



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET U NIŠU



Emilija M. Živković Marinkov

**FUNKCIJA SLUHA I RAVNOTEŽE KOD
PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2017.



**UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE**



Emilija M. Živković Marinkov

**HEARING AND BALANCE FUNCTION IN
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2017.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:

Проф. др Душан Милисављевић, Медицински факултет,
Универзитет у Нишу

Наслов:

ФУНКЦИЈА СЛУХА И РАВНОТЕЖЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА
ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ

Резиме:

ЦИЉ СТУДИЈЕ: Циљ студије је био да се утврди функција слуха и равнотеже код пацијената оболелих од дијабетес мелитуса тип 1 (Т1ДМ) и дијабетес мелитуса тип 2 (Т2ДМ) у односу на контролну групу испитаника, као и утицај дужине трајања дијабетеса, регулисаности гликемије и хроничних компликација.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ: Анализом је обухваћено 80 пацијената оболелих од Т2ДМ и 30 пацијената оболелих од Т1ДМ. Слушна функција сагледана је тоналном лиминарном аудиометријом, тразиторним отоакустичким емисијама и аудитивним евоцираним потенцијалима можданог стабла. Процена функције вестибуларног апарата испитана је применом ваздушног калоричног теста. Утврђено је постојање микроваскуларних (неуропатија, ретинопатија) и макроваскуларних компликација (инфаркт миокарда).

РЕЗУЛТАТИ: Код оболелих од Т1ДМ праг слуха је виши на свим фреквенцама, а код оболелих од Т2ДМ на фреквенцама преко 1000 Hz. У оба облика дијабетеса транзиторне отоакустичке емисије су статистички сигнификантно одсутне, а апсолутне и интерталасне латенце аудитивних евоцираних потенцијала можданог стабла су значајно продужене у односу на контролну групу. Утврђена је вестибуларна дисфункција код

оболелих од Т2ДМ. На слушну функцију код оба облика дијабетеса утицале су лоше регулисана гликемија и присутне хроничне компликације, а код оболелих од Т1ДМ и дужина трајања болести. ЗАКЉУЧАК: Т1ДМ и Т2ДМ утичу на слушну функцију оболелих. Вестибуларна дисфункција је утврђена код оболелих од Т2ДМ.

Научна област:

Медицина

Научна
дисциплина:

Оториноларингологија

Кључне речи:

дијабетес мелитус тип 1, дијабетес мелитус тип 2, функција
слуха, функција равнотеже

УДК:

V610 Оториноларингологија, аудиологија, аудитивни систем и
говор

CERIF
класификација:

UDK 616.28-008:796.012.266]:616.379-008.64(043.3)

Тип лиценце
Креативне
заједнице:

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Professor Dušan Milisavljević, Faculty of Medicine, University of Nis

Title:

HEARING AND BALANCE FUNCTION IN PATIENTS WITH
DIABETES MELLITUS

Abstract:

OBJECTIVE: The objective of the study was to determine the hearing and balance functions in patients with diabetes mellitus type 1 (T1DM) and type 2 (T2DM) compared to the control group, as well as to assess the impact of the length of the disease, glycemic control and chronic complications on the hearing and balance functions. **MATERIALS AND METHODS:** The analysis included 80 patients with T2DM and 30 patients with T1DM. The auditory function was determined using tonal liminar audiometry, transitory otoacoustic emissions and brainstem auditory evoked potentials. The function of the vestibular apparatus was assessed using an air caloric test. Microvascular (neuropathy, retinopathy) and macrovascular (myocardial infarction) complications were noted. **RESULTS:** The hearing threshold in T1DM patients was higher at all frequencies, while the hearing threshold in T2DM patients was higher at frequencies above 1,000Hz. In patients with either type of diabetes the TEOAE were statistically significantly absent, and absolute and interwave latencies of brainstem auditory evoked potentials were significantly prolonged in comparison with the control group. A vestibular dysfunction was observed in patients with T2DM. Auditory function in patients with both types of diabetes was affected by

poorly-controlled glycemia and chronic complications, whereas in patients with T1DM, the length of the disease also had an impact on auditory function. CONCLUSION: T1DM and T2DM affect auditory function in patients. A vestibular dysfunction was observed in patients with T2DM.

Scientific Field:

Medicine

Scientific
Discipline:

Otorhinolaryngology

Key Words:

diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, auditory function, balance

UDC:

V610 Otorhinolaryngology, audiology, auditory system, speech

CERIF
Classification:

UDK 616.28-008:796.012.266]:616.379-008.64(043.3)

Creative
CommonsLicense
Type:

CC BY-NC-ND

SKRAĆENICE

DM	dijabetes melitus
ADA	Američko udruženje za dijabetes (American Diabetes Association)
IFD	Međunarodna federacija za dijabetes (International Diabetes Federation)
WHO	Svetska zdravstvena organizacija (SZO, World Health Organization,WHO)
T1DM	tip 1 dijabetes melitus
HLA	Human Leukocyte Antigen
T2DM	tip 2 dijabetes melitus
HbA1c	glikozilirani hemoglobin
TLA	tonalna liminarna audiometrija
Hz	herc
kHz	kiloherc
dB	decibel
OAE	otoakustičke emisije
TEOAE	tranzitorno evocirane otoakustičke emisije
DPOAE	distorzno produkovane otoakustičke emisije
SOAE	spontane otoakustičke emisije
SFOAE	stimulus frekventne otoakustičke emisije
AEPMS	auditivni evocirani potencijali moždanog stabla
AL AEPMS	apsolutna latenca talasa
ITL AEPMS	intertalasa latenca talasa
BPPV	benigni periferni pozicioni vertigo
VOR	vestibulo okularni refleks
ENG	elektronistamogafija
VNG	videonistamogafija
VEMP	vestibularni evocirani miogeni potencijali
p	značajnost
n	broj ispitanika

SADRŽAJ

UVOD	10
1. PREGLED LITERATURE.....	11
1.1. DIJABETES MELITUS	11
1.1.1. Etiološka klasifikacija dijabetesa.....	12
1.1.2. Tip 1 dijabetes melitus.....	13
1.1.3. Tip 2 dijabetes melitus.....	15
1.1.4. Akutne i hronične komplikacije dijabetesa.....	16
1.2. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZAM DEJSTVA DIJABETESA NA UNUTRAŠNJE UVO I PATOHISTOLOŠKE PROMENE	17
1.2.1. Patofiziološki mehanizam dejstva dijabetesa na unutrašnje uvo.....	17
1.2.2. Patohistološke promene unutrašnjeg uva kod eksperimentalnih životinja usled dejstva dijabetesa	19
1.2.3. Patohistološke promene unutrašnjeg uva kod obolelih od dijabetesa	20
1.3. ISPITIVANJE FUNKCIJE SLUHA I RAVNOTEŽE	22
1.3.1. Tonalna liminarna audiometrija.....	22
1.3.2. Impedansmetrija	22
1.3.3. Otoakustičke emisije.....	23
1.3.4. Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla	24
1.3.5. Ispitivanje vestibularne funkcije.....	25
1.4. FUNKCIONALNE PROMENE SLUHA I RAVNOTEŽE KOD OBOLELIH OD DIJABETESA	26
1.4.1. Uvodna razmatranja.....	26
1.4.2. Funkcionalne promene sluha i ravnoteže kod obolelih od T1DM	28
1.4.3. Funkcionalne promene sluha i ravnoteže kod obolelih od T2DM	33
2. CILJEVI I HIPOTEZE RADA	42

2.1.	CILJ RADA	42
2.2.	RADNE HIPOTEZE.....	43
3.	METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	44
3.1.	VRSTA STUDIJE.....	44
3.2.	VREME I MESTO ISTRAŽIVANJA	44
3.3.	FORMIRANJE UZORKA.....	44
3.3.1.	Ispitanici	44
3.4.	KLINIČKA METODOLOGIJA	46
3.4.1.	Instrumenti istraživanja	46
3.5.	STATISTIČKA METODOLOGIJA.....	48
4.	REZULTATI.....	49
4.1.	ANALIZA FUNKCIJE SLUHA KOD OBOLELIH OD DIJABETESA	51
4.2.	ANALIZA DUŽINE TRAJANJA DIJABETESA NA FUNKCIJU SLUHA	57
4.3.	ANALIZA REGULISANOSTI GLIKEMIJE KOD OBOLELIH OD DIJABETESA NA FUNKCIJU SLUHA	62
4.4.	ANALIZA HRONIČNIH KOMPLIKACIJA KOD OBOLELIH OD DIJABETESA NA FUNKCIJU SLUHA	67
4.4.1.	Ispitivanje uticaja polineuropatije.....	67
4.4.2.	Ispitivanje uticaja retinopatije.....	72
4.4.3.	Ispitivanje uticaja makrovaskularnih komplikacija	77
4.5.	ANALIZA FUNKCIJE RAVNOTEŽE KOD OBOLELIH OD DIJABETESA.....	80
5.	DISKUSIJA	83
5.1.	DIJABETES MELITUS TIP 2	84
5.2.	DIJABETES MELITUS TIP 1	87
6.	ZAKLJUČAK	91
7.	LITERATURA	92

UVOD

Incidencija i prevalencija dijabetes melitusa, a samim tim i hroničnih komplikacija, je u stalnom porastu. Dijabetes melitus može uticati na funkciju sluha i ravnoteže, jer je unutrašnje uvo veoma osetljivo na promene nivoa glikemije u krvi, pri čemu hipoglikemija i hiperglikemija mogu usloviti pojavu vertiga, tinitusa i hipoakuzije (*Tomisava i sar. 2000; Maia i sar. 2005; Fukushima i sar. 2005; Kariya i sar. 2010*).

Uticao dijabetesa na funkciju sluha je predmet istraživanja brojnih studija, koje pokušavaju da utvrde pravu učestalost gubitka sluha kod ovih bolesnika, kao i karakteristike oštećenja sluha, vreme nastanka, kao i patofiziologiju ove povezanosti (*Vaughan i sar. 2006; Dąbrowski i sar. 2011; Horikava i sar. 2012*). Ove razlike su najverovatnije posledica sledećih faktora: uzrast pacijenta, dužina trajanja bolesti, vrsta primenjenih lekova i komorbiditeta. Podaci iz literature o ispitivanju funkcije perifernog i centralnog dela auditivnog puta obolelih od dijabetes melitusa, dobijeni analizom auditivnih evociranih potencijala moždanog stabla su divergentni (*Ren i sar. 2009; Vesperini i sar. 2011; Habib i sar. 2011; Konrad-Martin i sar. 2015; Baweja i sar. 2016*).

Pored oštećenja sluha, kod pacijenata sa dijabetesom može nastati i vestibularna disfunkcija. Mnogi autori saopštavaju rezultate gde vestibularne smetnje koreliraju sa komplikacijama dijabetesa, odnosno perifernim neuropatijama i vaskularnim komplikacijama. Podaci iz literature ukazuju da je učestalost klinički manifestovanih vertiginoznih smetnji manja od dijagnostikovanih vestibularnih disfunkcija (*Rigon i sar. 2007; Agrawal i sar. 2013; D'Silva LJ i sar. 2015*).

Mali je broj studija koje su istovremeno pratile audiološku i vestibularnu funkciju obolelih od dijabetes melitusa tip 1 i dijabetes melitusa tip 2. U tom smislu, neophodna su prospektivna istraživanja koja bi omogućila otkrivanje mehanizama koji su u osnovi povezanosti dijabetesa i oštećenja kohleovestibularne funkcije, naročito uzimajući u obzir da postoje dostupne dijagnostičke metode koje mogu registrovati početna oštećenja u situaciji kada nema kliničkih manifestacija ovog poremećaja.

1. PREGLED LITERATURE

1.1. DIJABETES MELITUS

Dijabetes melitus (*diabetes mellitus*, šećerna bolest, DM), predstavlja grupu hroničnih, progresivnih metaboličkih poremećaja koje karakteriše hiperglikemija, a nastaje usled deficita u sekreciji insulina, rezistencije tkiva na njegovo delovanje ili usled prisustva oba ova poremećaja (*American Diabetes Association–ADA 2016*). Pored poremećaja metabolizma glukoze, dijabetes izaziva promene u metabolizmu masti, ugljenih hidrata i proteina. Prevalenca i incidenca ovog oboljenja je u stalnom porastu, što dijabetes čini velikim zdravstvenim problemom savremenog društva.

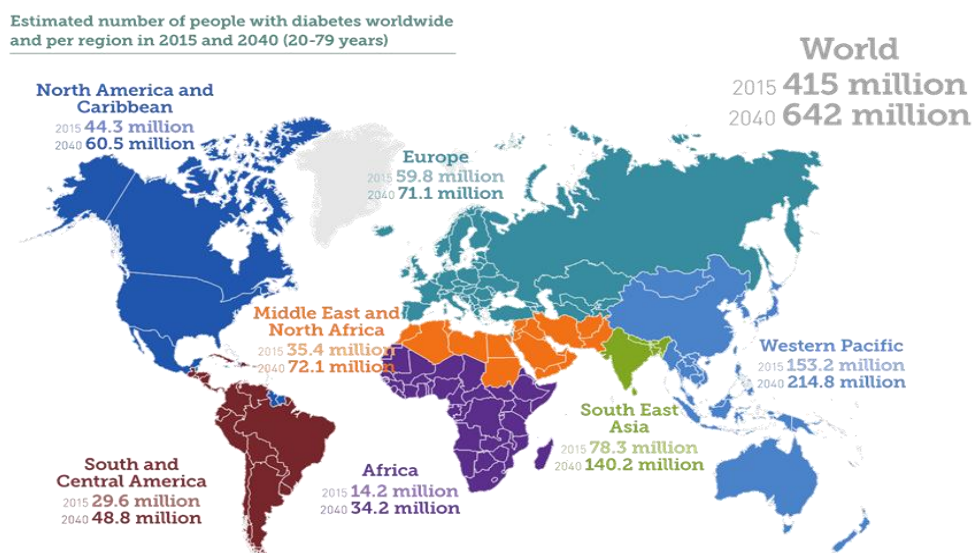
Međunarodna federacija za dijabetes (*International Diabetes Federation – IDF*) u sedmom izdanju atlasa procenjuje da u svetu u 2015. godini od dijabetesa boluje 415 miliona ljudi, odnosno 8,8% svetske populacije. Od ukupnog broja obolelih od dijabetesa 215 200 000 su muškarci, a 199 500 000 su žene. Procenjuje se da će se do 2040. godine broj obolelih od dijabetesa povećati na 642 miliona, što predstavlja 10,4% svetske populacije. Najveća stopa incidence utvrđena je u razvijenim zemljama, a predviđa se porast obolelih i u zemljama u razvoju (*IDF Diabetes Atlas 7th ed. 2015*).

Od dijabetesa je u svetu 2015. godine umrlo 5 miliona ljudi uzrasta od 20 do 79 godina, što predstavlja 14,5% ukupnog mortaliteta. Smatra se da je dijabetes, sa komplikacijama do kojih dovodi, jedan od vodećih uzročnika mortaliteta (*IDF Diabetes Atlas 7th ed. 2015*).

Ujedinjene nacije su 2006. godine usvojile Rezoluciju o dijabetesu i takođe ukazale na veliki porast broja obolelih od dijabetesa, koji poprima odlike epidemije. Predloženo je da svaka država u skladu sa stepenom razvijenosti sistema zdravstvene zaštite formira nacionalnu politiku prevencije, dijagnoze i lečenja obolelih od dijabetesa.

Prevalenca dijabetesa u Republici Srbiji u 2015. godini bila je 9,8 %. Prema proceni za 2040. godinu očekuje se da će u Republici Srbiji broj obolelih porasti sa sadašnjih 863.800 na 973.000 (*IDF Diabetes Atlas 7th ed. 2015*).

Pored savremene terapije dijabetesa i dobre kontrole bolesti, bitna je i prevencija i blagovremena dijagnoza hroničnih komplikacija kako bi se poboljšao kvalitet života obolelih.



**Slika 1. Procena broja obolelih od dijabetesa u svetu 2015. - 2040. godine
(IDF Diabetes Atlas 7th edition, 2015)**

1.1.1. Etiološka klasifikacija dijabetesa

Svetska zdravstvena organizacija (*SZO, World Health Organization, WHO*) je 1999. godine dala etiološku klasifikaciju dijabetesa koja je u skladu sa podelom koju je objavilo Američko udruženje za dijabetes (*American Diabetes Association, ADA*). Na osnovu saopštenja WHO i ADA, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, objavilo je i drugo, dopunjeno izdanje Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse – Diabetes mellitus. Prema etiološkoj klasifikaciji odnosno patogenetskom mehanizmu nastanka dijabetesa, razlikuju se četiri osnovna oblika dijabetesa (Nacionalni vodič dobre kliničke prakse – Diabetes mellitus, 2012):

I. Tip 1 dijabetesa (usled destrukcije beta-ćelija dolazi do potpunog nedostatka insulinske sekrecije):

A. Posredovan imunološkim procesom

B. Idiopatski

II. Tip 2 dijabetesa (kreće se od dominantne insulinske rezistencije do dominantnog deficita sekrecije insulina povezanog sa insulinskom rezistencijom)

III. Drugi specifični tipovi dijabetesa:

A. Genetski deficiti funkcije beta-ćelija usled mutacija gena

B. Genetski uslovljeni defekt u dejstvu insulina

C. Dijabetes melitus usled bolesti egzokrinog pankreasa

D. Dijabetes melitus u okviru endokrinih bolesti

E. Dijabetes melitus indukovano lekovima ili hemikalijama

F. Dijabetes melitus indukovano infekcijama

H. Druge nasledne bolesti kod kojih se može javiti dijabetes melitus

IV. Gestacijski dijabetes

1.1.2. Tip 1 dijabetes melitus

Tip 1 dijabetes melitus (T1DM) prouzrokovan je destrukcijom β -ćelija pankreasa, što se manifestuje apsolutnim nedostatkom insulina. Postoje dva podtipa T1DM.

Imunološki uzrokovan dijabetes (Tip 1A) je oblik dijabetesa koji nastaje kao posledica destrukcije β -ćelija ostrvaca pankreasa usled aktiviranja autoimunog procesa, što dovodi do nedostatka insulinske sekrecije. Autoimunoj destrukciji β -ćelija doprinosi T-ćelijski imuni odgovor, koji izaziva zapaljenski proces u ostrvcima pankreasa, kao i humoralni (B ćelijski) odgovor. Ovaj oblik dijabetesa je zastupljen u 5 do 10% ukupnog broja obolelih od dijabetesa, odnosno u čak 80%-90% slučajeva dece i adolescenata obolelih od dijabetesa, zbog čega je ranije nazivan juvenilnim dijabetesom i ako se može javiti i kod odraslih. U većini slučajeva, prva klinička manifestacija T1DM kod dece i adolescenata je pojava ketoacidoze (*Lalić i sar. 2012; ADA 2016*).

Multipla genetska predispozicija u korelaciji sa faktorima spoljašnje sredine izaziva progresivnu autoimunu destrukciju β -ćelija. Autoimuni proces počinje pre nego što se klinički manifestuju znaci dijabetesa, pri čemu je taj asimptomatski period različitog trajanja.

Destrukcija β -ćelija se kod dece odvija brzo, dok se kod odraslih ostvaruje postepeno. Neophodno je da dođe do destrukcije od 80% do 90% β -ćelija da bi se bolest klinički manifestovala (*Couper i sar. 2009*). Sledećih pet autoantitela determiniše kliničku manifestaciju ovog oblika dijabetesa: autoantitela na antigene ćelije ostrvaca pankreasa (ICA), autoantitela na insulin (IAA), autoantitela na tirozin fosfatazu IA-2 (IA2A), autoantitela na dekarboksilazu glutaminske kiseline-65 (GADA) i autoantitela na cink transporter (ZnT8). Evidentiranje prisustva dva ili više gore navedenih antitela predstavlja rizik za razvoj T1DM u narednih 5 do 10 godina i to u 50 do 100% slučajeva (*Knip i sar. 2008*).

Podaci iz literature ukazuju da je kod 10% do 15% novo dijagnostikovanih pacijenata utvrđena pozitivna porodična anamneza za T1DM (*Steck i sar. 2011*). Na značaj genetske predispozicije za razvoj bolesti ukazuje i incidenca razvoja T1DM kod monozigotnih blizanaca gde se incidence kreće od 23% do 50% ukoliko jedan bliznac već ima T1DM, dok je kod dizigotnih blizanaca incidenca nastanka T1DM u rasponu od 6% do 10% (*Cernea i sar. 2010*).

Zapažena je povezanost između incidence T1DM i prisustva određenih HLA gena (*Human Leukocyte Antigen, HLA*), koji regulišu imuni odgovor. Određene kombinacije alela mogu imati predisponirajući ili protektivni efekat. Utvrđeno je da se geni koji determinišu sintezu antigenih supstanci ovog sistema nalaze na 6. hromozomu (*Lie i sar. 2000; Forlenza i sar. 2011*).

Predmet ispitivanja brojnih studija su, pored HLA gena koji utiču na razvoj T1DM, i drugi geni, ali se naročito ističe značaj gena za insulin, koji se nalazi na 11. hromozomu (11p15), odnosno InsulinVNTR gen (*Todd i sar. 2007*).

Osim genetske predispozicije, u pokretanju autoimunog procesa odnosno u patogenezi razvoja T1DM značajnu ulogu imaju i faktori spoljašne sredine. U literaturi se ističu: virusne infekcije, ishrana, toksini, perinatalni faktori i stres (*Kharroubi i sar. 2015*).

Virusi koji mogu da pokrenu autoimuni proces kod T1DM su: enterovirusi, kongenitalna rubeola, citomegalovirusi, parvovirusi B19, rotavirusi. Utvrđeno je da osobe sa identifikovanom kongenitalnom infekcijom rubeolom obole od T1DM u 20% slučajeva (*Roivainen 2006; Lammi i sar. 2005*). Primena vakcine smanjila je uticaj kongenitalne rubeole na nastanak dijabetesa, ali se sada ističe značaj enterovirusa, koksaki B virusa, koji često izazivaju infekcije kod dece i adolescenata. Samo dejstvo enterovirusa u patogenezi

T1DM može se ostvariti direktnom destrukcijom β -ćelija ostrvaca pankreasa ili pokretanjem autoimunog procesa prema β -ćelijama (*Yeung i sar. 2011; Richardson i sar. 2014*).

Od nutritivnih faktora koji mogu doprineti razvoju T1DM u literaturi se ističe upotreba nekih proteina u prvoj godini života (pre svega iz kravljeg mleka), rano uvođenje žitarica u ishranu, deficit vitamina D ili omega-3 masnih kiselina, kao i odsustvo majčinog mleka u ishrani (*Knip i sar. 2010*). Od toksina se navode nitrozamini (*Helgason i Jonasson 1981*).

Autoimunu patogenezu T1DM potvrđuje i veća prevalenca autoimunih bolesti kod obolelih od T1DM kao što su Hašimoto tiroiditis, Grejvsova bolest, Adisonova bolest, celijakija, miastenija gravis, vitiligo, autoimuni hepatitis i perniciozna anemija (*Barker i sar. 2005; Kordonouri i sar. 2005*).

Idiopatski dijabetes tipa 1 nema poznatu etiologiju. Njegova zastupljenost je mala, a većina obolelih je afričkog ili azijskog porekla. Kod ovih pacijenata varira stepen deficita insulina i sklonost ka epizodama ketoacidoze. Idiopatski oblik dijabetesa ima izraženu naslednu komponentu, ali nisu utvrđeni dokazi autoimune destrukcije β -ćelija ostrvca pankreasa, kao ni povezanost sa HLA. U terapiji bolesnika neophodna je nadoknada insulina (*ADA 2016*).

1.1.3. Tip 2 dijabetes melitus

Dijabetes melitus tipa 2 (T2DM), ranije nazivan insulin-nezavisnim dijabetes melitusom i adultnim dijabetesom, zastupljen je kod 90 do 95% od ukupnog broja obolelih od dijabetesa u svetu. Evidentan je i porast prevalencije ovog oblika dijabetesa kod dece, što se može objasniti lošim životnim navikama i sve većom gojaznošću u mlađoj populaciji (*IDF Diabetes Atlas 7th ed. 2015*).

T2DM je prouzrokovan smanjenom sekrecijom insulina kao i rezistencijom tkiva na dejstvo insulina (insulinskom rezistencijom). Insulinska rezistencija je metabolički poremećaj koji stimuliše β -ćelije na prekomernu sekreciju insulin, ali β -ćelije ne mogu ostvariti insulinsku hipersekreciju tokom dužeg vremenskog perioda i dolazi do pada nivoa cirkulišućeg insulina, što dovodi do smanjene apsorpcije glukoze, a samim tim i povećane koncentracije glukoze u krvi (*Kahn i sar. 2003*). Moguće je smanjiti insulinsku rezistenciju i

regulisati nivo glukoze u krvi primenom odgovarajućeg higijensko-dijetetskog režima uz primenu oralnih antidijabetika i redukcije telesne težine. Međutim, u daljem toku bolesti ipak je često neophodna primena insulina u terapiji.

Bolest može godinama biti nedijagnostikovana, jer se hiperglikemija razvija postepeno, tako da pacijenti na početku ne registruju karakteristične simptome dijabetesa.

Brojne studije su se bavile ispitivanjem genetske predispozicije za nastanak T2DM (*Tillil i sar. 1987; Florez i sar. 2003; Dorajoo i sar. 2015*). Identifikovano je više od 80 genetskih lokusa koji mogu da doprinesu riziku za nastanak T2DM, ali njima se može objasniti samo 20% ukupne nasledne komponente bolesti. Utvrđeno je da većina gena koji su povezani s dijabetesom utiče na funkciju β -ćelija i sekreciju insulina (*Dorajoo i sar 2015*).

Bez obzira na prisustvo nekog od genetskih lokusa koji određuju naslednu predispoziciju za T2DM, bitna je uloga i faktora spoljašnje sredine na razvoj ove bolest.

Gojaznost dovodi do insulinske rezistencije, a samim tim do T2DM. Utvrđeno je da se rizik od oboljenja znatno povećava sa rastom indeksa telesne mase (*Carera Boada i Martinez-Moreno, 2013*). Imajući ove podatke u vidu, može se zaključiti da se stalni porast broja obolelih od T2DM može delimično objasniti porastom broja gojaznih osoba, niskom telesnom aktivnošću i nezdravom ishranom.

1.1.4. Akutne i hronične komplikacije dijabetesa

Etiologija dijabetes melitusa tip 1 i tip 2 je različita, ali su slične hronične komplikacije koje se razvijaju nakon dužeg trajanja bolesti. Dijabetes može da izazove pojavu akutnih i hroničnih komplikacija (*Lalić i sar. 2012; ADA 2016*).

Akutne komplikacije dijabetesa nastaju naglo i obično su reverzibilne. To su dijabetesna ketoacidoza, dijabetesno neketogeno hiperosmolalno stanje, laktatna acidoza i hipoglikemija.

Hronične komplikacije dijabetesa su po svom toku progresivne, nastaju usled degenerativnih promena na krvnim sudovima, a mogu biti mikrovaskularne i makrovaskularne. Obično se javljaju posle dugogodišnjeg trajanja dijabetesa i loše metaboličke regulisanosti bolesti odnosno glikemije. Na pojavu hroničnih komplikacija

takođe utiče i genetska predispozicija, kao i ateroskleroza, hipertenzija i dislipidemija (*Cade i sar. 2008; Chawla i sar. 2016*).

Hronične komplikacije dijabetesa smanjuju radnu sposobnost obolelih kao i njihov kvalitet života, ali su i glavni uzrok mortaliteta obolelih.

Mikrovaskularne komplikacije se klinički manifestuju u vidu: dijabetesne retinopatije, dijabetesne nefropatije i dijabetesne neuropatije.

Najčešće makrovaskularne komplikacije su koronarna bolest srca, cerebrovaskularna i periferna vaskularna bolest.

1.2. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZAM DEJSTVA DIJABETESA NA UNUTRAŠNJE UVO I PATOHIŠTOLOŠKE PROMENE

1.2.1. Patofiziološki mehanizam dejstva dijabetesa na unutrašnje uvo

Mikrovaskularne promene unutrašnjeg uva, hiperglikemija u cerebrospinalnoj tečnosti i perilimfi, auditivna neuropatija i dijabetesna encefalopatija mogu biti uzrok sensorineuralnog oštećenja sluha, vrtoglavice i tinitusa kod obolelih od dijabetesa (*Kaźmierczak i sar. 2005; Maia i sar. 2005*).

Kohlearni protok krvi veoma je značajan za metaboličku homeostazu u kohlei, jer ćelijski metabolizam zavisi od adekvatnog dotoka kiseonika i hranljivih materija. Hiperglikemija i hiperlipidemija izazivaju povećanje viskoznosti plazme i poremećaj mikrocirkulacije, naročito strije vaskularis. Krvni sudovi kohlee ne sadrže kolaterale tako da poremećaj cirkulacije dovodi do kohlearne disfunkcije. Studije su pokazale da usled poremećaja mikrocirkulacije unutrašnjeg uva dolazi do ishemije i hipoksije, što prouzrokuje oštećenja senzornih ćelija i nervnih struktura (*Fukushimai sar. 2005; Kariya i sar. 2010*).

U studiji *Lisovske i sar. (2001)* ističe se da sensorineuralno oštećenje sluha usled dejstva dijabetes melitusa može nastati zbog mikrovaskularnih promena u unutrašnjem uvu,

neuralne degeneracije, dijabetesne encefalopatije, ali i zbog poremećaja metabolizma glukoze i hiperaktivnosti mehanizama koji dovode do povećane produkcije reaktivnih vrsta kiseonika.

Maia i sar. (2005) ističu da pored neuropatije, angiopatije, ili kombinacije oba patološka procesa, na oštećenje sluha kod obolelih od dijabetesa utiče i genetska predispozicija.

Hiperglikemija u mitohondrijama dovodi do povećane produkcije reaktivnih vrsta kiseonika i aktiviranja metaboličkih puteva: poliolskog metaboličkog puta, neenzimsku glikozilaciju belančevina, aktivaciju protein kinaze C (PKC) i heksozaminskog metaboličkog puta, koji indirektnim delovanjem dovode do oksidativnog stresa. Povećana produkcija reaktivnih vrsta kiseonika izaziva funkcionalne i strukturne promene u tkivima (*Frisina i sar 2006*).

Unutrašnje uvo je veoma osetljivo na promene nivoa glikemije u krvi, pri čemu hipoglikemija i hiperglikemija mogu dovesti do kretanja jona kalijuma iz endolimfe u perilimfu i suprotno kretanje natrijuma, što sve može usloviti pojavu vrtoglavice, tinitusa i hipoakuzije (*Tomisava i sar. 2000*).

Mnoge studije pokušavaju da objasne patofiziološki proces koji se odvija u unutrašnjem uvu kod obolelih od dijabetesa. Smatra se da senzორineuralno oštećenje sluha kod obolelih od dijabetesa može nastati usled: mikrovaskularnih promena u unutrašnjem uvu (*Tomisava i sar. 2000; Fukushima i sar. 2006*), neuralne degeneracije (*Toth i sar. 2001*), dijabetesne encefalopatije, izmenjenog metabolizma glukoze i hiperaktivnosti reaktivnih vrsta kiseonika (*Tomisava i sar. 2000; Frisina i sar. 2006*).

Kod obolelih od dijabetesa razvijaju se multiorganske strukturne i funkcionalne promene i dolazi do razvoja hroničnih komplikacija. Dve mikrovaskularne komplikacije dijabetesa kao što su periferna neuropatija i retinopatija posebno imaju uticaja na vertiginozne smetnje. Disfunkcija vestibularnog sistema je češća kod osoba sa dijabetesom nego kod kontrolne grupe iste starosne dobi, a prevalenca je veća kod osoba kod kojih bolest duže traje i loše je metabolički kontrolisana (*Klagenberg i sar. 2007; Agrawal i sar. 2013; D'Silva LJ i sar. 2015*).

1.2.2. Patohistološke promene unutrašnjeg uva kod eksperimentalnih životinja usled dejstva dijabetesa

Patohistološke studije unutrašnjeg uva kod eksperimentalnih životinja obolelih od dijabetesa ispitivale su vaskularne, senzorne i neuralne strukture koje bi mogle biti degenerativno izmenjene (*Fukushimai sar. 2006; Lee i sar. 2008; Vasconcelos i sar. 2011*).

Na eksperimentalnom modelu na pacovima *McQueen i sar. (1999)* nisu utvrdili da T2DM dovodi do zadebljanja bazalne membrane krvnih sudova unutrašnjeg uva, ali su našli usled prisutne gojaznosti i izloženosti buci značajno zadebljanje bazalne membrane krvnih sudova unutrašnjeg uva, zbog čega autori ističu da u ovakvoj kombinaciji T2DM ima važnu ulogu.

Istraživanjem uticaja dijabetesa na oštećenje sluha u životinjskom modelu T2DM gojaznih miševa (ob / ob miševa) utvrđena je degeneracija spoljašnjih slušnih ćelija i gubitak spiralnih ganglijskih ćelija u srednjem i bazalnom zavoju kohlee (*Lee i sar. 2008*).

Vasconcelos i sar. (2011) utvrdili su da kod pacova sa streptozotocinom indukovanim dijabetesom nakon deset nedelja dolazi do izmene u mijelinizovanim vlaknima i Švanovim ćelijama, odnosno do aksonalne atrofije u vestibulokohlearnom nervu. Ovo istraživanje ukazuje da kod pacova sa streptozotocinom indukovanim dijabetesom dolazi do vestibulokohlearne neuropatije, čime mogu da se objasne promene auditivnih evociranih potencijala moždanog stabla u eksperimentalnim modelima na glodarima (*Hong i Kang 2014*).

Fujita i sar. (2012) su ispitivali auditivnu funkciju miševa sa streptozotocinom indukovanim dijabetesom (Coj57BL/6J), koji su bili izloženi buci intenziteta 105 dB u toku pet meseci od pojave dijabetesa. Utvrđeno je da je kohlea kod miševa obolelih od dijabetesa osetljivija na dejstvo buke. Nakon pet meseci od indukovane pojave dijabetesa, došlo je do zadebljanja zida krvnih sudova modiolusa kohlee, a usled izlaganja buci evidentirano je smanjenje protoka krvi kroz kohleu. Utvrđeno je da izmenjena mikrocirkulacija može da dovede i do atrofije ganglijskih ćelija spiralnog gangliona i da to može biti mogući mehanizam osetljivosti na buku koji dovede do oštećenja sluha kod obolelih od dijabetesa.

Zapažene su patohistološke promene perifernog vestibularnog aparata kod eksperimentalnog modela na životinjama kod kojih je indukovao dijabetes. *Myers i sar.*

(1985) su utvrdili da kod eksperimentalnih životinja dolazi do prekomerne produkcije ekstracelularnog matriksa, veće zastupljenosti lizozoma i lipidnih kapljica u vezivnom tkivu utrikulusa i sakulusa. Ovakve patološke promene dovode do disfunkcije i narušavanja homeostaze. Primećeno je da vestibulokohlearni nerv pacova ima segmente sa odsustvom mijelinskog omotača, kao i manja vlakna aksona. *Perez i sar. (2003)* su kod miševa kod kojih je eksperimentalno izazvan T2DM utvrdili produženje latenci auditivnih evociranih potencijala, niže amplitude talasa, i više slušne pragove u odnosu na kontrolnu grupu. Evidentirane su i promene u vestibularnim miogenim evociranim potencijalima što je ukazalo i na oštećenje vestibularnog sistema.

1.2.3. Patohistološke promene unutrašnjeg uva kod obolelih od dijabetesa

Prve patohistološke analize temporalne kosti obolelih od dijabetesa sprovedene su još početkom prošlog veka. Poznato je da postoje teškoće u sprovođenju studija unutrašnjeg uva, jer prilikom pripreme materijala mogu nastati artefakti koji dovode do pogrešnih tumačenja. Lokalizacija cirkulacije unutrašnjeg uva otežava proučavanje homeostaze i posledica poremećaja metabolizma. Vrlo bitna je veličina kontrolne grupe, komorbiditet obolelih, ali i upotreba lekova, izloženost buci i genetska predispozicija (*Wackyma i sar. 1986; Fukushima i sar. 2006; Kariya i sar. 2010; Yoda i sar. 2011*).

Savremena istraživanja sve više ukazuju na vaskularne promene unutrašnjeg uva kod obolelih od dijabetesa. *Wackyma i sar. (1986)* su u kliničko-patohistološkom ispitivanju analizirali patološke promene u temporalnim kostima kod osam pacijenata koji su bolovali od dijabetesa. Evidentirane su mikrovaskularne promene kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu, naročito promene u strijama vaskularis. Ispitan je i uticaj oštećenja sluha kod obolelih od dijabetesa na patohistološke promene temporalne kosti. Utvrđene su mikrovaskularne promene endolimfatičnog saklusa kod pacijenata sa znatnim padom sluha. Usled prisustva mikrovaskularnih promena bazilarne membrane evidentiran je značajno smanjen procenat histološki normalnih slušnih ćelija, kao i signifikantno veće oštećenje sluha.

Analizom 18 temporalnih kostiju pacijenata koji su bolovali od T2DM (prosečne starosti pacijenata 37,5 godina) morfometrijskim merenjem, utvrđeno je da su kod pacijenata koji su bili pod terapijom insulinom znatno zadebljani zidovi krvnih sudova bazilarne

membrane i strije vaskularis u svim delovima kohlee u odnosu na kontrolnu grupu, a kod pacijenata koji su koristili oralne antidijabetike evidentirano je zadebljanje zidova krvnih sudova strije vaskularis u bazalnom zavoju kohlee. Atrofija strije vaskularis u svim zavojima kohlee je utvrđena kod pacijenata koji su u terapiji koristili insulin, a kod pacijenata koji su upotrebljavali oralne antidijabetike, ista promena je utvrđena samo u središnjem delu kohlee. U odnosu na kontrolnu grupu, statistički je značajno veći gubitak spoljašnjih slušnih ćelija naročito u donjem i gornjem zavoju kohlee kod obolelih od dijabetesa. Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju spiralnih ganglijskih ćelija i spoljašnjih slušnih ćelija između grupa obolelih (*Fukushimai sar. 2006*).

Takođe je izvršeno i ispitivanje 26 temporalnih kostiju pacijenata koji su bolovali ali od T1DM (prosečne starosti 37,5 godina) u odnosu na kontrolnu grupu, *Fukuchima i sar. (2005)* su došli do saznanja da kod obolelih dolazi do statistički znatnog zadebljanja zidova krvnih sudova bazilarne membrane i strije vaskularis i gubitka spoljašnjih slušnih ćelija naročito u bazalnom zavoju kohlee. Evidentirana je i atrofija strije vaskularis u svim zavojima kohlee i gubitak ćelija spiralnog ligamenta u gornjem zavoju. Značajna razlika je dobijena u broju spiralnih ganglionona između grupa. Rezultati ove studije ukazuju da T1DM može izazvati u kohlei mikrovaskularne promene, a zatim i degeneraciju lateralnog zida kohlee i spoljašnjih slušnih ćelija.

Neka istraživanja su vršila komparaciju između patohistoloških promena temporalne kosti kod pacijenata obolelih od T1DM i od T2DM. *Kariya i sar. (2010)* su ispitivali patohistološke promene temporalne kosti kod 13 pacijenata sa T1DM i 40 pacijenata sa T2DM (kod 22 je bila primenjena insulinska terapija, a kod 18 terapija oralnih antidijabetika). Rezultati su ukazali da je debljina zida krvnog suda modiolusa kohlee kod pacijenata sa dijabetesom znatno veća nego u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika. Takođe je evidentirana veća debljina zida krvnog suda modiolusa kohlee kod pacijenata sa T2DM lečenih insulinskom terapijom, u odnosu na pacijenate sa T1DM.

Yoda i sar. (2011) su ispitivali korelaciju između dijabetesa i benignog paroksizmalnog pozicionog vertigo (BPPV). Analizom 28 temporalnih kostiju osoba koje su bolovale od T1DM i 56 osoba istog uzrasta koje nisu bolovale od dijabetesa utvrdili su značajnu prevalencu depozita otokonija u zadnjim i lateralnim semicirkularnim kanalima kod osoba sa dijabetesom. Oboleli od T1DM nisu imali vrtoglavice. Rezultati autora ukazuju da je vestibularna funkcija nedovoljno ispitana komplikacija kod dijabetesa.

1.3. ISPITIVANJE FUNKCIJE SLUHA I RAVNOTEŽE

1.3.1. Tonalna liminarna audiometrija

Tonalna liminarna audiometrija (TLA) je psihoakustička, subjektivna metoda kojom se određuje prag sluha i definiše vrsta oštećenja sluha pacijenta. Izvodi se pomoću elektroakustičkih aparata, pri čemu se koristi čist ton koji je definisan frekvencom i intenzitetom. Frekventni spektar koji se ispituje je od 125 do 8192 Hz, a intenzitet tona je od 0 do 100 dB.

Da bi se izvršilo precizno ispitivanje praga sluha neophodne su tihe komore koje su dobro izolovane od spoljašnje buke. Vršiti se ispitivanje vazdušne provodljivosti primenom slušalica i koštane provodljivosti uz pomoć vibratora. Rezultati se grafički prikazuju, pri čemu se na vertikali upisuju intenziteti tona u decibelima, a na horizontali su date frekvence tona u oktavama. Na osnovu izvršenog ispitivanja, za koje je neophodna saradnja pacijenta, definiše se oštećenje sluha u decibelima (dB) za svaku frekvenciju tona, a dobijeni grafikon (audiogram) omogućava određivanje nivoa gubitka sluha. Adekvatno izvedena audiometrija omogućava precizno određivanje praga sluha.

Tonalnom audiometrijom se može dijagnostikovati konduktivno, sensorineuralno i mešovito oštećenje sluha. Kod konduktivnog oštećenja sluha, prag sluha vazdušne provodljivosti je redukovan, a koštane je normalan, zbog čega je prisutan vazdušno-koštani interval. Sensorineuralno oštećenje sluha audiometrijski karakteriše poklapanje praga sluha za vazdušnu i koštanu provodljivost (*Haralampijev 2007; Zahner i sar. 2011*).

1.3.2. Impedansmetrija

Impedansmetrija je objektivna metoda kojom se ispituje funkcija bubne opne i srednjeg uva, ali i sagledavaju akustički refleksi. Ovom metodom se utvrđuje akustički otpor (impedansa) struktura srednjeg uva prolaskom zvučnih talasa. Timpanometrija se zasniva na impedansmetriji i ovim merenjem se utvrđuje promena komplijanse bubne opne i osikularnog

sistema usled izmene pritiska u spoljašnjem ušnom kanalu. Na dobijenom grafičkom prikazu – timpanogramu, na X osi je prikazan pritisak, a na Y osi komplijansa. Normalni timpanogram ima oblik zvona, a najveći vrh se registruje u intervalu pritiska ± 50 mm H₂O (Stanković 1996; Haralampijev 2007).

1.3.3. Otoakustičke emisije

Otoakustičke emisije (OAE) ili takozvani „kohlearni eho” su tihi zvuci koje produkuje fiziološki aktivna kohlea i koji se mogu registrovati u spoljašnjem ušnom hodniku. Prvi put ih je opisao *David Kemp (1978)*. Nastaju spontano ili pod dejstvom zvučnog stimulusa, koji dovodi do mobilnosti spoljašnjih slušnih ćelija. Usled depolarizacije, spoljašnje slušne ćelije smanjuju svoju dužinu, dok se kod hiperpolarizacije izdužuju, a ovakva njihova aktivnost rezultira pomeranjem bazalne membrane i dovodi do pojačanja energije putujućeg talasa.

Ta mobilnost spoljašnjih slušnih ćelija produkuje mehaničku energiju unutar kohlee, koja se prenosi preko sistema srednjeg uva i bubne opne do spoljašnjeg slušnog hodnika, gde se registruje uz pomoć senzitivnih mikrofona kao OAE. Disfunkcija kohlee, odnosno čak i neznatne promene u protoku krvi do strije vaskularis, izazvaće promene u otoakustičkim emisijama.

OAE predstavljaju objektivnu, lako izvodljivu metodu kojom se ispituje preneuralna funkcija. Za njihovo registrovanje neophodna je normalna funkcija konduktivnog aparata srednjeg uva, ali ne zavise od funkcije sinapsi.

U zavisnosti od toga da li je prisutna spoljašnja zvučna stimulacija, OAE mogu biti spontane ili evocirane. Prema karakteristikama zvučnog stimulusa razlikuju se: tranzitorne evocirane otoakustičke emisije (TEOAE), distorzno produkovane otoakustičke emisije (DPOAE) i stimulus frekventne otoakustičke emisije – SFOAE.

TEOAE nastaju kao odgovor na veoma kratak tranzitorni zvučni stimulus. U kliničkoj praksi najčešće se kao stimulus upotrebljava klik, ali se mogu koristiti i kratki tonovi. Klik stimuliše celu kohleu, jer se ponaša kao da sadrži sve frekvencije. Da bi se TEOAE registrovale, stimulus se mora završiti pre nego što odgovor počne, a to se ostvaruje usled razlike u vremenu javljanja. Da bi se registrovale TEOAE neophodna je normalna funkcija

spoljašnjeg i srednjeg uva, da je spoljašnja buka do 50 dB, kao i da oštećenje sluha nije veće od 30 dB (*Kemp i sar. 1978; Hatzopoulos i sar. 2009*).

1.3.4. Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla

Auditivni evocirani potencijali predstavljaju objektivnu, neurofiziološku metodu kojom se ispituje funkcija perifernog i centralnog dela auditivnog puta. Nakon auditivnog stimulusa dolazi do stvaranja električnih potencijala u auditivnom sistemu i ta bioelektrična nervna aktivnost se registruje kao izmena osnovne elektroencefalografske aktivnosti (EEG). Auditivni evocirani potencijali se generišu u određenim strukturama auditivnog sistema, od kohlee do slušnog korteksa. Dobijeni zapisi se razlikuju prema obliku, amplitudi talasa i vremenu javljanja. Za registrovanje talasa bitan je anatomski i funkcionalan integritet auditivnog sistema. Prema mestu do kog se prati odgovor, a samim tim i vremenu javljanja, auditivni evocirani potencijali se mogu podeliti na: auditivne evocirane potencijale moždanog stabla (Brainstem Evoked Response Audiometry – BERA, AEPMS), auditivne kortikalne potencijale srednjih latenci (Middle Latency Response – MLR) i auditivne kortikalne potencijale dugih latenci ili kortikalnu audiometriju (Cortical Evoked Response Audiometry – CERA).

U kliničkoj praksi danas se najčešće koriste auditivni evocirani potencijali moždanog stabla (AEPMS). Usled dejstva kratkog zvučnog stimulusa (klik ili kratak ton) dolazi do izazivanja akcionog potencijala u slušnom putu od kohlearnog nerva do nivoa donjeg kolikulusa. Primenom savremenih kompjuterskih uređaja emituju se hiljade zvučnih stimulusa da bi se iz EEG aktivnosti izdvojili auditivni evocirani potencijali. Klik, kao jedan od mogućih zvučnih stimulusa, aktivira celu kohleu. Zapis auditivnih evociranih potencijala sastoji se od pet do sedam bifaznih talasa.

Podaci iz literature ukazuju da generatori pojedinih talasa još nisu precizno definisani. Smatra se da I i II talas predstavljaju potencijale distalnog i proksimalnog dela kohlearnog nerva, III talas se uglavnom generiše u kaudalnom delu ponsa u blizini kohlearnih jedara, IV talas najverovatnije u gornjem olivarnom kompleksu, a V talas na mestu spajanja lateralnog lemniskusa sa donjim kolikulusom. Istraživanja nekih autora ukazuju da VI i VII talas generiše corpus geniculate mediale u talamusu. Apsolutna latenca talasa predstavlja vremenski interval od početka zvučnog stimulusa do pojave vrha talasa kao reakcije odgovorajućih auditivnih struktura. Intertalaska latenca je vremenski interval između vrhova

dva talasa (*Đurić 1990; American Clinical Neurophysiology Society 2008; Paulraj i sar. 2015*).

1.3.5. Ispitivanje vestibularne funkcije

Ispitivanjem perifernog čula za ravnotežu može se proceniti njegova funkcija. Vrtoglavica je iluzija rotacionog kretanja, to je subjektivni simptom i nema vrednost u objektivnom sagledavanju vestibularne funkcije.

Nistagmus predstavlja niz nevoljnih, ritmičnih oscilacija očnih jabučica. Vestibularni nistagmus se karakteriše pravilnom formom, on je horizontalan ili horizontalno-rotatorni. Svaki nistagmični trzaj se sastoji iz spore (vestibularne) i brze (centralne) korektivne komponente. Smer nistagmusa se određuje na osnovu brze komponente. Nistagmus može biti spontan i provociran. Da bi se ispitalo čulo za ravnotežu, koristi se određeni stimulus kojim se provocira nistagmus. Kalorični test (Fitzgerald-Hallpike), kojim se sa nefiziološkom, kaloričnom stimulacijom vodom ili vazduhom podražuje labirint i registruje nistagmus, je najjednostavniji objektivni test. Usled kalorčne stimulacije vodom temperature 30°C i 44°C u trajanju od 40 sekundi ili stimulacijom vazduhom temperature 24°C i 50°C u trajanju od 60 sekundi, dolazi do pojave nistagmusa. Ovom metodom uvek se ispituje horizontalni (lateralni) polukružni kanal. Uz pomoć elektronistagmografije i videonistagmografije moguće je beleženje nistagmusa i analiza dobijenog zapisa.

Vestibularna funkcija se može ispitati: testovima ortostatike – Rombergov test, testovima dinamostatike – Unterbergerov i Babinski-Weilov test, kompjuterizovanom dinamičkom posturografijom, kupolometrijom, vestibularnim evociranim miogenim potencijalima (*Haralampijev 2007; Maslovara i Butković Sodo 2011*).

1.4. FUNKCIONALNE PROMENE SLUHA I RAVNOTEŽE KOD OBOLELIH OD DIJABETESA

1.4.1. Uvodna razmatranja

Prva saopštenja o uticaju dijabetesa na slušnu funkciju potiču još iz 1857. godine (*Jordao AMD 1857*). Od tada pa do danas rezultati o uticaju dijabetesa na senzorneuralno oštećenje sluha su divergentni, a u nekim ispitivanjima se čak negira uticaj dijabetesa na slušnu funkciju (*Parving i sar. 1990*). Najčešće funkcionalno ispitivanje koje je u literaturi primenjivano za procenu slušne funkcije je tonalna liminarna audiometrija.

Uticaj DM na oštećenje sluha kod obolelih u odnosu na populaciju koja nije bolovala od dijabetesa ispitano je u meta analizi *Horikava i sar. (2012)*. Studija je obuhvatila pregled elektronski dostupne literature i identifikovala 3169 radova. Od toga je analizirano 355 potencijalno značajnih studija, a samo je 13 studija (20194 obolelih od DM i 7377 ispitanika iz kontrolne grupe) uključeno u dalje sagledavanje. Autori su došli do zaključka da je kod obolelih od DM 2,15 puta veća zastupljenost senzorneuralnog oštećenja sluha nego u populaciji koja ne boluje od dijabetesa. Kod obolelih od DM koji imaju 60 godina ili manje zastupljenost oštećenja sluha je veća i iznosi 2,61 u odnosu na starije preko 60 godina gde je 1,51 puta veća u odnosu na populaciju koja ne boluje od dijabetesa. Podaci pokazuju da je veći uticaj dijabetesa na slušnu funkciju kod radno sposobne populacije.

Oh i sar. (2014) su u vremenskom intervalu od 2009. do 2012. godine primenom TLA kod 37773 ispitanika, od kojih je 1244 bolovalo od DM, utvrdili oštećenje sluha kod 17,3% obolelih i kod 6,5% zdravih ispitanika. Podaci ukazuju na to da je DM značajan faktor oštećenja sluha, koje može da se kreće od blagog do teškog sa tendencijom najvećeg oštećenja na visokim frekvencama.

Na slušnu funkciju utiče i starost ispitanika. *Vaughani sar. (2006)* su analizirali 694 vojnih veterana (667 muškaraca i 27 žena), od kojih je 342 bolovalo od dijabetesa. Došli su do saznanja da vojni veterani ispod 60 godina starosti koji su bolovali od dijabetesa imaju značajno oštećenje sluha na visokim frekvencama (10, 12,5, 14 i 16 kHz) u odnosu na veterane koji nisu bolovali od dijabetesa. U studiji nije precizirano da li se radi o dijabetesu tipa 1 ili tipa 2, a prosečno trajanje bolesti je bilo 12,5 godina. Rezultati ukazuju da se kod

obolelih od dijabetesa ispod 60 godina starosti javlja ranije oštećenje sluha na visokim frekvencijama, što se može objasniti ranije započetim procesom presbiakuzije. Zapaženo je da je razlika u oštećenju sluha između obolelih od dijabetesa i kontrolne grupe manja kod ispitanika starijih od 60 godina.

Ispitivanja su vršena i u mlađoj populaciji kod koje je trajanje bolesti bilo kraće. *Dąbrowski i sar.* (2011) su ispitivali slušnu funkciju kod 31 bolesnika mlađeg od 45 godina, primenom TLA, TEOAE i AEP. Utvrdili su da je kod obolelih od dijabetesa, u odnosu na kontrolnu grupu, prag sluha značajno viši na visokim frekvencijama, da su amplitude TEOAE niže, kao i da su produžene AL V talasa i ITL I–V talas AEPMS. Kod obolelih od T1DM utvrđena je pozitivna linearna korelacija praga sluha u odnosu na starost pacijenata i obrnuta korelacija sa TEOAE. Trajanje bolesti je u negativnoj korelaciji sa AL V talasa i ITL I–V.

Pored uticaja dužine trajanja dijabetesa i metaboličke kontrolisanosti bolesti, u studijama je ispitivano i dejstvo hroničnih komplikacija na slušnu funkciju. U retrospektivnoj studiji *Karalapudi i sar.* (2003) su u periodu od 1989. do 2003. godine analizirali 53461 ispitanika koji nisu bolovali od dijabetesa i 12575 pacijenata koji su bolovali od dijabetesa različitih oblika. Došli su do zaključka da je sensorineuralno oštećenje sluha češće zastupljeno kod obolelih od dijabetesa u odnosu na zdrave ispitanike. Takođe je utvrđeno i da sensorineuralno oštećenje sluha korelira sa povećanjem koncentracije kreatinina u serumu, što sve može da ukaže na mikrovaskularne promene unutrašnjeg uva.

U prospektivnoj kohortnoj studiji *Kim i sar.* (2016) kojom je obuhvaćeno 1285704 ispitanika, utvrđeno je oštećenje sluha kod 253301 osoba u okviru redovnog sistematskog zdravstvenog pregleda u vremenskom periodu između 2002. i 2014. godine. Oštećenje sluha je definisano na 500 Hz, 1000 Hz i 2000Hz u oba uva. Autori su ukazali da se incidenca oštećenja sluha povećava sa nivoom HbA1c iznad 5% i istakli su značaj dijabetesa za razvoj bilateralnog gubitka sluha.

Hao i sar. (2016) su meta analizom sagledali 7 radova i ukazali na kohlearnu disfunkciju u ranoj fazi bolesti, kada je TLA u granicama normalnog nalaza. Utvrđeno je da su amplitude DPOAE znatno niže kod dijabetičara u odnosu na kontrolnu grupu na 1000 Hz, 2000 Hz i 4000 Hz. Retrokohlearne promene su evidentirane produženjem AL I, AL III i AL V talasa i ITL I–V talasa AEPMS.

1.4.2. Funkcionalne promene sluha i ravnoteže kod obolelih od T1DM

Podaci iz literature ukazuju na različitu zastupljenost oštećenja sluha kod obolelih od T1DM koja je utvrđena na osnovu TLA i kreće se od 0 do 80% (*Lasowska i sar. 2001; Kakarlapud i sar. 2003; Maja i sar. 2005; Kariya i sar. 2010*). Različite su i informacije o stepenu oštećenja sluha, a često su prisutne promene subkliničke, jer se u većini studija ispituje slušna funkcija i ravnoteža kod mlađe populacije.

Ferrer i sar. (1991) su utvrdili viši prag sluha kod obolelih od T1DM na svim frekvencama od 250 Hz do 8000 Hz u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika, kao i uticaj dužine trajanja bolesti, godina starosti pacijenta i prisustva retinopatije na prag sluha. Nisu evidentirali efekat regulisanosti glikemije i prisustva neuropatije na pragove sluha obolelih.

Okhovat i sar. (2011) su audiološkom analizom 100 pacijenata sa T1DM uzrasta od 5 do 18 godina, kod 21% pacijenata ustanovili senzorineuralno, bilateralno i simetrično oštećenje sluha, koje je bilo u korelaciji sa metaboličkom kontrolom (HbA1C manje od 7,5%) i trajanjem bolesti (više od 5 godina). Autori su utvrdili takođe da su pragovi sluha na svim frekvencama (od 250 Hz do 8000 Hz) bili veći u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.

U nekim studijama je evidentirana veća prevalencija senzorineuralnog oštećenja sluha kod obolelih od T1DM u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika (*Kakarlapud i sar. 2003; Kariya i sar. 2010*).

U istraživanju *Malucelli i sar. (2012)* na 30 obolelih od T1DM uzrasta od 18 do 55 godina (prosečne starosti $25,9 \pm 10,4$ godina) ispitan je prag sluha na visokim frekvencama. Zapažene su značajne razlike između praga sluha obolelih i kontrolne grupe na 250 Hz, 500 Hz, 10000 Hz, 11200 Hz, 12500 Hz, 14000 Hz i 16000 Hz na oba uva, a samo na desno uvo na 9000 Hz. Autori ističu značaj ispitivanja sluha kod obolelih od dijabetesa na visokim frekvencama i predlažu njihovo uključivanje u klinički pregled.

Pored TLA u audiološkom sagledavanju obolelih od dijabetesa u radovima mnogih autora su primenjeni i AEPMS. *Virtaniemi i sar. (1993)* su analizirali parametre AEPMS kod 52 pacijenta obolela od T1DM sa fiziološki normalnim nalazom sluha i utvrdili su da postoji produženje AL V talasa za sve frekvence ponovljenog stimulusa u odnosu na kontrolnu grupu. Na produženje latenci AEPMS su uticale mikrovaskularne komplikacije (retinopatija, nefropatija) i trajanje dijabetesa, dok metabolička kontrola bolesti nije bila značajna.

Kod 48 obolelih od T1DM sa sluhom u fiziološkim granicama, *Di Leo i sar. (1997)* su utvrdili duže AL I, AL III i AL V talasa u odnosu na kontrolnu grupu, ali ne i ITL I–V talasa AEPMS. Takođe su zapazili da kod obolelih sa sniženom perifernom nervnom provodljivošću dolazi do značajne redukcije amplituda OAE, ali do ovakve redukcije ne dolazi kod pacijenata bez neuropatije. Nisu utvrdili korelaciju između trajanja dijabetesa i OAE. Na osnovu dobijenih rezultata autori zaključuju da rana preneuralna disfunkcija kohlearnih receptora dovodi do produžene aktivacije perifernog dela auditivnog puta, a da je provođenje duž centralnog auditornog puta u fiziološkim vrednostima.

U analizi parametara AEPMS kod obolelih od T1DM, *Lisowska i sar. (2002)* su utvrdili produženje latenci u odnosu na kontrolnu grupu, a kod obolelih kod kojih je utvrđeno prisustvo mikrovaskularnih komplikacija (retinopatija i nefropatija) i značajno produženje AL I talasa.

Toth i sar. (2003) su analizom latenci AEPMS kod 15 obolelih od T1DM zaključili da su AL I, II, III i V talasa i ITL I–III i ITL III–V statistički znatno produžene u odnosu na ispitanike koji nisu bolovali od dijabetesa

Al-Azzawi i sar. (2004) su kod obolelih od T1DM i T2DM utvrdili produžene AL I, AL III i AL V talasa, i ITL I–V, ITL I–III, ITL III–V i smanjene amplitude V talasa kod oba oblika dijabetesa u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Nije zapažen efekat dužine trajanja dijabetesa na latence AEPMS. Autori ističu značaj primene neinvazivne metode AEPMS u ispitivanju funkcije auditivnog puta i mogućeg stabla.

Durmus i sar. (2004) su u svojoj studiji analizirali parametre AEPMS kod 43 pacijenta koji su bolovali od DM, čiji je prag sluha bio u fiziološkim granicama. Utvrdili značajno produžene AL talasa I, III i V kod obolelih u odnosu na kontrolnu grupu. Nije evidentirana razlika u AL I talasa i ITL I–III, ITL III–V i ITL I–V između obolelih od T1DM i T2DM, ali je utvrđena razlika između AL III i AL V talasa. Takođe nije utvrđen uticaj trajanja dijabetesa, regulisanosti glikemije i starosti pacijenta na produženost latenci AEPMS.

Pessin i sar. (2008) su analizirali slušnu funkciju kod 40 pacijenata koji su bolovali od T1DM. Najčešće prisutni simptomi kod pacijenata bili su tinitus i oštećenje sluha. Utvrđena je manja zastupljenost dislipidemije, hipertenzije, retinopatije, dijabetesne neuropatije kod obolelih, ali je i početni oblik nefropatije bio prisutan u 47,5%. Evidentirano je sensorineuralno oštećenje sluha kod 10% pacijenata, koje je uglavnom bilo bilateralno,

simetrično i na visokim frekvencama. Oštećenje sluha je bilo u korelaciji sa trajanjem dijabetesa i regulisanošću glikemije. Utvrđene su produžene ITL I–III AEPMS kod 11,25% obolelih. U kontrolnoj grupi nije utvrđeno oštećenje sluha niti promene parametra AEPMS.

Kod obolelih od T1DM bez prisustva senzorneuralnog oštećenja sluha dolazi do disfunkcije spoljašnjih slušnih ćelija, što se manifestuje poremećajem njihove mikromehanike odnosno smanjenom amplitudom OAE (*Park i sar. 2001; i Ottaviani i sar. 2002*).

U većini studija evidentirane su niže amplitude TEOAE i DPOAE kod obolelih od T1DM u odnosu na ispitanike koji nisu bolovali od dijabetesa čak i kada su pragovi sluha na TLA u fiziološkim vrednostima, što sve ukazuje da metaboličke promene prouzrokovane dijabetesom mogu modifikovati mikromehaniku unutrašnjeg uva. Primenom OAE mogu se identifikovati i subkliničke promene kod obolelih od dijabetesa (*Di Nardo i sar. 1998; Di Leo i sar. 1997; Dabrowski i sar 2013; Erdem i sar. 2003; Lisowska i sar. 2001; Ottaviani i sar 2002*). *Ugur i sar. (2009)* nisu u svom istraživanju utvrdili statistički značajne promene amplitude TEOAE i DPOAE kod obolelih od T1DM.

Botelho i sar. (2014) su analizirali slušnu funkciju kod adolescenata koji su bolovali od T1DM pri čemu je kod 7,7% ustanovljeno senzorneuralno oštećenje sluha, i to na frekvencama od 6000 Hz i 8000 Hz, u odnosu na kontrolnu grupu, gde nije evidentirano oštećenje sluha. Utvrđena je korelacija između praga sluha kod obolelih i regulisanosti glikemije. Disfunkcija kohlee je uz pomoć DPOAE utvrđena u 32% obolelih od dijabetesa, u odnosu na 3,7% u kontrolnoj grupi. TEOAE su bile odsutne samo u grupi obolelih i to u 5,1% slučajeva. DPOAE su bile najosetljivije na utvrđivanje kohlearne disfunkcije u odnosu na primenjene dijagnostičke metode.

Lasagni i sar. (2015) su uz pomoć TLA kod 31 pacijenta obolelog od T1DM, prosečne starosti $33 \pm 2,3$ godine i trajanja bolesti od $25,7 \pm 4,2$ godine, utvrdili više slušne pragove nego kod zdravih ispitanika. Takođe je zapaženo da su amplitude DPOAE na srednjim frekvencama (2000–4000 Hz) bile statistički značajno niže kod bolesnika sa dijabetesom. Evidentirana je i pojava IV talasa kod obolelih, što je bilo u korelaciji sa produženim ITL I–V. Rezultati ukazuju na subkliničke promene u kvalitetu auditivne percepcije, bez obzira na normalan prag sluha, što autori objašnjavaju mogućom neuropatijom i / ili mikrovaskularnim promenama.

Hou i sar. (2015) su kod obolelih od T1DM utvrdili viši prag sluha u odnosu na kontrolnu grupu kao i to da je on u korelaciji sa koncentracijom HDL-holesterola, trajanjem

bolesti i hipertenzijom. U grupi obolelih evidentirane su promene u nalazu AEPMS: produžene AL III talasa, AL V talasa, ITL I–V na oba uva i ITL I–III na levo uvo. Mikroalbuminurija i regulisanost glikemije (procenom HbA1c) su bile u korelaciji sa promenama AEPMS. DPOAE su bile značajno izmenjene kod obolelih na oba uva na 4000 Hz, 6000 Hz, a na levo uvo i na 8000 Hz u poređenju sa kontrolnom grupom. Kod obolelih od dijabetesa utvrđeni su manji amplitudni odgovori na desnom uvu nego na levom i to na 8000 Hz. Pozitivna korelacija koncentracije triglicerida na oštećenje sluha definisana je promenama DPOAE. Nije utvrđena razlika u prisustvu TEOAE između obolelih i kontrolne grupe, ali su autori došli do zaključka da je odsustvo TEOAE povezano sa starošću pacijenata i regulisanošću glikemije (HbA1C). Autori ističu da pored efekta T1DM, na slušnu funkciju utiču: koncentracija HDL-holesterola, trajanje dijabetesa, hipertenzija, mikroalbuminurija, HbA1C, trigliceridi i starost pacijenta.

U radu *Dąbrowski i sar. (2013)* analizirana je slušna funkcija primenom TLA i TEOAE kod 58 pacijenata obolelih od dijabetesa i to kod 31 pacijenta obolelog od T1DM i 27 obolelih od T2DM. Pacijenti su bili mlađi od 45 godina, a bolest je trajala manje od 10 godina. Oštećenje sluha je utvrđeno kod 20 pacijenata, a TEOAE su bile odsutne kod 16 pacijenata. Pacijenti kod kojih je utvrđen nivo HDL-holesterola ≥ 50 mg/dl imali su niži prag sluha na frekvencijama 500–12000 Hz, kao i veće TEOAE amplitude. Kod povećane koncentracije triglicerida utvrđen je viši prag sluha na frekvencijama 500–12000Hz, kao i niže TEOAE amplitude. Utvrđena je i korelacija između indeksa telesne mase i povišenog praga sluha. Podaci ukazuju da koncentracija HDL-holesterola, triglicerida u plazmi i indeksa telesne mase mogu biti faktori koji utiču na slušnu funkciju obolelih od dijabetesa.

Ispitivanje slušne funkcije kod dece obolele od T1DM vršili su mnogi autori pokušavajući da utvrde da li ova sistemska bolest utiče i na dečiju populaciju. U studiji *ALDajani i sar. (2015)* kod 70 dece obolele od T1DM uzrasta 4–14 godina vršena je audiološka analiza TLA, AEPMS i DPOAE. Utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između obolelih i kontrolne grupe u pragu sluha na svim frekvencama, u latencama AEPMS, kao ni u amplitudama DPOAE osim na frekvenci od 1000 Hz.

Hipoglikemija je akutna komplikacija koja znatno utiče na funkciju centralnog nervnog sistema i može da dovede do gubitka svesti i hipoglikemijske kome. *Visocka-Mincevicz i sar. (2007)* su kod dece koja boluju od T1DM, a imaju češće epizode hipoglikemije u periodu od godinu dana, utvrdili produžene AL III talasa i ITL I–III.

Funkciju auditivnih puteva i centralnog nervnog sistema su *Radwan i sar. (2016)* ispitivali kod 30 dece koja boluju od T1DM i uočili su produženje apsolutnih latenci AEPMS i kortikalnih evociranih potencijala, kao i razliku u njihovim amplitudama u odnosu na kontrolnu grupu. Autori su utvrdili pozitivnu korelaciju između latenci talasa AEPMS i trajanja dijabetesa, ali nije utvrđen uticaj regulisanosti glikemije bolesti.

U ispitivanju 19 dece sa T1DM, *Rance i sar. (2016)* nisu dijagnostikovali oštećenje sluha, ali su kod 9 dece (47%) utvrdili promene u AEPMS gde su bile produžene ITL I–V talasa i smanjene amplitude V talasa u odnosu na kontrolnu grupu. Autori su došli do zaključka da je binauralna perceptivna sposobnost govora u buci u korelaciji sa stepenom neurofizioloških abnormalnosti AEPMS.

Sagledavanjem elektronske baze studija koje su ispitivale audiološku funkciju obolelih od T1DM, *Teng i sar. (2016)* su analizirali 15 relevantnih studija, objavljenih do maja 2016, i utvrdili su da su pacijenti sa T1DM imali značajno veću učestalost gubitka sluha u odnosu na kontrolnu grupu, kao i viši slušni prag TLA na 4000 Hz. Takođe je utvrđeno produženje AL III i AL V talasa, kao i ITL I–III i ITL I–V u odnosu na kontrolnu grupu. Autori ukazuju da T1DM povećava rizik za razvoj lakog i subkliničkog oštećenja sluha.

Kod mlađe populacije obolele od T1DM kliničkim ispitivanjem zasnovanim na kaloričnom testu, primenom videonistagmografije i elektronistagmografije se može utvrditi centralna i periferna vestibularna disfunkcija.

Biurrun i sar. (1991) su našli u 21,8% kod 46 obolelih od T1DM vestibularnu disfunkciju kaloričnim testom, primenom ENG. Autori su došli do zaključka da na vestibularnu disfunkciju utiču hronične komplikacije, a naročito prisustvo retinoparije i periferne neuropatije kao i dužina trajanja dijabetesa.

Kod dece i mlađe populacije obolele od T1DM *Gawron i sar. (2002)* su evidentirali pozitivnu korelaciju između hipoglikemije, dužine trajanja bolesti, metaboličke kontrole bolesti u odnosu na incidencu vestibularne disfunkcije.

U svom istraživanju *Klagenberg i sar. (2007)* su utvrdili da prevalenca vestibularne disfunkcije kod 30 obolelih od T1DM iznosi 60% primenom kaloričnog testa (40% je imalo hiporefleksiju, a 20% hiperrefleksiju), a da je kohlearna disfunkcija bila manje zastupljena u 30%. Autori ističu veći uticaj dijabetesa na vestibularni sistem nego na audiološku funkciju.

Rigon i sar. (2007) kod obolelih od T1DM primenom ENG su utvrdili vestibularnu disfunkciju. Zaključili su da je potrebno sagledati vestibularnu funkciju kod obolelih od T1DM, uključujući otoneurološka ispitivanja populacije, kao i da studije treba da obuhvate veći broj ispitanika.

Metabolički poremećaji kod obolelih od T1DM mogu da dovedu do oštećenja u različitim delovima vestibularnog sistema, ali vestibularna disfunkcija zavisi od dužine trajanja bolesti, kao i od metaboličke kontrolisanosti dijabetesa. Podaci iz literature ukazuju na postojanje korelacije između dužine trajanja dijabetesa, prisustva hroničnih komplikacija u odnosu na rezultate elektronistagmografije (*Biurrun i sar.1991; Gawron i sar. 2002; Klagenberg i sar. 2007; Rigon i sar. 2007*). Posebno je pitanje uticaja hipoglikemijskih incidenata na vestibularni sistem. Autori ističu da je potrebno pratiti funkciju vestibularnog sistema kod obolelih od dijabetesa nezavisno od uzrasta (*Gawron i sar. 2000*).

1.4.3. Funkcionalne promene sluha i ravnoteže kod obolelih od T2DM

Veliki broj istraživanja utvrđuje postojanje korelacije između dijabetesa i sensorineuralnog oštećenja sluha (*Horikawai sar. 2012; Maia i sar. 2005; Bainbridge i sar. 2011*). Rezultati tonalne liminarne audiometrije kod obolelih od T2DM ukazuju na incidencu sensorineuralnog oštećenja sluha od 44% do 69,7%, što je 1,5 do 2,5 puta više nego u kontrolnoj grupi zdrave populacije (*Horikawa i sar. 2012; Akinpelu i sar. 2014*).

Bainbridge i sar. (2011), Konrad-Martin i sar. (2010), Panchu i sar. (2009) ispitivanjem praga sluha tonalnom liminarnom audiometrijom utvrdili su da je prag sluha na svim frekvencama viši kod obolelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu.

Ren i sar. (2009) su ispitivali mlađu populaciju prosečne starosti 40,8 godina odnosno 50 obolelih od T2DM. Utvrdili su značajno veće slušne pragove na 4000 Hz i 8000 Hz, produžene AL V talasa i ITL I–V latence, smanjene amplitude DPOAE na 2000, 3000 i 4000 Hz, kao i smanjene amplitude TEOAE kod obolelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu. Utvrđeno je da su amplitude TEOAE kod obolelih manje na desnom uvu nego na levom i to na 4000 Hz. Rezultati ovog ispitivanja ukazuju da oštećenje sluha na visokim frekvencama nije povezano sa procesom starenja, odnosno presbiakuzijom.

Neke studije su ispitivale uticaj dijabetesa na slušnu funkciju starije populacije. *Çayönü i sar. (2014)* su u svom ispitivanju analizirali prag sluha kod 183 obolelih od T2DM prosečne starosti od $71 \pm 4,8$ godina u odnosu na kontrolnu grupu. Utvrdili su statistički značajno povećanje praga sluha na svim frekvencama osim na 250 Hz, a najizraženija razlika je bila na 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz i 8000 Hz. Nije bilo razlike između desnog i levog uva unutar grupa. Oboleli od T2DM su imali manju govornu diskriminaciju od kontrolne grupe.

Sistemske sagledavanje uticaja T2DM na slušnu funkciju izvršeno je i u meta analizi *Akinpelu i sar. (2014)*. Nakon identifikacije radova na ovu temu, za analizu je odabrano 67 studija, od kojih je 18 uključeno u meta analizu. Autori su utvrdili da je učestalost oštećenja sluha zastupljena u rasponu od 44% do 69,7% obolelih od dijabetesa odnosno od 20% do 48,6% u populaciji koja nije bolovala od dijabetesa. Utvrđena je značajno veća učestalost lakog stepena oštećenja sluha kod obolelih od T2DM u poređenju sa zdravom populacijom. Prag sluha na svim frekvencama je bio veći kod obolelih, ali najveća statistička značajnost je evidentirana na 6000 i 8000 Hz. Oštećenje sluha se 1,91 puta češće javljalo kod obolelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu. Nalazi AEPMS su ukazivali na produženost AL V talasa kod obolelih od T2DM.

Srinivas i sar. (2016) su utvrdili zastupljenost senzorneuralnog oštećenja sluha kod pacijenata obolelih od T2DM u 66% (lako oštećenje sluha u 54%, umereno u 12%), a u kontrolnoj grupi u 34%. Kod obolelih gde je HbA1c iznad vrednosti 8%, a trajanje dijabetesa duže od 10 godina, učestalost senzorneuralnog oštećenja sluha bila je veća od 85%. Starost pacijenata, dužina trajanja bolesti i metabolička kontrolisanost bolesti su bili u korelaciji sa senzorneuralnim oštećenjem sluha. Autori su zaključili da dijabetes dovodi do postepenog progresivnog oštećenja sluha na visokim frekvencama.

Pored oštećenja sluha kod dijabetičara na visokim frekvencijama, u studiji *Frisina i sar. (2006)* evidentiran je gubitak sluha na niskim frekvencijama kod obolelih od T2DM životne dobi od 59–92 godine, u odnosu na kontrolnu grupu, kao i da je prag sluha bio viši na desnom uvu nego na levom.

Utvrđena je i povezanost senzorneuralnog oštećenja sluha i hiperlipoproteinemije, kao i hipertenzije, a ova oboljenja su često u komorbiditetu sa T2DM (*Dabrowski i sar. 2013*).

Diaz de Leon-Morales i sar. (2005) sagledali su 94 obolelih od T2DM prosečne starosti $42,8 \pm 6,5$ godina sa trajanjem bolesti $7,2 \pm 5,4$ godina i to primenom TLA, govorne

audiometrije i AEPMS u odnosu na zdrave ispitanike. Dijabetesna retinopatija je evidentirana u 14% pacijenata, mikroalbuminurije u 14% pacijenata, dok je 62% pacijenata imalo $HbA1c > 8\%$. Oboleli od T2DM su imali povećani prag percepcije na 8000 Hz, produžene AL V talasa, kao i ITL I–V i ITL III–V. Nađena je korelacija između praga sluha na 8000Hz sa trajanjem bolesti i starosti obolelih.

Rezičita su saopštenja o uticaju metaboličke kontrole bolesti na slušnu funkciju. *Lerman-Garber i sar. (2012)* su utvrdili da je učestalost jednostranog ili bilateralnog gubitka sluha bila 21,7% kod obolelih od T2DM, a prosečne starosti od 42 ± 6 godina i trajanja bolesti od 11 ± 6 godina. Od hroničnih komplikacija utvrđena je mikroalbuminurija u 26,1%, proliferativna retinopatija u 26,1% i simptomatska periferna neuropatija u 23,9% slučajeva. Evidentirana je i značajna povezanost između oštećenja sluha i regulisanosti glikemije ($HgA1c$). Najčešće se radilo o lakom oštećenju sluha na visokim frekvencama. Nisu utvrđene značajno produžene latence AEPMS, ali su evidentirane promene u njihovim morfološkim karakteristikama i reproducibilnosti kod 11 bolesnika (24%).

Neke studije negiraju uticaj metaboličke kontrole dijabetesa i dužine trajanja bolesti na oštećenje sluha. *Asma i sar. (2011)* su utvrdili da ni loša metabolička kontrola, ni oblik terapije T2DM nemaju značajnog uticaja na prag sluha. Analizom i poređenjem je obuhvaćeno 11 obolelih od T2DM koji su bili na terapiji oralnim antidijabeticima i 17 obolelih od T2DM koji su primali insulin.

Kohleovestibularnu disfunkciju su ispitali *Chávez-Delgado i sar. (2011)* kod pacijenata sa hipertenzijom, dislipidemijom i T2DM, kao i njihov komorbiditet. Utvrdili su bilateralni gubitak sluha uz descedentni audiogram, dok vestibularna disfunkcija nije bila primarna manifestacija. Autori su došli do saznanja da je slušna disfunkcija bila obostrana, ali da su vestibularne disfunkcije bile jednostrane, bez obzira što se radi o sistemske bolesti. Bilateralna vestibularna disfunkcija se javljala kod pacijenata starijih od 40 godina kod kojih je evidentirana hipertenzija, ali i prisustvo komorbiditeta.

Sunkum i sar. (2013) su kod 58 pacijenata uzrasta od 15 do 50 godina, koji su bolovali od T1DM i T2DM, vršili audiološko ispitivanje primenom TLA. Utvrdili su gubitak sluha na visokim frekvencama u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika, i to kod obolelih od T2DM u 82%, a kod obolelih od T1DM u 46%. Hronične komplikacije bolesti, loše kontrolisana glikemija, kao i trajanje dijabetesa bili su u korelaciji sa stepenom oštećenja sluha.

U radu *Shen i sar. (2014)* nakon audiološke analize TLA kod 68 obolelih od T2DM i ispitivanja oštećenja sluha na frekvencama od 500 Hz, 1000 Hz i 2000 Hz, utvrđeno je da oštećenje sluha na ovim frekvencama korelira sa nalazom albumina u urinu i koncentracijom kreatinina u serumu. Nije utvrđen uticaj dužine trajanja dijabetesa, regulisanosti glikemije i oksidativnog stresa na oštećenje sluha. Povećana vrednost albumina u urinu je važan klinički pokazatelj razvoja hroničnih komplikacija, što sve ukazuje da mikrovaskularne komplikacije mogu biti uzrok oštećenja sluha kod obolelih od dijabetesa.

Druge studije su pokazale da pacijenti sa više komorbiditeta i hroničnih komplikacija kod obolelih od T2DM imaju veću sklonost ka kohlearnoj disfunkciji, najverovatnije zbog mikrovaskularnih promena, što se manifestuje oštećenjem sluha (*Díaz de León-Morales i sar. 2005; Maia i sar. 2005; Frisina i sar. 2006; Doroszewska i sar. 2000*). Nasuprot tome, drugi autori negiraju udruženost gubitka sluha sa retinopatijom, neuropatijom i nefropatijom (*Sakuta i sar. 2007*).

Funkciju sluha, kako perifernog tako i centralnog dela auditivnog puta, definiše TLA, dok se pomoću OAE utvrđuje funkcija spoljašnjih slušnih ćelija odnosno mikromehanika kohlee. AEPMS su bitni za procenu retrokohlearne lezije odnosno funkciju auditivnog puta sve do moždanog stabla.

Liskowska i sar. (2001) su dijagnostikovali redukciju amplitude DOAE kod obolelih od dijabetesa u odnosu na kontrolnu grupu, ali nisu utvrdili korelaciju između amplitude DOAE i prisustva mikrovaskularnih komplikacija. Rezultati ukazuju da hiperglikemija dovodi do metaboličkih komplikacija, odnosno do neenzimske glikozilacije uz hiperaktivnost slobodnih radikala, što može biti uzrok oštećenja funkcije spoljašnjih slušnih ćelija. Autori ističu da na slušnu disfunkciju ne utiče samo mikroangiopatija, odnosno promene na krvnim sudovima koje nastaju usled enzimске glikozilacije i dužeg trajanja dijabetesa, već slušna disfunkcija može biti i posledica ranih metaboličkih poremećaja.

Utvrđeno je da kod obolelih od T2DM takođe dolazi do disfunkcije spoljašnjih slušnih ćelija, što se manifestuje poremećajem njihove mikromehanike odnosno smanjenom amplitudom OAE (*Karabulut i sar. 2004; Ren i sar. 2009*).

U studiji *Erdem i sar. (2003)* kod obolelih od T2DM sa prisutnom hiperlipoproteinemijom sa pragom sluha do 30 dB nisu zapažene statistički značajne promene u prisustvu TEOAE na svim frekvencama, već samo redukcija amplitude kod DPOAE na frekvenci od 4000 Hz.

Podaci iz literature ukazuju da se ispitivanjem TEOAE kod obolelih od dijabetesa može utvrditi rani početak slušne disfunkcije (*Fernandes i sar. 2009*).

Kod pacijenata kod kojih se primenom TLA ne ustanovi oštećenje sluha, moguća je rana detekcija disfunkcije kohlee ispitivanjem TEOAE, uz precizno definisanje zahvaćene frekvence primenom DPOAE i utvrđivanjem korelacije sa starošću pacijenata. U studiji *Karabulut i sar. (2004)* analizirana je slušna funkcija kod 51 pacijenta sa T2DM, pri čemu je na osnovu TLA utvrđeno da je slušni prag kod svih obolelih od T2DM bio znatno viši u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Amplitude TEOAE na 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz i 6000 Hz i amplitude DPOAE su značajno niže kod obolelih. Rezultati ukazuju da T2DM utiče na slušnu funkciju i na kohlearnom nivou odnosno da utiče na funkciju spoljašnjih slušnih ćelija, što se utvrđuje pomoću TLA i OAE.

Pored primene TLA i OAE u dijagnozi uticaja DM na slušnu funkciju, značajnu ulogu imaju i AEPMS, kojima se otkrivaju promene u ranoj fazi disfunkcije, a koje se dešavaju u auditivnom putu i centrima. U mnogim studijama evidentirane su promene u apsolutnim latencama talasa kao i u intertalasnim latencama, što ukazuje na funkcionalne promene auditivnog nerva, slušnog puta, kao i na promene u strukturama moždanog stabla.

U nekim studijama su magnetnom rezonancom potvrđene promene u moždanim strukturama kod pacijenata, što može da objasni promene u latencama koje se registruju neurofiziološkim merenjem (*Nakamura i sar. 1991; Das i sar. 2001*).

Huang i sar. (2010) su kod 43 pacijenta sa DM utvrdili produžene IPL I–III talasa u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika, naročito ako je prisutna i polineuropatija, što može objasniti pojavu auditivne neuropatije.

Talebi i sar. (2008) su vršili ispitivanje slušne funkcije kod 50 obolelih od dijabetesa ($54,2 \pm 9,9$ godina). Nisu utvrdili uticaj oblika dijabetesa (T1DM i T2DM), kao ni regulisanost glikemije na osnovu HbA1C na rezultate AEPMS. Autori su utvrdili statističku značajnu razlika u AL III, AL IV, AL V i ITL I–III, ITL III–V kod pacijenata koji su bolovali od dijabetesa u odnosu na kontrolnu grupu.

Gupta i sar. (2013) su ispitivali apsolutne i intertalasne latence AEPMS kod 126 muškaraca koji su bolovali od T2DM starosne dobi od 35 do 50 godina. Utvrđeno je da su AL III, V talasa i ITL III–V, ITL I–V značajno produžene kod obolelih od dijabetesa u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Samo na desnom uvu je ustanovljena produžena AL IV

talasa. U ovoj studiji nije utvrđen uticaj dužine trajanja dijabetesa, mada je ona bila kraća ($5,68 \pm 3,16$ godina).

Studija *Bawja i sar. (2013)* je ukazala da dijabetes ima rani uticaj na auditivne puteve, što se može precizno evidentirati uz pomoć AEPMS. Ispitivanjem slušne funkcije kod 116 žena koje su bolovale od T2DM, utvrđeno je produženje ITL I–III na desnom uvu, a AL V talasa i ITL I–V obostrano. Autori negiraju korelaciju između trajanja bolesti i regulisanosti glikemije kod obolelih.

Značajan je i uticaj prisustva hroničnih komplikacija na slušnu funkciju obolelih od T2DM. *Bayazit i sar. (2000)* su u svojoj studiji ispitivali uticaj hroničnih komplikacija DM na AEPMS i TLA. Analizom je obuhvaćeno 20 pacijenata koji su bolovali od dijabetesa ali kod kojih nisu dijagnostikovane hronične komplikacije i 59 pacijenata kod kojih su nastale hronične komplikacije i to retinopatija ili nefropatija. Utvrđeno je da su AL I i AL V talasa značajno produžene, kao i da je amplituda V talasa smanjena u grupi sa prisutnim komplikacijama. Analizom AEPMS nađene su kvantitativne i kvalitativne promene talasa u grupi obolelih od DM sa hroničnim komplikacijama i to kod 55,2%, a bez komplikacija kod 27,6% ispitanika, što ukazuje da hronične komplikacije utiču na AEPMS. Autori ističu značaj AEPMS u dijagnozi neuropatije i promena u centralnom nervnom sistemu kod obolelih od DM.

Bayazit i sar. (2000) su takođe odvojeno ispitivali uticaj retinopatije kod obolelih od dijabetesa primenom AEPMS i TLA. Nije utvrđena značajna razlika u tonalnoj audiometriji, ali je utvrđena značajna razlika za ITL I–III intervala i smanjenje amplitude V talasa kod prisustva retinopatije. Autori zaključuju da je mikroangiopatija mogući mehanizam koji dovodi do pojave retinopatije i moždane neuropatije i da AEPMS može da pomogne u dijagnozi retinopatije.

Mnoga istraživanja ispituju korelaciju između dužine trajanja dijabetesa, metaboličke kontrolisanosti i hroničnih komplikacija bolesti. Kod 40 obolelih od T2DM koji nemaju oštećenje sluha *Aladağ i sar. (2008)* su utvrdili auditivnu disfunkciju u odnosu na kontrolnu grupu, što je dokazano smanjenjem amplitude DPOAE na svim frekvencama, statistički značajno na 4000 Hz, i postojanjem značajne razlike ITL III–V talasa AEPMS. Kod pacijenata sa slabom metaboličkom kontrolom bolesti evidentirano je značajno smanjenje amplitude DPOAE na 4000 Hz i 8000 Hz, dok je kod prisustva mikrovaskularnih komplikacija utvrđeno produženje ITL I–V. Usled prisustva neuropatije utvrđeno je

smanjenje amplitude DPOAE na 750 Hz, 1000 Hz i 3000 Hz, kao i produženje AL III talasa i ITL I–III. Nije utvrđen uticaj trajanja bolesti na slušnu funkciju. Autori ističu uticaj metaboličke kontrole bolesti kao i prisustvo mikrovasularnih komplikacija i neuropatije na auditivnu disfunkciju, koja može biti kohlearna i retrokohlearna.

Siddiqi i sar. (2013) su analizirali 25 pacijenata obolelih od T2DM, starijih od 30 godina, a kod kojih je bolest trajala duže od 5 godina. Utvrdili su na intenzitetima stimulacije 70 dB, 80 dB, 90 dB produženje AL III, AL V talasa kao i ITL I–III i ITL I–V. Kod pacijenata koji su imali neuropatiju (52%) bila je izmenjena AEPMS u 92%, dok je kod pacijenata koji nisu imali neuropatiju (48%) AEPMS bila izmenjena u 50% slučajeva. Na osnovu rezultata ove studije, autori zaključuju da produžene AL i ITL AEPMS kod višegodišnjeg trajanja dijabetesa ukazuju na disfunkciju moždanog stabla i mezencefalona, naročito kod prisustva neuropatije.

U mnogim studijama koje su analizirale vestibularnu funkciju obolelih od T2DM je utvrđena značajna zastupljenost vestibularne disfunkcije kod obolelih u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika (*Li i sar. 2008; Kim i sar. 2012; Chavez- Delgrado i sar. 2012*).

Uticaj dijabetesa na vestibularnu funkciju je vrlo kompleksan, jer su kod obolelih od dijabetesa često prisutne hronične komplikacije (neuropatija, retinopatija) i primena politerapije, zbog čega dnevna aktivnost obolelih može biti kompromitovana (*D'Silva LJ i sar. 2015*).

Li i sar. (2008) su primenom ENG kod 76 pacijenata obolelih od DM utvrdili vestibularnu disfunkciju u 68,4%, a u kontrolnoj grupi 8,3%. Autori ističu da vrtoglavice kod pacijenata sa DM mogu biti povezane sa vestibularnom disfunkcijom, a da ENG test može da se koristi kao objektivna metoda u kliničkom ispitivanju obolelih od dijabetesa.

Kompjuterizovana dinamička posturografija takođe ima veliki značaj u proceni vestibularne funkcije. *Emam i sar (2009)* su u svojoj studiji primenom ove metode kod 70 obolelih od T2DM (54 sa perifernom neuropatijom, 18 bez periferne neuropatije) analizirali uticaj dijabetesne polineuropatije i regulisanosti glikemije. Autori su došli do saznanja da položajna nestabilnost kod obolelih sa perifernom neuropatijom ukazuje na promene u somatosenzornom sistemu, kao i da loša metabolička regulisanost bolesti utiče na nestabilnost pacijenta. Rana detekcija vestibularne disfunkcije primenom dinamičke posturografije sa dobrom metaboličkom kontrolom bolesti može biti od velike pomoći u prevenciji mogućih padova kod ovih pacijenata.

Agrawal i sar. (2010) su ispitivali vestibularnu funkciju kod osoba starijih od 40 godina primenom modifikovanog Rombergovog testa. Utvrdili su da je kod obolelih od dijabetesa vestibularna disfunkcija zastupljena u 54%. Rizik od pada kod obolelih od dijabetesa bio je veći 2 puta u odnosu na kontrolnu grupu. *Agrawal i sar. (2009)* ističu da na prevalencu vestibularne disfunkcije utiče i dužina trajanja bolesti. Oboleli sa perifernom neuropatijom su imali prevalencu vestibularne disfunkcije u 76%, a oboleli bez neuropatije 49%. Nađeno je da i povišen nivo HbA1c (>7,0%) kod obolelih od dijabetesa dovodi do prevalencu vestibularne disfunkcije u 60%. Ograničenje studija *Agrawal i sar. (2009)* i *Agrawal i sar. (2010)* je da nemaju direktnu procenu vestibularnog sistema kalorčnim testom ili vestibularnim evociranim potencijalima, a modifikovani Rombergov test ima senzitivnost za detekciju periferne vestibularne disfunkcije od 55% do 65%, što ga čini slabim skrining testom.

Chavez- Delgado i sar. (2012) su analizirali kod 385 obolelih od T2DM kohleovestibularnu funkciju dijagnostičkim metodama TLA i ENG. Ispitan je i uticaj arterijske hipertenzije i dislipidemije. Spontani nistagmus je utvrđen u 2,8% kod obolelih od dijabetesa, disfunkcija vestibularnog sistema u 73,4% jednostrano, a bilaterlano u 26,6%. Kod obolelih od dijabetesa koji su imali komorbiditet arterijsku hipertenziju i dislipidemiju više je bila zastupljena kohlearna disfunkcija nego vestibularna.

Primenom videonistagmografije *Kim i sar. (2012)* su ispitivali 35 obolelih od T2DM sa dijagnostikovanom polineuropatijom, pri čemu je 54,3% obolelih imalo vertiginozne smetnje. Vestibularna disfunkcija je utvrđena u 57,9%. Rezultati ove studije ukazuju da je najčešći simptom kod obolelih od T2DM sa vestibularnom disfunkcijom vrtoglavica i to u 79% slučajeva. Ona može biti uslovljena i cerebrovaskularnom bolešću ili može biti ishod neželjenog efekta lekova koji se primenjuju kod dijabetesne neuropatije, hipoglikemije ili koronarne bolesti srca. U ovom radu postoji ograničenje, jer je test vestibularne funkcije sproveden samo kod pacijenata sa vrtoglavicom. Utvrđeno je da vestibularna disfunkcija nije povezana sa uzrastom, polom, trajanjem dijabetesa, metaboličkom regulisanošću bolesti (HbA1c), prisustvom dijabetesne retinopatije, dijabetesne nefropatije, hipertenzije ili hiperlipidemije. Autori ističu i da vestibularna disfunkcija nije u korelaciji sa dijabetesnom polineuropatijom.

Od metaboličkih oboljenja, dijabetes se ističe kao mogući etiološki faktor nastanka benignog perifernog pozicionog vertiga (BPPV). *Cohen i sar. (2004)* su utvrdili da je

prevalenca dijabetes melitusa signifikantna kod pacijenata sa BPPV. *De Stefano i sar. (2014)* su u svom istraživanju zaključili da je broj recidiva BPPV povećan 6,48 puta usled prisustva komorbiditeta, odnosno udruženosti hipertenzije, dijabetesa i osteoartritisa.

Walley i sar. (2014) su u ispitivanju 37 obolelih od dijabetesa (T1DM i T2DM) utvrdili da je vestibularna disfunkcija značajno zastupljenija kod obolelih. Autori ističu da pored prisustva periferne neuropatije, ravnoteža pacijenta ostaje stabilna zbog kompenzatornih mehanizama i uticaja drugih sistema. Ističe se značaj rane detekcije vestibularne disfunkcije i uspeh u primeni vestibularne rehabilitacije.

Analizom vestibularnih evociranih miogenih potencijala takođe je u studijama nađena vestibularna disfunkcija kod obolelih od dijabetesa (*Kamali i sar. 2013; Ward i sar. 2015*).

Podaci iz literature ukazuju da vestibularna disfunkcija može biti još jedna moguća komplikacija dijabetesa (*D'Silva LJ i sar. 2015*).

2. CILJEVI I HIPOTEZE RADA

2.1. CILJ RADA

1. Utvrditi slušnu funkciju tonalnom liminarnom audiometrijom, tranzitornim otoakustičkim emisijama, kao i integritet auditivnog puta auditivnim evociranim potencijalima moždanog stabla kod pacijenata obolelih od T1DM i T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika
2. Ustanoviti da li trajanje bolesti, metabolička kontrolisanost, prisustvo hroničnih komplikacija (makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija) dijabetes melitusa utiču na prag sluha određen tonalnom liminarnom audiometrijom, kao i na produženje apsolutnih latenci talasa I, III, V i intertalasnih latenci AEPMS kod pacijenata sa T1DM i T2DM
3. Utvrditi stepen oštećenja vestibularnog aparata kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika

2.2. RADNE HIPOTEZE

1. Dijabetes melitus utiče na kohleovestibularnu funkciju.
2. Dužina trajanja dijabetesa, kao i njegova metabolička kontrolisanost, mogu da utiču na slušnu funkciju.
3. Hronične komplikacije dijabetesa melitusa tip 1 i tip 2 dovode do makrovaskularnih i mikrovaskularnih patoloških promena koje mogu da utiču na slušnu funkciju.
4. Postoji mogućnost registrovanja prisustva oštećenja kohleovestibularnog aparata kod pacijenata obolelih od dijabetesa melitusa pre nego što se dijagnostikuju klinički manifestne promene.

3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

3.1. VRSTA STUDIJE

Istraživanje predstavlja kliničku prospektivnu studiju u kojoj su analizirani anamnestički, klinički, kohlevestibularni i biohemijski parametri kod obolelih od T1DM i T2DM.

3.2. VREME I MESTO ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za bolesti uva, grla i nosa, Klinici za endokrinologiju Kliničkog centra u Nišu i Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika u Nišu u vremenskom intervalu od decembra 2015. godine do septembra 2016. godine. Svi ispitanici su detaljno informisani o prirodi i ciljevima studije, nakon čega su potpisali pismenu saglasnost za učešće u studiji. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Kliničkog centa u Nišu br. 15941/14 od 02.06.2015. godine i Etičkog komiteta br.12-12123-8 od 02.12.2015. godine Medicinskog fakulteta u Nišu.

3.3. FORMIRANJE UZORKA

3.3.1. Ispitanici

Istraživanje je obuhvatilo 30 pacijenata obolelih od T1DM oba pola različite dužine trajanja bolesti, životne dobi od 20 do 40 godina i 80 pacijenata obolelih od T2DM oba pola, različite dužine trajanja bolesti, životne dobi od 40 do 60 godina.

U cilju eliminisanja uticaja presbiakuzije na slušnu funkciju kod pacijenata sa dijabetes melitusom, studijom nisu obuhvaćeni ispitanici stariji od 60 godina.

U ovoj studiji usklađena je i starost između obolelih od dijabetesa i kontrolne grupe. Zbog različite životne dobi kod ispitanika sa T1DM i T2DM, formirane su dve kontrolne

grupe. Za obolele od T1DM kontrolna grupa je obuhvatala 30 ispitanika, a za obolele od T2DM 50 ispitanika, adekvatne polne zastupljenosti.

Dužina trajanja dijabetesa se računa od momenta postavljanja dijagnoze do momenta obavljenog otorinolaringološkog pregleda i primenjenih dijagnostičkih metoda.

Kod pacijenata obolelih od DM određen je biohemijski parametar glikozirani hemoglobin (HbA1c), kao najznačajniji pokazatelj regulisanosti glikemije u krvi u vremenskom periodu od 8 do 12 nedelja. U grupama obolelih od T1DM i T2DM u odnosu na procenat HbA1c formirane su po dve podgrupe: sa regulisanom glikemijom ($HbA1c \leq 7\%$) i sa loše regulisanom glikemijom ($HbA1c > 7\%$). U obe grupe obolelih u odnosu na vremenski period od dijagnoze DM formirane su dve podgrupe: oboleli sa dužinom trajanja bolesti do 10 godina i oboleli sa dužinom trajanja bolesti preko 10 godina.

Izvršena je komparacija rezultata audioloških testova u podgrupama kod obolelih od T1DM i T2DM.

Osnovni kriterijumi na osnovu kojih su ispitanici uključeni u istraživanje su:

- pacijenti oboleli od T1DM i T2DM
- oba pola
- starost pacijenata između 20 i 60 godina

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja:

- oboljenja spoljašnjeg, srednjeg i unutrašnjeg uva
- hronična oboljenja srednjeg uva praćena kohleovestibularnim oštećenjem
- ranije operacije uva
- konduktivno oštećenje sluha
- poznati razlog sensorineuralnog oštećenja sluha
- ranije teške povrede glave i endokranijuma
- profesionalna izloženost jakoj buci i vibracijama
- primena ototoksičnih lekova i lekova koji utiču na CNS
- maligna oboljenja i primena hemio i radijacione terapije

3.4. KLINIČKA METODOLOGIJA

Pre istraživanja uzeta je anamneza, načinjen je klinički otorinolaringološki pregled sa otomikroskopijom. Dijagnostički postupak je obuhvatao audiološko ispitivanje primenom tonalne audiometrije, impedansmetrije, ispitivanje tranzitornih otoakustičkih emisija i ispitivanje akustičkih evociranih potencijala moždanog stabla. Procena funkcije vestibularnog aparata učinjena je primenom vazdušnog kaloričnog testa.

Sve obolele od dijabetesa su pregledali oftalmolozi, neurolozi i kardiolozi.

3.4.1. Instrumenti istraživanja

Uzeta anamneza nam je omogućila prikupljanje demografskih podataka ispitanika. Korišćen je i upitnik koji se sastojao od pitanja koja se odnose na demografske karakteristike bolesnika (uzrast, pol), ličnu anamnezu (dužina trajanja osnovnog oboljenja, načini terapije, pridružena oboljenja).

Ispitani su i biohemijski parametri pacijenata: glikemija, urea, kreatinin, trigliceridi, ukupan holesterol, HbA1c i mikroalbuminurija.

Utvrđeno je postojanje makrovaskularnih (infarkt miokarda) i mikrovaskularnih (neuropatija, retinopatija) komplikacija kod pacijenata.

Nakon kliničkog otorinolaringološkog pregleda sa otomikroskopijom, izvršeno je audiološko ispitivanje: tonalnom audiometrijom, impedansmetrijom, tranzitornim otoakustičkim emisijama i auditivnim evociranim potencijalima moždanog stabla.

Tonalna liminarna audiometrija vršena je na audiometru Madsen OB 822 (Madsen electronics, Copenhagen, Denmark) u zvučno izolovanoj kabini. Prag sluha smo odredili vazdušnom vodljivosti na frekvencama tona od 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz i 8000 Hz. Konduktivna i mešovita oštećenja sluha su preliminarno isključena iz ispitivanja, tako da koštana provodljivost nije zasebno sagledavana.

Timpanometrija je rađena na aparatu firme Madsen ZO 2020 (Madsen electronics, Copenhagen, Denmark) i dobijeni rezultati su nam omogućili isključivanje konduktivne komponente. U dalje sagledavanje su uključeni samo pacijenti sa timpanogramom tipa A.

Tranzitorne otoakustičke emisije smo ispitivali na aparatu Eclipse TEOAE 25 firme Interacoustics. Aparat smo koristili za registrovanje klik-evociranih OAE na svakom uvu po standardnom protokolu. Stimulus se sastojao od standardnog broja (1000) nelinearnih klikova intenziteta od 80 dB SPL. Korišćen je skrining algoritam od 4 dB. Stimulus klikom od 80 dB SPL prezentovan je u zatvorenom ušnom kanalu i to jedan na svakih 20ms. Korišćen je protokol prošao/pao, koji je podelio emisije i okolnu buku u 5 frekventnih intervala (0,5-1,5 kHz, 1,5-2,5 kHz, 2,5-3,5 kHz, 3,5-4,5 kHz i 4,5-5,5 KHz). U zavisnosti od rezultata, pacijente smo podelili u kategorije sa prisutnim TEOAE i odsutnim TEOAE.

Auditivne evocirane potencijale moždanog stabla (AEPMS) smo ispitivali korišćenjem aparata Eclipse EP 25 ABR, Interacoustics. Referentne elektrode postavljene su na desni i levi mastoidni nastavak, a aktivna elektroda i uzemljenje na čelo. Odgovori su registrovani na oba uva za dati intenzitet. Akustička stimulacija je vršena monauralnim klikom intenziteta 100 dB, alternirajuće polarnosti i repeticione rate 27,1. Ukupan broj stimulusa za ispitivani intenzitet iznosio je 2000. Registrovane su apsolutne latence I, III, i V talasa i intertalasne latence I-III, III-V, I-V talasa.

Ispitivanje funkcije čula za ravnotežu smo vršili primenom kaloričnog testa (*Fitzgerald Hallpike*) kojim smo nefiziološkom stimulacijom vazduhom podraživali labirint i registrovali nistagmus. Koristili smo aparat firme HOMOTH. Stimulacija je vršena vazduhom 24°C i 50°C u trajanju od 60 sekundi, između podražaja levog i desnog uva načinjena je pauza od 3 minuta. Nistagmus je trajao od 90 do 120 sekundi. U zavisnosti od dobijenih rezultata, ispitanici su svrstani u sledeće kategorije: uredna funkcija i disfunkcija (hiporefleksija ili hiperrefleksija).

3.5. STATISTIČKA METODOLOGIJA

Veličina uzorka je određena korišćenjem sample size kalkulatora koji je deo modula Power Analysis, softverskog paketa Statistica 8.0 (Statsoft Inc, Tulsa, OK, USA).

Na osnovu pilot istraživanja, utvrđene su okvirne prosečne vrednosti i standardne devijacije posmatranih varijabli i na osnovu njih i praga značajnosti $\alpha=0,05$, kao i moći testa $1-\beta=0,8$, dobijena je minimalna veličina uzorka $n=25$.

Na osnovu testa Kolmogorov-Smirnova uočeno je odsustvo normalnosti distribucija varijabli 128 – 8192 ($p<0,05$) u bar jednom od posmatranih poduzoraka. Zbog toga je za poređenje prosečnih vrednosti ovih varijabli korišćen neparametarski Mann Whitney-ev test. Vrednosti varijabli AI – ITL su normalno distribuirane i zato je za poređenje prosečnih vrednosti na ovim varijablama korišćen Studentov t-test.

Rezultati su prikazani tabelarno. Statistička analiza je urađena korišćenjem statističkog programa SPSS (SPSS for Windows, release 16.0, SPSS Chicago, USA). U analizi rezultata statistički značajnom smo smatrali vrednost $p<0,05$.

4. REZULTATI

Prosečna starost obolelih od T2DM je bila $52,60 \pm 6,36$ godina, a u kontrolnoj grupi $52,48 \pm 6,21$ godina. Zastupljenost u odnosu na pol je bila u grupi obolelih 43,75% muškog pola i 56,25% ženskog pola, a u kontrolnoj grupi 42% muškog pola i 58% ženskog pola. U grupi obolelih prosečno trajanja T2DM je 11,2 godine. Ustanovljeni su klinički znaci hroničnih komplikacija kod obolelih od T2DM polineuropatija kod 60%, retinopatija kod 36,25%, a od makrovaskularnih komplikacija infarkt miokarda, kod 16,25% ispitanika. Mikroalbuminurija je utvrđena kod 11, 25% ispitanika.

Prosečna starost obolelih od T1DM je bila $29,37 \pm 7,16$ godina, a trajanje bolesti 11,9 godina. U drugoj formiranoj kontrolnoj grupi zdravih ispitanika prosečna starost je bila $30,80 \pm 7,28$ godina. U odnosu na pol u grupi obolelih zastupljenost muškog pola je bio 43,33% i ženskog pola 56,67%, dok je u kontrolnoj grupi bilo 46,67% muškog pola i 53,33% ženskog pola. Ustanovljeni su klinički znaci hroničnih komplikacija kod obolelih od T1DM u vidu polineuropatije u 53,33% i retinopatije u 30,00%. Makrovaskularne komplikacije, odnosno infarct miokarda nismo registrovali. Mikroalbuminurija je utvrđena kod 10,00% ispitanika.

Evidentirana je u serumu ispitanika statistički značajna razlika u vrednostima biohemiskih parametara: holesterola, uree i kreatinina između kontrolne grupe i obolelih od oba oblika dijabetesa, a samo u koncentraciji triglicerida kod obolelih od T2DM (tabela 1 i tabela 2). Kod svih obolelih od dijabetesa evidentirane su subjektivne tegobe zujanje u ušima, slabiji sluh, prisustvo vrtoglavice, kao i kombinacija tegoba (tabela 3).

Tabela 1. Biohemijski parametri u serumu ispitanika sa T1DM

Grupa ispitanika	Urea (mmol/L)	Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	Holesterol (mmol/L)	Trigliceridi (mmol/L)
T1DM (n=30)	4,72 \pm 1,00	76,62 \pm 13,97	4,81 \pm 1,31	1,31 \pm 0,60
Kontrola (n=30)	4,11 \pm 0,63	69,07 \pm 26,46	4,33 \pm 0,24	1,24 \pm 0,11
p-vrednost	0,013	<0,001	0,031	0,656

T1DM= Tip 1 dijabetes mellitus ; p=vrednost Studentovog t- testa (p<0,05)

Tabela 2. Biohemijski parametri u serumu ispitanika sa T2DM

Grupa ispitanika	Urea (mmol/L)	Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	Holesterol (mmol/L)	Trigliceridi (mmol/L)
T2DM(n=80)	5,51 \pm 1,63	87,07 \pm 26,46	5,32 \pm 1,54	2,39 \pm 1,34
Kontrola (n=50)	4,82 \pm 1,23	71,08 \pm 9,11	4,54 \pm 0,78	1,35 \pm 0,30
p-vrednost	0,002	<0,001	<0,001	<0,001

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus; p=vrednost Studentovog t - testa (p<0,05)

Tabela 3. Subjektivne tegobe ispitanika

Tegobe	T1DM	T2DM
Zujanje u ušima	3 (10%)	23 (28,75%)
Oslabljen sluh	2 (6,66%)	29 (36,25%)
Vrtoglavica	2 (6,66%)	14 (17,5%)

T1DM=Tip 1 dijabetes melitus, T2DM=Tip 2 dijabetes melitus,

4.1. ANALIZA FUNKCIJE SLUHA KOD OBOLELIH OD DIJABETESA

Utvrđeno je da je prag sluha na svim frekvencama viši kod obolelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu. Na osnovu Studentovog t-testa evidentirana je statistički značajna razlika praga sluha desnog i levog uva kod obolelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu na frekvencama: 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz i 8000 Hz (tabela 4).

Ispitivanjem praga sluha na svim frekvencama kod obolelih od T1DM u odnosu na kontrolnu grupu, zapažena je statistički značajna razlika desnog i levog uva kod obolelih od T1DM u odnosu na kontrolnu grupu na svim frekvencama (tabela 5).

Analizom rezultata, odnosno odsustva TEOAE desnog i levog uva u grupi obolelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu utvrđena je statistički signifikantna razlika primenom χ^2 testa za desno uvo $p < 0,001$ i za levo uvo $p < 0,001$ (tabela 6).

U grupi obolelih od T1DM u odnosu na kontrolnu grupu odsustvo TEOAE desnog i levog uva je statistički signifikantano u odnosu na kontrolnu grupu primenom χ^2 testa, za desno uvo $p = 0,020$ i levo uvo $p = 0,038$ (tabela 7).

Analizom AL AEPMS kontrolne grupe i grupe obolelih od T2DM primenom Studentovog t-testa nađena je signifikantna razlika u dužini srednjih vrednosti AL I, AL III i AL V talasa ($p < 0,05$). Na osnovu dobijenih rezultata ITL III-V između kontrolne grupe i grupe obolelih od T2DM nije utvrđena signifikantna razlika. Zapažena je statistički signifikantna razlika ITL I-III za desno i levo uvo u grupi obolelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu. Analizom rezultata ITL I-V za desno i levo uvo u grupi obolelih od T2DM utvrđena je statistički signifikantna razlika u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 8). Razlike nastale kod obolelih od T2DM produženjem ITL I-V je posledica uticaja ITL I-III talasa.

Tabela 4. Rezultati tonalne liminarne audiometrije u kontrolnoj grupi i grupi obolelih od T2DM

Frekvencija (Hz)	Kontrolna grupa (n=50) Median (min-max) (dB)	T2 DM (n=80) Median (min-max) (dB)	p-vrednost
125 Hz D	20 (10-30)	20 (10-40)	0,100
125 Hz L	20 (10-30)	20 (10-30)	0,078
250 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,424
250 Hz L	20 (10-30)	20 (10-40)	0,588
500 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,107
500 Hz L	20 (10-30)	20 (10-40)	0,356
1000 Hz D	20 (10-40)	30 (20-40)	0,008
1000 Hz L	20 (10-30)	25 (20-40)	0,004
2000 Hz D	30 (10-40)	30 (20-70)	<0,001
2000 Hz L	25 (10-40)	30 (20-60)	<0,001
4000 Hz D	30 (10-50)	40 (20-80)	<0,001
4000 Hz L	30 (20-40)	40 (20-70)	<0,001
8000 Hz D	30 (10-50)	40 (20-90)	<0,001
8000 Hz L	40 (10-50)	60 (20-80)	<0,001

T2DM= Tip 2 dijabetes melitus, Hz=Herc, dB=decibel, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Mann-Whitney U testa (p<0,05)

Tabela 5. Rezultati tonalne liminarne audiometrije u kontrolnoj grupi i grupi obolelih od T1DM

Frekvencija (Hz)	Kontrolna grupa (n=30) Median (min-max) (dB)	T1DM (n=30) Median (min-max) (dB)	p-vrednost
125 Hz D	10 (10-20)	20 (10-30)	0,037
125 Hz L	10 (10-20)	20 (10-30)	0,013
250 Hz D	10 (10-20)	20 (10-30)	0,014
250 Hz L	10 (10-20)	20 (10-30)	0,002
500 Hz D	20 (10-20)	20 (10-30)	0,033
500 Hz L	10 (10-20)	20 (10-30)	0,001
1000 Hz D	20 (10-20)	20 (10-40)	0,025
1000 Hz L	20 (10-20)	20 (10-40)	0,045
2000 Hz D	20 (10-20)	20 (10-40)	0,002
2000 Hz L	20 (10-20)	20 (10-40)	0,014
4000 Hz D	20 (20-30)	20 (10-40)	0,044
4000 Hz L	20 (10-30)	20 (10-40)	0,033
8000 Hz D	20 (10-20)	20 (10-40)	0,026
8000 Hz L	20 (10-20)	20 (10-40)	0,027

T1DM=Tip 1 dijabetes melitus, Hz=Herc, dB=decibel, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Mann-Whitney U testa (p<0,05)

Tabela 6. TEOAE u kontrolnoj grupi i grupi obolelih od T2DM

TEOAE	Kontrolna grupa (n=50)		Oboleli od T2DM (n=80)		p-vrednost
	prisutne	odsutne	prisutne	odsutne	
Desno uvo	90,0%	10,0%	61,2%	38,8%	<0,001
Levo uvo	88,0%	12,0 %	57,5 %	42,5 %	<0,001

TEOAE=Tranzitorne otoakustičke emisije, p=vrednost χ^2 - testa ($p<0,05$)

Tabela 7. TEOAE u kontrolnoj grupi i grupi obolelih od T1DM

TEOAE	Kontrolna grupa (n=30)		Oboleli od T1DM (n=30)		p-vrednost
	prisutne	odsutne	prisutne	odsutne	
Desno uvo	100,0%	0%	83,3%	16,7%	0,020
Levo uvo	100,0%	0 %	86,7 %	13,3%	0,038

TEOAE=Tranzitorne otoakustičke emisije, p=vrednost χ^2 - testa ($p<0,05$)

Ustanovljeno je kod obolelih od T1DM u odnosu na kontrolnu grupu signifikantno produženje AL III i AL V talasa AEPMS za desno i levo uvo primenom Studentovog t-testa ($p<0,05$). Utvrđeno je analizom ITL da je statistički signifikantna razlika ITL I-V za desno i levo uvo u grupi obolelih od T1DM u odnosu na kontrolnu grupu ($p<0,05$). Nađeno je statistički značajno produženje ITL I-III na levom uvu u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 9).

Tabela 8. Komparacija apsolutnih latenci i intertalasnih latenci AEPMS u kontrolnoj grupi i grupi obolelih od T2DM

AEPMS latence	Kontrolna grupa (n=50) Mean±SD (ms)	Oboleli od T2DM (n=80) Mean±SD (ms)	p-vrednost
I D	1,32±0,04	1,34±0,04	0,006
I L	1,31±0,04	1,34±0,04	0,001
III D	3,48±0,08	3,61±0,08	<0,001
III L	3,48±0,04	3,61±0,08	<0,001
V D	5,35±0,11	5,49±0,10	<0,001
V L	5,35±0,10	5,48±0,09	<0,001
I-III D	2,17±0,07	2,27±0,08	<0,001
I-III L	2,17±0,07	2,26±0,07	<0,001
III-V D	1,86±0,08	1,87±0,06	0,645
III-V L	1,86±0,07	1,87±0,06	0,328
I-V D	4,03±0,10	4,14±0,09	<0,001
I-V L	4,03±0,10	4,14±0,07	<0,001

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, AEPMS=Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, SD=Standardna devijacija, ms= msec, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Studentovog t- testa ($p<0,05$)

Tabela 9. Komparacija apsolutnih latenci i intertalasnih latenci AEPMS u kontrolnoj grupi i grupi obolelih od T1DM

AEPMS latence	Kontrolna grupa (n=30) Mean±SD (ms)	Oboleli od T1DM (n=30) Mean±SD (ms)	p-vrednost
I D	1,30±0,04	1,30±0,05	0,681
I L	1,29±0,05	1,30±0,06	0,887
III D	3,45±0,09	3,52±0,12	0,040
III L	3,48±0,04	3,61±0,08	0,049
V D	5,31±0,11	5,40±0,12	0,016
V L	5,30±0,10	5,41±0,13	0,009
I-III D	2,16±0,09	2,22±0,11	0,054
I-III L	2,14±0,08	2,27±0,10	0,009
III-V D	1,86±0,08	1,88±0,06	0,459
III-V L	1,86±0,07	1,89±0,07	0,159
I-V D	4,02±0,12	4,11±0,13	0,020
I-V L	4,02±0,11	4,12±0,11	0,012

T1DM=Tip 1 dijabetes melitus, AEPMS=Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, SD=Standardna devijacija, ms= msec, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Studentovog t- testa ($p<0,05$)

4.2. ANALIZA DUŽINE TRAJANJA DIJABETESA NA FUNKCIJU SLUHA

Kod pacijenata obolelih od T2DM primenom Mann-Whitney U testa ($p < 0,05$) nije utvrđena statistički značajna razlika u pragu sluha na svim frekvencama formiranih podgrupa u zavisnosti od trajanja bolesti (tabela 10).

Primenom Studentovog t - testa ($p < 0,05$) nije utvrđena statistički značajna razlika u apsolutnim i intertalasnim latencama AEPMS između formiranih podgrupa u zavisnosti od trajanja bolesti kod obolelih od T2DM (tabela 11).

Ispitivanjem praga sluha na svim frekvencama formiranih podgrupa u zavisnosti od trajanja bolesti kod obolelih od T1DM primenom Mann-Whitney U testa ($p < 0,05$) utvrđen je statistički značajno viši prag sluha na oba uva kod obolelih od T1DM gde je bolest trajala duže od 10 godina, osim na levo uvo na 500 Hz (tabela 12).

Analizom apsolutne latence AEPMS primenom Studentovog t-testa ($p < 0,05$) kod obolelih od T1DM u odnosu na dužinu trajanja bolesti utvrđeno je statistički signifikantno produženje AL III i AL V talasa za oba uva kod pacijenata kod kojih je bolest trajala duže od 10 godina. Pored produženja apsolutne latence statistički je značajno produženje ITL I-V oba uva u podgrupi gde je bolest trajala duže od 10 godina (tabela 13).

Tabela 10. Uticaj dužine trajanja T2DM na prag sluha

Frekvencija (Hz)	Dužina trajanja T2DM		p-vrednost
	≤ 10 godina	>10 godina	
	(n=51)	(n=29)	
	Median (min-max) (dB)	Median (min-max) (dB)	
125 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,662
125 Hz L	20 (10-30)	20 (10-20)	0,772
250 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,755
250 Hz L	20 (10-40)	20 (10-40)	0,820
500 Hz D	20 (10-40)	20 (20-40)	0,623
500 Hz L	20 (10-40)	20 (20-40)	0,583
1000 Hz D	30 (20-40)	30 (20-40)	0,931
1000 Hz L	20 (20-40)	30 (20-40)	0,482
2000 Hz D	30 (20-70)	40 (20-60)	0,285
2000 Hz L	30 (20-60)	30 (20-60)	0,885
4000 Hz D	40 (20-80)	40 (20-60)	0,264
4000 Hz L	40 (20-60)	40 (20-70)	0,395
8000 Hz D	40 (20-90)	40 (20-70)	0,455
8000 Hz L	40 (20-80)	40 (20-80)	0,138

*T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, Hz= Herc, dB=decibel, R=Desno uvo, L=Levo uvo,
p=vredanost Mann-Whitney U testa ($p<0,05$)*

Tabela 11. Uticaj dužine trajanja T2DM na apsolutne latence i intertalasne latence AEPMS

AEPMS latence	Dužina trajanja T2DM		p-vrednost
	≤ 10 godina (n=51)	> 10 godina (n=29)	
	Mean±SD(ms)	Mean±SD(ms)	
I D	1,34±0,04	1,34±0,05	0,995
I L	1,33±0,04	1,35±0,04	0,261
III D	3,60±0,08	3,62±0,08	0,300
III L	3,61±0,08	3,61±0,09	0,686
V D	5,47±0,10	5,51±0,08	0,091
V L	5,47±0,10	5,51±0,08	0,119
I-III D	2,26±0,07	2,27±0,08	0,462
I-III L	2,26±0,07	2,26±0,07	0,844
III-V D	1,86±0,07	1,89±0,04	0,127
III-V L	1,86±0,06	1,88±0,05	0,087
I-V D	4,13±0,98	4,17±0,07	0,066
I-V L	4,13±0,08	4,16±0,06	0,167

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, AEPMS=Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, SD= Standardna devijacija, ms=msec, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Studentovog t - testa ($p<0,05$)

Tabela 12. Uticaj dužine trajanja T1DM na prag sluha

Frekvencija (Hz)	Dužina trajanja T1DM		p-vrednost
	≤ 10 godina	>10 godina	
	(n=17)	(n=13)	
	Median (min-max) (dB)	Median (min-max) (dB)	
125 Hz D	20 (10-20)	20 (10-30)	0,004
125 Hz L	20 (10-20)	20 (10-30)	0,031
250 Hz D	20 (10-20)	30 (20-30)	<0,001
250 Hz L	20 (10-20)	20 (10-30)	0,001
500 Hz D	20 (10-20)	20 (10-30)	0,016
500 Hz L	20 (10-20)	20 (10-30)	0,070
1000 Hz D	20 (10-30)	20 (20-40)	0,029
1000 Hz L	20 (10-30)	25 (10-40)	0,003
2000 Hz D	20 (10-30)	35 (20-40)	0,003
2000 Hz L	20 (10-30)	30 (20-40)	0,003
4000 Hz D	20 (10-30)	30 (20-40)	0,003
4000 Hz L	20 (10-30)	30 (20-40)	0,001
8000 Hz D	20 (10-30)	35 (10-40)	0,009
8000 Hz L	20 (10-30)	30 (20-40)	0,006

T1DM=Tip 1 dijabetes melitus, Hz=Herc, dB=decibel, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Mann-Whitney U testa (p<0,05)

Tabela 13. Uticaj dužine trajanja T1DM na apsolutne latence i intertalasne latence AEPMS

AEPMS latence	Dužina trajanja T1DM		p-vrednost
	≤ 10 godina (n=17)	> 10 godina (n=13)	
	Mean±SD(ms)	Mean±SD(ms)	
I D	1,29±0,05	1,32±0,05	0,077
I L	1,28±0,06	1,31±0,06	0,189
III D	3,48±0,13	3,58±0,10	0,011
III L	3,48±0,13	3,57±0,09	0,036
V D	5,35±0,11	5,47±0,11	0,007
V L	5,36±0,13	5,49±0,10	0,013
I-III D	2,19±0,11	2,26±0,10	0,055
I-III L	2,20±0,10	2,26±0,10	0,126
III-V D	1,88±0,07	1,89±0,06	0,746
III-V L	1,88±0,09	1,90±0,05	0,358
I-V D	4,07±0,11	4,16±0,11	0,032
I-V L	4,08±0,12	4,17±0,10	0,038

T1DM=Tip 1 dijabetes melitus, AEPMS=Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, SD=Standardna devijacija, ms=msec, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Studentovog t- testa (p<0,05)

4.3. ANALIZA REGULISANOSTI GLIKEMIJE KOD OBOLELIH OD DIJABETESA NA FUNKCIJU SLUHA

U zavisnosti od regulisanosti glikemije kod obolelih od T2DM utvrđena je statistički signifikantna razlika u pragu sluha na frekvencama 8000 Hz desnog uva ($p=0,041$), 8000 Hz levog uva ($p=0,030$) i na 2000 Hz desnog uva ($p=0,021$) između podgrupa sa regulisanom glikemijom i loše regulisanom glikemijom (tabela 14).

Sagledavanjem rezultata AEPMS i dejstva regulisanosti glikemije kod pacijenata obolelih od T2DM utvrđena je signifikantna razlika u AL V talasa desnog uva između podgrupa ($p=0,043$). Razlika ITL I-V talasa za desno i levo uvo u podgrupi obolelih sa regulisanom glikemijom u odnosu na podgrupu sa loše regulisanom glikemijom je na granici signifikantnosti (tabela 15).

Regulisanost glikemije kod pacijenata obolelih od T1DM je uticala i na prag sluha. Utvrđena je statistički signifikantna razlika u pragu sluha na oba uva na frekvencama 1000 Hz i 2000 Hz ($p<0,05$), a samo za desno uvo na 4000 Hz ($p=0,028$) (tabela 16).

Analizom uticaja regulisanosti glikemije kod pacijenata obolelih od T1DM na AEPMS utvrđena je signifikantna razlika u AL V talasa oba uva i produženje AL III talasa levog uva ($p<0,05$). Razlika ITL I-V talasa za desno i levo uvo u podgrupi je na granici signifikantnosti (tabela 17).

Tabela 14. Uticaj regulisanosti glikemije kod obolelih od T2DM na prag sluha

Frekvencija (Hz)	Oboleli od T2DM		p-vrednost
	HbA1c ≤ 7%	HbA1c >7%	
	(n=40)	(n=40)	
	Median (min-max) (dB)	Median (min-max) (dB)	
125 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,264
125 Hz L	20 (10-30)	20 (10-30)	0,556
250 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,143
250 Hz L	20 (10-40)	20 (10-40)	0,292
500 Hz D	20 (20-40)	20 (10-40)	0,212
500 Hz L	20 (10-40)	20 (10-40)	0,602
1000 Hz D	20 (20-40)	30 (20-40)	0,090
1000 Hz L	20 (20-40)	30 (20-40)	0,113
2000 Hz D	30 (20-60)	40 (20-70)	0,021
2000 Hz L	30 (20-60)	30 (20-60)	0,136
4000 Hz D	40 (20-60)	40 (20-80)	0,520
4000 Hz L	40 (20-70)	40 (20-60)	0,075
8000 Hz D	40 (20-70)	40 (20-90)	0,041
8000 Hz L	40 (20-70)	40 (20-90)	0,030

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, Hz=Herc, dB=decibel, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Mann-Whitney U testa (p<0,05)

Tabela 15. Uticaj regulisanosti glikemije kod obolelih od T2DM na apsolutne latence i intertalasne latence AEPMS

AEPMS latence	Oboleli od T2DM		p-vrednost
	HbA1c ≤ 7%	HbA1c > 7%	
	(n=40) Mean±SD(ms)	(n=40) Mean±SD(ms)	
I D	1,34±0,04	1,34±0,04	0,466
I L	1,34±0,04	1,34±0,04	0,781
III D	3,60±0,09	3,63±0,07	0,156
III L	3,61±0,08	3,61±0,08	0,775
V D	5,46±0,10	5,51±0,09	0,043
V L	5,47±0,09	5,50±0,09	0,115
I-III D	2,26±0,09	2,27±0,07	0,440
I-III L	2,26±0,07	2,26±0,07	0,914
III-V D	1,86±0,06	1,88±0,06	0,138
III-V L	1,86±0,05	1,88±0,06	0,106
I-V D	4,12±0,09	4,16±0,08	0,055
I-V L	4,12±0,07	4,16±0,07	0,056

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, AEPMS=Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, SD=Standardna devijacija, ms=msec, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Studentovog t - testa (p<0,05)

Tabela 16. Uticaj regulisanosti glikemije kod obolelih od T1DM na prag sluha

Frekvencija (Hz)	Oboleli od T1DM		p-vrednost
	HbA1c ≤ 7%	HbA1c >7%	
	(n=19)	(n=11)	
	Median (min-max) (dB)	Median (min-max) (dB)	
125 Hz D	20 (10-30)	20 (10-30)	0,184
125 Hz L	20 (10-30)	20 (10-30)	0,140
250 Hz D	20 (10-30)	30 (20-30)	0,079
250 Hz L	20 (10-30)	20 (10-30)	0,108
500 Hz D	20 (10-30)	20 (10-30)	0,071
500 Hz L	20 (10-30)	20 (10-30)	0,067
1000 Hz D	20 (10-40)	20 (20-40)	0,023
1000 Hz L	20 (10-30)	30 (10-40)	0,008
2000 Hz D	20 (10-40)	40 (20-40)	0,006
2000 Hz L	20 (10-30)	30 (20-40)	0,017
4000 Hz D	20 (10-40)	30 (20-40)	0,066
4000 Hz L	20 (10-30)	30 (20-40)	0,028
8000 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,114
8000 Hz L	20 (10-30)	20 (20-40)	0,094

T1DM=Tip 1 dijabetes melitus, Hz=Herc, dB=decibel, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Mann-Whitney U testa (p<0,05)

Tabela 17. Uticaj regulisanosti glikemije kod obolelih od T1DM na apsolutne latence i intertalasne latence AEPMS

AEPMS latence	Oboleli od T1DM		p-vrednost
	HbA1c ≤ 7%	HbA1c > 7%	
	(n=19) Mean±SD(ms)	(n=11) Mean±SD(ms)	
I D	1,29±0,05	1,32±0,05	0,105
I L	1,28±0,06	1,32±0,07	0,064
III D	3,49±0,12	3,57±0,08	0,062
III L	3,48±0,13	3,59±0,07	0,014
V D	5,36±0,10	5,48±0,11	0,006
V L	5,36±0,14	5,50±0,11	0,005
I-III D	2,20±0,11	2,25±0,10	0,204
I-III L	2,20±0,10	2,27±0,10	0,081
III-V D	1,87±0,07	1,91±0,06	0,128
III-V L	1,88±0,05	1,91±0,08	0,388
I-V D	4,08±0,10	4,17±0,14	0,053
I-V L	4,09±0,11	4,17±0,13	0,051

T1DM=Tip 1 dijabetes melitus, AEPMS=Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, SD=Standardna devijacija, ms=msec, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Studentovog t - testa (p<0,05)

4.4. ANALIZA HRONIČNIH KOMPLIKACIJA KOD OBOLELIH OD DIJABETESA NA FUNKCIJU SLUHA

4.4.1. Ispitivanje uticaja polineuropatije

U formiranim podgrupama u zavisnosti od prisustva polineuropatije kod pacijenata obolelih od T2DM primenom Mann-Whitney U testa ($p < 0,05$) nađen je statistički značajno povišen prag sluha (tabela 18) na desnom uvu na 2000 Hz ($p = 0,019$), na 4000 Hz ($p = 0,013$), na 8000 Hz ($p = 0,006$), takođe i na levom uvu na 4000 Hz ($p = 0,005$) i na 8000 Hz ($p < 0,001$).

Ispitivanjem AEPMS desnog i levog uva obolelih od T2DM u podgrupama u zavisnosti od prisustva polineuropatije uz primenu Studentovog t-testa je utvrđena signifikantno duža AL III talasa ($p = 0,022$) i AL V talasa ($p = 0,010$) desnog uva, kao i AL V talasa ($p = 0,042$) levog uva u podgrupi sa prisutnom polineuropatijom. Analizom rezultata ITL za desno i levo uvo u podgrupama obolelih od T2DM utvrđena je statistički signifikantna razlika samo kod ITL I-V intervala desnog uva ($p = 0,022$) u odnosu na podgrupu bez polineuropatije (tabela 19).

Polineuropatija kod pacijenata obolelih od T1DM (tabela 20) statistički značajno utiče na prag sluha na oba uva na frekvencama od 250 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz i 8000 Hz, a samo na desno uvo na 125 Hz i 500 Hz i samo na levo uvo na 1000 Hz ($p < 0,05$).

Ustanovljen je i efekat polineuropatije kod pacijenata obolelih od T1DM na AEPMS (tabela 21), što sve ukazuje na značaj audiološkog ispitivanja pacijenata. Statistički značajno su produžene obostrano AL V talasa i AL III talasa desnog uva, a takođe su produžene ITL I-V obostrano i ITL I-III na desno uvo ($p < 0,05$).

Tabela 18. Uticaj polineuropatije kod obolelih od T2DM na prag sluha

Frekvencija (Hz)	Oboleli od T2DM		p-vrednost
	Odsutne	Prisutne	
	(n=32) Median (min-max) (dB)	(n=48) Median (min-max) (dB)	
125 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,716
125 Hz L	20 (10-30)	20 (10-30)	0,752
250 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,303
250 Hz L	20 (10-40)	20 (10-40)	0,767
500 Hz D	20 (20-40)	20 (10-40)	0,337
500 Hz L	20 (10-40)	20 (10-40)	0,861
1000 Hz D	20 (20-40)	30 (20-40)	0,284
1000 Hz L	20 (20-40)	30 (20-40)	0,254
2000 Hz D	30 (20-70)	40 (20-60)	0,019
2000 Hz L	30 (20-60)	30 (20-60)	0,058
4000 Hz D	30 (20-80)	40 (20-70)	0,013
4000 Hz L	30 (20-60)	40 (20-70)	0,005
8000 Hz D	40 (20-90)	40 (20-80)	0,006
8000 Hz L	30 (20-70)	40 (20-80)	<0,001

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, Hz=Herc, dB=decibel, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Mann-Whitney U testa (p<0,05)

Tabela 19. Uticaj polineuropatije kod obolelih od T2DM na apsolutne latence i intertalasne latence AEPMS

AEPMS latence	Oboleli od T2DM		p-vrednost
	Odsutne (n=32)	Prisutne (n=48)	
	Mean±SD(ms)	Mean±SD(ms)	
I D	1,34±0,04	1,35±0,05	0,208
I L	1,33±0,04	1,35±0,04	0,125
III D	3,59±0,08	3,63±0,08	0,022
III L	3,59±0,10	3,63±0,08	0,123
V D	5,46±0,11	5,51±0,11	0,010
V L	5,47±0,09	5,50±0,08	0,042
I-III D	2,26±0,08	2,28±0,08	0,261
I-III L	2,26±0,07	2,27±0,07	0,583
III-V D	1,86±0,08	1,88±0,53	0,206
III-V L	1,86±0,07	1,89±0,06	0,284
I-V D	4,12±0,10	4,17±0,08	0,022
I-V L	4,13±0,09	4,16±0,07	0,058

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, AEPMS=Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, SD=Standardna devijacija, ms=msec, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Studentovog - testa ($p<0,05$)

Tabela 20. Uticaj polineuropatije kod obolelih od T1DM na prag sluha

Frekvencija (Hz)	Oboleli od T1DM		p-vrednost
	Odsutne	Prisutne	
	(n=14) Median (min-max) (dB)	(n=16) Median (min-max) (dB)	
125 Hz D	20 (10-20)	20 (10-30)	0,012
125 Hz L	20 (10-20)	20 (10-30)	0,070
250 Hz D	20 (10-20)	30 (20-30)	0,002
250 Hz L	20 (10-20)	20 (10-30)	0,008
500 Hz D	20 (10-20)	20 (10-30)	0,011
500 Hz L	20 (10-20)	20 (10-30)	0,060
1000 Hz D	20 (10-30)	20 (20-40)	0,062
1000 Hz L	20 (10-30)	20 (10-40)	0,023
2000 Hz D	20 (10-30)	30 (20-40)	0,002
2000 Hz L	20 (10-30)	30 (20-40)	0,004
4000 Hz D	20 (10-30)	30 (20-40)	0,001
4000 Hz L	20 (10-30)	30 (20-40)	0,003
8000 Hz D	20 (10-30)	30 (10-40)	0,012
8000 Hz L	20 (10-30)	30 (20-40)	0,005

T1DM=Tip 1 dijabetes melitus, Hz=Herc, dB=decibel, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Mann-Whitney U testa (p<0,05)

Tabela 21. Uticaj polineuropatije kod obolelih od T1DM na apsolutne latence i intertalasne latence AEPMS

AEPM latence	Oboleli od T1DM		p-vrednost
	Odsutne (n=14)	Prisutne (n=16)	
	Mean±SD(ms)	Mean±SD(ms)	
I D	1,30±0,04	1,30±0,05	0,871
I L	1,29±0,07	1,30±0,05	0,760
III D	3,47±0,11	3,56±0,11	0,041
III L	3,48±0,13	3,56±0,10	0,097
V D	5,35±0,09	5,45±0,13	0,028
V L	5,36±0,13	5,46±0,12	0,032
I-III D	2,18±0,10	2,26±0,10	0,030
I-III L	2,19±0,10	2,26±0,10	0,064
III-V D	1,88±0,07	1,89±0,06	0,769
III-V L	1,88±0,05	1,91±0,06	0,301
I-V D	4,05±0,09	4,15±0,13	0,022
I-V L	4,07±0,07	4,16±0,13	0,018

T1DM=Tip 1 dijabetes melitus, AEPMS=Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, SD=Standardna devijacija, ms=msec, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Studentovog t – testa (p<0,05)

4.4.2. Ispitivanje uticaja retinopatije

Kod obolelih od T2DM sa dijagnostikovanom retinopatijom (tabela 22) utvrđen je statistički signifikantno viši prag sluha na oba uva na 2000 Hz, 4000 Hz i 8000 Hz u odnosu na pacijente bez retinopatije ($p < 0,05$).

Uticaj retinopatije kod obolelih od T2DM ustanovljen je i na parametre AEPMS (tabela 23), statistički signifikantno je produžena AL V talasa desnog uva. Zapaža se i značajno produženje ITL III-V talasa na oba uva, ITL I-III samo na levo uvo, a na desno uvo ITL I-V ($p < 0,05$).

Retinopatija koja se javlja kao mikrovaskularna komplikacija dijabetesa korelira sa višim pragom sluha kod obolelih od T1DM (tabela 24). Utvrđen je statistički signifikantno viši prag sluha na oba uva na 2000 Hz, na levo uvo na 250 Hz i na desno uvo na 8000 Hz ($p < 0,05$).

AEPMS su ukazali na efekat retinopatije kod obolelih od T1DM (tabela 25) na apsolutne latence, statistički signifikantnim produženjem AL III talasa desnog uva, obostrano AL V talasa, ali i produženjem ITL I-V talasa levog uva ($p < 0,05$).

Tabela 22. Uticaj retinopatije kod obolelih od T2DM na prag sluha

Frekvencija (Hz)	Oboleli od T2DM		p-vrednost
	Odsutne	Prisutne	
	(n=51) Median (min-max) (dB)	(n=29) Median (min-max) (dB)	
125 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,528
125 Hz L	20 (10-30)	20 (10-30)	0,772
250 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,220
250 Hz L	20 (10-40)	20 (10-40)	0,820
500 Hz D	20 (20-40)	20 (10-40)	0,059
500 Hz L	20 (10-40)	20 (10-40)	0,677
1000 Hz D	20 (20-40)	30 (20-40)	0,073
1000 Hz L	20 (20-40)	30 (20-40)	0,698
2000 Hz D	30 (20-70)	40 (20-60)	0,002
2000 Hz L	30 (20-70)	40 (20-60)	0,005
4000 Hz D	40 (20-80)	40 (20-70)	<0,001
4000 Hz L	40 (20-80)	40 (20-70)	<0,001
8000 Hz D	40 (20-90)	40 (20-80)	0,001
8000 Hz L	40 (20-70)	40 (20-80)	0,030

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, Hz=Herc, dB=decibel, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Mann-Whitney U testa (p<0,05)

Tabela 23. Uticaj retinopatije kod obolelih od T2DM na apsolutne latence i intertalasne latence AEPMS

AEPMS latence	Oboleli od T2DM		p-vrednost
	Odsutna (n=51)	Prisutna (n=29)	
	Mean±SD(ms)	Mean±SD(ms)	
I D	1,34±0,05	1,35±0,05	0,632
I L	1,34±0,04	1,35±0,05	0,670
III D	3,60±0,09	3,61±0,08	0,108
III L	3,61±0,08	3,61±0,08	0,972
V D	5,47±0,11	5,53±0,09	0,014
V L	5,48±0,09	5,51±0,08	0,254
I-III D	2,26±0,08	2,29±0,08	0,977
I-III L	2,27±0,07	2,27±0,07	0,036
III-V D	1,87±0,07	1,89±0,05	0,036
III-V L	1,86±0,05	1,90±0,05	0,005
I-V D	4,13±0,09	4,18±0,08	0,008
I-V L	4,14±0,08	4,17±0,07	0,099

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, AEPMS=Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, SD=Standardna devijacija, ms=msec, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Studentovog t - testa ($p<0,05$)

Tabela 24. Uticaj retinopatije kod obolelih od T1DM na prag sluha

Frekvencija (Hz)	Oboleli od T1DM		p-vrednost
	Odsutna	Prisutna	
	(n=21) Median (min-max) (dB)	(n=9) Median (min-max) (dB)	
125 Hz D	20 (10-30)	20 (20-30)	0,200
125 Hz L	20 (10-20)	20 (20-30)	0,109
250 Hz D	20 (10-20)	30 (20-30)	0,065
250 Hz L	20 (10-20)	20 (20-30)	0,021
500 Hz D	20 (10-20)	20 (20-30)	0,245
500 Hz L	20 (10-20)	20 (20-30)	0,065
1000 Hz D	20 (10-40)	20 (20-40)	0,357
1000 Hz L	20 (10-30)	20 (20-40)	0,090
2000 Hz D	20 (10-40)	35 (20-40)	0,022
2000 Hz L	20 (10-30)	30 (20-40)	0,034
4000 Hz D	20 (10-40)	30 (20-40)	0,091
4000 Hz L	20 (10-30)	30 (20-40)	0,067
8000 Hz D	20 (10-40)	25 (10-40)	0,123
8000 Hz L	20 (10-30)	25 (20-40)	0,028

T1DM=Tip 1 dijabetes melitus, Hz=Herc, dB=decibel, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Mann-Whitney U testa (p<0,05)

Tabela 25. Uticaj retinopatije kod obolelih od T1DM na apsolutne latence i intertalasne latence AEPMS

AEPM latence	Oboleli od T1DM		p-vrednost
	Odsutna (n=21)	Prisutna (n=9)	
	Mean±SD(ms)	Mean±SD(ms)	
I D	1,30±0,04	1,32±0,06	0,263
I L	1,29±0,07	1,31±0,07	0,292
III D	3,49±0,12	3,58±0,09	0,036
III L	3,49±0,13	3,58±0,07	0,060
V D	5,36±0,11	5,48±0,11	0,018
V L	5,37±0,13	5,49±0,10	0,014
I-III D	2,19±0,11	2,26±0,10	0,102
I-III L	2,20±0,10	2,27±0,09	0,098
III-V D	1,87±0,07	1,88±0,07	0,669
III-V L	1,88±0,07	1,91±0,07	0,224
I-V D	4,08±0,12	4,16±0,12	0,087
I-V L	4,09±0,11	4,18±0,12	0,039

T1DM=Tip 1 dijabetes melitus, AEPMS=Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, SD=Standardna devijacija, ms=msec, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Studentovog t - testa (p<0,05)

4.4.3. Ispitivanje uticaja makrovaskularnih komplikacija

Oboleli od T2DM sa prisutnom makrovaskularnom komplikacijom, odnosno infarktom miokarda (tabela 26), imali su statistički signifikantno viši prag sluha na oba uva na frekvencama 4000 Hz i 8000 Hz, a samo na desno uvo na 2000 Hz ($p < 0,05$).

Makrovaskularna komplikacija, odnosno infarkt miokarda kod obolelih od T2DM (tabela 27) imao je pozitivnu korelaciju koja je bila statistički signifikantna sa produženjem AL III na levo uvo, AL V talasa obostrano i produženjem ITL I-V intervala AEPMS na desno uvo ($p < 0,05$).

Kod obolelih od T1DM nije dijagnostikovao infarkt miokarda, zbog čega nije bilo moguće sagledati njihov efekat na slušnu funkciju pacijenta.

Tabela 26. Uticaj infarkta miokarda kod obolelih od T2DM na prag sluha

Frekvencija (Hz)	Oboleli od T2DM		p-vrednost
	Bez infarkta	Prisutan infarkt	
	(n=67) Median (min-max) (dB)	(n=13) Median (min-max) (dB)	
125 Hz D	20 (10-30)	20 (10-40)	0,716
125 Hz L	20 (10-30)	20 (20-30)	0,752
250 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,303
250 Hz L	20 (10-40)	20 (20-40)	0,767
500 Hz D	20 (10-40)	20 (10-40)	0,337
500 Hz L	20 (10-40)	20 (10-40)	0,861
1000 Hz D	20 (20-40)	30 (20-40)	0,284
1000 Hz L	20 (20-40)	30 (20-40)	0,254
2000 Hz D	30 (20-60)	40 (20-70)	0,019
2000 Hz L	30 (20-50)	40 (20-60)	0,058
4000 Hz D	30 (20-70)	40 (20-80)	0,013
4000 Hz L	30 (20-60)	40 (20-70)	0,005
8000 Hz D	40 (20-80)	50 (20-90)	0,006
8000 Hz L	40 (20-80)	40 (20-80)	<0,001

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, Hz=Herc, dB=decibel, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Mann-Whitney U testa (p<0,05)

Tabela 27. Uticaj infarkta miokarda kod obolelih od T2DM na apsolutne latence i intertalasne latence AEPMS

AEPMS latence	Oboleli od T2DM		p-vrednost
	Bez infarkta (n=67)	Prisutan infarkt (n=13)	
	Mean±SD(ms)	Mean±SD(ms)	
I D	1,34±0,05	1,35±0,05	0,236
I L	1,34±0,04	1,34±0,05	0,194
III D	3,61±0,08	3,64±0,08	0,077
III L	3,61±0,09	3,63±0,07	0,008
V D	5,48±0,10	5,55±0,10	0,018
V L	5,48±0,10	5,53±0,08	0,049
I-III D	2,27±0,08	2,29±0,08	0,329
I-III L	2,26±0,07	2,28±0,06	0,376
III-V D	1,87±0,06	1,91±0,09	0,154
III-V L	1,87±0,06	1,90±0,08	0,374
I-V D	4,14±0,08	4,20±0,10	0,049
I-V L	4,14±0,09	4,19±0,08	0,085

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, AEPMS=Auditivni evocirani potencijali moždanog stabla, SD=Standardna devijacija, ms=msec, R=Desno uvo, L=Levo uvo, p=vrednost Studentovog t - testa (p<0,05)

4.5. ANALIZA FUNKCIJE RAVNOTEŽE KOD OBOLELIH OD DIJABETESA

Rezultati kaloričnog testa su prikazani u tabeli 28 i tabeli 29. Kod obolelih od T2DM dva pacijenta su imala obostrano registrovanu hiporefleksiju, a kod jednog pacijenta je registrovana obostrano hiperrefleksija labirinta.

Utvrđena je statistički signifikantna vestibularna disfunkcija kod pacijenata obolelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika χ^2 testom, $p=0,047$ (tabele 30).

Tabela 28. Komparacija rezultata kaloričnog testa kontrole i grupe obolelih od T2DM

Nalaz	Kontrolna grupa (n=50)	Oboleli od T2DM (n=80)
Uredan nalaz D	50	77 (96,25%)
Arefleksija D	0	0 (0,00%)
Hiporefleksija D	0	2 (2,50%)
Hiperrefleksija D	0	1 (1,25%)
Uredan nalaz L	50	74 (92,50%)
Arefleksija L	0	0 (0,00%)
Hiporefleksija L	0	4 (5,00%)
Hiperrefleksija L	0	2 (2,50%)

T2DM=Tip 2 dijabetes melitus, R=Desno uvo, L=Levo uvo,

Nije utvrđena statistički signifikantna vestibularna disfunkcija kod pacijenata obolelih od T1DM u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika χ^2 testa, $p=0,313$ (tabela 31).

Tabela 29. Komparacija rezultata kaloričnog testa kontrolne grupe i grupe obolelih od T1DM

Nalaz	Kontrolna grupa (n=30)	Oboleli od T1DM (n=30)
Uredan nalaz D	30 (100%)	29 (96,67%)
Arefleksija D	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Hiporefleksija D	0 (0,00%)	1 (3,33%)
Hiperrefleksija D	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Uredan nalaz L	30 (100%)	30 (100,00%)
Arefleksija L	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Hiporefleksija L	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Hiperrefleksija L	0 (0,00%)	0 (0,00%)

T1DM= Tip 1 dijabetes melitus, R=Desno uvo, L=Levo uvo

Tabela 30. Komparacija vestibularne disfunkcije kontrolne grupe i grupe obolelih od T2DM

Nalaz	Kontrolna grupa (n=50)	Oboleli od T2DM (n=80)	p-vrednost
Uredan nalaz	50	74 (92,50%)	
Disfunkcija	0	6 (7,50%)	0,047

p=vrednost χ^2 - testa ($p<0,05$)

Tabela 31. Komparacija vestibularne disfunkcije kontrolne grupe i grupe obolelih od T1DM

Nalaz	Kontrolna grupa (n=30)	Oboleli od T1DM (n=30)	p-vrednost
Uredan nalaz	30	29 (96,67%)	
Disfunkcija	0	1 (3,33%)	0,313

p=vrednost χ^2 - testa ($p<0,05$)

5. DISKUSIJA

U svetu je broj obolelih od dijabetesa sve veći, kao i sve veća učestalost hroničnih komplikacija, zbog čega ova sistemska bolest postaje javni zdravstveni problem. Primena preventivnih mera, blagovremena dijagnoza, dobra regulisanost glikemije, kao i kvalitetna zdravstvena zaštita obolelih omogućavaju smanjenje hroničnih komplikacija i poboljšanje kvaliteta života obolelih. Zbog prisutnih neubedljivih znakova kliničke simptomatologije kod obolelih od T2DM često dolazi do postavljanja dijagnoze kada su već prisutne komplikacije. Hronične komplikacije, kao i sama bolest, značajno utiču na kvalitet života obolelih, radnu sposobnost, ali i mortalitet (Lalić i sar. 2012; ADA 2016).

Zastupljenost obolelih od T1DM znatno je manja nego obolelih od T2DM, ali je to veoma bitno hronično oboljenje koje počinje u detinjstvu gde je insulin uključen u terapiju od samog početka bolesti. Najveća incidenca dijagnostikovanog T1DM je u pubertetu. Podaci iz literature ipak ukazuju da raste i učestalost T2DM kod dece i adolescenata, i to zbog gojaznosti i loših životnih navika (ADA 2016).

U našoj studiji prosečna starost pacijenata sa T2DM je bila $52,60 \pm 6,36$ godina, a kod obolelih od T1DM $29,37 \pm 7$ godina. Ovi rezultati su očekivani pošto se T2DM javlja češće u populaciji srednje životne dobi. Zbog razlike u prosečnoj starosti između grupa obolelih, formirane su i dve kontrolne grupe, kako godine života ne bi uticale na rezultate funkcije sluha i ravnoteže.

Utvrđili smo statističku značajnu razlika između koncentracije triglicerida kod obolelih od T2DM i kontrolne grupe, što je u skladu sa podacima iz literature da se kod njih češće javljaju makrovaskularne komplikacije nego kod T1DM (Cade i sar.2008; Chawla i sar. 2016).

Evidentirana je i statistički značajna razlika u vrednostima holesterola, uree i kreatinina između kontrolne grupe ispitanika i obolelih od dijabetesa T1DM i T2DM.

Od makrovaskularnih komplikacija analizirali smo efekat infarkta miokarda, koji je kod obolelih od T2DM utvrđen u 16,25%. Najzastupljenija hronična komplikacija je bila polineuropatija, a zatim retinopatija u oba oblika dijabetesa. Ovo ukazuje na bitnu ulogu redovne kontrole i na značaj adekvatne zdravstvene zaštite.

Etiopatogenetski mehanizmi koji mogu da dovedu do oštećenja funkcije sluha i ravnoteže kod obolelih od dijabetesa mogu biti mikrovaskularni, neuropatski ili posledica metaboličkih komplikacija usled dejstva slobodnih radikala (*Lisovska i sar. 2001; Maja i sar. 2005*).

5.1. DIJABETES MELITUS TIP 2

Naši rezultati ukazuju da je prag sluha na svim frekvencama viši kod obolelih od T2DM u poređenju sa kontrolnom grupom, sa statističkim značajem na frekvencijama 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz i 8000 Hz, što je u skladu sa ispitivanjima drugih autora (*Panchu i sar. 2009; Bainbridge i sar. 2011; Konrad Martin i sar. 2010*).

Neki autori navode da kod obolelih od T2DM dolazi do postepenog, progresivnog, bilateralnog sensorineuralnog oštećenja sluha, posebno na visokim frekvencama (*Ren i sar. 2009; Bainbridge i sar. 2011; Vesperini i sar. 2011; Rajendran i sar. 2011; Misra i sar. 2013; Akinpelu i sar. 2016*), dok druge studije evidentiraju sensorineuralno oštećenje sluha na niskim frekvencama (*Frisina i sar. 2006*). *Karalapidi i sar. (2003)* su utvrdili korelaciju između stepena sensorineuralnog oštećenja sluha i progresije dijabetesa.

Studije koje su proučavale hronične nezarazne bolesti u starijem životnom dobu, ukazuju da oštećenje sluha predstavlja jedno od tri najčešća hronična oboljenja u tom životnom dobu, kao i T2DM (*Cheng i sar. 2009*). *Horikawa i sar. (2012)* dolaze do zaključka da je posle 60. godine uticaj dijabetesa na oštećenje sluha od manjeg statističkog značaja.

Lin i sar. (2011) su utvrdili da je oštećenje sluha kod obolelih od T2DM faktor rizika za pojavu demencije i Alchajmerove bolesti, odnosno da isti neuropatološki proces prouzrokuje sensorineuralno oštećenje sluha, progresivno kognitivno oštećenje, kao i Alchajmerovu bolest. Sve ovo ukazuje na značaj prevencije, rane dijagnoze i terapije sensorineuralnog oštećenja sluha kod obolelih od T2DM, čime bi se poboljšao kvalitet života obolelih, koji je i onako smanjen zbog prisustva drugih komplikacija ove bolesti.

Dijabetes utiče na funkciju centralnog i perifernog nervnog sistema, pri čemu se češće javljaju klinički simptomi periferne neuropatije. Auditivnim evociranim potencijalima mogu se utvrditi disfunkcije perifernog i centralnog dela auditivnog puta (*Sharma i sar. 2000*).

Analizom apsolutnih latenci kao i intertalasnih latenci AEPMS obolelih od T2DM utvrdili smo statistički značajnu razliku AL I, AL III i AL V talasa, kao i ITL I-V talasa usled uticaja produženih ITL I-III kod obolelih od T2DM, a u poređenju sa kontrolnom grupom.

Moghaddam i sar. (2011) i *Takkar i sar. (2014)* nisu našli razliku ni u jednom parametru AEPMS obolelih od T2DM u odnosu na rezultate zdravih ispitanika. *Durmus i sar. (2004)* i *Forogh i sar. (2014)*, nalaze statistički značajno produženje AL I, AL III i AL V talasa kod obolelih od T2DM u poređenju sa kontrolnom grupom, a *Al-Azzawi i sar. (2003)*, *Talebi i sar. (2008)* evidentiraju produženje AL III i AL V talasa. Usled produženih AL III i AL V talasa kod obolelih od T2DM, može se utvrditi disfunkcija auditivnih puteva centralnog nervnog sistema, što može biti pokazatelj rane, centralne dijabetesne neuropatije (*Ren i sar. 2009; Konrad-Martin i sar. 2015*).

U većini istraživanja autori su utvrdili statistički značajno produženje AL V talasa i ITL I-V kod obolelih od T2DM u poređenju sa kontrolnom grupom (*Ren i sar. 2009; Vesperini i sar. 2011; Habib i sar 2011; Konrad-Martin i sar 2015; Baweja i sar. 2016*).

Do produženja ITL I-V talasa kod obolelih od dijabetesa može nastati usled uticaja produženja ITL I-III talasa (*Dolu i sar. 2003; Toth i sar. 2003; Gupta i sar. 2010; Forogh i sar. 2013*), ili produženjem ITL III-V (*Al-Azzawi i sar. 2004; Diaz de Leon Morales i sar. 2005; Talebi i sar. 2008; Gupta i sar. 2010; Forogh i sar. 2013*), kao i produženjem ITL I-III i ITL III-V talasa (*Toth i sar. 2003; Dolu i sar. 2003*). Produženje AL III i AL V talasa, kao i ITL I-III, ITL III-V i ITL I-V kod obolelih od T2DM ukazuje na disfunkciju moždanog stabla, čak i kod subkliničkog oštećenja sluha.

U našem istraživanju utvrdili smo statistički signifikantanu razliku u odsustvu TEOAE desnog i levog uva u grupi obolelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu.

Erdem i sar. (2003) utvrdili su subkliničku auditivnu disfunkciju u vidu redukcije amplitude DOAE na 4000 Hz kod obolelih od T2DM.

Bayındır i sar. (2010) nisu utvrdili uticaj metaboličke regulisanosti T2DM na DOAE i TEOAE. *Agarwal i sar. (2013)*, su evidentirali odsustvo TEOAE kod 30% pacijenata sa T2DM. Redukciju amplitude DOAE i TEOAE kod obolelih od dijabetesa na svim frekvencama utvrdili su i drugi autori (*Erdem i sar.2003; Vesperini i sar. 2011; Rajendran i sar. 2011*). Dijabetes može uticati na smanjenje funkcije spoljašnjih slušnih ćelija, a prisustvo TEOAE u korelaciji je sa stepenom oštećenja sluha (*Agarwal i sar. 2013*).

Neka ispitivanja su utvrdila da je trajanje dijabetesa duže od 10 godina faktor rizika za pojavu oštećenja sluha kod obolelih (*Kakrapudi i sar. 2003; Maia i sar. 2005; Horikawa i sar. 2012*), dok druge studije nisu evidentirale tu korelaciju (*Dalton i sar. 1998; Ren i sar. 2009; Rajendran i sar. 2011; Shen i sar. 2014*). U našem istraživanju nismo utvrdili statistički signifikantni uticaj trajanja dijabetesa na prag sluha kod obolelih, niti na rezultate AEPMS. Razlog može biti taj što se sa dijagnozom T2DM kasni, odnosno bolest se dijagnostikuje kada su se već javile komplikacije, ili zbog uticaja komorbiditeta. Mnogi autori negiraju uticaj trajanja dijabetesa na rezultate AEPMS (*Bayazit i sar. 2000; Baweja i sar. 2013; Forogh i sar. 2013*).

Utvrđili smo da je kod pacijenata obolelih od T2DM sa loše regulisanom glikemijom (HbA1c >7%) prag sluha statistički značajno viši na oba uva na frekvenci 8000 Hz i na frekvenci 2000 Hz na desno uvo u odnosu na pacijente sa dobro regulisanom glikemijom. Naši rezultati su u skladu sa ispitivanjima drugih autora (*Frisina i sar. 2001; Panchu i sar. 2009; Horikawa i sar. 2012*). Evidentirali smo i statistički signifikantnu razliku u AL V talasa desnog uva između T2DM podgrupa sa dobro i loše regulisanom glikemijom. Vrednost HbA1c predstavlja prosečnu kontrolu glukoze u prethodna 2-3 meseca, ovakvi rezultati mogu se objasniti kumulativnim efektom neenzimske glikozilacije i njenog dejstva na unutrašnje uvo (*Panchu i sar. 2009*). Neke studije na eksperimentalnim modelima utvrdile su promene na spoljašnjim slušnim ćelijama usled dejstva hiperglikemije (*Lee i sar. 2008*). Pojedini autori nisu utvrdili korelaciju između regulisanosti glikemije kod T2DM i oštećenja sluha (*Dalton i sar. 1998; Kakrapudi i sar. 2003; Bainbridge i sar. 2011; Rajendran i sar. 2011; Shen i sar. 2014*), kao i na rezultate AEPMS (*Talebi i sar. 2008*).

Hronične komplikacije dijabetesa takođe utiču na slušnu funkciju obolelih od dijabetesa. Kod obolelih od T2DM kod kojih je bila prisutna dijabetesna polineuropatija utvrđen je signifikantno viši prag sluha obostrano na frekvencama 4000 Hz i 8000 Hz, kao i na 2000 Hz na desno uvo. Registrovane su i promene u parametrima AEPMS produženjem AL V talasa obostrano, AL III talasa na levo uvo i ITL I-V na desno uvo u odnosu na obolele kod kojih nije dijagnostikovana polineuropatija.

U našoj studiji kod obolelih od T2DM sa dijabetesnom retinopatijom prag sluha je statistički značajno viši obostrano na frekvencama preko 2000 Hz, što može biti klinički dokaz mikrovaskularnih promena koje mogu da nastanu i na krvnim sudovima unutrašnjeg uva. Uticaj dijabetesne retinopatije na AEPMS kod obolelih od T2DM evidentiran je u

produženju AL V talasa na desno uvo, ITL III-V obostrano, kao i ITL I-III levog uva i ITL I-V desnog uva.

Sunkum i sar. (2013) i *Shen i sar. (2014)* kod obolelih od T2DM ističu uticaj mikrovaskularnih komplikacija na oštećenje sluha. Drugi autori su takođe utvrdili produženje latenci talasa AEPMS kod obolelih od T2DM kod kojih su se razvile mikrovaskularne komplikacije (*Bayazit i sar. 2000; Durmus i sar. 2004*) i periferna neuropatija (*Bayazit i sar. 2000; Forogh i sar. 2013*).

Prisustvo infarkta miokarda kod obolelih od T2DM uticao je na slušnu funkciju u odnosu na pacijente kod kojih nije registrovana ova makrovaskularna komplikacija. Utvrđeni su statistički signifikantno viši pragovi sluha na oba uva na frekvencama 4000 Hz i 8000 Hz, a samo na desno uvo na 2000 Hz, ali i promene parametra AEPMS produženjem AL III na levo uvo, AL V talasa obostrano, kao i produženjem ITL I-V na desno uvo.

U literaturi nisu evidentirani rezultati drugih autora o uticaju makrovaskularnih komplikacija dijabetes melitusa na slušnu funkciju, ali se u studijama ističe uticaj hipertenzije, hiperlipoproteinemije u komorbiditetu sa T2DM (*Dabrowski i sar. 2013*), a koji mogu biti faktori rizika za razvoj infarkta miokarda.

U našoj studiji utvrdili smo da je vestibularna disfunkcija kod obolelih od T2DM prisutna, ali je ona znatno manje zastupljena u odnosu na ispitivanja drugih autora (*Li i sar. 2008; Kim i sar. 2012; Chavez- Delgrado i sar. 2012; Walley i sar. 2014*). Ovakve naše rezultate možemo objasniti i primenom samo jedne najjednostavnije dijagnostičke metode.

5.2. DIJABETES MELITUS TIP 1

Kod pacijenata sa T1DM postoje određene razlike u stepenu oštećenja kohleo-vestibularne funkcije u odnosu na T2DM.

U našoj studiji utvrdili smo da je prag sluha na oba uva na svim frekvencama statistički značajno viši kod obolelih od T1DM u odnosu na kontrolnu grupu.

Podaci iz literature ukazuju da je oštećenje sluha utvrđeno tonalnom audiometrijom kod obolelih od T1DM različito zastupljeno (*Lisowska i sar. 2001; Maia i sar. 2005*). Neka istraživanja ističu sensorineuralno oštećenje sluha na visokim frekvencama (*Sunkum i sar.*

2013; Botelho i sar. 2014; Hou i sar. 2016). Opisana je i akutna naglupost kao rana komplikacija kod obolelih od T1DM (Gawron i sar. 2002).

Često se radi o subkliničkom oštećenju sluha koje ukazuje na kohlearnu disfunkciju. U mnogim radovima utvrđen je viši prag sluha kod obolelih od T1DM na svim ispitanim frekvencama od 250 Hz do 8000 Hz (Ferrer i sar. 1991; Okhovat i sar. 2011; Lasagini i sar. 2016). Dok su druge studije utvrdile viši prag sluha na visokim frekvencama (Abd El Dayem i sar. 2005; Dabrowski i sar. 2011; Botelho i sar. 2014), na srednjim frekvencama (Celik i sar. 1996; Elamin i sar. 2005) i niskim frekvencama (Cullen i sar. 1993).

U našoj studiji utvrdili smo statistički značajnu razliku u odsustvu TEOAE desnog i levog uva u grupi obolelih od T1DM u odnosu na kontrolnu grupu.

Botelho i sar. (2014) su takođe evidentirali odsustvo TEOAE kod obolelih od T1DM, ali su istakli značaj primene DPOAE u ispitivanju kohlearne disfunkcije. AlDajani i sar. (2015) ističu samo redukciju amplitude DPOAE na frekvenci od 1 000 Hz, a Dabrowski i sar. (2011) redukciju amplitude TEOAE kod obolelih od T1DM.

Analizom rezultata AEPMS kod obolelih od T1DM našli smo obostrano produženje AL III talasa, AL V talasa, ITL I-V, kao i ITL I-III talasa na levo uvo u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.

Različita su saopštenja autora o uticaja T1DM na produženje latence AEPMS, koje ukazuju na ranu disfunkciju auditivnog puta. U mnogim studijama je utvrđeno statistički značajno produženje AL I, AL III i AL V talasa kod obolelih od T1DM u odnosu na kontrolnu grupu (Di Leo i sar. 1997; Ottaviani i sar. 2002; Toth i sar. 2003; Al Azzawi i sar. 2004; Lasagni i sar. 2016; Radwan i sar. 2016). Varkony i sar.(2002), Teng i sar.(2016) su evidentirali produženje AL III i AL V talasa, dok je u nekim istraživanjima zapaženo produženje AL V talasa (Bayazit i sar. 2000; Virtaniemi i sar. 1993; Rancei sar. 2016; Dąbrowski i sar. 2011; Hou i sar. 2015). Lisowska i sar. (2002) su evidentirali produženje AL I talasa.

Produženje ITL I-V je utvrđeno u većini studija koje su ispitivale uticaj T1DM na rezultate AEPMS (Virtaniemi i sar. 1993; Lisowska i sar. 2002; Rancei sar. 2016; Dąbrowski i sar. 2011; Hou i sar. 2015; Teng i sar. 2016; Rancei sar. 2016). Pessin i sar. (2008), Teng i sar. (2016) i Al Azzawi i sar. (2004) su u svojim ispitivanjima utvrdili produženost ITL I-III, dok su Toth i sar. (2003), Al Azzawi i sar. (2004) i Obrebowski i sar. (1999) utvrdili produženje ITL III-V.

Naši rezultati ukazuju da trajanja T1DM duže od 10 godina, utiče na prag sluha kod obolelih na svim ispitanim frekvencama osim na 500 Hz na levom uvu i na obostrano produženje AL III, AL V talasa, kao i na ITL I-V talasa AEPMS.

Mnoge studije ukazuju na značaj dužine trajanja T1DM na senzorneuralno oštećenje sluha kod obolelih (*Passini i sar. 2008; Sunkum i sar. 2013; Okhovat i sar. 2011; Sasso i sar. 1999*). Utvrđen je i uticaj trajanja dijabetesa na prag sluha na ispitivanim frekvencama (*Virtaniemi i sar. 1993; Elamin i sar. 2005; Ferrer i sar. 1991; Pudar i sar. 2010*), ali u radovima *Botelho i sar. (2014)* i *Abd El Dayem i sar. (2014)* nije evidentirana ta korelacija.

Podaci iz literature takođe ukazuju da trajanje T1DM utiče i na latence AEPMS (*Virtaniemi J i sar. 1993; Al Azzawel i sar. 2004; Radwan i sar. 2016*), dok *Durmus i sar. (2004)* i *Abd El Dayem i sar. (2004)* nisu utvrdili tu korelaciju. *Radwan i sar. (2016)* su zapazili da duže trajanje T1DM dovodi do statistički signifikantnog produženja apsolutnih latenci AEPMS, *Acar i sar. (2012)* su utvrdili samo produženje AL I talasa, dok su *Al Azzawel i sar. (2004)* našli produženje AL V talasa i ITL I-V talasa.

Naši rezultati ukazuju da loše regulisana glikemija ($HbA1c > 7\%$) kod obolelih od T1DM utiče na prag sluha obostrano na 1000 Hz, 2000 Hz i na 4000Hz na levo uvo, što je u skladu sa saopštenjima drugih autora (*Elamin i sar. 2005; Okhovat i sar. 2011; Botelho i sar. 2014*), dok *Ferre i sar. (1991)* negiraju taj uticaj. U radovima *Pessini i sar. (2008)*, *Okhovat i sar. (2011)*, *Sunkum i sar. (2013)*, *Hou i sar. (2015)*, utvrđena je pozitivna korelacija između loše regulisanosti glikemije i senzorneuralnog oštećenja sluha.

Utvrđili smo i statistički signifikantno dužu AL V talasa na oba uva i AL III talasa na levo uvo kod pacijenata sa loše regulisanom glikemijom.

Podaci iz literature takođe ukazuju da loše regulisana glikemija utiče na parametre AEPMS (*Hou i sar. 2015; Radwan i sar. 2016*), dok *Durmus i sar. (2004)* nisu utvrdili taj uticaj na latence AEPMS u oba oblika dijabetesa.

Kod obolelih od T1DM sa prisutnom polineuropatijom utvrdili smo da je statistički signifikantno prag sluha viši na oba uva na frekvencama 250 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz i 8000 Hz, samo na desno na 125 Hz i 500 Hz, a na 1000 Hz na levo uvo. Rezultati AEPMS kod postojanja polineuropatije pokazuju značajno obostrano produžene AL V talasa i ITL I-V, dok samo sa desne strane AL III talasa i ITL I-III talasa. *Sasso i sar. (1999)* i *Pudar (2006)* su takođe utvrdili uticaj polineuropatije na senzorneuralno oštećenje sluha kod obolelih od T1DM. S druge strane u nekim studijama se negira uticaj polineuropatije na senzorneuralno

oštećenje sluha (*Ferrer i sar. 1991; Elamin i sar. 2005*). Značajno produženje AL I talasa (*Di Leo i sar. 1997*), ukazuje na zahvatanje promenama kohlearnog nerva dok se zapaža i disfunkcija auditivnog puta produženjem AL III talasa, AL I talasa, kao i ITL I-V uz prolongiranje ITL I-III (*Varkony i sar. 2002*).

Naši rezultati ukazuju da retinopatija kod obolelih od T1DM statistički signifikantno utiče na prag sluha na oba uva na 2000 Hz, na levo uvo na 250 Hz, a na desnom uvu na 8000 Hz. Utvrđene su promene parametra AEPMS produženjem AL V talasa obostrano, AL III talasa desne strane i ITL I-V talasa leve strane. Podaci iz literature takođe ukazuju na uticaj ove mikrovaskularne komplikacije na senzorneuralno oštećenje sluha (*Ferrer i sar.1999; Pudar 2006*). U studijama drugih autora je takođe utvrđeno produženje AL V talasa (*Virtaniemi i sar. 1993*), AL I talasa (*Lisowska i sar. 2002*) i ITL I-III (*Bayazit i sar. 2000*). Neophodna su dalja ispitivanja da bi se utvrdio uticaj mikrovaskularnih promena na kohlearno i retrokohlearno oštećenje sluha.

Analizom AEPMS kod obolelih od dijabetesa dolazimo do divergentnih rezultata, što može da govori o individualnoj reakciji pacijenta na dijabetes melitus, ali i na uticaj komorbiditeta.

U našoj studiji nije utvrđena statistički značajna vestibularna disfunkcija kod obolelih od T1DM koju smo zapazili kod obolelih od T2DM. Ovakvi rezultati se mogu objasniti većom zastupljenošću hipertenzije, dislipidemije i komorbiditeta kod T2DM, na šta ukazuju i drugi autori (*Chavez-Delgado i sar. 2011*), ali i primenjenom metodom.

Oboleli od dijabetesa imaju i visok rizik od pada i gubitka ravnoteže, a blagovremena dijagnoza vestibularne disfunkcije bi omogućila razvoj strategije smanjenja rizika od pada kod ovih pacijenata (*Agrawal i sar. 2013; D'Silva LJ i sar. 2015*).

Podaci iz literature ukazuju da dijabetes melitus povećava rizik za nastanak vestibularne disfunkcije. Utvrđena je takođe pozitivna korelacija između vestibularne disfunkcije i dužine trajanja dijabetesa, loše metaboličke kontrole bolesti i prisustva hroničnih komplikacija (periferne neuropatije ili retinopatije) (*Rigon i sar. 2007; Agrawal i sar. 2013; Ozel i sar.2014; D'Silva LJ i sar. 2015*)

6. ZAKLJUČAK

Kod obolelih od dijabetes melitusa tip 1 (**T1DM**) prag sluha je viši na svim frekvencama, TEOAE su statistički signifikantno odsutne, a AEPMS pokazuju duže apsolutne latence III i V talasa, kao i intertalasne latence I-V talasa u odnosu na kontrolnu grupu, što ukazuje i na retrokohlearno oštećenje sluha. Kod loše regulisane glikemije ($HbA1c > 7\%$) nastupa signifikantno oštećenje sluha na srednjim frekvencama i produženje apsolutne latence V talasa. Postoji statistički značajna korelacija između dužine trajanja bolesti i praga sluha na svim frekvencama i za apsolutne latence III i V talasa, kao i za intertalasne latence I-V talasa AEPMS. Kod prisustva polineuropatije i retinopatije, prag sluha je povišen, a apsolutne i inertalase latence AEPMS su značajno produžene. Nije utvrđena statistički signifikantna vestibularna disfunkcija kod obolelih od T1DM.

Kod obolelih od dijabetes melitusa tip 2 (**T2DM**) prag sluha je statistički značajno viši na frekvencama preko 1000 Hz, TEOAE su odsutne, a AEPMS pokazuju statistički značajnu razliku apsolutnih latenci I, III i V talasa, kao i intertalasnih latenci I-V talasa usled produženja intertalasne latence I-III talasa, što ukazuje i na retrokohlearno oštećenje sluha. U slučaju loše regulisane glikemije ($HbA1c > 7\%$) prag sluha je statistički značajno povišen u višim frekvencama, a apsolutne latence V talasa su produžene. Dužina trajanja dijabetesa nije se pokazala statistički značajnom. Prisustvo polineuropatije i retinopatije je uticalo na prag sluha, kao i na apsolutne i inertalase latence AEPMS. Usled makrovaskularnih komplikacija, odnosno infarkta miokarda, prag sluha je statistički signifikantno povišen na visokim frekvencama uz produženje apsolutnih latenci V talasa. Vestibularna disfunkcija je prisutna kod obolelih od T2DM.

Ovi rezultati ukazuju na opravdanost sprovođenja skrininga sluha i ispitivanja vestibularne funkcije kod obolelih od dijabetes melitusa, čime bi se utvrdila kohleo-vestibularna funkcija i integritet auditivnog i vestibularnog sistema, a time bi blagovremena prevencija kao i adekvatna terapija bile moguće.

7. LITERATURA

1. Abd El Dayem SM, Abd El Ghany SM, Beshr AE, Hassan AG, Attaya MS. Assessment of hearing in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:393-402.
2. Acar M, Ayçan Z, Acar B, Ertan U, Peltek HN, Karasen RM. Audiologic evaluation in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(5-6):503-8.
3. Agarwal A C, Pujary K, Ganapathy K, Balakrishnan R, Nayak D R, Hasan F. Pure tone audiometry and otoacoustic emissions for the assessment of hearing loss in diabetic patients. *Indian Journal of Otology.* 2013;19(1), 13.
4. Agrawal Y, Carey JP, Della Santina CC, Schubert MC, Minor LB. Diabetes, vestibular dysfunction, and falls: analyses from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Otol Neurotol.* 2010;31(9):1445-50.
5. Akinpelu O V, Mujica-Mota M, Daniel S J. Is type 2 diabetes mellitus associated with alterations in hearing? A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope.* 2014; 124(3):767-776.
6. AL Dajani N, ALkurdi A, ALMutair A, ALdraiwesh A, ALMazrou KA. Is type 1 diabetes mellitus a cause for subtle hearing loss in pediatric patients? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Aug;272(8):1867-71.
7. Aladağ I, Kurt S, Eyibilen A, Güven M, Erkorkmaz U. Early evaluation of auditory dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2008;18(4):203-10.
8. Al-Azzawi LM, Mirza KB. The usefulness of brainstem auditory evoked potential in early diagnosis of cranial neuropathy associated with diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2004;44:387-94.
9. Alborch MO, Morant VA, García CJ, Pérez DVB, Lorente R, Marco AJ. The study of oto- acoustic emissions in diabetes mellitus. *Acta Otorri- nolaringology.* 1998;49: 25-28.
10. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016 Jan;39 Suppl 1:13-22.

11. Asma A, Azmi MN, Mazita A, Marina MB, Salina H, Norlaila M. A Single blinded randomized controlled study of the effect of conventional oral hypoglycemic agents versus intensive short-term insulin therapy on pure tone audiometry in type II diabetes mellitus. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Apr;63(2):114-8.
12. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Risk factors for hearing impairment among US adults with diabetes National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1540-1545
13. Barker JM, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, Hoffenberg E, Nelson JC, Gottlieb PA, Rewers M, Eisenbarth GS. Autoantibody “subspecificity” in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care.* 2005;28(4):850-5.
14. Baweja P, Gupta S, Mittal S, Kumar A, Singh K D, Sharma R. Changes in brainstem auditory evoked potentials among North Indian females with Type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of endocrinology and metabolism.* 2013;17(6), 1018-1023.
15. Bayazıt Y, Bekir N, Güngör K, Kepekçi Y, Mumbuç S, Kanlıkama M. The predictive value of auditory brainstem responses for diabetic retinopathy. *Auris Nasus Larynx.* 2000;27(3):219-22.
16. Bayazit Y, Yilmaz M, Kepekçi Y, Mumbuç S, Kanlikama M. Use of the auditory brainstem response testing in the clinical evaluation of the patients with diabetes mellitus. *J Neurol Sci.* 2000;181:29-32.
17. Bayındır T, Erdem T, Uzer E, Toplu Y, Sarı R, Özturan O. Evaluation of the Auditory Effects in Controlled and Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus Using Otoacoustic Emissions. *Journal of Inonu University Medical Faculty.* 2010;17(4): 337-341.
18. Biurun O, Ferrer JP, Lorente J, De España R, Gomis R, Traserra J. Asymptomatic electronystagmographic abnormalities in patients with type I diabetes mellitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1991;53(6):335-8.
19. Botelho CT, Carvalho SA, Silva IN. Increased prevalence of early cochlear damage in young patients with type 1 diabetes detected by distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol.* 2014;53:402-408.
20. Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther.* 2008 Nov;88(11):1322-35.

21. Carrera Boada CA, Martínez-Moreno JM. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo "insulin resistance-secretion deficit". *Nutr Hosp*. 2013;28 Suppl 2:78-87.
22. Çayönü M, Çapraz M, Acar A, Altundağ A, Salihoğlu M. Hearing loss related with type 2 diabetes in an elderly population. *Journal of International Advanced Otology*. 2014;10(1):72-75.
23. Celik O, Yalçın S, Celebi H, Oztürk A. Hearing loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *Auris Nasus Larynx*. 1996;23:127-32.
24. Cernea S, Dobreanu M, Raz I. Prevention of type 1 diabetes: today and tomorrow. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(8):602-5
25. Chávez-Delgado ME, Vázquez-Granados I, Rosales-Cortés M, Velasco-Rodríguez V. Cochleovestibular dysfunction in patients with diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2012;63(2):93-101.
26. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*. 2016Jul-Aug;20(4):546-51.
27. Cheng YJ, Gregg EW, Saaddine JB, Imperatore G, Zhang X, Albright A L. Three decade change in the prevalence of hearing impairment and its association with diabetes in the United States. *Prev Med*. 2009;49(5):360-4.
28. Cohen HS, Kimball KT, Stewart MG. Benign paroxysmal positional vertigo and comorbid conditions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2004;66(1):11-5.
29. Couper J, Donaghue KC. Phases of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:13-16.
30. Cullen JR, Cinnamon MJ. Hearing loss in diabetics. *J Laryngol Otol*. 1993 Mar;107(3):179-82.
31. Dabrowski M, Mielnik-Niedzielska G and Nowakowski A. Involvement of the auditory organ in type 1 diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*. 2011;62(2):138-44.
32. Dabrowski M, Mielnik-Niedzielska G, Nowakowski A. Impact of different modifiable factors on hearing function in type 1 and type 2 diabetic subjects. A preliminary study. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(4):773-8.
33. Dalton DS, Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of NIDDM and hearing loss. *Diabetes Care*. 1998; 21(9):1540-4.
34. Das T, Kundu S, Mazumdar AK, Mukhopadhyay SC. Studies on central nervous system function in diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc*. 2001;99(2):84- 89.

35. De Stefano A, Dispenza F, Suarez H, Perez-Fernandez N, Manrique-Huarte R, Ban JH et al. A multicenter observational study on the role of comorbidities in the recurrent episodes of benign paroxysmal positional vertigo. *Auris Nasus Larynx*. 2014 Feb;41(1):31-6
36. Di Leo MA, Di Nardo W, Cercone S, Ciervo A, Lo Monaco M, Greco AV, Paludetti G, Ghirlanda G. Cochlear dysfunction in IDDM patients with subclinical peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 1997;20(5):824-8.
37. Di Nardo W, Ghirlanda G, Paludetti G, Cercone S, Saponara C, Del Ninno M, Di Girolamo S, Magnani P, Di Leo MA. Distortion-product otoacoustic emissions and selective sensorineural loss in IDDM. *Diabetes Care*. 1998;21:1317-1321.
38. Diaz de Leon-Morales LV, Jauregui-Renaud K, Garay-Sevilla ME, Hernandez-Prado J, Malacara-Hernandez JM. Auditory impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2005;36:507–510.
39. Dolu H, Ulas UH, Bolu E, Ozkardes A, Odabasi Z, Ozata M, et al. Evaluation of central neuropathy in type II diabetes mellitus by multimodal evoked potentials. *Acta Neurol Belg*. 2003;103:206–11.
40. Dorajoo R, Liu J, Boehm BO. Genetics of Type 2 Diabetes and Clinical Utility. *Genes (Basel)*. 2015 Jun 23;6(2):372-84.
41. 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 Mar;96(3):400-9.
42. Đurić S. Klinička neurofiziologija. Niš. Prosveta. 1990:87-118.
43. Durmus C, Yetiser S, Durmus O. Auditory brainstem evoked responses in insulin dependent (ID) and non insulin dependent (NID) diabetic subjects with normal hearing. *Int J Audiol*. 2004; 43:29-33.
44. Elamin A, Fadlallah M, Tuvemo T. Hearing loss in children with type 1 diabetes. *Indian Pediatr*. 2005;42:15-21.
45. Emam AA, Gad AM, Ahmed MM, Assal HS, Mousa SG. Quantitative assessment of posture stability using computerised dynamic posturography in type 2 diabetic patients with neuropathy and its relation to glycaemic control. *Singapore Med J*. 2009;50(6):614-8.
46. Erdem T, Ozturan O, Miman M C, Ozturk C, Karatas E. Exploration of the early auditory effects of hyperlipoproteinemia and diabetes mellitus using otoacoustic emissions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260:62-6.

47. Ferrer JP, Biurrun O, Lorente J, Conget JJ, de Espana R, Esmatjes E, Gomis R. Auditory function in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991;11(1):17-22.
48. Florez JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2003;4:257-291.
49. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Aug;18(4):248-51.
50. Forogh B, Zeinolabedini R, Akbari M, Mianehsaz E. Evaluation of hearing in middle-aged patients with diabetes mellitus type 2. *Journal of Biomedical Science and Engineering.* 2013; 6:16-19.
51. Frisina ST, Mapes F, Kim S, Frisina DR, Frisina RD. Characterization of hearing loss in aged type II diabetics. *Hear Res.* 2006; 211:103-113.
52. Fujita T, Yamashita D, Katsunuma S, Hasegawa S, Tanimoto H, Nibu KI. Increased inner ear susceptibility to noise injury in mice with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes.* 2012;61(11):2980-2986.
53. Fukushima H, Cureoglu S, Schachern PA, Kusunoki T, Oktay MF, Fukushima N, Paparella MM, Harada T. Cochlear changes in patients with type 1 diabetes mellitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Jul;133(1):100-6.
54. Fukushima H, Cureoglu S, Schachern PA, Paparella MM, Harada T, Oktay MF. Effects of type 2 diabetes mellitus on cochlear structure in humans. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(9): 934-938.
55. Gawron W, Pospiech L, Orendorz-Fraczkowska K, Noczynska A. Are there any disturbances in vestibular organ of children and young adults with Type I diabetes? *Diabetologia.* 2002 May;45(5):728-34.
56. Guideline 9C: Guidelines on short latency auditory evoked potentials. American Clinical Neurophysiological Society. 2008.
57. Gupta R, Mohd A, Hasan SA, Siddiqi SS. Type 2 diabetes mellitus and auditory brainstem responses – a hospital based study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2010;14:9-11.
58. Habib SS, Husain A, Omar SA, Al Drees AM. Brainstem auditory evoked potentials and electrocochleographic findings in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21:415-9.

59. Hao J, Fu X, Zhang C, Zhang X, Zhao S, Li Y. Early detection of hearing impairment in patients with diabetes mellitus with otoacoustic emission. A systematic review and meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2017 Feb;137(2):179-185.
60. Haralampijev K. Klinička neurootologija, Beograd. *Elit Medica*, 2007:113-226.
61. Hatzopoulos S, Grzanka A, Martini A et al. New Clinical Insights For Transiently Evoked Otoacoustic Emission Protocols. *Med Sci Monit* 2009;15(8):403-408.
62. Helgason T, Jonasson MR. Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet.* 1981;2(8249):716-20.
63. Hong BN, Kang TH. Distinction between auditory electrophysiological responses in type 1 and type 2 diabetic animal models. *Neurosci Lett.* 2014;566: 309-314.
64. Horikawa C, Kodama S, Tanaka S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Sone H. Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 98(1):51-58.
65. Hou Y, Xiao X, Ren J, Wang Y, Zhao F. Auditory impairment in young type 1 diabetics. *Arch Med Res.* 2015;46:539-545.
66. Huang CR, Lu CH, Chang HW, Tsai NW, Chang WN. Brainstem auditory evoked potentials study in patients with diabetes mellitus. *Acta Neurol Taiwan.* 2010; 19(1):33-40.
67. International Diabetes Federation 2015; *IDF Atlas. 7th ed. Morbidity and mortality.* <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-mortality>
68. Jordao AMD. Consideration sur un cas du diabete. *Union Medicale Paris;* 1857;11:446.
69. Kahn SE. The relative contribution of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2003;46(1):3-19.
70. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2003;24 (3):382-6.
71. Kamali B, Hajiabolhassan F, Fatahi J, Nasli Esfahani E, Sarrafzadeh J, Faghihzadeh S. Effects of diabetes mellitus type I with or without neuropathy on vestibular evoked myogenic potentials. *Acta Med Iran.* 2013;51(2):107-12.
72. Kamali B, Hajiabolhassan F, Fatahi J, Nasli Esfahani E, Sarrafzadeh J, Faghihzadeh S. Effects of diabetes mellitus type I with or without neuropathy on vestibular evoked myogenic potentials. *Acta Med Iran.* 2013Mar16;51(2):107-12.

73. Karabulut H, Karabulut I, Dagli M, Bayazit Y A at al. Evaluation of outer hair cell function and medial olivocochlear efferent system in patients with type II diabetes mellitus. *Turk J Med Sci.* 2014;44(1):150-156.
74. Kariya S, Cureoglu S, Fukushima H, Morita N, Baylan M Y, Maeda Y, Paparella M M. Comparing the cochlear spiral modiolar artery in type-1 and type-2 diabetes mellitus: a human temporal bone study. *Acta Med Okayama.* 2010;64(6):375-383.
75. Kaźmierczak H, Doroszevska G. Metabolic disorders in vertigo, tinnitus, and hearing loss. *Int Tinnitus J.* 2001;7 (1): 54-8
76. Kemp DT. Stimulated Acoustic Emissions From Within The Human Auditory System. *J Acoustic Soc Am.* 1978;64:1386-91.
77. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World J Diabetes.* 2015 Jun 25;6(6):850-67.
78. Kim MB, Zhang Y, Chang Y, Ryu S, Choi Y, Kwon MJ, Moon IJ, Deal JA, Lin FR, Guallar E, Chung EC, Hong SH³, Ban JH, Shin H, Cho J. Diabetes mellitus and the incidence of hearing loss: a cohort study. *Int J Epidemiol.* 2016 Nov 6.
79. Kim SK, Lee KJ, Hahm JR, Lee SM, Jung TS, Jung JH, Kim S, Kim DR, Ahn SK, Choi WH, Chung SI. Clinical significance of the presence of autonomic and vestibular dysfunction in diabetic patients with peripheral neuropathy. *Diabetes Metab J.* 2012 Feb;36(1):64-9.
80. Knip M. Should we screen for risk of type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2008;31:622-3.
81. Konrad-Martin D, Austin D F, Griest S, McMillan G P, McDermott D, Fausti S. Diabetes related changes in auditory brainstem responses. *Laryngoscope.* 2010;120:150–8.
82. Konrad-Martin D, Reavis KM, Austin D, Reed N, Gordon J, McDermott D, Dille MF. Hearing impairment in relation to severity of diabetes in a veteran cohort. *Ear Hear.* 2015; 36: 381-394.
83. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Gruters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child.* 2005;90(4):411-4.
84. Lalić N, Zamaklar M, Pudar G, R Kocić R, Antić S, Pešića M. i sar. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse DIABETES MELLITUS. Drugo izmenjeno i dopunjeno izdaje. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije. 2012.

85. Lammi N, Karvonen M, Tuomilehto J. Do microbes have a causal role in type 1 diabetes? *Med Sci Monit.* 2005;11(3):63-9.
86. Lasagni A, Giordano P, Lacilla M, Raviolo A1, Trento M, Camussi E, Grassi G, Charrier L, Cavallo F, Albera R, Porta M, Zanone MM. Cochlear, auditory brainstem responses in Type 1 diabetes: relationship with metabolic variables and diabetic complications. *Diabet Med.* 2016 Sep;33(9):1260-7.
87. Lee HS, Kim KR, Chung WH, Cho YS, Hong SH. Early sensorineural hearing loss in ob/ob mouse, an animal model of type 2 diabetes. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008; 1(4):211-216.
88. Lerman-Garber I, Cuevas-Ramos D, Valdés S, Enríquez L, Lobato M, Osornio M et al. Sensorineural hearing loss-a common finding in early-onset type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2012;18:549-557.
89. Li J, Zhang T, Shen J, Gong J, Wang H, Zhang J, Pang Y. The changes in vestibular function in patients with diabetes mellitus and its clinical significance. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2008 Jan;22(1):10-3.
90. Lie BA, Ronningen KS, Akselsen HE, Thorsby E, Undlien DE. Application and interpretation of transmission/disequilibrium tests: transmission of HLA-DQ haplotypes to unaffected siblings in 526 families with type 1 diabetes. *Am J Hum Genet.* 2000;66(2):740-3.
91. Lin F R , Metter E J , O'Brien R J , Resnick S M , Zonderman A B , Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol.* 2011; 68:214-220
92. Lisowska G, Namyslowski G, Morawski K, Strojek K. Cochlear dysfunction and diabetic microangiopathy. *Scandinavian Audiology.* 2001;30(1):199-203.
93. Lisowska G, Namyslowski G, Morawski K, Strojek K. Early identification of hearing impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. *Otol Neurotol.* 2001;22:316-320.
94. Lisowska G, Namyslowski G, Morawski K, Strojek K. Otoacoustic emissions and auditory brain stem responses in insulin dependent diabetic patients. *Otolaryngol Pol.* 2002;56(2):217-25.
95. Maia CA, Campos CA. Diabetes mellitus as etiological factor for hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005;71:208-214.
96. Malucelli DA, Malucelli FJ, Fonseca VR, Zeigeboim B, Ribas A, Trotta Fd, Silva TP. Hearing loss prevalence in patients with diabetes mellitus type 1. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012 Jun;78(3):105-15

97. Maslovara S i Butković Sodo S. Vukovar. Vestibularna rehabilitacija 2011:55-75
98. McQueen CT, Baxter A, Smith TL, Raynor E, Yoon SM, Prazma J, Pillsbury HC. Non-insulin-dependent diabetic microangiopathy in the inner ear. *J Laryngol Otol.* 1999;113(1):13-8.
99. Misra V, Agarwal CG, Bhatia N, Shukla GK. Sensorineural deafness in patients of type 2 diabetes mellitus in uttar pradesh: a pilot study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65:532-536.
100. Moghaddam Y J. Acoustic emissions from the inner ear and brain stem responses in type 2 diabetics. *Int J Gen Med.* 2011;4:871-874.
101. Myers SF, Ross MD, Jokelainen P et al. Morphological evidence of vestibular pathology in long-term experimental diabetes mellitus. I. Microvascular changes . *Acta Otolaryngol.* 1985;100:351-364.
102. Nakamura Y, Takahashi M, Kitaguti M, Imaoka H, Kono N, Tarui S. Abnormal brainstem evoked potentials in diabetes mellitus. Evoked potential testings and magnetic resonance imaging. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1991;31(4):243-9.
103. Obrebowski A, Pruszewicz A, Gawliński M, Swidziński P. Electrophysiological hearing examination in children and teenagers with insulin-dependent diabetes mellitus. *Otolaryngol Pol.* 1999;53(5):595-8.
104. Oh IH, Lee JH, Park DC, Kim M, Chung JH, Kim SH, Yeo SG. Hearing loss as a function of aging and diabetes mellitus: a cross sectional study. *PLoS One.* 2014 Dec 30;9(12):e116161
105. Okhovat SA, Moaddab MH, Okhovat SH, et al. Evaluation of hearing loss in juvenile insulin dependent patients with diabetes mellitus. *J Res Med Sci.* 2011;16:179-183.
106. Ottaviani F, Dozio N, Neglia CB, Riccio S, Scavini M. Absence of otoacoustic emissions in insulin-dependent diabetic patients: is there evidence for diabetic cochleopathy? *J Diabetes Complications.* 2002 Sep-Oct;16(5):338-43.
107. Ozel HE, Ozkiris M, Gencer ZK, Saydam L. Audiovestibular functions in noninsulin dependent diabetes mellitus. *Acta Otolaryngol.* 2014;134:51-57.
108. Panchu P. Auditory acuity in type 2 diabetes mellitus. *Int J Diab Dev Ctries.* 2009; 28:114-120.
109. Park MS, Park SW and Choi JH. Distortion product otoacoustic emissions in diabetics with normal hearing. *Scand Audiol Suppl.* 2001;30:148-115.

110. Parving A, Elberling C, Balle V, Parbo J, Dejgaard A, Parving HH. Hearing disorders in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Audiology*. 1990;29(3):113-21.
111. Paulraj MP, Subramaniam K, Yacob SB, Adom AHB, Hema CR. Auditory Evoked Potential Response and Hearing Loss: A Review. *The Open Biomedical Engineering Journal*. 2015;9:17-24.
112. Perez R, Freeman S, Cohen D, Sichel JY, Sohmer H. The differential vulnerability of the inner ear end-organs to several external factors. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2003;14(2):85-93.
113. Pessin AB, Martins RH, Pimenta Wde P, Simões AC, Marsiglia A, Amaral AV. Auditory evaluation in patients with type 1 diabetes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008 May;117(5):366-70.
114. Pudar G, Vlaski L, Filipović D, Tanackov I. Functional hearing examinations in patients suffering from diabetes mellitus type 1 in regard to disease duration. *Med Pregl*. 2010 May-Jun;63(5-6):318-23.
115. Pudar G. Klinička evaluacija funkcije akustičnog sistema obolelih od insulin zavisnog dijabetes melitusa tip 1 u odnosu na dužinu trajanja bolesti. Magistarska teza, Novi Sad: Medicinski fakultet 2006.
116. Radwan HM, El-Gharib AM, Erfan AA, Emara AA. Auditory brain stem response and cortical evoked potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Otolaryngol*. 2016; Nov11:1-5.
117. Rajendran S, Anandhalakshmi, Mythili B, Vishwanathan R. Evaluation of the incidence of sensorineural hearing loss in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Biol Med Res*. 2011;2:982-987.
118. Rance G, Chisari D, Edvall N, Cameron F. Functional hearing deficits in children with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2016 Sep;33(9):1268-74.
119. Ren J, Zhao P, Chen Li, Xu A, Brown SN, Xiao X. Hearing loss in middle age subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Res Med*. 2009;40:18-23
120. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Diabetes mellitus. Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje. 2012.
121. Richardson SJ, Horwitz MS. Is type 1 diabetes “going viral”? *Diabetes*. 2014; 63:2203-2205.

122. Rigon R, Rossi AG, Cóser PL. Otoneurologic findings in Type 1 Diabetes mellitus patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(1):100-5.
123. Roivainen M. Enteroviruses: new findings on the role of enteroviruses in type 1 diabetes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38(5-6):721-5.
124. Sasso FC, Salvatore T, Tranchino G, Cozzolino D, Caruso AA, Persico M, Gentile S, Torella D, Torella R. Cochlear dysfunction in type 2 diabetes: a complication independent of neuropathy and acute hyperglycemia. *Metabolism.* 1999 Nov;48(11):1346-50.
125. Sharma R, Gupta SC, Tyagi I, Kumar S, Mukherjee K. Brain stem evoked responses in patients with diabetes mellitus. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;52:223-229.
126. Shen FC, Hsieh CJ. Severity of hearing impairment is positively associated with urine albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2014;5:743-747.
127. Siddiqi SS, Gupta R, Aslam M, Hasan SA, Khan SA. Type-2 diabetes mellitus and auditory brainstem response. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:1073-1077.
128. Srinivas CV, Shyamala V, Shiva Kumar BR. Clinical Study to Evaluate the Association Between Sensorineural Hearing Loss and Diabetes Mellitus in Poorly Controlled Patients Whose HbA1c >8. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Jun;68(2):191-195.
129. Stanković M. Klinička impedansmetrija, Pirot. *Grafika* 1997:9-22
130. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem.* 2011 Feb;57(2):176-85.
131. Sunkum AJ, Pingile S. A clinical study of audiological profile in diabetes mellitus patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270: 875-879.
132. Takkar J, Bansal B, Grover GS, Manchanda KC. Auditory brainstem response patterns in patients of diabetes mellitus-A hospital based study in Punjab. *Asian Journal of Medical Sciences.* 2014;6(3):42-45.
133. Talebi M, Moosavi M, Mohamadzade NA, Roshandel M. Study on brainstem auditory evoked potentials in diabetes mellitus. *Neurosciences.* 2008;13:370-373.
134. Teng ZP, Tian R, Xing FL, Tang H, Xu JJ, Zhang BW, Qi JW. An association of type 1 diabetes mellitus with auditory dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2016 Oct 7:1-8.

135. Tillil H, Köbberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes*. 1987;36:93-99.
136. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2007;39(7):857-64.
137. Tomisawa H. Diabetic changes in the stria vascularis in humans—a study of PAS-stained temporal bone sections. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2000 Nov;103(11):1227-1237.
138. Toth F, Varkonyi TT, Rovo L, Lengyel C, Legrady P, Jori J, et al. Investigation of auditory brainstem functions in diabetes patients. *Int Tinnitus J*. 2003;9:84-6.
139. Ugur AK, Kemaloglu YK, Ugur MB, Gunduz B, Saridogan C, Yesilkaya E, Bideci A, Cinaz P, Goksu N. Otoacoustic emissions and effects of contralateral white noise stimulation on transient evoked otoacoustic emissions in diabetic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Apr;73(4):555-9.
140. Várkonyi TT, Tóth F, Rovó L, Lengyel C, Kiss JG, Kempler P, Lonovics J. Impairment of the auditory brainstem function in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2002 Mar;25(3):631-2.
141. Vasconcelos CA, Fazan VP, Moore KC, Nessler RA, Valenca MM. Transmission electron microscopy studies of the vestibulocochlear nerve in chronic diabetic rats. *Int J Morphol*. 2011; 29(1):272-277.
142. Vaughan N, James K, McDermott D, Griest S, Fausti S. A 5-year prospective study of diabetes and hearing loss in a veteran population. *Otol Neurotol*. 2006 Jan;27(1):37-43.
143. Vaughan N, James K, McDermott D, Griest S, Fausti S. Auditory brainstem response differences in diabetic and non-diabetic veterans. *J Am Acad Audio*. 2007;18:863-871.
144. Vesperini E, Di Giacobbe F, Passatore M, Vesperini G, Sorgi C, Vespasiani, G. Audiological screening in people with diabetes. First results. *Audiol Res*. 2011 Mar 23;1(1):e8:25-28.
145. Virtaniemi J, Laakso M, Karja J, Nuutinen J, Karjalainen S. Auditory brainstem latencies in type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Am J Otolaryngol* 1993;14:413-418.
146. Wackym PA, Linthicum Jr F H. Diabetes mellitus and hearing loss: clinical and histopathologic relationships. *Am J Otol*. 1986;7(3):176-182.

147. Walley M, Anderson E, Phippen MW, Maitland G. Dizziness and loss of balance in individuals with diabetes: relative contribution of vestibular versus somatosensory dysfunction. *Clin Diabetes*. 2014Apr;32(2):76-77.
148. Ward BK, Wenzel A, Kalyani RR, Agrawal Y, Feng AL, Polydefkis M, Ying HS, Schubert MC, Zuniga MG, Della Santina CC, Carey JP. Characterization of Vestibulopathy in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Jul;153(1):112-8.
149. Wysocka-Mincewicz M, Trippenbach-Dulska H, Emeryk-Szajewska B, Zakrzewska-Pniewska B, Kochanek K, Pańkowska E. Impact of hypoglycemic episodes on nerves conduction and auditory and visual evoked potentials in children with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2007;13(1):17-22.
150. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011;342-35.
151. Yoda S, Cureoglu S, Yildirim-Baylan M, Morita N, Fukushima H, Harada T, Paparella MM. Association between type 1 diabetes mellitus and deposits in the semicircular canals. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011Sep;145(3):458-62.
152. Zahnert TO. The differential diagnosis of hearing loss. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(25): 433-444.
153. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, Nichols G. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87(3): 293-301.

BIOGRAFIJA AUTORA

Emilija Živković Marinkov rođena je 06.06.1968. godine u Nišu, gde je završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet u Nišu upisala je školske 1987/88. godine, a diplomirala 1993. godine sa prosečnom ocenom 9,39. Bila je stipendista Republičkog fonda za razvoj naučnog podmlatka, a potom i Ministarstva za nauku i tehnologiju.

Volontersku specijalizaciju iz otorinolaringologije upisala je 1994/95. godine, a specijalistički ispit položila je 09.07.1999. godine na Medicinskom fakultetu u Nišu.

Na istom fakultetu, 12.04.2000. godine odbranila je magistarsku tezu pod nazivom: „Značaj preoperativne medikamentne terapije za uspeh hirurškog lečenja hroničnog gnojnog zapaljenja srednjeg uva”.

Radni odnos na Klinici za uvo, nos i grlo, Kliničkog centra u Nišu zasnovala je 29.05.1995. godine, gde i sada radi. Trenutno je na subspecijalizaciji iz audiologije i vestibulologije na Medicinskom fakultetu u Nišu.

Na Klinici za uvo, grlo i nos Vojnomedicinske akademije u Beogradu bila je na usavršavanju iz oblasti otologije i audiologije i to u periodu od mesec dana 2002. godine.

Na Klinici za neurologiju KC-a u Nišu osposobljena je za samostalno izvođenje auditivnih evociranih potencijala prema odgovarajućem programu u trajanju od tri meseca 2008. godine.

Autor je stručnih radova objavljenih u domaćim i stranim časopisima. Učestvuje na međunarodnim i domaćim kongresima i simpozijumima.

Kao član tima ORL Klinike dobila je nagradu SLD-a grada Niša za uvođenje nove metode univerzalnog neonatalnog slušnog skrininga decembra 2007.

Član je Srpskog lekarskog društva.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

ФУНКЦИЈА СЛУХА И РАВНОТЕЖЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ

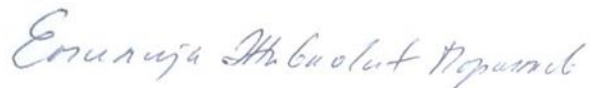
која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Емилија М. Живковић Маринков

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И
ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**ФУНКЦИЈА СЛУХА И РАВНОТЕЖЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕС
МЕЛИТУСОМ**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Емилија М. Живковић Маринков

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ФУНКЦИЈА СЛУХА И РАВНОТЕЖЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____.

Потпис аутора дисертације:



Др Емилија М. Живковић Маринков