealed she has a partial empty sella, however no hormonal work up was done. She has no history of postpartum haemorrhage. In this current admission, she required IV hydration for poor oral intake. She had no documented episodes of hypotension or hypoglycaemia. Due to progression to category 4 COVID-19, she was started on IV hydrocortisone 100 mg TDS which was subsequently switched to IV dexamethasone 6 mg OD. During her hospital stay, she developed severe hyponatremia with a highest sodium concentration of 165 mmol/L. Intake and output charting exhibited polyuria with urine output up to 3 L/day, serum osmolality of 346 mOsm/kg and urine osmolality of 86 mOsm/kg. She responded well to subcutaneous desmopressin with a reduction of sodium to 157mmol/L over 24 hours and an ability to concentrate her urine. In patients with pituitary dysfunction, with reduced glucocorticoid production, there is reduction in AVP dependent water diuresis; with steroid replacement, there may be an exaggerated response to AVP and hence, severe polyuria. Due to the lung involvement, patients with COVID-19 infection are usually maintained at an equal or slightly negative fluid balance which could have caused the acute worsening of hyponatremia.

CONCLUSION

We need to be attuned to fluid and electrolyte imbalance in patients with COVID-19 infection especially in those with pituitary dysfunction.

OP-A-12**PREVALENCE OF HYPOGONADISM AMONG MALE TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS IN PUSAT PERUBATAN UNIVERSITI KEBANGSAAN MALAYSIA**

<https://doi.org/10.15605/jafes.036.S12>

WH Kang,¹ M Siruhan,² VN Shree,² M Karupiah,² N Sukor,² NA Kamaruddin²

¹Department of Medicine, University Tunku Abdul Rahman, Kajang, Malaysia

²Pusat Perubatan Universiti Kebangsaan Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia

INTRODUCTION

Hypogonadism is prevalent among males with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The prevalence is varied due to different diagnostic criteria. The study aimed to determine the prevalence of hypogonadism among male Malaysian patients with T2DM and its associated factors.

METHODOLOGY

There was a total of 360 participants who fulfilled the inclusion criteria. Clinical data, socio-demographic parameters and morning fasting serum total testosterone level were taken. Patients with total testosterone of 8 to 12 nmol/L underwent retesting and assessment of symptoms using the Aging Male Symptoms (AMS) scale. Hypogonadism was defined as total testosterone <12 nmol/L and calculated free testosterone <0.255 nmol/L, in addition to AMS score >26.

RESULTS

The prevalence of hypogonadism was 17.5% (n=63), of which 55.6% had hypogonadotropic hypogonadism. There were significant differences in mean weight (p=0.001), body mass index (BMI) (p<0.001), waist circumference (p<0.001), serum triglycerides (p=0.04), serum high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (p=0.009) and serum alanine aminotransferase (p=0.046) between hypogonadotropic hypogonadal and normogonadal males. Hypogonadotropic hypogonadal males were significantly older (p=0.034). Increasing age [adjusted odds ratio (OR) 1.043, 95% confidence interval (CI): 1.003 to 1.085, p=0.035], higher BMI (adjusted OR 1.108, 95% CI: 1.045 to 1.174, p=0.001) and presence of coronary artery disease (adjusted OR 2.096, 95% CI 1.090 to 4.030, p=0.027) were associated with higher risk of developing clinical hypogonadism, while high HDL-C level was protective (adjusted OR 0.224, 95% CI 0.057 to 0.885, p<0.001).

CONCLUSION

The prevalence of hypogonadism in our cohort was 17.5%. Hypogonadotropic hypogonadism was seen in 44%, warranting further research. Older T2DM males with more severe metabolic syndrome (high BMI and low HDL-C level) with coronary artery disease have higher risk of developing hypogonadism, regardless of diabetes duration or glycaemic control.