

Miejsce otologa w opiece nad dzieckiem z cukrzycą insulinozależną

Otologist's place in care of a child with insulin-dependent diabetes mellitus

WALDEMAR NAROŻNY

Katedra i Klinika Otolaryngologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

We wstępie autor przedstawia podstawowe informacje dotyczące epidemiologii i kliniki cukrzycy, w tym cukrzycy u dzieci, oraz jej powikłań.

W następnjej części autor dokonuje przeglądu piśmiennictwa dotyczącego wpływu cukrzycy na budowę histopatologiczną ucha wewnętrznego, patofizjologię procesu słyszenia oraz stan audiometryczny narządu słuchu u osób chorych na cukrzycę, w tym dzieci z cukrzycą typu 1.

Końcowe uwagi autora dotyczą: potrzeby jak najwcześniejszego rozpoczęcia monitorowania narządu słuchu u chorych z cukrzycą; wartości takich badań audiometrycznych jak audiometria tonalna, ABR i otoemisja akustyczna w tym monitorowaniu; potrzeby włączenia otologa lub audiologa do zespołu medycznego kierującego diagnostyką i terapią dzieci z cukrzycą; potrzeby szerzenia wiedzy wśród lekarzy innych specjalności o możliwości wystąpienia uszkodzenia słuchu u tych chorych.

Autor sygnalizuje potrzebę wdrożenia prospektywnych, wielośrodkowych, randomizowanych, z grupą kontrolną osób zdrowych w zbliżonym, do grupy badanej wieku i proporcji płci, badań nad stanem narządu słuchu u dzieci z cukrzycą, w tym cukrzycą typu 1, których celem byłoby rozstrzygnięcie związanych z tą chorobą a nierozwiązanych do chwili obecnej problemów diagnostyki audiologicznej.

Słowa kluczowe: *cukrzyca typu 1, dzieci, słuch, audiometria tonalna, ABR, otoemisja akustyczna*

In the introduction, the author presents basic information concerning epidemiology and clinic of diabetes, including diabetes in children, and its complications.

In the following part, the author presents a review of literature on the impact of diabetes on the histopathological anatomy of the inner ear, pathophysiology of the hearing process and audiometric condition of the hearing organ in people with diabetes, including children with type 1 diabetes.

The concluding remarks of the author concern the need for the earliest possible commencement of the monitoring process of the hearing organ in people with diabetes, the value of such audiometric tests as pure-tone audiometry, ABR and otoacoustic emissions in the monitoring process, the need to include an otologist or audiologist in the medical team dealing with diagnostics and therapy of children with diabetes, and the need to broaden knowledge among doctors of different specialties on the possibility of hearing damage in such patients.

The author signals the need to introduce prospective, precise and well-planned, randomized tests on the condition of the hearing organ in children with diabetes, including type 1 diabetes. The tests should be conducted in multiple medical centers and should include a control group matching the study group in terms of age and sex. The aim of the tests would be to solve problems with audiological diagnostics which to date have remained unsolved.

Key words: *type 1 diabetes mellitus, child, auditory function, pure-tone audiometry, ABR, otoacoustic emissions*

© Otorynolaryngologia 2017, 16(2): 47-52

www.mediton.pl/orl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

prof. dr hab. med. Waldemar Narożny
Katedra i Klinika Otolaryngologii GUMed
ul. Smoluchowskiego 17, 80-216 Gdańsk
tel. 58 3493393, fax 58 3493120
e-mail: naroznyw@gumed.edu.pl

Wstęp

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną charakteryzującą się hiperglikemią (podwyższonym poziomem glukozy we krwi) wynikającą z defektu produkcji lub działania insuliny wydzielanej przez komórki β trzustki [1-3]. Choruje na nią ok. 5% ludzi na świecie [4].

Wieloletnia cukrzyca prowadzi do groźnych powikłań, które dotyczą wielu narządów. Ryzyko ich wystąpienia zależy głównie od kontroli metabolicznej cukrzycy. Osoby o dobrze wyrównanej cukrzycy są w znacznie mniejszym stopniu zagrożone przewlekłymi powikłaniami. Przyczyną powstawania powikłań są uszkodzenia naczyń krwionośnych: mikroangiopatia (dotyczy drobnych naczyń i naczyń włosowatych) oraz makroangiopatia (dotyczy naczyń o średniej i dużej średnicy). Mikroangiopatia powoduje uszkodzenia: narządu wzroku – retinopatia cukrzycowa, zaćma, ślepotą; nerek – cukrzycowa choroba nerek, włókien nerwowych – neuropatie: polineuropatia oraz neuropatia autonomicznego układu nerwowego (zaburzenia pracy serca, nieprawidłowości ciśnienia tętniczego, zaburzenia pracy przewodu pokarmowego, zaburzenia w oddawaniu moczu, impotencja). Makroangiopatia prowadzi do zwiększonej zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego, które stanowią najczęstszą przyczynę śmierci w tej grupie chorych [5]. Najważniejsze powikłania naczyniowe występujące u diabetyków to: choroba niedokrwienna serca i zawał mięśnia sercowego, zespół stopy cukrzycowej, udar mózgu [1, 2].

Najczęstszą postacią cukrzycy (ok. 90%) jest cukrzyca typu 2, polegająca na zmniejszonej wrażliwości tkanek na insulinę (insulinooporność). Rzadszą postacią cukrzycy (ok. 10%) jest cukrzyca typu 1 (łac. *diabetes mellitus typi 1*), inna nazwa cukrzyca insulinozależna (ang. *insulin-dependent diabetes mellitus*, IDDM). Jest ona najczęściej spowodowana rzeczywistym brakiem insuliny na skutek uszkodzenia komórek β wysp Langerhansa trzustki przez przeciwciała skierowane przeciwko antygenom wysp. Jedynie te komórki mogą wytwarzać insulinę. Choroba pojawia się najczęściej u dzieci i osób młodych [5].

Cukrzyca a histopatologia narządu słuchu

Związek między stanem histologicznym narządu słuchu a cukrzycą został po raz pierwszy dostrzeżony i opisany w 1857 r. przez Jordao [6]. Na początku XX w. Panse [7] i Wittmaack [8] jako pierwsi przedstawili zmiany histologiczne, do których dochodzi w obrębie ślimaka i nerwu VIII u dorosłych cukrzyków. Od tego czasu zostało opublikowanych wiele prac omawiających wyniki badań histopatologicz-

nych kości skroniowych pochodzących od badanych pośmiertnie osób chorych na cukrzycę oraz zwierząt z cukrzycą wywołaną doświadczalnie [9-12].

Akinpelu i wsp. w 2014 r. [9] dokonali krytycznej analizy wyników 21 prac poświęconych temu zagadnieniu. Wskazuje ona na istnienie zależności między cukrzycą a dostrzeżonymi w obrębie ucha wewnętrznego zmianami histopatologicznymi o charakterze mikroangiopatii i polineuropatii, takimi jak: 1. pogrubienie błony podstawnej mikro-naczyń prążka naczyniowego i blaszki podstawnej (spiralnej) narządu Cortiego; 2. stopniowy zanik komórek zwoju spiralnego i narządu Cortiego; 3. stopniowy zanik tkanek prążka naczyniowego. Najczęstsze i największe zmiany były obserwowane w obrębie mikronaczyń. Najgłębsze zmiany komórkowe stwierdzano w obrębie zakrętu podstawnego ślimaka [9].

Cukrzyca a patofizjologia narządu słuchu

Struktury ucha wewnętrznego, zwłaszcza prążek naczyniowy, charakteryzują się wysokim poziomem aktywności metabolicznej oraz niewielkim marginesem rezerw energetycznych, których obecność (bądź brak) jest zależny od właściwego zaopatrzenia w glukozę. Końcowym efektem przemian metabolicznych ślimaka jest obecność potencjału wewnątrzślimakowego. Nawet niewielkie zmiany w przepływie bądź metabolizmie krwi mogą zaburzać aktywność pompy Na-K-ATP odpowiedzialnej za zapewnienie wysokiego poziomu K i niskiego poziomu Na w śródchłonce i prowadzić do zmian wartości potencjału wewnątrzślimakowego [13]. Do takich zmian może dochodzić w przebiegu cukrzycy czego wynikiem końcowym (klinicznym) są zaburzenia słuchu.

Cukrzyca a słuch

Na potrzeby tej pracy dokonano przeglądu dostępnych polskich i anglojęzycznych podręczników z zakresu pediatrii, otolaryngologii, audiologii oraz monografii poświęconych cukrzycy i patologii ucha poszukując informacji dotyczących zaburzeń słuchu w przebiegu cukrzycy. Żadnych takich danych nie znaleziono poza kilkoma zdaniem w „*Pathology of the ear*” H.F. Schuknechta informującymi, że w kościach skroniowych zgromadzonych w amerykańskim Instytucie *Massachusetts Eye and Ear* nie dostrzeżono żadnych zmian histopatologicznych mogących być charakterystycznymi dla cukrzycy [14].

W pojawiających się pod koniec XX w. publikacjach dotyczących tego zagadnienia przedstawiane wyniki badań były sprzeczne. Jedni autorzy wykazywali w audiometrii tonalnej w zakresie wszystkich częstotliwości znacznie głębsze zaburzenia słuchu

u chorych z cukrzycą niż u osób zdrowych [15-17]. Inni takich zmian nie stwierdzali [18-21].

Meta-analiza wyników 13 badań (20194 badanych) opublikowana w 2013 r. przez Horikawa i wsp. wykazała częstszą obecność zaburzeń słuchu u chorych z cukrzycą (zarówno u dzieci jak i dorosłych) niż w grupie kontrolnej osób zdrowych [22].

Cukrzyca typu 1 a słuch

Większość badań nad wpływem cukrzycy na narząd słuchu była przeprowadzana u osób dorosłych z częściej występującą cukrzycą typu 2 [23-26]. Tylko kilkanaście prospektywnych, randomizowanych, z grupą kontrolną osób zdrowych w zbliżonym do grupy badanej wieku i proporcji płci, badań wykonano u osób z cukrzycą typu 1, z czego kilka badań przeprowadzono u dzieci z tą postacią cukrzycy.

Teng i wsp. przeprowadzili w 2017 r. metaanalizę wyników 15 prac (1354 badanych) poświęconych ocenie wpływu cukrzycy typu 1 na stan słuchu. Głównym kryterium kwalifikacji prac do tej metaanalizy była metodologia ich przeprowadzania; były to prace prospektywne, randomizowane z grupą kontrolną osób zdrowych w zbliżonym do grupy badanej osób z cukrzycą wieku i zbliżonej proporcji płci. Prace te były publikowane w latach 1994-2016 [32]. Wiek chorych wynosił $12,1 \pm 2,3$ do $30,3 \pm 7,8$ lat. Przedmiotem analizy były uzyskiwane przez autorów tych prac wyniki audiometrii tonalnej w zakresie częstotliwości 500-8000 Hz oraz ABR. Autorzy wykazali istnienie zależności między cukrzycą typu 1 a ryzykiem pojawienia się uszkodzenia słuchu, zwłaszcza w wysokich częstotliwościach (np. 4000 Hz). W ABR latencje fal III i V oraz interwały czasowe fal I-III i I-V były przedłużone co mogło sugerować zwolnienie przewodnictwa w części obwodowej i centralnej drogi słuchowej. Autorzy dokonali krytycznej oceny źródeł możliwych błędnych opinii końcowych metaanalizy uznając za nie: stosunkowo niewielką liczbę analizowanych prac, różnorodność badanych grup chorych i grup kontrolnych, ograniczenie badanych parametrów oceny stanu słuchu do audiometrii tonalnej i ABR, pominięcie w metaanalizie oceny parametrów klinicznych cukrzycy takich jak czas trwania choroby, poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1C) [27].

Znaczący wpływ na stan wiedzy dotyczącej słuchu osób z cukrzycą wywarły badania polskich badaczy. Lisowska i wsp. w 2001 r. dokonali oceny stanu słuchu u 42 dorosłych chorych z cukrzycą typu 1 (wiek 21-42 lata) porównując jego stan ze stanem słuchu u 33 zdrowych osób. Metody badania: PTA, ABR, DPOAE. Uzyskane wyniki badań: audiometria tonalna nie wykazała różnic, ABR – w grupie

chorych stwierdzono przedłużenie latencji fali I oraz interwału I-V, DPOAE – obniżenie amplitudy [28]. Dąbrowski i wsp. w 2011 r. przeprowadzili podobne badania w grupie 31 osób dorosłych (poniżej 45. roku życia) z cukrzycą typu 1 i 26-osobowej grupie osób zdrowych wykonując PTA, ABR, TEOAE. W audiometrii tonalnej w zakresie wysokich częstotliwości u osób chorych wykazali oni pogorszenie słuchu; w ABR – przedłużenie latencji fali V i interwału I-V; w TEOAE – obniżenie amplitudy [29].

Cukrzyca typu 1 u dzieci a słuch

Autor dokonał oceny wyników 9 prac (842 badanych) poświęconych ocenie wpływu cukrzycy typu 1 na słuch dzieci. Są to prace prospektywne, randomizowane z grupą kontrolną dzieci zdrowych w zbliżonym do grupy dzieci z cukrzycą wieku i zbliżonej proporcji płci. Prace te były publikowane w latach 1996-2016 [30-38]. Przeanalizowano liczebność badanych grup dzieci z cukrzycą typ 1 i kontrolnych grup dzieci zdrowych, wiek dzieci w obu badanych grupach, czas trwania cukrzycy, metody badania słuchu, ich wyniki, dokonano oceny istnienia ew. zależności między wybranymi parametrami klinicznymi cukrzycy a stanem słuchu. Tabela I przedstawia zestawione wyniki badań pochodzące z tych 9 prac.

Oceny stanu słuchu dokonywano za pomocą audiometrii tonalnej (osiem badań), otoemisji akustycznej (pięć badań), ABR (cztery badania) i CAEPs (jedno badanie). Obecność zmian w powyższych badaniach mogących wskazywać na istnienie zależności między cukrzycą typu 1 u dzieci a stanem słuchu wykazano u od 5,1% do 47% badanych chorych dzieci. W audiometrii tonalnej wykazano pogorszenie słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (2 prace) [30, 31], średnich i wysokich częstotliwości (jedna praca) [33], wszystkich badanych częstotliwościach (jedna praca) [35] a cztery badania nie wykazały zmian audiometrycznych [31, 34, 36, 37]. Osłabienie sygnału otoemisji akustycznej u dzieci z cukrzycą typu 1 zauważyły wszystkie pięć grupy badawcze [30,31,32,34,37]. Bothelo i wsp. częściej stwierdzali zmiany w DPOAE niż TEOAE [32]. Namysłowski i wsp. stwierdzili mniejsze obniżenie amplitudy TEOAE u dzieci chorych niż zdrowych wiążąc to z hamującym wpływem uszkodzonego przez proces chorobowy układu eferentnego ślimaka [34]. Obecność zmian w ABR zasygnalizowano w trzech z czterech badań, w których zastosowano tą metodę badawczą. Polegały one na przedłużeniu interwałów czasowych I-V, obniżeniu latencji fal I, III, V oraz obniżeniu amplitudy fali V [36-38]. ALDajani i wsp. badając dzieci z cukrzycą typu 1 metodą ABR nie wykazali żadnych zmian [31]. Seidl

Tabela I. Zestawienie dostępnych wyników prac badawczych nad zależnością między cukrzycą typu 1 u dzieci a stanem ich słuchu

Autor/rzy /rok/poz. piśmiennictwa	Liczebność grup		Wiek badanych		Czas trwania cukrzycy [lata]	Metoda badania słuchu	Wynik badania słuchu	Odsetek zmian słuchu u dzieci z cukrzycą	Hypoglikemia a nasilenie zmian otologicznych
	N	C	N	C					
Seidl i wsp. /1996/[38]	32 21	32 21	13,5±2 9,7±3,5	BD BD	6±2,6 < 2	ABR ABR	↑ interwał fal I-V BZ	37 0	Pogłębienie zmian ABR wraz z ↑ czasu trwania i ↑ HbA1C
Namysłowski i wsp. /2001/[34]	32	30	13,6±2,8	12,5±2,6	3,5±3,1	PTA TEOAE	BZ ↓ amplitudy mniejsze w cukrzycy niż dzieci zdrowych	0 BD	BD
Elamin i wsp. /2005/[33]	63	63	<18		1,5 - 9	PTA	↓ PTA dla średnich i wysokich częstotliwości	BD	Pogłębienie zmian PTA wraz z ↑ czasu trwania cukrzycy i ↑ HbA1C
Okhoval i wsp. /2011/[35]	100	100	12,19±3,1		BD	PTA	↓ PTA dla wszystkich częstotliwości	21	Większe zmiany u dłużej (> 5 lat) chorujących i ↑ HbA1C
Abd El Dayem i wsp. /2014/[30]	40	40	12,1±2,9		5,3±3,6	PTA OAE	↓ PTA dla wysokich tonów ↓ OAE	BD	BD
Bothelo i wsp. /2014/[32]	40	40	14,12 ±2,55	13,98 ±2,48	6,75±3,64	PTA DPOAE TEOAE	↓ PTA dla wysokich tonów Częstsze zmiany w DPOAE niż TEOAE	7,7 32 5,1	Częstsze zmiany u chorych z ↑ HbA1C
ALDajani i wsp. /2015/[31]	70	30	9±10,8		51% >5 lat 49% < 5 lat	PTA ABR OAE	BZ BZ ↓ DPOAE dla 1000 Hz	BD	Brak zależności nasilenia zmian słuchu od czasu trwania cukrzycy
Rance i wsp. /2016/[37]	19	19	13,4±2,8	13,5±3,0	7,2±3,7	PTA ABR OAE	BZ ↑ ABR, interwał I-V, obniżenie amplitudy V ↓ OAE	47	BD
Radwan i wsp. /2017/[36]	30	20	12,2±2,7	11,5±2,8	3,0±3,4	PTA ABR CAEPs	BZ ↓ latencja fal I, III, V ↓ latencji P1, N1, P2, N2	0 BD BD	Zależność ↓ latencji fal ABR od czasu trwania cukrzycy

N – grupa chorych, C – grupa kontrolna, BD – brak danych, BZ – brak zmian, ABR – odpowiedzi wywołane pnia mózgu, PTA – audiometria tonalna, OAE – otoemisja akustyczna, DPOAE – emisja produktów zniekształceń nieliniowych, TEOAE – emisja otoakustyczna wywołana trzaskiem, CAEPs – potencjały słuchowe korowe wywołane, HbA1C – hemoglobina glikowana

i wsp. w grupie dzieci chorujących krótko, od niedawna (do 2 lat) również nie wykazał zmian w ABR [38]. Przeprowadzone przez Radwana i wsp. badanie CAEPs (wywołanych słuchowych potencjałów korowych) wykazało u dzieci z cukrzycą obniżenie latencji potencjałów P1, N1, P2, N2 [36]. Autorzy tego badania są pionierami zastosowania CAEPs w diagnostyce słuchu dzieci z cukrzycą typu 1.

Czynniki kliniczne cukrzycy mogące mieć wpływ na stopień uszkodzenia słuchu

Przedmiotem wzrastającego zainteresowania, wraz z doskonaleniem metod wykrywania wczesnych objawów audiometrycznych uszkodzenia

słuchu u chorych z cukrzycą jest poszukiwanie czynników, mogących mieć wpływ na szybkość i stopień uszkodzenia tego narządu. Obecnie analizowane czynniki to: czas trwania choroby i znaczenie podwyższonego poziomu hemoglobiny glikowanej. Wielu autorów donosi w swoich publikacjach o pogorszeniu stanu słuchu wraz z wydłużaniem czasu trwania cukrzycy [18, 33, 35, 36, 38-41], podczas gdy inni takiej zależności nie zauważają [30-32].

Podwyższony poziom glikowanej hemoglobiny, jako wskaźnik braku kontroli metabolicznej nad chorobą, jest uważany przez część znawców tematu za czynnik mogący sprzyjać pogorszeniu słuchu [32, 33, 35, 38, 41].

Podsumowanie

1. Rolą otolaryngologa lub audiologa jest poszerzenie wiedzy wśród lekarzy innych specjalności dotyczącej możliwości wystąpienia uszkodzenia narządu słuchu u chorych z cukrzycą.
2. Możliwość uszkodzenia słuchu u dzieci z cukrzycą powinna być argumentem przemawiającym za jak najwcześniejszym rozpoczęciem monitorowania stanu tego narządu.
3. Audiometria tonalna, otoemisja akustyczna oraz ABR wydają się być skutecznym zestawem badań audiologicznych we wczesnym monitorowaniu słuchu u dzieci z cukrzycą, w tym cukrzycą typu 1.
4. Istnieje potrzeba wdrożenia prospektywnych, wieloośrodkowych, randomizowanych, z grupą kontrolną osób zdrowych w zbliżonym, do grupy badanej wieku i proporcji płci, badań nad stanem narządu słuchu u dzieci z cukrzycą, w tym cukrzycą typu 1, których celem byłoby rozstrzygnięcie nierozwiązanych do chwili obecnej zagadnień.
5. Otológ lub audiolog winien stać się elementem zespołu medycznego kierującego diagnostyką i terapią dzieci z cukrzycą.

Piśmiennictwo

1. Lissauer T, Clayden G. (eds). Illustrated textbook of paediatrics. Third edition. Mosby Elsevier. Edinburgh London 2007.
2. Marc Dante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE (eds). Nelson essentials of pediatrics. Sixth edition. Saunders Elsevier. Philadelphia 2011.
3. Rother KI. Diabetes treatment – bridging the divide. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1499-501.
4. World Health Organization 2014 Deafness and hearing loss. <http://www.who.int/pbd/deafness/estimates/en/> [dostępne 03.09.2017].
5. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367(9513): 847-58.
6. Jordao AMD. Consideration sur un cas du diabete. *Union Medicale du Paris* 1857; 11: 446.
7. Panse R. Klinische und pathologische Mitteilungen VIII. *Arch Ohrenheilk* 1906; 70: 15.
8. Wittmaack K. Weitere Beitrage zur Kenntnis der degenerativen Neuritis und Atrophic des Hornnerven. *Z Ohrenheilk* 1907; 53: 1-37.
9. Akinpelu OV, Ibrahim F, Waissbluth S, Daniel S. Histopathologic changes in the cochlea associated with diabetes mellitus – a review. *Otol Neurotol* 2014; 35(5): 764-74.
10. Ishikawa T, Naito Y, Taniguchi K. Hearing impairment in WBN/Kob rats with spontaneous diabetes mellitus. *Diabetologia* 1995; 38(6): 649-55.
11. Raynor E, Robison WG, Garrett CG, McGuirt WT, Pillsbury HC, et al. Consumption of a high-galactose diet induced diabetic-like changes in inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113(6): 748-54.
12. Smith TL, Raynor E, Prazma J, Buenting JE, Pillsbury HC. Insulin-dependent diabetic microangiopathy in the inner ear. *Laryngoscope* 1995; 105(3 Pt 1): 236-40.
13. Thalmann R, Miyoshi T, Thalmann I. The influence of ischemia upon the energy reserves of inner ear tissues. *Laryngoscope* 1972; 82(12): 2249-72.
14. Schuknecht HF. Pathology of the ear. Philadelphia, Baltimore. Lea & Febiger 1993.
15. Celik O, Yalcin S, Celebi H, Oztvrk A. Hearing loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *Auris Nasus Larynx* 1996; 23: 127-32.
16. Cullen JR, Cinnamon MJ. Hearing loss in diabetics. *J Laryngol Otol* 1993; 107(3): 179-82.
17. Ferrer JP, Biurrun O, Lorente J, Conget JI, España R, Esmatjet E, Gomis R. Auditory function in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 11(1): 17-22.
18. Gibbin KP, Davis CG. A hearing survey in diabetes mellitus. *Clin Otolaryngol* 1981; 6(5): 345-50.
19. Osterhammel D, Christau B. High frequency audiometry and stapedius muscle reflex thresholds in juvenile diabetics. *Scand Audiol* 1980; 9(1): 13-18.
20. Parving A, Elberling C, Balle V, Parbo J, Dejgaard A, Parving HH. Hearing disorders in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Audiology* 1990; 29(3): 113-21.
21. Sieger A, White NH, Skinner MW, Spector GJ. Auditory function in children with diabetes mellitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92(3 Pt 1): 327-41.
22. Horikawa C, Kodama S, Tanaka S, Fujihara R, Hirasawa R, Yachi Y, et al. Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(1): 51-8.
23. Friedman SA, Schulman RH, Weiss S. Hearing and diabetic neuropathy. *Arch Intern Med* 1975; 135(4): 573-6.
24. Guillaudeau PJ, Massin P, Dubois D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med* 2001; 134(9 Pt 1): 721-8.
25. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2003; 24(3): 382-6.
26. Wackym P, Linthicum FJ. Diabetes mellitus and hearing loss: clinical and histopathologic relationship. *Am J Otol* 1986; 7(3): 176-82.
27. Teng ZP, Tian R, Xing FL, Tang H, Xu JJ, Zhang BW, Qi JW. An association of type 1 diabetes mellitus with auditory dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2017; 127(7): 1689-97.
28. Lisowska G, Namysłowski G, Morawski K, Strojek K. Early identification of hearing impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. *Otol Neurotol* 2001; 22(3): 316-20.

29. Dąbrowski M, Mielnik-Niedzielska G, Nowakowski A. Involvement of the auditory organ in type 1 diabetes mellitus. *Pol J Endocrinol* 2011; 52: 138-44.
30. Abd El Dayem SM, Abd El Ghany SM, Beshr AE, Hassan AG, Attaya MS. Assessment of hearing in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Meta* 2014; 27(5-6): 392-402.
31. ALDajani N, ALkurdi A, ALMutair A, ALdraiwesh A, ALMazrou KA. Is type 1 diabetes mellitus a cause subtle hearing loss in pediatric patients? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272(2): 1867-71.
32. Botelho CT, Carvalho AS, Silva IN. Increased prevalence of early cochlear damage in young patients with type 1 diabetes detected by distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol* 2014; 53(6): 402-408.
33. Elamin A, Fadlallah M, Tuevmo T. Hearing loss in children with type 1 diabetes. *Indian Pediatr* 2005; 42(1): 15-21.
34. Namyslowski G, Morawski K, Kossowska I, Lisowska G, Koehler B, Jarosz-Chobot P. Contralateral suppression of TEOAE in diabetic children. Effects of 1,0 kHz and 2,0 kHz pure tone stimulation – preliminary study. *Scand Audiol* 2001; 30(suppl 52): 126-9.
35. Okhovat SA, Moaddab MH, Okhovat SH, Ali Al-Azab AA, Saleb FAA, Oshagi S, Abdeyazdan Z. Evaluation of hearing loss in juvenile insulin dependent patients with diabetes mellitus. *J Res Med Sci* 2011; 16(2): 179-83.
36. Radwan HM, El-Gharib AM, Erfan AA, Emara AA. Auditory brain stem response and cortical evoked potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Oto-Laryngologica* 2017; 137(5): 511-15.
37. Rance G, Chisari D, Edwall N, Cameron F. Functional hearing deficits in children with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2016; 33(9): 1268-74.
38. Seidl R, Birnbacher R, Hauser E, Bernert G, Freilinger F, Schober E. *Diabetes Care* 1995; 19(11): 1220-4.
39. Pudar G, Vlaski L, Filipovic D, Tanackov I. Correlation of hearing function findings in patients suffering from diabetes mellitus type 1 regard to age and gender. *Med Pregl* 2009; 9(9-10): 395-401.
40. Virtaniemi J, Laakso M, Nuutinen J, Karjalainen S, Vartiainen E. Hearing thresholds in insulin-dependent diabetic patients. *J Laryngol Otol* 1994; 108(10): 837-41.
41. Hou Y, Xiao X, Ren J, Wang Y, Zhao F. Auditory impairment in young type 1 diabetes. *Arch Med Res* 2015; 46(7): 539-45.