



O METABOLISMO DA GLICOSE E O OUVIDO INTERNO.

GLUCOSE METABOLISM AND INNER EAR.

Roseli Saraiva Moreira Bittar, Assistente doutor da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Tanit Ganz Sanchez, Médica assistente da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Patrícia Paula Santoro, Médicos residentes da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Italo Roberto Torres de Medeiros, Médicos residentes da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP - Serviço do Professor Aroldo Miniti

INTRODUÇÃO

A importância do metabolismo glicídico na etiopatogenia dos distúrbios do ouvido interno tem sido exaustivamente estudada. Muitos trabalhos tentam mostrar o mecanismo fundamental pelo qual os níveis de insulina e glicose poderiam causar alterações da percepção auditiva ou na função vestibular. Em modelo animal, observamos que as estruturas labirínticas são precocemente acometidas por ocasião de distúrbios sistêmicos. Isto ocorre porque tais estruturas apresentam intensa atividade metabólica, principalmente ao nível da estria vascular¹.

O METABOLISMO DA GLICOSE E INSULINA

Está experimentalmente demonstrado que as estruturas labirínticas, principalmente a estria vascular, apresentam atividade metabólica intensa, sendo sensíveis aos níveis de oxigênio, glicose e disponibilidade de ATP para a manutenção do potencial endococlear¹. Assim, é fácil entender porque os distúrbios metabólicos afetam precocemente o labirinto.

A entrada de glicose a partir do plasma para a perilinfa, é feita através de um sistema de transporte facilitado, específico e saturável². Mesmo durante um processo isquêmico da cóclea, existem carreadores energéticos que permitem o abastecimento das reservas para as células nervosas³.

O metabolismo da glicose tem grande influência no ouvido interno e tanto a hipoglicemia como a hiperglicemia podem alterar seu funcionamento normal. Há ainda uma importante atuação da insulina como

catalisadora do metabolismo glicídico na orelha interna, apresentando ação direta no ciclo de Krebs⁴. Os efeitos da insulina são:

1. transformações metabólicas da glicose
2. reações oxidativas
3. aumento da eficiência da fosforilação oxidativa, responsável pela produção de ATP. Reservas glicídicas e níveis de oxigênio são fundamentais nesta reação.

Segundo Kraft⁵, existem vários padrões de curvas insulinêmicas. Pequenas anormalidades dessas curvas já são suficientes para levar a alterações glicêmicas, com repercussão no ouvido interno.

Muitos trabalhos se utilizam do microfonismo coclear para avaliar o declínio do desempenho da orelha interna diante de alterações no metabolismo destas substâncias. Koide e cols.⁴ ministraram grandes doses de insulina a cobaias e coelhos, demonstrando que a falta do substrato glicídico não é o fator primordial na diminuição do microfonismo coclear. O prejuízo da função auditiva é resultante da diminuição do suprimento de oxigênio para as células, que é induzida por níveis aumentados de insulina. Tal ação pode ser revertida através da administração de glicose, L-glutamato ou fumarato. Os autores observam ainda, a necessidade de um suprimento extra de oxigênio além daquele utilizado pela orelha interna, devendo sempre existir uma reserva para evitar diminuição do microfonismo coclear. Assim, o microfonismo só seria alterado em situações de mudanças nos níveis pressóricos e na queda da tensão de oxigênio abaixo de limites críticos, nos quais a respiração e circulação começam a falhar. Outros estudos também confirmam que a administração de insulina é seguida por diminuição do microfonismo coclear^{6,7}.

INTERFERÊNCIA NA AÇÃO DA NA-K-ATPASE

Grandes gastos energéticos são necessários para manter as altas concentrações de potássio e baixas concentrações de sódio na endolinfa. No ouvido interno, principalmente na estria vascular, as enzimas *Na-K-ATPase* encarregam-se desta função. A estria vascular é portanto, a principal estrutura envolvida na remoção do sódio da endolinfa. A insulina, e secundariamente a glicose, seriam fundamentais na produção energética para o bom funcionamento da bomba *Na/K*.

De Pirro e cols.⁸ demonstraram experimentalmente que a hiperinsulinemia esta associada à redução dos receptores periféricos de insulina em pacientes obesos e durante o ciclo menstrual. O aumento da resistência à insulina leva à hiperinsulinemia e à hiperglicemia. Estes fatores diminuem a atividade da bomba *Na-K-ATPase*, tendo como consequência o aumento do sódio na endolinfa, podendo gerar hidropsia¹.

A permanência de sódio na endolinfa altera a relação sódio/potássio, diminuindo o potencial endococlear e modificando os fenômenos elétricos das células sensoriais vestibulares e auditivas. Estas alterações resultam em diminuição do microfonia coclear.

A GLICOSE E O SISTEMA VESTIBULAR

A hipoglicemia já foi relacionada à etiopatogenia da vertigem. Willian e Cobin, em 1962, relataram que a hipoglicemia produz sensação de flutuação associada a fraqueza, sudorese e tremor⁹.

Estudando as vertigens de causa inexplicada, Updegraff¹⁰ identificou distúrbios do metabolismo da glicose e da insulina em 90% dos casos investigados, que se tornaram assintomáticos com orientação dietética e exercícios físicos. Na ocasião, chamou de "diabetes in situ", as alterações laboratoriais na ausência dos sintomas clássicos que fazem o diagnóstico da diabetes.

Alguns anos mais tarde, Proctor¹¹ avaliou 50 pacientes com tonturas inexplicadas, intermitentes ou persistentes, notando que quase 90% dos casos apresentava alterações na curva glicêmica (8%) ou insulinêmica (81%) de 5 horas após a administração da glicose. O autor considerou a curva anormal quando a glicemia superasse 500 mg% ou se caísse abaixo de 50 mg%, provocando tontura no paciente. Para a insulinemia foram utilizados os critérios de Kraft⁵. Houve melhora importante da sintomatologia em 90% dos casos com dieta pobre em sal e carboidratos, rica em potássio, com exclusão da cafeína, álcool e tabaco.

De alguma forma o metabolismo dos lipídios parece também estar associado à insulina. Olefsky¹² propõe que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia aumentariam a taxa de produção dos triglicérides. Vários trabalhos mostram a associação dos distúrbios dos lipídios e glicídios em pacientes com vertigem^{11,13,14,15}, salientando o risco maior de aterosclerose ou infarto agudo do miocárdio. Portanto, as alterações insulinêmicas a longo prazo podem ser responsáveis pela aceleração do desen-

volvimento de lesões ateroscleróticas nos pacientes diabéticos. Em 1972, Schuknecht publicou relato de uma senhora de 86 anos, diabética com crises recorrentes de vertigem, cuja autópsia revelou degeneração parcial da divisão superior dos nervos vestibulares, além de severa aterosclerose coronariana¹⁶. A degeneração foi interpretada como secundária à vasculopatia arteriosclerótica da artéria vestibular anterior, confirmando a hipótese de que o distúrbio do metabolismo da glicose e insulina afeta a microcirculação.

No Brasil, Fukuda⁹ avaliou 100 pacientes com vertigens inexplicadas e encontrou alterações na curva insulinêmica de 3 horas em 38,24% dos casos. Porém, outros 61,76% dos pacientes apresentaram alterações no teste quando as dosagens foram estendidas para 5 horas. Concluiu então, que o teste de tolerância à glicose e a curva insulinêmica devem ser realizadas em 5 horas, visto que existem pacientes que apresentam hipoglicemia tardia induzida pela administração de glicose¹⁷.

Instabilidade ou sensação de flutuação também foram descritas em pacientes com alteração da absorção intestinal dos carboidratos (lactose) por comprometimento das dissacaridases da mucosa jejunal¹⁸.

A GLICOSE E O SISTEMA COCLEAR

A acuidade auditiva também pode estar comprometida nos pacientes com alterações do metabolismo da glicose e da insulina. Uma associação entre diabetes e perda auditiva neurosensorial foi inicialmente postulada por Jordão¹⁹, em 1864. Vários estudos posteriores demonstraram alterações histopatológicas nas estruturas cocleares de indivíduos portadores de alterações do metabolismo de hidratos de carbono.

A perda auditiva atribuída ao diabetes (insulino-dependente ou não) é do tipo neurosensorial bilateral progressiva, com predomínio em agudos, afetando principalmente os indivíduos mais idosos. A etiopatogenia não é muito bem determinada, mas a maioria dos trabalhos refere a microangiopatia como fator desencadeante, promovendo hipóxia da perilinfa^{19,20,21}. São propostos os seguintes mecanismos:

1. interferência no transporte de nutrientes através de paredes capilares espessadas
2. redução do fluxo através de vasculatura estreitada
3. degeneração secundária do VIII par craniano (neuropatia).

Observa-se ainda, diminuição das células ciliadas nos pacientes diabéticos, que poderia ser explicada pela hiperosmolaridade intracelular resultante do acúmulo de sorbitol nas células (o sorbitol é um substrato do metabolismo da glicose)¹⁹.

A angiopatia acontece principalmente na estria vascular e ligamento espiral. Estudos em ratos diabéticos sugerem que o prejuízo auditivo é primariamente causado por diminuição no número de células ganglionares espirais e, secundariamente, pelo edema da estria vascular²². Alguns trabalhos no entanto, insistem na progressão da hipoacusia pelo comprometimento das vias

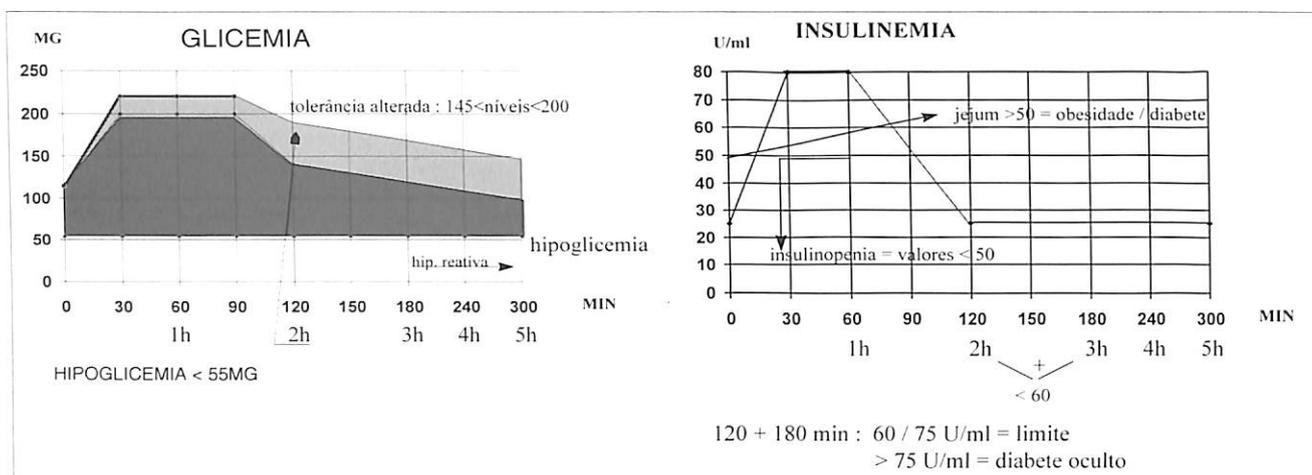


Figura 1: Variações da glicemia e insulinemia no GTT de 5 horas.

auditivas centrais (neuropatia), e não pela progressão da microangiopatia na cóclea²³.

Nos pacientes com "diabetes in situ" (quando os exames de rotina não fazem o diagnóstico do diabetes) a perda auditiva costuma ser flutuante, característica da hidropsia secundária às alterações do gradiente sódio/potássio e à diminuição do potencial endococlear. Na evolução do quadro, a microangiopatia e a neuropatia diabética colaboram para a progressão da disacusia.

O DIAGNÓSTICO

Os antecedentes diabéticos na família, embora comuns, podem não ser referidos.

Os pacientes com alterações do metabolismo da glicose podem apresentar sintomas auditivos, vestibulares ou mistos. As tonturas podem ser rotatórias típicas, mas não é raro encontrar queixas de instabilidade, flutuação ou sensação de desfalecimento. As queixas auditivas são mais variadas, podendo-se apresentar desde hipoacusia flutuante até perdas neurossensoriais. Ocorrem ainda zumbidos e sensação de plenitude auricular. O exame otorrinolaringológico é inespecífico e o exame de pares cranianos em geral apresenta-se normal. Podem ser evidenciadas alterações do equilíbrio através dos testes de Romberg, Babinsky-Weil ou Fukuda. A coordenação costuma estar normal.

No Setor de Otoneurologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, os pacientes são submetidos a uma triagem laboratorial que inclui os seguintes exames de rotina:

1. *exames laboratoriais:* hemograma completo, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, hormônios tireoideanos (T3, T4, TSH), sorologia para Lues (VDRL, FTA-abs)

2. RX de coluna cervical (ântero-posterior, perfil e oblíquo)

3. perfil audiométrico completo

4. eletrotonistagmografia

Muitas vezes, todos os exames apresentam-se normais. Segundo Gladney e Shepherd, a eletrotonistagmografia

pode ser o único exame alterado²⁴, com a presença de nistagmos posicionais, hiporreflexia ou hiperreflexia labiríntica. Pode ocorrer hiperreflexia ou hiporreflexia simétricos, o que poderia explicar a instabilidade freqüente, com poucas crises vertiginosas²⁵. A audiometria pode estar normal ou apresentar perdas auditivas planas ou em "U" invertido nos portadores de "diabetes in situ". Perda neurossensorial em frequências agudas pode também ser encontrada em pacientes com diabetes manifesta.

Nos pacientes com suspeita de "diabetes in situ", em uma segunda fase de investigação, indicamos a eletrococleografia, para confirmar a hidropsia. O estudo da onda I, pode revelar alteração morfológica resultante do aumento do potencial de somação, estando a relação PS/PA aumentada em 30% ou mais²⁶. A eletrococleografia normal não afasta a suspeita de hidropsia, uma vez que o exame pode estar sendo feito fora da crise, porém a positividade da prova fecha o diagnóstico. Para alguns autores, é desnecessário o teste do glicerol, uma vez que o comprometimento da onda I já faz diagnóstico, porém, em nossa opinião, o teste é importante por três motivos:

1. O paciente se sente melhor após a ingestão do glicerol.

2. A positividade do teste é facilmente visualizada pelo doente, o que faz com que acredite no diagnóstico e siga corretamente as orientações médicas.

3. O teste é inócuo.

Em paralelo com a eletrococleografia, persistindo a suspeita de "diabetes in situ" sem conclusão diagnóstica, realiza-se o Teste de Tolerância à glicose (GTT) com curva insulinêmica de 5 horas. O teste não é utilizado como *screening*, porque além de penoso para o paciente, apresenta custo elevado. Consideramos como patológicos (Fig. 1):

1. Glicemia < 55mg em qualquer momento do exame

2. Glicemia entre 145 e 200 mg/dL na 2ª hora do exame

3. Insulinemia de jejum > 50 U/ml

4. Soma das insulinemias da 2ª e 3ª hora maior que 60U/ml

Obs.: Valores de insulinemia maiores que 75 U/ml na soma da 2^a e 3^a horas são considerados *diabete occulto*.

CONDUTA CLÍNICA

Nosso serviço adota três etapas de tratamento:

A. DIETA E EXERCÍCIOS:

A dieta é a principal arma no combate aos sintomas causados por alterações do metabolismo da glicose ou da insulina. Está bem estabelecido que 90% dos pacientes submetidos a orientações dietéticas têm alívio ou cura dos sintomas^{9,11}.

- A dieta deve ser fracionada a cada 3 horas²⁵. Fazer refeições menores e mais freqüentes.

- O açúcar branco deve ser substituído por aspartame ou outro adoçante, pois é o principal estimulante de liberação de insulina.

- Substituir o pão branco por pão de fôrma, dietético ou de glúten.

- O efeito de frutas como uva, figo, jaboticaba, caqui e mamão papaia deve ser observado, pois são ricas em hidratos de carbono.

- O tabaco e o álcool são proibidos.

- A cafeína deve ser restrita a 250 mg/dia, ou seja, 3 xícaras pequenas de café. Como opção, pode-se utilizar o café descafeinado até 6 xícaras pequenas ao dia.

- Os refrigerantes devem ser do tipo *diet*, não sendo permitidos os tipos "Cola" e guaraná em razão de seus teores de cafeína.

- Chocolates, chá preto e chá mate devem ser evitados, pois são estimulantes do SNC.

- O exercício físico é altamente recomendado. Além de aliviar o stress, comprovadamente auxilia no metabolismo lipídico e na circulação, interferindo positivamente na reabilitação vestibular. A caminhada é a melhor opção.

B. POTENCIALIZAÇÃO DA DIETA:

Nos casos que não apresentam boa melhora com a dieta referida, retiramos também o sal, podendo utilizar um diurético leve, principalmente se o processo ocorre com variações hormonais na mulher. Aconselhamos a ingestão de dois litros de água por dia.

C. MEDICAMENTOS

Nos casos sem melhora após dietoterapia, indica-se o uso de medicação sintomática. Deve-se evitar os bloqueadores de canal de cálcio, como a flunarizina ou a cinarizina, por apresentarem ação vasoativa, aumentando o consumo de glicose pelas células nervosas e agravando ainda mais o distúrbio metabólico²⁵. Os

antihistamínicos, como o dimemidrato, apresentam os mesmos efeitos, devendo também ser evitados.

São permitidos os anticolinérgicos e potencializadores do GABA com bons resultados.

EVOLUÇÃO

A maioria dos pacientes tem ótima evolução com dieta e exercícios. Depois de um período de *dessensibilização*, que varia entre 3 a 6 meses, podemos novamente reintroduzir os doces com cautela, desde que observada a dieta fracionada. Outros, no entanto, não suportam o açúcar, desenvolvendo vertigens e instabilidade severas quando o ingerem.

Cabe observar que é impossível saber quem vai evoluir bem ou não, pois trata-se de característica individual. Nossa função é orientar e esclarecer o paciente a respeito de seu problema e de como contorná-lo.

BIBLIOGRAFIA

1. Fukuda, Y. Glicemia, Insulinemia e Patologia da Orelha Interna. Tese de doutorado. Escola Paulista de Medicina, São Paulo: 1982.
2. Ferrary, E.; Sterkers, O.; Saumon, G.; Huy, P.T.B.; Amiel, C. Facilitated transfer of glucose from blood into perilymph in the rat cochlea. *Am J Physiol*, 253:59-65, 1987.
3. Giebel, W. Experimentelle Untersuchungen zur Ischämie der Cochlea Teil 2. *Pathobiochemie Laryngorhinotologie*, 714:204-7, 1992.
4. Koide, Y.; Tajima, S.; Yoshida, M.; Kanno, M. Biochemical Changes in the Inner Ear Induced by Insulin. In Relation to the Cochlear Microphonics. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 69:1083-97, 1960.
5. Kraft, J.R. Detection of diabetes mellitus *in situ* (occult diabetes). *Lab Med*, 6(10):22, 1975.
6. Wing, H.G. The experimental use of hypoglycemia to show whether glucose is a major fuel for the cochlear response, and further remarks concerning the lability of the vascular bed supplying the cochlear partition. *Acta Otolaryng (Stockh)*, Suppl. 148:87-93, 1959.
7. Mendelsohn, M.; Roderique, J. Cationic changes in endolymph during hypoglycemia. *Laryngoscope*, 82:1533-40, 1972.
8. De Pirro, R.; Fusco, R.; Lauro, R.; Testa, I.; Ferretti, F.; De Martino, C. Erythrocyte insulin receptors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 29:96-9, 1980.
9. Mangabeira-Albernaz, P.L.; Fukuda, Y. Glucose, Insulin and Inner Ear Pathology. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 97:496-501, 1984.
10. Updegraff, W.R. Vertigo in Diabetic Patients Presented at the Sixth Scientific Meeting Neurootological and Equilibriometric Society, Turku, Finland, June 14-16, 1979.
11. Proctor, C.R. et al. Abnormal Insulin Levels and Vertigo. *Laryngoscope*, 91:1657-62, 1981.
12. Olefsky, J.M.; Farquhar, J.W.; Reaven, G.M. Reappraisal of the Role of Insulin in Hypertriglyceridemia. *Am J Med*, 57:551-60, 1974.
13. Spencer, J.T.Jr. Hyperlipoproteinemia in the Etiology of Inner Ear Disease. *Laryngoscope*, 83:639-78, 1973.
14. Lehrer, J.F.; Poole, D.C.; Seaman, M.; Restin, D.; Hartman, K. Identification and Treatment of Metabolic Abnormalities in Patients with Vertigo. *Arch Intern Med*, 146:1497-500, 1986.
15. Howard, B.V. Insulin, Insulin Resistance and Dyslipidemia. *Ann NY Acad Sci*, 683:1-8, 1993.
16. Rybak, L.P. Metabolic Disorders of The Vestibular System. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 112:128-32, 1995.
17. Bar, A.S.; Roth, J. Insulin receptor status in disease states of man. *Arch Intern Med*, 137:474-81, 1977.
18. Mangabeira-Albernaz, P.L.; Fukuda, Y.; Vileto, M.P.; Miszputen, S.J. Vestibular Disorders Caused by Defective Enzyme Mechanisms in the Small Intestine. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 99:330-5, 1985.
19. Rust, H.R.; Prazma, J.; Triano, R.J.; Michaels, O.E.; Pillsbury, H.C. Inner Ear Damage Secondary to Diabetes Mellitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 118:397-400, 1992.
20. Triano, R.J.; Suits, G.W.; Garrison, S.; Prazma, J.; Brechtelsbauer, P.B.; Michaels, O.E.; Pillsbury, H.C. Inner Ear Damage Secondary to Diabetes Mellitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 117:635-40, 1991.
21. Smith, T.L.; Raynor, E.; Prazma, J.; Buening, J.E.; Pillsbury, H.C. Insulin-Dependent Diabetic Microangiopathy in the Inner Ear. *Laryngoscope*, 105:236-40, 1995.
22. Ishikawa, T.; Naito, Y.; Taniguchi, K. Hearing Impairment in WBN/Hob rats with spontaneous diabetes mellitus. *Diabetologia*, 38:649-55, 1995.
23. Parving, A. Hearing Problems and Hormonal Disturbance in Elderly. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, Suppl. 476:44-53, 1991.
24. Gladney, J.H.; Shepherd, D.C. Labyrinthine dysfunction in latent and early manifest diabetes. *Ann Otol*, 79:984-91, 1970.
25. Mangabeira-Albernaz, P.L. Doenças metabólicas da orelha interna. *ABM-Otorrinolaringologia*, 2(1):18-22, 1995.
26. Dalei JEL. Do estudo do potencial de somação em orelhas normais e portadoras da Doença de Ménière. Tese de mestrado. Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1988.

Otonal®

Indicações: Medicação analgésica e antitérmica. Afecções dolorosas e/ou febris do ouvido médio e interno. Zumbido. **Contra-indicações:** Hipersensibilidade a quaisquer componentes da fórmula. **Precauções:** Em caso de Hipersensibilidade, a administração deve ser suspensa. O uso na gravidez deve ser feito sob orientação médica. **Interações medicamentosas:** barbitúricos, carbamazepina, icterícia são raras. **Posologia:** Uma drágea 3 vezes ao dia, longe das refeições. Doses maiores a critério médico. **Superdosagem:** após esvaziamento gástrico, administrar imediatamente o antídoto não permanecem seqüelas hepáticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1 - Shambaugh GE. Zinc and presbycusis. *Am J Otol* 1985; 6:116-7 2 - Stein F, Koanowski J. Le rôle du zinc dans l'organisme. *Giorn Ital Chim Clin* 1983; 8:99-112 and hearing loss in the elderly. *Am J Otol* 1986; 7(6):476-7 5 - Takauti M, Rozenda VA, Botlino MA, Almeida ER, Campos MIM, Jerônimo SEI, Miniti A. Estudo de zinco sérico em pacientes com zumbido. *O uso de sulfato de zinco como tratamento*. *Anais da IX Reunião da Sociedade Brasileira de Otolgia*. I Jornada Amazônica de Fonoaudiologia, Belém, Brasil, 26 a 30 de novembro, 1991, pp 48 6 - Causse JB, Causse JR, Bel J, et al. Bilan et traitement, des acouphènes dans notre clinique. *Ann Otolaryngol* 1984; 101:231-5 7 - Mess K. Ultrastructural localization of K⁺ dependent ouobain sensitive NPPase (NaK-ATPase) in the guinea pig inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1983; 195: 277-89 8 - Prasad AS. Clinical biochemical and nutritional spectrum of zinc deficiency in human subjects: and update. *Nutr Ver* 1983; 41: 197-208 9 - Gersdorff M, Robillard T, Stein F, et al. Epreuve de surcharge au sulfate de zinc chez des patients souffrant d'acouphènes associés à une hypozincémie. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1987; 41(3):498-504