

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas



**EFEITO DO HIPERINSULINISMO NO COMPROMETIMENTO AUDITIVO
NEUROSENSORIAL NA DOENÇA DE MÉNIÈRE: UM ESTUDO DE
COORTE**

JOEL LAVINSKY

Orientador: Prof. Dr. Luiz Lavinsky

Dissertação de Mestrado

2012

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas



**EFEITO DO HIPERINSULINISMO NO COMPROMETIMENTO AUDITIVO
NEUROSENSORIAL NA DOENÇA DE MÉNIÈRE: UM ESTUDO DE
COORTE**

JOEL LAVINSKY

Orientador: Prof. Dr. Luiz Lavinsky

Dissertação de Mestrado

2012

Lavinsky, Joel

EFEITO DO HIPERINSULINISMO NO COMPROMETIMENTO
AUDITIVO NEUROSENSORIAL NA DOENÇA DE MÉNIÈRE: UM
ESTUDO DE COORTE / Joel Lavinsky. -- 2012.

100 f.

Orientador: Luiz Lavinsky.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Doença de Ménière. 2. Hiperinsulinismo. 3.
Distúrbios Metabólicos. I. Lavinsky, Luiz , orient.
II. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, minhas referências e orientadores da minha formação como indivíduo e profissional. São exemplos e responsáveis pelo meu desenvolvimento em todas as esferas.

À minha amada Lísia, pelo apoio incondicional e carinho pleno.

Às minhas irmãs, por participarem intensamente das diversas etapas da minha vida.

Aos tios, primos e cunhados, por serem responsáveis pela formação de uma família caracterizada por princípios e valores éticos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Lavinsky, modelo de médico, pesquisador e professor. Referência sólida da minha formação acadêmica e profissional.

Aos professores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e médicos contratados do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), por contribuírem na minha formação médica.

Aos professores e médicos do Serviço de Otorrinolaringologia do Complexo Hospitalar da Santa Casa e da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), por contribuírem na minha formação como otorrinolaringologista.

Aos bolsistas e residentes do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA, por participarem na assistência aos pacientes do Ambulatório de Pesquisa em Doença de Ménière.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pelo apoio financeiro à pesquisa.

SUMÁRIO

1	LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	7
2	LISTA DE TABELAS	9
2.1	TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA	9
2.2	TABELAS REFERENTES AO ARTIGO EM LÍNGUA PORTUGUESA.....	9
3	LISTA DE FIGURAS	10
3.1	FIGURAS REFERENTES AO ARTIGO EM LÍNGUA PORTUGUESA.....	10
4	INTRODUÇÃO.....	11
5	REVISÃO DE LITERATURA	13
5.1	DOENÇA DE MÉNIÈRE	13
5.1.1	Aspectos históricos	13
5.1.2	Definição.....	14
5.1.3	Epidemiologia	15
5.1.4	Fisiopatogenia	16
5.1.5	Aspectos clínicos e história natural	18
5.1.6	Critérios diagnósticos	20
5.1.7	Estadiamento.....	22
5.1.8	Exames audiovestibulares.....	23
5.1.9	Diagnóstico diferencial	24
5.1.10	Diagnóstico etiológico	25
5.2	DISTÚRBIOS METABÓLICOS E A ORELHA INTERNA.....	25
5.3	O HIPERINSULINISMO	26
5.3.1	O continuum do hiperinsulinismo.....	26
5.3.2	Diagnóstico de diabetes melito e intolerância à glicose	28

5.3.3	Diagnóstico de hiperinsulinismo e resistência à insulina	28
5.3.4	Mecanismo de ação do hiperinsulinismo na orelha interna	35
5.3.5	Prevalência do hiperinsulinismo nos distúrbios cocleovestibulares	37
5.3.6	Abordagem do hiperinsulinismo na doença de Ménière	39
5.4	OUTROS DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS À DOENÇA DE MÉNIÈRE	40
5.5	REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	43
6	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	50
7	OBJETIVO	51
7.1	OBJETIVO GERAL	51
7.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	51
8	ARTIGO EM LÍNGUA INGLESA	52
9	VERSÃO DO ARTIGO EM LÍNGUA PORTUGUESA	75
10	ANEXOS	101
10.1	PARECER E APROVAÇÃO DO GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (GGPG/HCPA)	101
10.2	FOLHA DE ROSTO NA PLATAFORMA BRASIL	103

1 LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

95%CI — 95% *confidence interval*

A1C — Glico-hemoglobina

AAO-HNS — *American Academy of Otolaryngology/Head and Neck Surgery*

ANCOVA — *Analysis of covariance*/Análise de covariância

ATL — Audiometria tonal liminar

ATP — Trifosfato de adenosina

dB — Decibél

DM — Doença de Ménière

DM2 — Diabetes melito

DMC — Distúrbio do metabolismo dos carboidratos

DMNID — Diabetes melito não insulino-dependente

DP — Desvio padrão

ECoG — Eletrococleografia

FTA — *Four-tone average*

G₀ — *Fasting glucose*/Glicose de jejum

GLUT1 — *Glucose Transporter 1*

HCPA — Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HDL — *High-density lipoprotein*

HOMA — *Homeostasis Model Assessment*

HOMA-beta — *Homeostasis Model Assessment* (células beta pancreáticas)

HOMA-IR — *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*

Hz — Hertz

I₀ — *Fasting insulin*/Insulina de jejum

IC95% — Intervalo de confiança de 95%

IR — *insulin resistance*

LDL — *Low-density lipoprotein*

MD — Ménière's disease

Ménière-like — Doenças com clínica semelhante à DM

MQT — Média quadritonal

OEA — Emissões otoacústicas

PTA — *Pure tone audiometry*

OR — *Odds ratio*

QIE — Quimioluminescência

QUICKI — *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*

r — *Pearson correlation coefficient*/Coeficiente de correlação de Pearson

RI — Resistência à insulina

RIE — Radioimunoensaio

SD — *Standard deviation*

SM — Síndrome de Ménière

SPSS — *Statistical Package for the Social Sciences*

STROBE — *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

T2DM — *Type 2 diabetes mellitus*

T4L — Tiroxina livre

TDG — Tolerância diminuída à glicose

TSH — Hormônio estimulador da tireoide

TTGO — Teste de tolerância oral à glicose

VEMP — Potenciais miogênicos evocados vestibulares

2 LISTA DE TABELAS

2.1 Tabelas da Revisão de Literatura

Tabela 1. Estadiamento audiométrico da DM segundo os critérios da AAO-HNS.

2.2 Tabelas referentes ao artigo em Língua Portuguesa

Tabela 1. Protocolo de investigação metabólica utilizado nos pacientes com Doença de Ménière (DM) e os critérios diagnósticos para resistência à insulina.

Tabela 2. Características da linha de base de acordo com o resultado da curva insulinêmica de 5 horas.

Tabela 3. Comparação dos limiares em frequências isoladas (Hz) e a média quadritonal (MQT) entre pacientes normoinsulinêmicos e hiperinsulinêmicos.

Tabela 4. Comparação da média quadritonal (MQT) entre pacientes com diagnóstico de resistência à insulina através de diferentes testes laboratoriais.

Tabela 5. Correlação entre os diferentes graus de hiperinsulinemia (critérios de Kraft) através da curva insulinêmica e os demais testes diagnósticos em homeostase (coeficiente de Pearson).

3 LISTA DE FIGURAS

3.1 Figuras referentes ao artigo em Língua Portuguesa

Figura 1. Desenho do estudo.

Figura 2. Proporção de pacientes normoinsulinêmicos e hiperinsulinêmicos nos diferentes estágios audiométricos (critérios da AAO-HNS: I < 25 dB; II, 26-40 dB; III, 41-70 dB; e IV > 70 dB). Distribuição linear e estatisticamente significativa ($p = 0,019$).

Figura 3. Chance de evolução para estágios III e IV (AAO-HNS) na presença de resistência à insulina (RI) através de diferentes métodos de avaliação laboratorial (G_0 = glicose de jejum; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; I_0 = insulina de jejum; QUICKI = Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).

4 INTRODUÇÃO

A doença de Ménière (DM) já foi descrita há mais de 150 anos¹, sendo ainda controversos sua fisiopatogenia, diagnóstico e tratamento. Em algumas situações, é possível identificar uma etiologia definida, sendo então denominada síndrome de Ménière (SM). Entre as etiologias, os distúrbios metabólicos são conhecidos como agentes participantes na patogênese, especialmente os distúrbios da homeostase da insulina e da glicose².

Distúrbios metabólicos, mesmo em estágios precoces, como a resistência à insulina (RI) e a consequente hiperinsulinemia, já poderiam repercutir em um comprometimento energético funcional da bomba de sódio/potássio ATPase na orelha interna. Sabe-se que a bomba sódio/potássio ATPase é a responsável pela manutenção da alta concentração de potássio e baixa de sódio na endolinfa, a exemplo do que acontece no espaço intracelular. A manutenção desse equilíbrio iônico ocorre com gasto de energia. Pacientes hiperinsulinêmicos, por exibirem comprometimento funcional da bomba sódio/potássio ATPase, podem apresentar aumento da concentração de sódio e diminuição de potássio no nível da endolinfa, com consequente aumento da pressão osmótica a esse nível, resultando em hidropsia endolinfática.

Foram demonstradas, por Angeli et al.³, as alterações dos potenciais evocados auditivos por eletrococleografia (ECoG) durante o hiperinsulinismo agudo induzido, em um estudo utilizando um modelo animal (ovelha). Houve progressiva supressão da amplitude do potencial de ação quando comparado ao grupo controle ($p = 0,001$). Já Maia et al.⁴ avaliaram, através da monitorização das emissões otoacústicas (OEA), o registro dos limiares dos produtos de distorção em estudo com delineamento semelhante. Houve diminuição estatisticamente significativa nos limiares dos produtos

de distorção no grupo intervenção ($p < 0,001$). Ambos os estudos são parte da mesma linha de pesquisa dessa investigação.

A hiperinsulinemia é consequência de um distúrbio metabólico, a RI, em que ocorre uma redução da resposta biológica da insulina em nível celular. A hiperinsulinemia representa a primeira etapa do processo que gera a hiperglicemia e o diabetes melito (DM2)⁵. Na presença de hiperinsulinemia isolada (hiperinsulinemia com euglicemia) já pode existir manifestação cocleovestibular⁶. Por isso, a identificação precoce desse distúrbio apresenta importância na prevenção do DM2 e também no manejo das doenças cocleovestibulares de etiologia metabólica.

Embora exista consenso sobre o diagnóstico laboratorial do DM2, é ainda controversa a forma de estabelecer o diagnóstico de RI. Existem diversos testes diagnósticos, sendo o padrão-ouro (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico) altamente complexo e impraticável em estudos populacionais⁷. Na prática clínica, o diagnóstico de RI pode ser realizado através do teste de tolerância oral à glicose (TTGO), sendo avaliada a resposta insulinêmica e glicêmica. Também são utilizados os valores basais da insulina e glicemia em jejum, porém apresentam baixa sensibilidade⁸. Existe uma tendência em estudos populacionais de utilizar modelos matemáticos, como o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) e o *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI), que utilizam esses valores em jejum na fórmula para traduzir a sensibilidade à insulina e a capacidade secretória das células beta do pâncreas.

Em séries de pacientes com diagnóstico de DM, foi demonstrada alteração na curva insulinêmica em 67,7%⁹ até 86%¹⁰ dos casos. Estudo prévio realizado por D'Avila e Lavinsky¹¹ identificou que 72% dos pacientes com DM apresentam algum grau de hiperinsulinismo.

Portanto, já existe evidência experimental de que alterações no metabolismo da insulina repercutem no potencial endococlear em modelos animais. Além disso, os estudos clínicos demonstram que a maioria dos pacientes com DM apresentam hiperinsulinismo. Entretanto, não existem estudos comparados que avaliem o impacto clínico do hiperinsulinismo na DM.

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Doença de Ménière

5.1.1 Aspectos históricos

A primeira descrição da DM foi realizada por Prosper Ménière em 1861. Seus primeiros artigos descreveram as crises vertiginosas como uma “apoplexia cerebral”, mas já indicava que a origem era labiríntica¹. Os artigos foram publicados no *Medical Journal of Paris*, sugerindo que o mecanismo seria similar à enxaqueca, sendo um vasoespasma na topografia da orelha interna.

Em experimentos com animais, Guild², em 1927, definiu o saco endolinfático como o local de fluxo da endolinfa. No mesmo ano, Portmann¹² descreveu a cirurgia do saco endolinfático. A demonstração da hidropsia endolinfática por histopatologia ocorreu inicialmente com Hallpike e Cairns¹³ em 1938 através de dois ossos temporais de pacientes que realizaram neurectomia vestibular e foram a óbito no pós-operatório.

Schuknecht⁵, em 1963, propôs a teoria da ruptura baseado nos seus estudos histológicos. Identificou áreas na membrana de Reissner em processo de cicatrização após ruptura. Sugeriu que isso ocorre em função do aumento de volume da endolinfa e que, posteriormente à ruptura da membrana de Reissner, haveria uma mistura da endolinfa com a perilinfa, as quais possuem diferentes gradientes iônicos⁵. A alta

concentração de potássio promoveria uma paralisia transitória da aferência vestibular até que ocorresse a cicatrização da membrana de Reissner e a restauração dos gradientes iônicos.

Em 1967, Kimura¹⁴, em experimento com animais, provocou hidropsia endolinfática após o bloqueio do saco e do ducto endolinfático.

5.1.2 Definição

O Committee on Hearing and Equilibrium da American Academy of Otolaryngology/Head and Neck Surgery (AAO-HNS) publicou, em 1995⁶, as diretrizes para diagnóstico e avaliação terapêutica da DM para uniformização da publicação dos resultados na literatura. A DM foi definida como um distúrbio clínico caracterizado como uma síndrome idiopática de hidropsia endolinfática. Somente é possível ser demonstrada com certeza após o óbito, através de estudos histopatológicos com ossos temporais⁶. Entretanto, com fins clínicos, a presença de hidropsia endolinfática pode ser inferida durante a vida através da presença da síndrome de hidropsia endolinfática.

Essa síndrome é definida pela presença de episódios recorrentes de vertigem espontânea, perda auditiva, plenitude aurial e zumbido. As diretrizes da AAO-HNS⁶ enfatizam a necessidade de zumbido e/ou plenitude aurial no ouvido afetado para o diagnóstico, especialmente para publicações sobre o tema.

Quando a síndrome é idiopática e não pode ser atribuída a alguma causa específica (por exemplo, sífilis, doença otológica imunomediada ou trauma cirúrgico), passa a ser conhecida como DM⁷.

A nomenclatura de “Ménière coclear” ou “Ménière vestibular” foi abandonada nas diretrizes da AAO-HNS de 1985⁸, pois não se demonstrou por evidência que essas entidades apresentavam a mesma fisiopatologia da DM e também pela dificuldade de

definição de critérios diagnósticos. Entretanto, essa diferenciação ainda se mantém na prática clínica diária.

Existe a forma de classificar⁹ em DM típica (presença completa dos sintomas clássicos) ou atípica, podendo apresentar somente sintomas cocleares ou vestibulares isoladamente. A forma atípica coclear contemplaria a hipoacusia neurossensorial flutuante associada à plenitude aural, na ausência de sintomas vestibulares. A forma atípica vestibular é caracterizada pelas crises vertiginosas com plenitude uni ou bilateral na ausência de sintomas cocleares.

5.1.3 Epidemiologia

Embora a DM tenha sido identificada há mais de 150 anos¹, a epidemiologia dessa entidade clínica não está bem definida. As taxas de prevalência variam amplamente, desde 3,5:100.000 até 513:100.000¹⁰. Essa variação se deve, provavelmente, a diferenças metodológicas, mudanças nos critérios diagnósticos ao longo das décadas, dificuldade na diferenciação de condições com clínica semelhante (como a enxaqueca vestibular) e diferenças étnicas entre as populações¹⁵. Inclusive se acredita que houve um aumento na prevalência nas últimas décadas em função do maior estresse da vida moderna e dos hábitos alimentares¹⁶.

O primeiro estudo de prevalência foi realizado por Cawthorne e Hewlett em 1954¹⁷, que avaliou os registros de oito médicos generalistas na Inglaterra, correspondendo a uma população de 27.365 indivíduos. A prevalência demonstrada foi de 157 por 100.000 habitantes. De 1973 a 1985, Celestino e Ralli¹⁸ avaliaram uma população de 103.797 indivíduos seguindo as diretrizes da AAO-HNS de 1972¹⁹, sendo demonstrada uma prevalência de 8,2 a cada 100.000 habitantes.

O primeiro estudo de prevalência foi realizado por Wladislavosky-Waserman et al.²⁰ nos Estados Unidos, de 1953 a 1980, sendo avaliados 40.000 habitantes. A prevalência estimada foi de 218 em cada 100.000 habitantes. Dois estudos^{15, 21} de prevalência recentes utilizaram os critérios da AAO-HNS de 1995⁶; um foi realizado na Finlândia²¹, com 5.000 indivíduos, e demonstrou uma prevalência de 513 a cada 100.000; outro foi realizado na Alemanha¹⁵ e apresentou 120 casos por 100.000 indivíduos. O mais recente estudo foi publicado nos Estados Unidos em 2010²², sendo um banco de dados dos planos de saúde envolvendo 60 milhões de americanos entre 2005-2007. A prevalência estimada foi de 190 a cada 100.000 habitantes.

A predominância do sexo varia entre as séries¹⁰. Wladislavosky-Waserman et al.²⁰ apresentaram uma proporção geral feminino/masculino de 1,57:1, porém sem demonstração de diferença estatisticamente significativa. Estudos recentes realizados no Japão demonstraram uma mínima preponderância masculina²³. Entretanto, Havia et al.²¹ encontraram uma proporção feminino/masculino de 4,3:1 em casos de DM na Finlândia.

A DM costuma se apresentar na idade adulta, sendo iniciada entre a quarta e a sétima década de vida²³. Como toda doença crônica não letal, a prevalência aumenta com a idade¹⁰. Em menores de 18 anos, a prevalência estimada é de 9:100.000. Já em maiores de 65 anos, a prevalência seria de 440:100.000²² nos Estados Unidos. O pico da prevalência está entre 61 e 70 anos, sendo estimado em 1.709:100.000, seguido por um declínio para 1.064:100.000 após os 70 anos de idade²¹.

5.1.4 Fisiopatogenia

As teorias são diversas e conflitantes. Schuknecht⁵ propôs que as rupturas na membrana labiríntica poderiam explicar todos os sintomas do ponto de vista químico e físico. A mistura da endolinfa (rica em potássio) nos espaços perilinfáticos poderia

explicar os episódios de crises vertiginosas associados à hipoacusia. Também ocorre um efeito tóxico da endolinfa sobre as estruturas neurais e sensoriais no espaço perilinfático. Na medida em que ocorre uma restauração do equilíbrio iônico, há um alívio dos sintomas. O colapso subsequente das membranas facilitaria a cicatrização, predispondo à recorrência⁵. Essa teoria permaneceu como a explicação mais razoável por muitas décadas, sendo complementada com o conceito de que um bloqueio de fluxo através do ducto endolinfático poderia ser responsável pela hidropsia endolinfática²⁴.

O comprometimento crônico, a longo prazo, da função vestibular e coclear ocorreria em função da exposição crônica das células ciliadas a altas concentrações tóxicas de uma perilinfa rica em potássio⁷.

Diversos estudos têm discutido o papel da hidropsia endolinfática na fisiopatologia da DM. Estudos em animais em que foi induzida hidropsia endolinfática não produziram as características clínicas da DM¹⁴. Em estudo histológico, duplo-cego, com ossos temporais de pacientes com e sem DM, foi avaliada a hidropsia endolinfática no *postmortem*. Todos os pacientes com clínica de DM durante a vida apresentaram hidropsia endolinfática do ponto de vista histopatológico. Entretanto, também foram demonstradas alterações hidrópicas em pacientes que não apresentavam história clínica de DM²⁵.

Além da distensão das estruturas do espaço endolinfático coclear, outras estruturas podem ser afetadas com a hidropsia, como o sáculo, o utrículo e a ampola dos canais semicirculares. O grau de distensão parece variar em função do grau de complacência das membranas, sendo maior no sáculo (mais frágil) e menor nos canais semicirculares (maior resistência)²⁶.

Paparella²⁷ demonstrou através de histopatologia que a maioria dos ossos temporais apresentavam hidropsia coclear como manifestação mais frequente.

Inicialmente, distensão do espaço endolinfático afeta porção apical da cóclea, e posteriormente, com a progressão da hidropsia, há envolvimento da porção basal com progressiva redução do espaço perilinfático na escala vestibular.

Estudos de histopatologia de pacientes com história clássica de DM com hipoacusia neurossensorial severa demonstraram redução de células ciliadas e também no nível do gânglio espiral, especialmente na região apical da cóclea. Isso explica o fato de a hipoacusia na DM envolver mais frequentemente as baixas frequências⁵.

5.1.5 Aspectos clínicos e história natural

A tríade clássica dos sintomas da DM incluem queixas vestibulares, auditivas e de plenitude auricular. Frequentemente, a tríade ocorre de forma combinada, porém, em muitos pacientes, sintomas auditivos ou vestibulares ocorrem de forma isolada no início do quadro⁹, antes do desenvolvimento da síndrome completa. Dessa forma, o zumbido e a hipoacusia flutuante podem estar presentes anos antes da primeira crise vertiginosa em até 40% dos pacientes²⁸.

A queixa de vertigem está presente em 96% dos pacientes²⁹. Além disso, os sintomas cocleares como o de hipoacusia (87,7%), zumbido (91,1%), algiacusia (56%) e diplacusia (43,6%) são também queixas frequentes nos pacientes com DM. A plenitude auricular está presente em 75% dos pacientes, podendo ocorrer no intervalo, durante ou logo antes do início das crises vertiginosas.

Vertigem é conceituada como a sensação de movimento quando não está ocorrendo movimento rotatório em relação ao centro de gravidade. A crise vertiginosa típica da DM é espontânea, durando pelo menos 20 minutos (frequentemente com duração de horas), sendo frequentemente debilitante e acompanhada por desequilíbrio, que pode ter duração de vários dias. Frequentemente, apresenta náusea e pode também

apresentar vômitos. Não há perda de consciência. Durante as crises, o nistagmo horizontal ou horizonte-rotatório pode estar presente. Embora o mesmo paciente com DM possa apresentar diferentes formas de vertigem, as diretrizes da AAO-HNS⁶ definem o diagnóstico de DM através de pelo menos dois episódios com no mínimo 20 minutos de duração.

Certamente, os sintomas vestibulares são os mais debilitantes na qualidade de vida. As crises vertiginosas podem apresentar aura coclear em 1/3 dos pacientes³⁰, como zumbido, plenitude aurial e hipoacusia flutuante.

Diversos estudos³⁰ demonstram uma evolução benigna das crises vertiginosas em longo prazo, apresentando melhora ou resolução completa das crises. Existe um platô de estabilização ou diminuição das crises vertiginosas a partir do nono ano do início dos sintomas.

Os *drop attacks* (crises de Tumarkin) podem ocorrer com ou sem quedas, mas não há perda de consciência. Esses episódios são relatados por até 72% dos pacientes, especialmente nas fases tardias da DM³¹.

A hipoacusia é neurosensorial e flutuante (em qualquer frequência de pelo menos 15 dB), especialmente durante as crises vertiginosas. Inicia³² acometendo as frequências baixas (padrão audiométrico ascendente), e há uma progressão com acometimento das frequências agudas (padrão audiométrico em “pico” ou “U invertido”). Em estágios mais avançados, há progressão da perda auditiva em todas as frequências (padrão audiométrico “plano”).

Em uma grande série de casos, Paparella e Djalilian²⁴ identificaram a prevalência dos sintomas cocleares na DM, como de hipoacusia (87,7%) e zumbido (91,1%). Algiacusia (56%) e diplacusia (43,6%) são também queixas frequentes nos pacientes com DM. A plenitude aurial está presente em 74,1%. Paparella et al.

demonstraram³² também que o padrão audiométrico mais encontrado é o em forma de “pico” (comprometimento das baixas e altas frequências com preservação das frequências médias) em até 50% dos pacientes.

O maior comprometimento da função auditiva e vestibular ocorre nos primeiros anos da doença. A maioria dos estudos que avaliou os pacientes com DM em longo prazo³³ identificou que após 5-10 anos do início do quadro há uma estabilização da perda auditiva em limiares de 50-60 dB em até 80% dos pacientes³⁴.

Existe uma evidente correlação da progressão do dano coclear e vestibular. A evolução da perda auditiva tende a progredir de acordo com a duração dos sintomas vestibulares³⁰.

5.1.6 Critérios diagnósticos

A AAO-HNS já publicou três diretrizes, em 1972¹⁹, 1985⁸ e 1995⁶, com objetivo de padronizar o diagnóstico da DM para uma universalização e comparação dos resultados publicados na literatura sobre o tema, além de recomendações e ferramentas para avaliação dos resultados das diferentes opções terapêuticas.

A definição da DM ocorre com a presença dos seguintes sintomas⁶: crises vertiginosas recorrentes e espontâneas (pelo menos dois episódios com uma duração mínima de 20 minutos), hipoacusia, plenitude aurial e zumbido. Zumbido e/ou plenitude aurial no ouvido afetado devem estar presentes para a definição do diagnóstico.

É importante a documentação audiométrica da hipoacusia no ouvido comprometido em pelo menos uma ocasião⁶. A flutuação não é essencial para o diagnóstico. A definição de flutuação auditiva é uma diferença de pelo menos 10 dB na média quadritonal (MQT) em 500, 1.000, 2.000 e 3.000 Hz ou 15% no índice de reconhecimento de fala.

A hipoacusia na DM pode apresentar quatro diferentes formas:

1. Média aritmética quadritonal dos limiares em 250, 500 e 1.000 Hz, pelo menos 15 dB superior à média em 1.000, 2.000 e 3.000 Hz.
2. DM unilateral: média quadritonal dos limiares de 500, 1.000, 2.000 e 3.000 Hz, pelo menos 20 dB pior que no ouvido contralateral.
3. DM bilateral: média quadritonal dos limiares de 500, 1.000, 2.000 e 3.000 Hz, pelo menos 25 dB superior no ouvido em estudo.
4. Padrão audiométrico compatível com DM através do critério individual do investigador.

As diretrizes da AAO-HNS⁶ criaram uma escala que determina o grau de certeza no diagnóstico da DM, classificado em quatro grupos:

1. Diagnóstico de “**certeza**”: confirmação histopatológica com clínica de DM “definida”.
2. Diagnóstico “**definido**”: pelo menos dois episódios de vertigem espontânea com duração mínima de 20 minutos, documentação audiométrica de hipoacusia em qualquer ocasião e plenitude e/ou zumbido no ouvido afetado.
3. Diagnóstico “**provável**”: um episódio de vertigem espontânea com duração mínima de 20 minutos, documentação audiométrica de hipoacusia em qualquer ocasião e plenitude e/ou zumbido no ouvido afetado.
4. Diagnóstico “**possível**”: episódio de vertigem espontânea com duração mínima de 20 minutos sem hipoacusia documentada ou hipoacusia neurosensorial flutuante ou fixa com desequilíbrio (sem crises vertiginosas).

5.1.7 Estadiamento

O estadiamento da gravidade da DM pode ser subjetivo, especialmente com relação à gravidade dos sintomas vestibulares, plenitude aural e zumbido⁶. Dessa forma, as diretrizes da AAO-HNS recomendam o uso dos limiares auditivos como forma de estadiamento, especialmente para análise dos resultados. Somente pode ser aplicado aos casos com diagnóstico de certeza ou definido. É utilizada a média quadritonal aritmética dos limiares auditivos nas frequências de 500, 1.000, 2.000 e 3.000 Hz da audiometria tonal liminar (ATL) com maior comprometimento num intervalo de 6 meses. Em casos bilaterais, é recomendado o limiar no ouvido mais afetado. É classificada em quatro graus:

Tabela 1. Estadiamento audiométrico da DM segundo os critérios da AAO-HNS (1995).

Estágios de DM (AAO-HNS, 1995)	MQT (dB) 0,5-3kHz
Estágio I	< 25
Estágio II	26-40
Estágio III	41-70
Estágio IV	> 70

É recomendado pelas diretrizes da AAO-HNS⁶ um acompanhamento de pelo menos 2 anos para publicação dos resultados. Considera-se ideal um intervalo de 4 anos. Exceto pela audiometria, não estão contemplados para estadiamento da gravidade outros exames complementares – ECoG, potenciais miogênicos evocados vestibulares

(VEMP), glicerol, otoemissões e provas calóricas –, pois não há padronização universal e disponibilidade em todos os centros.

5.1.8 Exames audiovestibulares

O diagnóstico histológico é o padrão-ouro para DM. Dessa forma, não existe forma de confirmar o diagnóstico *premortem*. Portanto, o diagnóstico de DM é a clínica compatível⁶, complementada com algumas ferramentas que podem aumentar a precisão diagnóstica e auxiliar na definição terapêutica³⁵.

A apresentação audiométrica é variável, sendo frequentemente identificada uma hipoacusia neurossensorial com diversas configurações. Além disso, pode apresentar uma hipoacusia condutiva ou mista nos estágios precoces da doença. Os estágios iniciais da doença podem estar associados à hipoacusia neurossensorial em baixas frequências, acompanhada de recrutamento auditivo e redução na discriminação. Frequentemente, pode se verificar um padrão audiométrico em “pico” em 2 kHz nesses pacientes³².

Em 1966, Klockhoff e Lindblom³⁶ realizaram o primeiro teste de desidratação em que é utilizado o glicerol, um potente diurético. O paciente permanece em jejum de 3 horas. Inicialmente, é realizada uma audiometria na linha de base. Aproximadamente 100 gramas (ou 1,5 g/kg) de glicerol a 95% (misturado com uma mesma quantidade de água ou suco de frutas) são oferecidos ao paciente. Audiometrias sequenciais a cada 60 minutos são realizadas por 4 horas. Os critérios de positividade do teste são variáveis na literatura, sendo mais comumente considerado positivo quando existe uma melhora de pelo menos 10 dB nos limiares de tons puros em pelo menos duas frequências (250 a 2.000 Hz) ou melhora de pelo 10% nos escores de discriminação da fala³⁰.

A literatura apresenta resultados de sensibilidade e especificidade da audiometria com glicerol variando entre 47 e 60%³⁷. Alguns autores sugerem³⁸ que o exame pode apresentar resultado negativo no início e no final da doença.

As provas vestibulares (eletro ou videonistagmografia com provas calóricas) apresentam resultados variáveis e são inespecíficas para DM. O achado importante é a hipofunção vestibular unilateral³⁹ identificada através das provas calóricas, o que pode ser auxiliar na identificação do ouvido acometido.

A ECoG é um estudo eletrofisiológico que avalia a forma e o padrão dos potenciais elétricos evocados na orelha interna por estimulação auditiva. Na DM, existe um achado característico de aumento da amplitude do potencial de somação em relação à amplitude do potencial de ação. Os protocolos de aplicação são controversos, com valores de sensibilidade e especificidade variáveis³⁷. Esse teste pode ser sensibilizado com o uso do glicerol.

Existem outras diversas ferramentas no arsenal diagnóstico da DM que buscam aumentar a sensibilidade e especificidade dos testes para DM. Entre eles, estão os VEMP, OEA por produtos de distorção (nos estágios iniciais) e testes de autorrotação vestibular³⁵.

5.1.9 Diagnóstico diferencial

Diversas doenças podem apresentar características clínicas semelhantes, especialmente aspectos atípicos da DM (somente coclear ou vestibular). Essas outras entidades clínicas são conhecidas como “Ménière-like” e podem ser de origem central ou periférica. Dessa forma, essas entidades devem ser excluídas antes da definição diagnóstica de DM³⁸.

As doenças centrais que podem ser consideradas formas *Ménière-like* são o neuroma do acústico, esclerose múltipla, alça vascular, vasculopatias, malformação de Arnold-Chiari e neurosífilis. As causas periféricas são a vertigem posicional paroxística benigna, labirintite, doença otológica imunomediada e fístula perilinfática, otosclerose, enxaqueca vestibular e as labirintopatias metabólicas³⁸.

Dessa forma, a DM é um diagnóstico de exclusão. Essas entidades devem ser sempre investigadas, especialmente no paciente com sintomas atípicos de DM.

5.1.10 Diagnóstico etiológico

Frequentemente, a DM apresenta alguma etiologia provável e, quando identificada a doença de base, passa a ser denominada SM. O mesmo paciente pode apresentar mais de uma etiologia causando hidropsia endolinfática. A investigação das potenciais etiologias é fundamental, já que pode direcionar a abordagem terapêutica³³.

Entre as mais frequentes estão a alergia, sífilis, alterações genéticas, otite média crônica, hiperinsulinismo e/ou hiperglicemia, hipotireoidismo, dislipidemia, trauma, otosclerose e enxaqueca³³.

5.2 Distúrbios metabólicos e a orelha interna

A relação entre surdez neurosensorial e diabetes foi primariamente descrita por Jordao em 1857⁴⁰, e em 1961, Jorgensen⁴¹ demonstrou com histologia a associação do diabetes com as labirintopatias. A relação do hipotireoidismo com a hipoacusia já está descrita desde o século XIII. Em 1957, Permin e Poulsen⁴² encontraram associação do hipertireoidismo com hipoacusia flutuante e vertigem. A relação da hiperlipidemia com disfunção na orelha interna foi inicialmente descrito em 1975 por Spencer⁴³.

5.3 O hiperinsulinismo

Os distúrbios metabólicos já estão consagrados como responsáveis por vários distúrbios do equilíbrio originado no sistema vestibular. São etiologias frequentemente relacionadas à DM. As mais amplamente aceitas são as disfunções metabólicas dos carboidratos (diabetes, hipoglicemia reativa e hiperinsulinemia), tireoidopatias, dislipidemias e as variações hormonais femininas⁴⁴.

5.3.1 O *continuum* do hiperinsulinismo

O processo fisiopatológico inclui três diferentes estágios clínicos, cada qual com suas particularidades⁴⁵, sendo espectros diferentes de um mesmo processo de perturbação metabólica, um *continuum* das seguintes alterações fisiopatogênicas:

- **Hiperinsulinemia isolada ou hiperinsulinemia com euglicemia:** representa a etapa mais precoce dos DMC. Pode preceder o desenvolvimento do DM2 em vários anos, sendo considerado o diabetes *in situ* ou oculto⁴⁵. A glicemia de jejum e o teste de tolerância a glicose podem estar normais. Nesse momento, já podem ocorrer manifestações otoneurológicas de forma isolada⁴⁶.
- **Hiperinsulinemia com tolerância diminuída à glicose:** representa a etapa intermediária entre a anterior e o DM2 propriamente dito. É também conhecida como tolerância diminuída à glicose (TDG) ou intolerância à glicose.
- **Hiperinsulinemia com hiperglicemia:** representa o DM2 propriamente dito. Nesse momento, já existe ampla repercussão sistêmica.

Alguns autores⁴⁷ têm sugerido a existência de um quarto tipo de distúrbio metabólico dos carboidratos, caracterizado pela associação de hiperinsulinismo à hipoglicemia reacional, o qual desenvolver-se-ia antes da ocorrência de TDG. Pode

apresentar sintomas otológicos e manifestações de neuroglicopenia próprias dos quadros hipoglicêmicos (fraqueza, cefaleia, tontura não rotatória).

O critério diagnóstico⁴⁷ de hipoglicemia reacional é a ocorrência de um ou mais valores, à curva glicêmica, iguais ou inferiores a 55 mg/dL. Em pacientes que exibem picos significativos de hiperglicemia à curva glicêmica (> 175 mg/dL), deve-se valorizar não apenas o valor da glicemia em cada ponto, mas também a progressão de queda dos níveis glicêmicos. Nesses pacientes, uma progressão de queda dos valores glicêmicos superior a 1 mg/dL/minuto (diferença > 60 mg/dL entre duas coletas consecutivas) deve ser considerada como hipoglicemia reacional.

Entende-se que a hiperinsulinemia precede a hiperglicemia. Dessa forma, a hiperglicemia, especialmente a de jejum, será um marcador tardio no processo, sendo a RI o marcador mais precoce. Acredita-se que a hiperinsulinemia preceda o desenvolvimento do DMNID em vários anos, representando, assim, pontos extremos de um *continuum* de alteração na homeostase dos carboidratos⁴⁸.

A hiperinsulinemia é consequência de um distúrbio metabólico denominado RI em que ocorre redução da resposta biológica da insulina em nível celular. As diferentes formas de DMC podem comprometer a orelha interna pelos mesmos mecanismos fisiopatogênicos, com algumas particularidades na dependência do grau de comprometimento⁴⁵.

A manutenção da glicemia normal depende principalmente da capacidade funcional das células betapancreáticas em secretar insulina e da sensibilidade tecidual à ação da insulina. A disfunção das células beta e a resistência insulínica são anormalidades metabólicas inter-relacionadas na patogênese do DM2⁴⁹.

A RI caracteriza-se por falhas das células-alvo em responder aos níveis normais de insulina circulantes, resultando hiperinsulinemia compensatória na tentativa de se

obter uma resposta fisiológica adequada. As evidências recentes apontam a RI como um fator preditor independente de DM2⁵⁰.

5.3.2 Diagnóstico de diabetes melito e intolerância à glicose

A American Diabetes Association⁵¹, em 2011, publicou suas diretrizes para o diagnóstico do DM2 e pré-diabetes. A definição utilizada indica o diagnóstico através de:

- Glicemia plasmática de jejum maior ou igual a 126 mg/dL (em mais de uma ocasião);
- Glico-hemoglobina (A1C) maior ou igual a 6,5%;
- Glicose plasmática maior ou igual a 200 mg/dL no teste de tolerância a glicose com sobrecarga de 75 gramas de glicose após 2 horas;
- Sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica com glicemia plasmática ocasional maior ou igual a 200 mg/dL.

A mesma diretriz⁵¹ definiu os critérios para diagnóstico de intolerância à glicose/pré-diabetes:

- Glicemia plasmática de 100-125 mg/dL;
- Glicose plasmática entre 140-199 mg/dL no teste de tolerância a glicose com sobrecarga de 75 gramas de glicose após 2 horas;
- Glico-hemoglobina (A1C) entre 5,7-6,4%.

Os critérios diagnósticos para DM2 e intolerância à glicose indicam estágios avançados em que já se demonstra alteração glicêmica, ou seja, um estágio posterior a fase inicial de hiperinsulinemia com euglicemia.

5.3.3 Diagnóstico de hiperinsulinismo e resistência à insulina

Em populações normais, a RI ocorre em 20 a 25% dos indivíduos⁴⁵. Em função dessa alta prevalência e da associação entre RI, hiperinsulinemia e aterosclerose, existe um crescente no desenvolvimento de técnicas para acessar a sensibilidade. Enquanto que para o diagnóstico de DM2 existe um consenso na literatura, o diagnóstico clínico da RI é controverso.

O radioimunoensaio (RIE) desenvolvido por Yalow & Berson em 1960 possibilitou a mensuração de hormônios, sendo o primeiro deles a insulina. A partir dessa técnica, vários métodos de estimativa dos efeitos fisiológicos da insulina foram desenvolvidos⁵².

A técnica do *clamp*⁵³ permite avaliar a sensibilidade tecidual à insulina no músculo e no fígado, bem como examinar a resposta da célula beta à glicose em situações de constância de glicemia e insulinemia. Existe o *clamp* hiperglicêmico que permite examinar a resposta secretória de insulina à glicose e quantificar o consumo do organismo como um todo sob condições constantes de hiperglicemia. Também existe o *clamp* euglicêmico que permite a mensuração da captação total de glicose em resposta a uma hiperinsulinemia fixa.

A variante euglicêmica hiperinsulinêmica constitui o padrão-ouro para avaliação da ação da insulina segundo consenso da American Diabetes Association⁵¹. A determinação da sensibilidade à insulina pelo *clamp* é baseada no conceito de que em condições constantes nos níveis de glicemia e hiperinsulinemia, uma quantidade de glicose consumida pelos tecidos seria igual à quantidade de glicose infundida durante um teste no qual a glicemia é mantida dentro de limites constantes e normais. O teste pressupõe a completa supressão da produção hepática de glicose, que também pode ser quantificada independentemente pela infusão concomitante da glicose marcada radioativamente.

Em uma veia periférica, a insulina é infundida a 10-120 mU/min. Para compensar a infusão de insulina, glicose a 20% é injectada para manter a glicemia entre 5 e 5,5 mmol/l. A taxa de infusão de glicose é determinada pela verificação da glicemia a cada 5 a 10 minutos. Infusões de baixa dose de insulina são mais úteis para avaliar a resposta hepática, ao passo que infusões de altas doses de insulina são úteis para avaliar a ação da insulina na periferia (ou seja, músculo e gordura).

A taxa de infusão de glicose durante os últimos 30 minutos do teste determina a sensibilidade à insulina. Se os níveis elevados (7,5 mg/min ou superior) são necessários, o paciente é insulino-sensível. Níveis muito baixos (4,0 mg/min ou menos) indicam que o corpo é resistente à ação da insulina. Níveis entre 4,0 e 7,5 mg/min sugerem "tolerância diminuída à glicose", um sinal precoce de resistência à insulina.

Entretanto, o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é altamente complexo, pouco prático e de alto custo. Dessa forma, não seria interessante em estudos clínicos com grandes populações. Portanto, tem se estudado formas diversas de avaliação da RI através de métodos mais práticos em estudos populacionais e na prática diária.

A insulinemia de jejum é uma forma simples de avaliação da sensibilidade à insulina no organismo como um todo. Em indivíduos resistentes à insulina, as concentrações plasmáticas de jejum estão elevadas e correlacionam com a intensidade da RI determinada pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, sendo este considerado o padrão-ouro para avaliação da RI⁵³. A insulina de jejum fornece uma boa avaliação da sensibilidade hepática à insulina. Entretanto, não é informativa quando utilizada em diabéticos, já que, se reduzida, poderá não estar indicando uma baixa RI, mas sim uma falência na função da célula beta pancreática.

Matthews et al.⁴⁶ desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulina em jejum. Esse

método foi chamado de Homeostasis Model Assessment (HOMA) e dele se extraem dois índices, HOMA-IR e HOMA-beta, que visam traduzir a sensibilidade à insulina (RI) e a capacidade secretória (função) das células beta. O modelo prediz uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina através das seguintes equações:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicemia (mMol)} \times \text{insulina (uU/mL)} \div 22,5$$

$$\text{HOMA-IR} = 20 \times \text{insulina} \div (\text{glicemia} - 3,5)$$

Foi identificada uma correlação fortemente positiva e altamente significativa da RI avaliada pelo HOMA-IR e pelo *clamp* ($r = 0,88$, $p < 0,001$). Esse método apresenta algumas críticas, como a relacionada à estimativa de um índice com parâmetros exclusivos de jejum (a captação da glicose ocorre principalmente em tecidos independentes da ação da insulina), dúvida quanto à proporcionalidade entre a insulinemia e o grau de RI e também assume a sensibilidade à insulina para o corpo total (como se a RI fosse a mesma no fígado e nos tecidos periféricos).

O HOMA tem se mostrado uma valiosa alternativa às técnicas mais sofisticadas e trabalhosas na avaliação da RI em humanos. Tem se mostrado adequado para estudos em larga escala, quando somente os dados de jejum estão disponíveis. No Brazilian Metabolic Syndrome Study⁴⁷, encontramos o valor de corte para o diagnóstico da RI quando o HOMA-IR for maior que 2,71.

Outro modelo matemático semelhante ao HOMA é o QUICKI, o qual também se baseia na homeostasia, considerando uma relação entre insulina e glicemia no estado de jejum. Este método⁵⁴ foi deduzido a partir de dados obtidos em estudos com *clamp* e teste de tolerância endovenosa à insulina, a partir dos quais os autores obtiveram ótimas correlações de seus índices com os valores de glicemia e insulina no jejum⁴⁹. Os valores das duas variáveis sofrem uma transformação logarítmica para normalizar a grande

variabilidade dos valores, principalmente da insulina, permitindo a obtenção de um índice de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{QUICKI} = 1 \div (\log \text{ insulina} + \log \text{ glicemia})$$

A obtenção desse índice confirma a tendência universal na busca de um método simples e passível de ser utilizado em estudos populacionais e prático na atividade clínica. Valores inferiores a 0,333⁵⁵ são considerados compatíveis com a RI com alta correlação com o *clamp* ($r = 0,64$).

Os TTGO foram os primeiros testes para avaliar a sensibilidade à insulina. Existem várias estratégias para a realização desses testes⁵³.

O TTGO mais amplamente realizado envolve a ingestão oral de 75 gramas de glicose, com determinações da glicose e insulina a cada 15 ou 30 minutos durante 2 ou 3 horas. A razão entre glicemia e insulinemia em termos absolutos ou considerando o incremento sobre o basal é calculada para cada ponto da curva e também para toda a curva (área sobre a curva). Quanto menor o incremento na glicose por unidade de insulina, mais sensível será o indivíduo testado.

O TTGO é intrinsecamente pouco reprodutível, com variações chegando entre 25 e 30%. A absorção de glicose pelo trato digestivo varia entre indivíduos normais. Além disso, a própria sobrecarga de glicose pode induzir graus variados de supressão na produção hepática de glicose, dificultando estimar com precisão o consumo de glicose induzido pela insulina.

O diagnóstico pode ser realizado através da curva glicoinsulinêmica de 5 horas com sobrecarga oral de 100 gramas de glicose. Esse estudo da RI é amplamente utilizado por otoneurologistas para avaliação de pacientes com doenças cocleovestibulares⁵⁶. Os padrões de anormalidades nas curvas de insulina plasmática foram propostos por Kraft⁴⁸ a partir da avaliação de 3.650 indivíduos submetidos à

sobrecarga oral de glicose. Os padrões normais e patológicos de insulinemia (critérios de Kraft) pelo método de RIE⁴⁸ são:

Tipo I – Normal

1. Valor em jejum: 0 a 25 mU/L
2. Pico entre 30 e 60 minutos (não importa o valor do pico)
3. Valor em 120 minutos até 50 mU/L
4. Soma dos valores de 120 a 180 minutos até 60 mU/L
5. Valores entre 240 e 300 minutos na faixa do jejum

Tipo II – Pico normal, retorno lento

IIA: Pico entre 30 e 60 minutos, soma dos valores de 120 e 180 minutos > 60 e < 100 mU/L: limítrofe

IIB: Pico entre 30 e 60 minutos, soma dos valores de 120 e 180 minutos > 100 mU/L: anormal

Tipo IIIA – Pico em 120 minutos

Tipo IIIB – Pico em 180 minutos

Tipo IV – Valor em jejum maior que 50 mU/L

Tipo V – Curva insulinopênica – todos valores menores que 30 mU/L

Pacientes com curvas insulinêmicas dos tipos II e III exibem maior risco de desenvolver DM2. A curva tipo IV é característica do DM2, e a tipo V é associada a uma curva glicêmica plana por distúrbio na absorção dos açúcares⁵⁷.

Estudos de Kraft⁵⁸ demonstraram que a avaliação isolada da insulinemia de jejum, utilizando-se como critério diagnóstico um valor superior a 30 μ U/mL, apresenta uma sensibilidade de apenas 10% para o diagnóstico de hiperinsulinemia. A ocorrência de uma insulinemia superior a 40 μ U/mL na segunda hora da curva insulinêmica apresenta sensibilidade e especificidade de 89% para o diagnóstico de hiperinsulinemia.

A somatória das insulinemias da segunda e terceira hora superior a 60 $\mu\text{U/mL}$ aumenta a sensibilidade e especificidade para 99%⁴⁸.

A realização da curva insulinêmica deve ser precedida por 3 dias de dieta irrestrita, sendo necessário um jejum anterior ao exame de 10 a 16 horas. Após a coleta da primeira amostra de sangue venoso, administram-se 100 g de glicose via oral, realizando-se novas coletas em 60, 120, 180, 240 e 300 minutos⁴⁵.

A aferição dos níveis séricos de insulina tem sido tradicionalmente realizada através de RIE. A proposição mais recente, contudo, tem sido a de utilizar-se o método de quimioluminescência (QIE) em substituição ao de RIE para aferição da insulinemia nos diferentes momentos da curva, com o argumento de que a técnica de RIE dosaria, conjuntamente à insulina, também a pró-insulina e alguns dos metabólitos da insulina⁴⁵.

No estudo de D'Avila e Lavinsky¹¹ em pacientes com DM, foram comparados os valores médios de insulinemia, medida nos diferentes pontos da curva, pelos métodos de RIE e de QIE. Demonstrou que os níveis insulinêmicos medidos por essas duas técnicas guardam entre si correlação positiva estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) de grau muito forte ($r 0,9$). Os níveis insulinêmicos dosados por QIE são, contudo, cerca de 1,3 vezes menores do que os dosados por RIE ($p < 0,05$). Tal diferença talvez possa ser explicada pelo fato de a técnica de RIE dosar, conjuntamente com a insulina, também a pró-insulina e alguns dos seus metabólitos, de forma a superestimar, em verdade, os valores insulinêmicos. Os critérios de Kraft⁴⁸ de normalidade da curva insulinêmica se baseiam na técnica de RIE.

Em estudo⁵⁹ em que foram avaliadas as curvas glicoinsulinêmicas de 131 pacientes com distúrbios cocleovestibulares, foi demonstrada uma correlação forte e estatisticamente significativa entre o HOMA-IR e a soma das insulinemias aos 120 e 180 minutos ($r = 0,68$). A sensibilidade e especificidade (considerando a curva

insulinêmica como padrão-ouro) foi de 78 e 77%, respectivamente. Entretanto, não existem estudos que avaliaram a correlação entre a curva insulinêmica e o *clamp* (padrão-ouro).

5.3.4 Mecanismo de ação do hiperinsulinismo na orelha interna

As estruturas labirínticas, especialmente a estria vascular, apresentam atividade metabólica intensa e, dessa forma, dependem de oferta constante e adequada de oxigênio, glicose e trifosfato de adenosina (ATP). Grandes gastos energéticos são necessários para manter as concentrações adequadas de sódio e potássio na endolinfa, sendo a glicose fundamental para a produção de ATP dentro das células e fornecimento de energia para o funcionamento da bomba de sódio e potássio⁶⁰.

Existe o conceito de que a bomba de sódio/potássio ATPase seja responsável pela manutenção de alta concentração de potássio e baixa concentração de sódio na endolinfa, a exemplo do que ocorre no espaço intracelular. A manutenção desse equilíbrio iônico se faz às custas de gasto de energia.

A existência de um distúrbio metabólico sistêmico como a hiperinsulinemia produz um comprometimento energético funcional à bomba de sódio/potássio ATPase⁴⁸. A glicose é essencial para a produção de ATP dentro das células, uma vez que fornece energia para o funcionamento da bomba de sódio /potássio ATPase. Estaria prejudicada a atividade da bomba de sódio e potássio ATPase em manter o equilíbrio endolinfa/perilinf, resultando em diminuição da remoção de sódio da endolinfa e, conseqüentemente, aumento do volume endolinfático e alteração do potencial endococlear. Esse aumento volume resultaria em alta pressão osmótica a esse nível, provocando hidropsia endolinfática.

Mendelson e Roderique demonstraram que a indução da hipoglicemia em roedores acarreta importante redução na concentração de potássio na endolinfa⁵³.

Angeli et al.³ avaliaram as alterações dos potenciais evocados auditivos através de ECoG transtimpânica durante o hiperinsulinismo agudo induzido em um modelo animal. As ovelhas foram randomizadas em dois grupos, o grupo controle (solução salina) e intervenção (insulina regular humana). O grupo intervenção apresentou uma progressiva supressão da amplitude do potencial de ação quando comparado ao grupo controle ($p = 0,001$). Pode ser atribuído a perda atividade da bomba de sódio/potássio ATPase na estria vascular, levando a perda do potencial endococlear e da despolarização subsequente das células ciliadas e das células neurais que compõem o 8º par craniano.

Maia et al.⁴ avaliaram através da monitorização das OEA, o registro dos limiares dos produtos de distorção em condições normais e na presença de modificações eletrofisiológicas nas células ciliadas externas cocleares de ovelhas após a indução de hiperinsulinemia aguda. O estudo foi realizado em ovinos e randomizado para receber insulina (intervenção) ou solução salina (controle). Houve diminuição estatisticamente significativa nos limiares dos produtos de distorção no grupo intervenção nas frequências acima de 1.500 Hz e após 60 minutos ($p < 0,001$).

Embora as células ciliadas possam utilizar outros substratos para manter o potencial endolinfático como o glutamato, piruvato ou fumarato, nenhum deles é tão eficiente como a glicose⁶¹. Pode ser detectada a presença de glicogênio na estria vascular, mas essa fonte de energia não suporta a alta demanda exigida para a manutenção desse potencial na ausência de glicose⁵⁷.

A glicose possui uma forma facilitada de acesso à orelha interna através da escala vestibular através do transportador GLUT1, presente em grande quantidade na estria vascular e *dark cells*, locais com alta atividade metabólica⁵¹.

A hipoglicemia e a presença de altos níveis de insulina interferem na atividade enzimática responsável pela manutenção do potencial endococlear⁵⁸.

5.3.5 Prevalência do hiperinsulinismo nos distúrbios cocleovestibulares

Os distúrbios no metabolismo da glicose são considerados a causa mais frequente dentre todos os responsáveis pelas disfunções labirínticas de origem metabólica⁵⁶.

Dados de literatura estimam que a ocorrência dos distúrbios do metabolismo dos carboidratos seja de 42 a 80% dos pacientes portadores de zumbidos e tontura. Enquanto isso, somente 2,5 a 15% da população apresentaria hipoglicemia assintomática ou alteração da curva tolerância a glicose⁶².

Diversos estudos⁶¹ têm demonstrado maior prevalência de distúrbios metabólicos em pacientes com distúrbios cocleovestibulares quando comparados à população em geral. Os principais responsáveis pelas alterações labirínticas, são os DMC (diabetes, hipoglicemia reativa e hiperinsulinemia).

Mangabeira-Albernaz e Fukuda, em 1984⁶³, avaliaram uma população de 100 pacientes com comprometimento da orelha interna de possível etiologia metabólica, dos quais 26 apresentavam DM. Demonstraram ocorrência de hiperinsulinemia em 86% dos pacientes estudados, enquanto a hipoglicemia e/ou hiperglicemia foram evidenciadas em 42% da população. Demonstrou que a curva insulinêmica de Kraft e Wehrmacher⁴⁸ do tipo II seria a mais frequente (61%).

Também em 1984, Kirtane et al.⁶⁴ avaliaram 31 pacientes com DM através das curvas glico-insulinêmicas de 5 horas seguindo os critérios de Kraft e Wehrmacher⁴⁸. Foram identificadas alterações em 67,7% dos pacientes com diagnóstico de DM. Apresentou um percentual de curvas insulinêmicas do tipo II de 58% e de 10% do tipo IIIa.

O primeiro estudo comparado foi publicado em 1986 por Karjalainen et al.⁶⁵. Nesse estudo os autores compararam 74 pacientes com DM com 74 controles em relação aos testes de tolerância a glicose (3 horas) e medidas insulinêmicas (2 horas). Não houve diferença entre o grupo com diagnóstico de DM e os controles.

Em 2003, Bittar et al.⁵⁴ avaliaram a prevalência de alterações metabólicas em 325 pacientes com queixas vestibulares. Foram avaliados através da glicemia de jejum, sendo demonstrada uma proporção de pacientes com DMC de 12,3% (DM2 em 11,1%). Já a prevalência estimada de DM2 na população seria de 7,6% ($p = 0,012$).

D'Avila e Lavinsky¹¹ publicaram em 2005 um avaliação metabólica de 64 pacientes com DM. Foram avaliados através de curvas glicoinsulinêmicas de 5 horas, com sobrecarga de 100 gramas de glicose. Foi demonstrado que 72% dos pacientes apresentavam graus variáveis de hiperinsulinemia nas curvas insulinêmicas e 21% de curvas glicêmicas alteradas (hipoglicemia reacional, tolerância diminuída à glicose ou diabetes). Os tipos de curva insulinêmica mais frequentemente identificados foram IIb (39,06%) e IIIa (18,75%).

Gança et al.⁶⁶, em 2009, avaliaram a prevalência das alterações glicêmicas e insulinêmicas em 81 pacientes com vestibulopatia periférica por meio da curva glicoinsulinêmica de 4 horas. Foram identificadas alterações em 87,7% dos pacientes. As alterações mais frequentes foram: hipoglicemia (61,7%), hiperinsulinemia (55,5%), hiperglicemia (27,2%), intolerância à glicose (12,3%) e hipoinsulinemia (1,2%).

Demonstrou-se que as curvas glicoinsulinêmicas superam a curva glicêmica isolada e a glicemia de jejum na identificação de anormalidades.

5.3.6 Abordagem do hiperinsulinismo na doença de Ménière

O manejo dietético e comportamental dos DMC tem sido proposto no tratamento de pacientes hiperinsulinêmicos portadores de diferentes labirintopatias. Updegraff⁶⁷ apresentou uma dieta de características hipoglicídicas e hiperproteicas para pacientes hiperinsulinêmicos com DM. A dieta desses pacientes deve ser fracionada em menores quantidades e em intervalos de 3 horas, devendo-se substituir o açúcar branco, estimulante principal da liberação da insulina, por aspartame ou outro adoçante.

Ramos⁶⁸, em 1993, avaliou 200 pacientes portadores de disfunções cocleovestibulares e alterações na curva insulinêmica, considerando a evolução dos sintomas e dos limiares auditivos após a instituição da dieta por 90 dias. Houve diminuição significativa dos sintomas, especialmente vertigem (54,2%) e melhora dos limiares tonais (40,3%).

Ganança et al.⁶⁶, em 2000, estudaram a efetividade do manejo dietético e de modificações de hábitos de vida em 440 pacientes portadores de diversas formas de labirintopatias por hiperinsulinismo, observando redução do zumbido em 79,6% dos casos, vertigem em 83,4% e melhora da hipoacusia em 50% dos pacientes.

Lavinsky et al.⁶⁹, em 2004, estudaram a efetividade do tratamento dietético em 80 pacientes com zumbido e hiperinsulinismo. O grupo de pacientes que seguiu a dieta prescrita apresentou significativa melhora em relação ao grupo que manteve a dieta convencional.

Dessa forma, a literatura apresenta resultados satisfatórios no manejo dos pacientes hiperinsulinêmicos com dieta não somente para evitar a progressão dos

estágios iniciais do hiperinsulinismo para o DM2, mas também para melhora dos sintomas cocleovestibulares.

5.4 Outros distúrbios metabólicos associados à doença de Ménière

O hipotireoidismo primário é a principal disfunção tireoidiana. No Brasil⁷⁰, um estudo transversal realizado em São Paulo verificou que 6,6% dos indivíduos adultos analisados apresentavam hipotireoidismo. O hipotireoidismo pode ser somente subclínico, em que a falência da glândula é mínima, ocorrendo uma discreta diminuição dos hormônios tireoidianos, embora ainda suas concentrações situem-se dentro da normalidade. No entanto, devido à alta sensibilidade hipofisária, já existe elevação discreta do hormônio estimulador da tireoide (TSH). Já no hipotireoidismo propriamente dito, existe uma diminuição mais acentuada da produção hormonal pela tireoide com conseqüente redução dos hormônios tireoidianos (abaixo da faixa de normalidade) e elevação do TSH⁷¹.

O hipotireoidismo pode apresentar diversas causas, sendo a tireoidite de Hashimoto, ou tireoidite crônica autoimune, a etiologia mais comum em adulto. É uma doença autoimune, tanto humoral como celular, que tem como alvo a glândula tireoide. Apresenta susceptibilidade genética com agregação familiar e presença de autoanticorpos dirigidos contra antígenos tireoidianos. As mulheres são cerca de sete vezes mais afetadas que os homens, e o pico de incidência encontra-se entre os 40 e 60 anos⁷¹.

A confirmação diagnóstica se faz pela dosagem de TSH e de tiroxina livre (T4L) no plasma. No hipotireoidismo primário propriamente dito, ocorre elevação do TSH com diminuição do T4L, enquanto que na forma subclínica, só é detectado um aumento

discreto de TSH (geralmente até 20 mUI/L), com o T4L ainda dentro da faixa de normalidade⁷¹.

Em 1973, Pulec e House⁷² relataram 3% de prevalência de hipotireoidismo numa população de 120 pacientes com DM. Em 1978, Powers⁷³ identificou uma prevalência de 17%.

Em 1979, Kinney⁷⁴ avaliou 180 pacientes com DM através das curvas glicoinsulínêmicas de 5 horas, perfil lipídico, T4L e sorologias para sífilis. Enquanto foi frequente a presença de hiperinsulinismo e dislipidemias, raros casos de disfunção tireoidiana estavam presentes nessa população.

Mais recentemente (2004), Brenner et al.⁷⁵ compararam 50 pacientes com DM com 50 controles. No grupo com DM, 16 pacientes (32%) apresentavam hipotireoidismo, e em contraste, somente dois pacientes (4%) do grupo controle (com vestibulopatia de outra origem) apresentavam essa tireoidopatia, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Entre os pacientes com DM, não houve diferença quanto à severidade ou padrão da hipoacusia relacionados à presença do hipotireoidismo.

Bittar et al.⁵⁴ avaliaram 325 pacientes com queixas vestibulares diversas e identificou que 44 destes (13,6%) apresentavam exames tireoidianos alterados. Esse percentual foi estatisticamente superior à incidência verificada na população (10%) em geral ($p = 0,021$). A maioria (10,8%) apresentava níveis elevados de TSH com T3 e T4 normais.

Ainda é discutível se as alterações metabólicas provocadas pelo hipotireoidismo são capazes de produzir os sintomas da DM⁷⁶. Existe a possibilidade de que as tireoidopatias autoimunes compartilhem do mesmo substrato para a patogênese da DM em uma parcela de pacientes, já que o mecanismo autoimune na DM está bem

estabelecido. Provavelmente, essas tireoidopatias e a DM apresentem a mesma susceptibilidade aos distúrbios autoimunes⁷⁵.

Em 2008, Fattori et al.⁷⁷ avaliaram a associação entre as tireoidites autoimunes e a DM. Foram avaliados 50 pacientes com diagnóstico de DM (grupo A), 50 pacientes com vestibulopatia unilateral (grupo B) e 82 controles saudáveis (grupo C). Em 38% dos pacientes com DM, foi demonstrada a presença de autoanticorpos para tireoidites autoimunes. Foi estatisticamente superior ($p = 0,0001$) quando comparada com os grupos B (12%) e C (7%). Além disso, enquanto o grupo A (com DM) apresentou 14% com hipertireoidismo, os grupos B e C não apresentaram essa disfunção.

A dislipidemia consiste em alterações no metabolismo dos lipídios que podem ocasionar repercussões nos níveis séricos das lipoproteínas. Níveis elevados são prejudiciais, já que o aumento está associado à aterosclerose⁷⁸. A dislipidemia não apresenta sintomas, por isso a população de risco deve realizar exames para rastreamento.

Devem ser solicitados o colesterol total, lipoproteína de alta densidade e triglicerídeos. A lipoproteína de baixa densidade pode ser calculada indiretamente e representa o principal valor na tomada de decisões clínicas⁷⁹.

Spencer⁴³ indicava que a DM seria um distúrbio do sistema vascular periférico, especialmente no nível dos capilares. Indicava que um espasmo arteriolar ocorre em indivíduos suscetíveis à instabilidade do sistema autônomo, especialmente em pacientes com distúrbio metabólicos (lipídios e glicídios).

Em estudo de D'Avila e Lavinsky¹¹ com 64 pacientes com diagnóstico de DM, 15 pacientes (23,4%) apresentavam níveis de colesterol total sérico elevados, e cinco pacientes (7,8%) apresentavam hipertrigliceridemia. Foi demonstrada correlação entre a presença de hiperinsulinismo e hipercolesterolemia. Esses achados sugerem que a

hipercolesterolemia se associe a quadros de perturbação metabólica mais severos e/ou mais duradouros. Em relação aos triglicérides, não se demonstrou haver associação estatisticamente significativa entre o hiperinsulinismo e a hipertrigliceridemia.

5.5 Referências da revisão de literatura

1. Menière P. Maladies de l'oreille interne offrant les symptomes de la congestion cérébrale apoplectiforme. *Gazette Medicale de Paris* 1861;16.
2. Guild S. The circulation of the endolymph. *Am J Anat* 1927;39:57-81.
3. Angeli RD, Lavinsky L, Dolganov A. Alterations in cochlear function during induced acute hyperinsulinemia in an animal model. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75(5):760-764.
4. Maia FC, Lavinsky L, Mollerke RO, Duarte ME, Pereira DP, Maia JE. Distortion product otoacoustic emissions in sheep before and after hyperinsulinemia induction. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74(2):181-187.
5. Schuknecht HF. Meniere's disease: a correlation of symptomatology and pathology. *Laryngoscope* 1963;73:651-665.
6. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(3):181-185.
7. Agrawal Y, Minor LB. Physiologic effects on the vestibular system in Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(5):985-993.
8. Pearson BW, Brackmann DE. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for reporting treatment results in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93(5):579-581.

9. da Costa SS, de Sousa LC, Piza MR. Meniere's disease: overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(3):455-495.
10. Alexander TH, Harris JP. Current epidemiology of Meniere's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(5):965-970.
11. D'Avila C, Lavinsky L. Glucose and insulin profiles and their correlations in Meniere's disease. *Int Tinnitus J* 2005;11(2):170-176.
12. Portmann G. The Saccus Endolymphaticus and an Operation for Draining for the Relief of Vertigo. *Proc R Soc Med* 1927;20(12):1862-1867.
13. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the Pathology of Meniere's Syndrome: (Section of Otology). *Proc R Soc Med* 1938;31(11):1317-1336.
14. Kimura RS. Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. A study on endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967;76(3):664-687.
15. Radtke A, von Brevern M, Feldmann M, Lezius F, Ziese T, Lempert T, et al. Screening for Meniere's disease in the general population - the needle in the haystack. *Acta Otolaryngol* 2008;128(3):272-276.
16. Shojaku H, Watanabe Y, Mizukoshi K, Kitahara M, Yazawa Y, Watanabe I, et al. Epidemiological study of severe cases of Meniere's disease in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;520 Pt 2:415-418.
17. Cawthorne T, Hewlett AB. Meniere's disease. *Proc R Soc Med* 1954;47(8):663-670.
18. Celestino D, Ralli G. Incidence of Meniere's disease in Italy. *Am J Otol* 1991;12(2):135-138.
19. Committee on Hearing and Equilibrium. Report of Subcommittee on Equilibrium and its Measurement. Meniere's disease: criteria for diagnosis and

evaluation of therapy for reporting. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972;76(6):1462-1464.

20. Wladislavosky-Waserman P, Facer GW, Mokri B, Kurland LT. Meniere's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, Mn, 1951-1980. *Laryngoscope* 1984;94(8):1098-1102.

21. Havia M, Kentala E, Pyykko I. Prevalence of Meniere's disease in general population of Southern Finland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133(5):762-768.

22. Harris JP, Alexander TH. Current-day prevalence of Meniere's syndrome. *Audiol Neurootol* 2010;15(5):318-322.

23. Shojaku H, Watanabe Y, Fujisaka M, Tsubota M, Kobayashi K, Yasumura S, et al. Epidemiologic characteristics of definite Meniere's disease in Japan. A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005;67(5):305-309.

24. Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(3):529-545, vi.

25. Rauch SD, Merchant SN, Thedinger BA. Meniere's syndrome and endolymphatic hydrops. Double-blind temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98(11):873-883.

26. Wit HP, Warmerdam TJ, Albers FW. Measurement of the mechanical compliance of the endolymphatic compartments in the guinea pig. *Hear Res* 2000;145(1-2):82-90.

27. Paparella MM. Pathogenesis and pathophysiology of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;485:26-35.

28. Haye R, Quist-Hanssen S. The natural course of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1976;82(3-4):289-293.

29. Vasama JP, Linthicum FH, Jr. Meniere's disease and endolymphatic hydrops without Meniere's symptoms: temporal bone histopathology. *Acta Otolaryngol* 1999;119(3):297-301.
30. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Meniere's disease revisited. *Acta Otolaryngol* 2010;130(6):644-651.
31. Kentala E, Havia M, Pyykko I. Short-lasting drop attacks in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(5):526-530.
32. Paparella MM, McDermott JC, de Sousa LC. Meniere's disease and the peak audiogram. *Arch Otolaryngol* 1982;108(9):555-559.
33. Lavinsky L. Tratamento em Otologia. Revinter; 2006.
34. Stahle J, Friberg U, Svedberg A. Long-term progression of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;485:78-83.
35. de Sousa LC, Piza MR, da Costa SS. Diagnosis of Meniere's disease: routine and extended tests. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(3):547-564.
36. Klockhoff I, Lindblom U. Glycerol test in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1966:Suppl 224:449+.
37. Adams ME, Heidenreich KD, Kileny PR. Audiovestibular testing in patients with Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(5):995-1009.
38. Weber PC, Adkins WY, Jr. The differential diagnosis of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;30(6):977-986.
39. Dobie RA, Snyder JM, Donaldson JA. Electronystagmographic and audiologic findings in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1982;94(1-2):19-27.
40. Jordao A. Consideration sur un cas du diabete. *Union Medicale Paris* 1957;11:446.

41. Jorgensen MB. The inner ear in diabetes mellitus. Histological studies. Arch Otolaryngol 1961;74:373-381.
42. Permin PM, Poulsen H. Meniere's disease; follow-up 371 patients treated in hospital by conservative measures. Acta Otolaryngol 1957;47(3):219-230.
43. Spencer JT, Jr. Hyperlipoproteinemia and inner ear disease. Otolaryngol Clin North Am 1975;8(2):483-492.
44. Taylor IG, Irwin J. Some audiological aspects of diabetes mellitus. J Laryngol Otol 1978;92(2):99-113.
45. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Do the oral and intravenous glucose tolerance tests provide similar diagnostic information in patients with chemical diabetes mellitus? Diabetes 1973;22(3):202-209.
46. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28(7):412-419.
47. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. Diabetes Res Clin Pract 2006;72(2):219-220.
48. Kraft JR. Detection of diabetes mellitus in situ (occult diabetes). Laboratory Medicine 1975;6(2):10-22.
49. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(7):2402-2410.
50. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for

- epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):144-147.
51. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
52. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *Obes Res* 1996;4(6):583-600.
53. Mendelsohn M, Roderique J. Cationic changes in endolymph during hypoglycemia. *Laryngoscope* 1972;82(8):1533-1540.
54. Bittar RSM, Bottino MA, Simoceli L, Venosa AR. Vestibular impairment secondary to glucose metabolic disorders: reality or myth? *2004;70(6):800-805.*
55. Marcus DC, Thalmann R, Marcus NY. Respiratory rate and ATP content of stria vascularis of guinea pig in vitro. *Laryngoscope* 1978;88(11):1825-1835.
56. Ferrary E, Sterkers O, Saumon G, Tran Ba Huy P, Amiel C. Facilitated transfer of glucose from blood into perilymph in the rat cochlea. *Am J Physiol* 1987;253(1 Pt 2):F59-65.
57. Mangabeira-Albernaz PL, Fukuda Y, Vilela MP, Miszputen SJ. Vestibular disorders caused by defective enzyme mechanisms in the small intestine. *Acta Otolaryngol* 1985;99(3-4): 330-5.
58. Kraft JR. Hyperinsulinemia: A Merging History with Idiopathic Tinnitus, Vertigo, and Hearing Loss. *Int Tinnitus J* 1998;4(2):127-130.
59. Wang S, Schacht J. Insulin stimulates protein synthesis and phospholipid signaling systems but does not regulate glucose uptake in the inner ear. *Hear Res* 1990;47(1-2):53-61.
60. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995;332(17):1144-1152.

61. Vasques AC, Rosado LE, Cassia GR, Geloneze B. [Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(1):32-39.
62. Weille FL. Hypoglycemia in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol* 1968;87(5):555-557.
63. Mangabeira Albernaz PL, Fukuda Y. Glucose, insulin and inner ear pathology. *Acta Otolaryngol* 1984;97(5-6):496-501.
64. Kirtane MV, Medikeri SB, Rao P. Blood levels of glucose and insulin in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984;406:42-45.
65. Karjalainen S, Sarlund H, Vartiainen E, Pyorala K. Plasma insulin response to oral glucose load in Meniere's disease. *Am J Otolaryngol* 1986;7(4):250-252.
66. Gananca MM, Caovilla HH, Gananca FF, Serafini F. Dietary Management for Tinnitus Control in Patients with Hyperinsulinemia-A Retrospective Study. *Int Tinnitus J* 1995;1(1):41-45.
67. Updegraff WR. Impaired carbohydrate metabolism and idiopathic Meniere's disease. *Ear Nose Throat J* 1977;56(4):160-163.
68. Ramos S. Cochleo-vestibular syndromes due to carbohydrate metabolic disorders. Nutritional diet treatment and symptoms and auditory thresholds evolution. *Braz J Otorhinolaryngol* 1993;59(2):112-120.
69. Lavinsky L, Oliveira MW, Bassanesi HJ, D'Avila C, Lavinsky M. Hyperinsulinemia and tinnitus: a historical cohort. *Int Tinnitus J* 2004;10(1):24-30.
70. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a

petrochemical complex and a control area in Sao Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2006;61(4):307-312.

71. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004;363(9411):793-803.

72. Pulec L, House WF. Meniere's disease study: three-year progress report. *Int J Equilib Res* 1973;3(1):156-165.

73. Powers WH. Metabolic aspects of Meniere's disease. *Laryngoscope* 1978;88(1 Pt 1):122-129.

74. Kinney SE. The metabolic evaluation in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg (1979)* 1980;88(5):594-598.

75. Brenner M, Hoistad DL, Hain TC. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(2):226-228.

76. Shambaugh GE, Jr. Endocrine aspects of Meniere's disease. *Laryngoscope* 1959;69:1027-1032.

77. Fattori B, Nacci A, Dardano A, Dallan I, Grosso M, Traino C, et al. Possible association between thyroid autoimmunity and Meniere's disease. *Clin Exp Immunol* 2008;152(1):28-32.

78. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(4):316-322.

79. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2497.

6 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Já está estabelecido na literatura através de estudos experimentais que os distúrbios metabólicos sistêmicos, especialmente os dos carboidratos, podem interferir na função coclear e desencadear a hidropsia endolinfática.

Na população de pacientes com DM, estudos clínicos já demonstram que a maior parte destes apresentam algum grau de comprometimento metabólico.

Entretanto, não está definido o impacto clínico do hiperinsulinismo na degradação auditiva provocada pela DM. Portanto, existem lacunas específicas na literatura, as quais serão abordadas na presente dissertação, estabelecendo os objetivos a seguir.

7 OBJETIVO

7.1 Objetivo geral

- Comparar o grau de comprometimento auditivo neurossensorial da DM em pacientes com e sem hiperinsulinismo utilizando diferentes métodos de avaliação da RI.

7.2 Objetivos específicos

- Avaliar a prevalência de hiperinsulinismo, hipoglicemia reacional e outros distúrbios metabólicos na população de pacientes com DM.
- Comparar o comprometimento auditivo de pacientes com DM com diferentes métodos de avaliação da RI com e sem sobrecarga de glicose (em homeostase).
- Correlação dos achados (graus) na curva insulinêmica de 5 horas (com sobrecarga de glicose) com os métodos de avaliação da RI em jejum.

Effect of hyperinsulinism on sensorineural hearing impairment in Ménière's disease: a cohort study

Running title: Hyperinsulinism and sensorineural hearing loss in Ménière's disease

Joel Lavinsky, MD^{1,2}, Michelle Lavinsky Wolff, PhD^{2,3}, Andrea Ruschel Trasel, MB⁴,
Marcel Machado Valerio, MB⁴, Luiz Lavinsky, PhD^{1,2}

¹ Graduate Program in Medicine: Surgical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

² Otolaryngology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

³ Graduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

⁴ School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author:

Joel Lavinsky

Rua Quintino Bocaiúva 673, 4º andar

CEP 90440-003, Porto Alegre, RS, Brazil

Telephone/fax: +55 51 3332.0032

E-mail: jlavinskybr@yahoo.com

Financial support: CAPES/CNPq.

ABSTRACT

Objective: To compare the degree of sensorineural hearing loss in patients with Ménière's disease (MD) with and without hyperinsulinism by different methods of assessment. **Study design:** Historical cohort study. **Setting:** Ménière's Disease Care and Research Clinics of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary care university hospital in Southern Brazil. **Patients:** Patients with a definite diagnosis of MD based on the American Academy of Otolaryngology/Head and Neck Surgery (AAO-HNS) guidelines. **Intervention:** Patients were assessed by glucose overload tests (5-hour glucose and insulin curves) and under baseline physiological conditions (Homeostasis Model Assessment/Insulin Resistance – HOMA-IR, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index – QUICKI, and glucose/insulin ratio). These patients underwent annual pure-tone audiometry and were analyzed by four-tone average (FTA), i.e., arithmetic mean of 500, 1000, 2000, and 3000 Hz, during the 3rd, 4th and 5th years of disease progression. **Main outcome measure:** Hearing loss assessed by FTA and classified in stages I to IV (AAO-HNS). **Results:** Forty-nine (76.6%) patients were defined as hyperinsulinemic and 15 (23.4%) as normoinsulinemic. Impairment on FTA was higher in the hyperinsulinemic group (52.04 ± 17.5 vs. 39.75 ± 9.20 , $p = 0.027$) when assessed by the 5-hour insulin curve. Hyperinsulinemic subjects were 3.5 times more likely to develop hearing damage greater than 40 dB (i.e., stages III and IV) than normoinsulinemic subjects (OR = 3.52, 95% CI: 1.05-11.76). A moderate correlation between the insulin curve and the HOMA-IR was found ($r = 0.524$, $p = 0.001$). **Conclusions:** Hyperinsulinemia in MD is associated with greater clinical hearing damage.

Keywords: Hyperinsulinism; Deafness; Ménière disease; Glucose overload test; Diagnosis.

INTRODUCTION

Ménière's disease (MD) was first described over 150 years ago (1), but its pathogenesis, diagnosis and treatment remain controversial. Metabolic disorders are known to be involved in the pathogenesis of MD, especially glucose-insulin homeostasis disorders (2).

Metabolic disorders, such as insulin resistance (IR) and the resulting hyperinsulinemia, even at early stages, might already reflect a functional and energetic impairment of the sodium/potassium pump ATPase in the inner ear. This enzyme is responsible for maintaining potassium at a high and sodium at a low concentration in the endolymph, similar to what happens in the intracellular space. The ionic balance is maintained at the expense of energy expenditure. Hyperinsulinemic patients have functional impairment of the sodium/potassium pump ATPase and consequent increased sodium and decreased potassium concentration within the endolymph. These ionic changes increase osmotic pressure, resulting in endolymphatic hydrops.

Angeli et al. (3) reported changes in evoked auditory potentials by electrocochleography (ECochG) during acute induction of hyperinsulinemia in sheep. There was a progressive suppression of the action potential amplitude compared to controls, without induced hyperinsulinemia ($p = 0.001$). Maia et al. (4) monitored otoacoustic emissions in a study with a similar design and reported statistically significant decrease in distortion product thresholds in the intervention group. Both studies are part of the same line of research.

Hyperinsulinemia is a result of a metabolic disorder as IR, in which the biological response of insulin is reduced at the cellular level. Hyperinsulinemia represents the first step in a process that leads to hyperglycemia and type 2 diabetes mellitus (T2DM) (5). In the early stages of hyperinsulinemia alone (with euglycemia), cochleovestibular manifestations may already exist (6). Therefore, early detection of this disorder is of paramount importance to prevent T2DM and in the management of the cochleovestibular diseases with metabolic substract.

Although there is consensus on the laboratory diagnosis of T2DM, how to establish the diagnosis of IR is still controversial. Several diagnostic tests are available, but the gold standard (euglycemic hyperinsulinemic clamp) is a highly complex method and impractical in population-based studies (7). In clinical practice, IR may be diagnosed by an oral glucose tolerance test, in which glycemic and insulinemic responses are evaluated. Baseline fasting glucose and insulin values are also used, but have low sensitivity (8). Population-based studies tend to employ mathematical models, such as the homeostasis model assessment (HOMA-IR) and the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), which use fasting values in the formula to translate insulin sensitivity and secretory capacity of pancreatic beta cells.

Studies of patients with MD have shown a prevalence of 67.7% of abnormalities in insulin curves (9). In a sample of patients with various cochleovestibular diseases, 86% showed abnormalities (10). A study conducted by D'Avila and Lavinsky (11) identified that 72% of patients with MD have some degree of hyperinsulinemia.

There is experimental evidence in animal model that systemic changes in insulin homeostasis affect the endocochlear potential. Furthermore, it is known that most patients with MD exhibit hyperinsulinemia. However, there are no comparative studies assessing the clinical effects of hyperinsulinism on MD. This study aimed to compare

the degree of sensorineural hearing loss in patients with MD with and without hyperinsulinism by different methods of assessment.

MATERIALS AND METHODS

The medical records of 457 patients referred to Ménière's Disease Care and Research Clinics of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil, were reviewed. Sixty-four patients met the eligibility criteria for the study. The study was approved by HCPA Institutional Review Board, protocol no. 12-0236, and was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki.

Patients were included in the study if they met all of the following inclusion criteria: "Definite" diagnosis of MD based on the guidelines of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) (3); MD of metabolic (Ménière's syndrome) or idiopathic etiology; a clinical history of MD for 2 years; at least 3-year of clinical follow-up (after the initial period of 2 years); pure tone audiometry (PTA) performed in the 3rd (24-36 months), 4th (36-48 months) and 5th year (48-60 months) at the same institution; full clinical treatment (betahistine 48 mg/day, hydrochlorothiazide 25 mg/day, and low-sodium, low-glucose and high-protein diet) for at least 24 months.

Exclusion criteria were:

- "Probable" or "possible" diagnosis of MD by the AAO-HNS guidelines (3); diagnosis of T2DM by fasting glucose greater than or equal to 126 mg/dL in more than one occasion (12); diseases with a clinical course similar to that of MD (Ménière-like conditions); history of hearing loss prior to the first episode of vertigo; ear disease/surgery prior to or during follow-up.

All patients underwent a (13) full diagnostic evaluation including PTA with glycerol test, electrophysiological and imaging tests (nuclear magnetic resonance) to rule out Ménière-like diseases. Likewise, an investigation (14) for etiology was carried on in order to characterize the disease as idiopathic and/or metabolic.

Based on baseline insulin curves, patients were defined as exposed (hyperinsulinemic) and unexposed (normoinsulinemic) and then followed annually by PTA (Figure 1). Since all data have already been collected when this protocol study was designed, we defined this study as a historical cohort study. The recommendations proposed by the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement for cohort studies were followed.

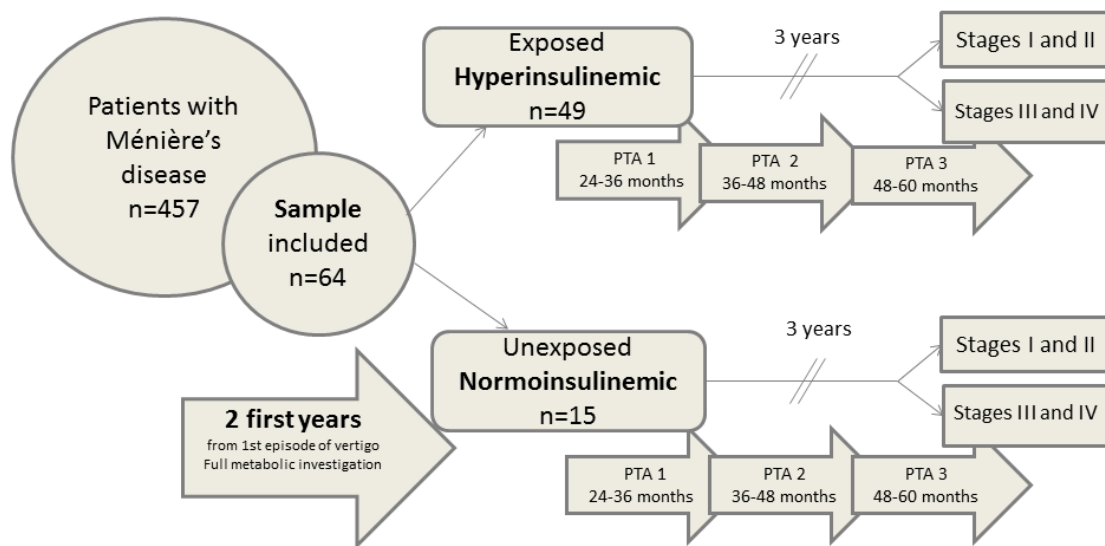


Figure 1. Study design. PTA = Pure tone audiometry

Based on the protocol for metabolic investigation (Table 1), patients were classified as either hyperinsulinemic or normoinsulinemic according to the insulin curve. In a secondary analysis, the same patients were classified as either insulin-resistant or non-insulin-resistant based on fasting insulin sensitivity indices. The

inclusion process and laboratory investigation were completed within the first 2 years of clinical symptoms of MD.

Table 1. Protocol for metabolic investigation used in patients with Ménière's disease (MD) and the diagnostic criteria for IR

Protocol for metabolic investigation	Criteria for hyperinsulinemia/IR
Insulin curve (5 hours with 100 g of glucose overload) (5)	1. Fasting insulin > 25 μ U/mL 2. Insulinemia at 120 min \geq 50 μ U/mL 3. Sum of insulin values at 120 and 180 min \geq 60 μ U/mL
Reactive hypoglycemia in the glucose curve (5 hours with 100 g of glucose overload) (5)	1. Glucose \leq 55 mg/dL at any point of the curve 2. Progression of fall in blood glucose > 1 mg/dL/min (when glucose curve values \geq 175 mg/dL)
Fasting glucose (mg/dL) (12)	$G_0 \geq 100$ mg/dL and < 126 mg/dL
Fasting insulin [‡] (μ IU/mL) (15)	$I_0 > 12$ μ IU/mL
HOMA-IR = G_0 (mg/dL) \times I_0 (μ IU/mL) / 405 (7)	HOMA-IR > 2.71
QUICKI = 1/ (log insulin (μ IU/mL) + log glucose (mg/dL)) (16)	QUICKI < 0.333
G_0 (mg/dL) / I_0 (μIU/mL) ratio (17)	G_0/I_0 ratio < 6.4

IR = insulin resistance; G_0 = fasting glucose; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; I_0 = fasting insulin; QUICKI = Quantitative Insulin Sensitivity Check Index.

The glucose and insulin curves were performed through venous blood collection at baseline and 30, 60, 120, 180, 240, and 300 minutes after the oral administration of 100 g of glucose. Glucose and insulin levels were analyzed by chemiluminescence at

the biochemistry laboratory of HCPA. In addition, insulin curves were graded based on the Kraft criteria (I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, and V) (6).

The insulin sensitivity indices for IR evaluation (HOMA, QUICKI, glucose/insulin ratio) were calculated using the formulas presented at Table 1. Cutoff points were defined from the normal values reported in previous population-based studies (7). Lipid profile (total cholesterol, high-density lipoprotein [HDL], and triglycerides) and thyroid function were also analyzed.

During follow-up, annual PTA was performed. The FTA with the greatest impairment in the periods of 24-36 months, 36-48 months and 48-60 months were used to define the outcome. The tests performed in the first 24 months were not considered. All examinations were performed in the same audiology facility and the professionals involved in these testings were not aware of the glucose/insulin test results.

The hearing thresholds were manually collected using an AD27 audiometer (Interacoustics, Assens, Denmark), which was calibrated annually according to the American National Standards Institute (ANSI)-1969 standards. The booth had levels of noise reduction compliant with ANSI S 3.1-1991 specifications, below 30 dB SPL.

Hearing loss assessed by four tone average (FTA) was defined as the primary outcome. Following the AAO-HNS (18) recommendations for clinical studies on MD, we used the FTA (arithmetic mean) of thresholds at 500, 1000, 2000, and 3000 Hz of the more severely impaired ear (in the case of bilateral MD). By the FTA, patients were stratified into four stages, according to the AAO-HNS (18), as follows: stage I (< 25 dB), II (26-40 dB), III (41-70 dB), and IV (> 70 dB).

The sample size was calculated using the WinPepi program, version 11.24, to detect a difference of 15 dB between hyperinsulinemic and normoinsulinemic groups.

The sample size required to detect this difference with 80% power and a 5% significance level would be 55 patients, 44 exposed and 11 unexposed.

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 19.0, was used for data analysis. Continuous variables with normal distribution were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Categorical variables were described as percentages. Averages were compared using the Student *t* test for independent samples (if normally distributed) or Mann-Whitney test (if not normally distributed). Comparisons between categorical variables were performed using the chi-square test, the chi-square test with Yates' correction, or Fisher's exact test. Analysis of covariance (ANCOVA) was used to adjust for the confounding variable "age". The Pearson correlation coefficient (*r*) was used to assess correlations among the diagnostic tests. A two-tailed *p*-value less than 0.05 indicated statistically significant differences.

RESULTS

From 457 medical records initially reviewed, a total of 393 patients were excluded. The late starting of follow-up (> 2 years after the diagnosis) was the more frequent reason for exclusion (*n* = 76). Other reasons were "probable" or "possible" diagnosis of MD (*n* = 72), incomplete clinical treatment (*n* = 64), less than 3 years of audiometric follow-up (*n* = 62), Ménière-like conditions (*n* = 46), laboratory diagnosis of T2DM (*n* = 41), previous ear surgery/disease (*n* = 22), and non-idiopathic or metabolic etiology for MD (*n* = 10).

A total of 64 patients were included and divided into normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects according to their 5-hour insulin curve. The normoinsulinemic group comprised 15 patients (23.4%) and the hyperinsulinemic group, 49 patients (76.6%).

Patients were mostly females (57.8%) in both groups with a mean age of 52.4±2.1 years. Hyperinsulinemic patients were significantly older than normoinsulinemic subjects (p = 0.031). Dyslipidemia was highly prevalent (64.1%), as was hypothyroidism (26.6%). Bilateral MD was detected in 20.3% of the sample (Table 2).

Table 2. Baseline characteristics according to the 5-hour insulin curve results

Variables	Normoinsulinemic n = 15 (23.4%) n (%) or mean (SD)	Hyperinsulinemic n = 49 (76.6%) n (%) or mean (SD)	P value
Female gender	12 (80)	25 (51)	0.09*
Age (years)	41.7±12.4	50.6±13.8	0.03†
Dyslipidemia	10 (66.7)	31 (63.3)	1.0*
Hypothyroidism	2 (13.3)	15 (30.6)	0.3*
Bilateral MD	3 (20)	10 (20.4)	1.0*

MD = Ménière's disease; SD = standard deviation.

* Chi-square test.

† Student *t* test.

In patients with hyperinsulinism, according to the Kraft classification (6), the most frequent type of insulin curve was IIIa (38.77%), followed by IIb (25.53%).

Among dislipidemic patients, the most common finding was low HDL (29.3%), followed by hypertriglyceridemia (17.5%) and hypercholesterolemia (10.3%) alone or in combination (6.9%).

The time interval between the beginning of disease progression (since the first vertigo) and the PTA with the greatest impairment was 3.92±1.5 years, with no significant difference between groups (p = 0.5). The FTA was 49.16±9.19 dB, and most patients (57.8%) were classified as stage III by the AAO-HNS criteria (18). All patients

underwent PTA with the glycerol test (19), which was positive in 27 patients (42.2%), with no significant difference between groups ($p = 0.5$).

Table 3 shows a comparison of FTA of patients with and without hyperinsulinemia as defined by the insulin curve after glucose overload. Impairment of the FTA was statistically higher in the hyperinsulinemic group ($p = 0.027$).

Table 3. Comparison of frequencies (Hz) analyzed separately and the FTA between normoinsulinemic and hyperinsulinemic patients

Frequencies	Normoinsulinemic	Hyperinsulinemic	P value*
	n = 15 mean (dB) \pm SD	n = 49 mean (dB) \pm SD	
500 Hz	39.3 \pm 20.9	53.2 \pm 19.2	0.02
1000 Hz	42.7 \pm 26.4	53.2 \pm 18.1	0.17
2000 Hz	40.7 \pm 22.4	49.7 \pm 20.8	0.15
3000 Hz	36.3 \pm 20.5	52.1 \pm 21.4	0.01
FTA	39.8 \pm 20.9	52.0 \pm 17.5	0.03

FTA = four tone average; dB = decibel; Hz = Hertz; SD = standard deviation.

* Student *t* test for independent samples.

The FTA was classified into stages I to IV (AAO-HNS). This stratification showed a statistically significant linear association in the chi-square test ($p = 0.019$) (Figure 2). Exposed subjects were 3.5 times more likely to progress to stages III and IV

than unexposed subjects (odds ratio [OR] = 3.52, 95%CI 1.05-11.76) (Figure 3).

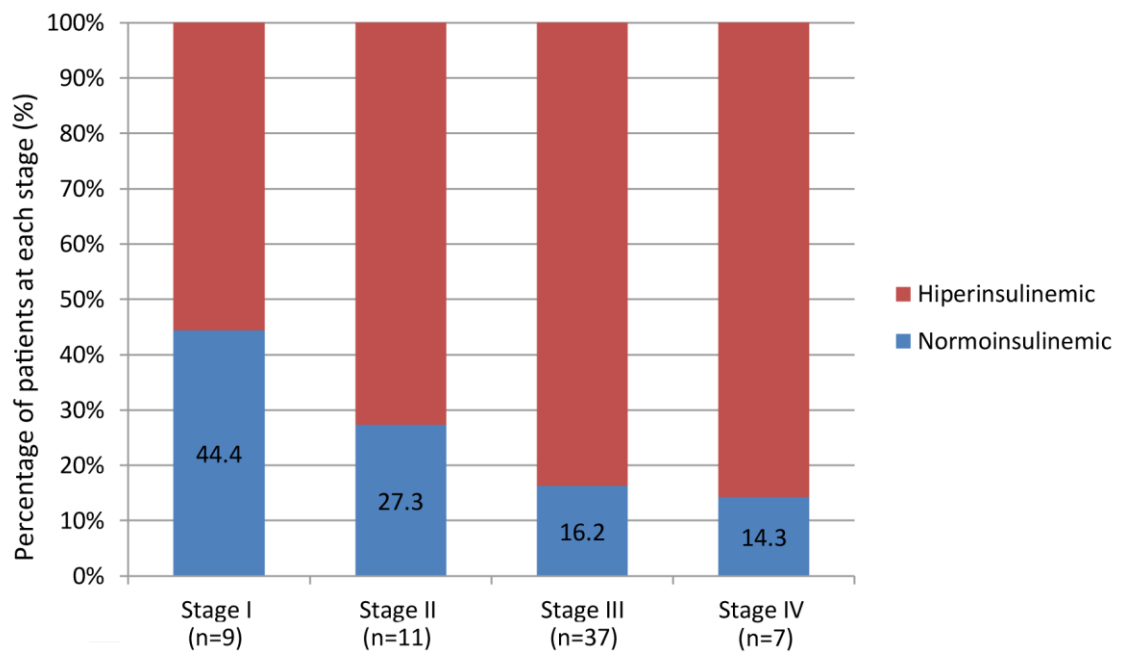


Figure 2. Percentage of normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects at different stages (AAO-HNS criteria: I < 25 dB; II, 26-40 dB; III, 41-70 dB; and IV > 70 dB).

Linear and statistically significant distribution ($p = 0.019$).

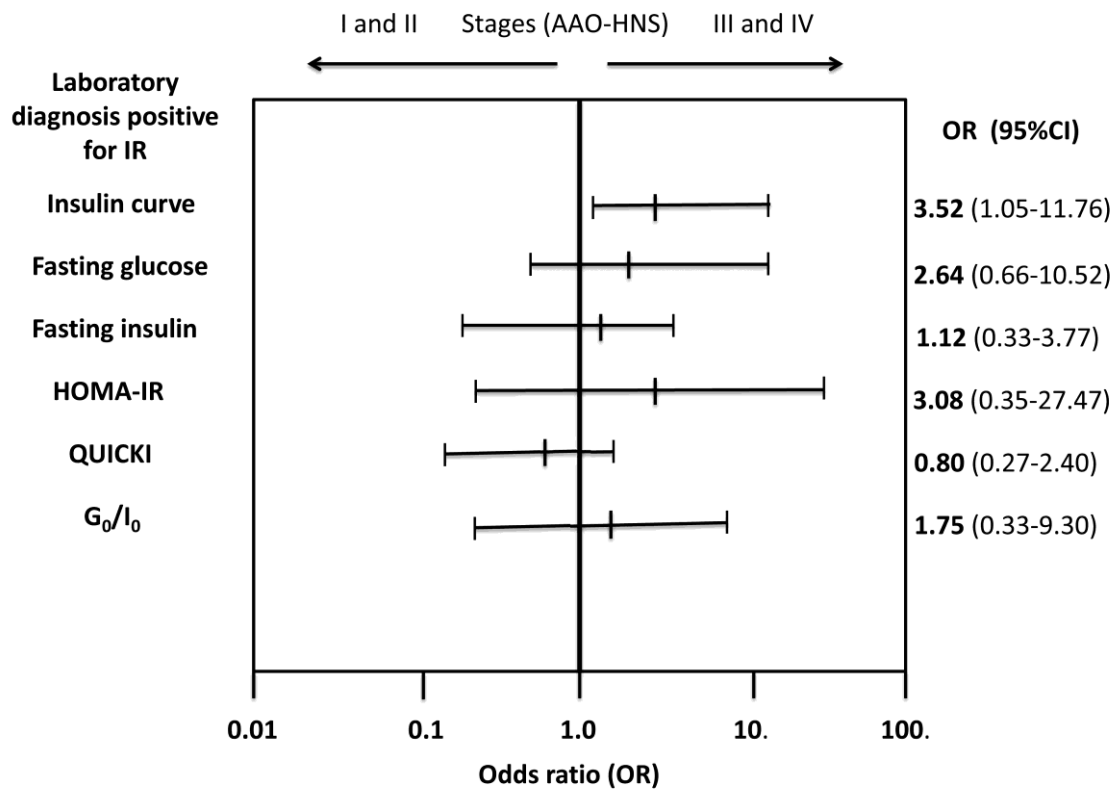


Figure 3. Chance to progress to stages III and IV (AAO-HNS) in the presence of insulin resistance (IR) by different methods of laboratory analysis (G_0 = fasting glucose; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; I_0 = fasting insulin; QUICKI = Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).

The same sample was analyzed by diagnostic tests without glucose overload and in fasting samples (Table 4). Patients with altered fasting glucose levels had greater impairment of FTA than patients with normal levels ($p = 0.032$). All other tests showed worse FTA in insulin-resistant patients, but without statistically significant difference ($p > 0.05$).

Table 4. Comparison of the FTA among patients with and without insulin resistance as diagnosed by different laboratory tests

Diagnostic tests without overload and in fasting	Non-insulin-resistant	Insulin-resistant	P value*
	n(%) FTA (dB) ± SD	n(%) FTA (dB) ± SD	
Fasting glucose	47 (73.4%) 46.11±18.9	17 (26.6%) 57.57±16.8	0.03
Fasting insulin	47 (73.4%) 48.72±17.7	17 (26.6%) 50.36±22.6	0.8
HOMA-IR	56 (87.5%) 47.83±18.8	8 (12.5%) 57.57±16.8	0.1
QUICKI	41 (64%) 47.75±16.7	23 (36 %) 51.69±22.9	0.5
G ₀ /I ₀ ratio	54 (84.3%) 48.4±18.4	10 (15.7%) 53.88±23.8	0.4

G₀ = fasting glucose; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; I₀ = fasting insulin; QUICKI = Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; SD = standard deviation; FTA = four tone average; dB = decibel

* Student *t* test for independent samples.

Reactive hypoglycemia (20) was assessed by 5-hour glucose curves. In the study sample, 28 patients (45.2%) had episodes of reactive hypoglycemia. A comparison of FTA between patients without reactive hypoglycemia (44.8±18.8 dB) and with hypoglycemia (52.1±17.2 dB) showed no statistical significance (p = 0.12).

There was a statistically significant correlation (p < 0.05) between insulin curves, as stratified into ascending grades of severity, according to the Kraft criteria (6), and absolute values of fasting tests (Table 5). Insulin curve types showed statistically significant correlation with the other tests, being moderate correlated (r > 0.5) with fasting insulin measurements and HOMA-IR. However, the degree of agreement in the differentiation of normal and abnormal patients between the insulin curve and the other tests was poor (Kappa index < 0.2).

Table 5. Correlation between different degrees of hyperinsulinemia (Kraft criteria) by the insulin curve and other diagnostic tests in homeostasis (Pearson coefficient)

	Degrees of hyperinsulinemia	Fasting insulin	Fasting glucose	HOMA-IR	QUICKI	G ₀ /I ₀
Degrees of hyperinsulinemia	1					
Fasting insulin	0.511 [†]	1				
Fasting glucose	0.261 [*]	0.326 [†]	1			
HOMA-IR	0.524 [†]	0.994 [†]	0.370 [†]	1		
QUICKI	-0.432 [†]	-0.829 [†]	-0.469 [†]	-0.847 [†]	1	
G ₀ /I ₀	-0.323 [†]	-0.677 [†]	-0.104	-0.681 [†]	0.898 [†]	1

G₀ = fasting glucose; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; I₀ = fasting insulin; QUICKI = Quantitative Insulin Sensitivity Check Index.

* Significant correlation at the 0.01 level (two-tailed).

† Significant correlation at the 0.05 level (two-tailed).

DISCUSSION

Different studies have shown that hyperinsulinemia is a common metabolic disorder in patients with MD. In our sample, the prevalence of hyperinsulinemia using the insulin curve was 76.6%. These finding is in agreement with previous reports: Kirtane et al. (9), using the same diagnostic method in patients with MD, reported these findings in 67.7%. In a study conducted by D'Avila and Lavinsky (11), the prevalence of alterations was 72%, and the most frequent types of insulin curves were IIb (39.06%) and IIIa (18.75%). Therefore, studies available are unanimous in showing that most patients with MD have varying degrees of hyperinsulinism when assessed by the insulin curve.

In samples of patients with cochleovestibular disorders (not only MD), the prevalence of hyperinsulinemia was also high. In study involving 100 patients, Mangabeira-Albernaz et al. (10) reported hyperinsulinemia in 86% of patients who were evaluated by a 5-hour insulin curve. More recently, in a similar population, Serra et al. (21) identified hyperinsulinemia in 55.5% using a 4-hour insulin curve.

Among the metabolic disorders assessed in this study, hyperinsulinemia was the most prevalent (76.6%), followed by dyslipidemia (64.1%), reactive hypoglycemia (45.2%), and hypothyroidism (20.3%). Compared to the study by Bittar et al. (22), evaluating 325 patients with various vestibular complaints, 44 (13.6%) patients had thyroid dysfunction and 151 (46.5%) had hypercholesterolemia. Therefore, dyslipidemia and thyroid diseases were more prevalent in our sample of MD patients when compared to other studies that assessed these changes in vestibular disorders in general.

To date, only two clinical studies (9,11) have assessed the prevalence of disorders of carbohydrate metabolism specifically in MD. Thus, the lack of evidence hinders comparisons with the literature.

A literature search (PubMed, Embase, and LILACS) returned no comparative studies evaluating the impact of metabolic disorders on clinical outcomes of MD. Likewise, the few clinical studies found in the literature have been limited to assess the prevalence of different metabolic disorders in patients with MD. Therefore, this is the first comparative, longitudinal study on the subject.

The AAO-HNS criteria (18) were strictly followed in patient selection, and the definition of the diagnosis was predominantly based on clinical factors. We only included patients with a “definite” diagnosis of MD and excluded those with “possible” or “probable” MD. Furthermore, based on a thorough (clinical, laboratory,

electrophysiological, and imaging) investigation, Ménière-like conditions were excluded.

As recommended in the AAO-HNS guidelines (18), staging of MD severity in clinical studies should be conducted objectively through the FTA. The number of episodes of vertigo and aural fullness/tinnitus intensity are extremely subjective and ambiguous. The use of other tests, such as ECochG, glycerol test, and vestibular-evoked myogenic potential (VEMP) testing, is encouraged in daily practice, but not yet recommended by the AAO-HNS in clinical studies (18), because of the lack of standardization. Furthermore, there is evidence that cochlear damage is proportional to vestibular hypofunction (23) in MD. Therefore, the FTA can be considered as a parameter to stage MD severity.

As recommended in the AAO-HNS guidelines (18), the FTA with the greatest damage during follow-up was chosen as the parameter for the characterization of hearing outcomes. PTA tests performed within the first 2 years of disease progression were excluded, since it is a period of intense fluctuation of hearing thresholds (24).

Several retrospective studies on the natural history of disease progression (without clinical treatment) in MD have shown that in most patients, the hearing thresholds stabilize at 50-60 dB after 4-5 years (25). In our series, in which all patients received full clinical treatment, the overall FTA during this period was 49.16 ± 9.19 dB, and the greatest hearing damage was found after 3.92 years of disease progression. Therefore, the prescription of clinical treatment does not appear to prevent the progression of hearing loss in MD.

Despite no history of hearing loss, ear surgery or illness prior to the first episode of vertigo, there was no baseline PTA documentation (close to the first vertigo) showing hearing thresholds within normal limits. Moreover, a mean interval of 6 months elapsed

between referral from the health facility and the first audiological tests. This could be a potential confounding bias; however, rather than using the FTA difference (delta) in relation to baseline as an outcome, we used the absolute values of the greatest impairment during follow-up.

In this cohort study, the date of the first vertigo was considered the “zero” point for monitoring. The study was designed so that all patients included (exposed and unexposed) were in the same stage of disease progression, as this would increase the homogeneity of the sample. However, the disease may have started years before this “zero” point with oligosymptomatic cochleovestibular symptoms and, consequently, patients may have been at different stages within the course of the disease.

The mean age of the sample was 52.4 years. At this age, there is little influence of age on auditory degeneration. Nevertheless, when analyzing baseline characteristics, the hyperinsulinemic group showed significantly higher mean age ($p = 0.031$). This difference could be a confounding bias, since patients at an older age could present worse hearing thresholds. Thus, this difference was adjusted by ANCOVA to control for this potential bias, as the “mean age” could be an interaction variable.

The group of patients with hyperinsulinemia, whether as a cause or aggravation of MD, exhibited greater hearing impairment. Patients exposed to hyperinsulinemia were 3.5 times more likely to have hearing loss greater than 40 dB (grade III or IV) than normoinsulinemic patients. This analysis indicates that patients exposed to hyperinsulinism are more likely to show more severe degrees of hearing damage.

The most striking difference was observed at 500 and 3000 Hz, i.e., in the apical and middle regions of the cochlea, respectively. These are classic frequencies of hearing impairment by metabolic disorders in the inner ear, characterizing the classic inverted U-shaped audiometric pattern.

Similar to the difference found by analyzing the insulin curve, “altered” fasting glucose levels (impaired glucose tolerance) were associated with greater hearing damage, compared to patients with normal levels. We excluded patients with diabetes (fasting glucose > 126 mg/dL), since there is evidence that diabetes may cause sensorineural damage by several mechanisms, such as microangiopathy and neuropathy.

Measurement of fasting glucose, similar to the findings in the insulin curve, showed that “pre-diabetes” stages may have clinical significance in MD. Moreover, it is an easy-to-use test, with broad and unrestricted acceptance in the literature. However, the proportion of abnormal patients (26.6%) was markedly lower compared to the results of the insulin curve (76.6%), i.e., they have a poor correlation ($r = 0.261$) and agreement ($k < 0.2$).

In this study, measurement of fasting insulin and mathematical models (QUICKI, HOMA-IR, G_0/I_0) were unanimous in demonstrating that insulin-resistant patients showed worse FTA. When comparing the FTA between resistant and non-resistant subjects, this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). Thus, among tests without overload, only altered fasting glucose levels were able to differentiate the impact in the auditory sphere.

Although the degree of hyperinsulinemia (by the insulin curve) showed a significant correlation with all tests performed, this correlation was only considered “moderate” ($r > 0.5$) with HOMA-IR and fasting insulin. That is, more advanced grades of hyperinsulinemia show higher HOMA-IR and fasting insulin values. In a study by Fontoura et al. (26), evaluating insulin curves of 131 patients with cochleovestibular disorders, a strong and statistically significant correlation was demonstrated between HOMA-IR and the sum of insulin values at 120 and 180 minutes ($r = 0.68$).

However, the insulin curve considered “abnormal” had poor diagnostic agreement ($k < 0.2$) with the HOMA-IR considered “altered”. Whereas the curve showed abnormalities in 76.6% of patients, the same occurred in only 12.5% with HOMA-IR in the same sample. Currently, HOMA is the index of choice for assessment of IR in clinical studies (8). Additionally, HOMA-IR shows strong correlation with the clamp, the gold standard for diagnosis of IR ($r = 0.88$). However, the cutoff point of this test for defining IR is still arguable. We used the value of 2.71, as there are population-based studies (7) that recommend this cutoff point for the general non-diabetic Brazilian population.

Therefore, the insulin curve was the method that demonstrated changes in a higher proportion of patients compared to fasting tests. Although the tests show correlation with each other, they differ in the ability to identify insulin-resistant subjects. The insulin curve probably shows higher sensitivity and lower specificity than HOMA-IR. However, to date, there are no studies on the sensitivity/specificity profile of the insulin curve in relation to the gold standard (clamp).

This study follows a line of research focused on the metabolic investigation of MD by the Research Group in Otolaryngology and Neurotology of our institution. Although prior studies have been conducted, they have been designed as experimental (3,4) or observational clinical trials, with a cross-sectional but not comparative design (11). This study is the first in the literature to evaluate the clinical impact of metabolic disorders in MD both comparatively and longitudinally.

In conclusion, patients with MD and hyperinsulinemia/IR, as characterized by the insulin curve and altered fasting glucose levels, showed greater hearing impairment. Patients exposed to hyperinsulinemia were 3.5 times more likely to have hearing loss greater than 40 dB (grade III and IV) than normoinsulinemic patients. In patients with

MD, there was a moderate correlation between the severity of hyperinsulinism, as defined by the 5-hour insulin curve, and other diagnostic methods used to assess IR in fasting samples.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the staff of the department for medical data and archive services of HCPA, speech therapists and doctors of HCPA Otolaryngology Service for their assistance. We also thank the Graduate Program in Surgical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

A terms and conditions for collection and proper use of institutional data, including confidentiality, was completed and signed by the authors for all patients included in the study sample.

REFERENCES

1. Ménière P. Maladies de l'oreille interne offrant les symptômes de la congestion cérébrale apoplectiforme. *Gaz Med de Paris* 1861;16:88.
2. Updegraff WR. Impaired carbohydrate metabolism and idiopathic Meniere's disease. *Ear Nose Throat J* 1977;56:160-3.
3. Angeli RD, Lavinsky L, Dolganov A. Alterations in cochlear function during induced acute hyperinsulinemia in an animal model. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75:760-4.
4. Maia FC, Lavinsky L, Möllerke RO, Duarte ME, Pereira DP, Maia JE. Distortion product otoacoustic emissions in sheep before and after hyperinsulinemia induction. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:181-7.
5. Kraft JR, Wehrmacher WH. Diabetes--a silent disorder. *Compr Ther* 2009;35:155-9.
6. Kraft JR. Hyperinsulinemia: A Merging History with Idiopathic Tinnitus, Vertigo, and Hearing Loss. *Int Tinnitus J* 1998;4:127-30.
7. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:219-20.
8. Vasques AC, Rosado LE, Cássia GAlfenas R, Geloneze B. [Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:32-9.
9. Kirtane MV, Medikeri SB, Rao P. Blood levels of glucose and insulin in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984;406:42-5.

10. Mangabeira Albernaz PL, Fukuda Y. Glucose, insulin and inner ear pathology. *Acta Otolaryngol* 1984;97:496-501.
11. D'Avila C, Lavinsky L. Glucose and insulin profiles and their correlations in Ménière's disease. *Int Tinnitus J* 2005;11:170-6.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
13. de Sousa LC, Piza MR, da Costa SS. Diagnosis of Meniere's disease: routine and extended tests. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:547-64.
14. Kinney SE. The metabolic evaluation in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:594-8.
15. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
16. Hrebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144-7.
17. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3574-8.
18. [No authors listed]. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
19. Klockhoff I, Lindblom U. Glycerol test in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1966;27 Suppl 224:449+.
20. Weille FL. Hypoglycemia in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol* 1968;87:555-7.

21. Serra AP, Lopes Kde C, Dorigueto RS, Ganança FF. Blood glucose and insulin levels in patients with peripheral vestibular disease. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75:701-5.
22. Bittar RSM, Bottino MA, Zerati FE, Moraes CL de O, Cunha AU, Bento RF. [Prevalency of metabolic disorders in dizzy patients]. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003;69:64-8.
23. Stahle J, Friberg U, Svedberg A. Long-term progression of Menière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;485:78-83.
24. Lee CS, Paparella MM, Margolis RH, Le C. Audiological profiles and Menière's disease. *Ear Nose Throat J* 1995;74:527-32.
25. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Menière's disease revisited. *Acta Otolaryngol* 2010;130:644-51.
26. Fontoura ML, Oliveira GA, Boreli-Filho E, et al. [Perfil clínico, metabólico e audiológico de pacientes com síndromes cocleovestibulares e avaliação do hiperinsulinismo através do homeostatic model assessment (HOMA)] [Article in Portuguese]. *Revista HCPA* 2007;27 Suppl 1:131.

9 VERSÃO DO ARTIGO EM LÍNGUA PORTUGUESA

Efeito do hiperinsulinismo no comprometimento auditivo neurosensorial da doença de Ménière: um estudo de coorte

Título abreviado: Hiperinsulinismo e a hipoacusia neurosensorial da doença de Ménière

Joel Lavinsky, MD^{1,2}, Michelle Lavinsky Wolff, PhD^{2,3}, Andrea Ruschel Trasel, MB⁴,
Marcel Machado Valerio, MB⁴, Luiz Lavinsky, PhD^{1,2}

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

² Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

³ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia: Ciências Cirúrgicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

⁴ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Autor correspondente:

Joel Lavinsky

Rua Quintino Bocaiúva 673, 4º andar

CEP 90440-003, Porto Alegre, RS, Brasil

Telefone/fax: +55 51 3332.0032

E-mail: jlavinskybr@yahoo.com

Fonte de financiamento: CAPES/CNPq

RESUMO

Objetivo: Comparar o grau de comprometimento auditivo neurossensorial da doença de Ménière (DM) em pacientes com e sem hiperinsulinismo através de diferentes métodos de avaliação. **Desenho:** Estudo de coorte (histórica). **Local de realização:** Ambulatório

de Pesquisa em Doença de Ménière do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um hospital terciário e universitário do sul do Brasil. **Pacientes:** Pacientes com diagnóstico definido de DM conforme as diretrizes da American Academy of Otolaryngology/Head and Neck Surgery (AAO-HNS). **Intervenção:** Os pacientes foram avaliados através de estudos com sobrecarga de glicose (curva insulinêmica e glicêmica de 5 horas) e em condições basais fisiológicas (*Homeostasis Model Assessment/Insulin Resistance – HOMA-IR*, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index – QUICKI* e relação glicose/insulina). Realizaram audiometria tonal liminar anual e foi analisado a média quadrilateral (MQT), ou seja, a média aritmética de 500, 1000, 2000 e 3000 Hz, no 3º, 4º e 5º ano de evolução clínica da doença. **Principal desfecho:** Limiar auditivo (dB) através da MQT e classificado em estágios I a IV (AAO-HNS). **Resultados:** Quarenta e nove pacientes (76,6%) foram definidos como hiperinsulinêmicos e 15 (23,4%) como normoinsulinêmicos. O comprometimento da MQT foi superior no grupo hiperinsulinêmico ($52,04 \pm 17,5$ versus $39,75 \pm 20,9$, $p = 0,027$) quando avaliado através da curva insulinêmica de 5 horas. Os hiperinsulinêmicos apresentaram uma probabilidade 3,5 vezes maior de desenvolver dano auditivo maior que 40 dB (ou seja, estágios III e IV) quando comparados aos normoinsulinêmicos (OR = 3,52; IC95% 1,05-11,76). Houve correlação moderada entre a curva insulinêmica e o HOMA-IR ($r = 0,524$; $p = 0,001$). **Conclusões:** A hiperinsulinemia na doença de Ménière está associada a um maior dano clínico auditivo.

Palavras-chave: Hiperinsulinismo; Surdez; Doença de Ménière; Teste com sobrecarga de glicose; Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A doença de Ménière (DM) já foi descrita há mais de 150 anos (1), sendo ainda controversos a sua fisiopatogenia, o diagnóstico e o tratamento. Os distúrbios metabólicos são conhecidos como agentes participantes na patogênese da DM, especialmente os distúrbios da homeostase da insulina e da glicose (2).

Distúrbios metabólicos, como a resistência à insulina (RI) e a consequente hiperinsulinemia, mesmo em estágios precoces, já poderiam repercutir em um comprometimento energético funcional da bomba de sódio/potássio ATPase na orelha interna. Essa enzima é a responsável pela manutenção da alta concentração de potássio e baixa de sódio na endolinfa, a exemplo do que acontece no espaço intracelular. A manutenção desse equilíbrio iônico ocorre com gasto de energia. Pacientes hiperinsulinêmicos têm comprometimento funcional da bomba sódio/potássio ATPase e, conseqüentemente, aumento da concentração de sódio e diminuição de potássio em nível da endolinfa. Essas alterações iônicas aumentam a pressão osmótica, resultando em hidropsia endolinfática.

Angeli et al. (3) demonstraram alterações dos potenciais evocados auditivos por electrocolegrafia (ECoG) durante o hiperinsulinismo agudo induzido em ovelhas. Houve progressiva supressão da amplitude do potencial de ação quando comparado ao grupo controle, sem hiperinsulinismo induzido ($p = 0,001$). Maia et al. (4) monitoraram as emissões otoacústicas em estudo com delineamento semelhante e demonstraram diminuição estatisticamente significativa nos limiares dos produtos de distorção no grupo intervenção. Ambos os estudos são parte da mesma linha de pesquisa dessa investigação.

A hiperinsulinemia é consequência de um distúrbio metabólico, a RI, em que ocorre uma redução da resposta biológica da insulina em nível celular. A hiperinsulinemia representa a primeira etapa do processo que gera a hiperglicemia e o diabetes melito (DM2) (5). Nas fases iniciais da hiperinsulinemia isolada (com euglicemia), já pode existir manifestação cocleovestibular (6). Por isso, a identificação precoce desse distúrbio apresenta importância na prevenção do DM2 e também no manejo das doenças cocleovestibulares de etiologia metabólica.

Embora exista consenso sobre o diagnóstico laboratorial do DM2, é ainda controversa a forma de estabelecer o diagnóstico de RI. Existem diversos testes diagnósticos, sendo o padrão-ouro (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico) altamente complexo e impraticável em estudos populacionais (7). Na prática clínica, o diagnóstico de RI pode ser realizado através do teste de tolerância oral à glicose, sendo avaliada a resposta insulinêmica e glicêmica. Também são utilizados os valores basais da insulina e glicemia em jejum, porém apresentam baixa sensibilidade (8). Existe uma tendência em estudos populacionais de utilizar modelos matemáticos, como o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR) e o *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI), que utilizam esses valores em jejum na fórmula para traduzir a sensibilidade à insulina e capacidade secretória das células beta do pâncreas.

Estudos de pacientes com diagnóstico de DM demonstraram prevalência de 67,7% de anormalidades na curva insulinêmica (9). Em uma amostra de pacientes com diversas doenças cocleovestibulares, 86% apresentaram anormalidades (10). Estudo prévio realizado por D'Avila e Lavinsky (11) identificou que 72% dos pacientes com DM apresentam algum grau de hiperinsulinismo.

Já existe evidência experimental de que alterações na homeostase da insulina repercutem no potencial endococlear em modelos animais. Além disso, estudos clínicos

demonstram que a maioria dos pacientes com DM apresentam graus variados de hiperinsulinemia. Entretanto, não existem estudos comparados que avaliem o impacto clínico do hiperinsulinismo na DM. Portanto, esse estudo tem como objetivo comparar o grau de comprometimento auditivo neurosensorial da DM em pacientes com e sem hiperinsulinismo através de diferentes métodos de avaliação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram revisados os prontuários de 457 pacientes encaminhados ao Ambulatório de Pesquisa em Doença de Ménière do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil. De acordo com os critérios de inclusão, sessenta e quatro pacientes foram elegíveis para o estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA, sob o protocolo nº 12-0236, e realizado em conformidade com as disposições da Declaração de Helsinki.

Somente foram incluídos no estudo os pacientes que preencheram todos os seguintes critérios de inclusão: Diagnóstico “definido” de DM pelas diretrizes da American Academy of Otolaryngology/Head and Neck Surgery (AAO-HNS) (3); DM com etiologia metabólica (Síndrome de Ménière) ou idiopática; história clínica de DM por 2 anos; período de acompanhamento mínimo clínico de 3 anos (após o período inicial de 2 anos); exames de audiometria tonal liminar (ATL) realizados no terceiro (24-36 meses), no quarto (36-48 meses) e no quinto ano (48-60 meses) na mesma instituição; tratamento clínico pleno (beta-histina 48 mg/dia, hidroclortiazida 25 mg/dia e dieta hipossódica/hipoglicídica/hiperproteica) seguido por pelo menos 24 meses.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: Diagnóstico “provável” ou “possível” de DM pelas diretrizes da AAO-HNS (3); diagnóstico de DM2 através da glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL em mais de uma ocasião (12); doenças

com clínica semelhante à DM (*Ménière-like*); história de hipoacusia previamente à primeira crise vertiginosa; ou doença/cirurgia otológica prévia ou durante o seguimento.

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação diagnóstica completa (13) incluindo ATL com teste do glicerol, exames eletrofisiológicos e de imagem (ressonância magnética nuclear) com o objetivo de afastar doenças do tipo *Ménière-like*. Da mesma forma, uma investigação etiológica (14) foi realizada para caracterização do quadro como idiopático ou metabólico.

A partir das curvas insulinêmicas basais, os pacientes foram definidos como expostos (hiperinsulinêmicos) e não expostos (normoinsulinêmicos) e acompanhados anualmente através da ATL (Figura 1). A coleta dos dados ocorreu antes do desenvolvimento do estudo, por isso o mesmo foi definido como estudo de coorte histórica. Foram seguidas as recomendações propostas pelo Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE Statement) para estudos de coorte.

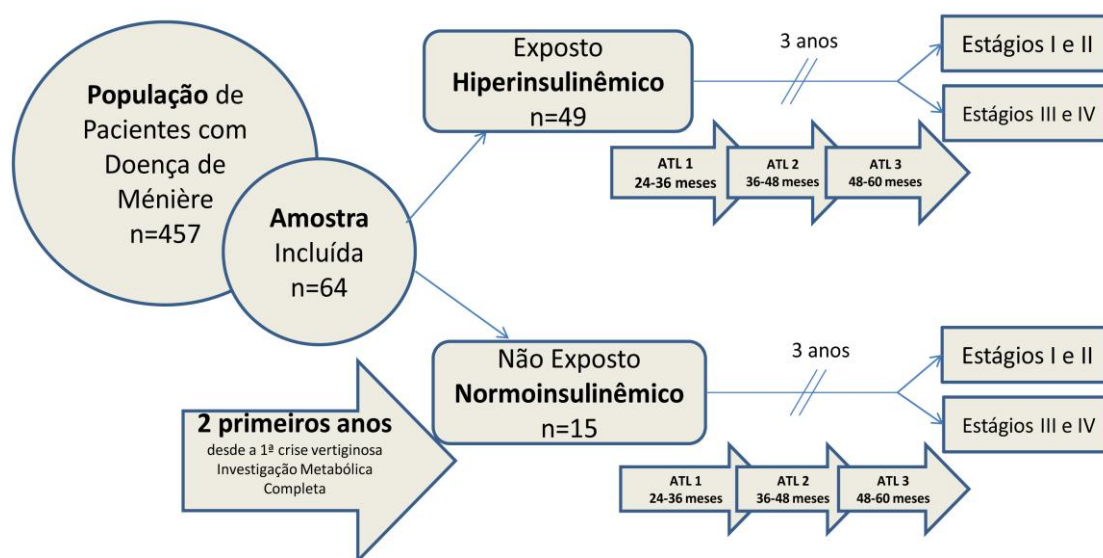


Figura 1. Desenho do estudo. ATL = Audiometria tonal limina

A partir da realização do protocolo de investigação metabólica (Tabela 1), os pacientes foram classificados em hiperinsulinêmicos e normoinsulinêmicos através do

resultado da curva insulinêmica de 5 horas. Em análise secundária, os mesmos pacientes foram classificados em resistentes e não resistentes à insulina através de índices de sensibilidade à insulina em jejum. O processo de inclusão e a investigação laboratorial foram concluídos até os primeiros 2 anos de evolução clínica da DM.

Tabela 1. Protocolo de investigação metabólica utilizado nos pacientes com Doença de Ménière (DM) e os critérios diagnósticos para resistência à insulina (RI)

Protocolo de investigação metabólica	Critérios de hiperinsulinismo/RI
Curva insulinêmica (5 horas com sobrecarga de 100 g de glicose) (5)	1. Insulinemia de jejum > 25 μ U/mL 2. Insulinemia em 120 min \geq 50 μ U/mL 3. Soma dos valores insulinêmicos em 120 e 180 min \geq 60 μ U/MI
Hipoglicemia reacional na curva glicêmica (5 horas com sobrecarga de 100 g de glicose) (5)	1. Glicemia \leq 55 mg/dL em qualquer ponto da curva 2. Progressão de queda da glicemia > 1 mg/dL/min (quando valores da curva glicêmica \geq 175 mg/dL)
Glicemia de jejum (mg/dL) (12)	$G_0 \geq 100$ mg/dL e < 126 mg/Dl
Insulinemia de jejum (μ IU/mL) (15)	$I_0 > 12$ μ IU/MI
HOMA-IR = G_0 (mg/dL) x I_0 (μ IU/mL) /405 (7)	HOMA-IR > 2,71
QUICKI = 1/ (log insulina(μ IU/mL) + log glicemia (mg/dL) (16)	QUICKI < 0,333
Relação G_0 (mg/dL) / I_0 (μ IU/mL) (17)	Relação $G_0/I_0 < 6,4$

G_0 = glicose de jejum; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; I_0 = insulina de jejum; QUICKI = Quantitative Insulin Sensitivity Check Index.

As curvas glicêmica e insulinêmica foram obtidas através da coleta do sangue venoso em jejum e após 30, 60, 120, 180, 240 e 300 minutos da administração oral de 100 g de glicose. Os níveis de glicose e insulina foram analisados através do método de quimioluminescência no laboratório de bioquímica do HCPA. Além disso, as curvas insulinêmicas foram classificadas com base nos critérios de Kraft (I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV e V) (6).

Os índices de sensibilidade à insulina para avaliação da RI (HOMA, QUICKI, relação glicemia/insulina) foram calculados através das fórmulas apresentadas na Tabela 1. Os pontos de corte foram definidos a partir dos valores normais determinados em estudos populacionais (7). O perfil lipídico (colesterol total, lipoproteína de alta densidade [HDL] e triglicerídeos) e função tireoidiana também foram analisados.

Durante o seguimento, foram realizadas ATL anuais. A média quadritonal (MQT) com maior comprometimento no período de 24-36 meses, 36-48 meses e 48-60 meses foi utilizada para definição do desfecho. A ATL realizada nos primeiros 24 meses não foi considerada. O exame audiométrico foi realizado sempre no mesmo serviço de audiologia e os profissionais envolvidos nesses testes não tinham acesso aos resultados das curvas glicêmicas e insulinêmicas.

A coleta manual dos limiares de audibilidade foi realizada utilizando-se um audiômetro modelo AD27 (Interacoustics, Assens, Dinamarca), o qual foi calibrado anualmente segundo os padrões do American National Standards Institute (ANSI)-1969. A cabine apresentava níveis de atenuação de ruído compatíveis com a norma ANSI S 3.1-1991, sendo inferior a 30 dB NPS.

A perda auditiva avaliada através da MQT foi definida como o desfecho principal. Conforme recomendado para os estudos clínicos sobre DM pela AAO-HNS (18), foi utilizada a MQT (média aritmética dos limiares nas frequências de 500, 1000,

2000 e 3000 Hz) da orelha com maior comprometimento (no caso de DM bilateral). Através da MQT, os pacientes foram classificados quatro estágios audiométricos, conforme estabelecidos pela AAO-HNS (18): estágio I (< 25 dB), II (26-40 dB), III (41-70 dB) e IV (> 70 dB).

O tamanho da amostra foi calculado utilizando-se o *software* WinPepi, versão 11.24, para detectar uma diferença de 15 dB na MQT entre o grupo hiperinsulinêmico (expostos) e normoinsulinêmico (não exposto). O tamanho amostral necessário para detectar essa diferença, com poder de 80% e significância estatística de 5%, foi de 55 pacientes, 44 expostos e 11 não expostos.

Foi utilizado o *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 19.0, para análise. Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão. Variáveis categóricas foram descritas em percentuais. Na comparação entre as médias, foi utilizado o teste *t* de Student para amostras independentes (se distribuição normal) ou teste de Mann-Whitney (se distribuição não normal). A comparação entre as variáveis categóricas foi realizada através do teste qui-quadrado, teste qui-quadrado com correção de Yates ou teste exato de Fischer. Análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para ajuste pela variável de confusão “idade”. O coeficiente de correlação de Pearson (*r*) foi utilizado para avaliar a correlação entre os testes diagnósticos. O valor “*p*” (bicaudal) inferior a 0,05 indicou diferença estatisticamente significativa.

RESULTADOS

Do total de 457 pacientes analisados, 393 foram excluídos. O início de seguimento tardio (> 2 anos de evolução clínica) foi o motivo mais frequente (*n* = 76). Outras razões foram diagnóstico “provável” ou “possível” de DM (*n* = 72), tratamento

clínico incompleto (n = 64), acompanhamento inferior a 3 anos (n = 62), doenças do tipo *Ménière-like* (n = 46), diagnóstico laboratorial de DM2 (n = 41), cirurgia ou doença otológica prévia (n = 22) e etiologia não idiopática/metabólica para DM (n = 10).

Um total de 64 pacientes foram incluídos e classificados em normoinsulinêmicos e hiperinsulinêmicos através da curva insulinêmica de 5 horas. O grupo de normoinsulinêmicos foi constituído por 15 pacientes (23,4%), e o de hiperinsulinêmicos, por 49 pacientes (76,6%).

A maioria dos pacientes é do sexo feminino (57,8%) com média de idade de $52,4 \pm 2,1$ anos. O grupo com hiperinsulinismo apresenta uma média de idade significativamente superior ($p = 0,031$). Dislipidemia foi altamente prevalente (64,1%), assim como o hipotireoidismo (26,6%). DM bilateral foi detectada em 20,3% da amostra (Tabela 2).

Tabela 2. Características da linha de base de acordo com o resultado da curva insulinêmica de 5 horas

Variáveis	Normoinsulinêmicos	Hiperinsulinêmicos	Valor p
	n = 15 n (%) ou média (DP)	n = 49 n (%) ou média (DP)	
Sexo feminino	12 (80)	25 (51)	0,09*
Idade (anos)	$41,7 \pm 12,4$	$50,6 \pm 13,8$	0,03†
Dislipidemia	10 (66,7)	31 (63,3)	1,0*
Hipotireoidismo	2 (13,3)	15 (30,6)	0,3*
DM bilateral	3 (20)	10 (20,4)	1,0*

DM = doença de Ménière; DP = desvio padrão.

* Teste de qui-quadrado.

† Teste *t* de Student.

No grupo de pacientes com hiperinsulinismo, segundo a classificação de Kraft (6), o tipo de curva insulinêmica mais frequente foi a do tipo IIIa (38,77%), seguida pelo tipo IIb (25,53%).

Entre os pacientes dislipidêmicos, o achado mais comum foi o HDL baixo (29,3%), seguido pela hipertrigliceridemia (17,5%) e hipercolesterolemia (10,3%) isolada ou em combinação (6,9%).

O intervalo de tempo entre o início da evolução da doença (desde a primeira crise vertiginosa) e a ATL com maior comprometimento foi de $3,92 \pm 1,5$ anos, sem diferença significativa quando comparado entre os grupos ($p = 0,5$). A MQT da amostra foi de $49,16 \pm 19,9$ dB, e a maioria (57,8%) foi classificada como estágio III através do estadiamento da DM (AAO-HNS) (18). Todos os pacientes foram submetidos ao exame de ATL com teste do glicerol (19), sendo positivo em 27 pacientes (42,2%), sem diferença significativa quando comparado entre os grupos ($p = 0,5$).

A Tabela 3 apresenta a comparação da MQT dos pacientes com ou sem hiperinsulinemia definidos através da curva insulinêmica com sobrecarga. O comprometimento da MQT foi estatisticamente superior no grupo com hiperinsulinismo ($p = 0,027$).

Tabela 3. Comparação de frequências isoladas (Hz) e MQT entre pacientes normoinsulinêmicos e hiperinsulinêmicos

Frequências	Normoinsulinêmicos n = 15 média (dB) \pm DP	Hiperinsulinêmicos n = 49 média (dB) \pm DP	Valor p*
500 Hz	39,3 \pm 20,9	53,2 \pm 19,2	0,02
1000 Hz	42,7 \pm 26,4	53,2 \pm 18,1	0,17
2000 Hz	40,7 \pm 22,4	49,7 \pm 20,8	0,15

3000 Hz	36,3±20,5	52,1±21,4	0,01
MQT	39,8±20,9	52,0±17,5	0,03

MQT = média quadritonal; dB = decibél; DP = desvio padrão; Hz = Hertz.

*Teste *t* de Student para amostras independentes.

A MQT foi classificadas em estágios I a IV (AAO-HNS). Essa estratificação demonstrou uma associação linear estatisticamente significativa no teste estatístico qui-quadrado ($p = 0,019$) (Figura 2). Os pacientes no grupo de expostos apresentaram uma probabilidade 3,5 vezes maior (*odds ratio* [OR] = 3,52; IC95% 1,05-11,76) de evolução para estágios III e IV quando comparados ao grupo de não expostos (Figura 3).

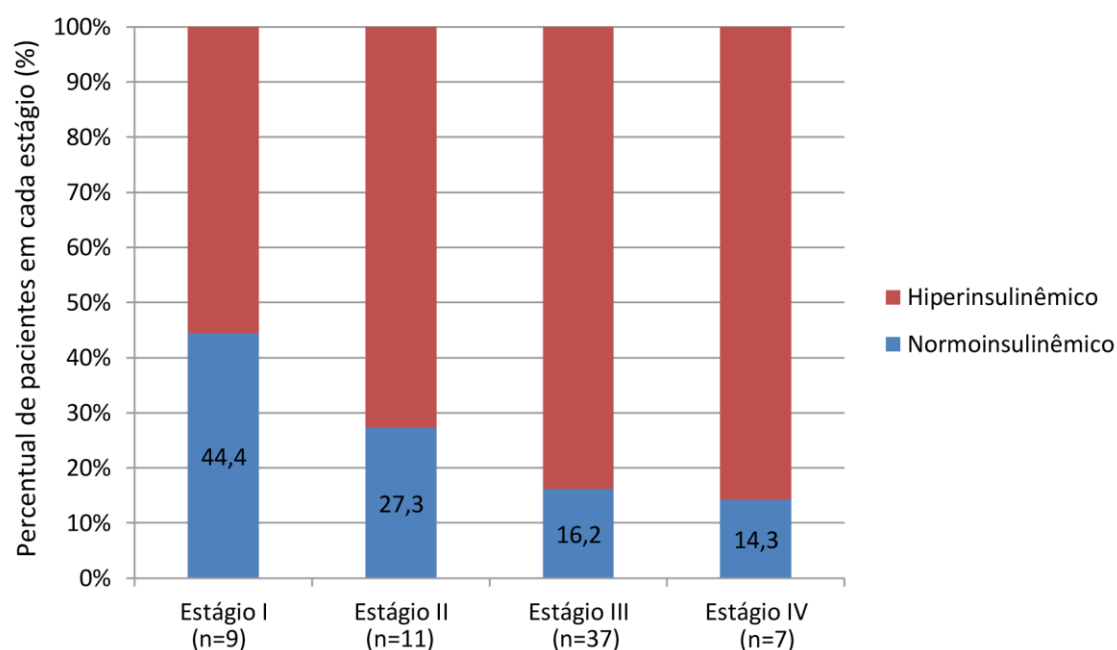


Figura 2. Proporção de pacientes normoinsulinêmicos e hiperinsulinêmicos nos diferentes estágios audiométricos (critérios da AAO-HNS: I < 25 dB; II, 26-40 dB; III, 41-70 dB; e IV > 70 dB). Distribuição linear e estatisticamente significativa ($p = 0,019$).

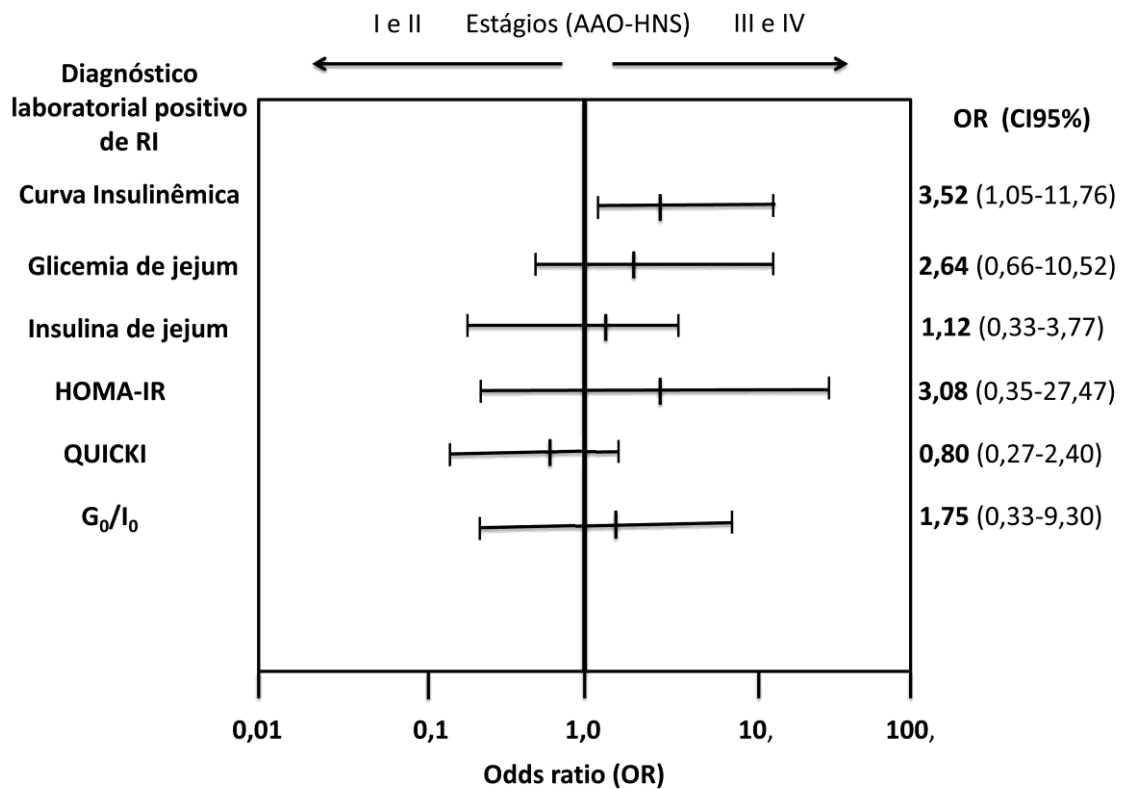


Figura 3. Chance de evolução para estágios III e IV (critérios da AAO-HNS: I < 25 dB; II, 26-40 dB; III, 41-70 dB; e IV > 70 dB) na presença de resistência à insulina (RI) através de diferentes métodos de avaliação laboratorial (G₀ = glicose de jejum; HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; I₀ = insulina de jejum; QUICKI = *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*).

A mesma amostra foi analisada através de testes diagnósticos sem sobrecarga de glicose e em jejum (Tabela 4). Os pacientes com glicemia de jejum alterada apresentaram maior comprometimento da MQT que os com glicemia de jejum normal ($p = 0,032$). O restante dos testes demonstrou MQT pior nos resistentes à insulina, porém sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Tabela 4. Comparação da MQT entre pacientes com e sem diagnóstico de RI através de diferentes testes laboratoriais

Testes diagnósticos sem sobrecarga e em jejum	Não insulino-resistentes	Insulino-resistentes	Valor p*
	n(%) MQT (dB) ± DP	n(%) MQT (dB) ± DP	
Glicemia de jejum	47 (73,4%) 46,11±18,9	17 (26,6%) 57,57±16,8	0,03
Insulina de jejum	47 (73,4%) 48,72±17,7	17 (26,6%) 50,36±22,6	0,8
HOMA-IR	56 (87,5%) 47,83±18,8	8 (12,5%) 57,57±16,8	0,1
QUICKI	41 (64%) 47,75±16,7	23 (36 %) 51,69±22,9	0,5
Relação G ₀ /I ₀	54 (84.3%) 48,4±18,4	10 (15,7%) 53,88±23,8	0,4

MQT = média quadratona; DP = desvio padrão; G₀ = glicose de jejum; HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; I₀ = insulina de jejum; QUICKI = *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; dB = decibél.

* Teste *t* de Student para amostras independentes.

A pesquisa de hipoglicemia reacional (20) foi realizada através das curvas glicêmicas de 5 horas. Na amostra do estudo, 28 pacientes (45,2%) apresentaram episódios de hipoglicemia reacional. A comparação da MQT entre os pacientes sem hipoglicemia reacional (44,8±18,8 dB) em relação a pacientes com hipoglicemia (52,1±17,2 dB) não demonstrou significância estatística (p = 0,12).

Houve correlação estatisticamente significativa (p < 0,05) entre as curvas insulinêmicas, estratificadas em graus crescentes de gravidade, segundo os critérios de Kraft (6), e os valores absolutos dos testes em jejum (Tabela 5). Os tipos de curvas insulinêmicas apresentaram correlação estatisticamente significativa com os demais testes, sendo moderada (r > 0,5) com os exames de insulinemia de jejum e com o

HOMA-IR. Entretanto, o grau de concordância na diferenciação de pacientes normais e anormais entre a curva insulinêmica e os demais testes foi fraco (índice Kappa < 0,2).

Tabela 5. Correlação entre os diferentes graus de hiperinsulinemia (critérios de Kraft) através da curva insulinêmica e os demais testes diagnósticos em jejum (coeficiente de Pearson)

	Graus de hiperinsulinemia	Insulinemia de jejum	Glicemia de jejum	HOMA-IR	QUICKI	G₀/I₀
Graus de hiperinsulinemia	1					
Insulinemia de jejum	0,511 [†]	1				
Glicemia de jejum	0,261 [*]	0,326 [†]	1			
HOMA-IR	0,524 [†]	0,994 [†]	0,370 [†]	1		
QUICKI	-0,432 [†]	-0,829 [†]	-0,469 [†]	-0,847 [†]	1	
G₀/I₀	-0,323 [†]	-0,677 [†]	-0,104	-0,681 [†]	0,898 [†]	1

G₀ = glicose de jejum; I₀ = insulina de jejum; HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI = *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*.

* Correlação significativa no nível de 0,01 (bicaudal).

† Correlação significativa no nível de 0,05 (bicaudal).

DISCUSSÃO

Diferentes estudos têm demonstrado que o hiperinsulinismo é um distúrbio metabólico frequente na população de pacientes com DM. Nesta amostra, a prevalência de hiperinsulinemia utilizando a curva insulinêmica foi de 76,6%. Kirtane et al. (9), utilizando o mesmo método numa amostra de pacientes com DM, encontraram esses achados em 67,7%. Em estudo realizado por D'Avila e Lavinsky (11) com diferente

casuística, demonstrou-se uma prevalência de alterações em 72% dos casos, sendo mais frequentes as curvas insulinêmicas do tipos IIb (39,06%) e IIIa (18,75%). Portanto, os estudos são unânimes em demonstrar que a maioria dos pacientes com DM apresenta graus variados de hiperinsulinismo quando avaliados através da curva insulinêmica.

Em amostras de pacientes com distúrbios cocleovestibulares (não somente DM), a prevalência de hiperinsulinismo também foi elevada. Em estudo com 100 pacientes, Mangabeira-Albernaz et al. (10) demonstraram hiperinsulinemia em 86% dos casos através da curva insulinêmica de 5 horas. Mais recentemente, em população semelhante, Serra et al. (21) identificaram alterações em 55,5% utilizando o mesmo método, porém através de uma curva de 4 horas.

Entre os distúrbios metabólicos avaliados no presente estudo, a hiperinsulinemia foi a mais prevalente (76,6%), seguida pela dislipidemia (64,1%), hipoglicemia reacional (45,2%) e pelo hipotireoidismo (20,3%). Quando comparado ao estudo de Bittar et al. (22), que avaliou 325 pacientes com queixas vestibulares diversas, 44 (13,6%) pacientes apresentavam disfunção tireoidiana, e 151 (46,5%), hipercolesterolemia. Portanto, as dislipidemias e as tireoidopatias foram mais prevalentes em nossa amostra específica de pacientes com DM quando comparada a outros estudos que avaliaram essas alterações nas vestibulopatias em geral.

Até o momento, somente dois estudos clínicos (9,11) avaliaram a prevalência dos distúrbios metabólicos dos carboidratos de forma específica na DM. Portanto, a escassez de evidências dificulta a capacidade de estabelecer comparações com a literatura.

Após revisão da literatura (PubMed, LILACS e Embase), não foram encontrados estudos comparados que avaliaram o impacto dos distúrbios metabólicos na evolução clínica da DM. Da mesma forma, os escassos estudos clínicos encontrados na literatura

se limitaram a avaliar a prevalência dos diferentes distúrbios metabólicos na população de pacientes com DM. Portanto, este é o primeiro estudo comparado e longitudinal sobre o tema.

Os critérios da AAO-HNS (18) foram rigorosamente seguidos na seleção dos pacientes, sendo a definição do diagnóstico eminentemente clínica. Somente foram incluídos os pacientes com diagnóstico de DM “definido”, e foram excluídos os pacientes caracterizados com DM “possível” ou “provável”. Além disso, a partir de uma investigação criteriosa (clínica, laboratorial, eletrofisiológica e imagem), foram excluídas as entidades com clínica semelhante à DM (*Ménière-like*).

Conforme recomendando pelas diretrizes da AAO-HNS (18), o estadiamento da gravidade da DM em estudos clínicos deve ser realizado objetivamente através da MQT. O número de crises vertiginosas e a intensidade do zumbido/plenitude aural são extremamente subjetivos e ambíguos. A utilização de outros exames, como o ECoG, o teste do glicerol e os potenciais miogênicos evocados visuais, são estimulados na prática clínica, porém ainda não recomendados pelas diretrizes da AAO-HNS (18) em estudos clínicos, pois carecem de padronização universal. Além disso, existe demonstração de que o dano coclear é proporcional à hipofunção vestibular (23) na DM. Portanto, a MQT pode ser considerada um parâmetro confiável para estadiar a agressividade da DM.

Conforme recomendado pelas diretrizes da AAO-HNS (18), a ATL com maior dano no período de seguimento foi escolhida como o parâmetro para a caracterização dos desfechos auditivos. Foi excluído a ATL realizada nos primeiros 2 anos de evolução, já que é um período de intensa flutuação dos limiares auditivos (24).

Diversos estudos retrospectivos sobre a história natural da evolução da DM (sem tratamento clínico) têm demonstrado que a maioria dos pacientes tem estabilização da

MQT em 50-60 dB após 4-5 anos (25). Na nossa casuística, na qual todos os pacientes foram submetidos a tratamento clínico completo, a MQT nesse período foi de $49,16 \pm 19,9$ dB, sendo o maior dano auditivo encontrado após 3,92 anos de evolução da doença. Portanto, a prescrição do tratamento clínico parece não impedir a progressão da hipoacusia na DM.

Embora não exista história de hipoacusia, doença ou cirurgia otológica previamente à primeira crise vertiginosa, não existe documentação audiométrica de linha de base (próxima à primeira crise vertiginosa) com demonstração de limiares auditivos dentro dos limites de normalidade. Além disso, existe um intervalo médio de 6 meses entre o encaminhamento da unidade de saúde até a realização dos primeiros exames audiológicos. Isso poderia significar um potencial viés de confusão, porém não utilizamos como desfecho a diferença (delta) da MQT em relação à linha de base, mas os valores absolutos de maior comprometimento no período de seguimento.

Neste estudo de coorte, foi considerado como ponto “zero” de acompanhamento a data da primeira crise vertiginosa. O estudo foi delineado para que os pacientes incluídos (expostos e não expostos) estivessem na mesma fase evolutiva da doença, pois isso aumentaria a homogeneidade da amostra. Entretanto, pode ser que a doença tenha iniciado anos antes desse ponto “zero” com sintomas cocleovestibulares oligossintomáticos e, conseqüentemente, os pacientes estivessem em momentos diferentes dentro da evolução da doença.

A média de idade da amostra foi de 52,4 anos. Nessa faixa etária, existe ainda pouca influência da idade na degeneração auditiva. Mesmo assim, na análise das características de base, o grupo com hiperinsulinemia apresentou média de idade significativamente superior ($p = 0,031$). Essa diferença na média de idade poderia ser um viés de confusão, já que pacientes com idade mais avançada poderiam apresentar

piores limiares auditivos. Por isso, essa diferença foi ajustada por métodos de ANCOVA para controle desse potencial viés, já que a “média de idade” poderia ser uma variável de interação.

O grupo de pacientes com hiperinsulinemia, seja como etiologia ou agravante da DM, apresentou um maior comprometimento auditivo. Os pacientes expostos à hiperinsulinemia apresentaram 3,5 vezes mais chances de comprometimento auditivo maior que 40 dB (estágios III ou IV) quando comparados a pacientes normoinsulinêmicos. Essa análise indica que pacientes expostos ao hiperinsulinismo estão mais susceptíveis a apresentar graus mais severos de dano auditivo.

A diferença mais marcante foi evidenciada nas frequências de 500 e 3000 Hz, ou seja, na topografia apical e média da cóclea, respectivamente. São frequências clássicas de comprometimento auditivo por distúrbios metabólicos na orelha interna, caracterizando o padrão audiométrico clássico do “U” invertido.

Da mesma forma que a diferença encontrada através da análise da curva insulinêmica, a glicemia de jejum “alterada” (intolerância à glicose) esteve associada a um maior dano auditivo quando comparada à glicemia de jejum normal. Foram excluídos os pacientes com diabetes (glicemia de jejum > 126 mg/dL), já que existe demonstração de que o diabetes pode provocar dano neurosensorial por mecanismos diversos, como a microangiopatia e a neuropatia.

A realização da glicemia de jejum, de forma semelhante ao encontrado na curva insulinêmica, demonstrou que estágios “pré-diabetes” já podem apresentar repercussão clínica na DM. Além de ser um teste realizado com maior praticidade, tem aceitação mais ampla e irrestrita na literatura. No entanto, a proporção de pacientes anormais (26,6%) foi marcadamente inferior quando comparada aos resultados da curva

insulinêmica (76,6%), ou seja, possuem fraca correlação ($r = 0,261$) e concordância ($k < 0,2$).

No presente estudo, a insulinemia em jejum e os modelos matemáticos (QUICKI, HOMA-IR, G_0/I_0) foram unânimes em demonstrar que os pacientes resistentes à insulina apresentaram piores limiares audiométricos. Comparando a MQT entre os resistentes e não resistentes, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Portanto, entre os testes sem sobrecarga, somente a glicemia de jejum alterada foi capaz de influenciar na esfera auditiva.

Embora os graus de hiperinsulinemia (através da curva insulinêmica) tenham apresentado correlação significativa com todos os testes realizados, somente foi considerada “moderada” ($r > 0,5$) com o HOMA-IR e a insulina de jejum. Ou seja, quanto mais avançado o grau de hiperinsulinemia, maiores são os valores do HOMA-IR e da insulina em jejum. Em estudo de Fontoura et al. (26), em que foram avaliadas as curvas insulinêmicas de 131 pacientes com distúrbios cocleovestibulares, foi demonstrada uma correlação forte e estatisticamente significativa entre o HOMA-IR e a soma das insulinemias aos 120 e 180 minutos ($r = 0,68$).

Entretanto, a curva insulinêmica considerada “anormal” apresentou fraca concordância diagnóstica ($k < 0,2$) com o HOMA-IR considerado “alterado”. Enquanto a curva demonstrou anormalidade em 76,6% dos pacientes, o mesmo ocorreu em apenas 12,5% com o HOMA-IR na mesma amostra. Atualmente, o HOMA é o índice de escolha para avaliação de RI em estudos clínicos (8). Além disso, o HOMA-IR apresenta correlação forte com o *clamp*, o padrão-ouro para diagnóstico da RI ($r = 0,88$). Entretanto, ainda é discutível o ponto de corte desse exame para definição da RI. Foi utilizado o valor de 2,71 em nosso estudo, já que existem estudos populacionais (7) que recomendam esse ponto de corte para a população brasileira não diabética.

Portanto, a curva insulinêmica foi o método que demonstrou alterações em uma maior proporção de pacientes quando comparado aos estudos em jejum. Embora os testes apresentem correlação entre si, são diferentes na capacidade de identificar os resistentes à insulina. Provavelmente, a curva insulinêmica apresenta sensibilidade maior e especificidade menor que o HOMA-IR. Entretanto, até o momento, não existem estudos sobre o perfil de sensibilidade/especificidade da curva insulinêmica em relação ao padrão-ouro (*clamp*).

Este estudo segue a linha de investigação metabólica da DM do Grupo de Pesquisa em Otologia e Otoneurologia da nossa instituição. Embora estudos prévios tenham sido realizados, foram todos experimentais (3,4) e clínicos observacionais, com delineamento transversal não comparado (11). Este é o primeiro na literatura a avaliar o impacto clínico dos distúrbios metabólicos na DM de forma comparada e longitudinal.

Em conclusão, pacientes com DM e hiperinsulinismo/RI, caracterizados tanto pela curva insulinêmica quanto pela glicemia de jejum alterada, apresentaram um maior comprometimento auditivo. Os pacientes expostos à hiperinsulinemia apresentaram uma probabilidade 3,5 vezes maior de desenvolver dano auditivo maior que 40 dB (estágios III e IV) quando comparados aos normoinsulinêmicos. Em pacientes com DM, houve correlação significativa entre a gravidade do hiperinsulinismo, definido pela curva insulinêmica de 5 horas, e os demais métodos diagnósticos de avaliação da RI em jejum.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos funcionários do Serviço de Arquivos Médicos e Informações em Saúde do HCPA, às fonoaudiólogas e aos médicos do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA. Também agradecem ao Programa de Pós-Graduação

em Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Foi preenchido e assinado pelos autores um termo de compromisso para a coleta e utilização adequada de dados institucionais, incluindo confidencialidade, para todos os pacientes incluídos na amostra do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Ménière P. Maladies de l'oreille interne offrant les symptômes de la congestion cerebrale apoplectiforme. *Gaz Med de Paris* 1861;16:88.
2. Updegraff WR. Impaired carbohydrate metabolism and idiopathic Meniere's disease. *Ear Nose Throat J* 1977;56:160-3.
3. Angeli RD, Lavinsky L, Dolganov A. Alterations in cochlear function during induced acute hyperinsulinemia in an animal model. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75:760-4.
4. Maia FC, Lavinsky L, Möllerke RO, Duarte ME, Pereira DP, Maia JE. Distortion product otoacoustic emissions in sheep before and after hyperinsulinemia induction. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:181-7.
5. Kraft JR, Wehrmacher WH. Diabetes--a silent disorder. *Compr Ther* 2009;35:155-9.
6. Kraft JR. Hyperinsulinemia: A Merging History with Idiopathic Tinnitus, Vertigo, and Hearing Loss. *Int Tinnitus J* 1998;4:127-30.
7. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:219-20.
8. Vasques AC, Rosado LE, Cássia Galfenas R, Geloneze B. [Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:32-9.

9. Kirtane MV, Medikeri SB, Rao P. Blood levels of glucose and insulin in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984;406:42-5.
10. Mangabeira Albernaz PL, Fukuda Y. Glucose, insulin and inner ear pathology. *Acta Otolaryngol* 1984;97:496-501.
11. D'Avila C, Lavinsky L. Glucose and insulin profiles and their correlations in Ménière's disease. *Int Tinnitus J* 2005;11:170-6.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S11-61.
13. de Sousa LC, Piza MR, da Costa SS. Diagnosis of Meniere's disease: routine and extended tests. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:547-64.
14. Kinney SE. The metabolic evaluation in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:594-8.
15. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
16. Hrebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144-7.
17. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3574-8.
18. [No authors listed]. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.

19. Klockhoff I, Lindblom U. Glycerol test in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1966;27 Suppl 224:449+.
20. Weille FL. Hypoglycemia in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol* 1968;87:555-7.
21. Serra AP, Lopes Kde C, Dorigueto RS, Ganança FF. Blood glucose and insulin levels in patients with peripheral vestibular disease. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75:701-5.
22. Bittar RSM, Bottino MA, Zerati FE, Moraes CL de O, Cunha AU, Bento RF. [Prevalency of metabolic disorders in dizzy patients]. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003;69:64-8.
23. Stahle J, Friberg U, Svedberg A. Long-term progression of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;485:78-83.
24. Lee CS, Paparella MM, Margolis RH, Le C. Audiological profiles and Ménière's disease. *Ear Nose Throat J* 1995;74:527-32.
25. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Ménière's disease revisited. *Acta Otolaryngol* 2010;130:644-51.
26. Fontoura ML, Oliveira GA, Boreli-Filho E, et al. [Perfil clínico, metabólico e audiológico de pacientes com síndromes cocleovestibulares e avaliação do hiperinsulinismo através do homeostatic model assessment (HOMA)] [Article in Portuguese]. *Revista HCPA* 2007;27 Suppl 1:131.

10 ANEXOS

10.1 Parecer e aprovação do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GGPG/HCPA)

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS

PROJETO DE PESQUISA

Título: Efeito da Hiperinsulinemia no Prognóstico Auditivo da Doença de Ménière

Área Temática:

Pesquisador: Luiz Lavinsky

Versão: 2

Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS

CAAE: 02929612.6.0000.5327

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 46047

Data da 04/07/2012

Apresentação do Projeto:

Delineamento: Estudo de Coorte (histórica) para avaliar pacientes que estão ou já estiveram em acompanhamento no Ambulatório de Doença de Ménière (DM) do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo é comparar a progressão da perda auditiva a longo prazo de pacientes com DM com e sem disfunção no metabolismo dos carboidratos.

- Avaliar a associação entre o tipo (I a V) de alteração no metabolismo dos carboidratos e o prognóstico auditivo na DM.

- Avaliar a associação de outros potenciais fatores de pior prognóstico auditivo na DM (sexo, idade, tabagismo, dislipidemia, tireoidopatia, alteração nos testes áudio-vestibulares e adesão ao tratamento clínico).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não são conhecidos riscos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Atualizar referências bibliográficas (mais atuais são de 2005, 2006). Por exemplo: Menieres Disease, New Concepts, New Treatments, By Norman T. Berlinger, M.D., Ph.D. 2011. O projeto apresenta apenas 8 referências disponíveis sobre o tema? Aparentemente, após revisão pubmed, já existem dados sobre a hipótese do projeto, inclusive discordantes e enriquecer a introdução e justificar proposta. Classificação de 1975 proposta para avaliar perfil da insulina e glicose ainda é aceita? Como avaliar o estado de tolerância à glicose se testes são feitos com 100 g e o diagnóstico de Diabetes melito é realizado com 75 g? Descrever métodos com mais detalhes, que são mencionados apenas na página de coleta de dados (audiometria, exames de tireoide, teste do glicérol?, avaliar uso de álcool, diabetes melito já sabido, ingestão de sal). Completar estatística com regressões múltiplas para avaliar fatores associados ao desfecho de redução da acuidade auditiva, além do suposto risco das anormalidades de carboidratos e insulina. É necessário atualizar a revisão sobre o tema, justificar a execução do projeto, refazer a introdução e análise estatística.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta Termo de Compromisso para Uso de Dados (TCUD).

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto com todas as pendências atendidas satisfatoriamente, em condições de aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado versão 19/06/2012.

PORTO ALEGRE, 28 de Junho de 2012

Assinado por:


José Roberto Goldim

10.2 Folha de rosto na Plataforma Brasil



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: Efeito da Hiperinsulinemia no Prognóstico Auditivo da Doença de Ménière		2. CAAE:	
3. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
4. Nome: Luiz Lavinsky			
5. CPF: 053.771.610-68		6. Endereço (Rua, n.º): CORONEL BORDINI AUXILIADORA 752, 501 PORTO ALEGRE RIO GRANDE DO SUL 90440001	
7. Nacionalidade: BRASILEIRA		8. Telefone: (51) 3332-0032	9. Outro Telefone:
		10. Email: lavinsky.ez@terra.com.br	
11. Cargo: PROFESSOR ADJUNTO			
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: 7 / 15 / 12		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS		13. CNPJ: 87.020.517/0001-20	14. Unidade/Orgão: SERV. DE ORZ. NORO.
15. Telefone: (51) 3359-7640		16. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: _____		CPF: _____	
Cargo/Função: _____			
Data: ____ / ____ / ____		_____ Assinatura	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
17. Nome: 5326 Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS		18. Telefone: (51) 3359-7640	19. Outro Telefone:
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.</p>			
Nome: _____		CPF: _____	
Cargo/Função: _____		Email: _____	
Data: ____ / ____ / ____		_____ Assinatura	