



1993

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPERİNSÜLİNEMİNİN KOKLEAR FONKSİYONLAR ÜZERİNE
ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Araştırma Görevlisi: Dr. Arzu OR KOCA

ANKARA, 2016



1993

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPERİNSÜLİNEMİNİN KOKLEAR FONKSİYONLAR ÜZERİNE
ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cüneyd ANIL

Araştırma Görevlisi: Dr. Arzu OR KOCA

ANKARA, 2016

TEŞEKKÜR

Çok severek adım attığım ve büyük bir mutlulukla ilerlediğim hekimlik mesleğinde önemli bir nokta olan uzmanlık eğitimimin sonuna yaklaşırken Başkent Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesinin bir mensubu olmanın haklı gururunu taşımaktayım.

Tıp ve uzmanlık eğitimim boyunca her an yanımda olan, desteklerini esirgemeyen başta anneannem Gönül Ergürer olmak üzere sevgili ailemden; annem Uzm. Dr. Müjgan OR'a, babam Uzm. Dr. Mustafa Haydar Or'a ve kardeşim Stj. Dr. Gönül Or'a, Başkent Üniversitesinde tanıdığım ve beraber yol alma sözü verdiğim sevgili eşim Dr. Hüseyin Samet Koca'ya teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bana destek olan, harika bir endokrinolog olarak örnek aldığım tez hocam Doç. Dr. Cüneyd Anıl'a ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndan engin odyoloji bilgisi olan, tezimde danışmanlık aldığım Prof. Dr. Hatice Seyra Erbek'e teşekkürü borç bilirim.

Bir hoca olarak gölgesinde olmaktan mutluluk duyduğum ve yanımda olduğunu her fırsatta hissettiren Prof. Dr. Levent Naci Özlüoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve gerçek bir ağabey olarak gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Cihat Burak Sayın'a teşekkür ederim.

İç hastalıkları uzmanlık eğitimini aldığım süre boyunca deneyim ve bilgilerinden yararlandığım ve öğrencisi olmaktan büyük kıvanç duyduğum Prof. Dr. A. Eftal Yücel'e teşekkür ederim.

Dr. Arzu OR KOCA

Ankara, 2016

ÖZET

Diyabetin henüz klinik olarak yerleşmediği durumlarda, yani prediyabette de son zamanlarda bazı diyabetik komplikasyonların erken bulguları saptanmıştır. Hiperinsülineminin iç kulağa olan etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Hayvan deneylerinde akut hiperinsülineminin koklea üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, hiperinsülinemi ve disglisemik durumların işitme üzerine olan etkilerini araştırmak olmuştur.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi İç Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalları tarafından ortak yürütüldü. Prospektif kontrollü klinik çalışma olarak tasarlandı. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Katılımcılardan aydınlatılmış yazılı onam formu alındı.

Endokrinoloji polikliniğine başvuran 18-64 yaş arası hastaların açlık plazma glukoz, açlık plazma insülin, HbA1c, kreatinin, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserit, TSH, Serbest T4 düzeyleri ölçülmüştür. Sonrasında hastalara 75 gr oral glukoz solüsyonu içirilip 30.,60.,120. dakikalarda plazma glukoz ve insülin düzeyleri için üç kez daha kan örneği alınmıştır. Dışlama kriterlerine uymayan, Kulak Burun Boğaz değerlendirmesi normal olan ve insülin direnci saptanan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Sonrasında hastalara elektrokokleografi (EcochG), 125, 250, 500,1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz'de saf ses ve konuşma odyometrisi ve 1,00; 1,42; 2,00; 2,83; 4,00 kHz'lerde geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) ölçümleri yapılmıştır. HOMA-IR \geq 2,5 olan 76 hasta araştırmanın vaka grubunu; HOMA-IR değeri < 2,5 olan 88 hasta da kontrol grubunu oluşturmuştur.

Yaş ve cinsiyet dağılımı açısından vaka ve kontrol grubu arasında farklılık görülmemiştir. Saf ses odyometrisinde vaka ve kontrol gruplarının her iki kulaktaki karşılaştırmasında 500, 1000, 2000, 4000 Hz'lerde vaka grubunun eşikleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Elektrokokleografi'de vaka ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır. TEOAE'de vaka grubunda sadece 2,83 kHz'de sinyal gürültü oranı (SNR) kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur. HbA1c değeri ile odyometri karşılaştırılmasında 4 ve 8 kHz'de vaka grubunda işitme eşiklerinde anlamlı artış görülmüş ve konuşmayı ayırt etme skorlarında düşüş görülmüştür, TEOAE ve EcochG testlerinde farklılık bulunmamıştır. Disglisemik durumlarda vaka grubunda her iki kulakta anlamlı derecede odyometride 4, 6, 8 kHz'de eşiklerde artış, konuşmayı ayırt etme skorlarında azalma, TEOAE'de 1,00 ve 1,42 kHz'lerde SNR'de düşüş saptanmıştır.

Bu bulgular kronik hiperinsülinemide işitsel fonksiyonların etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM) tanısı konulmadan disglisemik durumların (BAG/BGT) işitme fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Saf ses odyometrisi testinin metabolik ve nöral etkilenmenin değerlendirilmesinde prediyabette önemli bir yere sahip olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hiperinsülinemi, prediyabet, insülin direnci, işitme, koklea

ABSTRACT

Recently, some early signs of diabetic complications has been found in the prediabetes, which diabetes has not clinically settled. There are limited number of studies on the effects of hyperinsulinemia in the inner ear. In the animal studies, it has been shown that hyperinsulinemia has adverse effects on cochlea. The aim of this study is to investigate the effects of hyperinsulinemia and dysglycemic states on hearing.

The study was conducted at Baskent University Medical Faculty Departments of Internal Medicine and Otorhinolaryngology. Is is designed as prospective controlled clinical study. Local ethics committee approved the study, and informed consents were obtained from all of the participants.

Fasting plasma glucose, fasting plasma insulin, HbA1c, creatinine, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, TSH, free T4 levels of patients referring to outpatient clinics of Department of Endocrinology, all of whom were between 18-64 years age, were measured. Each patient was given 75 gr oral glucose solution, and blood samples were received at 30., 60., and 120. minutes for plasma glucose and insulin measurements. Those who did not meet exclusion criteria, whose otorhinolaryngological examination was normal, and who had insulin resistance (IR) were included. Thereafter, electrocochleography(EcochG), pure tone audiometry at 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz and transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) measurements at 1.00; 1.42; 2.00; 2.83; 4.00 kHz were performed. 76 patients had HOMA-IR values ≥ 2.5 and constituted the active case group. 88 cases had HOMA-IR < 2.5 , and became the control group.

The case and control groups did not differ according to age and sex distribution. As for pure noise audiometry, the comparison of the case and control groups in both ears revealed that, the threshold values of the IR group at 500, 1000, 2000, 4000 Hz were significantly higher. There was no difference between the groups in EcochG. In TEOAE, the signal to noise ratio (SNR) was significantly lower in IR group compared to the control group at only 2.83 kHz ($p < 0.05$). HbA1c and audiometry comparisons have shown that auditory thresholds had significantly increased and speech discrimination scores had decreased at 4 and 8 kHz in IR group ($p < 0.05$). TEOAE and EcochG tests showed no difference in this respect. As for dysglycemic states, auditory thresholds had significantly increased in both ears at 4, 6, 8 kHz, speech discrimination scores had decreased, and SNR had decreased at 1.00 and 1.42 kHz in TEOAE.

These findings suggest that auditory functions are affected in chronic hyperinsulinemia. It has also been shown that dysglycemic states (IFG/IGT) are associated with auditory dysfunction before Type 2 Diabetes Mellitus is diagnosed. It has been determined that pure noise audiometry plays an important role in the evaluation of metabolic and neural effects in prediabetes.

Key words: Hyperinsulinemia, prediabetes, insulin resistance, hearing, cochlea

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci.....	2
2.2. Obezite ve Metabolik Sendrom.....	3
2.3. Prediyabet ve Diyabetes Mellitus.....	5
2.4. İşitme Anatomi, Embriyoloji ve Fizyolojisi.....	8
2.4.1. Kulağın Bölümleri.....	8
2.4.1.1. Dış Kulak.....	8
2.4.1.2. Orta Kulak.....	9
2.4.1.3. İç Kulak.....	9
2.4.2. Koklea Fizyolojisi.....	10
2.4.3. Koklear Potansiyeller.....	12
2.5. İşitsel İşlevlerin Değerlendirilmesi.....	13
2.5.1. Saf Ses Odyometrisi.....	13

2.5.2. Elektrokokleografi (EcochG).....	14
2.5.3. Otoakustik Emisyonlar.....	15
2.6. Diyabet, Prediyabet ve İşitme Kaybı Fizyopatolojisi.....	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Biyokimyasal Değerlendirme.....	20
3.2. Odyolojik Değerlendirme.....	21
3.3. İstatistiksel Analiz.....	22
4.BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA.....	54
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
7.KAYNAKLAR.....	65

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADA: American Diabetes Association

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

DI: Desilitre

DM: Diyabetes Mellitus

DPOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar

HbA1c: Hemoglobin A1c (glikozile hemoglobin)

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoptotein

HOMA-IR: Homeostasis model assement of insülin resistance

IDF: Uluslararası diyabet federasyonu

IGI: İnsulinogenic indeks

K: Potasyum

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Mg: Miligram

MM: Milimetre

Na: Sodyum

NHANES: National health and nutrition examination survey

OAE: Otoakustik emisyon

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibe edici ajan

RBP-4: Retinol bağlayıcı protein

SAA: Serum amiloid A

TEOAE: Geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör alfa

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1. Ölçümle elde edilmiş verilerde vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 2. Nominal verilerde vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması
- Tablo 3. Glukoz 60.dakika ölçümünün 155 mg/dl ve büyük olanlar ile 155 mg/dl' den küçük olanların tüm grupta metabolik parametrelerle karşılaştırılması
- Tablo 4. Tüm hastalarda sağ kulak ve sol kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması
- Tablo 5. Tüm hastalarda sağ kulak ve sol kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması
- Tablo 6. Vaka ve kontrol gruplarında sağ kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması
- Tablo 7. Vaka ve kontrol gruplarında sağ kulak Ecochg-SP/AP $< 0,50$ veya $\geq 0,50$ olma durumu
- Tablo 8. Vaka ve kontrol gruplarında sol kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması
- Tablo 9. Vaka ve kontrol gruplarında sol kulak Ecochg-SP/AP $< 0,50$ veya $\geq 0,50$ olma durumu
- Tablo 10. Kontrol grubundaki HOMA-IR değerleri ile sağ kulak saf ses odyometrisi ilişkisi
- Tablo 11. Vaka grubundaki HOMA-IR değerleri ile sağ kulak saf ses odyometrisi ilişkisi
- Tablo 12. Kontrol grubundaki HOMA-IR değerleri ile sol kulak saf ses odyometrisi ilişkisi
- Tablo 13. Vaka grubundaki HOMA-IR değerleri ile sol kulak saf ses odyometrisi ilişkisi
- Tablo 14. Vaka ve kontrol grubunda sağ kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması
- Tablo 15. Vaka ve kontrol grubunda sol kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması
- Tablo 16. Tüm hastalarda HbA1c ile sağ kulak saf ses odyometrisi ilişkisi
- Tablo 17. Tüm hastalarda HbA1c ile sol kulak odyometrisi ilişkisi

Tablo 18. Sağ Ecochg SP/AP oranlarının 0,50'nin üstünde ve altında olma durumunun HbA1c karşılaştırması

Tablo 19. Sol Ecochg SP/AP oranlarının 0,50'nin üstünde ve altında olma durumunun HbA1c karşılaştırması

Tablo 20. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT'nin metabolik parametrelerle karşılaştırılması

Tablo 21. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile cinsiyet ve 60.dakika glukoz durumunun karşılaştırılması

Tablo 22. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sağ kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 23. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sol kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 24. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sağ kulak Ecochg-SP/AP 0,50 altında ve eşit/üstünde oranlarının karşılaştırılması

Tablo 25. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sol kulak Ecochg-SP/AP 0,50 altında ve eşit/üstünde oranlarının karşılaştırılması

Tablo 26. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sağ kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 27. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sol kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kulağın bölümleri

Şekil 2. Kokleanın kesitsel görünümü

Şekil 3. Korti organı, iç ve dış tüylü hücreler ile destek hücrelerinin görünümü

Şekil 4. Kokleanın bir dönüş boyunca şematik kesiti ve potasyum iyonu döngüsü

Şekil 5. Saf ses odyometrisi uygulaması

Şekil 6. Elektrokokleografi testi uygulaması

Şekil 7. Geçici uyarılmış otoakustik emisyon ölçümü

Şekil 8. Vaka ve kontrol grubunun yaş dağılım grafiği

Şekil 9. Vaka ve kontrol gruplarında sağ kulak saf ses odyometrisi grafiği

Şekil 10. Vaka ve kontrol gruplarında sol kulak saf ses odyometrisi grafiği

Şekil 11. Tüm hastalarda sağ kulak saf ses odyometrisi ile HbA1c'nin $\geq 5,7$ veya $< 5,7$ olması durumu karşılaştırılmalı grafiği

Şekil 12. Tüm hastalarda sol kulak saf ses odyometrisi ile HbA1c'nin $\geq 5,7$ veya $< 5,7$ olması durumu karşılaştırılmalı grafiği

Şekil 13. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sağ kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması

Şekil 14. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sol kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması

Şekil 15. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sağ kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması

Şekil 16. Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sol kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması

1. GİRİŞ

Hiperinsülinemi ve insülin direncinin pek çok dokuda oluşturduğu patolojik süreçler mevcuttur (1). Uzun vadede bazı komplikasyonların geri dönüşü olmayan sorunlar oluşturması nedeniyle son zamanlarda diyabetiklerde özellikle komplikasyon gelişmeden koruyucu önlemlerin alınması gündeme gelmiştir. Diyabetin henüz klinik olarak yerleşmediği durumlarda, yani prediyabette de son zamanlarda bazı diyabetik komplikasyonların erken bulguları saptanmıştır (2-4). Hiperinsülineminin iç kulağa olan etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle hayvan çalışmalarıyla akut dönemde hiperinsülineminin etkileri araştırılmış ve anlamlı bulgular elde edilmiştir (5, 6).

Çalışmamızda insülin direnci olan ($HOMA-IR \geq 2,5$) bireylerde uzun süreli hiperinsülineminin iç kulağa olan etkisini incelemek amaçlanmıştır. Aynı zamanda insülin direnciyle birlikte glisemik dengede bozulma (disglisemi) olanlarda da işitsel fonksiyonlar değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci genel olarak normal insülin konsantrasyonlarına normalden düşük bir yanıt olarak tanımlanır. Klinik pratikte belirli bir insülin konsantrasyonuna (endojen veya ekzojen), düşük glukoz cevabı olarak nitelendirilir. İnsülin direnci terimi ilk olarak 1922'de hiperglisemiyi kontrol etmek için yüksek doz insülin tedavisi gereksinimi olan hastalarda insülin kullanılmasıyla literatüre girmiştir (7, 8). İnsülin direncini hesaplamanın altın standart yöntemi öglisemik insülin clamp tekniğidir. İntravenöz glukoz tolerans testi ve/veya insülin tolerans testi (ITT) / insülin baskılama testleri de insülin direnci hesaplama kullanılan ancak klinik olarak pratik olmayan testlerdir. Günümüzde açlık insülini ve açlık glukoz ölçümünde yararlanılarak hesaplanan homeostasis model assement of insülin resistance (HOMA- IR) insülin direnci hesaplamada yaygın olarak kullanılan hesaplama tekniğidir. HOMA-IR doğruluk bakımından insülin clamp tekniğinin gerisindedir ancak kolay bakılabilir olması nedeni ile büyük çalışmaları mümkün kılar (8, 9). HOMA-IR yaygın olarak kullanılmasına rağmen kesin bir sınır insülin direnci değeri bulunmamaktadır. Tüm nüfus için insülin direnci sınır değeri oluşturmak oldukça zordur (8-11).

Diyabetik olmayan, normotansif, abdominal obezitesi olan bireylerde (bel çevresi artmış) insülin direncinden şüphelenildiğinde; ardışık veya beraber olarak yüksek serum trigliserit, düşük HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), yüksek LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) konsantrasyonları ve artmış açlık insülin konsantrasyonu, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) yol gösterici olabilir (2).

İnsülin direnci çeşitli şekillerde kendini gösterebilir. Klasik olarak hiperglisemi ve yüksek insülin seviyesi ile prezente olur ancak birçok hastada normal ya da hafif yüksek kan glukoz düzeyi vardır. Bu gruptaki çoğu hasta obezdir (12).

Giderek artan obezite insidansı beraberinde Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM) başta olmak üzere hipertansiyon, dislipidemi, tromboz vb. metabolik komplikasyonları da artırır. İnsülin direncinin önemi uzun vadeli sonuçları; DM gelişimi, kardiyovasküler hastalık, obezite ve insülin direnci ile ilişkili bazı maligniteler (kolon , meme, endometrium kanseri ..)'dir (13).

2.2.Obezite ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom 5 parametreden oluşur. Bunlar; aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, disglisemi, protrombotik durum ve proinflatuar durumdur. Bu parametreler en fazla obez bireylerde görülür. Metabolik sendrom tanısı koyabilmek için aşağıdaki 5 parametreden 3 veya daha fazlası olması gerekmektedir (14).

1. Artmış bel çevresi (kadınlarda ≥ 88 cm erkeklerde ≥ 102 cm)
2. Yüksek serum trigliserit düzeyi (≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L))
3. Düşük HDL kolesterol düzeyi (erkeklerde < 40 mg/dL (1,0 mmol/L); kadınlarda, < 50 mg/dL (1,3 mmol/L))
4. Yüksek kan basıncı (sistolik ≥ 130 ve/veya diyastolik ≥ 85 mmHg)
5. Yüksek açlık plazma glukozu (≥ 100 mg/dL)

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bireylerin yaklaşık %35'inde metabolik sendrom olduğu bilinmektedir (15). NHANES III (National health and nutrition examination survey III) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş üstü bireylerin %20'sinde, 60 yaş üstü bireylerin ise %40'ında metabolik sendrom olduğu bildirilmiştir (16). Metabolik sendromun temelini obezite ve dolayısı ile enerji imbalansı oluşturur. Obezite aşırı beslenmenin klinik göstergesidir. Vücuda ihtiyacından fazla enerji girdiğinde obezite ile sonuçlanan tablo ortaya çıkar. Fazla enerji alımı fazla adipöz doku oluşmasına neden olarak metabolik sendromun temelini oluşturur (17).

Obez bireylerin %10-25'i metabolik olarak "sağlıklı" ve insülin duyarlıdır. İnsülin direnci bulunan bireylerin çoğunu obez bireyler oluştursa da her insülin dirençli kişi obez değildir (18). Bu bulgular vücuttaki yağ dağılımının insülin direnci oluşturmasındaki değerini desteklemektedir (19, 20).

Obezite üst vücut yarımında veya alt vücut yarımında predominant olarak bulunabilir. Özellikle üst vücut yarımındaki visseral (intraperitoneal) ya da subkutan adipöz doku metabolik sendroma eğilim oluşturur (21, 22). Alt vücut yarımındaki obezite kadınlarda daha yaygındır ve gluteofemoral obezite olarak da bilinir. Alt vücut yarımında predominant olan obezitede üst vücut yarımında predominant olan obeziteye göre metabolik sendrom yaygınlığı

daha düşüktür (23). Bu farklılığın kanda dolaşan esterleşmemiş yağ asitlerinden kaynaklandığını ileri süren yayınlar olsa da esas neden tam olarak belirlenememiştir (23, 24).

Obezite yüksek kalori ve aşırı besin alımından kaynaklanır. Ancak kişinin genetik özelliklerinin obeziteye yakınlığında önemli bir rol oynadığını da unutmamak gerekmektedir (25, 26). Metabolizma “tutumlu “ davranarak mevcut kiloyu korumaya eğilimlidir. Obeziteye katkıda bulunan faktörler karmaşık ve poligenik olabilir. Leptin reseptörlerinde olduğu gibi monogenik faktörler de katkı sağlar. Hipotiroidi gibi bazal metabolizma hızında azalma yapan durumlar da obeziteye yakınlığı artırırlar (27, 28).

Fazla yağ karaciğer ve kas dokusu başta olmak üzere çeşitli dokularda birikir. Dokulardaki aşırı yağlanma ektopik yağ dokusunun oluşumuna neden olur. Ektopik yağ dokusunun metabolik sendrom için bir belirteç olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur. Subkutan yağ dokusundaki adipogenezin fazla yağlanmaya bağlı bozulması ve buna bağlı artan bel çevresi de prognostik olarak Tip 2 DM gelişim riski hakkında ektopik yağ dokusu ile birlikte değerlendirildiğinde bilgi vermektedir (29). Kas dokusunda fazla yağ insülin direnci ile ilişkilidir (30).

Verimli enerji kullanımını maksimize etmek için gelişmiş besin saklama yolları, kronik enerji fazlalığına maruz kaldığında insülin direnci ortaya çıkar. İnsülin direnci, iskelet kası, karaciğer ve adipositler dahil birçok dokuda görülebilir. Karaciğer ve yağ dokusunda lipit birikimi insülin sinyal yollarını bozar ve azalmış glukoz alımına, hepatik glikojen sentezine neden olur. Obez bireylerdeki beyaz yağ dokunun immünolojik hücrelerce infiltre edilmesi insülin direncine neden olur. Bu immünolojik hücrelerden en önemlisi makrofajdır (31). Beyaz yağ dokusunun makrofaj tarafından infiltre edilmesi lipolizin artmasına, artan yağ asidi esterleşmesi de, hepatik trigliserit sentezinin artmasına ve sonuçta hiperlipidemi oluşmasına neden olur. Vücut kitle indeksi adipoz dokudaki makrofaj oranı ile korele olarak artar. Aynı zamanda makrofajla infiltre beyaz yağ dokusundaki lipoliz hepatik glukoneogenezin de artmasına neden olur. Ektopik lipit birikimi ve makrofajla infiltre yağ dokusu lipolizi azaltılırsa insülin direnci gelişmesi ve dolayısıyla Tip 2 DM gelişmesi önlenir (32).

Adipoz doku adipokin adı verilen aktif protein yapıdaki molekülleri salgılar. Bu adipokinlerden bazıları insülin direnci oluşmasında ve kardiyovasküler komplikasyon gelişmesinde major rol üstlenir. Başlıca adipokinler; Leptin, TNF-alfa, Interlökin-6, Adiponektin, Resistin, Serum amiloid A (SAA), Plazminojen aktivatör inhibe edici ajan

(PAI)-1, Anjiyotensinojen, Visfatin, Vaspin, Omentin, Retinol bağlayıcı protein (RBP)-4'dür. Obezitede makrofajla infiltre olmuş dokudan salınan IL-6 ve TNF alfa adiposidlerde insülin direncini uyarır. Güncel bilgilerle adipoz dokudan salınan proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretiminde belirgin azalma olmasının insülin direnci patogeneğinde yer aldığı düşünülmektedir (26), (33-35).

Obezite Tip 2 DM insidansının artması ile ilişkilidir. Tip 2 diyabetli bireylerin yaklaşık %90'ı obez bireyler tarafından oluşmaktadır (26). İnsülin direncini ve rölatif insülin eksikliğinin çeşitli derecelerdeki kombinasyonu Tip 2 DM gelişimine katkıda bulunur (36). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre 2030 yılında 366 milyon insanın Tip 2 diyabeti olacağı öngörülmektedir (37). Uluslararası diyabet federasyonu (IDF) verilerine göre ise 2040 yılında 642 milyon insanda Tip 2 diyabet olacağı ve bu insanların yaklaşık yarısının tanı almamış olacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle prediyabetik inceleme önemli bir sorun teşkil etmektedir (8).

Aşırı vücut yağı ve insülin direncinin bir kombinasyonu olan metabolik sendrom, prediyabetin etyolojisinde yer almaktadır (38). Prediyabetik erkek ve kadınların yaklaşık 2/3'ünde metabolik sendrom bulunmaktadır (26).

2.3.Prediyabet ve Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM; makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açmanın yanında; kemik, beyin, deri, kulak gibi doku ve/veya organları da etkilemektedir (39-42). Makrovasküler komplikasyonlar başta olmak üzere diyabet ilişkili hasarların diyabet tanısında hatta tanı öncesi var olduğu gösterilmiştir (43, 44). Prediyabetik bireylerdeki normal glukoz değerlerine kısa süreli gerilmenin bile Tip 2 diyabet gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir (45). Bu nedenle günümüzde prediyabetik tanı ve tarama oldukça önem kazanmıştır.

Prediyabet; Tip 2 diyabete progresyonu öngörmek ve diyabetik-prediyabetik komplikasyonların tespiti ile önlenmesi nedeniyle önem arz eder (46, 47).

Prediyabette bilişsel fonksiyonlarda bozulma geliştiği, insülin direncinin demansa yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Üstelik sadece vasküler demansa değil Tip 2 diyabette

de olduğu gibi Alzheimer hastalığı oluşumu için de bir risk faktörü olarak görülmektedir (48, 49). Prediyabette kanserden ölüm riski de artmış olarak bulunmuştur (3), (50, 51).

Son zamanlarda prediyabetle ilgili yapılan çalışmalar prediyabetin koroner arter hastalığı eşdeğeri olma yolunda olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda prediyabetin koroner arter hastalığı olanlarda kötü prognostik olduğu da bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda prediyabetik hastalardaki glukoz metabolizma bozukluğu şiddeti ile sol ventrikül sistolik ve özellikle diyastolik işlev bozukluğunun doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Diyabetik kardiyomiopati sürecinin prediyabetik dönemde başladığı da gösterilmiştir (52- 54). Benzer şekilde diyabetik retinopati ve polinöropati de prediyabetik evrede başlamaktadır (4), (55, 56). Günümüzde prediyabetin sadece Tip 2 DM gelişme riskini arttırmadığı, iskemik serebrovasküler olay riskini de arttırdığı bilinmektedir (1), (57-59).

“Prediyabet” olarak nitelendirilen temelde 2 disglisemik durum vardır. Bu disglisemik durumlar ilk olarak 1979 yılında American Diabetes Association (ADA) tarafından tanımlanmış olup ; “bozulmuş açlık glukozu” (BAG) ve “bozulmuş glukoz toleransı” (BGT) olarak adlandırılmıştır. BAG ve BGT ayrı ayrı olabileceği gibi bir arada da olabilir (46, 60). BAG, açlık kan şekerinin 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olması olarak tanımlanır. Bozulmuş glukoz toleransı ise 75 gram oral glukozun ağızdan alınmasından sonraki 2. saat kan şekeri ölçümünün 140 mg/dL ile 199 mg/dL arasında olmasıdır (38, 60). Başlangıçta bu iki disglisemik durumun benzer olduğu düşünülmüş ancak daha sonraki klinik çalışmalar farklı metabolik anormalliklerin olduğu iki ayrı klinik antite olduğunu bildirmiştir (61).

BAG’ın, BGT’den daha düşük prevalansa sahip olduğu düşünülmüştür. Ancak bunu ileri süren çalışmalar 2003 yılından önce yapılmıştır (62-68). Bunun nedeni olarak 2003 yılına kadar BAG için alt sınır 110 mg/dL kullanılıp, 2003’ den sonra 100 mg/dL kullanılması gösterilmiştir. Sınır değerinin 100 mg/dL olmasıyla BAG prevalansı artış göstermiş hatta BGT’yi geçmiştir (69). Bunun yanında her iki disglisemik durum için de etnik kökenin prevalansla yakın ilişkisi olduğu unutulmamalıdır. Aynı zamanda prevalansın yaşla da ilişkisi bulunmaktadır. Her iki durum için de yaş ilerledikçe prevalans artar. Ancak 55 yaşından genç olanlarda BGT kadınlarda daha sık iken, BAG erkeklerde daha sık görülmektedir (70-72).

Açlık plazma insülin konsantrasyonu BAG ve BGT’de artmıştır ve genellikle BGT’de BAG’a göre daha fazla artış bulunmaktadır. Prediyabetik hastalardaki bu artmış açlık plazma insülin konsantrasyonu, insülin direncinin bir göstergesidir. Hepatik insülin direnci, insüline karşı hepatik glukoz üretimindeki bozulmuş baskılanma ile kendini gösterir. İzole BAG olan

kişilerde açlık hiperinsülinemisi olması durumunda hepatik glukoz üretiminde orta dereceli bir azalma oluşur. Bu durum insüline karşı ciddi hepatik direncin bir göstergesidir (73). BGT'de de hepatik insülin direnci bulunmaktadır ancak bu direnç BAG'dakine göre daha düşük orandadır (61). BAG'da ön planda olan hepatik insülin direnci iken BGT'de ise iskelet kası insülin direncidir (74). BAG'da özellikle oral glukoz tolerans testi (OGTT)'de, erken insülin cevabında (0-30. dakika) azalma gözlenir. Karakteristik olarak yükselmiş açlık plazma glukozu ve OGTT'de erken fazda (0-60. dakika) yüksek plazma glukozu görülür. Kas insülin direnci normal veya normale yakın olması nedeni ile OGTT'nin geç fazında (60-120. dakika) plazma insülin yanıtı ile 2. saat plazma glukozu normal aralıkta olur. BGT'de ise ciddi kas insülin direnci nedeni ile OGTT de hem erken (0-30. dakika) hem de geç (60-120. dakika) fazda bozulmuş insülin cevabı bulunmaktadır (61, 75). Özet olarak her iki disglisemik durumda da ilk faz insülin sekresyonu bozuktur ancak BAG da ikinci fazdaki insülin cevabı, kan plazma glukoz düzeyinin normal sınırlarda kalmasına neden olmaktadır.

Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar, 75 gr oral glukoz aldıktan sonraki 1. saat kan şekerinin 155 mg/dL' den fazla olup 2. saat kan şekerinin 140 mg/dL' den düşük olanların da prediyabet olarak kabul edilmesi gerektiğini öne sürmüştür. Hatta diyabet gelişim riski bakımından en riskli grup; BGT olanlar, sonra normal glukoz toleransı (NGT) olup, açlık kan şekeri olup 75 gr oral glukoz içtikten sonra 1. saat kan şekeri \geq 155 mg/dL olanlar ve son olarak da BAG olanlar olarak derecelendirilmiştir (46), (76-78).

İnsülin lipolizin potent bir inhibitörüdür (79). BGT'deki açlık hiperinsülinizmi nedeni ile plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu artmıştır. Bunun nedeni olarak, oluşan insülin direnci ile adipositlerdeki lipolitik aktivitenin tetiklenmesi gösterilmiştir (80). Aynı zamanda BGT'li olgularda tokluk plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu yeterli olarak baskılanamamaktadır. Gün boyu yüksek seyreden plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu da iskelet kası ve karaciğerde insülin direncine neden olmaktadır. Ancak, izole BAG olan kişilerde lipoliz normal hızı açlık hiperinsülinemi mevcudiyetinde elde edilir. Açlık insülin konsantrasyonu normal olduğunda ise lipoliz hızında artış olur. Özetle hem BAG'da hem de BGT'de insülinin antilipolitik etkisine karşı artmış direnç görülür (74).

Prediyabette insülin duyarlılığında azalma ve pankreatik β hücre fonksiyonunda bozulma olmak üzere 2 temel patofizyoloji bulunmaktadır (81-83). Prediyabetin Tip 2 diyabete ilerlemesinde bu iki mekanizma önemli rol üstlenmektedir. Bazı obez ve insülin direnci olan bireylerin β -hücre fonksiyonlarının yeterli olması halinde normal kan glukozu seviyeleri

saptanmaktadır. Özellikle orta yaşlardaki prediyabetik bireylerin β -hücre fonksiyonları bu nedenle oldukça önem arz etmektedir. Hatta metabolik sendromun şiddetinin belirlenmesinde β -hücre fonksiyonunun oldukça önemli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15). β hücrelerinin “sağlıklı” olmasını; genetik yatkınlık, insülin direnci, vücut yağ oranı ve inkretin sekresyonu gibi etkileyen çok sayıda faktör mevcuttur (84, 85).

Prediyabette, Tip 2 diyabete ilerlemeyi durdurmak için β hücre disfonksiyonunun önüne geçilmesi kritik önem taşır (86). İnsülin salınımı; glikolipit toksisite, plazma serbest yağ asidi seviyesi, hepatik insülin, sistemik insülin duyarlılığı gibi faktörlere bağlı olduğundan, in vivo insülin sekresyonu kompleks bir süreçtir (87). Normal glukoz toleransına sahip bireylerde insülin duyarlılığında azalma olması durumunda, vücut insülin sekresyonunu artırarak denge kurmaktadır. Bu ilişkiyi değerlendirmek için altın standart olarak “disposition indeks” kullanılır. Disposition indeks, hepatik ve periferik insülin duyarlılığını ayrı ayrı olarak da değerlendirme imkanı sunar (88). β -hücre fonksiyonunu değerlendirmede disposition indeks dışında sıkça kullanılan testler; Matsuda indeks, Stumvoll indeks, HOMA- B, insulinogenic indeks (IGI) olarak sayılabilir (89). Basit insülin düzeyi ölçümleri yanıltıcı bilgi verebilir (90).

2009 yılında Uluslararası Uzman Komitesi tarafından $HbA1c \geq \% 6,5$ olmasının Tip 2 DM tanısı koydurucu olduğu belirtmiş ve bunu ADA ve DSÖ kabul etmiştir. Disglisemik durumları değerlendirmek ve taramak için $HbA1c$ kullanılabileceği öne sürülmüş ve American Diabetes Association (ADA) tarafından da kabul edilerek $HbA1c$ değerinin $\% 5,7 - \% 6,4$ arasında olmasının “Prediyabet” olarak nitelendirilebileceği açıklanmıştır. Ancak DSÖ bu tanımlamayı desteklememiştir. Uluslararası Uzman Komitesi $HbA1c$ değerinin $\% 5,7$ ile $\% 5,9$ arasında olanları Tip 2 DM gelişim riski açısından düşük riskli ve $HbA1c$ değerinin $\% 6,0$ ile $\% 6,4$ arasında olanları ise yüksek riskli olarak kategorilemiştir (77, 91).

2.4.İşitme Anatomi, Embriyoloji ve Fizyolojisi

2.4.1.Kulağın bölümleri

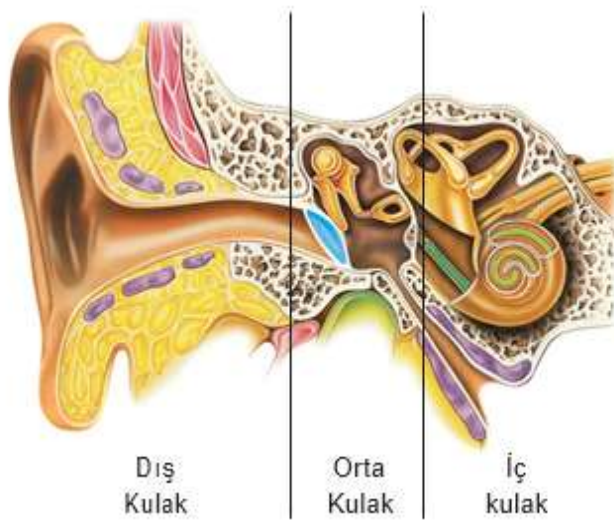
2.4.1.1. Dış Kulak

Kulak kepçesi 6. gestasyonel haftada gelişmeye başlar. Dış kulak yolu ise gebeliğin 4. haftasında şekillenmeye başlar. Dış kulak, kulak kepçesi ile kulak zarına kadar uzanan kanaldan oluşmaktadır. Kanalin dışta kalan 1/3'lük kısmı kıkırdak, geriye kalan 2/3'ü kemikle

çevrenmektedir. Dış kulak kanalı; bir ucu açık, diğer ucu kapalı bir boru olmasından dolayı rezonatör görevi üstlenmektedir.

2.4.1.2. Orta Kulak

Gebeliğin 4. haftasında orta kulak belirgin olur ve 5 - 6. haftalarda kemikçikler oluşmaya başlar. 6. ayda kemikçikler orta kulak boşluğunda yer almaktadır. Akustik enerji, orta kulak aracılığıyla, hava dolu dış kulak kanalından sıvıyla dolu kokleaya kadar iletilmektedir. Orta kulak ses basıncında 25-30 dB'lik bir kazanç sağlamaktadır. Ses transferinin yanında, kulak zarı, orta kulak boşluğuna yabancı maddelerin girişini de önlemektedir. Orta kulakta sesin timpanik membrandan oval pencereye kadar iletiminde görev alan seri halde birbirleriyle bağlantılı 3 adet kemikçik bulunmaktadır; malleus, inkus ve stapes. Timpanik membran ve kemikçik zincirin dönüştürücü hareketi, iç kulağa etkin bir enerji transferi sağlamaktadır.



Şekil-1: Kulağın bölümleri

2.4.1.3. İç Kulak

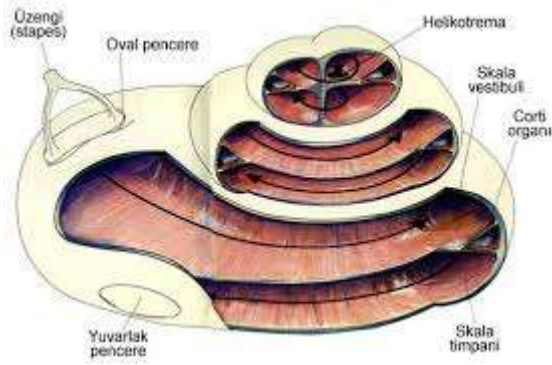
İç kulakta işitmeyi sağlayan koklea ve dengede görevli utrikül, sakkül ve yarım daire kanalları bulunmaktadır. İnsan kokleası; skala vestibüli, skala timpani ve skala media adı verilen 3 bölmeden oluşan, yaklaşık 25 mm uzunluğunda salyangoz gibi sarmal tarzda kemik kanallardan oluşmaktadır. Skala vestibüli ve timpani, 4mEq/L potasyum ile 139mEq/L sodyum konsantrasyonlu perilyen sıvısı içermekte ve bu sıvı ekstraselüler sıvıyla benzerlik göstermektedir. Skala media, Reissner membranı, baziller membran, kemik spiral lamina ve

lateral duvar ile çepçevre sınırlandırılmıştır. Skala media ise 144mEq/L potasyum ve 13mEq/L sodyum konsantrasyonuna sahip intraselüler sıvıya benzeyen endolenf içermektedir.

2.4.2.Koklea Fizyolojisi

Akustik enerji (ses enerjisi), kokleaya oval penceredeki stapes tabanının piston benzeri hareketleri ile erişmekte ve direkt olarak skala vestibülünün perilenfi ile eşleşmektedir. Skala vestibülünün perilenfi ile skala timpaninin perilenfi, helikotrema adı verilen, koklea apeksindeki küçük bir açıklık aracılığıyla bağlantı içindedir.

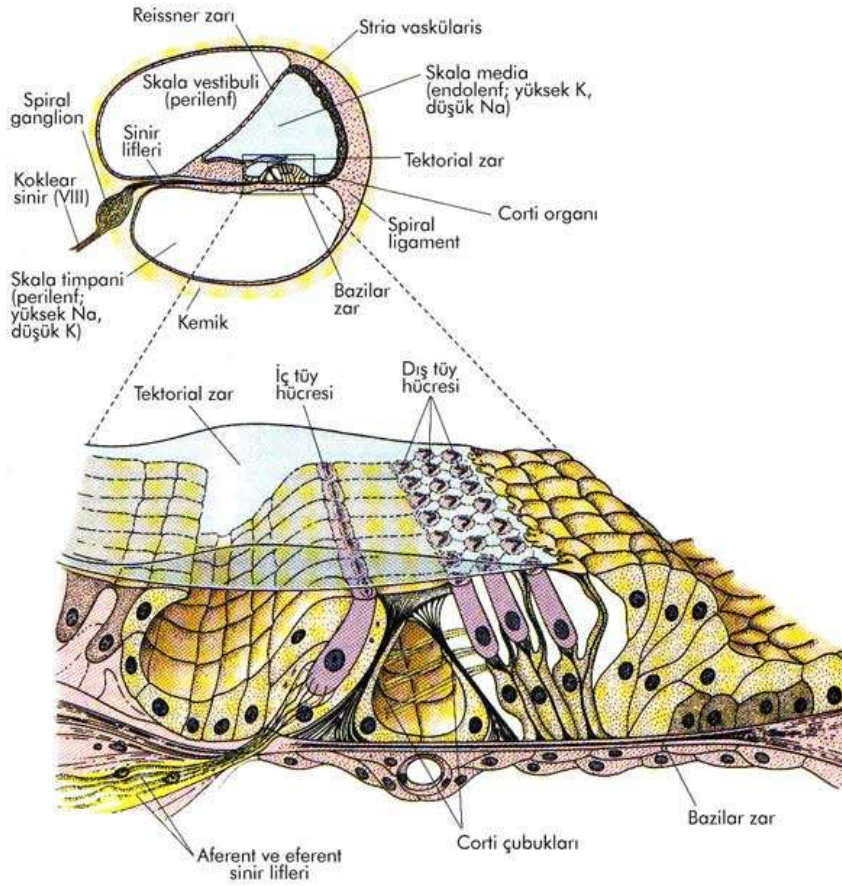
Skala mediadaki korti organı, baziller membran ve kemikli spiral laminaya dayanmaktadır. Korti organının önemli bileşenleri; dış ve iç tüylü hücreler, destekleyici hücreler, tektoriyal membran ve retiküler laminadır. Korti organında bulunan dış ve iç tüylü hücreler, mekanik enerjinin elektriksel enerjine dönüştürülmesinde önem taşımaktadır.



Şekil-2: Kokleanın kesitsel görünümü

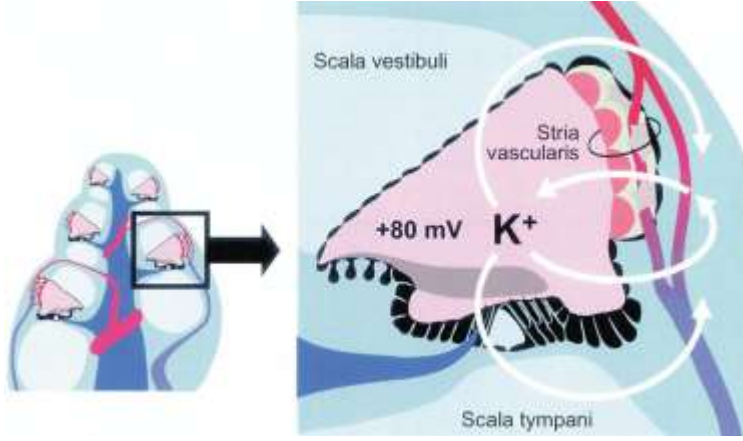
Koklear sinirin hücre gövdesi olan spiral gangliyon, beyin sapının koklear çekirdeğine akson göndermekte, dendritleri ise kemiksi spiral lamina aracılığıyla temporal kemikte korti organında ilerlemektedir. Koklea içindeki enerji dönüşümü, akustik enerjiyle başlayan stapesin hareketlenmesine yanıt olarak baziller membranın hareketlenmesi tarafından başlatılmaktadır. Baziller membranın sertlik bileşeni membranın uzun eksenini boyunca sürekli şekilde dağıtılmaktadır. Bu nedenle, uzunlamasına dalgalar sürekli olarak tabandan apekse doğru ilerlemektedir. Yüksek frekanslı seslerin etkisiyle beliren dalga, kokleanın taban bölgesinde; düşük frekanslı seslerle ortaya çıkan dalga, kokleanın apeksinde maksimuma ulaşmaktadır (92).

Kokleada sesin sinir uyarıları olarak iletiminin, koklea lateral duvarındaki çok katmanlı bir yapı olan spiral ligamentte bulunan stria vaskularis tarafından oluşturulan durağan akım sayesinde olduğu düşünülmektedir (93, 94). Dolaylı yollardan kanıtlandığı kadarıyla stria vaskularis yaklaşık 80 mV' luk direkt akım endokoklear dinlenme potansiyeli oluşturur ve perilenften endolenf içine potasyum (K⁺) iyonu salgılar (95).



Şekil-3: Korti organı, iç ve dış tüylü hücreler ile destek hücrelerinin görünümü

Stria vaskularisteki intrastriyal bölmenin iyonik bileşiminin perilenfe benzer olduğu düşünülmektedir (93, 96). Endolenf ve intrastriyal bölme arasındaki bariyer marjinal hücrelerin oluşturduğu tek katlı bir epitel tabakasıdır. İntrastriyal bölme ve perilenf arasındaki engel, epitelyal olmayan; ancak yine de sıkı bağlantılar (tight junctions) ile birbirine bağlı bazal hücreler tarafından oluşturulmaktadır (97).



Şekil-4: Kokleanın bir dönüş boyunca şematik kesiti ve potasyum iyonu döngüsü

Stria vaskularis endokoklear potansiyeli oluşturur ve K⁺ salgılar kavramı kabul edilmiş olsa da hücresel mekanizmalar hakkında henüz yeterli bilgi yoktur. Marjinal hücrelerin bazolateral membranında oldukça yüksek oranda bulunan Na,K-ATPaz pompasının bunu sağlıyor olması en kabul gören modellerdendir (98, 99). K⁺ transportuyla üretilen endokoklear potansiyelde marjinal hücrelerle birlikte utrikül ve ampullada bulunan vestibüler koyu hücreler (vestibular dark cells)' in de rolü olduğu hipotezi mevcuttur (93).

2.4.3.Koklear Potansiyeller

Kokleada dört temel (ekstraselüler) potansiyel kaydedilebilir: endolenfatik (endokoklear) potansiyel, koklear mikrofonik, sumasyon potansiyeli ve birleşik sinir aksiyon potansiyeli (100).

Diğer koklear potansiyellerin aksine endolenfatik potansiyel, akustik stimulusya tepki olarak ortaya çıkmamakta; bunun aksine skala mediada kendiliğinden kaydedilen doğru akım potansiyelidir. Endolenf ve endolenfatik potansiyelin oluşumuna katılan mekanizmaların bozulması, işitme kaybı ile sonuçlanmakta ve buna *metabolik presbiakuzi* adı verilmektedir.

Koklear mikrofonik, genellikle koklea içinde veya yuvarlak pencere yakınında kaydedilen bir alternatif akım potansiyelidir. Voltaj dalgalanmalarından oluşan koklear mikrofonik, dış tüylü hücrelerin varlığına bağlıdır. Nöral potansiyellerin aksine, koklear mikrofonik dalga biçimi, baziler membran hareketini yansıtmaktadır.

Sumasyon potansiyeli, kokleada sese yanıt olarak kaydedilen bir doğru akım potansiyelidir. Uyarının dalga şeklini takip etmektedir. Bu doğru akım potansiyeli kayıtları,

skala timpani, skala media veya skala vestibülde; insan dış kulak kanalına yerleştirilen bir elektrot aracılığıyla kaydedilmektedir. Sumasyon potansiyelinin olasılıkla çeşitli kökenleri vardır, ancak büyük oranda dış tüylü hücrelerin uyarana yanıt olarak beliren intraselüler potansiyellerinin neden olduğu doğru akım değişikliklerini yansıtmaktadır. İç tüylü hücreler daha az oranda bu potansiyele katkı sağlamaktadır.

Koklear sinir birleşik aksiyon potansiyeli, koklear sinir liflerinin ya hep ya hiç uyarılmasından doğmaktadır. Birleşik aksiyon potansiyeli, en etkin şekilde yuvarlak pencere veya koklear sinir yakınına yerleştirilen bir elektrotla kaydedilmektedir (elektrokokleografi) (101, 102).

2.5.İşitsel İşlevlerin Değerlendirilmesi

2.5.1.Saf Ses Odyometrisi

İşitme duyarlılığının ölçülmesinde en yaygın olarak kullanılan test tekniğidir. Bu test tekniğinde kullanılan uyaran, tipik olarak 250 Hz ile 8000 Hz arasındaki oktav frekanslar olarak 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz ile iki inter-oktav frekanstaki 3000 Hz ile 6000 Hz frekanslı saf seslerdir. Uyaran şiddetinin birimi desibel (dB)' dir ve logaritmik bir ölçümdür. Referans ses basıncı, hava moleküllerinin ses ortaya çıkınca kulak zarına yaptığı basınç olup desibel ses basınç düzeyi (dB SPL veya dB HL) olarak tanımlanmıştır (103, 104).

Yetişkin hastada saf ses odyometri testinde işitme eşik ortalaması 0-20 dB HL arasında işitme normal kabul edilmekte, 20-40 dB HL arası hafif işitme kaybı, 40-60 dB HL arası orta derecede işitme kaybı, 60 dB HL ve üzeri ileri derecede işitme kaybı olarak kabul edilir.

Saf ses odyometrisinde 250 den 8000 Hz'e kadar olan frekanslarda işitme kaybı olup olmadığına ve işitme kaybı varsa tipine bakılabilir. Normal işitme aralığı -10 ile 15 dB arasındadır (106). Sensörinöral ve iletim tipi işitme kaybı ile ikisinin bir arada görüldüğü mikst olmak üzere üç çeşit işitme kaybı bulunur. Sensörinöral işitme kaybı; gürültü maruziyeti, ototoksik ajanların kullanımı, yaş, sistemik hastalıklar gibi çevresel ve/veya genetik kaynaklı olabilir (107). Metabolik bir hastalık olan diyabette de sensörinöral işitme kaybı gelişebilir (108).

Konuşmayı ayırt etme testi (sözcük anlama testi veya SD), bir kişinin konuşma seslerini işitme ve anlama becerisini öngörmek için kullanılan bir yaklaşımdır, hasta tarafından tamamen doğru olarak tekrar edilen sözcüklerin yüzdesi hesaplanır (103, 105).



Şekil 5: Saf ses odyometrisi uygulaması

2.5.2. Elektrokokleografi (EcochG)

Koklea ve koklear sinir işlev monitörizasyonu için kullanılır ve Meniyer Hastalığı'nın tanısında kullanılmaktadır. EcochG' un 3 esas komponenti bulunmaktadır: koklear mikrofonik, sumasyon potansiyeli (SP) ve aksiyon potansiyeli (AP). SP/AP oranı yüzde olarak hesaplanır ve patoloji kriteri; kulak kanalı elektrodu için $>50\%$, timpanik membran elektrodu için $>40\%$ ve transtimpanik elektrot için $>30\%$ olarak tanımlanmaktadır (109). Endolenfatik hidrops için timpanik elektrot tanısallık duyarlılığı 57% , özgüllüğü 94% bulunmuştur (110).

Klinikte koklear potansiyellerin değerlendirilmesinde elektrokokleografi büyük ölçüde kullanılmaktadır ve endokoklear hidrops tanısında sumasyon potansiyelinin aksiyon potansiyeline olan oranından faydalanılmaktadır.



Şekil 6: Elektrokokleografi testi uygulaması

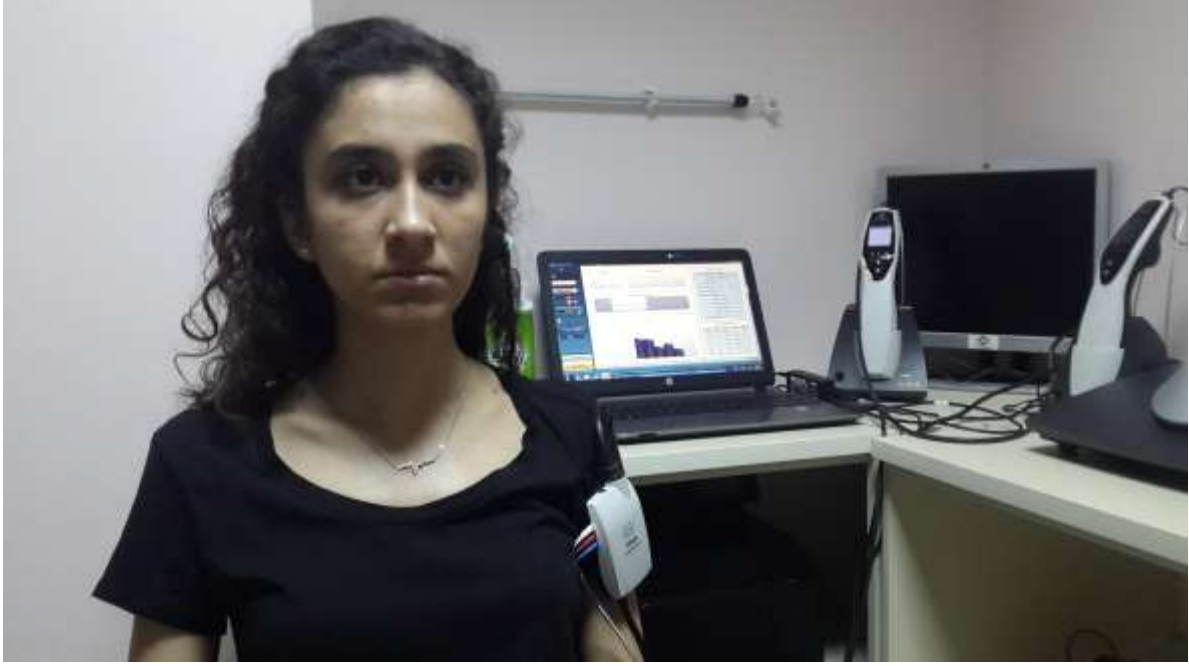
2.5.3.Otoakustik Emisyonlar

Otoakustik emisyon koklea tarafından üretilen ve aktif hareketliliği olan dış saçlı hücrelerde kaydedilen akustik enerji olarak tanımlanır (111).

Baziler membranda mekanik ilerleyen dalgadaki ince ayarlı tepelerin oluşumu, koklear amplifikatör adı verilen mekanizmayla açıklanmaktadır. Koklear amplifikatör belirli bir koklea bölümünde, en hassas olduğu frekans civarındaki baziller membran bölümlerinin hareketlenmesini güçlendirici etkide bulunan dış tüylü hücrelerin aktivitesi ile olmaktadır.

Kokleadaki aktif bir süreci tanımlamak için kullanılan koklear amplifikatör kavramı, otoakustik emisyon test tekniği tarafından desteklenmektedir. Bu, kulağa kısa süreli bir sinyal verildiğinde dış kulak kanalı içinden kaydedilen ve kokleadan ortaya çıkan ekoya benzeyen bir yanıttır. Otoakustik emisyonlar spontan ve uyarılmış olarak iki tiptedir (112).

Son 20 yılda uyarılmış otoakustik emisyonlar (evoked OAE) koklear fonksiyonun detaylı mekanik özelliklerini göstermede yardımcı olmuştur. Geçici (transient) uyarılmış (TEOAE) ve distorsiyon ürünü (distortion product) (DPOAE) otoakustik emisyonlar, saf ses odyometrisi ile ve diğer konvansiyonel testlerle saptanamayan meniyer hastalığı ve diğer iç kulak hastalıklarındaki erken koklear değişiklikleri gösterebilmektedir (113).



Şekil 7: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) ölçümü

Uyarılmış otoakustik emisyon; koklear hasarın subklinik dönemde tespiti için duyarlı, invaziv olmayan, fazla zaman almayan, kolay uygulanabilir ve minimal hasta kooperasyonu gerektiren bir ölçümdür (111, 114). Hiperinsülinemisi bulunan Tip 2 diyabetlilerin otoakustik emisyon ölçümlerinde düşüş olduğu yani kokleadaki dış saçlı hücrelerde etkilenme olduğu saptanmıştır (5).

2.6. Diyabet, Prediyabet ve İşitme Kaybı Fizyopatolojisi

İşitme kaybı için major risk faktörleri; yaş, gürültü maruziyeti ve vasküler hastalıklardır. Tip 1 ve Tip 2 diyabette yaygın mikrovasküler hasar olması nedeni ile işitme ile ilgisi için çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Diyabetin nasıl işitme kaybı yaptığına yönelik çeşitli teoriler vardır. Çoğu araştırmacı, diyabete bağlı iç kulaktaki mikroanjiopatinin işitme kaybı yaptığını

savunmaktadır. Diğer bir teori, diyabetik periferik nöropatiye bağlı işitme kaybı geliştiğidir. Bazı araştırmacılar ise diyabetin hem santral hemde periferik sinir sistemini etkilediğini öne sürmüştür (115). Hiperglisemi çeşitli yollarla mikroanjiopatiye yol açar (116, 117).

Diyabetik işitme kaybı olan hastalarda, labirent hastalığıyla birlikte metabolik problem olduğunu ilk olarak 1864' te Jordao ortaya atmıştır (113).

Günümüzde diyabetin sensörinöral işitme kaybı yaptığı çoğu araştırmacı tarafından kabul görmüştür (118). Diyabetik hayvan modellerinde yapılan temporal kemik histopatolojisi çalışmalarında; kokleanın yan duvarında bulunan stria vaskulariste kapiller bazal membran kalınlaşması, dış saçlı hücre kaybı, iç saçlı hücre kaybı, spiral gangliyon hücre atrofisi, ara (intermediate) hücrelerde ödematöz değişiklikler, stria vaskulariste marjinal hücre atrofisi olduğu gösterilmiştir (119-123).

Diyabetik hayvanlarda yapılan çalışmalarda dış ve iç saçlı hücre dejenerasyon, spiral gangliyonda nöron kaybı olduğu görülmüştür. İşitme bozukluğu, tüm işitsel yolak boyunca seslerin spektrot temporal özelliklerinin anormal işlenmesi sonucu oluşur (124).

Kokleopati, Tip 2 diyabetli hastalarda normal odyometrik işitme eşiği bulunmasına rağmen yüksek oranda tespit edilir. Bu durum diyabetik nöropatinin erken bir belirtisidir (111).

Diyabet işitme bozukluğu olan katılımcılarla yapılan çalışmalara göre yaşlı diyabetli kişilerde, diyabetli genç insanlarla, nefropati olanlarda, insüline bağımlı olan ve olmayanlarda işitme kaybında artış gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda diyabet tiplerini deneklerde tanımak mümkün olamamıştır (125). Bazı çalışmalarda da Tip 1 ve Tip 2 diyabetin fizyolojik karakteristiklerinin değişkenlik gösterdiğini bildirmiştir (126).

Hiperinsülinemi, önemli ölçüde iç kulak metabolizmasını ve endolenf-perilenf sıvı konsantrasyonlarını etkileyebilmektedir (127, 128). İç kulağın endolenf ve perilenf arası iyon konsantrasyon dengesini sağlamak için fazla miktarda enerji ihtiyacı olmasına karşın enerji depolama kabiliyeti yoktur. Metabolik iç kulak hastalığı olanlarda en sık görülen anormallik hiperglisemi olup tokluk glisemik değerleri normal saptanmaktadır (127). Hiperinsülinemi ve hipoglisemi, kokleovestibüler hastalıklarda % 96 oranıyla en sık pozitif prediktif değere sahip olan metabolik değişikliklerdir (129).

Tinnitus (çınlama) yakınması olan hastaların % 82' sinde glisemik düzensizlik hikayesi ve hiperinsülinemi bulunmaktadır (130). Öglisemik değerlerdeki hiperinsülinemide bile kokleovestibüler etkiler bulunabilir (131).

Hiperinsülinemi, kokleovestibuler hastalıklarla en fazla ilişkilendirilen metabolik değişikliktir (127, 132). Hiperinsülinemi insüline karşı periferik dirençte verilen erken bir yanıttır (133).

Yapılan çalışmalarda iç kulaktaki insülin sinyal yolları ve insülinin etkisi ile ilgili sorunların, iç kulak fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu görülmüştür. İç kulakta başlıca sodyum ve diğer iyon düzeylerinde dengesizlik, enerji homeostaz bozukluğu, insülin sinyal yolları ile ilgili sorunlarda ortaya çıkabilmektedir. Buna neden olarak da insülinin hücrese düzeyde Na-K ATPaz pompası üzerine olan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (134). Akut hiperinsülinemi; iç kulak stria vaskülariste bulunan Na-K ATPaz aktivitesinde azalmaya, endokoklear potansiyel kaybına ve bunu izleyen depolarizasyona bağlı koklear fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır (130). İnsülin direnci ve DM hastalığında iç kulak fonksiyon bozukluğunu açıklamada bozulmuş insülin aktivitesinin neden olarak gösterilebileceği görüşü yaygınlık kazanmıştır (135).

Diyabet hastalığı olup olmadığı durumuna bakılmadan VKİ, işitme kaybı için bir etiyolojik faktör olarak görülmektedir. Vücut kitle indeksinin artması ile koklear fonksiyon bozukluğu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Üstelik Tip 2 diyabet gelişmeden bu fonksiyon bozukluğu oluştuğu saptanması nedeni ile diyabet olsun veya olmasın VKİ ile koklear fonksiyon arasında ilişki olduğu savunulmaktadır ve bunun nedeninin hiperinsülineminin kokleaya direkt toksik etkisi nedeniyle kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle prediyabetik hiperinsülinemik kişilerde tanı konmamış işitme kaybı olma ihtimalinin yüksek olduğu görüşü belirtilmektedir (5).

Tip 1 ve Tip 2 DM'deki hiperinsülinemi hem koklear saçlı hücrelerde hem de santral işitme yollarında fonksiyon bozukluğuna neden olmakta; hiperglisemi ise işitsel sinir yolağında fonksiyon bozukluğu yapmaktadır. Hiperinsülinemi ilişkili insülin direnci; Tip 1 ve Tip 2 DM'de, işitme üzerine farklı yollarla hasar vermektedir (136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, kontrollü prospektif klinik araştırma olarak planlanmıştır. Bu araştırma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08/05/2015 tarih ve 15/58 sayılı kararı ile onaylanmıştır (Proje No: KA15/124).

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Poliklinikleri'ne 2015 Mayıs ayı ile 2016 Mart ayı arasında başvuran ardışık hastalardan, 18-64 yaş arası olan ve insülin direnci saptanan ($HOMA-IR \geq 2,5$) 76 hasta araştırmanın vaka grubunu; $HOMA-IR$ değeri $< 2,5$ olan 88 hasta da kontrol grubunu oluşturmuştur.

$HOMA-IR$: $[Açlık plazma glukozu (mmol/L) \times açlık insülin düzeyi(\mu U/L)] / 22,5$ formülü ile hesaplanmıştır (137, 138).

Araştırmaya dahil edilen hastalarda kadın, erkek cinsiyet ayrımı yapılmamıştır. Öykülerine göre bilinen, ardışık olarak; kontrolsüz hipertansiyon, tiroid fonksiyon bozukluğu, DM, kronik böbrek hastalığı, otoimmün veya organik nedenli işitme kaybı, Meniere hastalığı, nörodejeneratif bozukluğu, geçirilmiş kulak operasyonu, anatomik kulak bozukluğu olanlar, bilinen hematolojik veya solid organ malignitesi olanlar, son 6 ay içinde metformin ve insülin direncini etkileme potansiyeli olan ilaç kullanımı olanlar araştırmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya dahil edilen tüm hastalara araştırma amacı ve yöntemi anlatılıp, yazılı gönüllü onam formu alınmıştır.

Dışlama kriterlerine uymayan tüm hastalar fizik muayene ile değerlendirilmiş; boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, sağ kol ve sol kol kan basıncı ölçümleri standart yöntemlerle yapıp kaydedilmiş, vücut kitle indeksi hesaplanmıştır. Kan basıncı, hastalar 30 dakika dinlenmiş durumda kaldıktan sonra oturur pozisyonda iken civalı duvar tipi tansiyon aleti ile ölçülmüştür. Kan basıncı ölçümü her iki koldan yapılmış olup, iki koldan ölçüm arasında 10 dakika kadar süre bırakılmıştır.

Bel çevresi ölçümü arkus kostaryum ile spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta hattından ölçülmüştür (139).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) hesaplamada vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²) formülü kullanılmıştır.

3.1.Biyokimyasal Değerlendirme

Araştırmaya alınan tüm hastalara 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00 ile 10:00 arası kan örneği alınmıştır. Açlık plazma glukoz, açlık plazma insülin, HbA1c, kreatinin, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Trigliserit, TSH, Serbest T4 düzeyleri ölçülmüştür. Sonrasında hastalara 75 gr oral glukoz solüsyonu içirilip 30.,60.,120. dakikalarda açlık plazma glukoz ve insülin düzeyleri için üç kez daha kan örneği alınmıştır. Tüm hastalarda toplamda dört kez kan örneği alınmıştır. 30. dakika ile 60. dakika arasında ve 60. dakika ile 120. dakika arasında aç bekleyen hastalar laboratuvar bekleme salonunda istirahat etmiştir.

75 gr OGTT yapıp, Bu değerlendirmelere göre Tip 2 DM tanısı alan hastalar (Tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir), tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar, antihipertansif tedavi altında ortalama kan basıncı 140/90 mmHg'nin üzerinde olan hastalar ve kreatinin düzeyi 1,2 mg/dl'nin üzerinde olan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Tip 2 DM tanısında kullanılan kriterler;

1. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) (8 saat ve/veya üzeri açlık sonrası ölçülen)
2. Rastlantısal plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) ve diyabet semptomları olması
3. 75 gram OGTT de 2.saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olması
4. HbA1c \geq % 6,5 (48 mmol/mol) olması

Bu kriterlerden herhangi birinin olması ile Tip 2 DM tanısı konabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının olmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir yöntemle) doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerinin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine tanısız ise, DM tanısı konulmalıdır (140).

Çalışmada kullanılan biyokimyasal belirteçlerden glukoz, kreatinin, direkt LDL, ultra HDL, trigliserit kitleri Abbott Architect c8000 cihazında; serbest t4, TSH, insülin kitleri Abbott Architect i2000 cihazında çalışılmıştır. HbA1c kiti ise Abbott Architect c4000 cihazında immünotürbidimetrik olarak çalışılmıştır (Abbott ®, Wiesbaden, Germany).

3.2.Odyolojik Değerlendirme

Araştırmaya alınan tüm hastalara rutin kulak burun boğaz muayenesi, odyolojik değerlendirme, elektrokokleografi ve aralıklı uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) testleri yapılmıştır.

Rutin kulak burun boğaz muayenesinde kulak anomalisi saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm hastalara 125, 250, 500,1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz'de saf ses havayolu (TDH-39P) ve kemik yolu odyometrisi ve konuşma odyometrisi yapılmıştır (AC 40, Interacoustics, DK-5610 Assens, Denmark). Hastaların konuşmayı anlama eşiği ve konuşmayı ayırt etme skorları değerlendirilmiştir. 500, 1000 ve 2000 Hz frekanslarında saf ses ortalamaları hesaplanmıştır. Hava-kemik yolu ölçümlerinde aralık olanlar (iletim tipi işitme kaybı) alışmadan dışlanmıştır.

Otoakustik emisyon ölçümleri 1,00; 1,42; 2,00; 2,83; 4,00 kHz'lerde doğrusal olmayan klik uyararı verilerle yapılmıştır (Titan IMP440, Interacoustics, DK-5610 Assens, Denmark).

Otoakustik emisyon ölçümlerinde testin tekrarlanabilirlik değeri (reproducibility) 70'in üstünde olanlar anlamlı kabul edilmiştir. Her iki kulakta sinyal-gürültü oranları (signal to noise ratio=SNR) sayısal verileri değerlendirmeye alınmıştır.

Elektrokokleografi (Audera, GSI, Eden Prairie, MN 55344, USA) ölçümleri 95 dB nHL klik uyararı verilerle dış kulak yolu elektrodu (gold tip trode, 10mm, Sanibel supply, DK-5610, Assens, Denmark) ile yapılmıştır. Sumasyon potansiyeli-aksiyon potansiyeli oranları $\geq 0,50$ olanlarda koklear hidropik etkilenme düşünölmüş, $<0,50$ olanlar normal elektrokokleografik sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Testler sonucunda dışlama kriterlerini karşılayan hastalar ekarte edildikten sonra kalan hastalardan HOMA-IR $\geq 2,5$ olanlar vaka grubuna alınmış olup, HOMA-IR $< 2,5$ olanlar ise kontrol grubuna alınmıştır.

3.3.İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri; kesikli verilerde ise yüzde değerleri verilmiştir.

Ölçümle elde edilen verilerin vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırmalarında verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilerek, T testi / Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

NGT, BAG ve BGT'nin metabolik ve kulak parametreleriyle karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi / Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır.

Nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Testi kullanılmıştır.

Sürekli değişkenlerin ilişkisinde Spearman ve Pearson korelasyon katsayısından faydalanılmıştır.

Nominal değişkenlerle (cinsiyet, Glukoz, 60.dakika glukoz, NGT/BAG/BGT) farklılığının değerlendirilmesinde T test / Mann Whitney U testi, Kruskal Vallis Varyans Analizi / Tek yönlü varyans testleri kullanılmıştır.

Değerlendirmelerde SPSS 11.5 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 164 hasta dahil edilmiştir. 164 hastanın yaş ortalaması (38,67±9,78) , VKİ ortalaması (30,84±5,32) ve HOMA-IR ortalaması (2,67±1,37) olarak bulunmuştur. Bu hastaların %57,9'u kadınlardan, %42,1'i de erkeklerden oluşmaktadır. HOMA-IR düzeyleri 2,5 ve üzerinde olan hastalar (%46,3) vaka grubunu; HOMA-IR düzeyi 2,5'in altında olanlar da (%53,7) kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Tablo 1: Ölümle elde edilmiş verilerde vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	VAKA	KONTROL	
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	p*
Yaş (yıl)	38,51±10,28	38,81±9,40	0,849
Bel çevresi (cm)	99,69±10,81	90,30±12,74	0,000*
VKİ (kg/m ²)	32,95±5,05	29,02±5,11	0,000*
HOMA-IR	3,76±1,26	1,73±0,46	0,000*
HbA1c (%)	5,42±0,35	5,23±0,29	0,000*
HDL (mg/dl)	44,03±9,78	49,62±13,08	0,004*
LDL (mg/dl)	129,63±35,74	124,69±35,33	0,248
Trigliserit (mg/dl)	154,76±87,35	103,36±56,18	0,000*

VKİ:Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoptotein, LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein

*T Testi/Mann-Whitney U Testi

Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve LDL ortancaları arasında fark bulunmamıştır (p>0,05).

Vaka ve kontrol gruplarının bel çevresi, HbA1c, VKİ ortalamaları ve HOMA-IR, trigliserit, HDL ortancaları arasında fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 2: Nominal verilerde vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	VAKA		KONTROL		p*
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	39	51,3	56	63,6	0,111
Erkek	37	48,7	32	36,4	
60.dakika glukoz					
< 155 mg/dl	41	53,9	68	77,3	0,002
≥155 mg/dl	35	46,1	20	22,7	
Glukoz tolerans durumu					
NGT	40	52,6	65	7,9	0,011
BAG	22	28,9	17	19,3	
BGT	14	6,6	6	4,5	

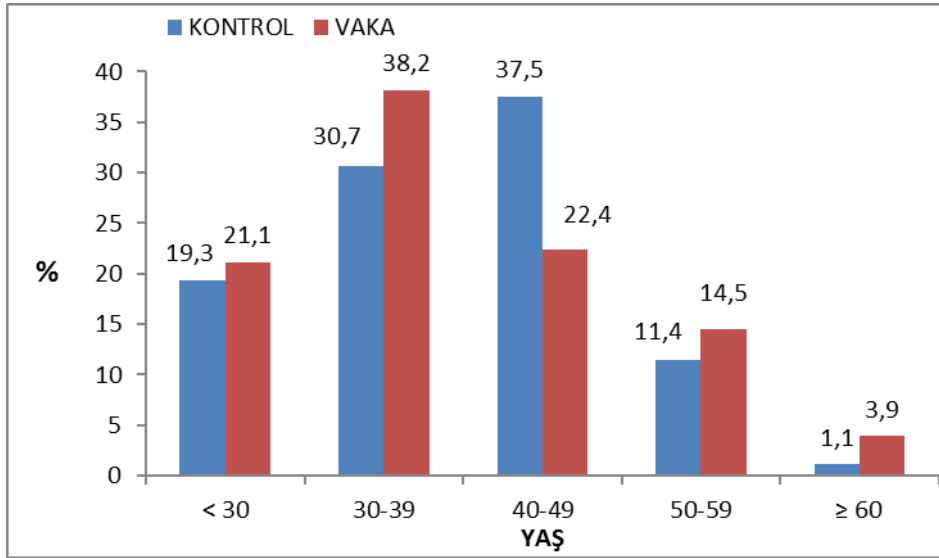
NGT:Normal glukoz toleransı, BAG:Bozulmuş açlık glukozu, BGT:Bozulmuş glukoz toleransı

* Ki Kare test

Vaka ve kontrol grubundaki hastaların cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmamıştır ($p<0,01$).

Vaka ve kontrol gruplarında 60.dakika glukoz değerlerinin 155 den küçük ya da büyük-eşit olma yüzdeleri ve glukoz tolerans durumlar arasında fark bulunmuştur ($p<0,01$).

Çalışmaya alınan hastaların içinde vaka grubunun %96,1'i; kontrol grubunun %98,9'u 60 yaş altı popülasyondan oluşmaktaydı.



Şekil 8: Vaka ve kontrol grubunun yaş dağılım grafiği

Tablo 3: Glukoz 60.dakika ölçümünün 155 mg/dl ve büyük olanlar ile 155 mg/dl' den küçük olanların tüm grupta metabolik parametrelerle karşılaştırılması

	Glukoz 60. dk < 155 (n=109)	Glukoz 60. dk ≥ 155 (n=55)	
	Ortalama± Standart sapma	Ortalama± Standart sapma	p*
Yaş (yıl)	36,83±9,23	42,31±9,93	0,001*
Bel çevresi(cm)	91,17±12,5	81,5±15,41	0,000*
VKİ (kg/m ²)	29,74±5,25	33,03±5,14	0,000*
HOMA-IR	2,33±1,08	3,34±1,62	0,000*
HbA1c (%)	5,22±0,27	5,51±0,36	0,000*
HDL (mg/dl)	49,52±12,41	42,11±9,33	0,000*
LDL (mg/dl)	118,42±29,42	143,94±40,39	0,000*
Trigliresit (mg/dl)	115,01±66,5	151,31±89,12	0,002*

VKİ:Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoptotein, LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein

*T Testi/Mann-Whitney U Testi

60.dakika glukoz değeri 155 in üstünde ve altında olanları yaş, bel çevresi, VKİ, HDL, LDL, trigliserit ortalamaları ve HbA1c ortancaları arasında fark bulunmuştur (p<0,01).

Tablo 4: Tüm hastalarda sağ kulak ve sol kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması

	Sağ Kulak Ölçümleri	Sol Kulak Ölçümleri	
Odyometri Frekansı	Ortalama± Standart sapma	Ortalama± Standart sapma	p*
125 Hz	12,68±5,84	11,34±5,34	0,003*
250 Hz	10,49±5,43	9,91±5,09	0,211
500 Hz	8,93±4,46	7,74±4,64	0,000*
1000 Hz	9,94±5,83	8,35±5,49	0,000*
2000 Hz	8,81±5,88	7,74±5,87	0,008*
4000 Hz	10,73±10,60	9,79±9,29	0,353
6000 Hz	12,80±10,87	11,46±11,05	0,013*
8000 Hz	12,77±12,09	12,07±11,71	0,186
125-250 Hz ortalaması	11,58±5,17	10,62±4,65	0,013
Konuşmayı ayırt etme %	98,24±3,69	98,54±3,43	0,161
EcochG-SP/AP	0,35±0.16	0,36±0.15	0,641

EcochG: Elektrokokleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

* Wilcoxon test

Tüm hastalarda 125 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 6000 Hz' lerdeki saf ses odyometrisinde sağ kulak eşikleri sol kulak eşiklerine kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

Tüm hastalarda konuşmayı ayırt etme skorlarında sağ kulak ile sol kulak arasında fark bulunmamıştır($p>0,05$).

Sağ kulak saf ses odyometrisinde 125-250 Hz ölçümleri ortalaması, sol kulak ölçümleri ortalamasından tüm hastalarda anlamlı düzeyde büyük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tüm hastalarda EcochG ölçümlerinde SP/AP oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5: Tüm hastalarda sağ kulak ve sol kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması

	Sağ Kulak Ölçümleri	Sol Kulak Ölçümleri	
TEOAE Ölçüm Frekansları	Ortalama± Standart sapma	Ortalama± Standart sapma	p*
1.00 kHz	9,84±6,95	9,57±6,91	0,663
1.42 kHz	11,40±5,90	11,22±6,24	0,635
2.00 kHz	9,43±4,83	9,07±4,76	0,363
2.83 kHz	7,73±4,46	7,56±4,35	0,486
4.00 kHz	6,76±4,69	7,38±4,32	0,196
reproducibility	67,71±19,69	66,79±21,04	0,846

TEOAE: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon, reproducibility: tekrarlanabilirlik

* Wilcoxon test

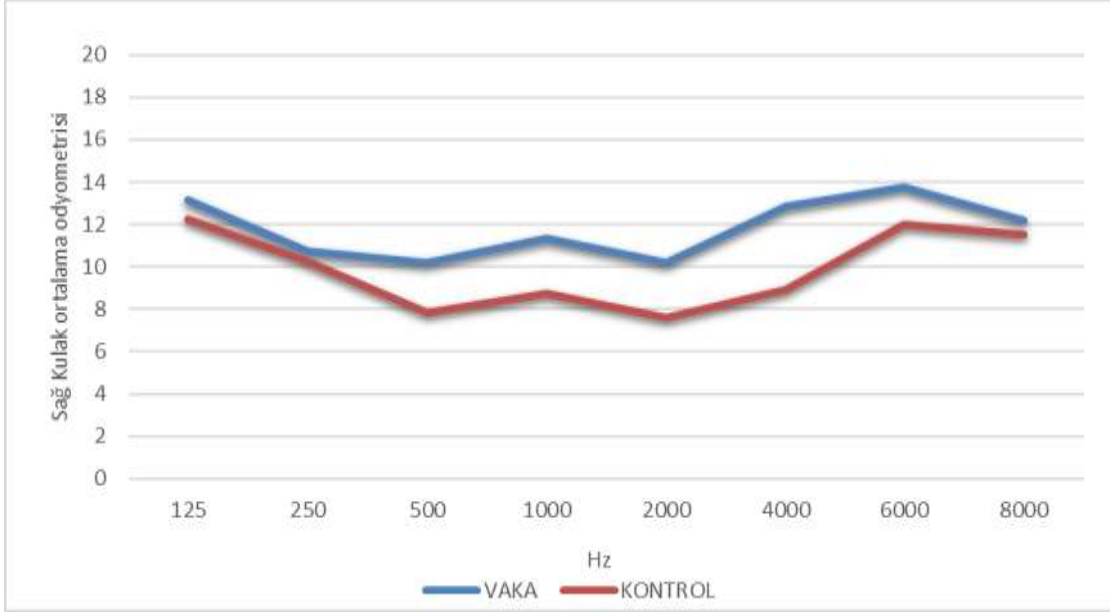
Tüm hastalarda 1,00 kHz, 1,42 kHz, 2,00 kHz, 2,83 kHz, 4,00 kHz ' deki TEOAE ölçümlerinde sağ kulak ve sol kulak arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6: Vaka ve kontrol gruplarında sağ kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması

	VAKA (HOMA-IR \geq 2,5)		KONTROL (HOMA-IR $<$ 2,5)		p*
	Ortalama \pm Standart sapma	Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama \pm Standart sapma	Ortanca (Minimum- maksimum)	
Sağ kulak odyometri frekansları					
125 Hz	13,16 \pm 5,88	10 (0-35)	12,27 \pm 5,82	10 (0-30)	0,383
250 Hz	10,72 \pm 5,01	10 (0-30)	10,28 \pm 5,79	10 (0-35)	0,261
500 Hz	10,19 \pm 4,58	10 (0-25)	7,84 \pm 4,27	5 (0-25)	0,000*
1000 Hz	11,32 \pm 6,13	10 (0-25)	8,75 \pm 5,32	5 (0-30)	0,002*
2000 Hz	10,19 \pm 5,74	10 (0-30)	7,61 \pm 5,77	5 (0-40)	0,001*
4000 Hz	12,83 \pm 11,32	10 (0-50)	8,92 \pm 9,63	5 (0-55)	0,006*
6000 Hz	13,75 \pm 10,74	12,5 (0-50)	11,99 \pm 10,97	10 (0-70)	0,163
8000 Hz	12,21 \pm 12,88	10 (0-55)	11,53 \pm 11,28	10 (0-70)	0,146
125-250 Hz ortalama	11,94 \pm 5,03	12,5 (2.5- 32.5)	11,28 \pm 5,29	10 (0-30)	0,221
Konuşmayı ayırt etme %	97,74 \pm 4,20	100 (84-100)	98,68 \pm 3,13	100 (88-100)	0,128
EcochG-SP/AP	0,35 \pm 0,16	0,33 (0,04- 0,84)	0,36 \pm 0,16	0,33 (0,09- 0,82)	0,634

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, EcochG: Elektrokoleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

* Mann-Whitney U Testi



Şekil 9: Vaka ve kontrol gruplarında sağ kulak saf ses odyometrisi grafiği

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sağ kulak 125 Hz, 250 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz' lerdeki saf ses odyometrisindeki eşikleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sağ kulak 500 Hz, 1000 Hz, 2000Hz, 4000 Hz' lerdeki saf ses odyometrisindeki kulak eşikleri arasında fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bu frekanslarda vaka grubundaki sağ kulak odyo ölçüm eşik değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sağ kulak 125ve 250 Hz ortalama saf ses odyo ölçüm sonuçları arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sağ kulak konuşmayı ayırt etme ölçüm yüzdeleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sağ kulak EcochG-SP/AP ölçümleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

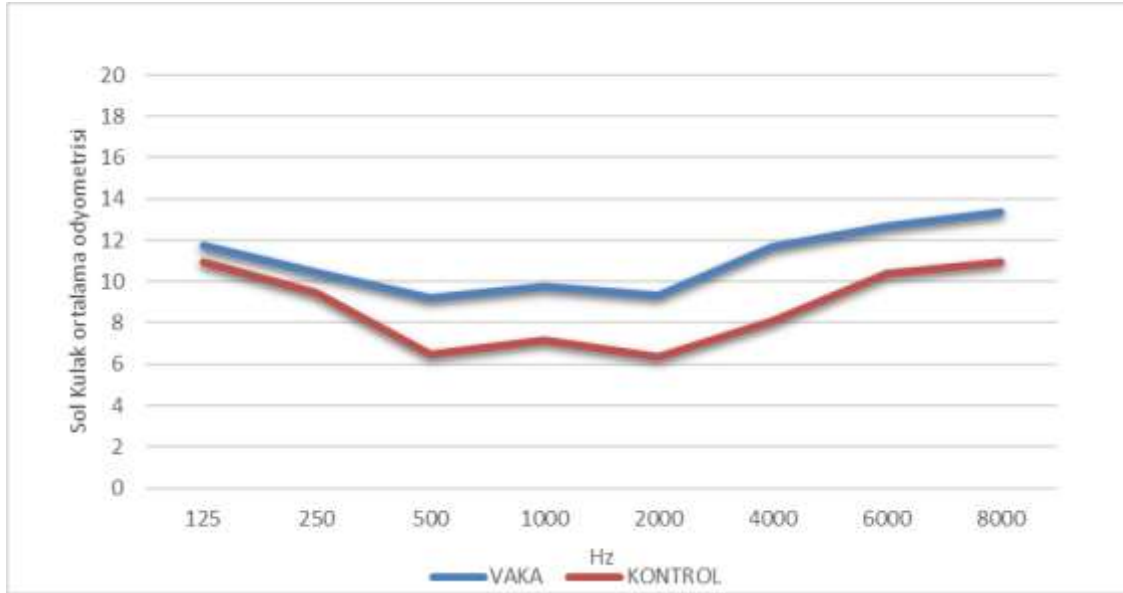
Tablo 7: Vaka ve kontrol gruplarında sağ kulak EcochG-SP/AP < 0,50 veya ≥ 0,50 olma durumu

	VAKA		KONTROL		p*
	n	%	n	%	
Sağ kulak EcochG-SP/AP					
0,50 veya üzeri	14	18,4	14	15,9	0,670
0,50'nin altı	62	81,6	74	84,1	

EcochG: Elektrokokleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

* Ki Kare test

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sağ kulak EcochG-SP/AP oranının sınır değer olarak kabul edilen < 0,50 ya da ≥ 0,50 olması yüzdeleri arasında fark bulunmamıştır (p>0,05).



Şekil 10: Vaka ve kontrol gruplarında sol kulak saf ses odyometri grafiği

Tablo 8: Vaka ve kontrol gruplarında sol kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması

	VAKA (HOMA-IR \geq 2,5)		KONTROL (HOMA-IR < 2,5)		p*
	Ortalama \pm Standart sapma	Ortanca (Minimum-maksimum)	Ortalama \pm Standart sapma	Ortanca (Minimum-maksimum)	
125 Hz	11,78 \pm 5,58	10 (0-20)	10,97 \pm 5,13	10 (0-25)	0,327
250 Hz	10,46 \pm 4,33	10 (5-25)	9,43 \pm 5,64	10 (0-30)	0,085
500 Hz	9,21 \pm 5,10	10 (0-30)	6,48 \pm 3,80	5 (0-15)	0,000*
1000 Hz	9,74 \pm 5,77	10 (0-25)	7,16 \pm 4,96	5 (0-30)	0,003*
2000 Hz	9,34 \pm 6,39	10 (0-35)	6,36 \pm 5,01	5 (0-25)	0,001*
4000 Hz	11,71 \pm 8,81	10 (0-40)	8,12 \pm 9,42	5 (0-45)	0,000*
6000 Hz	12,70 \pm 11,15	10 (0-55)	10,40 \pm 10,91	10 (0-70)	0,129
8000 Hz	13,35 \pm 11,56	10 (0-55)	10,96 \pm 11,79	7.5 (0-70)	0,044*
125-250 Hz ortalama	11,12 \pm 4,55	10 (2,5-22.5)	10,20 \pm 4,71	10 (2,5-25)	0,131
Konuşmayı ayırt etme	98,21 \pm 3,54	100 (88-100)	98,82 \pm 3,33	100 (80-100)	0,147
EcochG-SP/AP	0,36 \pm 0,15	0,36 (0,06-0,85)	0,37 \pm 0,14	0,34 (0,10-0,67)	0,835

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, EcochG: Elektrokoleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

* Mann-Whitney U Testi

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sol kulak 125 Hz, 250 Hz, 6000 Hz'lerdeki saf ses odyometrisinde ki eşikleri arasında fark bulunmamıştır (p>0,05).

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sol kulak 500 Hz, 1000 Hz, 2000Hz, 4000 Hz, 8000 Hz'lerdeki saf ses odyometrisindeki işitme eşikleri arasında fark saptanmıştır

($p < 0,001$). Bu frekanslarda vaka grubundaki sol kulak odyo ölçüm eşik değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sol kulak 125ve 250 Hz ortalama saf ses odyo ölçüm sonuçları arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sol kulak konuşmayı ayırt etme ölçüm yüzdeleri arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sol kulak EcochG-SP/AP ölçümleri arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 9: Vaka ve kontrol gruplarında sol kulak EcochG-SP/AP $< 0,50$ veya $\geq 0,50$ olma durumu

	VAKA		KONTROL		p*
	n	%	n	%	
Sol kulak EcochG-SP/AP					
0,50 veya üzeri	11	14,5	14	15,9	0,799
0,50'nin altı	65	85,5	74	84,1	

EcochG: Elektrokokleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

* Ki Kare test

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sol kulak EcochG-SP/AP oranının sınır değer olarak kabul edilen $< 0,50$ altında ve $\geq 0,50$ olması yüzdeleri arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 10: Kontrol grubundaki HOMA-IR değerleri ile sağ kulak saf ses odyometri si ilişki si

Sağ kulak odyo frekansları	HOMA-IR	
	r*	p
125 Hz	-0,072	0,506
250 Hz	0,120	0,267
500 Hz	-0,137	0,202
1000 Hz	-0,079	0,463
2000 Hz	-0,134	0,215
4000 Hz	0,037	0,733
6000 Hz	0,048	0,657
8000 Hz	0,162	0,131
125-250 Hz ortalama	0,026	0,813
Konuşmayı ayırt etme %	-0,094	0,384
EcochG-SP/AP	0,014	0,896

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, EcochG: Elektrokleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli, Odyo: Odyometri

* Spearman korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda HOMA-IR ile sağ kulak saf ses odyo ölçüm eşikleri arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11: Vaka grubundaki HOMA-IR değerleri ile sağ kulak saf ses odyometrisi ilişkisi

	HOMA-IR	
	r*	p
Sağ kulak odyo frekansları		
125 Hz	0,032	0,784
250 Hz	0,022	0,849
500 Hz	0,028	0,810
1000 Hz	0,071	0,540
2000 Hz	-0,006	0,956
4000 Hz	0,213	0,064
6000 Hz	0,074	0,523
8000 Hz	0,005	0,964
125-250 Hz ortalama	0,023	0,845
Konuşmayı ayırt etme %	-0,117	0,315
EcochG-SP/AP	0,021	0,858

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, EcochG: Elektrokleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli, Odyo: Odyometri

* Spearman korelasyon katsayısı

Vaka grubunda HOMA-IR ile sağ kulak saf ses odyo ölçüm eşikleri arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12: Kontrol grubundaki HOMA-IR değerleri ile sol kulak saf ses odyometrisi ilişkisi

	HOMA-IR	
	r*	p
Sol kulak odyometri frekansları		
125 Hz	0,013	0,907
250 Hz	0,059	0,584
500 Hz	0,039	0,720
1000 Hz	-0,101	0,384
2000 Hz	-0,011	0,922
4000 Hz	0,333	0,002*
6000 Hz	0,155	0,150
8000 Hz	0,181	0,091
125-250 Hz ortalama	0,021	0,846
Konuşmayı ayırt etme %	-0,164	0,126
EcochG-SP/AP	-0,054	0,616

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, EcochG: Elektrokoleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli, Odyo: Odyometri

* Spearman korelasyon katsayısı

Kontrol grubunda HOMA-IR ile sol kulak saf ses odyo ölçümü 4000 Hz de pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer sol kulak ölçümleri arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 13: Vaka grubundaki HOMA-IR değerleri ile sol kulak saf ses odyometrisi ilişki

	HOMA-IR	
	r*	p
Sol kulak odyometri frekansları		
125 Hz	0,071	0,540
250 Hz	0,038	0,745
500 Hz	-0,064	0,583
1000 Hz	-0,013	0,908
2000 Hz	0,100	0,389
4000 Hz	0,091	0,436
6000 Hz	0,071	0,541
8000 Hz	0,056	0,632
125-250 Hz ortalama	0,068	0,557
Konuşmayı ayırt etme %	-0,186	0,107
EcochG-SP/AP	0,078	0,503

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, EcochG: Elektrokoleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli, Odyo: Odyometri

* Spearman korelasyon katsayısı

Vaka grubunda HOMA-IR ile sağ kulak saf ses odyo ölçüm eşikleri arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14: Vaka ve kontrol grubunda sağ kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması

	Vaka (HOMA-IR \geq 2,5)	Kontrol (HOMA-IR < 2,5)	p*
Sağ kulak TEOAE Ölçüm Frekansları	Ortalama± Standart sapma	Ortalama± Standart sapma	
1,00 kHz	9,66±7,38	9,99±6,59	0,556
1,42 kHz	10,72±5,89	11,98±5,88	0,086
2,00 kHz	9,61±4,68	9,27±4,97	0,703
2,83 kHz	7,52±4,41	7,91±4,52	0,421
4,00 kHz	6,70±5,05	6,82±4,40	0,724
reproducibility	66,7±19,6	68,54±19,84	0,318

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, TEOAE: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon, reproducibility: tekrarlanabilirlik

* Mann-Whitney U Testi

Tablo 15: Vaka ve kontrol grubunda sol kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması

	Vaka (HOMA-IR \geq 2,5)	Kontrol (HOMA-IR < 2,5)	p*
Sol kulak TEOAE Ölçüm Frekansları	Ortalama± Standart sapma	Ortalama± Standart sapma	
1,00 kHz	9,10±7,61	9,97±6,26	0,697
1,42 kHz	10,75±7,08	11,62±5,43	0,739
2,00 kHz	8,96±4,35	9,17±5,11	0,475
2,83 kHz	6,83±4,16	8,21±4,43	0,024*
4,00 kHz	7,31±4,39	7,09±4,26	0,405
reproducibility	67,17±21,83	66,47±20,46	0,632

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, TEOAE: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon, reproducibility: tekrarlanabilirlik

* Mann-Whitney U Testi

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sağ kulak 1,00 kHz, 1,42 kHz, 2,00 kHz, 2,83 kHz, 4,00 kHz'deki TEOAE ölçümleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sol kulak 1,00 kHz, 1,42 kHz, 2,00 kHz, 4,00 kHz'deki TEOAE ölçümleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Vaka ve kontrol gruplarındaki hastaların sol kulak 2,83 kHz'deki TEOAE ölçümleri arasında fark bulunmuştur ($p<0,05$). Vaka grubunda 2,83 kHz'deki TEOAE ortancası kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür.

Tablo 16: Tüm hastalarda HbA1c ile sağ kulak saf ses odyometrisi ilişkisi

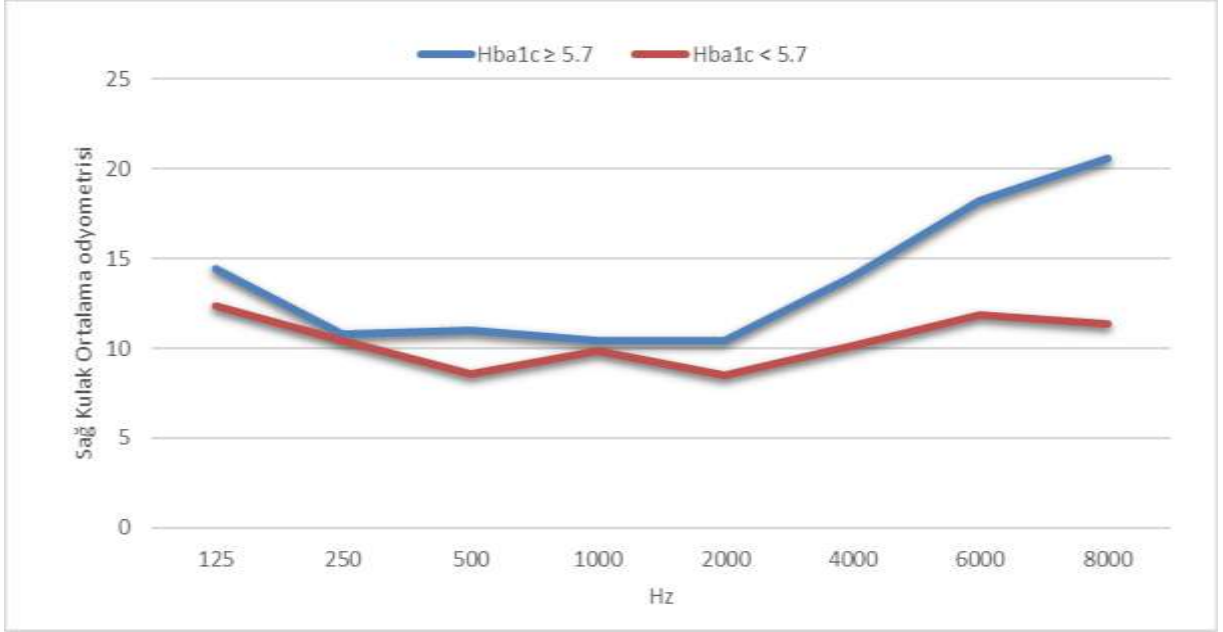
odyo frekansları	HbA1c	
	r*	p
125 Hz	0,096	0,221
250 Hz	0,011	0,886
500 Hz	0,155	0,048*
1000 Hz	0,159	0,043*
2000 Hz	0,149	0,057
4000 Hz	0,249	0,001*
6000 Hz	0,139	0,077
8000 Hz	0,179	0,022*
125-250 Hz ortalama	0,065	0,412
Konuşmayı ayırt etme %	-0,219	0,005*
EcochG-SP/AP	-0,011	0,894

EcochG: Elektrokleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

* Spearman korelasyon katsayısı

HbA1c ile sağ kulak 500 Hz, 1000 Hz, 4000 Hz ve 8000 Hz deki ölçümler arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur.

HbA1c ile sağ kulak konuşmayı ayırt etme ölçümü arasında da negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur



şekil 11: Tüm hastalarda sağ kulak saf ses odyometrisi ile HbA1c'nin $\geq 5,7$ veya $< 5,7$ olması durumu karşılaştırmalı grafiği

Tablo 17: Tüm hastalarda HbA1c ile sol kulak odyometri ilişkisi

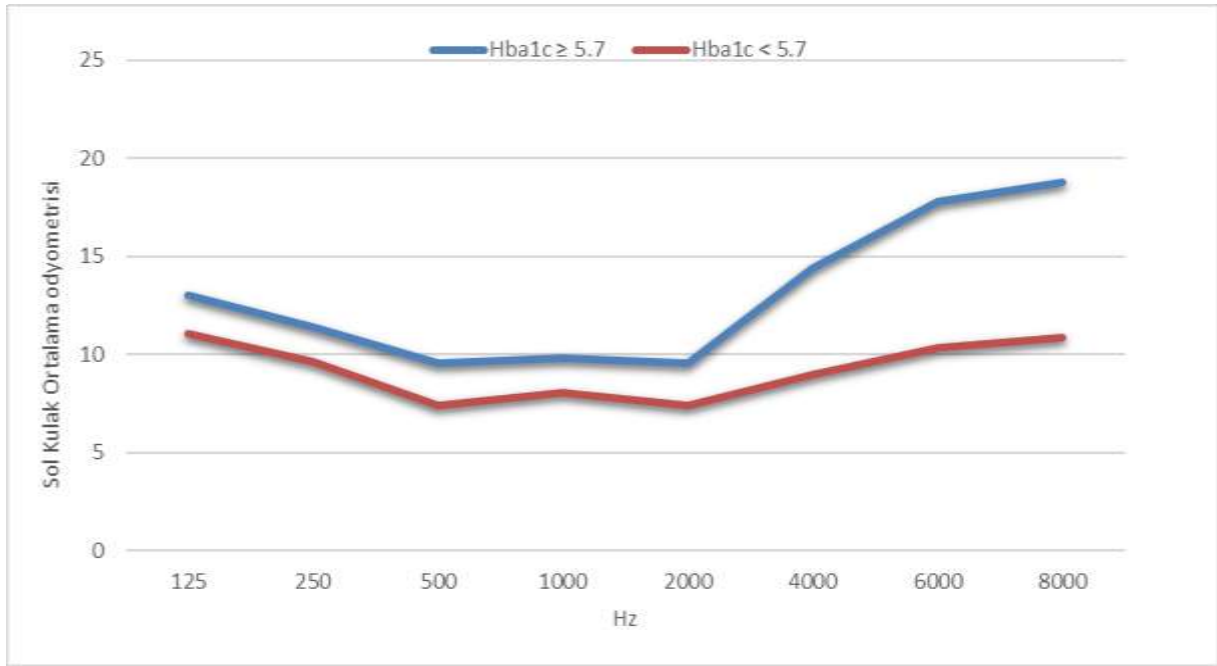
	HbA1c	
	r*	p
odyo frekansları		
125 Hz	0,123	0,115
250 Hz	0,110	0,162
500 Hz	0,090	0,253
1000 Hz	0,127	0,105
2000 Hz	0,192	0,014*
4000 Hz	0,319	0,004*
6000 Hz	0,226	0,004*
8000 Hz	0,159	0,042*
125-250 Hz ortalama	0,127	0,106
Konuşmayı ayırt etme %	-0,251	0,001*
EcochG-SP/AP	-0,063	0,421

EcochG: Elektrokleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

* Spearman korelasyon katsayısı

HbA1c ile sol kulak 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz ve 8000 Hz deki ölçümler arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur.

HbA1c ile sol kulak konuşmayı ayırt etme ölçümü arasında da negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur.



Şekil 12: Tüm hastalarda sol kulak saf ses odyometrisi ile HbA1c'nin $\geq 5,7$ veya $< 5,7$ olması durumu karşılaştırmalı grafiği

Tablo 18: Sağ EcochG SP/AP oranlarının 0,50'nin üstünde ve altında olma durumunun HbA1c karşılaştırması

	Sağ kulak EcochG–SP/AP $\geq 0,50$ (n=28) Ortalama± Standart sapma	Sağ kulak EcochG–SP/AP $< 0,50$ (n=136) Ortalama± Standart sapma	p*
HbA1c	5,28±0,32	5,32±0,34	0,573

EcochG: Elektrokokleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

*T Testi

Tablo 19: Sol EcochG SP/AP oranlarının 0,50'nin üstünde ve altında olma durumunun HbA1c karşılaştırması

	Sol kulak EcochG–SP/AP $\geq 0,50$ (n=5) Ortalama± Standart sapma	Sol kulak EcochG–SP/AP $< 0,50$ (n=139) Ortalama± Standart sapma	p*
HbA1c	5,30±0,33	5,32±0,34	0,573

EcochG: Elektrokokleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

*T Testi

Sağ ve sol kulak EcochG–SP/AP oranının sınır değeri olarak kabul edilen $< 0,50$ veya $\geq 0,50$ olması yüzdeleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 20: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT'nin metabolik parametrelerle karşılaştırılması

	NGT (n=105)	BAG (n= 39)	BGT (n= 20)	
	Ortalama± Standart sapma	Ortalama± Standart sapma	Ortalama± Standart sapma	p*
Yaş (yıl)	36,64±9,49	41,18±7,37	44,45±12,23	0,001*
Bel çevresi (cm)	92,79±12,71	96,64±12,91	100,6±10,62	0,022*
VKİ (kg/m ²)	29,88±5,06	31,67±5,62	33,76±5,92	0,009*
HOMA-IR	2,35±1,09	3,02±1,25	3,67±2,14	0,000*
HbA1c (%)	5,25±0,28	5,39±0,37	5,55±0,39	0,000*
HDL (mg/dl)	48,97±12,49	43,74±9,89	43,3±10,10	0,027*
LDL (mg/dl)	120,89±30,10	136,64±41,38	140,1±39,37	0,020*
Trigliserit (mg/dl)	118,68±65,67	131,69±70,01	163,05±122,63	0,185

VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

* Tek Yönlü Varyans Analizi / Kruskal Wallis Varyans Analizi

NGT olanların yaş ortalaması BAG VE BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,01$). BAG ve BGT olanların yaş ortalamaları arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

NGT olanların bel çevresi ortalaması BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür($p<0,05$) NGT ile BAG ve BAG ile BGT arasında ise fark bulunmamıştır ($p>0,05$)

NGT olanların VKİ ortalaması BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür($p<0,001$). NGT ile BAG ve BAG ile BGT arasında ise fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

NGT olanların HOMA-IR ortancası BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür. ($p<0,001$). NGT ile BAG ve BAG ile BGT arasında ise fark bulunmamıştır ($p>0,05$)

NGT olanların HbA1c ortalaması BAG ve BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür($p<0,001$). BAG ve BGT olanların yaş ortalamaları arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

NGT olanların HbA1c ortancası BAG ve BGT olanlardan anlamlı düzeyde yüksektir. BAG ve BGT olanların Hb1ac ortancası arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

NGT olanların LDL ortancası BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür. NGT ile BAG ve BAG ile BGT arasında ise fark bulunmamıştır ($p>0,05$)

NGT, BAG ve BGT olanların trigliserit ölçümleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 21: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile cinsiyet ve 60.dakika glukoz durumunun karşılaştırılması

	NGT (n=105)		BAG (n= 39)		BGT (n= 20)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Kadın	64	61	20	51,3	11	55	0,557
Erkek	41	39	19	48,7	9	45	
Glukoz 60. dakika							
<155 mg/dl	90	85,7	17	43,6	2	10	0,000
≥ 155 mg/dl	15	14,3	22	56,4	18	90	

NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

* Ki-Kare Test

NGT, BAG, ve BGT olanların cinsiyet dağılımları arasında fark bulunmamıştır (p>0,05).

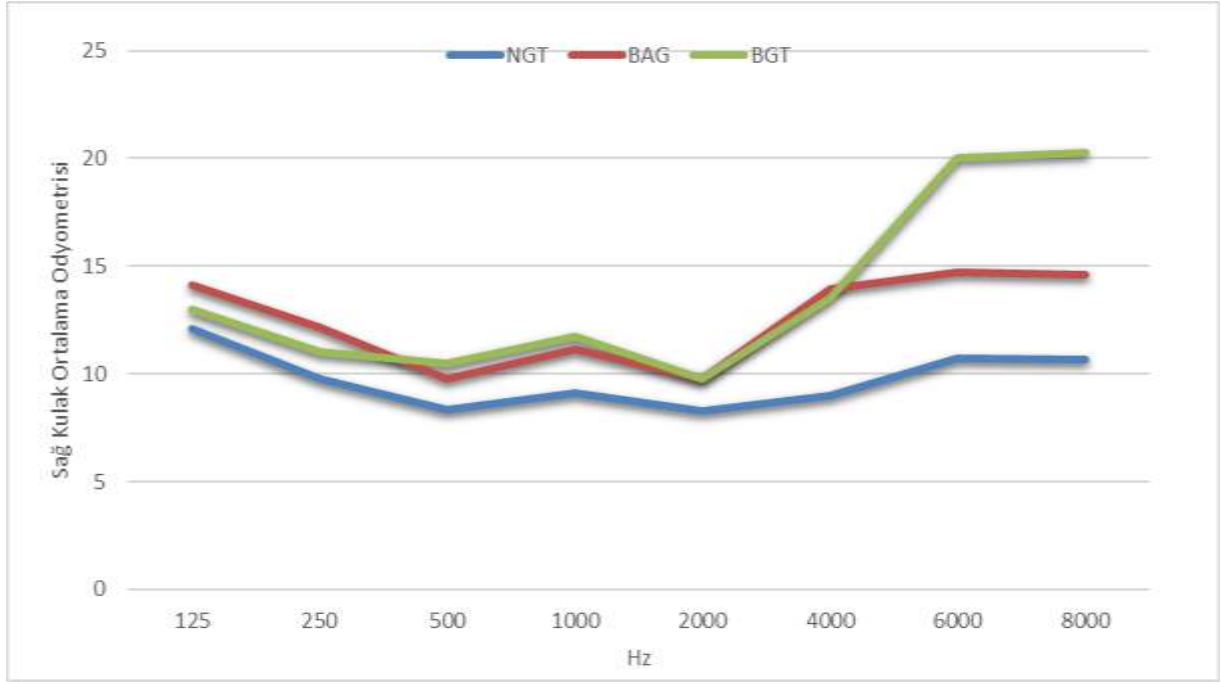
NGT, BAG, ve BGT olanların 60.dakika glukoz değerinin <155 ve ≥155 mg/dl üstünde olma oranları arasında fark bulunmuştur (p<0,001).Tüm gruplar birbirinden farklıdır.

Tablo 22: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sağ kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması

Odyometri frekansları	NGT (n=105) Ortalama± Standart sapma	BAG (n= 39) Ortalama± Standart sapma	BGT (n= 20) Ortalama± Standart sapma	p*
125 Hz	12,09±5,18	14,10±7,60	13,0±6,37	0,496
250 Hz	9,76±4,67	12,18±6,77	11,0±5,76	0,151
500 Hz	8,33±4,02	9,74±5,73	10,5±4,26	0,089
1000 Hz	9,14±5,61	11,15±5,90	11,75±6,34	0,034*
2000 Hz	8,28±5,36	9,74±7,60	9,75±4,44	0,295
4000 Hz	9,00±9,10	13,97±13,19	13,5±10,77	0,033*
6000 Hz	10,71±9,79	14,74±12,24	20,0±10,13	0,000*
8000 Hz	10,67±10,90	14,61±13,25	20,25±12,72	0,000*
125-250 Hz ortalama	10,93±4,32	13,14±6,66	12±5,54	0,297
Konuşmayı ayırt etme %	98,70±3,16	97,64±4,28	97,0±4,66	0,078*
EcochG-SP/AP	0,34±0,16	0,38±0,17	0,34±0,11	0,444

NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, EcochG: Elektrokleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli,

* Kruskal Wallis Varyans Analizi



Şekil 13: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sağ kulak saf ses odyometri sonuçlarının karşılaştırılması

NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

NGT olanların sağ kulak 1000hz ve 4000 Hz ölçümleri BAG olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,05$)

NGT olanların sağ kulak 6000hz ve 8000 Hz ortancası BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,001$).

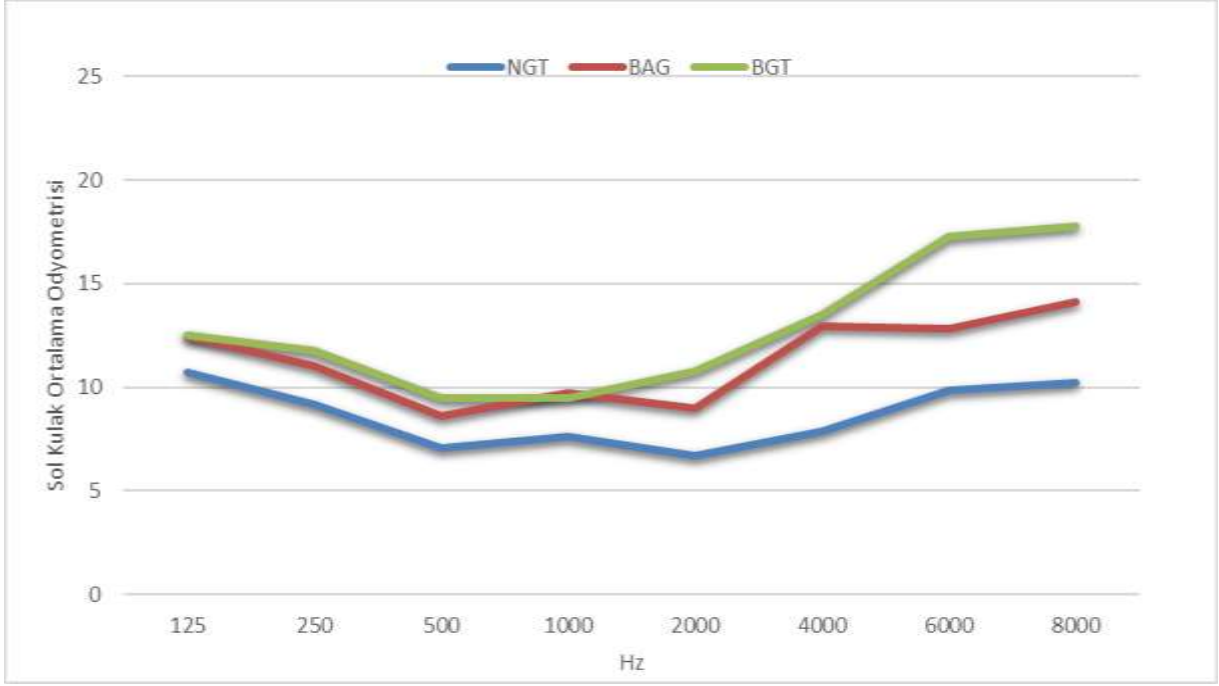
Tüm hastalarda NGT, BAG, ve BGT olanların sağ kulak EcochG-SP/AP ölçümleri arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 23: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sol kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması

Odyometri frekansları	NGT (n=105) Ortalama± Standart sapma	BAG (n= 39) Ortalama± Standart sapma	BGT (n= 20) Ortalama± Standart sapma	p*
125 Hz	10,71±5,12	12,44±5,83	12,5±5,26	0,114
250 Hz	9,14±4,97	11,03±5,02	11,75±5,20	0,031*
500 Hz	7,09±4,15	8,59±5,37	9,5±5,10	0,071
1000 Hz	7,62±4,76	9,74±6,06	9,5±7,24	0,243
2000 Hz	6,71±5,09	8,97±6,80	10,75±6,54	0,018*
4000 Hz	7,90±8,37	12,95±10,37	13,5±9,33	0,000*
6000 Hz	9,86±9,77	12,82±11,96	17,25±13,62	0,008*
8000 Hz	10,24±10,43	14,10±12,97	17,75±13,52	0,003*
125-250 Hz ortalama	9,93±4,43	11,73±4,97	12,12±4,54	0,042*
Konuşmayı ayırt etme %	99,01±2,76	98,26±3,53	96,60±5,39	0,015*
EcochG-SP/AP	0,36±0,14	0,35±0,13	0,38±0,19	0,871

NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, EcochG: Elektrokleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

* Kruskal Wallis Varyans Analizi



Şekil 14: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sol kulak saf ses odyometrisi sonuçlarının karşılaştırılması

NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

NGT olanların sol kulak 250 Hz, 4000 Hz ölçümleri BAG ve BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$).

NGT olanların sol kulak 2000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz ölçümleri BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$).

NGT olanların sol kulak 125-250 Hz ortalaması ölçümleri BAG olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$).

NGT olanların sol kulak konuşmayı ayırt etme ölçümleri BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$).

Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT olanların sol kulak EcochG-SP/AP ölçümleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 24: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sağ kulak EcochG-SP/AP 0,50 altında ve eşit/üstünde oranlarının karşılaştırılması

	NGT (n=105)		BAG (n= 39)		BGT (n= 20)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Sağ kulak EcochG- SP/AP							
≥0,50	16	15,2	9	23,1	3	15	0,521
< 0,50	89	84,8	30	76,9	17	85	

NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, EcochG: Elektrokoleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

* Ki-Kare Test

Tablo 25: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sol kulak EcochG-SP/AP 0,50 altında ve eşit/üstünde oranlarının karşılaştırılması

	NGT (n=105)		BAG (n= 39)		BGT (n= 20)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Sol kulak EcochG- SP/AP							
≥0,50	16	15,2	6	15,4	3	15	0,999
< 0,50	89	84,8	33	84,6	17	85	

NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, EcochG: Elektrokoleografi, SP: Sumasyon potansiyeli, AP: Aksiyon potansiyeli

* Ki-Kare Test

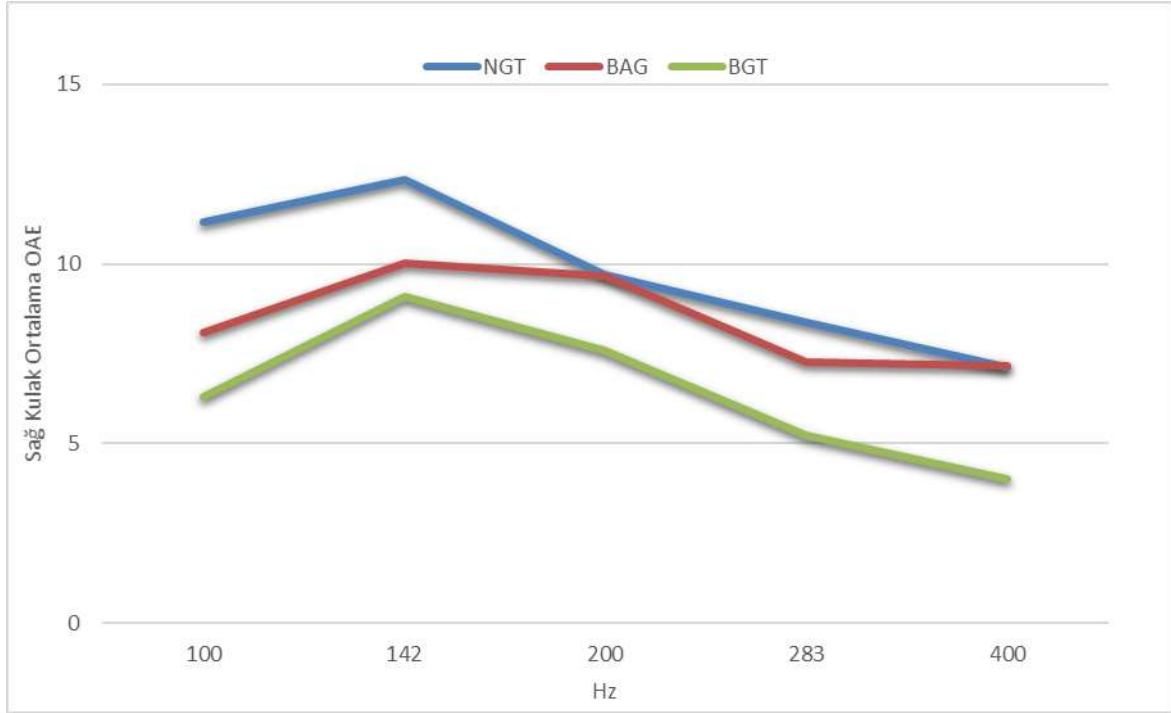
Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT'nin sol kulak ve sağ kulak için EcochG-SP/AP oranının sınır değeri olarak kabul edilen $< 0,50$ veya $\geq 0,50$ olması yüzdeleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 26: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sağ kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması

Sağ kulak TEOAE Ölçüm Frekansları	NGT (n=105) Ortalama± Standart sapma	BAG (n= 39) Ortalama± Standart sapma	BGT (n= 20) Ortalama± Standart sapma	p [*]
1,00 kHz	11,16±6,42	8,08±7,05	6,30±7,77	0,013*
1,42 kHz	12,35±5,55	10,01±5,69	9,10±7,10	0,031*
2,00 kHz	9,70±4,54	9,65±5,08	7,60±5,58	0,403
2,83 kHz	8,37±3,92	7,28±4,90	5,24±5,41	0,035*
4,00 kHz	7,14±4,34	7,16±4,36	4,01±6,21	0,153
Reproducibility	71,4±17,79	61,13±21,46	61,25±21,53	0,004*

NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, TEOAE: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon

* Kruskal Wallis Varyans Analiz



Şekil 15: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sağ kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması

NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, TEOAE: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon

NGT olanların Sağ kulak 1,00 kHz ve 2,83 kHz deki TEOAE ölçümlerinde BGT olanlardan anlamlı düzeyde yüksektir($p<0,05$) .

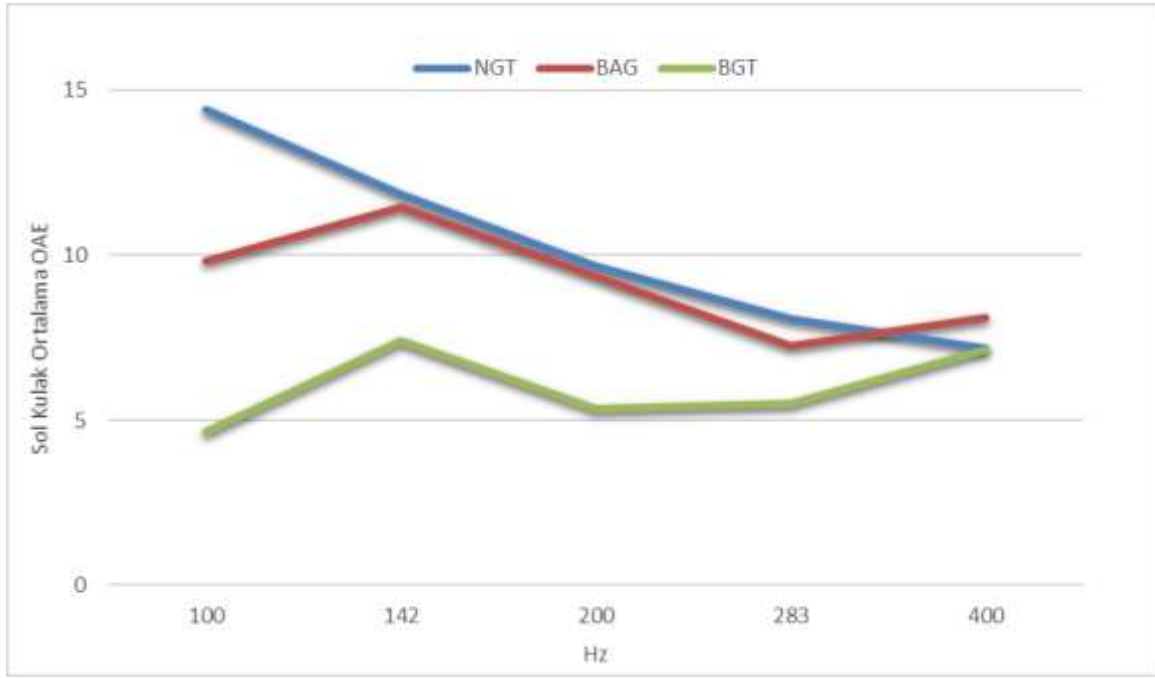
NGT olanların Sağ kulak 1,42 kHz ve reproducibility TEOAE ölçümleri BAG olanlardan anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$).

Tablo 27: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sol kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması

Sol kulak TEOAE Ölçüm Frekansları	NGT (n=105) Ortalama± Standart sapma	BAG (n= 39) Ortalama± Standart sapma	BGT (n= 20) Ortalama± Standart sapma	p*
1,00 kHz	10,41±6,04	9,82±7,90	4,64±7,44	0,004*
1,42 kHz	11,86±5,70	11,44±7,11	7,41±6,17	0,006*
2,00 kHz	9,68±3,93	9,36±3,87	5,34±7,97	0,053
2,83 kHz	8,08±3,80	7,24±5,26	5,49±4,72	0,068
4,00 kHz	7,16±4,28	8,11±3,91	7,12±5,27	0,201
Reproducibility	69,33±20,06	63,33±22,58	60,20±21,72	0,077

NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, TEOAE: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon

* Kruskal Wallis Varyans Analizi



Şekil 16: Tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT ile sol kulak TEOAE ölçümlerinin karşılaştırılması

NGT: Normal glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, TEOAE: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon

BGT olanların Sol kulak 1,00 kHz deki TEOAE ölçümleri BAG ve NGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,01$).

BGT olanların Sol kulak 1,42 kHz deki TEOAE ölçümleri BAG ve NGT olanlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,01$).

5. TARTIŞMA

Hiperinsülinemi ve insülin direncinin pek çok dokuda patolojik süreçler oluşturduğu bilinmektedir. Hiperinsülineminin iç kulağa olan etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (127-129), (132), (141). Çalışmamızda, insülin direnci olan ($HOMA \geq 2,5$) bireylerde, uzun süreli hiperinsülineminin iç kulağa olan etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda vaka ve kontrol gurubu arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup homojen bir dağılım oluşmuştur. Çalışmaya dahil edilen sadece 4 hasta (3'ü vaka, 1'i kontrol grubundan) 60 yaş üzeri idi. Bu dört hastanın yaşa bağlı presbiakuzi (yaşın ilerlemesine bağlı gelişen işitme kaybı) olup olmadığı ayırt etmek için 60-64 yaş aralığındaki ISO 7029 (Uluslararası standardizasyon organizasyonu) değerleri ile hastalarımızın her iki kulak saf ses ortalamaları kıyaslanmış olup ortanca değerlerin altında saptanmış ve presbiakuzi dışlanmıştır (142).

Ram Jagannathan, Mary Ann Sevick ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 75 gr OGTT sırasında 1. saatte bakılan plazma glukozunun ≥ 155 mg/dl olmasının disglisemiye belirlemede HbA1c den daha üstün olduğu saptanmıştır (duyarlılık %61,5 ve özgüllük %69,7) (78). Tip 2 diyabeti olmayan erkekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise HbA1c'nin yaş, cinsiyet, VKİ, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama hemoglobin konsantrasyonu, sigara ve/veya alkol kullanma gibi faktörlerden, normoglisemik durumlarda etkilendiği belirtilmiştir (143). Fioretino ve arkadaşlarının çalışmasında da 75 gr OGTT sırasında bakılan 1.saat plazma glukozunun ≥ 155 mg/dl olmasının BAG'a göre Tip 2 DM gelişim riskini daha çok arttırdığı saptanmıştır (46).

Yaptığımız çalışmada $HOMA-IR \geq 2,5$ olan kişilerde 75 gr OGTT sırasındaki 60. dakika plazma glukozu vaka grubunun yarısına yakın bir oranda (%46,1) 155 mg/dl ve/veya üstünde saptanmıştır ($p=0,002$). 60. dakika plazma glukozunun ≥ 155 mg/dl olan hastalarda, < 155 mg/dl olan hastalara göre bel çevresi, VKİ, LDL, trigliserit, HbA1c ortalaması daha yüksek; HDL ortalaması ise daha düşük saptanmıştır. Priya M. Ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı bir çalışmada NGT olup OGTT sırasında 1. saat plazma glukozu ≥ 155 mg/dl olanlarda prediyabet ve diyabete ilerleme daha fazla ve daha hızlı olduğu saptanmıştır (144). Yuka Sato ve arkadaşlarının 2015'de yaptığı bir çalışmada ise OGTT'deki 1. saat plazma glukozunun pankreatik β hücre fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu savunulmuştur (145). Priya M. ve arkadaşları tarafından 2016'da yapılan çalışmada NGT bireylerin 1. saat plazma glukozunun ≥ 155 mg/dl olduğu durumda pankreatik β hücre fonksiyon bozukluğuna ve

insülin direncine daha sık rastlanıldığı gösterilmiştir (146). Akram Alyass ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayınlanan başka bir çalışmada 1. saat plazma glukozunun Tip 2 DM gelişim riskini belirlemede değerli bir parametre olduğu görüşü ileri sürülmüştür (147). Erişkin Japonlarda yapılan bir çalışmada da 1. saat plazma glukozunun Tip 2 DM gelişim riskini belirlemede 2. saat plazma glukozundan daha üstün bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür (148). Sonuçlar göz önüne alındığında 60. dakika glukozun metabolik risk belirteci olabileceği düşünülmekte ve destekleyici çalışma ihtiyacı olduğu görülmektedir. Çalışmamız sonucunda çıkan BAG ve BGT'de 60.dk plazma glukozunun ≥ 155 mg/dl yüksek oranda çıkması (%56,4- %90), NGT olanlarda ise düşük oranda çıkması (%14,3) bunu destekler niteliktedir.

İç kulakta dejenerasyon 40 yaşından itibaren başlasa da genellikle konuşma frekansları (500 Hz, 1000 Hz ve 2000 Hz) sağlam kaldığından fark edilişi geç olur. Ancak ardışık olarak; gürültüye maruz kalanlarda, vasküler, metabolik hastalığı olanlarda daha erken yaşta çıkabilir. İşitme kaybı oldukça yavaş geliştiğinden hastaların çoğu bu duruma adapte olmuştur. İşitme kaybının konuşma frekanslarını da tuttuğu veya ileri derecede olduğu hallerde hastalar işitmede ve konuşulanı anlamada güçlük şikayetleriyle gelirler. Beraberinde sıklıkla bulunan kulak çınlaması rahatsızlık verebilir. Metabolik sensörinöral işitme kayıplarından büyük oranda DM sorumludur. Metabolik işitme kaybında dejenerasyon, iç kulakta harcanan enerjinin büyük kısmını sağlayan stria vaskülaristedir. Odyometride tüm frekansları düz olarak tutan sensörinöral işitme kaybı vardır (149). Fowler ve arkadaşlarının maymunlar üzerine yaptığı bir çalışmada prediyabetik bir safha olan hiperinsülinemide işitsel fonksiyonların azaldığı gösterilmiştir. Enerji kısıtlaması yapılarak diyabet riski azalmış grup, normal kontrol grubu ve hiperinsülinemi-Tip 2 DM grubu olarak ayrılan 3 grupta; 2211-8837 Hz f2 frekansıyla DPOAE ve klik ve tone-burst olarak 8, 16 ve 32 kHz de yapılan işitsel beyin sapı cevapları (ABR) karşılaştırıldığında normal kontrol grubunun, diğer iki gruba kıyasla DPOAE'de 8-17 dB daha uzun sinyal-gürültü oranlarına (signal to noise ratio=SNR) ve ABR (işitsel beyin sapı cevapları)'de 5-8 dB daha iyi eşiklere sahip olduğu bulunmuştur (150). Bizim çalışmamızda ABR ile işitme değerlendirilmesi yapılmamış olup odyolojik değerlendirme tonal odyometri ile (125, 250, 500 Hz, 1, 2, 4, 6, 8 kHz) yapılmış, işitsel algılama için konuşma odyometrisi yapılmış; dış tüylü hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesi TEOAE ile yapılmıştır. Hiperinsülineminin özellikle saf ses odyometrisi sonuçlarını etkilediği, TEOAE'de sağ ve sol kulakta sinyal-gürültü oranlarının vaka ve kontrol grubunda benzerlik gösterdiği bulunmuştur.

Bin Na Honga ve Tong Ho Kang'ın fareler üzerinde yaptığı 2014 de yayınlanan çalışmada Tip 1 ve Tip 2 diyabetli farelerin işitsel elektrofizyolojik cevapları; ABR, işitsel orta latanslı cevaplar (AMLR) ve TEOAE ile ölçülmüştür. ABR eşikleri ve latans gecikmeleri iki diyabet türünde de aynı iken Tip 2 diyabetli farelerde AMLR ile ölçülen santral işitsel yollarda ve TEOAE ile değerlendirilen koklear dış saçlı hücrelerde daha fazla fonksiyon kaybı saptanmıştır. Sonuç olarak hiperglisemi ile ilişkili işitme siniri disfonksiyonu olurken; Tip 2 DM'de ayrıca insülin direncine bağlı hiperinsülinemi nedeniyle santral işitme yollarında ve koklear dış saçlı hücrelerde fonksiyon bozukluğu olduğu saptanmıştır (151).

Bizim çalışmamızda dış saçlı hücre fonksiyonunu test etmek için TEOAE testi yapılmıştır fakat; işitsel beyin sapı yanıtları ve santral işitsel yolak değerlendirilmesi ayrıca yapılmamış olup saf ses odyometrisinde sensöriyal ve nöral yollar birlikte değerlendirilmiştir. İşitmenin suprasegmenter değerlendirmesinde Kulak Burun Boğaz kliniğimizde rutin olarak yapılan konuşmayı ayırt etme skorları kullanılmıştır. Özellikle HbA1c düzeyleri açısından karşılaştırıldığında her iki kulaktaki konuşmayı ayırt etme skorları vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonuca göre glikozile hemoglobin yani disglisemik durumun kronik etkisinin santral işitsel işleme ve algı üzerine de negatif etkisi olduğu düşünülmektedir.

TEOAE ölçümleri hiperinsülinemik grup içinde glisemik düzeye göre NGT, BAG ve BGT olarak üç ayrı grupta incelendiğinde; hiperinsülinemiyle birlikte disglisemik durumu olanlarda istatistiksel anlamlı olarak koklear dış saçlı hücre fonksiyon kaybı daha fazla gözlenmiştir.

Çalışmamızda hastaların tamamında ekstratimpanik elektrot ile bakıldığında sağ kulak ve sol kulak elektrokokleografik SP/AP oranları arasında fark saptanmamıştır. Yani koklear potansiyellerde belirgin değişiklik görülmemiştir. EcochG dış kulak yolu elektrodu ile ölçümlerinin SP/AP oranlarının endolenfatik hidrops çalışmalarında duyarlılığının %71 özgüllüğünün %96 bulunduğu göz önüne alındığında bulgularımızda anlamlı farklılık görülmemesi testin duyarlılığının düşük olması ile açıklanabilmektedir (152). Aynı zamanda sağ kulak ve sol kulak için ayrı olmak üzere; EcochG SP/AP oranlarının değeri ve SP/AP oranı için eşik değer kabul ettiğimiz 0,50nin altında veya üstünde olması açısından vaka ve kontrol grupları arasında fark saptanmamıştır. Sağ kulak için vaka grubunun %18,4'ünde kontrol grubunun ise %15,9'unda; sol kulak için de vaka grubunun %14,5'inde kontrol grubunda ise %15,9'unda EcochG SP/AP \geq 0,50 olduğu görülmüştür. Tüm hastaların hem sağ

hem de sol kulak EcochG SP/AP değeri ve 0,50 nin üstünde veya altında olması durumu ile; HbA1c ve HOMA-IR değerleri arasında da ilişki saptanmamıştır.

Tüm hastalar NGT, BAG ve BGT olarak gruplandırılıp EcochG-SP/AP ölçümlerine bakıldığında hem sağ kulak hem de sol kulak için fark bulunmamıştır. Aynı zamanda tüm hastalarda NGT, BAG ve BGT'nin sol kulak ve sağ kulak için EcochG-SP/AP oranının sınır değer olarak kabul edilen $<0,50$ altında ve $\geq 0,50$ olması yüzdeleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu bulguların dış kulak yolu elektrodu ile EcochG ölçümlerinin çok güvenilir sonuçlar vermemesinden kaynaklanıyor olmasının yanında elektrokokleografi test yönteminin SP/AP oranı değerlendirmesinin duyarlılığının düşük, özellikle koklear hidrops tanısında özgülüğünün yüksek olmasıyla açıklanabilmektedir (152). Metabolik koklear hastalığı göstermede, eğer koklear hidrops gelişmediyse, elektrokokleografi testinin katkısı sınırlıdır ve çalışmamızın bulgularına dayanarak, erken diyabetik evre olan hiperinsülinemide koklear görüntüleme testi olarak kullanılması gereksiz olduğu düşünülmektedir.

Diyabetik olan ve olmayan insanların karşılaştırıldığı iki ayrı çalışmada ortalama dış saçlı hücre ve stria vaskularis hücrelerinin oranında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ancak; diyabet sınıflaması ile birlikte koklear saçlı hücrelerin iç ve dış ayrımı yapılmamıştır (153) (154). Koklear fonksiyon bozukluğunun diyabet ile ilişkisinde, diyabet tipi önem arz etmektedir. İnsülin üreten pankreatik β hücrelerinin harabiyeti ile giden Tip 1 DM'de hipoinsülinemi bulunmaktadır. İnsülin direncinin ön planda olduğu Tip 2 DM'de ise insülin etkisine direnç olması nedeni ile hiperinsülinemi sıklıkla eşlik etmektedir. Tip 2 DM'de işitmenin bozulmasının altta yatan mekanizmanın hiperinsülinemi mi, hiperglisemi mi, yoksa hiperglisemik duruma hiperinsülineminin de katkısıyla ortaya çıkan koklear fonksiyon bozukluğu mu olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Daha geniş ölçekli olarak araştırılmaya açık bir konudur.

Timothy L. Smith ve arkadaşlarının 1995 de yayınladığı fareler üzerinde yapılan çalışmada; streptozotosin uygulanarak farelerde insülin bağımlı diyabetes mellitus (Tip 1 DM) oluşturulmuş ve sonuç olarak koklear mikroanjiopati olduğu saptanmıştır (155). Hisaki Fukushima ve arkadaşlarının 2006 da yayınladığı bir çalışmada da insülin ve oral antidiyabetik tedavi verilen Tip 2 DM'li kişilerde işitme fonksiyonları değerlendirilmiş olup; Tip 2 DM'de işitme kaybının koklear mikroanjiopati, stria vaskulariste dejenerasyon ve koklear dış saçlı hücre kaybından kaynaklandığı bulunmuştur (153).

Olubunmi V. Akinpelu ve arkadaşları 2014 yılında Tip 2 DM ve işitme kaybı ilişkisini değerlendiren bir derleme yayınlamışlardır. Bu derlemede elde edilen sonuçlar Tip 2 DM'nin işitme kaybı ile büyük bir ilişkisi olduğunu göstermiştir. Saf ses odyometrisinde diyabetik bireyler diyabetik olmayan bireylerle karşılaştırıldığında Tip 2 diyabetiklerde 30 dB üzeri eşikler bulunduğu; özellikle yüksek frekanslarda daha da artan hafif derecede işitme kaybı geliştiği belirtilmiştir. Ancak DM'nin orta ve ileri derecede işitme kaybı ile ilişkisi netleştirilememiştir (106). Bu durum; hafif işitme kaybında, orta ve ileri işitme kaybının aksine agresif tedavi gerektirecek klinik belirtinin olmaması nedeni ile önem arz etmektedir. Fakat diyabette görülen bu hafif şiddetteki işitme kaybı, gürültü maruziyeti vb. dış etkenler nedeniyle kolaylıkla kötüleşebilir. Eğer işitme fonksiyonları prediyabetik evrede etkileniyorsa bunun bilinmesi, buna göre önlemler alınması ve belirli aralıklarla işitme fonksiyonlarına bakılması gerekmektedir. Yaşla ilişkili işitme kaybında görülen kokleanın taban kısmındaki sensöriyal hücre kaybı ve koklear nöron kaybı, yaşlı diyabetik hastalarda yapılan çalışmaların güvenilirliğini azaltmakla birlikte, bizim çalışmamızda presbiakuzi eşikleri için uluslararası standartlar esas alınarak hastalar çalışmaya dahil edildiği için saf ses odyometrisinin çalışmamızdaki güvenilirliği yüksektir. Chika Horikawa ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladıkları derlemede diyabetik bireylerde diyabetik olmayan bireylere göre 2,1 kat daha fazla işitme bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Yaşlanmanın hem DM gelişimi hem de işitme bozukluğu gelişiminde rol aldığı bilinmektedir. Yaşlanmanın işitme fonksiyonlarını etkileme ihtimali göz ardı edilmemelidir. Ancak; bu derlemede diyabete bağlı işitme kaybının yaşlanmadan bağımsız olduğu desteklenmiştir. Aynı zamanda yine diyabete bağlı işitme kaybının çevresel gürültü maruziyetinden de bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (108).

Roberto Dihl Angeli ve arkadaşlarının koyunlar üzerinde yaptığı bir çalışmada parenteral yoldan insülin verilerek akut hiperinsülineminin koklea üzerindeki etkisi araştırılmış ve akut hiperinsülinemide koklear fonksiyonlarda baskılanma olduğu elektrokokleografik olarak gösterilmiştir (Koklear aksiyon potansiyelinde düşüş olmuştur) (127). Bu çalışmada stria vasküleristeki Na-K ATPaz pompasının insülininden etkilenmesine bağlı endokoklear potansiyel kaybı ve VIII. kranial sinirin işitsel bölümünü içeren liflerin depolarizasyon kesilmesinin sonucunda koklear fonksiyonun bozulmuş olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda ise ardışık olarak BAG, BGT olanlar gibi prediyabetik durumlarda ve NGT olup hiperinsülinemisi olanlarda koklear fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Vaka ve kontrol grubu kendi içinde ve birbirleri ile olan karşılaştırılmış olup, hem sağ hem de sol kulak için elektrokokleografik incelemede fark saptanmamıştır.

Francisco Carlos Zuma e Maia ve Luiz Lavinsky'nin 2006'da yayınladığı bir çalışmada koyunlarda akut hiperinsülinemi oluşturulmasıyla DPOAE ile koklear dış saçlı hücrelerdeki elektrofizyolojik değişiklikler değerlendirilmiştir. Çalışma grubuna 0,1 U/kg bolus insan regüler insülini, kontrol grubundakilere salin solüsyonu verilmiştir. 90 dakika boyunca 10 dakika aralıklarla 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8000 Hz frekanslarında ölçüm yapılmıştır. Kontrol grubunda değişim olmazken çalışma grubunda 60. dakikadan sonra 1500 Hz frekans üzerindeki distorsiyon ürünü eşiklerde düşüş gözlenmiştir (113). Bu çalışmada hidropik süreç oluşacak kadar uzun süre geçmese de akut dönemde dahi hiperinsülineminin selüler elektrofizyolojide etkisi olduğu gösterilmiştir. Akut hiperinsülinemi tablosunda görülen 1500 Hz üzeri frekanslarda görülen işitme fonksiyon bozukluğu, bizim çalışmamızda saf ses odyometrisi ile desteklenmektedir. Çalışmamızda sağ kulak için 500, 1000, 2000, 4000 Hz'de, sol kulak için de 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz'de kontrol grubuna göre vaka grubunda saf ses odyometrisi eşikleri daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, kronik hiperinsülineminin koklear fonksiyonlara olan etkisini desteklemek amacı ile HbA1c değeri ile saf ses odyo eşikleri de karşılaştırılmıştır. HbA1c ile sağ kulak için 500 Hz, 1000 Hz, 4000 Hz ve 8000 Hz'deki ölçümlerde; sol kulak için de 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz ve 8000 Hz'deki ölçümlerde pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Uluslararası Uzman Komitesi HbA1c değerinin \geq %5,7 ile %5,9 arasında olanları Tip 2 DM gelişim riski açısından düşük riskli ve HbA1c değerinin \geq %6.0 ile %6.4 arasında olanları ise yüksek riskli olarak kategorilemiştir (74) (156). Bizim çalışmamızda HbA1c değerleri gruplara göre ayrıca kategorize edilmemiş olup HbA1c \geq %5,7 olanlarda sağ ve sol kulak için saf ses odyometrisinde 4000, 6000 ve 8000 Hz de eşiklerin belirgin yükseldiği gösterilmiştir. Bu durumda diyabet gelişim riski yüksek olan bireylerde, saf ses odyometrisinde işitme eşiğinde yükselmenin daha belirgin olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda her ne kadar çalışmaya dahil edilme kriterlerinde üst yaş sınırı olarak 65 yaş belirlenmiş ve DM tanısı alan hastalar dışlanmış olsa da diyabetin erken dönem etkilerinin başladığı bizim çalışmamızda ve diğer bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Tacheiro Michikawa ve ark.'nın HbA1c düzeyiyle 65 yaş üzeri hastalarda 4 yıl sonraki işitme fonksiyonu ilişkisini değerlendirdiği prospektif longitudinal bir kohort çalışmada glikolize hemoglobin oranlarıyla yaşla ilişkili işitme kaybı arasında bağlantı bulunmuştur. Başlangıçtaki odyometri değerleri ve HbA1c düzeyleri kayıtlardan alınan hastalara 4 yıl sonrasında 1 kHz ve 4 kHz'de saf ses havayolu odyometrisi yapılmıştır. 1 kHz de 30 dB, 4 kHz de 40dB'de işitmesi olmayan hastalar işitme kaybı olarak sınıflandırılmıştır. HbA1c başlangıç düzeyleriyle işitme kaybı

arasında sırasıyla; 5,6'dan düşük olanlarda %14,3, 5,6-5,9 arası olanlarda %16,7, 6,0-6,4 arası olanlarda %16,7, 6,5 ve üzeri olanlarda %25 oranında kayıp gösteren korelasyon bulunmuştur (154).

Kang ve ark.'nın 2016' da yayınladığı Kore'de yapılan başka bir çalışmada diyabetik olmayan 40 yaş üzerindeki yaşlı popülasyonda HbA1c düzeyi ile işitme kaybı ilişkisi araştırılmış, ayrıca HbA1c düzeyiyle metabolik sendrom komponentlerinin sayısı karşılaştırılmıştır. HbA1c düzeyleri düşük, orta, yüksek olacak şekilde sırasıyla; %5,3±0,2 (2808 katılımcı); %5,7±0,1 (2509 katılımcı) ve %6,1±0,2 (2132 katılımcı) olacak şekilde 3 gruba bölünmüştür. Metabolik sendrom komponentlerinin sayısı ile HbA1c düşük, orta ve yüksek gruplarında sırasıyla 1,22, 1,53 ve 2,02 olacak şekilde anlamlı bir korelasyon bulunmuş, bununla birlikte saf ses odyometrisi bulgularıyla, orta ve yüksek HbA1c gruplarında sırasıyla 1239 ve 1253 katılımcıda işitme kaybı saptanmış ve düşük HbA1c düzeyi olan gruba kıyasla artmış işitme kaybı riski gösterilmiştir (143). Austin F. Donald ve ark.'nın rütbesiz askerlerde yaptığı randomize bir çalışmada diyabetin şiddeti ile işitme arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. İşitme kaybı orta dereceden fazla olmayan, 165 diyabetik ve 137 nondiyabetik katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar yaş gruplarına göre (<50, 50-56 ve >57 yaş) ve diyabet derecesine göre insülin bağımlı, non-insülin bağımlı olarak ve diyabetik olmayanlar olarak 3'er gruba ayrılmışlardır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi plazma glukoz düzeyleri ve HbA1c düzeyleri ölçülmüş, hastalığı seyri değerlendirilmiş ve diyabetle ilişkili komplikasyonlara yönelik ölçümler yapılmıştır. Her iki kulakta yüksek frekansları da içerecek şekilde 250 Hz ile 14 kHz arası frekanslarda saf ses odyometrisi yapılmış, varyans analizine göre daha genç yaşta olan diyabetik hastaların diyabeti olmayanlara kıyasla daha fazla işitme kaybı olduğu saptanmıştır. İnsülin bağımlı olmayan diyabetiklerde her frekansta anlamlı işitme kaybı tespit edilirken insülin bağımlı diyabeti olanlarda özellikle 1 kHz altı ve 10 kHz üstü frekanslarda anlamlı farklılık bulunmuş; 50 yaş ve üzerinde ise sadece insülin bağımlı DM (Tip 1 DM) olanlarda ve özellikle düşük frekanslarda anlamlı değişiklikler gösterilmiştir (157). Çalışmanın hipotezi olarak diyabetin derecesinin kötüleşmesi işitmenin daha fazla etkilenmesine yol açacağı öngörülmekle beraber, insülin bağımlı olmayan diyabetiklerde daha fazla işitme kaybı gelişmesi hipoteze ters düşmektedir. Çalışmamızda 1kHz ve altı 4 frekans değerlendirilmiş olup 8 kHz üzeri değerlendirilmediğinden yüksek frekans ölçümlerimiz yetersiz kalmaktadır, ayrıca diyabetikler çalışmamızdan dışlanmış olduğundan diyabetik bireylerle karşılaştırma yapılamamıştır.

Plazma glukoz düzeyinin yüksek olmasına bağı olarak difüzyon yoluyla endolenfteki glukoz konsantrasyonunun yüksek düzeyde olmasının koklear hasara yol açabileceğini savunan 2008'de yayınlanan Hirose ve ark. yaptığı bir çalışma mevcuttur (158). Bizim çalışmamızın aksine, HbA1c bu çalışmada işitme eşikleriyle en az oranda korelasyon gösteren parametre olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızda yüksek frekans odyometrisi yapılmamış olsa da 0,125-8 kHz aralığında hiperinsülinemik ve özellikle disglisemik bireylerde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca akustik travma maruziyetinde de özellikle 4 kHz ve üzerinde olabilecek etkilene çalışmanın gücünü azaltacağından, tek taraflı işitme kaybı olup gürültü maruziyeti öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlanarak, bu risk de önemli ölçüde azaltılmıştır.

Çalışmamızda hiperglisemi ve hiperinsülinemi beraberliğinin koklea üzerindeki kronik etkileri gösterilmiştir. Hiperinsülineminin akut dönemde koklear potansiyellerde değişiklik oluşturduğundan ve dış tüylü hücrelere etkisinden bahsedilmiş idi. Ani idiyopatik işitme kaybı iyileşme süreci üzerinde hipergliseminin etkilerinin olabileceği Ryu Hyun Ohk ve ark.'nın 2014'te yayınladığı bir çalışmada gösterilmiştir. Kore'de 3. basamak sağlık kuruluşunda ani işitme kaybı olan 94 hastaya retrospektif kohort olarak yürütülen bu çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi 75 gr oral glukoz tolerans testi yapılmış ve HbA1c düzeyleri ölçülmüş, bu ölçümler tedavide kullanılan oral steroid ve intratimpanik steroid enjeksiyonu öncesi yapılan rutin kontroller içinde yer almış; ayrıca bizim çalışmamızın bir alt değerlendirmesinde olduğu gibi prediyabetikler de sınıflandırılmıştır. Hastalar 3 grupta değerlendirilmişlerdir: NGT olanlar (45), BAG ve/veya BGT olanlar (28) ile DM olanlar (21). Tedaviden sonraki 3. ayda yapılan saf ses odyometrisinde 500, 1000, 2000, 3000 Hz'lerdeki eşiklerde 15 dB'den daha az iyileşme gösteren ve sonuç olarak 75 dB'den daha kötü işitme rezidüsü olanlar iyileşmeyen hastalar grubunda; bunların dışındakiler iyileşme görülen hastalar grubunda değerlendirilmiştir. Prediyabetik durumlar ve diyabet gibi bozulmuş glukoz regülasyonu olanlar birlikte değerlendirildiğinde tedaviye yanıt oranları normoglisemik grupta anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur (159). Çalışmamızda sağ kulak için; saf ses odyometrik incelemesi ile NGT olanların 1000 Hz ve 4000 Hz ölçümleri BAG olanlardan anlamlı düzeyde düşük ($p<0,05$); 6000 Hz ve 8000 Hz ölçümlerinin de BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşük saptamıştır. ($p<0,001$). Sol kulak için de NGT olanların 250 Hz, 4000 Hz ölçümleri BAG ve BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşük ($p<0,05$); 2000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz ölçümleri BGT olanlardan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$). OAE ile değerlendirmede sağ kulak için; NGT olanların 1,00 kHz ve 2,83 kHz deki ölçümlerinde BGT

olanlardan anlamlı düzeyde yüksek ($p<0,05$), NGT olanların 1,42 kHz'deki ölçümleri BAG olanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sol kulak değerlendirmelerinde ise 1,00 kHz deki OAE ölçümleri BAG ve NGT olanlardan anlamlı düzeyde düşük ($p<0,01$), BGT olanların 1,42 kHz deki OAE ölçümleri BAG ve NGT olanlardan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Hipotezimizde öne sürdüğümüz ve daha önceki çalışmalarda da gösterildiği üzere disglisemik durumların koklea üzerine kronik dönemde olumsuz etkilerinden bahsedilmiş idi. Yukarıda bahsedilen çalışma ile her ne kadar koklear hasar ani işitme kaybı öncesinde kapsamlı bir şekilde değerlendirilmemiş olsa da, idiyopatik nedenli koklear etkilenme durumunda da iyileşme sürecinde hastanın glisemik durumunun önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Horner'in kobaylarda yaptığı bir çalışmada indüklenmiş hidropsa bağlı olarak kokleanın apikal bölgesindeki dış saçlı hücrelerde değişikliğe yol açması ve nöral bağlantılarda ayrılmaya yol açması buna rağmen; koklea bazalindeki dış saçlı hücrelerin intakt olması, kokleanın dış saçlı hücreler üzerinde eferent geri besleme mekanizmasıyla daha fazla medial liflerin sonlandığı kokleanın bazalini korumaya alması ile açıklanabilmektedir (160). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla da benzerlik göstermekte olup çalışmamızda odyolojik değerlendirmede özellikle orta frekanslarda etkilenmenin daha fazla oluşu bu mekanizmayla açıklanabilir.

Çalışmamızda hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında kadın sayısının daha fazla olduğu görülmektedir, bu da çalışmanın cinsiyet açısından erkekleri daha az temsil ettiği anlamına gelmektedir. Sınırlı sayıda katılımcı olması nedeni ile (164) çalışma, küçük bir popülasyonu temsil etmektedir. Daha büyük popülasyonlarda doğrulanması, sonuç olarak çıkan verilerin genellenmesini sağlayabilir. Katılımcıların vaka ve kontrol grubundaki yaş dağılımının dengeli olması ve genel olarak genç popülasyonda yapılması nedeni ile yaşa bağlı işitme kaybının dışlanması ile testlerde oluşturabileceği tutarsızlıkların ortadan kaldırılmış olması sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır.

Çalışmamızda insülin direncini hesaplamak için altın standart yöntem olan öglisemik insülin clamp tekniği uygulanabilirliğini zor olması nedeni ile kullanılmamıştır. Bu da çıkan sonuçların daha az duyarlı ve özgül olmasını etkilemiş olabilir olduğunu düşündürmekte olup değerlendirme yapılırken akılda tutulması gerekmektedir.

Elektrofizyolojik değerlendirme olarak sadece eletrokokleografi testinin yapılması çalışmamızın objektif verilerle daha fazla desteklenmesini sınırlandırmaktadır. Odyolojik

değerlendirmeler tüm hastalarda optimal şartlarda yapılmış olsa da TEOAE ve EcochG ölçümlerinin ses yalıtımı olmayan odada yapılmış olması bu testlerin güvenilirliğini azaltmaktadır. TEOAE testi klinikte kullanılmakta olup pratik olduğu için çalışmamızda tercih edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız akut hiperinsülinemide olan işitme bozukluğunun kronik hiperinsülinemide de olduğunu göstermektedir. Ayrıca Tip 2 DM tanısı konulmadan önce bireylerde işitme kaybı geliştiği, prediyabetik durumların (BAG/BGT) işitme fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Endolenfatik hidrops ile metabolik nedenlere bağlı kulak hastalıkları ayırıcı tanısında EcochG testinin yeri önemli olmakta olup çalışmamızda da vaka ve kontrol grupları arasında farklılık bulunmaması bunu desteklemiştir. Ancak metabolik etkilenmenin hidrops oluşturup oluşturmayacağı konusu kesin olmamakla birlikte EcochG değerlendirmesi klinik olarak ek katkı göstermemektedir.

Klinikte işitme taraması testi olarak kullanılan TEOAE hiperinsülinemide anlamlı bulgular vermemekte, saf ses odyometrisi ve konuşmayı ayırt etme skorları pratik olmasa da metabolik taramada önemli bir yer tutmaktadır.

Disglisemik durumlarda TEOAE ve saf ses odyometrisi anlamlı bulgular vermekte olup, prediyabetik hasta gruplarına klinik olarak kullanılabilir.

Prediyabetik durumlarda işitme fonksiyon bozukluğu gelişmesi; diyabeti önleyici ve hiperinsülinemiye azaltıcı tedavi yaklaşımının işitme fonksiyonlarında düzelmeye neden olabileceğini düşündürmekte olup literatürde bu yönde çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Prediyabetik hastalardaki işitme fonksiyon bozukluğunun çalışmamızda da olduğu gibi asemptomatik olabileceği akılda tutulup; insülin direnci nedeni ile takip edilen hastaların işitme yönünden sorgulanmasına özen gösterilmeli ve diyetisyen kontrolü, kardiyolojik ve nörolojik değerlendirmenin yanı sıra, rutin kulak burun boğaz muayenesi önerileriyle ilerleyici işitme kaybının önüne geçilebileceği unutulmamalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Ford ES, Zhao G, Li C: Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 55; 1310–1317, 2010.
2. Barb, D, Mantzoros, C. Diagnosing obesity, diabetes mellitus and the insulin resistance syndrome. In: *Obesity and Diabetes*, Mantzoros, C. (Eds), Humana Press, Inc., Totowa, NJ. p.129, 2006.
3. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyorala K, Soderberg S, Pajak A, et al. Diabetes, Prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 53:1867-76, 2010.
4. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care.* 31:464–9, 2008.
5. Cynthia G. Fowler , Kirstin Beach Chiasson et al. Hyperinsulinemia/diabetes, hearing, and aging in the University of Wisconsin calorie restriction monkeys, *Hearing Research* 328: 78-86, 2015.
6. Joel Lavinsky, Michelle Lavinsky Wolff, Andrea Ruschel Trasel, Marcel Machado Valerio, and Luiz Lavinsky. Effect of Hyperinsulinism on Sensorineural Hearing Impairment in Me´nie`re’s Disease: A Cohort Study. *Otology & Neurotology.* 35:155-161, 2013.
7. AU Kahn CR, Rosenthal A SO, Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care.* 2(3):283, 1979.
8. Esteghamati et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of noncommunicable diseases in Iran *Nutrition & Metabolism* SuRFNCD-2007.
9. Bonora E et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity *Diabetes Care.* 23(1):57-63, 2000.
10. Hedblad B, Nilsson P, Janzon L, Berglund G: Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in nondiabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmo. Sweden. *Diabet Med* 17:299-307, 2000.
11. Keskin M et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 115:500-503, 2005.
12. AU Taylor SI, Grunberger G. Hypoglycemia associated with antibodies to the insulin receptor. *N Engl J Med.* 307(23):1422, 1982.
13. AU McLaughlin T, Abbasi F, Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med.* 139(10):802, 2003.
14. Scott M. Grundy, MD, PhD Metabolic syndrome update *Trends Cardiovasc Med.* 31. pii: S1050-1738(15)00249-2, 2015.

15. Steven K. Malin, PhD, Stephen Finnegan, Ciaran E. Fealy, BSc, Julianne Filion, RN, BSc β Cell Dysfunction Is Associated with Metabolic Syndrome Severity in Adults Metabolic Syndrome And Related Disorders Volume 12, Number 2, 2014.
16. E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz, Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, JAMA 287; 356–359, 2002.
17. Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little, or neither. Eur J Clin Invest 45: 1209–17, 2015.
18. Bluher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. Curr Opin Lipidol 21: 38–43, 2010.
19. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. Annu Rev Immunol. 29: 415–445, 2010.
20. Yki-Jarvinen H. Ectopic fat accumulation: an important cause of insulin resistance in humans. J R Soc Med. 95(Suppl. 42): 39–45, 2005.
21. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev. 93:359–404, 2013.
22. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? Ann Med. 38:52–63, 2006.
23. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue link to whole body phenotypes. Nat Rev Endocrinol. 11:90–100, 2015.
24. Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett D, Shah B, Grundy SM. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. J Clin Endocrinol Metab. 91:4459–66, 2006.
25. Gade W, Gade J, Collins M, Schmit J, Schupp N. Failures of feedback: rush hour along the highway to obesity. Clin Lab Sci. 23: 39–50, 2010.
26. Garber AJ. Obesity and type 2 diabetes: which patients are at risk? Diabetes Obes Metab. 14(5):399-408, 2012.
27. Zimmet P. We should stop putting blame on obese people. Sydney Morning Herald, 19 January 2011.
28. Garber A. Hope and change for 2011. Endocrine Today 9: 1–3, 2011.
29. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. J Clin Invest. 125(5):1790-2, 2015.
30. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. N Engl J Med. 371: 2237–8, 2014.
31. Angela Castoldi, Cristiane Naffah de Souza et al. The Macrophage Switch in Obesity Development. Front Immunol. 5;6:637, 2016.
32. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest. 4;126(1):12-22, 2016.

33. B. Antuna-Puente , B. Feve , S. Fellahi , J. P. Bastard. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism* 34: 2–11, 2008.
34. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 92:347–55, 2004.
35. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 17:4–12, 2006.
36. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 94(5):1714, 1994.
37. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047–53, 2004.
38. Mayans L. Metabolic Syndrome: Insulin Resistance and Prediabetes. *FP Essent*. 435:11-6, 2015.
39. Dankner R, Bergman M, Danoff A, et al. The metabolic deterioration that antedates diabetes: Personal trajectories of HbA1c and fasting glucose as early indicators and possible triggers for intervention. *Diabetes Metab Res Rev*. 29: 1–7, 2013.
40. Novak V, Zhao P, Manor B, et al. Adhesion molecules, altered vasoreactivity, and brain atrophy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34: 2438–2441, 2011.
41. Kurra S, Siris E. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis associated fractures. *Diabetes Metab Res Rev*. 27: 430–435, 2011.
42. Oumeish OY. Skin disorders in patients with diabetes. *Clin Dermatol*. 26: 235–242, 2008.
43. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 362: 800–811, 2010.
44. Mata-Cases M, De Prado-Lacueva C, Salido-Valencia V, et al. Incidence of complications and mortality in a type 2 diabetes patient cohort study followed up from diagnosis in a primary healthcare centre. *Int J Clin Pract*. 65: 299–307, 2011.
45. Perreault L, Pan Q, Mather KJ, et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 379: 2243–2251, 2012.
46. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, Arturi F, Succurro E, Perticone M, Sciacqua A, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia Is a Stronger Predictor of Type 2 Diabetes Than Impaired Fasting Glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 100(10):3744-51, 2015.
47. Wagner R, Häring HU, Fritsche A. Phenotypes of prediabetes and type 2 diabetes. *Dtsch Med Wochenschr*. 139(21):1109-13, 2014.
48. J.A. Luchsinger, M.X. Tang, S. Shea, R. Mayeux, Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease, *Neurology* 1187-1192, 2004.
49. Jarbas S. Roriz-Filho, Ticiana M. Sá-Roriz, Idiane Rosset (Pre)diabetes, brain aging, and cognition *Biochimica et Biophysica Acta* 1792: 432–443, 2009.

50. Onat A et al. Fasting, non-fasting glucose and HDL dysfunction in risk of pre-diabetes, diabetes and coronary disease in non-diabetic adults. *Acta Diabetol.* 50(4):519-28, 2013.
51. Zhang L, Qiao Q, Laatikainen T, Soderberg S, Jousilahti P, Onat A et al. The impact of dyslipidaemia on incidence of coronary heart disease in Finns and Swedes with different categories of glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 91:406-12, 2011.
52. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Dungen HD, Sceherer M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 53:1331-40, 2010.
53. Ceyhan K, Kadi H, Koc F, Celik A, Ozturk A, Onalan O. Longitudinal left ventricular function in normotensive prediabetics: a tissue Doppler and strain/strain rate echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 25:349-56, 2012.
54. Ceyhan K, Altunbaş F. Prediabetes, becoming the equivalent of coronary artery disease. *Arch Turk Soc Cardiol.* 40(5):458-465, 2012.
55. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med.* 24:137-44, 2007.
56. Ulrike Hostalek, Mike Gwilt, Steven Hildemann. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs* 75:1071-1094, 2015.
57. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B: Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 344:e3564, 2012.
58. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DW: Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke* 37: 1413-1417, 2006.
59. Susanne Fonville, Adrienne A.M. Zandbergen, Peter J. Koudstaal, Heleen M. den Hertog. Prediabetes in Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack: Prevalence, Risk and Clinical Management. *Cerebrovasc Dis.* 37:393-400, 2014.
60. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathophysiology of prediabetes. *Curr Diab Rep.* 9(3):193-9, 2009.
61. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contribution of beta cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 29:1130-1139, 2006.
62. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med.* 19:708-723, 2002.
63. Choi KM, Lee J, Kim DR, et al.: Comparison of ADA and WHO criteria for the diagnosis of diabetes in elderly Koreans. *Diabet Med.* 19:853-857, 2002.
64. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 23:1108-1112, 2000.

65. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: the Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes Care* 25:829–834, 2002.
66. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al.: Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in mauritius? *Diabetes Care* 22:399–402, 1999.
67. Larsson H, Berglund G, Lindgarde F, Ahren B: Comparison of ADA and WHO criteria for diagnosis of diabetes and glucose intolerance. *Diabetologia* 41:1124–1125, 1998.
68. de Vegt F, Dekker JM et al.: The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care* 21:1686–1690, 1998.
69. Davidson MB, Landsman PB, Alexander CM: Lowering the criterion for impaired fasting glucose will not provide clinical benefit. *Diabetes Care* 26:3329–3330, 2003.
70. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 317:371–375, 1998.
71. Qiao Q, Hu G et al. Age and sex specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts [abstract 37]. Presented at the 37th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group. Oxford, UK; 23–26, 2002.
72. Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, et al.: Comparison of the fasting and the 2-hour glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* 43:1470–1475, 2000.
73. Jani R, Molina M, Matsuda M, et al. Decreased noninsulin dependent glucose clearance contributes to the rise in FPG in the non-diabetic range. *Diabetes Care* 31:311–315, 2008.
74. Abdul-Ghani MA, De Fronzo RA. Pathophysiology of prediabetes. *Curr Diab Rep.* (3):193-9, 2009.
75. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP et al. Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). *Diabetes* 55:1430–1435, 2006.
76. Maria A. Marini, Elena Succurro, Simona Frontoni. Insulin Sensitivity, β -Cell Function, and Incretin Effect in Individuals With Elevated 1-Hour Postload Plasma Glucose Levels. *Diabetes Care* 35(4): 868–872, 2012.
77. Bergman M, Chetrit A, Roth J, Dankner R. Dysglycemia and long term mortality: observations from the Israel study of glucose intolerance, obesity and hypertension. *Diabetes Metab Res Rev.* 31(4):368-75, 2015.
78. Ram Jagannathan, Mary Ann Sevick et al. The 1-hour post-load glucose level is more effective than HbA1c for screening dysglycemia *Acta Diabetol* 2015.
79. Groop LC et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 84:205–213, 1989.

80. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, Jenkinson C, et al. Adipocytes in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance are resistant to the antilipolytic effect of insulin. *Acta Diabetol.* 45:147–150, 2008.
81. M. Hanefeld, C. Koehler et al. Insulin Secretion and Insulin Sensitivity Pattern Is Different in Isolated Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care* 26, 868–874, 2003.
82. J. Hong, M.H. Guet al. Differences in insulin resistance and pancreatic B-cell function in obese subjects with isolated impaired glucose tolerance and isolated impaired fasting glucose. *Diabet. Med.* 25, 73–79, 2008.
83. Jie Hong, Yi-fei Zhang, Wei-qiong Gu, Yu-wen Zhang et al. Insulin sensitivity and first phase insulin secretion in obese Chinese with hyperglycemia in 30 and/or 60 min during glucose tolerance tests. *Endocr* 34:75–80, 2008.
84. Dela F, Stallknecht B. Effect of physical training on insulin secretion and action in skeletal muscle and adipose tissue of first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 299:E80–E91, 2010.
85. Toft Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 717–3723, 2001.
86. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of b-cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 96:2354–2366, 2011.
87. Faerch K, Brøns C, Alibegovic AC, Vaag A. The disposition index: adjustment for peripheral vs. hepatic insulin sensitivity? *J Physiol* 588: 759–764, 2010.
88. K. Færch, C. Brøns, A. C. Alibegovic and A. Vaag The disposition index: adjustment for peripheral vs. hepatic insulin sensitivity? *J Physiol.* 588(5):759–764, 2010.
89. Kim DL, Kim SD, Kim SK, Park S, Song KH Is an Oral Glucose Tolerance Test Still Valid for Diagnosing Diabetes Mellitus? *Diabetes Metab J.* 20, 2015.
90. DeFronzo RA Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes* 58:773–795, 2009.
91. Lapolla A, Mosca A, Fedele D. The general use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: Still a long way to go. *Nutr., Metab. Cardiovasc. Dis.* 2: 467–475, 2011.
92. Byron J. Bailey ve Jonas T. Johnson, Baş ve Boyun Cerrahisi-OTOLARENGOLOJİ, Çev.: Prof. Dr. Nazım Korkut, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 1871-1888, 2011.
93. Wangemann, P., Liu, J., Marcus, DC. Ion transport mechanisms responsible for K⁺ secretion and the transepithelial voltage across marginal cells of stria vascularis in vitro *Hear Res.* 84(1-2):19-29, 1995.
94. Johnstone, B.M. and Sellick, P.M. The peripheral auditory apparatus. *Q. Rev. Biophys.* 5, 1-57, 1972.

95. Konishi, T., Hamrick, P.E. and Walsh, P.J. (1978) Ion transport in guinea pig cochlea. I. Potassium and sodium transport. *Acta Otolaryngol.* (Stockholm) 86, 22-34.
96. Salt, A.N., Melichar, I. and Thalmann, R. Mechanisms of endocochlear potential generation by stria vascularis. *Laryngo- scope* 97, 984-991, 1987.
97. Jahnke, K. The fine structure of freeze-fractured intercellular junctions in the guinea pig inner ear. *Acta Otolaryngol. Suppl.* (Stockholm) 336, 1-40, 1975.
98. Kerr, T.P., Ross, M.D. and Ernst, S.A. Cellular localization of Na⁺,K⁺-ATPase in the mammalian cochlear duct: significance for cochlear fluid balance. *Am. J. Otolaryngol.* 3, 332-338, 1982.
99. Iwano, T., Yamamoto, A., Omori, K., Akayama, M., Kumazawa, T. and Tashiro, Y. Quantitative immunocytochemical localization of Na⁺,K⁺-ATPase alpha-subunit in the lateral wall of rat cochlear duct. *J. Histochem. Cytochem.* 37, 353-363, 1989.
100. Schmiedt RA. Basic techniques for the measurement of cochlear potentials. In: Beagley HA, ed. *Auditory investigation: the scientific and technological basis.* Oxford: Clarendon Press, 211-232, 1979.
101. Byron J. Bailey ve Jonas T. Johnson, Baş ve Boyun Cerrahisi-OTOLARENGOLOJİ, Çev.:Prof. Dr. Nazım Korkut, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 1890-1893, 2011.
102. Liberman MC. Effects of chronic de-efferentiation on auditory nerve response. *Hear Res.* 49;209-221, 1990.
103. Byron J. Bailey ve Jonas T. Johnson, Baş ve Boyun Cerrahisi-OTOLARENGOLOJİ, Çev.:Prof. Dr. Nazım Korkut, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 1927-1930, 2011.
104. Carhart R, Jerger JF. Preferred method for clinical determination of pure-tone thresholds. *J Speech Hear Disord.* 24:330-345, 1959.
105. Hall JW III, Mueller HG III. *Audiologists' desk reference.* Vol. I. San Diego: Singular Publishing Group, 1997.
106. Olubunmi V. Akinpelu. Is Type 2 Diabetes Mellitus Associated With Alterations in Hearing? A Systematic Review and Meta-Analysis *Laryngoscope* 124:767–776, 2014.
107. I. van Kamp, H. Davies, Noise and health in vulnerable groups: a review, *NoiseHealth* 15;153–159, 2013.
108. C. Horikawa, S. Kodama, S. Tanaka, K. Fujihara, R. Hirasawa, Y. Yachi, H. Shimano, N. Yamada, K. Saito, H. Sone, Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98;51–58, 2013.
109. Hall JW III. *The new handbook of auditory evoked responses.* Boston: Allyn&Bacon, 2005.
110. Pou AM, Hirsch BE, Durrant JD, et al. The efficacy of tympanic electrocochleography in the diagnosis of endolymphatic hydrops. *Am J Otol.* 17:607-611, 1996.
111. Elbarbary NS, El-Kabarity RH, Desouky ED Cochleopathy in Egyptian adolescents with Type 1 diabetes mellitus *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 76(11):1558-64, 2012.

112. Byron J. Bailey ve Jonas T. Johnson, Baş ve Boyun Cerrahisi-OTOLARENGOLOJİ, Çev.:Prof. Dr. Nazım Korkut, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 1896-1897, 2011.
113. Francisco Carlos Zuma e Maia and Luiz Lavinsky, Distortion Product Otoacoustic Emissions in an Animal Model of Induced Hyperinsulinemia, *International Tinnitus Journal*, Vol. 12, No. 2, 133–139, 2006.
114. R. Probst, B. Lonsbury-Martin, G. Martin, A review of otoacoustic emissions, *J. Acoust. Soc. Am.* 89;2027–2067, 1991.
115. A. Asma et al. 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 OHNS.* 63(2): 114–118, 2011.
116. Guerci B, Kearney-Schwartz A, Bohme P, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: physiology and methods for exploring the endothelial function. *Diabetes Metab.* 27:425–434, 2001.
117. Taslipinar A, Yaman H, Yilmaz MI, et al. The relationship between inflammation, endothelial dysfunction and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest.* 71:606–612, 2011.
118. Lisowska G, Namyslowski G et al. Early identification of hearing impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. *Otol Neurotol.* 22:316-320, 2001.
119. Smith TL, Raynor E, Prazma J, Buenting JE, Pillsbury HC. Insulin-dependent diabetic microangiopathy in the inner ear. *Laryngoscope* 105:236-240, 1995.
120. Rust KR, Prazma J, Triana RJ, Michaelis OE, Pillsbury HC. Inner ear damage secondary to diabetes mellitus, II: changes in aging SHR/N-cp rats. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 118:397-400, 1992.
121. Nakae S, Tachibana M. The cochlea of the spontaneously diabetic mouse, II: electron microscopic observations of non-obese diabetic mice. *Arch Otorhinolaryngol.* 243:313-316, 1986.
122. Raynor E, Robison WG, Garrett CG, McGuirt WT, Pillsbury HC, Prazma J. Consumption of a high-galactose diet induces diabetic-like changes in the inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 113:748-754, 1995.
123. Tachibana M, Nakae S. The cochlea of the spontaneously diabetic mouse, I: electron microscopic observation of KK mice. *Arch Otorhinolaryngol.* 243: 238-241, 1986.
124. K. Liu, X. Jiang, C. Shi, L. Shi, B. Yang, L. Shi, Y. Xu, W. Yang, S. Yang, Cochlear inner hair cell ribbon synapse is the primary target of ototoxic aminoglycoside stimuli, *Mol. Neurobiol.* 48;647–654, 2013.
125. Bainbridge K.E., Hoffman H.J., Cowie C.C. Diabetes and hearing impairment in the United States: audiometric evidence from the national health and nutrition examination surveys, 1999-2004. *Ann. Intern Med.* 149;1-10, 2008.
126. Durmas C., Yetiser S., Durmas O. Auditory brainstem evoked responses in insulin-dependent (ID) and non-insulin-dependent (NID) diabetic subjects with normal hearing. *Int. J. Audiol.* 43;29-33, 2004.

127. Roberto Dihl Angeli, Luiz Lavinsky , Alexandre Dolganov.,Alterations in cochlear function during induced acute hyperinsulinemia in an animal model. *Braz J Otorhinolaryngol.* 75(5):760-4, 2009.
128. D'Ávila C, Lavinsky L. Tratamento das alterações metabólicas dos carboidratos com repercussão na orelha interna. *Tratamento em otologia.* Rio de Janeiro: Revinter; 373-7, 2006.
129. Lavinsky M, Wolff FH, Lavinsky L. Estudo de 100 papacientes com clínica sugestiva de hipoglicemia e manifestações de vertigem, surdez e zumbido. *Rev Bras Med Otolaringol* 7:8–12, 2000.
130. Mangabeira Albernaz PL, Fukuda Y. Glucose, insulin and inner ear pathology. *Acta Otolaryngol.* 97(5-6):496-501, 1984.
131. Kraft JR. Hyperinsulinemia: a merging history with idiopathic tinnitus, vertigo, and hearing loss. *Int Tinnitus J.* 4:127-30, 1998.
132. Kazmierczak H, Doroszewska G. Metabolic disorders in vertigo, tinnitus, and hearing loss. *Int Tinnitus J.* 7(1):54-8, 2001.
133. Kraft JR. Detection of diabetes mellitus in situ (occult diabetes). *Lab Med.* 6:10-22, 1975.
134. Bartolami S, Gaboyard S, Quentin J, Travo C, Cavalier M, Barhanin J, Chabbert C. Critical roles of transitional cells and Na/KATPase in the formation of vestibular endolymph. *J Neurosci.* 31:16541–16549, 2011.
135. Eva Degerman, Uwe Rauch, Sven Lindberg, Per Caye-Thomasen, Anna Hultgårdh, Måns Magnusson. Expression of insulin signalling components in the sensory epithelium of the human saccule. *Cell Tissue Res.* 352:469–478, 2013.
136. Hong BN, Kang TH Distinction between auditory electrophysiological responses in type 1 and type 2 diabetic animal models. *Neurosci Lett.* 30;566:309-14, 2014.
137. Ram J, Snehalatha C, Selvam S, Nanditha A, Shetty AS, Godsland IF, Johnston DG, Ramachandran A. The oral disposition index is a strong predictor of incident diabetes in Asian Indian prediabeticmen. *Acta Diabetol.* 52(4):733-41, 2015.
138. Mossmann M, Wainstein MV, Gonçalves SC, Wainstein RV, HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Nov 14;7:100.
139. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Klavuzu 2009 .
140. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care.* 38(suppl 1):S8-S16, 2015.
141. Lavinsky L, Oliveira MW, Bassanesi HJ, D'Avila C, Lavinsky M. Hyperinsulinemia and tinnitus: a historical cohort. *Int Tinnitus J.* 10(1);24-30, 2004.
142. Stenklev NC, Laukli E. Presbycusis-hearing thresholds and the ISO 7029 *Int J Audiol.* 43(5):295-306, 2004.
143. Kang SH, Jung da J. Association Between HbA1c Level and Hearing Impairment in a Nondiabetic Adult Population. *Metab Syndr Relat Disord.* 14(2): 129-134, 2016. .

144. Jun, Priya M. et al. 1- hour venous plasma glucose and incident prediabetes and diabetes in Asian indians. *Diabetes Technol Ther.* 15(6):497-502, 2013.
145. Yuka Sato, Rie Oka et al. Impact of one-hour postchallenge glucose on the relationship between insulin sensitivity and secretion *Endocrine Journal* 62 (7), 573-583, 2015.
146. Jan, Priya M. Et al. B-cell Function and insülin sensitivity in normal glucose-tolerant subjects stratified by 1-hour plasma glucose values *Diabetes Technol Ther.* 18(1):29-33, 2016.
147. Akram Alyass, Peter Almgren et al. Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts *Diabetologia* 58:87–97, 2015.
148. R. Okal, T. Aizawa et al. One-hour plasma glucose as a predictor of the development of Type 2 diabetes in Japanese adults *Diabet. Med.*
149. Salih Bakır, KBB Notları, Derman Tıbbi Yayıncılık, Ankara s:34-38, 2015.
150. Cynthia G. Fowler , Kirstin Beach Chiasson et al. Hyperinsulinemia/diabetes, hearing, and aging in the University of Wisconsin calorie restriction monkeys *Hearing Research* 328;78-86, 2015.
151. Bin Na Hong, Tong Ho Kang. Distinction between auditory electrophysiological responses in type 1 and type 2 diabetic animal models. *Neurosci Lett.* 6;566:309-14, 2014.
152. Won-Ho Chung, Do-Yeon Cho. Clinical Usefulness of Extratympanic Electrocochleography in the Diagnosis of Me´nie`re’s Disease. *Otology & Neurotology.* 25:144–149, 2004.
153. 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.* 132(9):934-8, 2006.
154. Takehiro Michikawa et al. Glycosylated Hemoglobin Level Is Associated with HEaring Impairment in Older Japanese: The Kurabuchi Study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 62: 1231-1237, 2014.
155. Timothy L. Smithy et al. Insulin Dependent Diabetic Microangiopathy in the Inner Ear *Laryngoscope* 105(3);236–240, 1995.
156. Lapolla A, Mosca A, Fedele D. The general use of glycated haemoglobin for the diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance: Still a long way to go. *Nutr., Metab. Cardiovasc. Dis.* 2: 467–475, 2011.
157. Donald F. Austin. Diabetes Related Changes in Hearing. *Laryngoscope* 119:1788-1796, 2009. .
158. Hirose K. Hearing loss and diabetes: You might not know what you're missing. *Ann Intern Med.* 149: 54-55, 2008. .
159. Ohk Hyun Ryu, Hyperglycemia as a Potential Prognostic Factor of Idiopathic Sudden Sensirineural Hearing Loss. *Otology and Neurotology.* 150(5);853-858, 2014. .

160. Horner CK. Hypersensitivity of hydropic ears, at frequencies with normal thresholds, to temporary threshold shifts. *Hear Res.* 48:281-286, 1990.