

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA**

**COMPORTAMENTO DA GLICEMIA AVALIADA POR MONITORAMENTO
CONTÍNUO DE GLICOSE EM INDIVÍDUOS COM E SEM ZUMBIDO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
BRUNA FORNARI VANNI**

PORTO ALEGRE, MAIO DE 2012.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA**

**COMPORTAMENTO DA GLICEMIA AVALIADA POR MONITORAMENTO
CONTÍNUO DE GLICOSE EM INDIVÍDUOS COM E SEM ZUMBIDO**

BRUNA FORNARI VANNI

Orientador: Prof. Dr. Rogério Friedman

Co-Orientador: Prof.Dr.Celso Dall`Igna

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Endocrinologia.

PORTO ALEGRE, MAIO DE 2012.

CIP - Catalogação na Publicação

FORNARI VANNI, BRUNA
COMPORTAMENTO DA GLICEMIA AVALIADA POR
MONITORAMENTO CONTÍNUO DE GLICOSE EM INDIVÍDUOS COM
E SEM ZUMBIDO / BRUNA FORNARI VANNI. -- 2012.
41 f.

Orientador: ROGERIO FRIEDMAN.
Coorientador: CELSO DALL'IGNA.

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

1. ZUMBIDO. 2. GLICOSE. 3. INSULINA. 4. CGMS. I.
FRIEDMAN, ROGERIO, orient. II. DALL'IGNA, CELSO,
coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esta minha conquista a minha família, na figura dos meus pais, irmãos, esposo e filhos. Agradeço a compreensão nos meus momentos de ausência e a certeza do dever cumprido.

“A persistência é o menor caminho do êxito”.

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Orientador, Prof. Dr. Rogério Friedman que acreditou no meu projeto, incentivou-me e nunca deixou desistir. A possibilidade de interação e conhecimento das patologias endocrinológicas aplicadas a minha área de atuação: otorrinolaringologia.

Ao meu Co-orientador, Prof. Dr. Celso Dall'Igna, que proporcionou viabilidade do projeto no Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA, tornando um sonho acadêmico possível de realizar.

Também agradeço a Dra Letícia Schmidt Rosito, que proporcionou a execução do projeto no Ambulatório de Zumbido, tornando as dificuldades fáceis de serem superadas.

A todos os acadêmicos que passaram durante esses anos no ambulatório de Zumbido, auxiliando-me na coleta dos dados. Em especial aos acadêmicos Konrado Massing Deustch, Alice Lang Silva, e atualmente colegas: Marcelo Eduardo Cortina, Caroline Persch Royer, Kizzy Ludnila Corezola e Vanessa Belline.

Ao Grupo de Pesquisa em Endocrinologia e Nutrição, coordenado Prof. Dr. Rogério Friedman, composto: Ana Paula Trussardi Fayh, Bianca da Silva Alves, Fabiana Silva Costa, Jaqueline Driemeyer Correia Horvath, Mariana Laitano Dias de Castro, Natália Luiza Kops, Natasha Kruger Malinoski e Vanessa Rossoni de Oliveira.

Ao colega endocrinologista Rafael Selbach Scheffel que auxiliou na coleta e implementação dos sensores de glicose no Ambulatório de Endocrinologia.

Finalmente, agradeço a todos que de uma forma direta ou indireta colaboraram na elaboração, execução e finalização deste projeto.

APRESENTAÇÃO

Esta Tese de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas:Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de um artigo de revisão e um artigo original sob tema da dissertação.

- Artigo de revisão: zumbido e associação com alterações do metabolismo da glicose -Revisão de literatura
- Artigo original: 72 -hr continuous glucose monitoring profile and fasting insulin levels in patients with tinnitus and controls

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	7
Resumo.....	8
Artigo 1- Revisão de literatura - Zumbido e associação com alterações do metabolismo da glicose.....	10
Artigo 2 -: Artigo Original - 72 –hr continuous glucose monitoring profile and fasting insulin levels in patients with tinnitus and controls	29

LISTA DE ABREVIATURAS

IMC - Índice de Massa Corporal

BMI - Body Mass Index

CGMS - Continuous Glucose Monitoring System

DM - Diabetes Mellitus

PAIR - Perda Auditiva Induzida Ruído

HOMA - homeostatic model assessments

HOMA-IR -homeostatic model assessments - Insulin resistance

HOMA-BETA - homeostatic model assessments - beta-cell function

RESUMO

Monitoramento contínuo de glicose por 72 horas e da insulina de jejum em pacientes com e sem zumbido

Introdução e objetivos: Muitos trabalhos descrevem alterações no metabolismo da glicose em pacientes com zumbido. Diversos autores relatam a presença da hiperglicemia e / ou hiperinsulinemia e que isso seria um fator associado ao zumbido. Outros relatam a hipoglicemia, especialmente pós-prandial, com ou sem hiperinsulinemia. Há muita controvérsia sobre a patogênese do zumbido e sobre o real papel de glicose e insulina na gênese deste sintoma. O objetivo deste estudo foi analisar os níveis de glicose e suas excursões, assim como da insulina de jejum em pacientes com zumbido e um grupo de controles saudáveis.

Materiais e Métodos: Vinte pacientes foram selecionados aleatoriamente a partir do Ambulatório de Zumbido do hospital. Também vinte pacientes sem zumbido da mesma instituição ajustados para idade, sexo e IMC foram selecionados. O monitoramento da glicose foi feito pelo um sistema de monitorização contínua da glicose (CGMS, Medtronic, EUA) durante 72 horas. A insulina de jejum foi medida por um ensaio quimioluminescente (Roche, Brasil).

Resultados: Os resultados são expressos em média \pm DP; os primeiros valores apresentados são para pacientes com zumbido. Os dois grupos não diferiram quanto à idade (53 ± 12 vs 53 ± 13 anos), IMC (28 ± 6 vs 27 ± 6 kg/m²) e glicemia de jejum ($93,0 \pm 7,0$ vs $95,0 \pm 6,4$ mg / dL). No CGMS, tanto a glicemia mínima (72 ± 12 vs 76 ± 15 mg / dL, $P = 0,352$), a máxima (145 ± 25 vs 146 ± 16 mg / dL, $P = 0,816$), a média (106 ± 17 vs 106 ± 12 mg / dL, $P = 0,994$ valores de glucose) e amplitude de glicose (73 ± 26 vs 70 ± 19 mg / dL, $P = 0,730$) foram semelhantes nos dois grupos. A glicose pós-prandial de 2 horas também foi semelhante (101 ± 20 vs 100 ± 25 mg / dL, $P = 0,947$). A única diferença significativa foi a glicemia mínima no terceiro dia (68 ± 15 mg / dL vs 80 ± 20 mg / dL, $P = 0,03$). Insulina de jejum ($7,8 \pm 4,7$ μ UI / mL vs $10,4 \pm 6,0$ μ UI / mL, $P = 0,132$), HOMA-IR ($1,81 \pm 1,12$ vs $2,50 \pm 1,40$, $P = 0,095$) e HOMA-BETA (96 ± 60 vs 116 ± 74 - $P = 0,132$) não foram diferentes nos dois grupos. Apenas nas mulheres, a medida da cintura abdominal (82 ± 10 cm vs $99 \pm$

12 cm, $P = 0,026$) e razão cintura-quadril ($0,95 \pm 0,10$ vs $0,92 \pm 0,68$, $P = 0,002$) foram significativamente diferentes, sendo menores nos pacientes com zumbido.

Conclusão: Com exceção da glicemia mínima no terceiro dia, as medidas da glicose e da insulina foram semelhantes em ambos os pacientes com e sem zumbido. Neste trabalho, as alterações tanto da glicose como da insulina não puderam explicar o zumbido.

ARTIGO 1- REVISÃO LITERATURA: ZUMBIDO E ASSOCIAÇÃO COM ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DA GLICOSE

INTRODUÇÃO E DEFINIÇÃO

O zumbido é considerado o terceiro pior sintoma para o ser humano, sendo superado apenas pelas dores e tonturas intensas e intratáveis. (1)

É um transtorno que produz extremo desconforto, de difícil caracterização e tratamento, e, de acordo com sua gravidade, pode excluir os acometidos do convívio social e até levar ao suicídio. (2,3,4)

O zumbido ou ainda acúfeno, tinnitus ou tinido é uma sensação auditiva cuja fonte não advém de estímulo externo ao organismo (5). Pode ser percebido em uma ou nas duas orelhas, na cabeça ou sem localização precisa, devendo ser considerado sintoma de alguma doença ou seqüela de alguma agressão sofrida pelo sistema auditivo. (6) O som é simples e não pode ser definido por palavras. Pode ser percebido como um chiado, apito, barulho de chuveiro, de cachoeira, de cigarra, do esvoaçar de inseto, de pulsação do coração ou batimento da asa de borboleta, etc.(7)

Pode ser temporário, mas pode durar dias ou tornar-se permanente.

EPIDEMIOLOGIA DO ZUMBIDO

De acordo com a Associação Americana de Tinnitus (8), 50 milhões de americanos possuem zumbido crônico, ou seja, superior a seis meses de duração, dos quais 12 milhões procuram o serviço médico devido a este sintoma.

A prevalência do zumbido nos Estados Unidos da América (EUA) oscila entre 15 e 30% da população adulta, aumenta com a idade, sendo mais comum em brancos e menos em negros e hispânicos. Nesse mesmo estudo – 14.000 participantes- a prevalência de zumbido foi maior nos fumantes, hipertensos, diabéticos, dislipidêmicos, obesos ($IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$) e expostos ao ruídos. (9)

No Brasil, não há dados absolutos de qual a prevalência de pacientes com zumbido, entretanto estima-se que esses dados assemelhem-se aos apresentados pelos países desenvolvidos. (10) Considerando-se a extrapolação de dados americanos, acredita-se que mais de 28 milhões de indivíduos sejam portadores de zumbido no Brasil, tornando-o um problema de saúde pública. (11)

Neste estudo de prevalência nos EUA, houve associação entre zumbido e doença mental, tanto a depressão e/ou ansiedade. (8) A prevalência de distúrbios de ansiedade e somatoformes também foram maiores em pacientes com zumbido em um estudo feito na Turquia. (12)

Em estudo brasileiro- Sanchez e colaboradores- de 1995-1999, constataram que as alterações do metabolismo da glicose eram altas, sendo 16% diabéticos (glicemia $> 110 \text{mg/dL}$) e 90% tinham teste de tolerância a glicose alterados. Somado a isso, 55% possuíam alterações no metabolismo de lipídeos- colesterol total- e 15%- triglicerídeos.(13)

Em outro estudo, também no Brasil – Belfort e colaboradores -de 2003-2004, constataram que as alterações nos níveis de glicemia de jejum foram 7,6% (glicemia $> 110 \text{mg/dL}$) e em curvas glicêmicas de 3 horas foram de 33% do grupo estudado. (14). Na curva glicêmica de 3 horas, 18,9% (10 pacientes) apresentaram hiperglicemia (glicemia $\geq 200 \text{mg/dL}$ em 30,60 e 90 minutos ou glicemia $\geq 140 \text{mg/dL}$ em 120 ,180 minutos) e 15% (oito pacientes) fizeram hipoglicemia (glicemia $< 50 \text{mg/dL}$).

Em recente estudo transversal realizado em nível ambulatorial no HCPA, no ambulatório de zumbido, dos 483 pacientes analisados com zumbido crônico, a prevalência de glicemia de jejum alterada (glicemia \geq 100mg/dL) foi de 30,6% (n=156). Quanto ao perfil lipídico, a prevalência de colesterol total elevado foi de 17,59% (n=85), LDL elevada 28,77% (n=139), HDL diminuída 13,45% (n=65) e triglicérides elevados 12,62% (n=61). (15)

PATOFISIOLOGIA ZUMBIDO

O zumbido é gerado pela atividade neuronal aberrante dentro das vias auditivas e interpretado como som pelo córtex cerebral. (16)

Segundo Jastreboff (17), o zumbido é o resultado da interação dinâmica de alguns centros do sistema nervoso central, incluindo vias auditivas e não auditivas (Figura 1).

Figura 1. Esquema representando o modelo neurofisiológico de Jastreboff (17).



Na cóclea se daria o gatilho do processo, provocando uma atividade neuronal anormal que será realçada pelas vias auditivas e, finalmente, percebida como zumbido no sistema nervoso central. (17)

Segundo a neurofisiologia do zumbido de Jastreboff, seu processo pode ser dividido em geração, detecção e percepção. A geração geralmente ocorre em vias periféricas, a detecção em vias dos centros subcorticais, e a percepção depende do sistema límbico, do córtex pré-frontal e outras áreas corticais. (17)

GERAÇÃO

Várias teorias já foram propostas para explicar a fisiopatologia da geração e percepção do zumbido. Atualmente, acredita-se que na grande maioria dos casos mais de um mecanismo está envolvido deste sintoma. (17). São sete os principais causadores de zumbido: sistema auditivo, sistema endócrino, cardiovascular, nervoso, psicológico, muscular e ortognático.

QUADRO 1- Adaptado artigo Person e colaboradores (18)

PRINCIPAIS AGENTES INDUTORES DE ZUMBIDO

SINTOMAS ENVOLVIDOS	DOENÇA/SITUAÇÃO CLÍNICA	CAUSA	SÍTIO DE LESÃO
Auditivo	Presbiacusia	Genéticos ambientais e alimentares	Células ciliadas da cóclea
	PAIR (perda auditiva induzida ruído)	Exposição ao ruído	Células ciliadas da cóclea
	Ototoxicidade	Ototóxicos	Células ciliadas da cóclea
	Otosclerose	-----	Estribo
Endócrino	Diabetes, hipercolesteronemia, tireopatias	Distúrbio do lipídeos carboidratos e alterações hormonais	Células ciliadas da cóclea
Cardiovascular	Hipertensão arterial, anemia sistêmica, insuficiência cardíaca	Genética, alimentar, familiar, anatômica e	Células ciliadas da cóclea
Nervoso	TCE, wiplash, esclerose múltipla	Acidentes, doenças crônicas degenerativas	Sistema nervoso periférico e central
Psicológico	Ansiedade, Depressão, fobias	Psicológicas e psiquiátricas	Sistema nervoso central
Muscular	Mioclonia palatal e músculos orelha média	Doenças que alteram a fisiologia do triângulo Guillain-Mollaret	Sistema nervoso central
Ortognático	Distúrbios da articulação temporo-mandibular e/ou da musculatura da mastigação	odontológicas	Sistema para auditivo

No sistema auditivo estariam envolvidos as células ciliadas externas e internas. Situações traumáticas ao ouvido, como ruído ou ototoxicidade, causariam alteração da estrutura da cóclea por lesar a membrana basilar na região das altas frequências, lesando inicialmente as células ciliadas externas e após as células ciliadas internas.

Distúrbios na função coclear causados por trauma mecânico ou alterações no suprimento sanguíneo modificam as propriedades biofísicas das células ciliadas, alterando a condutância iônica e aumentando a neurotransmissão espontânea, o que gera aumento da atividade das fibras do nervo auditivo e zumbido. (19,20)

Segundo Stypulkowski (21), por lesão das células ciliadas externas, há a despolarização das células ciliadas internas, gerando atividade anormal nas fibras aferentes. Segundo Hazell (22), as aferências das células ciliadas externas informariam aos centros superiores e as eferências regulariam o processamento das informações da via eferente. Logo, dano nas células ciliadas externas desregularia esse mecanismo e estimularia as células ciliadas internas, contribuindo na gênese do zumbido.

Segundo Jastreboff (17), a concentração do cálcio na perilinfa ou nas células ciliadas são responsáveis por alterações na função coclear. O cálcio altera a membrana tectória, pois há canais de K cálcio-dependentes, alterando a contração ciliar entre outras funções. Em estudos prévios, os salicilatos provocaram zumbidos, pois alteraram os níveis de cálcio (23).

Também, deve ser mencionado, o curto-circuito entre as fibras nervosas- células ciliadas e oitavo par craniano- gerando hiperatividade das vias auditivas. Não podendo ser esquecido, que o sistema nervoso central compensa a diminuição do estímulo através do aumento da sensibilidade dos centros envolvidos na percepção.

DETECÇÃO

Em relação à detecção do zumbido, que ocorre a nível subcortical, onde o sistema nervoso central permite que os sons importantes sejam detectados e ruídos dos ambientes ignorados.

O zumbido pode ser persistente, se o padrão da atividade neuronal for detectado e classificado pelo sistema nervoso central. (24)

Segundo Zenner (25), o zumbido pode ser classificado segundo sua topografia da lesão.

QUADRO 2- Adaptado artigo Zenner e colaboradores (25)

CLASSIFICAÇÃO DO MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DO ZUMBIDO

CLASSIFICAÇÃO	PATOLOGIAS RELACIONADAS
Zumbido Objetivo	Glomus, arteriosclerose, anormalidades jugular
Zumbido Subjetivo	
Neurosensorial	
Tipo I	Hipermotilidade células ciliadas externas
Tipo II	Alteração iônica- células ciliadas internas
Tipo III	Alteração em neurotransmissores e complexo simpático
Tipo IV	Alterações na estria vascular
Central	
Primário	Tumores SNC, esclerose múltipla
Secundário	Tipo membro fantasma

Os zumbidos gerados por alterações vasculares apresentam característica tipo clique ou pulsações sincrônicas com batimento cardíaco. Em sua maioria são zumbidos subjetivos,mas alguns são objetivos,podendo ser auscultados por outras pessoas.(26)

Já, os zumbidos relacionados as alterações musculares se apresentam como cliques não sincrônicos, devido a mioclonia da musculatura da orelha média ou palato (26).

PERCEPÇÃO

Em relação à percepção do zumbido, vai depender dos padrões armazenados na memória auditivas,através da associação com o sistema límbico, na dependência do estado emocional e de experiências prévias das pessoas.

A multiplicidade de fatores etiológicos e a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos do zumbido exigem um processo de investigação priorizando detalhes, demandando tempo e dedicação.

METABOLISMO DA ORELHA INTERNA E GLICOSE

As alterações no metabolismo da glicose há muito vêm sido implicadas em alguns quadros de vestibulopatia periférica e sintomas associados, tais como zumbido e hipoacusia (27,28).

O vínculo da orelha interna com glicose foi descrito pela primeira vez em 1964, por Jordão (29),descrevendo a relação da perda neurossensorial em paciente diabético. Depois, Koide em 1960, descreve que a glicose é um dos principais fatores na manutenção da atividade funcional da orelha interna. (30)

A partir de então, vários autores documentaram as alterações vestibulococleares secundárias ao diabetes mellitus e a hiperinsulinemia. (31,32,33) Nos pacientes com diabetes mellitus, foram encontradas alterações nas células ciliadas e nas vias labirínticas centrais.(32,34,35) Tais alterações são decorrentes dos distúrbios celulares iniciais da alteração metabólica e não de distúrbios secundários à microangiopata e neuropatia periférica do diabetes mellitus visualizadas na histologia. (36).

Na orelha interna,a estria vascular é dependente da oferta constante e adequada de oxigênio e glicose. Pequenas alterações oriundas da circulação são facilmente detectadas na fisiologia da orelha, especialmente, na estria vascular (potencial endococlear -bomba NA/K).

A bomba NA-K-ATPase encontrada nas células ciliadas (cóclea) tem o papel de carrear ativamente e continuamente o potássio (K) para o extracelular e o sódio (Na) para o intracelular,ou seja, manter altas concentrações de K e baixas concentrações de Na (sódio) na endolinfa. A atividade dessa bomba pode ser comprometida por alterações na glicemia e insulinemia, podendo surgir sintomas como zumbido e tonturas.(30) Tais alterações modificam a homeostase coclear, resultando em maior acúmulo de sódio na endolinfa,alterando o potencial endococlear.

Logo, as alterações metabólicas que envolvem o fornecimento de energia, como as disfunções do metabolismo da glicose e tiróide, são consideradas potenciais geradores de tontura (sintomas cocleo-vestibulares).(37) Assim,como as alterações das viscosidades sanguínea - alteração colesterol -podem interferir nesse mecanismo.(38,39) Acredita-se que distúrbios dos lipídeos resultem em obstrução crônica dos capilares da estria

vascular,causando isquemia e hidropsia,aumentando a viscosidade sanguínea e lentificando o fluxo dos capilares da orelha média.(40,41)

O labirinto não tem reservas tissulares de energia e, tem atividade permanente,logo ele é sensível as variações de fornecimento de glicose durante a hipoglicemia ou hiperinsulinemia.(31,42)

Foi descrito a presença de receptores insulínicos no saco endolinfático, os quais são sensíveis as alterações subclínicas,ou seja, pequenas variações nos níveis plasmáticos de glicose e insulina.(43)

Kraft em 1975, em um estudo que abrangeu 3060 pacientes, conclui que a glicemia de jejum tinha pouco valor na detecção destes casos e propôs a curva glico-insulinêmica de 5 horas com carga de 100g de glicose. O uso desta curva, no diagnóstico de alterações vestibulares atribuíveis a desordens no metabolismo dos carboidratos têm sido preconizado, desde então, pelos otorrinolaringologistas, como método de escolha na detecção destas alterações (44).

CURVAS GLICO – INSULINEMICAS, segundo critérios de Kraft (Adaptado Kraft 1975) (44)

HIPERINSULINEMIA:

- Insulina jejum maior que 25 μ UI/mL
- Presença de pico de insulina atrasado (120 ou 180 minutos)
- Insulina aos 120 minutos maior que 50 μ UI/mL
- Soma das insulinemias da 2 e 3 horas maior que 60 μ UI/mL

HIPOINSULINEMIA:

- Insulina jejum menor que 50 μ UI/mL

HIPERGLICEMIA

- Glicemia jejum maior que 99mg/dL ou 200mg/dL na curva glicêmica

INTOLERÂNCIA A GLICOSE

- Glicemia ≥ 140 mg/dL -120 minutos- curva glicêmica

HIPOGLICEMIA

- Glicemia < 55 mg/dL curva glicêmica
- Queda glicemia maior 1mg/minuto (valor relativo)

Pirro em 1980, demonstrou experimentalmente que a hiperinsulinemia esta associada à redução dos receptores periféricos de insulina em pacientes obesos e durante o ciclo menstrual. O aumento da resistência à insulina leva à hiperinsulinemia e à hiperglicemia. (45,46).

Charles (47) e Kirtane (48) em 1979 e 1984, respectivamente, encontraram mais alterações à curva insulinêmica em pacientes com vestibulopatias em relação a voluntários normais, com diferença estatisticamente significativa.

No Brasil, a suspeita de alterações glicêmicas tipo pré-diabetes ou intolerância à glicose foi descrita em estudos de curva glico-insulinêmica por Fukuda, em 1982. Ele demonstrou, que 61,76% dos pacientes analisados, só apresentaram alterações no teste quando as dosagens foram estendidas para 5 horas. Concluiu então, que o teste de tolerância à glicose e a curva insulinêmica devem ser realizadas em 5 horas, visto que existem pacientes que apresentam hipoglicemia tardia induzida pela administração de glicose. (42)

Já Ramos, em 1987 e após em 1993, encontrou mais alterações na curva insulinêmica de cinco horas do que nas curvas glicêmicas.(49)

No estudo de Belfort de 2003(14) , optou-se pela curva glicêmica de 3 horas por considerar ser menos oneroso e mais barato, devendo-se considerar que detecta menos alterações que a curva de cinco horas.

No estudo de Doroszewska (31) de 2001, usou- se a curva glico-insulinêmica de cinco horas, hiperinsulinemia foi maior nos casos (21 de 48 pacientes) do que nos controles (7de 31 controles).

No estudo de Sanchez (13) de 2001, foi usada a curva glico-insulinêmica de três horas, constatou a alteração em 75 dos 83 pacientes investigados, ou seja, tanto hiperinsulinemia, hipoglicemia e hiperglicemia.

No estudo do HCPA (15), em 2005, no ambulatório de zumbido, dos 131 pacientes analisados através de curva glico-insulinêmica de cinco horas 73,8% tinham diagnóstico de hiperinsulinemia. Posteriormente , em 2007, no mesmo estudo do HCPA, calculou-se HOMA (homeostatic model assessment)-IR- o qual determina a resistência à insulina e HOMA beta- o qual determina o funcionamento das células beta,através das medidas da glicemia e insulina de jejum. Ambos HOMA apresentaram boa sensibilidade para detecção de hiperinsulinemia, o que os torna ainda maior quando utilizados em conjunto.

Mangabeira Albernaz (50) em 2006, ao estudar 130 pacientes com afecções metabólicas da orelha interna, encontrou 83 (63,15%) com hiperglicemia associada à hipoglicemia reativa e hiperinsulinemia.

Gança (51) em 2009, na avaliação da curva glico-insulinêmica de quatro horas, encontrou hipoglicemia (66,7%) - concordando com os estudos de Charles (47), Carrillo (52) e Ferreira (53) - e hiperinsulinemia em 55,5% dos casos - concordando com Albernaz (50) e Fukuda.(42)

Logo não existe uma padronização sob a melhor maneira de diagnosticar tanto a hipoglicemia como a hiperinsulemia nos pacientes com zumbido.

Não há consenso, se a curva glico-insulinêmica teria vantagem diagnóstica em relação à curva glicêmica isolada e glicemia de jejum em pacientes com vestibulopatia. Em relação às curvas glicêmicas e glico-insulinêmicas, também, há dúvida quanto ao tempo do exame que teria maior possibilidade de verificar alterações nesses pacientes.

Estas dificuldades e indefinições contribuem para que o entendimento da fisiopatologia do zumbido de etiologia metabólica continue sendo um enigma. No entanto, é certo que as alterações nos níveis de glicose (elevação ou redução) e/ou níveis de insulina e/ou a resistência a insulina estão envolvidas neste processo. Primeiramente, seria ideal esclarecer se de fato tais alterações (sutis ou óbvias) nos níveis de glicose sérica estão presentes nestes pacientes.

CGMS (sistema de monitorização contínua de glicose)

Já o CGMS (sistema de monitorização contínua de glicose), que consiste em um sensor instalado no tecido subcutâneo, permite registrar ao longo de no mínimo três dias, de maneira ininterrupta, a glicemia. Este método pode auxiliar no monitoramento dos pacientes, especialmente em condições clínicas que cursam com oscilações dos níveis de glicemia, permitindo que um profissional especializado possa adequar melhor a terapêutica idealizando melhor o controle glicêmico.(54) A medida da glicemia ocorre com base na reação eletroquímica da enzima glicose-oxidase encontrada no sensor, com a glicose do fluido intersticial. São identificados valores de 40 a 400 mg/dL, captados a cada 10 segundos, com o registro da média desses valores a cada 5 minutos, em um total de 288 medidas ao dia. Esses dados são enviados para uma base que faz a análise gráfica e estatística dos valores obtidos, produzindo um relatório das informações.(55)

Quando comparado com as medidas convencionais da glicemia, o CGMS promove maior conhecimento da direção, magnitude, duração e frequência das flutuações da glicemia. (56) A diferença média absoluta entre o que é avaliado pelo sensor e pelas médias usuais de glicemia é de 1,3 a 2,6 mmol/L, refletindo o atraso biológico que ocorre entre as concentrações de glicose no interstício e plasma. A sensibilidade e especificidade do CGMS para detectar episódios de hipoglicêmicos (< 55mg/dL) mostraram que o CGMS identifica corretamente 33% destes eventos e 96% dos casos fora da faixa de hipoglicemia.(57) Este método também é capaz de avaliar a variabilidade glicêmica.(58)

A monitorização do CGMS tem sido utilizada em outras situações, que podem provocar oscilações nos níveis glicêmicos, tais como a atividade física.(59)

Até o momento, nenhum estudo avaliou o comportamento da glicemia ao longo das 24 horas do dia em pacientes com zumbido. A técnica do CGMS tem um potencial inexplorado para auxiliar na investigação da fisiopatologia do zumbido. Desta forma, estamos já conduzindo um estudo utilizando este método em pacientes com este sintoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. SANCHEZ, Tanit Ganz et al . Zumbido em pacientes com audiometria normal: caracterização clínica e repercussões. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 71, n. 4,p-427-431, ago. 2005
2. HALLAM RS, RACHMAN S, HINCHCLIFFE R. Psychological aspects of tinnitus. In: Rachman S, editor. **Contributions to medical psychology**. Oxford: Pergammon Press; 1984. p. 31-53
3. JOHNSTON, M. ; WALKER,M. Suicide in the Elderly: Recognizing the signs. **General Hospital Psychiatry**, 1996. 18(4): p. 257-260.
4. LEWIS JE, STEPHENS SD, MCKENNA L. Tinnitus and suicide. **Clin Otolaryngol** 1994; 19(1): 50-4.
5. BENTO, RF; MINITI, A; MARONE, SAM. Doenças do ouvido interno. In: Bento RF, Miniti A, Marone SAM, editores. **Tratado de otologia**. São Paulo: Edusp; 1998. p. 322-31.
6. FUKUDA, Y. Zumbido: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**., São Paulo, v. 4, n.2, 1997.
7. FUKUDA, Y. Zumbido e suas correlações otoneurológicas. In: Ganança MM. **Vertigem tem cura?** , 1 Ed. São Paulo:1998,vo11, p 171-6
8. SHARGORODSKY, J; CURHAN, GC; FARWELL, WR. Prevalence and Characteristics of Tinnitus among US Adults. **The American Journal of Medicine**, 2010. 123(8): p. 711-718.
9. MOLLER, AR. Pathophysiology of tinnitus. **Otolaryngol Clin North Am**, 2003. 36(2): p. 249-66, v-vi.
10. FERREIRA, L M B M; RAMOS JUNIOR, A N; MENDES, E P. Caracterização do zumbido em idosos e de possíveis transtornos relacionados. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 75, n. 2, Apr. 2009.
11. COELHO CCB, SANCHEZ TG, BENTO RF. Características do zumbido em pacientes atendidos em serviço de referência. **Arq Otorrinolaringol** 2004;8(3):216-224.
12. BELLI, S. et al., 2008. Assessment of psychopathological aspects and psychiatric comorbidities in patients affected by tinnitus. **European Archives Of Otorhinolaryngology**, 265(3), p.279-285.

13. SANCHEZ, Tanit Ganz et al . Freqüência de alterações da glicose, lipídeos e hormônios tireoideanos em pacientes com zumbido. **Arq Otorrinolaringol** 2001;5(1):6-10.
14. BELFORT MAFG, Zanoni A, Onishi ET. Prevalência de alterações glicêmicas em pacientes com zumbido. **ACTA ORL**. 2006;24(3):108-12.
15. ROSITO, L S et al. Prevalência de alterações metabólicas em pacientes portadores de zumbido crônico. In: **30 Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, 2010, Porto Alegre. 30 Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2010.
16. SANCHEZ, Tanit Ganz et al . O zumbido como instrumento de estudo das conexões centrais e da plasticidade do sistema auditivo. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia** 2002; 65(6): 839-49.
17. JASTREBOFF, P.J., Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. **Neurosci Res**, 1990. 8(4): p. 221-54.
18. PERSON, Osmar Clayton et al. Zumbido: aspectos etiologicos, fisiopatologicos e descricao de um protocolo de investigação. **Arq Med ABC**. 2005;30(2):111-8.
19. ZENNER HP, Ernst A. . Cochlear-motor, transduction and signal-transfer tinnitus: models for three types of cochlear tinnitus. **Eur Arch Otorhinolaryngol**. 1993;249(8):447-54.
20. EHRENBERG K, Felix D. Receptor pharmacological models for inner ear therapies with emphasis on glutamate receptors; a survey. **ACTA OTOLARYNGOL** 1995; 115:236-40.
21. STYPULKOWSKI PH. Mechanisms of salicylate ototoxicity. **Hear Res**. 1990 Jun;46(1-2):113-145
22. HAZELL, J. W. P. - A Cochlear model of tinnitus. Feldmann, H., ed. Proceedings. **III International Tinnitus Seminar**, Muenster, 121-128, 1987.
23. JASTREBOFF, P J et al. Salicylate-related changes in intracochlear calcium as cause of auditory dysfunction. **Soc Neurosci**, 11:244, 1985
24. JASTREBOFF, P.J.; HAZELL, J.W. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. **Br J Audiol**, 1993. 27(1): p. 7-17.
25. ZENNER H. A Systematic Classification of Tinnitus Generator Mechanisms. **Int Tinnitus J**. 1998;4(2):109-113
26. SANCHEZ, Tanit Ganz et AL. Zumbidos gerados por alterações vasculares e musculares. **Arq Fund Otorrin** 2000; 4(4):136-42.
27. CAOVILO, HH et al. Síndromes cocleovestibulares e hiperinsulinismo. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia** 1994;1(2):90-8..

28. MANGABEIRA ALBERNAZ PL, Fukuda Y. Glucose, Insulin and Inner Ear Pathology. **Acta Otolaryngol.** 1984;97:451-96.
29. WANG C,CRAPO LM. The epidemiology of ththyroid disease and implications for screening.**ENDOCRINOL METAB CLIN NORTH AM** 1997;26(1):189-218.
30. KOIDE,Y et al.Biochemical changes in the inner ear induced by insulin,in realtion to the cochlear microphonics. **Ann Otol Rhin Laryngol** 1960;69:1083-97
31. DOROSZEWSKA, G.; KAZMIERCZAK, H. Hyperinsulinemia in vertigo, tinnitus and hearing loss. **Otolaryngol Pol**, 2002. 56(1): p. 57-62.
32. ORTS ALBORCH, M et al . The study of otoacoustic emissions in daibetes mellitus. **Acta otorrinolaringolo esp** 1998,49(1)25-8.
33. LISOWSKA, G et al .Dysfunction and diabetic microaniopathy.**Sacn Audiol Supll** 2001;52:199-203.
34. LISOWSKA, G et al. Early identification of hearing impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. **Otol Neurotol**, 2001. 22(3): p. 316-20..
35. PEREZ, R et al. Vestibular end-organ impairment in animal model of type 2 diabetes mellitis.**Laryngoscope** 2011;111(1):110-3.
36. BITTAR, RSM et al. O meatbolismo da glicose e o ouvido interno. **Arq Otorrinolaring** 1998;2(1) :4-8
37. RUBIN W, BROOKLER KH. Etiologic diagnosis and treatmente.in: **Dizziness: etiologal approachto managemnet** .NEW YORK:THIEME PUBLISHERS;1991.CAP 7,P.72-87.
38. SATIO T, SATO K, SAITO H. An experimental study of auditory dysfunction assoicaited qith hyperlipoproteinemia.**Arch Otorhinolaryngol** 1986;243(4):242-5.
39. FRIEDRICH G, PILGER E.lipoproteins in cichleovestibular disorders.**Arch Otorhinolaryngol** 1981,232(2):101-5
40. PULEC, J.L.;PULEC, MB; Mendoza,I. Progressive sensorineural hearing loss, subjective tinnitus and vertigo caused by elevated blood lipids. **Ear Nose Throat J**, 1997. 76(10): p. 716-20, 725-6, 728 passim.
41. WALCH, C.; ANDERHUBER, W; WALZL,M. H.E.L.P. therapy (heparin-induced extracorporeal LDL precipitation) in sudden deafness. **Laryngorhinootologie**, 1996. 75(11): p. 641-5.
42. FUKUDA, Y.. **Glicemia, Insulinemia e Patologia da Orelha Interna.** (Tese de doutorado, Escola Paulista de Medicina), São Paulo; 1982.

43. KNIGHT LC, SAEED SR, HRADEK GT, SCHINDLER RA. Insulin receptors on the endolymphatic sac: an autoradiographic study. **Laryngoscope** 1995;105(6):635-8.
44. KRAFT, JR. Detection of diabetes mellitus in situ. **Lab Med** 6, 10-22, 1975.
45. DE PIRRO, R et al. Erythrocyte insulin receptors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes**, 29:96-9, 1980.
46. RAMOS S, RAMOS RF. Síndromes cócleo-vestibulares por distúrbios do metabolismo dos glicídios. Tratamento com dietas nutricionais e evolução dos sintomas e limiares auditivos tonais. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**. 1993;59(2):112-20.
47. CHARLES, DA; BARBER HO; HOPE-GILL HF. Blood glucose and Insulin Levels, thyroid function, and serology in Ménière's disease, recurrent vestibulopathy, and psychogenic vertigo. **J Otolaryngol**. 1979 ;8(4):347-53.
48. KIRTANE, MV; MEDIKERI, SB; RAO, P. Blood levels glucose and insulin in Meniere's disease. **Acta Otolaryngol. Suppl** 1984;406:42-5.
49. RAMOS, S.: **Labirintopatias por distúrbios do metabolismo dos glicídios. Evolução de sintomas e limiares auditivos tonais com o uso de dieta nutricional.** (Tese de Doutorado - Escola Paulista de Medicina). São Paulo, 1987
50. MANGABEIRA ALBERNAZ PL. Afecções da orelha interna por distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono: estudo evolutivo. **Acta ORL**. 2006;24(2):59-62.
51. SERRA, Ana Paula et al . Avaliação da curva glicoinsulínemica nos pacientes com vestibulopatia periférica. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 75, n. 5, Oct. 2009
52. CARRILO, V et al. Disorders of glucose tolerance and pathology of the labyrinth. **Acta Otorhinolaringol Belg**. 1984;38(5):474-84.
53. FERREIRA, ACJ et al. Avaliação metabólica do paciente com labirintopatia. **Arq Otorrinolaringol**. 2000;4(1):116-7.
54. BALDUCCI, S., et al., Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). **Arch Intern Med**, 2010. 170(20): p. 1794-803
55. OLIVEIRA, Cláudia H.M.C. de et al . Continuous glucose monitoring: a critical appraisal after one year experience. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 49, n. 6, Dec. 2005

56. REBRIN, K., et al., Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. **Am J Physiol**, 1999. 277(3 Pt 1): p. E561-71.
57. GUERCI, B., et al., Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. **Diabetes Care**, 2003. 26(3): p. 582-9.
58. MONNIER, L., et al., Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. **JAMA**, 2006. 295(14): p. 1681-7.
59. CAUZA, E., et al., Continuous glucose monitoring in diabetic long distance runners. **Int J Sports Med**, 2005. 26(9): p. 774-80.

ARTIGO 2 -ARTIGO ORIGINAL - 72 -HR CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING PROFILE AND FASTING INSULIN LEVELS IN PATIENTS WITH TINNITUS AND CONTROLS

ABSTRACT

72-hr continuous glucose monitoring profile and fasting insulin levels in patients with tinnitus and controls

Background and aims: Several metabolic abnormalities have been described in patients suffering from tinnitus. Different authors point to hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia as deleterious and potentially associated to the symptom. Others relate the finding to hypoglycaemia, especially postprandial, with or without hyperinsulinaemia. There is considerable controversy on the pathogenesis of tinnitus and on the role of glucose and insulin as causative factors. The aim of this study was to analyse glucose levels and excursions, and fasting insulin in patients with tinnitus and a group of healthy controls.

Materials and methods: Twenty patients were randomly selected from the tinnitus clinic of the hospital. Twenty healthy, age-, sex- and BMI-matched controls were selected from the outpatient department. Glucose profiles were studied over 72 hours using a continuous glucose monitoring system (CGMS, Medtronic, USA). Fasting insulin was measured by a chemoluminescent assay (Roche, Brazil).

Results: Results are mean \pm SD; the first given values are for tinnitus patients. The groups did not differ regarding age (53 ± 12 vs 53 ± 13 years), BMI (28 ± 6 vs 27 ± 6 kg/m²), and fasting plasma glucose (93.0 ± 7.0 vs 95.0 ± 6.4 mg/dL). In the CGMS, both the lowest (72 ± 12 vs 76 ± 15 mg/dL, $P = 0.352$), the highest (145 ± 25 vs 146 ± 16 mg/dL, $P = 0.816$) and the average (106 ± 17 vs 106 ± 12 mg/dL, $P = 0.994$) glucose values were similar in the two groups. The glucose amplitude was similar in both patients and controls (73 ± 26 vs 70 ± 19 mg/dL, $P = 0.730$). The 2-hr postprandial glucose values were also similar (101 ± 20 vs 100 ± 25 mg/dL, $P = 0.947$). The only detectable difference was for the lowest glucose values on the third day (68 ± 15 mg/dL vs 80 ± 20 mg/dL, $P = 0.03$). Fasting insulin (7.8 ± 4.7 μ UI/mL vs 10.4 ± 6.0 μ UI/mL, $P = 0.132$), HOMA -IR (1.81 ± 1.12 vs 2.50 ± 1.40 , $P = 0.095$), and

HOMA-BETA(96 ± 60 vs 116 ± 74 - $P = 0.132$) were not different in the two groups. Only in females, waist circumference (82 ± 10 cm vs 99 ± 12 cm, $P = 0.026$) and waist -hip ratio ($0,95 \pm 0,10$ vs $0,92 \pm 0,68$, $P = 0.002$) were significantly different, being smaller in patients.

Conclusion: Apart from lower minimal glucose values on the third day, glucose profiles and insulin levels were similar in both tinnitus patients and controls. In this sample, glucose / insulin metabolism could not explain tinnitus.

72 –HR CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING PROFILE AND FASTING INSULIN LEVELS IN PATIENTS WITH TINNITUS AND CONTROLS

INTRODUCTION

Tinnitus is considered the third worst symptom for humans, surpassed only by intense and intractable pain, or dizziness.(1) Tinnitus is an auditory sensation whose sound does not come from external stimuli.(2,3,4) The sound is simple and cannot be defined by words. It can be perceived as a wheezing, whistling, ringing shower, waterfall, insect fluttering, pulsing beat of the heart or a butterfly etc.(5)

According to the American Association of Tinnitus(6), 50 million Americans have chronic tinnitus, of more than six months duration. Twelve million of which seek medical attention for to this symptom.

Several metabolic abnormalities have been described in patients suffering from tinnitus. In 1975, Kraft (7) demonstrated, by post-oral load glucose-insulin curves, hypoglycemia and/or hyperinsulinemia in patients with tinnitus. Since this paper was published, a 5-hr glucose-insulin curve, with a 100g glucose oral load, has been used to investigate metabolic abnormalities in tinnitus patients. This approach, nevertheless, has been challenged a few times over the years.

In Brazil, the finding of glycemic abnormalities was first reported in studies employing the glucose-insulin curve by Fukuda(8), in 1982. Alongside with the finding of pre-diabetes, the authors concluded that the glucose tolerance test and the insulin curve must be conducted over five hours, since some patients would have delayed hypoglycemia induced by the administration of glucose.

In the study of Doroszewska(9), 2001, using the 5-hr curve, hyperinsulinemia was more frequent in cases than in controls. Sanchez (10) and collaborators, in 2001, used a 3-hr glucose-insulin curve, and found hyperinsulinemia, hyperglycemia and hypoglycemia in 75 of 83 patients.

Many authors related auditory disorders (tinnitus) to metabolic alterations. These alterations could be related to peripheral resistance to insulin, hyperinsulinemia or late hypoglycemia.(11,12,13,14,15,16)

A previous study by our group (17), in a sample of 483 subjects with tinnitus, showed a prevalence of abnormal fasting glucose (glucose \geq 100mg/dL) in 31%. Of these subjects, 131 underwent a five-hour glucose-insulin curve; in 73,8% these patients, the Kraft curve showed a pattern of hyperinsulinemia; interestingly, this was confirmed by calculating both HOMA-IR and HOMA-beta. We concluded that a state of hyperglycemia and/or insulin resistance underlined the problem. Thus, the finding of either elevated plasma insulin during the oral glucose load test, or elevated fasting insulin, might be related to a state of chronic hyperinsulinemia. This in itself is a poorly resolved issue. Are elevated insulin levels the factor explaining the symptom? Or are abnormal glucose levels, mediated by hyperinsulinemia or not, to be blamed for?

There is no consensus on the best way to diagnose hyper- or hypoglycemia, or hyperinsulinemia in patients with vestibular disorders (tinnitus). There is no firm agreement if the glucose-insulin curve has diagnostic advantages compared to the routine oral glucose tolerance test, or over the isolated fasting plasma glucose in patients with vestibular disorders. There is also no agreement in relation to the length of glucose-insulin curves (two, three or five hours).

These uncertainties contribute to the current very poor understanding of the pathophysiology of tinnitus of metabolic etiology. However, it is well accepted that certain changes in glucose levels (increase or decrease), or insulin levels, or insulin resistance are involved.

In patients with known diabetes mellitus, the prevalence of deafness and/or tinnitus is higher than in the non-diabetic population (15,18,19,20,21), and this is rarely subject of controversy. There is less consensus with regard to glucose and insulin in non-diabetic individuals, and to the pathophysiology, metabolic findings and diagnostic criteria in these subjects.

To our knowledge, the glucose-insulin curve represents an artificial situation test rather than a real life test; many changes are shown, but they are poorly reproduced over time, and do not reflect what happens after a mixed meal or throughout the day when factors such as exercise, sleep, stress etc concur.

The purpose of this study was to examine and compare glucose levels and excursions, and fasting insulin in patients with tinnitus and a group of healthy controls, in a continuous

fashion, over three days, in order to try to better understand glucose dynamics in these subjects.

SUBJECTS AND METHODS

A case-control study design was adapted, and only outpatients were included.

The main eligibility criteria included: 1) age \geq 18 years, 2) tinnitus with or without associated sensorineural hearing loss and 3) no definite etiology for the symptoms or diagnosis of cochleovestibular hydrops. The main exclusion criterion was previous diagnosis of diabetes mellitus or pre-diabetes (fasting glucose greater than or equal to 100 mg / dL, according to the criteria of the Brazilian Diabetes Association).

Twenty patients were randomly selected from the tinnitus clinic of the hospital. Twenty healthy, age-,sex- and BMI-matched controls were selected from the outpatients department.

Eligibility was assessed by medical history, physical examination, anthropometric and laboratory measurements. Patients in the tinnitus group were also submitted to the protocol of tinnitus and audiometric evaluation. The anthropometric measurements included weight and height, from which was calculated BMI. The laboratory evaluation included complete blood count, lipid profile, blood glucose and fasting insulin, ESR, vitamin B12, thyroid function, VDRL, electrolytes and renal function. Enzymatic and spectrophotometric methods were used for the study assays. (Roche, Brazil)

The evaluation of blood glucose was made using a CGMS (continuous glucose monitoring system- Medtronic, USA) for three consecutive days. Glucose measures were obtained every five minutes throughout the evaluation period. The patients were instructed and trained to use the equipment before starting the study, and asked to maintain their usual diet and activities throughout the monitoring period. Patients were given a worksheet where they reported the occurrence and intensity of the tinnitus, and time of meals.

After completion of 72 hours, the equipment was removed and the data were analysed. The following data were obtained: occurrence of hypoglycemia (glucose \leq 55 mg / dL), highest and lowest blood glucose, temporal relationship with the vestibular symptoms. From the fasting blood glucose and insulin, both homeostatic model assessments (HOMA) were

calculated: HOMA-IR determines insulin resistance, and HOMA-beta determines beta-cell function. The meal-related glucose excursion during CGMS monitoring was calculated as the difference in the premeal CGMS glucose value and the peak sensor value within the 2 h after the premeal test. (22)

The quantification of the tinnitus was done by a visual analog scale and the tinnitus handicap inventory or questionnaire of quality of life, previously validated for Portuguese.(23)

Data are presented as means \pm SD for continuous data or number of subjects and percentages. Between-group statistical comparisons were performed with the t-test for continuous variables and χ^2 tests for frequencies and proportions. Two-sided $P < 0.05$ was considered as statistically significant. The meal related glucose excursions were compared by repeated measurements ANOVA. Statistics and confounder-adjusted parameters were performed using SPSS 17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL).

The Local Ethics Committee approved the study protocol, informed consent, and assent form. The subjects gave written assent before entering the study protocol.

RESULTS

Of the forty patients studied, 21 were female (52%) and 19 males (48%), aged 23-74 years (mean 53 years). All were Caucasian.

There were no significant differences between the groups with regard to demographic characteristics, as shown in **Table 1**. Only in females, waist circumference, waist-hip ratio and hip circumference were significantly different between patients and controls.

The average duration of tinnitus was 09 years, ranging from one to 40 years. Regarding family history of tinnitus, 75% denied. As to the presence of vestibular symptoms, 78% denied. Regarding family history of diabetes, 53% denied.

With regard to the perception of tinnitus, the mean intensity in the visual-analog scale (0-10) was 7. In the quality of life questionnaire (00-100), the average was 38.

Regarding the audiological evaluation, 90% of patients had unilateral or bilateral hearing loss; only 10% had bilateral normal hearing. Among individuals with hearing loss,

sensorineural hearing loss was the most prevalent (70%), followed by mixed hearing loss (sensorineural and conductive). In 88%, hearing loss was moderate and there was no patient in the profound group.

Although one of the objectives of the study was to correlate eventual changes in the intensity of character of the symptom with glucose values, none of the patients reported changes in their symptom. Therefore, it was not possible to examine this association.

If we look at the standard audiometric curve, there was no curve of the inverted "U" type (sensorineural hearing loss prevalent in low and high frequencies, preserving the intermediate frequency). The most prevalent was downward, i.e. presbycusis (hearing loss at high frequencies), consistent with the most common cause of hearing loss.

In the tinnitus group, the subject's biggest concern was becoming deaf, followed by having a serious disease. They had associated psychiatric symptoms, like depression and anxiety; 35% needed treatment with specific drugs, such as antidepressants and benzodiazepines.

TABLE 1- BASELINE CHARACTERISTICS OF SUBJECTS AND CONTROLS

VARIABLES	TINNITUS	WITHOUT TINNITUS	P values
	(n= 20)	(n= 20)	
Female (n (%))	10(50.0)	11(55.0)	0.750
Age (years)	53±12	53±13	0.990
BMI (KG/M ²)	28±6	27±6	0.530
HYPERTENSION (n (%))	5(25.0)	5(25.0)	1.000
WAIST-HIP RATIO			
FEMALE	0,95±0,10	0,92±0,68	0.002
MALE	0,94±0,09	0,99±0,33	0.221
WAIST CIRCUMFERENCE (cm)			
FEMALE	82±10	99±12	0.026
MALE	87±06	94±08	0.058
HIP CIRCUMFERENCE (cm)			
FEMALE	90±15	104±11	0.043
MALE	98±05	96±04	0.382
CHOLESTEROL			
TOTAL CHOLESTEROL (mg/dL)	206±42	207±39	0.950
HDL-C (mg/dL)	48±9	43±8	0.780
LDL-C (mg/dL)	132±31	137±27	0.580
TRIGLYCERIDES (mg/dL)	121±67	121±47	0.999
FASTING PLASMA GLUCOSE (mg/dL)	93±7,0	95±6,4	0.230
FASTING INSULIN (μUI/mL)	7,8±4,7	10,4±6,0	0.130
HOMA IR	1,81±1,12	2,50±1,40	0.095
HOMA BETA	96±60	116±74	0.380

BMI: Body Mass Index; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

Values are mean ± SD or number of subjects (%).

P values reflect comparisons of means (t-test) or proportions(chi-square).

CGMS- CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM

There were no significant differences between the groups in lowest, highest, average, glucose amplitude and 2hr postprandial glucose, as shown in **Table 2**. Only on the third day, the lowest glucose values were significantly different, being lower in patients with tinnitus.

TABLE 2- FINDINGS OF 72-HR OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING SYSTEM

VARIABLES	TINNITUS	WITHOUT TINNITUS	P values
	(n= 20)	(n= 20)	

THREE DAYS

LOWEST (mg/dL)	72±12	76±15	0.352
HIGHEST (mg/dL)	145±25	146±16	0.816
AVERAGE (mg/dL)	106±17	106±12	0.994
GLUCOSE AMPLITUDE (mg/dL)	73±26	70±19	0.730
2-HR POSTPRANDIAL GLUCOSE (mg/dL)	101±20	100±25	0.947

DAY 1

LOWEST (mg/dL)	75 ±23	78 ±26	0.680
HIGHEST (mg/dL)	153 ±49	146 ±31	0.910
AVERAGE (mg/dL)	114±36	109±21	0.970
GLUCOSE AMPLITUDE (mg/dL)	78±48	68±30	0.790

DAY 2

LOWEST (mg/dL)	73±13	71±21	0.620
HIGHEST (mg/dL)	145±26	150±23	0.350
AVERAGE (mg/dL)	104±14	104±14	0.710
GLUCOSE AMPLITUDE (mg/dL)	71±30	80±32	0.320

DAY 3

LOWEST (mg/dL)	68±15	80±20	0.030
HIGHEST (mg/dL)	138±20	145±19	0.340
AVERAGE (mg/dL)	101±13	106±14	0.090
GLUCOSE AMPLITUDE (mg/dL)	70±26	65±27	0.670

Values are mean ± SD.

P values reflect the results of comparisons with the t-test.

Glucose amplitude is highest minus lowest.

DISCUSSION

To our knowledge, the current study is the first to compare glucose values in a continuous, objective way in tinnitus and healthy subjects. In this study, we did not use the glucose-insulin curves (of three to five hours) as a few authors did before. The decision not to perform the glucose tolerance tests was based on a conviction that an oral glucose load, although capable of placing the patients in a diagnostic category (e.g. diabetes), is a rather artificial situation that does not necessarily reproduce what happens in real life, when mixed meals are the rule.

According to the literature, it is highly likely that glucose metabolism affects the perception of tinnitus. However, to state that this factor is the sole generator of this symptom is not true. A multiplicity of etiological factors and the complexity of the pathophysiologic mechanisms of tinnitus require an investigation process that prioritizes information, demanding time and dedication.

Regarding age, in the tinnitus group, the mean age was 53, which is in agreement with literature data showing that 1% have tinnitus below 45 years, 9% over 65 years, and 25-30% over the age of 70. (24,25)

Regarding the audiological evaluation, 90% of patients had unilateral or bilateral hearing loss and 10% had bilateral normal hearing; such findings are in accordance with others, that found 10% of patients with normal hearing. (11)

The results of this study show that the mean, variance, peak and low glucose values obtained by CGMS were not associated with tinnitus. However, it must be said that the finding of lower values by the end of the third day in patients with tinnitus can suggest a downward trend. Nevertheless, in the present study there was no association with tinnitus.

The main limitation of this study was the relatively small number of participants. However, the sample size was derived from previous data on the prevalence of glucose metabolism abnormalities in patients and controls. The fact that no known diabetic patients were included in this sample may have led to some loss of power. This will have to be confirmed in further studies. The decision not to recruit known diabetic patients was based on the assumption that diabetes mellitus is in itself an explanation for the patient's complaints and, at the current state of knowledge, does not require further investigation. The greatest difficulty lies in those patients without known diabetes.

In conclusion, this study shows that, apart from lower minimal glucose values in the third day, glucose profiles and insulin levels were similar in both tinnitus patients and controls. In this sample, glucose/insulin metabolism could not explain tinnitus. Whether there is a difference between tinnitus and healthy subjects remains to be determined in a larger trial.

REFERENCES

1. SANCHEZ, Tanit Ganz et al . Zumbido em pacientes com audiometria normal: caracterização clínica e repercussões. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 71, n. 4,p-427-431, ago. 2005
2. HALLAM RS, RACHMAN S, HINCHCLIFFE R. Psychological aspects of tinnitus. In: Rachman S, editor. **Contributions to medical psychology**. Oxford: Pergammon Press; 1984. p. 31-53
3. JOHNSTON, M. ; WALKER,M. Suicide in the Elderly: Recognizing the signs. **General Hospital Psychiatry**, 1996. 18(4): p. 257-260.
4. LEWIS JE, STEPHENS SD, MCKENNA L. Tinnitus and suicide. **Clin Otolaryngol** 1994; 19(1): 50-4.
5. FUKUDA, Y. Zumbido e suas correlações otoneurológicas. In: Ganança MM. **Vertigem tem cura?** , 1 Ed. São Paulo:1998,vo11, p 171-6
6. SHARGORODSKY, J; CURHAN, GC; FARWELL, WR. Prevalence and Characteristics of Tinnitus among US Adults. **The American Journal of Medicine**, 2010. 123(8): p. 711-718.
7. KRAFT, JR. Detection of diabetes mellitus in situ. **Lab Med** 6, 10-22, 1975.
8. FUKUDA, Y. **Glicemia, Insulinemia e Patologia da Orelha Interna**. (Tese de doutorado, Escola Paulista de Medicina), São Paulo; 1982.
9. DOROSZEWSKA, G.; KAZMIERCZAK, H. Hyperinsulinemia in vertigo, tinnitus and hearing loss. **Otolaryngol Pol**, 2002. 56(1): p. 57-62.
10. SANCHEZ, Tanit Ganz et al . Frequência de alterações da glicose, lipídeos e hormônios tireoideanos em pacientes com zumbido. **Arq Otorrinolaringol** 2001;5(1):6-10.
11. BELFORT MAFG, Zanoni A, Onishi ET. Prevalência de alterações glicêmicas em pacientes com zumbido. **ACTA ORL**. 2006;24(3):108-12.
12. CAOVIILLA, HH et al. Síndromes cocleovestibulares e hiperinsulinismo. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia** 1994;1(2):90-8..
13. RAMOS S, RAMOS RF. Síndromes cócleo-vestibulares por distúrbios do metabolismo dos glicídios. Tratamento com dietas nutricionais e evolução dos sintomas e limiares auditivos tonais. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**. 1993;59(2):112-20.

14. MANGABEIRA ALBERNAZ PL. Afecções da orelha interna por distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono: estudo evolutivo. **Acta ORL**. 2006;24(2):59-62.
15. SERRA, Ana Paula et al . Avaliação da curva glicoinsulínemica nos pacientes com vestibulopatia periférica. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 75, n. 5, Oct. 2009
16. FERREIRA, ACJ et al. Avaliação metabólica do paciente com labirintopatia. **Arq Otorrinolaringol**. 2000;4(1):116-7.
17. ROSITO, L S et al. Prevalência de alterações metabólicas em pacientes portadores de zumbido crônico. In: **30 Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, 2010, Porto Alegre. 30 Semana Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2010.
18. ORTS ALBORCH, M et al . The study of otoacoustic emissions in diabetes mellitus. **Acta otorrinolaringolo esp** 1998;49(1):25-8.
19. LISOWSKA, G et al . Dysfunction and diabetic microangiopathy. **Sacn Audiol Suppl** 2001;52:199-203.
20. LISOWSKA, G et al. Early identification of hearing impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. **Otol Neurotol**, 2001. 22(3): p. 316-20..
21. PEREZ, R et al. Vestibular end-organ impairment in animal model of type 2 diabetes mellitus. **Laryngoscope** 2011;121(1):110-3.
22. DALL'IGNA, C et al. Perfil clínico, metabólico e audiológico de pacientes com síndromes cocleovestibulares e avaliação de hiperinsulinismo através do Homeostatic Model Assessment (HOMA). **Revista HCPA**, Porto Alegre, 2007;27(supl1): 1-292.
23. ROSITO, L S et al Adaptação para língua portuguesa do questionário tinnitus handicap inventory: validade e reprodutibilidade. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**. 2006;72(6): 808-10
24. HELLER, AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. **Otolaryngol. Clin. N. Am.** 2003;36:239-48.
25. SCHWABER, MK. Medical evaluation of tinnitus. **Otolaryngol. Clin. N. Am.** 2003;36:287-92.