

Elos Entre Distúrbios Otoneurológicos, Pré-Diabetes e Diabetes.

DOI: 10.5935/aborl-ccf.202400004

Maurício Malavasi Ganança

Professor Titular de Otorrinolaringologia da UNIFESP – Escola Paulista de Medicina

Heloisa Helena Caovilla

Professor Associado Livre-Docente da UNIFESP – Escola Paulista de Medicina

Introdução

Farta literatura científica expõe a correlação de perda auditiva, zumbido, vertigem e/ou tontura, instabilidade postural e quedas com pré-diabetes e diabetes¹⁻⁴⁴. As anormalidades otoneurológicas são muito frequentes em indivíduos com distúrbios do metabolismo dos carboidratos²⁹⁻³⁰.

A revisão de mais de 400 artigos evidenciou a associação entre diabetes e disfunção vestibular³⁹. Na população brasileira, a frequência de diabéticos com vestibulopatias é maior do que a incidência de diabetes mellitus⁷. Há alta prevalência da disfunção vestibular, de até 84%, nos casos de diabetes mellitus tipo 2¹⁵.

Variações subclínicas de glicose e da insulina repercutem na orelha interna^{7,45-46}. A hipersensibilidade a mínimas alterações glicêmicas e insulinêmicas vincula-se à atividade dos receptores de insulina e transportadores de glicose, estruturas proteicas na membrana celular⁴⁷⁻⁴⁹.

A insulina conecta-se aos receptores de insulina e aciona uma cascata intracelular de eventos biológicos que abre a membrana para ingresso da glicose na célula. A condução da glicose ao interior celular é efetuada por transportadores de glicose. A glicose intracelular será aproveitada como fonte de energia ou ficará armazenada.

Resistência à insulina (RI)

A função labiríntica depende da oferta contínua de glicose. A estria vascular do ducto coclear tem atividade fisiológica intensa e ininterrupta. A RI, o hiperinsulinismo que ela produz e os efeitos crônicos da hiperinsulinemia podem causar disfunção labiríntica por transtornos do metabolismo dos carboidratos^{1-2,14,21,32,40}.

A RI é um processo que ocorre após cada refeição. Presente em cerca de 20% dos indivíduos com peso normal, a RI prevalece no sobrepeso e principalmente na obesidade. A RI conecta-se com hiperinsulinismo, pré-diabetes, diabetes tipo 2, obesidade, aterosclerose e envelhecimento. A associação das disfunções labirínticas com pré-diabetes ou diabetes têm como denominador comum a RI^{9,17,19,44}.

Quando há a RI, a ação da insulina para introduzir a glicose nas células não se processa adequadamente. Ocorre bloqueio dos receptores de insulina impedindo a entrada da glicose nas células. O pâncreas produz mais hormônio para compensar a RI, tentando incrementar a sua ação. Se este mecanismo é ineficaz, a concentração plasmática de insulina e da glicose aumenta, ocasionando hiperinsulinismo e hiperglicemia.

A figura 1 ilustra: A) a inserção normal da insulina nos receptores de insulina, ativando o processo para a glicose entrar na célula, e B) a RI culmina em hiperinsulinemia e hiperglicemia.

O diagnóstico laboratorial da RI oferece dificuldades, devido à volatilidade biológica da insulina. Os parâmetros para diagnóstico da RI ainda são alvo de discussão. A insulina é instável e oscilante nos exames em indivíduos normais, pode variar entre 2 e 23 u/ml, dependendo dos índices de massa corporal. Nos distúrbios do metabolismo dos hidratos de carbono, os resultados podem ser pouco reprodutíveis e de difícil interpretação, diante da falta de consenso quanto aos valores de referência, variável conforme o laboratório e a faixa etária dos pacientes^{10, 50,51}.

Avaliação laboratorial dos distúrbios metabólicos dos carboidratos

Há diversos procedimentos para avaliar os distúrbios metabólicos dos carboidratos⁵⁰⁻⁵⁴. Insulinemia em jejum, HOMA-IR, HOMA-BETA, QUICKI, curva oral de tolerância à glicose, prova de tolerância à insulina, e *Clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico⁵⁵ (considerado o padrão ouro) têm vantagens e limitações⁵⁰⁻⁵². Os resultados do *Clamp* mostram correlação com os destes outros testes. A complexidade e o custo elevado dificultam o uso rotineiro do *Clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico^{50,51}. Resultados de mais de um exame ampliam a possibilidade de revelar a RI e o hiperinsulinismo que ela produz.

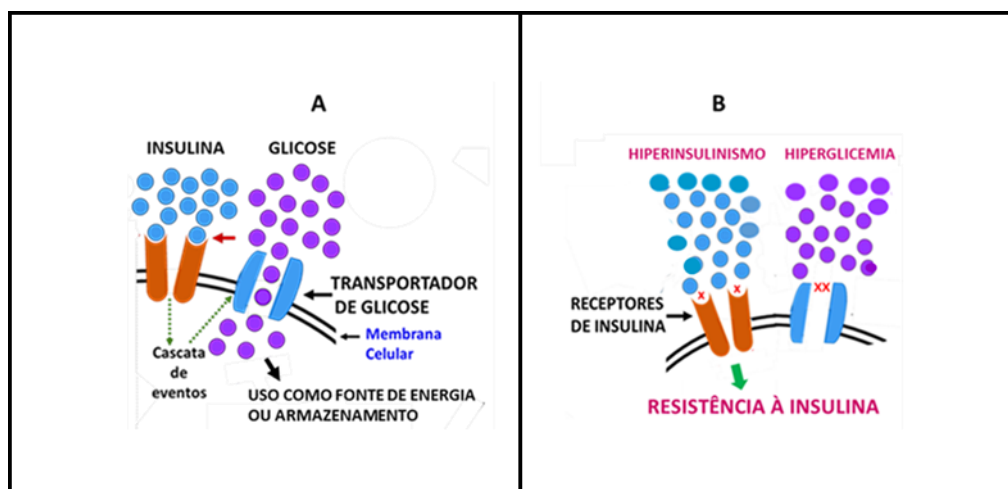


Figura 1. A) sinalização da insulina para a captação da glicose; B) ilustração da resistência à insulina.

Critérios para pré-diabetes: 1) glicemia de jejum de 100 a 125mg/dl; 2) glicemia em teste oral de tolerância à glicose (2 horas após ingestão de 75g de glicose anidra diluída em água) de 140 a 199mg/dl, e hemoglobina glicada de 5,7% a 6,4%.

Critérios para diabetes: 1) glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl; 2) glicemia de 2 horas ≥ 200 mg/dl após receber 75 gramas de glicose ao teste de tolerância oral à glicose e 3) glicemia casual ≥ 200 mg/dl. A hemoglobina glicada também indica diabetes se for $\geq 6,5\%$; a confirmação deve ser alcançada à repetição dos testes em outro dia.

Insulina em jejum

Parâmetros de referência usualmente entre 3 e 25 u/ml, mas um valor superior a 7 u/ml já insinua algum grau de RI. Em pacientes brasileiros, foi encontrado o valor de corte >12 u/L para o hiperinsulinismo⁵³.

Índice de HOMA-IR

O HOMA-IR (sigla de HOMA = *homeostatic model assessment*; IR = *insulin resistance*) prediz a sensibilidade à insulina pelo cálculo da relação matemática entre insulinemia e glicemia em jejum. Varia com idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), sexo e raça, dificultando estimar um ponto de corte ideal.

Em pacientes brasileiros, o ponto de corte considerado é HOMA-IR >8 u/L (1,5) no homem e >10 u/L (2,0) na mulher. São também admitidos os seguintes valores de referência: IMC até 25 kg/m² = 0,4 a 2,9; IMC entre 25 e 30 kg/m² = 0,4 a 4,3 e IMC superior a 30 kg/m² = 0,7 a 8,2. Estudos em populações ocidentais sugerem valor de corte superior a 2 como indicativo de RI.

O HOMA-IR é popular na literatura científica pela simplicidade e utilidade na rotina clínica. |

Índice de HOMA-BETA

O HOMA-BETA é também calculado por uma fórmula matemática correlacionando a glicemia e a insulina em jejum. Valor de referência entre 167 e 175. Valor superior pode indicar resistência insulínica, mau funcionamento do pâncreas, risco aumentado de diabetes tipo 2 ou síndrome metabólica. Valor inferior indica mau funcionamento pancreático, as células do pâncreas não produzem insulina suficiente, resultando em hiperglicemia.

Curva de tolerância à glicose

Os parâmetros de referência são bem definidos: normal, quando menor do que 140 mg/dl; intolerância à glicose, RI ou pré-diabetes entre 140 e 199 mg/dl, e diabetes se ≥ 200 mg/dl.

Curva glicoinsulínica de 2 horas

A avaliação conjunta de glicemia e insulina durante o teste propicia uma visão conjunta da homeostase glicêmica e da sensibilidade à insulina. O procedimento pode ser avaliado em 0 (basal), 30, 60 e 120 minutos.

Idealmente, na avaliação basal, a glicemia basal deverá ser <90 mg/dl, com insulinemia <7 u/ml. Aos 30 minutos, a insulinemia não deve ser >60 u/ml; é possível calcular o índice insulínico (relação entre insulinemia e glicemia), que deve ser >20 u/mmol em indivíduos hígidos. Em 60 minutos ocorre o pico glicêmico, que não deve ser >140 mg/dl. Valores superiores sugerem a RI. Com 120 minutos o valor de referência para

diabetes é 200 mg/dl. A glicemia não deve ser > 20% do resultado basal em pessoas saudáveis.

Curvas glicoinsulinêmicas de 3 ou 5 horas

A curva glicoinsulinêmica de 3 horas é considerada anormal quando a glicemia for <55 mg/dl ou >200 mg/dl em qualquer etapa do teste, glicemia entre 145 e 200 mg/dl em qualquer etapa do exame, diminuição da glicemia maior que 30 mg/dl em 30 minutos e soma dos valores da insulina em 2ª e 3ª horas >75 mg/dl.

Updegraff e Kraft evidenciaram curvas glicoinsulinêmicas anormais em casos com distúrbios auditivos e/ou vestibulares. Achados anormais em 3 ou 5 horas foram relatados por diversos autores^{1,2,9,14,19,21,23,24,31,32,36,40,44}. Houve correlação com valores dos testes de jejum, dosagens de insulina em jejum e HOMA-IR; o hiperinsulinismo na doença de Menière foi associado a maior dano clínico auditivo²¹. Os critérios da curva insulinêmica para evidenciar hiperinsulinismo são: em jejum > 25 µU/mL, e a soma depois de 120 +180 min da ingestão de glicose ≥ 60 µU/mL. A curva glicoinsulinêmica é considerada confiável pelos otorrinolaringologistas, mas endocrinologistas alegam que a volatilidade da insulina provocaria oscilação ampla e irregular dos valores e, em consequência, os resultados teriam pouca reprodutibilidade.

Associação entre RI e distúrbios auditivos e/ou vestibulares

Há uma associação frequente entre RI e doenças otoneurológicas, principalmente vertigem posicional paroxística benigna (VPPB), doença de Menière e migrânea vestibular^{3,10,21,33,38,41,43,54,56}. A identificação precoce da RI é fundamental diante de sintomas otoneurológicos. A RI diminui Na⁺ K⁺ ATPase, aumenta Na⁺ e a pressão osmótica; o ingresso de água avoluma a endolinfa e gera disfunção das estruturas sensoriais labirínticas.

Entre os distúrbios auditivos em pré-diabéticos e diabéticos, a perda auditiva neurosensorial em U invertido é característica e frequente, unilateral ou bilateral; outros tipos de alterações auditivas podem surgir em pré-diabéticos e diabéticos^{1-6,9,11, 20-27,32,35-37,40,48,57}.

Diabéticos têm mais probabilidade de ter perda auditiva neurosensorial (incluindo surdez súbita), zumbido e outros sintomas auditivos do que não diabéticos. A presbiacusia pode ser agravada pelo diabetes. Neuropatia auditiva pode ser causada por diabetes tipo 1.

Vertigem e/ou tontura, instabilidade postural e quedas são comuns em pré-diabéticos e diabéticos. A avaliação da função vestibular pode evidenciar vertigem ou tontura posicional com ou sem nistagmo posicional, hiper-reflexia ou hiporreflexia unilateral ou bilateral à videonistagmografia^{9,31}. A posturografia estática e a dinâmica podem revelar a disfunção vestibular e também o risco de queda^{8,15,30}, temida complicação diabética.

Vertigem posicional residual e instabilidade postural de longa duração após manobras com eliminação da vertigem e do nistagmo posicionais na VPPB podem estar relacionadas com obesidade (devido ao hiperinsulinismo) ou diabetes mellitus.

Tratamento

Além da atenção endocrinológica, as manifestações auditivas e vestibulares de origem metabólica podem ser tratadas por meio de mudança de hábitos e estilo de vida (dormir bem, dieta saudável e atividade física rotineira), reabilitação vestibular e/ou fisioterapia de equilíbrio corporal e medicação otoneurológica^{9,58,59}. Mudanças de hábitos e de estilo de vida melhoram expressivamente os sintomas otoneurológicos na maioria dos casos com labirintopatias e distúrbios do metabolismo dos carboidratos⁹. Falta de sono eventual ou persistente à noite podem ocasionar a RI e gerar hiperinsulinismo. Os exercícios físicos potencializam a ação dos transportadores de glicose, baixando a RI.

O pré-diabetes é reversível e o seu tratamento, com dieta e atividade física, pode evitar o diabetes, que é irreversível.

O risco de complicações em outras áreas médicas foi pesquisado em cerca de três milhões de pacientes com e sem diabetes tipo 2. Diabetes tipo 2 apresentou alarmante correlação com 57 do total de 116 problemas de saúde relevantes na meia-idade; complicações neurológicas ostentaram maior risco de correlação com o diabetes⁵⁵.

Conclusão

Os fortes elos entre labirintopatias, pré-diabetes ou diabetes requerem a atenção da classe médica. Os distúrbios otoneurológicos podem preceder ou surgir como complicações das disglucemias e alterações da insulinemia. A averiguação laboratorial precoce pode revelar distúrbios do metabolismo dos carboidratos ainda assintomáticos.

REFERÊNCIAS

1. Albernaz PLM. Hearing loss, dizziness, and carbohydrate metabolism. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(3):261-70. doi: 10.1055/s-0035-1558450.
2. Albernaz PLM. Menière's disease and disorders of the carbohydrate metabolism involving the inner ear. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2019;23(2):218-20. doi: 10.1055/s-0038-1673698.
3. Anadão CA, Ito Y, Caovilla HH, Ganança MM, Mangabeira Albernaz PL. Neurotological features in different kinds of metabolic diseases. In: Claussen CF, Kirtane MV, Schilitter K, Vertigo, nausea, tinnitus and hypoacusia in metabolic disorders. Elsevier, Amsterdam, 1988; p.397-400.
4. Akinpelu OV, Mujica-Mota M, Daniel SJ. Is type 2 diabetes mellitus associated with alterations in hearing? A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2014;124:767-76.
5. Angeli RD, Lavinsky L, Dolganov A. Alterations in cochlear function during induced acute hyperinsulinemia in an animal model. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(5):760-4.
6. Belfort MAFG, Zanoni A, Onishi ET. Prevalência de alterações glicêmicas em pacientes com zumbido. *Acta ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia*. 2006;24(3):108-12.
7. Bittar RSM, Bottino MA, Simoceli L, Venosa AR. Vestibular impairment secondary to glucose metabolic disorders: reality or myth? *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(6):800-5.
8. Bittar RS, Santos MD, Mezzalana R. Glucose metabolism disorders and vestibular manifestations: evaluation through computerized dynamic posturography. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(4):372-6.
9. Caovilla HH, Ganança MM, Munhoz MSL, Ganança FF, Serafini F. Síndromes cocleovestibulares e hiperinsulinismo. *RBM Otorrinolaringol*. 1994;1(2):90-8.
10. Cohen HS, Kimball KT, Stewart MG. Benign paroxysmal positional vertigo and comorbid conditions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2004;66(1):11-5.
11. D'Silva LJ, Staecker H, Lin J, Maddux C, Ferraro J, Dai H, et al. Otolith dysfunction in persons with both diabetes and benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol*. 2017;38(3):379-85. doi: 10.1097/MAO.0000000000001309.
12. D'Silva LJ, Lin J, Staecker H, Whitney SL, Kluding PM. Impact of diabetic complications on balance and falls: contribution of the vestibular system. *Phys Ther*. 2016;96(3):400-9. doi: 10.2522/ptj.20140604.

13. Bakkali S, Taeymans J, Sasu CA, Dirinck E, Vereeck L, Vissers D. Does diabetes mellitus type 2 affect vestibular function? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Epidemiology and Management*. 2021; 4:100035. <https://doi.org/10.1016/j.deman.2021.100035>.
14. Fukuda Y. Açúcar: amigo ou vilão? São Paulo: Manole; 2004. 173 p.
15. Fukunaga JY, Quitschal RM, Dib SA, Ganança MM, Caovilla HH. Postural balance in type 2 diabetics with vertigo, dizziness and/or unsteadiness. *Codas*. 2020;32(6):e20190070.
16. Fukushima H, Cureoglu S, Schachern PA, Kusunoki T, Oktay MF, Fukushima N, et al. Cochlear changes in patients with type 1 diabetes mellitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(1):100-6. doi: 10.1016/j.otohns.2005.02.004.
17. Gioacchini FM, Albera R, Re M, Scarpa A, Cassandro C, Cassandro E. Hyperglycemia and diabetes mellitus are related to vestibular organs dysfunction: truth or suggestion? A literature review. *Acta Diabetol*. 2018;55(12):1201-1207. doi: 10.1007/s00592-018-1183-2.
18. Klagenberg KF, Zeigelboim BS, Jurkiewicz AL, Martins-Bassetto J. Vestibulocochlear manifestations in patients with type I diabetes mellitus. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(3):353-8. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30079-3.
19. Lavinsky J, Wolff ML, Trasel AR, Valerio MM, Lavinsky L. Effect of hyperinsulinism on sensorineural hearing impairment in Ménière's disease: a cohort study. *Otol Neurotol*. 2014;35(1):155-61. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182976f5f.
20. Lasagni A, Giordano P, Lacilla M, Raviolo A, Trento M, Camussi E, et al. Cochlear, auditory brainstem responses in Type 1 diabetes: relationship with metabolic variables and diabetic complications. *Diabet Med*. 2016;33(9):1260-7. doi: 10.1111/dme.13039
21. Kraft JR. Hyperinsulinemia: a merging history with idiopathic tinnitus, vertigo and hearing loss. *Int Tinnitus J*. 1998;4:127-30.
22. Li J, Jiang J, Zhang Y, Liu B, Zhang L. Impairment of vestibular function and balance control in patients with type 2 diabetes. *Audiol Neurotol*. 2019;24(3):154-60. doi: 10.1159/000501291.
23. Mangabeira Albernaz PL, Fukuda Y. Glucose, insulin and inner ear pathology. *Acta Otolaryngol*. 1984;97(5-6):496-501. doi: 10.3109/00016488409132927.
24. Mangabeira Albernaz PL. Doenças metabólicas da orelha interna. *RBM- Otorrinolaringol*. 1995;1(1):18-22.
25. Naik CS, Tilloo R. Vestibular dysfunction and glycemic control in diabetes mellitus: Is there a correlation? *Indian J Otol*. 2018;24:199-203. doi: 10.4103/indianjotol.INDIANJOTOL_70_18.
26. Lavinsky M, Wolff FH, Lavinsky L. Estudo de 100 pacientes com clínica sugestiva de hipoglicemia e manifestações de vertigem, surdez e zumbido. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2000;7(1):8-12.
27. Oiticica J, Bittar RS. Metabolic disorders prevalence in sudden deafness. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1149-553.
28. Murbach VF, Caovilla HH, Munhoz MSL, Ganança MM, Guerrero AI. Distortion product otoacoustic emissions amplitude variations during glucose tolerance test and insulin titration. *Acta ORL*. 2003;22(4):32-42.
29. Piker EG, Romero DJ. Diabetes and the vestibular system. *Semin Hear*. 2019;40(4):300-7. doi: 10.1055/s-0039-1697032.
30. Quitschal RM, Fukunaga JY, Dib SA, Ganança MM, Caovilla HH. Controle postural em indivíduos com diabetes mellitus do tipo 2 com vertigem, tontura e/ou desequilíbrio. *Audiol Commun Res [online]*. 2019;24 [Acessado 3 Agosto 2022], e2137. Disponível em <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2019-2137>.
31. Ramos RF, Ramos S, Ganança MM, Mangabeira Albernaz PL, Caovilla HH. Avaliação otoneurológicas em pacientes com labirintopatias e alterações da insulinemia. *Acta AWHO*. 1989;8(2):83-6.
32. Ramos S, Ramos RF, Ramos HF, Ramos BF, Arroyo HH. Vertigem de origem metabólica. In: Zuma e Maia F, Albernaz PLM, Carmona S. *Otoneurologia atual*. Rio de Janeiro: Revinter; 2014. p. 349-64.
33. Rigon R, Rossi AG, Cóser PL. Otoneurologic findings in Type 1 Diabetes mellitus patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(1):100-5. doi: 10.1016/s1808-8694(15)31130-7.
34. Scarpa A, Ralli M, De Luca P, Savignano L, Gioacchini FM, Cassandro E, et al. Letter to Editor concerning the "Therapeutic strategies in the treatment of Meniere's disease: the Italian Experience". *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(6):1847-1848. doi: 10.1007/s00405-019-05774-1.
35. Seo M, Lee YS, Moon SS. Association of hearing impairment with insulin resistance, β -cell dysfunction and impaired fasting glucose before onset of diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(9):1275-82. doi: 10.1111/dme.13096.
36. 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(5):701-5. doi: 10.1016/S1808-8694(15)30521-8.
37. Teng ZP, Tian R, Xing FL, Tang H, Xu JJ, Zhang BW, et al. An association of type 1 diabetes mellitus with auditory dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017;127(7):1689-97. doi: 10.1002/lary.26346.
38. Sfakianaki I, Binos P, Karkos P, Dimas GG, Psillas G. Risk factors for recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. a clinical review. *J Clin Med*. 2021;10(19):4372. doi: 10.3390/jcm10194372.
39. Toledo RC, Formiga CKMR, Ayres FM. Associação entre diabetes e disfunções do sistema vestibular: revisão integrativa. *Rev CEFAC*. 2020;22(1):e4719.

40. Updegraff WR. Impaired carbohydrate metabolism and idiopathic Menière's disease. *Ear Nose Throat J.* 1977;56(4):160-3.
41. Yamanaka T, Fukuda T, Sawai Y, Shiota S, Shimizu N, Murai T. Clinical analysis of metabolic syndrome in vertiginous diseases. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2011;114(1):24-9. Japanese. doi: 10.3950/jibiinkoka.114.2
42. Yamanaka T, Fukuda T, Shiota S, Sawai Y, Murai T, Fujita N, Hosoi H. The prevalence and characteristics of metabolic syndrome in patients with vertigo. *PLoS One.* 2013;8(12):e80176. doi: 10.1371/journal.pone.0080176.
43. Ward BK, Wenzel A, Kalyani RR, Agrawal Y, Feng AL, Polydefkis M, et al. Characterization of Vestibulopathy in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153(1):112-8. doi: 10.1177/0194599815576717.
44. Webster G, Sens PM, Salmito MC, Cavalcante JD, Santos PR, Silva AL, et al. Hyperinsulinemia and hyperglycemia: risk factors for recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(4):347-51. doi: 10.1016/j.bjorl.2014.09.008.
45. Pålbrink AK, Kopietz F, Morén B, In 't Zandt R, Kalinec F, Stenkula K, et al. Inner ear is a target for insulin signaling and insulin resistance: evidence from mice and auditory HEI-OC1 cells. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e000820. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000820.
46. Pålbrink AK, Morén B, Stenkula KG, Magnusson M, Degerman E. Insulin regulates Nedd4-2 via a PKB-dependent mechanism in HEI-OC1 auditory cells-crosstalks with sphingolipid and cAMP signaling. *Acta Otolaryngol.* 2022;142(1):6-12. doi: 10.1080/00016489.2021.2016952.
47. Degerman E, Rauch U, Lindberg S, Caye-Thomasen P, Hultgårdh A, Magnusson M. Expression of insulin signalling components in the sensory epithelium of the human saccule. *Cell Tissue Res.* 2013;352(3):469-78. doi: 10.1007/s00441-013-1614-x.
48. Huerzeler N, Petkovic V, Sekulic-Jablanovic M, Kucharava K, Wright MB, Bodmer D. Insulin receptor and glucose transporters in the mammalian cochlea. *Audiol Neurotol.* 2019;24(2):65-76. doi: 10.1159/000499561
49. Knight LC, Saeed SR, Hradek GT, Schindler RA. Insulin receptors on the endolymphatic sac: an autoradiographic study. *Laryngoscope.* 1995;105(6):635-8. doi: 10.1288/00005537-199506000-00014.
50. Geloneze Neto B, Tambascia MA. Avaliação diagnóstica e laboratorial da resistência insulínica. *Atheros* 2002;13(2):42-9.
51. Geloneze B, Tambascia MA. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):208-15. doi: 10.1590/s0004-27302006000200007.
52. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes.* 2005;54(2):333-9. doi: 10.2337/diabetes.54.2.333.
53. Chocair PR, de Menezes Neves PDM, Sato VAH, Mohrbacher S, Oliveira ES, Pereira LVB, et al. Proposal for standardizing normal insulin ranges in Brazilian patients and a new classification of metabolic syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:984001. doi:10.3389/fmed.2022.9984001.
54. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: focusing on the role of HOMA-IR and tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(8):102581. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102581.
55. Sun L, Arnold M, Xu Z, Stevens D, Bolton T, Kaptoge S et al. Contemporary impact of diabetes on chronic diseases: Combined analysis of individual participant data for 3 million UK adults. *Diabetes UK Professional Conference (28 March - 1 April 2022). Poster 139 – Oral presentation number A19. Diabetic Medicine, 39;2022. Comments on Gregory A. Health editor. Type 2 diabetes leads to higher risk of 57 other conditions, finds study | Diabetes | The Guardian. Tue 29 Mar 2022 06.00 BST.*
56. Rainero I, Limone P, Ferrero M, Valfrè W, Pelissetto C, Rubino E, et al. Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine. *Cephalalgia.* 2005(8):593-7. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00928.x.
57. Kocdor P, Kaya S, Erdil M, Cureoglu S, Paparella MM, Adams ME. Vascular and neuroepithelial histopathology of the saccule in humans with diabetes mellitus. *Otol Neurotol.* 2016;37(5):553-7. doi: 10.1097/MAO.0000000000001018.
58. Ganança MM, Ramos S, Ramos RF, Mangabeira Albernaz PL, Caovilla HH. Nutritional diets in the treatment of metabolic hearing loss and dizziness. In: Claussen CF, Kirtane MV, Schilletter K, Vertigo, nausea, tinnitus and hypoacusia in metabolic disorders. Elsevier, Amsterdam, 1988: p. 571-3.
59. Lavinsky L. Vestibulopatias metabólicas. IV Fórum Brasileiro de Otoneurologia da ABORLCCF (2022). Disponível em Update em Otoneurologia, ABORLCCF, 2023. p.19-20.