

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRAN**



**“ELEVADA PREVALENCIA DE ALTERACIONES AUDITIVAS
PROBABLEMENTE ASOCIADAS A DAÑO MICROVASCULAR EN EL
PACIENTE CON DIABETES TIPO 2 DE INICIO TEMPRANO”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

**PRESENTA:
DRA. ANA ROSA ESCOBEDO ORTIZ**

**DIRECTORES DE TESIS:
DR. ISRAEL LERMAN GARBER
DR. DANIEL CUEVAS RAMOS**

MEXICO D.F. AGOSTO DE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza

Dr. Juan A. Rull Rodrigo

Profesor Titular del curso de Endocrinología

Dr. Francisco J Gómez Pérez

Jefe del Departamento de Endocrinología

Dr. Israel Lerman Garber

Director de Tesis

INDICE

Introducción	4
Definición del problema	7
Justificación	7
Hipótesis	8
Objetivos	8
Material y métodos	8
Resultados	12
Discusión	23
Conclusiones	25
Bibliografía	26

Introducción

Diabetes tipo 2 de inicio temprano

La diabetes tipo 2 de inicio temprano (DT2) es un grave problema de salud en México, su incidencia va en aumento, se presenta a edades más tempranas, el diagnóstico se establece en forma tardía y el tratamiento es muchas veces inadecuado.

En la última década la prevalencia de obesidad y en forma paralela la de diabetes tipo 2, se han incrementado en forma dramática y es en el grupo de los adultos jóvenes donde ambos padecimientos crecen con mayor rapidez (1-5).

La causa de la DT2 es heterogénea, incluyendo factores hereditarios y del estilo de vida. Su prevalencia en una población determinada es el resultado de la presencia en mayor o menor proporción de estos factores.

En la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1994 (ENEC), la prevalencia de la diabetes de inicio temprano fue del 14% de todos los casos de diabetes. El 78% tenía sobrepeso u obesidad. El 22% restante tenía un perfil clínico sugestivo de un estado con deficiencia de insulina.

En la más reciente Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT 2006), la prevalencia de diabetes en población adulta fue del 14.1% (cerca del 50% desconocían tener la enfermedad) (6). En el grupo de edad de 20 a 40 años afectaba al 5.8% de los individuos lo que representaba el 20.6% de todos los casos de diabetes (4,6,7). La DM2 de inicio temprano constituye en la actualidad entre el 20 a 40% de los nuevos casos de diabetes reportados en adolescentes de población de habla hispana de los Estados Unidos (8).

Este grupo se caracteriza por tener una mayor prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y alteraciones en los lípidos, comparado con sujetos no diabéticos (6,7), además requieren tratamiento con insulina de manera más temprana y tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones. Lo anterior probablemente obedece a que tienen una exposición más prolongada a dos de los principales factores de riesgo para el desarrollo de estas: una mayor duración de la diabetes y el descontrol hiperglucémico crónico, favorecido por importantes barreras para lograr una adecuada adherencia al tratamiento en particular en este grupo de edad. (5,8).

Diabetes e Hipoacusia

La relación entre diabetes mellitus y pérdida auditiva neurosensorial ha sido motivo de diferentes estudios que sugieren una mayor pérdida auditiva en el paciente con diabetes (2,9).

La diabetes es una enfermedad compleja, multisistémica, que requiere monitoreo rutinario para sus complicaciones ya bien conocidas, como son las cardiovasculares, renales, visuales, y las que involucran al sistema nervioso periférico. Diversos estudios han revelado un mayor riesgo para la pérdida de la audición en pacientes con diabetes, pero los distractores como la exposición al ruido, el uso de ototóxicos, la presbiacusia y síndromes que afectan el metabolismo de la glucosa y la función coclear, hacen difícil establecer una asociación directa entre pérdida de la audición y diabetes (9). En la Encuesta Nacional de Salud en los Estados Unidos (NHANES II), se encontró un riesgo relativo de 2.2 a 2.4 para pérdida auditiva en pacientes diabéticos. El grado de daño auditivo oscilaba de leve a moderado, déficits que pueden ser difíciles de establecer sin una búsqueda dirigida y que pueden repercutir en la comunicación diaria del individuo. En el estudio de Cullen et al (10) el riesgo relativo para la pérdida de audición en pacientes con DM2 fue menor (1.41), que se atribuyó a la exclusión de pacientes en el grupo de edad más joven.

Fisiopatología de la pérdida auditiva

La fisiopatología de esta relación no es clara. Una explicación puede ser el efecto de la enfermedad microvascular relacionada a la diabetes sobre la cóclea. A diferencia de la retina, la cóclea es imposible de examinar visualmente y su micro-circulación se encuentra embebida dentro del hueso temporal, por lo que no puede ser efectivamente valorada aun bajo condiciones quirúrgicas. Estudios post-mortem han atribuido a la enfermedad microvascular de la estría vascularis la mayor pérdida de la audición en los diabéticos, ya que este órgano es el responsable de generar la endolinfa que sirve como fuerza mecánica para la transducción del sonido por las células ciliadas.

Algunos estudios han reportado daño de las células de la estría vascularis en modelos animales con diabetes. Ishiwaka reportó cambios edematosos en las células intermedias. Nakae y Tachibana observaron atrofia de las células marginales y una tendencia a ser reemplazadas por células inflamatorias (11, 12).

Existen estudios histopatológicos del hueso temporal en animales diabéticos que han mostrado engrosamiento de la membrana basal de los capilares, pérdida de las células ciliadas de la cóclea, pérdida de células del oído interno, atrofia de las células del ganglio espiral y cambios inflamatorios con atrofia de las células de la estría vascular (12). Existen pocos reportes de estudios histopatológicos de autopsia en huesos temporales de pacientes con diabetes mellitus (sólo 2 estudios comparativos han sido reportados). Uno de ellos comparó la estenosis luminal de las arterias del oído medio en pacientes no diabéticos y en diabéticos (13). El otro estudio comparó el porcentaje de las células ciliadas histológicamente normales así como las características de la estría vascularis. En ambos estudios, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, no se realizó diferenciación entre diabetes tipo 1 y 2, ni entre las células ciliadas de la cóclea o del oído interno.

Por último, contamos con el estudio de Hisaki Fukushima, que demostró que los pacientes diabéticos tipo 2 tienen microangiopatía coclear, y degeneración de la estría vascularis así como de las células ciliadas cocleares mediante el estudio de los huesos temporales de 18 pacientes diabéticos tipo 2, que fueron divididos en 2 grupos de acuerdo con la terapéutica empleada: 11 pacientes manejados con insulina (edad media de 51.9 años) y 7 pacientes tratados con hipoglucemiantes orales (edad media 54.4 años). En este estudio no sólo se demostró un incremento significativo en el engrosamiento de las paredes de los vasos, sino también atrofia significativa en la estría vascularis de ambos grupos de diabéticos comparados con sujetos sanos, especialmente en el grupo insulino dependiente (14).

Aunque los cambios angiopáticos ocurren como resultado de la activación de la vía de los polioles en el estado hiperglucémico, y es conocido que la estría vascularis es vulnerable a la hipoxia, su atrofia puede no sólo deberse al daño en el flujo sanguíneo causado por la microangiopatía sino también al estrés oxidativo resultante de la activación de esta misma vía. Shi y Nuttall reportaron daño oxidativo de las células marginales de la estría vascularis atribuible a estrés por ruido (15). Recientemente, algunos autores han reportado la relación entre diabetes y apoptosis renal. Kang observó un incremento en la actividad de la MAP quinasa p38 (proteín-quinasa activado por mitógenos), en la glomerulopatía diabética temprana. Se ha reportado muerte celular apoptótica inducida por cisplatino y ruido en las células de la estría vascularis (16). Se ha especulado que la diabetes induce apoptosis celular no sólo en el glomérulo renal, sino también en la estría vascularis de los diabéticos.

El estudio de Duck y Prazna reportó una alta pérdida de la audición en ratones diabéticos e hipertensos. La mayor parte del daño estuvo localizado en la base y parte media de la cóclea. Aunque la microangiopatía es un factor importante en la enfermedad coclear de los diabéticos, existen otros factores precipitantes, como el estrés oxidativo y la apoptosis por la hiperglucemia crónica, el ruido y la hipertensión, que pudieran actuar sinérgicamente y causar los cambios patológicos en la estría vascularis y en las células ciliadas de la cóclea (17).

La pérdida de las células del ganglio espiral ha sido reportada en algunos modelos animales diabéticos (18). La acumulación de los polioles conlleva a un decremento en el mio-inositol y la Na/K adenosin-trifosfatasa de los nervios, contribuyendo a la neuropatía diabética. Sin embargo en el estudio previamente citado, no existió correlación entre la pérdida de las células ciliadas y el número de las células del ganglio espiral. Este hallazgo se explicó por la presencia de dos tipos de células ganglionares (las tipo 1 constituyen el 90 – 95% e inervan las células ciliadas del oído interno, y las tipo 2, más pequeñas, inervan las células ciliadas de la cóclea).

A pesar de estos hallazgos, la fisiopatología del daño audiológico en los diabéticos permanece incierta, principalmente porque los cambios en la estría vascularis y las células ciliadas de la cóclea son concomitantes a la edad. Además, algunos investigadores que han

buscado estos cambios en los diabéticos han fallado en encontrarlos y porque algunos estudios en animales diabéticos han mostrado disminución de la función auditiva, pero no han encontrado anomalías en las células ciliadas o en la estría vascularis (15).

Los niveles elevados de glucosa en el líquido cerebroespinal o en la perilinfa, podrían también contribuir a la disfunción coclear en pacientes diabéticos. Los estudios en animales han demostrado que la glucosa puede pasar del plasma a la perilinfa y endolinfa, sin embargo, no se ha demostrado convincentemente que la glucosa en estos fluidos se eleve en animales con hiperglucemia (11).

Aunque los investigadores en alteraciones en audición tienen una extensa batería de pruebas fisiológicas para localizar el sitio de la lesión (evaluación de la función de las células ciliadas, del 8º par, respuesta al sonido, localización del sonido, detección verbal del ruido y proceso central de la audición), no se cuenta con el equivalente coclear del fondo de ojo. Por lo tanto, existe limitación para confirmar la hipótesis sobre el daño de la microcirculación del oído. Existen estudios que indican que las emisiones otoacústicas pueden detectar la pérdida temprana de la audición en pacientes diabéticos y los resultados obtenidos se derivan de pruebas fisiológicas objetivas de la actividad de las células ciliadas cocleares.

DEFINICION DEL PROBLEMA

En nuestro país el 21.5% de los casos con diabetes tipo 2 son de origen temprano (diagnosticados antes de los 40 años de edad) (3). No se conoce si la hipoacusia tiene mayor prevalencia en este grupo de pacientes y los factores que pudieran favorecer la presencia de la misma.

La disminución auditiva es uno de los problemas crónicos más comunes de salud y tiene implicaciones importantes en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, la pérdida auditiva generalmente no es detectada y por lo tanto, tratada en forma oportuna. Además la hipoacusia favorece depresión y aislamiento social del individuo. Su tratamiento temprano debe tener una repercusión favorable en la calidad de vida del paciente con diabetes.

JUSTIFICACION

Diversos estudios clínicos y epidemiológicos sugieren la posibilidad de un mayor riesgo de hipoacusia y otras alteraciones auditivas y/o vestibulares como consecuencia de daño microvascular en pacientes con diabetes. Sin embargo, factores de confusión como la edad, la exposición a ruido o el uso de fármacos ototóxicos, presbiacusia y enfermedad aterosclerótica que por sí mismos pueden afectar la función coclear, hacen difícil confirmar

esta asociación (10,17,19,20,21) En la literatura no hay información respecto a la frecuencia de alteraciones auditivas y/o vestibulares en pacientes con DM2 de inicio temprano. Por ello, está justificado investigar a fondo la prevalencia de hipoacusia de tonos puros y de alta frecuencia en una población de pacientes con DM2.

HIPOTESIS

La diabetes tipo 2 de inicio temprano predispone a la presencia de alteraciones auditivas probablemente asociadas a una mayor duración de la misma y descontrol glucémico crónico.

OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio fue identificar la prevalencia de alteraciones auditivas en pacientes con diabetes tipo 2 de inicio temprano en comparación con un grupo control no diabético e identificar los factores que pudieran favorecer el desarrollo de la misma.

Material y Métodos

El estudio se realizó en 46 pacientes con diabetes de inicio temprano, con edad menor de 50 años, atendidos en la consulta externa de Diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (tercer nivel de atención de salud en la Ciudad de México).

En el grupo de diabéticos se incluyeron exclusivamente pacientes con diagnóstico clínico de diabetes tipo 2 establecido antes de los 40 años de edad, que no requirieran del uso de insulina en por lo menos los primeros 2 años a partir del diagnóstico. Los pacientes fueron excluidos si tenían diabetes tipo 1, MODY o diabetes secundaria.

Como grupo control se incluyeron 47 pacientes no diabéticos apareados por edad con otra enfermedad crónica (artritis reumatoide). Este grupo se incluyó por presentar también un padecimiento crónico, con un riesgo en teoría discretamente mayor al de la población general de cursar con problemas auditivos por exposición a fármacos potencialmente ototóxicos y mayor prevalencia de depresión.

Dentro de los criterios de exclusión para ambos grupos de estudio se consideraron los siguientes: que fueran admitidos a hospitalización un mes previo a la realización del estudio o que tuvieran otras enfermedades que se sabe pudieran afectar su función auditiva o vestibular, antecedentes de daño auditivo secundario a fármacos ototóxicos, antecedentes

de otorrea, exposición excesiva a ruido o traumatismo cráneo-encefálico con daño neurológico secundario, antecedente de cirugía otológica, de quimioterapia o radioterapia a cabeza y cuello, infección respiratoria en el último mes, enfermedad vasculo-cerebral (con secuelas clínicas evidentes) y enfermedad de Menière..

A todos los pacientes y controles se les realizó una historia clínica completa (incluyendo valoración reumatológica en los pacientes con AR), una serie de cuestionarios, análisis de laboratorio y una evaluación auditiva muy completa. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Institución y el consentimiento informado fue obtenido de cada uno de los participantes.

Estudios de laboratorio

La evaluación incluyó química sanguínea, perfil de lípidos, exámen general de orina y determinación de hemoglobina glucosilada y microalbuminuria (en pacientes con DM2 exclusivamente). La hemoglobina glucosilada se midió con el método de cromatografía líquida de alta resolución de intercambio iónico (VARIANT II Hemoglobin A1c con coeficiente de variación del 1.6%). La evaluación para microalbuminuria de 24 horas se realizó por el método de Nefelometría (IMAGE 800 con un coeficiente de variación de 4.6).

Instrumentos de Evaluación

La batería de pruebas auditivas incluye:

Audiometría de tonos puros

Los umbrales absolutos de los tonos puros y discriminación fonémica fueron obtenidos en un cuarto a prueba de sonido, utilizando un audiómetro clínico Grason-Stadler GSI 61 con audífonos de inserción E-A-R en las frecuencias entre 0,25 y 8 kHz (0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 kHz) y para su análisis se dividieron en tonos de baja y media frecuencia (0.25, 0.5 y 1 y 2) y de alta frecuencia (3,4,6 y 8).

También se realizó logaudiometría valorándose la discriminación fonémica al obtener el porcentaje de 10 palabras repetidas correctamente por el paciente a distintos decibeles.

Audiometría de muy alta frecuencia

Los umbrales de los tonos puros de muy alta frecuencia fueron determinados con el mismo audiómetro, en las frecuencias entre 8 y 18 kHz utilizando los audífonos Sennheiser HDA 200. Una señal de ruido de banda ancha también fue usada en este estudio como una medida del umbral absoluto. Los umbrales de los tonos puros de muy alta frecuencia fueron determinados para las frecuencias entre 8 y 18 kHz.

Función del oído medio

La timpanometría se basa en la cantidad de sonido que se refleja desde la membrana timpánica cuando se introduce un sonido con un nivel de presión dentro del conducto auditivo sellado. El pico timpanométrico provee un estimado de la presión del oído medio.

Las medidas timpanométricas fueron realizadas usando el analizador de oído medio Grason- Stadler GSI 33.

Los timpanogramas se clasifican en: Tipo A con un pico normal en complianza y presión con dos variaciones As con un pico poco profundo y Ad con un pico muy alto, Tipo B con una apariencia plana y Tipo C con un pico de presión negativo.

La audiometría de conducción aérea y ósea, y timpanometría fueron empleados para descartar la existencia de enfermedades del oído medio que impedirían la obtención de medidas validas del oído interno y las funciones del tronco cerebral auditivo.

Emisiones otoacústicas.

El sistema de emisiones otoacústicas ILO 88 para emisiones transitorias evocadas (TEOAE) y el sistema ILO 92 para emisiones de productos de distorsión (DPOAE) fueron usados en este estudio. Todas las mediciones fueron procedimientos que consisten en enviar un estímulo de banda ancha o tono puro hacia el oído interno que evocara una respuesta en forma de eco desde las células ciliadas externas. Se realizaron en un cuarto a prueba de sonido. Se colocó en el conducto auditivo externo del paciente una oliva con la sonda estándar ILO 92 DPOAE. El estímulo de TEOAE fue un clic dado a un nivel de 84 dB SPL y capaz de evocar respuestas desde el oído interno entre 0.5 y 6.0 kHz. A diferencia de las TEOAEs, las pruebas de DPOAE utilizan estímulos de tonos puros primarios (f_1) y secundarios (f_2). Porque el oído interno no es lineal, las combinaciones de los dos tonos presentados simultáneamente generan una tercera respuesta llamada productos de distorsión (DP). Entonces, DPOAEs reflejan la respuesta específica de frecuencias del oído interno en contraste con todas las respuestas que caracterizan los TEOAE. Para las mediciones de DPOAE, el ratio de f_2/f_1 se fijo en 1.22. El nivel del estímulo se mantuvo constante, en $L_1 = 70$ dB SPL y $L_2 = 60$ dB SPL. La amplitud de f_1 f_2 como una función de frecuencia se registro en cuatro puntos por octava en el rango de 1-6 kHz en tres pasos/octava. Se consideró si los productos de distorsión estaban presentes cuando estos estuvieron por lo menos 3 dB arriba del nivel del ruido (Lonsbury-Martin et al., 1990).

El software de los DP Otodynamics registró los niveles encontrados en 12 frecuencias vecinas y establece los niveles significativos para los DPOAE a dos desviaciones estándar por encima del nivel de ruido promedio. Solo se practicaron en pacientes con diabetes.

Potenciales Evocados Auditivos

El estudio fue realizado utilizando el equipo Ampliad MK12. Los estímulos fueron dados con clicks de banda ancha de 1 μ s de duración, presentados a una intensidad de 130 dB SPL, una polaridad negativa y un rango (11 clicks/segundo) en cada oído monoaural con 2000 repeticiones y una ventana de análisis de 10 msec. Los PEA fueron registrados usando un electrodo con superficie de plata/cloruro de plata sobre la mastoides ipsilateral para el canal activo (invertido). El electrodo de superficie sobre la frente alta (Fz) sirvió como el electrodo de referencia (no invertido) y un electrodo de superficie sobre la frente (Fpz) sirvió como tierra. Se trató de mantener una impedancia por debajo de 2k Ω . La señal registrada se amplificó (100,000), se filtró (0.2-2.5 kHz) e imprimió para el análisis subsecuente. Solo se practicaron en pacientes con diabetes.

Definiciones.

El diagnóstico de diabetes y sus complicaciones se establecieron de acuerdo a los criterios de la ADA (22). Obesidad se definió como un IMC ≥ 30 kg/m², Hipertensión arterial se diagnosticó cuando la tensión arterial fue $\geq 130/80$ mmHg, o si se estaba utilizando medicamentos antihipertensivos. Dislipidemia fue definida de acuerdo al Programa Nacional de Educación en Colesterol III (23).

Hipoacusia se definió como el déficit funcional que ocurre cuando un sujeto pierde capacidad auditiva, en mayor o menor grado.. Fue definida por dos criterios:

a) por el reporte del propio paciente (criterio subjetivo) si este consideraba que había experimentado disminución de la capacidad auditiva y se consigno como: hipoacusia derecha, izquierda o bilateral dependiendo del oído afectado.

b) derivado de la interpretación de la audiometría en base a criterios previamente establecidos (24). Este criterio fue el más importante para el análisis del presente estudio por tratarse de un criterio objetivo:

-Hipoacusia leve, promedios de audición en rangos de 25 a 39 decibeles.

-Hipoacusia moderada a severa a promedios de audición en rangos de 40 o más decibeles

A su vez se dividieron en hipoacusia de baja y media frecuencias (resultado de dividir los valores a los 500,1000 y 2000 Hz entre 3) e hipoacusia de alta frecuencia (resultado de dividir los valores a los 3000,4000,6000 y 8000 hz entre 4)

Acúfeno se definió como la sensación subjetiva de sonido sin un estímulo acústico externo.

Exposición a ambiente ruidoso se define como la exposición por tiempo prolongado de un sonido a 85 dB o más por un periodo de 8 horas, cada incremento de 3 dB a partir de 85 dB duplica la intensidad del daño del sonido; o una única exposición de sonido de 140-170 dB que pueden ser ocupacionales o recreativos (16).

Análisis Estadístico

Los datos con distribución normal, determinado con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, fueron expresados como promedios y desviación estándar (\pm DE), mientras que las variables con distribución sesgada fueron reportadas con mediana (intervalo intercuartilar) y antes del análisis, se realizó transformación logarítmica para aproximarse a la normalidad.

Las variables categóricas fueron representadas por frecuencia y porcentaje. Se utilizó chi cuadrada, prueba t de Student de muestras independientes o U de Mann-Whitney, según corresponda, para la comparación entre variables de cada grupo. La homogeneidad de la varianza se evaluó con la prueba de Levene. Se realizó regresión logística para calcular las razones de momios (ORs) para evaluar la asociación entre distintas variables independientes e hipoacusia determinada por audiometría. Las variables seleccionadas para ingresar al modelo fueron aquellas con diferencias significativas entre los grupos y aquellas consideradas como potenciales confusores para evaluar la asociación con el desenlace. Los valores de p reportados se basan en análisis a dos colas considerando $p \leq 0.05$ como significativa. Se utilizó el programa de estadística SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL).

Resultados

Características de los pacientes

Las características generales de los pacientes con DM2 y AR (grupo control) se aprecian en la Tabla 1. En el grupo control (AR), predominaron pacientes del sexo femenino y fueron unos años más jóvenes ($p < 0.01$). El grupo de pacientes con diabetes se caracterizó como era de esperarse, por tener una prevalencia significativamente mayor de obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia y síndrome metabólico comparado con el grupo control. También presentaron una prevalencia significativamente mayor de tabaquismo probablemente asociada a una mayor frecuencia de pacientes de sexo masculino.

Tabla 1. Características basales de los pacientes estudiados.

	Controles	DM2	Valor de p
N	47	46	
Género n(%)			
Femenino	43(91.5%)	28(60.9%)	0.001
Edad (años)	39.1± 7.5	42.6 ± 5.8	0.014
	25.2 ± 4.3	28.4 ± 5.3	0.002
IMC (kg/m²)			
HAS	3 (6.4%)	12 (26.1%)	0.01
Glucemia (mg/dl)	87.9 ± 7.7	193.8 ± 90.3	0.000
Hipertrigliceridemia	12 (25.5%)	31 (67.4%)	0.000
Hipercolesterolemia de LDL	3 (6.4%)	12 (26.1%)	0.008
Hipoalfalipoproteinemia	22 (46.8%)	36 (78.3%)	0.002
Tabaquismo	5 (10.6%)	21(45.7%)	0.000
Obesidad	9 (19.1%)	17 (37.1%)	0.056
	3(6.4%)	25(54.3%)	0.000
Síndrome metabólico			

Datos expresados como promedio ± DE o mediana (intervalo intercuartilar). HAS = hipertensión arterial sistémica; IMC = índice de masa corporal.

Las características de los pacientes con DT2 de inicio temprano se aprecian en la tabla 2. La edad media fue de 42±6 años, 60.9% eran mujeres y su IMC de 28.4± 5.4kg/m². La diabetes se diagnosticó a una edad media de 32±6 años, con una duración promedio de 11 ± 6 años y 25(54%) eran insulino requirientes. La HbA1c promedio fue de 10.3±2.9 % y la gran mayoría de los pacientes (n=33/71.7 %) se encontraban descontrolados (HbA1c >9.0%). Presentaban las siguientes complicaciones; disfunción eréctil 6.5%, microalbuminuria o proteinuria clínica (26.1%), neuropatía periférica sintomática (26.1%), retinopatía proliferativa (26.1%), historia de pie diabético (15.2%), cardiopatía isquémica y/o claudicación intermitente (2.2%).

Los pacientes del sexo masculino se caracterizaron por tener un mayor descontrol metabólico y una mayor prevalencia de complicaciones tardías asociadas con la enfermedad.(p=0.03 y 0.02, respectivamente).

Tabla 2. Características de los pacientes con DT2 de inicio temprano.

	N total =46	Mujeres (n=28)	Hombres (n=18)	Valor de p
N	46(100%)	28(60.8%)	18(39.1%)	0.001
Edad (años)		40.5±7	42.1±6.7	0.34
Edad al diagnóstico (años)	46(100%)	32.5±6.6	30.5±4.3	0.26
Duración de la DM (años)	46(100%)	10.3±6	11.8±5.2	0.41
HbA1c (%)	46(100%)	9.6±2.9	11.4±2.6	0.03
Complicaciones	24(52.2%)	11(45.8%)	13(54.2%)	0.02
Microalbuminuria	12(26.1%)	6(50%)	6(50%)	0.37
Retinopatía Proliferativa	12(26.1%)	5(41.7%)	7(58.3%)	0.11
Neuropatía sintomática	11(23.9%)	5(41.7%)	6(54.5%)	0.23
Disfunción eréctil	3(6.5%)	0(0%)	3(100%)	0.02
Cardiopatía Isquémica	1(2.2%)	0(0%)	1(100%)	0.20
Claudicación	1(2.2%)	0(0%)	1(5.5%)	0.20
Historia pie diabético	7(15.2%)	3(42.9%)	4(57.1%)	0.28

Los resultados obtenidos por interrogatorio en la evaluación auditiva para ambos grupos se muestran en la tabla 3. El grupo de pacientes con AR tuvo mayor exposición a medicamentos ototóxicos que el grupo de pacientes diabéticos ($p=0.04$). Estos medicamentos en el caso de AR (particularmente cloroquina.) se consideran de riesgo bajo para daño auditivo secundario, así mismo el empleo de fármacos con mayor riesgo de afectar la función auditiva como puede ser el caso de aminoglucósidos, el antecedente era de haberse empleado solo por pocos días. Sujetos que al interrogatorio habían mencionado antecedentes de hipoacusia a partir del uso de fármacos o por exposición laboral excesiva a ruido habían sido excluidos del estudio.

En el grupo de pacientes con DT2 se encontró una prevalencia significativamente mayor de hipoacusia por interrogatorio ($p=0.003$) y de acúfenos ($p=0.02$) que en el grupo control.

Tabla 3. Evaluación auditiva obtenida por interrogatorio directo.

	n total=93	Controles	Diabéticos	P
Uso ototóxicos	27(29%)	18 (38.3%)	9 (19.6%)	0 .04
Hipoacusia	17(18.3%)	3 (6.4%)	14 (30.4%)	0.003
Tiempo evolución *		9.3±12.7	10.8 ± 23.4	0.91
Acúfeno	23(24.7%)	7 (14.9%)	16 (34.8%)	0.02
Tiempo evolución *		9.6±8.4	3.4±3	0.13

*Tiempo de evolución se expresó en meses.

Los pacientes con hipoacusia diagnosticada en base al interrogatorio (tabla 4) se caracterizaron por tener una prevalencia significativamente mayor ($p<0.05$) de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y obesidad. El síndrome metabólico, la edad y la exposición al ruido también se asociaron sin alcanzar significancia estadística.

Tabla 4 Características de los pacientes con y sin hipoacusia en base a cuestionario.

	Hipoacusia		Valor de p
	Si (n = 17)	No (n=76)	
Edad	43.24±5.7	40.37±7.1	0.087
Sexo			0.212
Hombres	6(35.3%)	16(21%)	
Mujeres	11(64.7%)	60(78.9%)	
Tabaquismo	5(29.4%)	21(27.6%)	0.88
Hipertensión	6(35.3%)	9(11.8%)	0.01
Hipercolesterolemia	3(18.8%)	12(15.8%)	0.77
Hipertrigliceridemia	12(70.6%)	31(40.8%)	0.02
Hipoalfalipoproteinemia	12(70.6%)	46(60.5%)	0.43
Síndrome Metabólico	8(47.1%)	20(26.3%)	0.09
Obesidad	8(47%)	18(23.7%)	0.05
Uso de ototóxicos	6(35.3%)	21(27.6%)	0.52
Exposición al ruido	4(23.5%)	6(7.9%)	0.06

No se encontraron diferencias significativas en las diferentes variables estudiadas al comparar los pacientes con diabetes e hipoacusia reportada por interrogatorio en comparación a aquellos pacientes diabéticos sin hipoacusia. Solo se apreció una tendencia aunque sin alcanzar significancia estadística a mayor prevalencia de hipertensión arterial en los pacientes con hipoacusia (tabla 5).

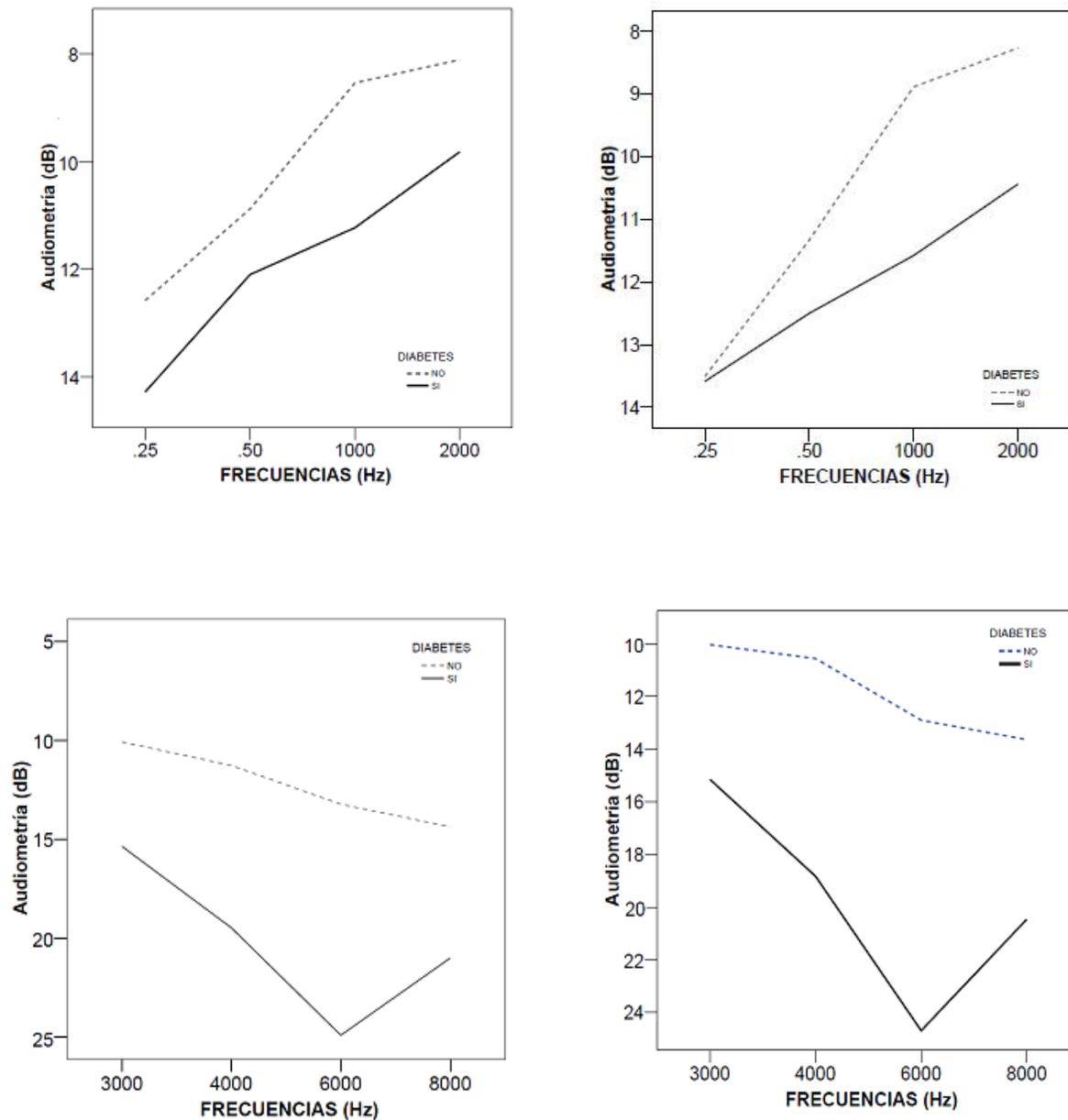
Tabla 5 Características de los pacientes diabéticos con y sin alteración auditiva por cuestionario

	Diabéticos		Valor de <i>p</i>
	Con Hipoacusia (n=14)	Sin Hipoacusia (n=32)	
Edad (años)	42.7±6	42.6±5.8	0.97
Duración Diabetes (años)	10.5±5.7	11.1±5.8	0.76
HbA1c (%)	10.2±3.3	10.3±3.8	0.87
Sexo			0.73
Hombre	6(42.9%)	12(37.5%)	
Mujer	8 (57.1%)	20(62.5%)	
Tabaquismo	5(35.7%)	16(50%)	0.37
Hipertensión	6(42.9%)	6(10.8%)	0.08
Hipercolesterolemia	3(23.1%)	9(28.1%)	0.72
Hipertrigliceridemia	10(71.4%)	21(65.6%)	0.69
Hipoalfalipoproteinemia	10(71.4%)	26(81.3%)	0.45
Síndrome metabólico	8(57.1%)	17(53.1%)	0.80
Obesidad	6(42.9%)	11(34.4%)	0.58
Uso de ototóxicos	3(21.4%)	6(18.8%)	0.83
Exposición al ruido	4(28.6%)	6(18.8%)	0.45
Tratamiento con insulina	6(42.8%)	19(59.3%)	0.85
Retinopatía Proliferativa	5(37.5%)	7(21.9%)	0.32
Neuropatía sintomática	4(28.6%)	7(21.9%)	0.62
Microalbuminuria	3(21.4%)	9(28.1%)	0.63

Evaluación auditiva por audiometría

Los resultados de la evaluación audiométrica para el oído derecho e izquierdo en pacientes con DM2 y en pacientes con AR (grupo control) en las diferentes frecuencias se aprecian en las figuras 1 -3. Como puede apreciarse se alcanzaron diferencias significativas en los tonos de altas frecuencias (3000 a 8000 kHz) y muy altas frecuencias (>8000kHz) para ambos oídos, con mayor pérdida auditiva en el grupo de pacientes con DT2.

Figuras 1 – 3.



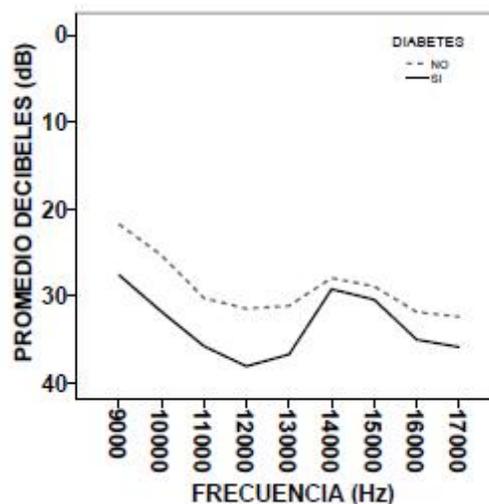
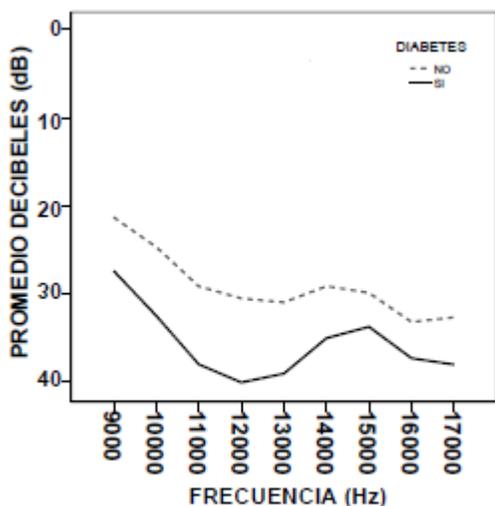


Tabla 6. Evaluación auditiva obtenida por estudio de audiometrías de tonos puros en las diferentes frecuencias y en ambos oídos

Hipoacusia	Diabéticos	Controles	p
Leve tonos bajos			
Derecha	2 (4.3%)	0 (0%)	0.14
Izquierda	4 (8.7%)	0 (0%)	0.03
Severa tonos bajos			
Derecha	0	0	NA
Izquierda	0	0	NA
Leve altas frecuencias			
Derecha	6(13%)	1(2.1%)	0.04
Izquierda	8(17.4%)	2(4.3%)	0.04
Severa altas frecuencias			
Derecha	4(8.7%)	1(2.1%)	0.16
Izquierda	5(10.9%)	1(2.1%)	0.08

NA= No se encontraron pacientes con hipoacusia severa para tonos bajos en ninguno de los grupos de estudio.

Los resultados de la audiometría para ambos grupos de estudio se muestran en las tabla 6 y 7. En el grupo de pacientes diabéticos la prevalencia de hipoacusia por estudio audiométrico fue significativamente mayor (30.4 vs 6.4%, $p<0.001$) que en el grupo control.

Tabla 7. Hipoacusia unilateral o bilateral y de todos los tipos en ambos grupos de estudio

	Diabéticos	Controles	
	(n=14)	(n=3)	p
Hipoacusia Leve	7(15.2%)	1(2.1%)	.007
Unilateral			
Bilateral	6(13%)	1(2.1%)	.007
Hipoacusia Severa			
Unilateral	1(2.2%)	0(0%)	0.21
Bilateral	4(8.7%)	1(2.1%)	0.21
Hipoacusia todos los tipos	14(30.4%)	3(6.4%)	0.00

Las variables asociadas con una mayor prevalencia de hipoacusia en base al resultado de las audiometrías para el grupo total, diabéticos y no diabéticos se aprecia en la tabla 8. Como puede apreciarse, una mayor edad, el sexo masculino, tabaquismo e hipertrigliceridemia se asociaron en forma significativa con la presencia de hipoacusia.

Tabla 8 Características de los pacientes con y sin hipoacusia en base a las audiometrías

	Hipoacusia		Valor de p
	SI (n= 17)	NO (n= 76)	
Diabéticos	14 (82.4 %)	32 (42.1%)	0.003
AR	3(6.3%)	44(93.6%)	0.003
Edad(años)	44.5±4.9	40±7	0.004
Sexo			0.000
Hombres	10(58.8%)	12(15.7%)	
Mujeres	7(41.1%)	64(84.2%)	
Tabaquismo	9(52.9%)	17(22.3%)	0.011
Hipertensión	5(29.4%)	10(13.1%)	0.10
Hipercolesterolemia	3(17.6%)	12(15.7%)	0.77
Hipertrigliceridemia	12(70.5%)	31(40.7%)	0.02
Hipoalfalipoproteinemia	12(70.5%)	46(60.55)	0.43
Síndrome Metabólico	7(41.1%)	21(27.6%)	0.27
Obesidad	6(35.2%)	20(23.6%)	0.45
Uso de ototóxicos	5(29.4%)	22(28.9%)	0.97
Exposición al ruido	3(17.6%)	7(9.2%)	0.31

En los pacientes con DM2 de inicio temprano con y sin hipoacusia (tabla 9), ninguna de las variables analizadas mostró una asociación significativa con la presencia de hipoacusia. El sexo masculino mostró una tendencia a mayor riesgo de hipoacusia sin alcanzar significancia estadística..

Tabla 9 Características de los pacientes diabéticos con y sin alteración auditiva por audiometría.

	DM c/Hipoacusia (n=14)	DM s/hipoacusia (n=32)	Valor de p
Edad(años)	43.7±4.9	42.2±6.1	0.42
Sexo			0.09
Hombre	8(57.1%)	10(31.3%)	
Mujer	6(42.9%)	22(68.8%)	
Tabaquismo	7(50%)	14(43.8%)	0.69
Hipertensión	4(28.61%)	8(25%)	0.80
Hipercolesterolemia	2(15.4%)	10(31.3%)	0.27
Hipertrigliceridemia	10(71.4%)	21(65.6%)	0.69
Hipoalfalipoproteinemia	11(78.6%)	25(78.1%)	0.97
Síndrome Metabólico	7(50%)	18(56.3%)	0.69
Obesidad	4(28.6%)	13(40.6%)	0.43
Uso ototóxicos	4(28.6%)	5(15.6%)	0.30
Exposición al ruido	3(21.4%)	7(21.9%)	0.97
Duración de DM(años)	11.5±3.2	10.7±6.5	0.59
HbA1c (%)	11.1±3.2	9.9±2.7	0.23
Tratamiento con insulina	7(50%)	18(56.3%)	0.23

inopatía Proliferativa	4(28.6%)	8(25%)	0.80
	OR	IC 95%	valor p
Neuropatía sintomática	4(28.6%)	7(21.9%)	0.62

]

-

-

Tabla 10 Análisis de Regresión Logística grupo de diabéticos.

Duración diabetes(años)	0.98	0.8-1-1	0.82
HbA1c(%)	1.02	0.2-4.7	0.97
Neuropatía sintomática	1.71	0.2-11.3	0.57
Retinopatía proliferativa	0.67	0.0-5.3	0.71
Microalbuminuria	2.35	0.4-11.9	0.30
Hipertensión	1.24	0.2-6.5	0.79
Hipertrigliceridemia	1.62	0.3-7.7	0.54
Obesidad	0.60	0.1-2.8	0.53
Tabaquismo	1.35	0.3-5.2	0.65

El análisis de regresión logística se muestra en la tabla 10. Ninguna de las variables comparadas mostró significancia estadística

Discusión

En el presente estudio la prevalencia de hipoacusia fue significativamente mayor en pacientes con diabetes tipo 2 de inicio temprano en comparación con un grupo control de pacientes no diabéticos con artritis reumatoide, estos pacientes en teoría pudieran tener una incidencia discretamente mayor de hipoacusia con respecto a la población general (mayor uso de agentes ototóxicos, afección articular temporo mandibular y depresión asociados a un padecimiento crónico), que dan mayor relevancia a nuestros resultados.

Estudios recientes, sugieren que los pacientes con diabetes tienen mayor daño auditivo que la población general, esto particularmente en estudios realizados en la comunidad como parte de encuestas en Salud y probablemente como consecuencia de daño micro y macrovascular asociado a descontrol crónico y una larga duración de la enfermedad (24). Otros estudios publicados, no han mostrado que la asociación entre diabetes y pérdida auditiva sea tan evidente (10,20), esto probablemente, por la presencia de variables confusoras como la edad, la exposición al ruido y factores de riesgo cardiovascular que son más comunes en población de edad más avanzada y en donde es más difícil discriminar el papel que tiene la diabetes en particular y donde solo se han demostrado diferencias en la discriminación de tonos puros de muy alta frecuencia, menor habilidad para la discriminación del habla y disminución en los reflejos estapediales en el paciente con diabetes(25).

En el presente estudio incluimos exclusivamente pacientes con diabetes tipo 2 de inicio temprano (ninguno mayor de 50 años) para evitar algunas variables confusoras más comunes conforme avanza la edad. Se incluyeron 46 pacientes con DM2 de inicio temprano y 47 en el grupo control (con AR). El grupo de pacientes con diabetes como era de esperarse se caracterizó por tener una prevalencia significativamente mayor de obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia y síndrome metabólico comparado con el grupo control. Los pacientes con DM2 de inicio temprano tenían una edad promedio fue de 43 años y una duración promedio de la diabetes de 10 años y el 54% eran insulino-requirientes.

El grupo de pacientes con AR tuvo significativamente mayor exposición a medicamentos ototóxicos que el grupo de pacientes diabéticos, no obstante el grupo de pacientes con DM2 tanto por interrogatorio como por el estudio audiométrico reportó una prevalencia significativamente mayor de hipoacusia y de acúfenos que el grupo control. Resulta difícil atribuir solamente a la diabetes el deterioro auditivo debido a que existen otras comorbilidades que se asocian a mayor riesgo vascular en este grupo de pacientes que podrían actuar como cofactores. Duck et al (17) estudiaron la interacción de la hipertensión en pacientes diabéticos con hipoacusia encontrando un efecto sinérgico de la hipertensión y la diabetes sobre el daño al sistema auditivo. En el presente estudio, al incluir el grupo total, tanto diabéticos como no diabéticos, los pacientes con hipoacusia se caracterizaron por tener una prevalencia significativamente mayor de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico y obesidad. La edad (fue un grupo muy homogéneo en este sentido) y la exposición al ruido excesiva también se asociaron sin alcanzar significancia estadística.

La duración de la diabetes y el descontrol glucémico crónico parecen guardar relación con la mayor prevalencia de hipoacusia pero no se ha podido demostrar en forma evidente (25, 26). En el presente estudio, los pacientes con diabetes e hipoacusia se caracterizaron por tener una prevalencia significativamente mayor de retinopatía proliferativa. Esta

observación ha sido respaldada por Jørgensen quien reportó una frecuencia dos veces mayor de hipoacusia en pacientes diabéticos con retinopatía proliferativa (27). En el presente estudio la duración de la diabetes y el descontrol glucémico no se asociaron en forma significativa probablemente por tratarse en su mayoría de pacientes con cifras elevadas de hemoglobina A1c (promedio de HbA1c 10.3 %) y con una duración promedio de la diabetes de 10 años. Tampoco se observó una relación con el tipo de tratamiento para la diabetes.

La diabetes es una de las principales causas de insuficiencia renal crónica y de enfermedad cardiovascular (15,16). En el presente estudio se encontró mayor prevalencia de hipoacusia en pacientes diabéticos con microalbuminuria y con síndrome metabólico, entidades ambas asociadas también a mayor riesgo cardiovascular.

Conclusiones

Este estudio demuestra mayor prevalencia de hipoacusia en pacientes diabéticos de inicio temprano en comparación con pacientes con artritis reumatoide. No se encontró asociación significativa con los factores evaluados (descontrol glucémico, duración de la enfermedad, hipertensión, obesidad, tabaquismo, complicaciones micro y macrovasculares vasculares e hipertrigliceridemia). Se requieren más estudios con inclusión de un mayor número de sujetos. Este estudio apoya la búsqueda temprana de alteraciones auditivas en pacientes diabéticos de inicio temprano mediante métodos objetivos (audiometría).

Referencias

- 1.-Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care*. 2003;26:2999-3005.
- 2- Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286:1195–1200
- 3- Rull JA, Aguilar Salinas CA, Rojas R, Ríos Torres JM, Gómez Pérez FJ, Olaíz G. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Arch Med Research*:2005;36:188-96
- 4- Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: The complete picture to date. *Pediatr Clín N Am* 2005; 52: 1579-1609
- 5- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- 6- Aguilar Salinas C, Reyes E; Ordoñez ML, Arellano TM, Ramírez JS, Dominguez LA, et al. Early-Onset Type 2 Diabetes: Metabolic and Genetic Characterization in the Mexican Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 220–226
- 7- Aguilar-Salinas C. Rosalba Rojas, Gómez Pérez FJ. García GE, Valles V, Ríos-Torres JM, et al. Prevalence and Characteristics of Early-Onset Type 2 Diabetes in Mexico *Am J Med*. 2002;113:569 –574.
- 8- Neufeld N, Raffel L, Landon C, Chen YD, Vadheime CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998;21:80 –86
- 9.-A Hirose K. Hearing loss an didabetes: you might not know what you are missing. *Ann of Intern Med* 2008;1149:54-55
- 10.-Cullen JR, Cinnamond MJ. Hearing loss in diabetics. *J Laryngol Otol*. 1993; 107:179-82.
- 11.- Nakae S, Tachibana M. The cochlea of the spontaneously diabetic mouse, II: electron microscopic observations of non-obese diabetic mice. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986;243:313-316.
- 12.- Ishikawa T, Naito Y, Taniguchi K. Hearing impairment in WBN/Kob rats with spontaneous diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1995;38:649-655.

- 13.- Smith TL, Raynor E, Prazma J, Buening JE, Pillsbury HC. Insulin-dependent diabetic microangiopathy in the inner ear. *Laryngoscope*. 1995;105:236-240.
- 14.- Hisaki Fukushima, MD; Sebahattin Cureoglu, MD; Tamotsu Harada, MD; Mehmet F. Oktay, MD . Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132:934-938
- 15.- Shi X, Nuttall AL. Upregulated iNOS and oxidative damage to the cochlear stria vascularis due to noise stress. *Brain Res*. 2003;967:1-10.
- 16.- Kang SW, Adler SG, Lapage J, Natarajan R. p38 MAPK and MAPK kinase 3/6 mRNA and activities are increased in early diabetic glomeruli. *Kidney Int*. 2001; 60:543-552.
- 17.- Duck SW, Prazma J, Bennett PS, Pillsbury HC. Interaction between hypertension and diabetes mellitus in the pathogenesis of sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1997;107:1596-1605.
- 18.- Dyck PJ, Minnerath SR, O'Brien PC. Nerve glucose, sorbitol, fructose, and myoinositol at various time after feeding in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Mayo Clin Proc*. 1989;64:905-910.
- 19.- Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Wiley TL. Association of NIDDM and hearing loss. *Diabetes Care*. 1998;21:1540-4.
- 20.- Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2003;24:382-6.
- 21.- Ferrer JP, Biurrun O, Lorente J, Conget JI, de Espan˜a R, Esmatjes E, et al. Auditory function in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991;11:17-22.
- 22 - Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
- 23-. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol. *JAMA*. 2001;285:2486–2497.

- 24.- Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Diabetes and hearing impairment in the United States: audiometric evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999 to 2004. *Ann Intern Med.* 2008;149:1-10.
- 25.- Axelson A, et al. Hearing in diabetics. *Acta Otolaryngol* 1978; 356 (Suppl): 3-21.
- 26.- Celik O, Yalcin S, Celebi H. et al. Hearing loss in insulin dependent diabetes mellitus. *Auris Nasus Larynx* 1996; 23: 127-32.
- 27.- Foster D. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 12th ed. New York: McGraw.Hill, 1991: 1754-5.
- 28.-Díaz de León Morales LV, Jauregui-Renaud K, Garay-Sevilla ME, Hernández Prado J, Malacara Hernández JM. Auditory impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Medical Research* 2005; 36:507-510.