

Disfunções metabólicas e vertigem: apresentação e revisão dos métodos diagnósticos

Caroline Cardoso Gusson^I, Raquel Mezzalana^{II}, Márcia Maria do Carmo Bilécki Stipsky^I,
Julia Carvalho Kozelinski^{III}, Rodrigo Dechichi Zuppi^{IV}

Clínica de Otorrinolaringologia do Instituto Penido Burnier, Campinas (SP), Brasil

RESUMO

Contexto: A tontura é um sintoma de alta prevalência e as labirintopatias de causas metabólicas destacam-se como uma das mais frequentes em nosso meio. Distúrbios do metabolismo glicêmico, disfunções tireoidianas e dislipidemias são as principais. **Objetivos:** Os objetivos deste estudo são descrever a porcentagem das principais disfunções metabólicas nos pacientes com vertigem e revisar os métodos diagnósticos. **Desenho e local:** Estudo observacional de pacientes atendidos no setor de Otoneurologia do Instituto Penido Burnier. **Métodos:** Avaliação de 506 pacientes com vertigem por meio da análise do hormônio tireoestimulante, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina de jejum, curvas glicoinsulínêmicas de três horas, colesterol total e suas frações (lipoproteína de alta densidade [HDL] e lipoproteína de baixa densidade [LDL]) e triglicerídeos. Foi feita a comparação entre os sexos e com os dados encontrados na população geral. **Resultados:** Níveis de HDL, triglicerídeos e glicemia de jejum foram mais alterados no sexo masculino e o colesterol total foi mais elevado no sexo feminino. A elevação do HOMA (*homeostatic model assessment*) foi a alteração mais significativa encontrada no grupo em estudo comparando com a população geral, entretanto as curvas glicoinsulínêmicas mostraram mais alterações em comparação ao HOMA. **Discussão:** A análise do HOMA e da curva glicoinsulínêmica mostrou que a porcentagem de alteração é diferente entre os métodos, não havendo concordância entre eles. O HOMA não substitui as curvas na investigação dos pacientes com vertigem e suspeita de distúrbios do metabolismo glicêmico. **Conclusão:** É alta a porcentagem das disfunções metabólicas na população com vertigem, justificando a investigação laboratorial neste grupo de pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Vertigem, orelha interna, doenças metabólicas, glucose, diabetes *mellitus*

INTRODUÇÃO

A tontura é considerada um dos sintomas mais comuns em medicina, afetando cerca de 20% a 30% da população geral.¹ Segundo estudo epidemiológico nacional, a sua prevalência é de 42%,² sendo que a tontura de origem vestibular, caracterizada por vertigem, acomete 8,3% da população.²

Sabe-se que a orelha interna é um órgão altamente complexo, com mecanismos metabólicos complexos, o que requer um fluxo sanguíneo adequado e fornecimento de oxigênio e glicose para manutenção da sua homeostase.^{3,4} Sua dependência de irrigação terminal por vasos de pequeno calibre, a ausência de reservas energéticas e a constante necessidade de energia para a manutenção da atividade da bomba

^IMédica otorrinolaringologista na Clínica de Otorrinolaringologia do Instituto Penido Burnier, Campinas (SP), Brasil.

^{II}Médica otorrinolaringologista e assistente da Disciplina de Otorrinolaringologia Cabeça e Pescoço da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e da Clínica de Otorrinolaringologia do Instituto Penido Burnier, Campinas (SP), Brasil.

^{III}Residente do terceiro ano de otorrinolaringologia na Clínica de Otorrinolaringologia do Instituto Penido Burnier, Campinas (SP), Brasil.

^{IV}Acadêmico em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Caroline Cardoso Gusson

Av. Andrade Neves, 611 — Botafogo — Campinas (SP) — Brasil — CEP 13013-161

Tel. (19) 3739-1020 — E-mail: caroline.gusson@gmail.com

Fontes de fomento: nenhuma. Conflitos de interesse: nenhum.

Entrada: 28 de abril de 2021. Última modificação: 14 de maio de 2021. Aceito: 21 de maio de 2021.

de sódio e potássio (Na^+/K^+) na manutenção do potencial endococlear faz com que o labirinto funcione como um termômetro, sendo muitas vezes o primeiro órgão a indicar alguma disfunção. Neste contexto, as disfunções metabólicas são aceitas por muitos autores como sendo um dos responsáveis pelos distúrbios de equilíbrio.⁵

As principais condições metabólicas que afetam o funcionamento da orelha interna são a hiperlipidemia, hiper ou hipoglicemia, hiperinsulinismo, distúrbios tireoidianos e alterações hormonais ovarianas, entre outras.⁶⁻⁸

Na avaliação laboratorial dos pacientes com tontura e suspeita de distúrbio de metabolismo da glicose tem sido preconizada a realização de curvas glicêmica e insulinêmica de três horas. A associação das duas curvas fornece informações importantes para o diagnóstico que não podem ser observadas em outros tipos de exame, como queda brusca de glicose e soma dos índices de insulina na segunda e terceira horas do exame, não sendo necessária, portanto, a realização de curvas de cinco horas.^{4,6,9-11} Entretanto, são exames que demandam tempo e têm custo elevado. Como alternativa a estes testes, tem sido proposto o HOMA (*homeostatic model assessment*), que é um método utilizado para quantificar a resistência à insulina, de fácil realização e de menor custo. Trata-se de um modelo matemático baseado no equilíbrio fisiológico entre as concentrações plasmáticas de insulina e glicose no jejum, ajustado para a população normal, de forma que se estima a função das células beta e a resistência à ação da insulina.¹²

OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são descrever as porcentagens das principais disfunções metabólicas (dislipidemias, hipotireoidismo e alterações glicêmicas) nos pacientes com vertigem em comparação com a população geral e revisar os métodos diagnósticos.

MÉTODOS

Esta pesquisa corresponde a um estudo observacional, aprovado pelo Comitê de Ética sob o parecer número 2.641.499 e CAAE número 86742718.2.0000.5404 em 8 de maio de 2018.

Foram incluídos os pacientes com vertigem, atendidos no setor de Otoneurologia no período de janeiro de 2014 a março de 2019 e submetidos ao protocolo de avaliação de tontura do serviço que compreende anamnese, exame físico otorrinolaringológico e de pares cranianos, avaliação do equilíbrio estático e dinâmico (testes de Romberg e Fukuda), pesquisa do reflexo vestibulo-ocular (nistagmos espontâneo e semi-espontâneo, *head impulse test* e *head shaking nystagmus*),

testes de coordenação (diadococinesia, pronação e supinação alternadas de membros superiores, index-index e index-nariz), audio e imitanciométrica, video-oculografia completa, pesquisa de vertigem postural paroxística benigna, naqueles com queixa compatível, e exames laboratoriais. Pacientes com suspeita clínica de distúrbio de metabolismo glicêmico (aqueles que associam a vertigem com a ingestão de açúcares ou carboidratos) realizaram curvas glicêmica e insulinêmica de três horas e cálculo do HOMA.

Pacientes com outros tipos de tontura que não a vertigem e/ou aqueles que não realizaram os exames do protocolo de avaliação do serviço foram excluídos do estudo.

Os resultados dos exames séricos do protocolo de investigação das tonturas foram tabelados, analisados e classificados de acordo com as recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia de 2013,¹³ diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2017-2018,¹⁴ diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose de 2017¹⁵ e Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica (BRAMS) de 2009.¹⁶

Com relação à avaliação tireoidiana, foi realizado apenas o hormônio tireoestimulante (TSH) devido à limitação da requisição de exames no serviço.

A dosagem da hemoglobina glicada passou a fazer parte do protocolo do serviço no ano de 2018. Por este motivo, está presente em apenas um quinto da amostra.

Os parâmetros considerados alterados das variáveis analisadas encontram-se a seguir:

1. TSH < 0,4 ou > 4,5 mU/L
2. Colesterol total $\geq$ 190 mg/dL
3. Lipoproteína de baixa densidade (LDL) $\geq$ 130 mg/dL
4. Lipoproteína de alta densidade (HDL) < 40 mg/dL
5. Triglicérides $\geq$ 150 mg/dL
6. Glicemia de jejum
 - Normoglicemia < 99 mg/dL
 - Pré-diabetes ou risco aumentado para DM $\geq$ 100 e < 126 mg/dL
 - Diabetes estabelecido $\geq$ 126 mg/dL
7. Hemoglobina glicada
 - Normoglicemia < 5,7%
 - Pré-diabetes ou risco aumentado para diabetes *mellitus* $\geq$ 5,7 e < 6,5%
 - Diabetes estabelecido $\geq$ 6,5%
8. Glicemia de duas horas após sobrecarga com 75 gramas de glicose
 - Normoglicemia < 140 mg/dL
 - Pré-diabetes ou risco aumentado para diabetes *mellitus* $\geq$ 140 e < 200 mg/dL
 - Diabetes estabelecido $\geq$ 200 mg/dL
9. HOMA $\geq$ 2,7. A fórmula utilizada para obtenção de tal índice é: insulina jejum ($\mu\text{UI/ml}$) x glicose jejum (mmol/l^*) / 22,5

*Para conversão da glicose de mg/dl para mmol/l, multiplica-se o valor em mg/dl por 0,0555.¹⁶ Para comparar a distribuição das frequências dos parâmetros estudados entre o grupo com vertigem e a população geral, foram utilizados dados epidemiológicos populacionais de prevalência das doenças na população adulta:

- Diabetes: 7%¹⁷
- Resistência à insulina (HOMA): 13%¹⁸
- Hipercolesterolemia: 47%¹⁹
- Hipotireoidismo: 10%²⁰

Também foi feita a comparação entre os sexos, verificando possíveis diferenças de prevalência das alterações metabólicas entre homens e mulheres.

Foram analisadas, ainda, as curvas glicêmica e insulinêmica de três horas (nos tempos 0, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos), quando presentes. As alterações consideradas foram:⁶

Curva glicêmica:

- Glicemia menor que 55 mg/dL em qualquer tempo da curva
- Glicemia 120 minutos maior que 140 mg/dL¹⁴
- Queda brusca da glicemia maior que 1 ponto por minuto entre os tempos (em qualquer tempo)

Curva insulinêmica:

- Insulina jejum maior que 50
- Soma dos valores das insulinas de 120 e 180 minutos maior que 60

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%) e estatísticas descritivas das variáveis numéricas com valores de média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana. Para comparação das variáveis categóricas entre os sexos foi utilizado o teste Qui-Quadrado ou o teste exato de Fisher, quando necessário. Para comparação da idade, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%. Para comparação de proporções pareadas foi aplicado o teste de McNemar. Como medida de concordância entre os critérios de alteração foi aplicado o coeficiente kappa. A magnitude do coeficiente é definida como: valores maiores ou iguais a 0,75 indicam excelente concordância, valores entre 0,75 e 0,40 indicam boa concordância e valores menores ou iguais a 0,40 não indicam concordância.

RESULTADOS

Foram avaliados 506 pacientes, 383 mulheres e 123 homens (25%). A idade variou de 7 a 93 anos (média de 55 anos). Entretanto, nem todos os casos da amostra conseguiram realizar todos os exames do protocolo, porém foram mantidos no estudo.

Trinta e nove pacientes apresentaram TSH alterado, correspondendo a 9,5% da amostra (**Gráfico 1**): 12 (2,9%) tinham TSH baixo sugerindo hipertireoidismo e 27 (6,6%) apresentaram TSH elevado sugerindo hipotireoidismo.

Quando avaliadas as dislipidemias, 209 pacientes tinham alteração no colesterol total, o que corresponde a 46% da população estudada: 27,5% tinham aumento do LDL, 15,7% tinham HDL reduzido e 26,5% apresentaram aumento nos níveis de triglicérides.

Em comparação com a população geral, não houve diferença estatística na incidência dessas disfunções metabólicas na população com vertigem.

Analizando o metabolismo da glicose, foram encontrados 20 pacientes com glicemia de jejum maior que 126 mg/dL em um grupo de 449 pacientes (4,5%) e, também, 17 pacientes com hemoglobina glicada maior que 6,5% (14,9%) em um grupo de 114 pacientes. Apenas 1 paciente tinha a glicemia de 120 minutos pós sobrecarga de glicose (75 g) acima de 200 mg/dL (0,7%). Estes não tinham diagnóstico prévio de diabetes *mellitus*. Em relação à resistência periférica à insulina ou pré-diabetes, encontramos 68 pacientes (15,1%) com a glicemia de jejum entre 100-125 mg/dL, 35 pacientes (30,7%) com a hemoglobina glicada entre 5,7% e 6,4% e 20 pacientes com a glicemia de 120 minutos pós sobrecarga de glicose (75 g) entre 140-200 mg/dL (13,4%) (**Gráficos 2, 3 e 4**).

Quando calculado o HOMA, 55 pacientes (33,5%) apresentavam resultado maior ou igual a 2,7 (**Gráfico 5**). A incidência de alterações encontrada na população adulta desse índice é de 13%.¹⁸

Houve diferença significativa entre a população geral e o grupo em estudo, apenas para o HOMA ($P < 0,0001$).

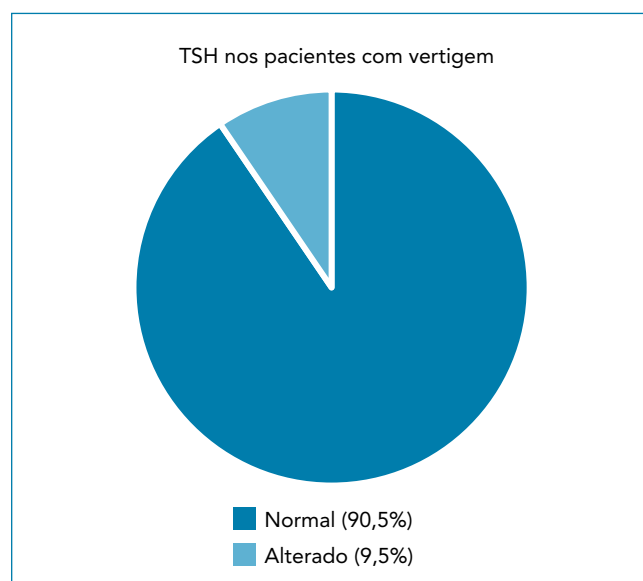


Gráfico 1. Alterações tireoidianas em 410 pacientes com vertigem.

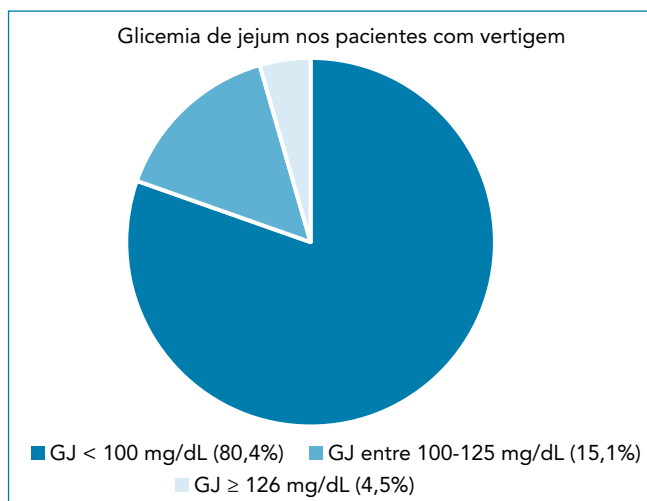


Gráfico 2. Glicemia de jejum (GJ) em 449 pacientes com vertigem.

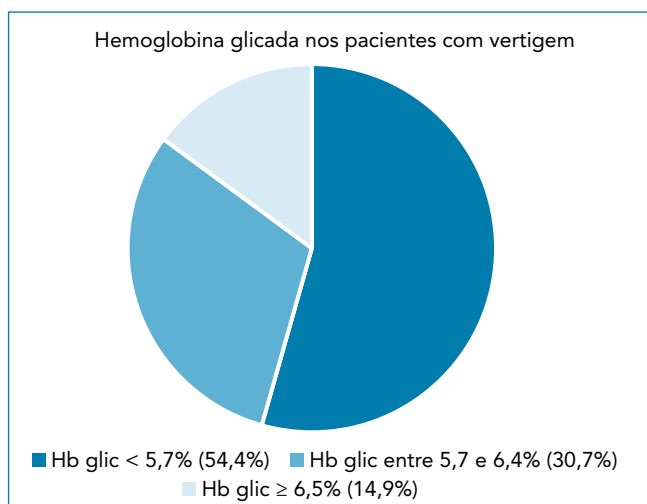


Gráfico 3. Hemoglobina glicada (Hb glic) em 114 pacientes com vertigem.

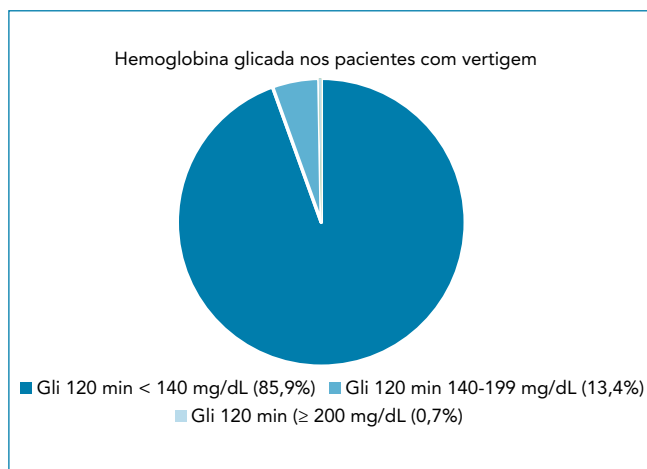


Gráfico 4. Glicemia (Gli) aos 120 minutos (min) pós sobrecarga de glicose (75 g) em 149 pacientes com vertigem.

A comparação entre os sexos no grupo de vertigem mostrou diferença significativa para o colesterol total, HDL, triglicerídeos e glicemia de jejum, sendo maiores percentuais de alteração entre os homens, exceto para o colesterol total, que é mais alterado nas mulheres ($P < 0,0001$). Também não foi observada diferença entre os sexos nas curvas glicoinsulínêmicas.

A **Tabela 1** mostra a análise descritiva das alterações nas curvas glicêmica e insulínêmica e no HOMA, evidenciando porcentagem maior de alteração nas curvas em relação ao HOMA.

A análise da concordância entre as alterações das curvas glicoinsulínêmicas em relação ao HOMA mostrou que a porcentagem de alteração é diferente entre os métodos ($P < 0,0001$ – McNemar) e que não há concordância entre os métodos (Coeficiente Kappa = 0,0122 na comparação entre curva glicêmica e HOMA e Coeficiente Kappa = 0,2924 na comparação da curva insulínêmica com o HOMA, para um intervalo de confiança de 95%).

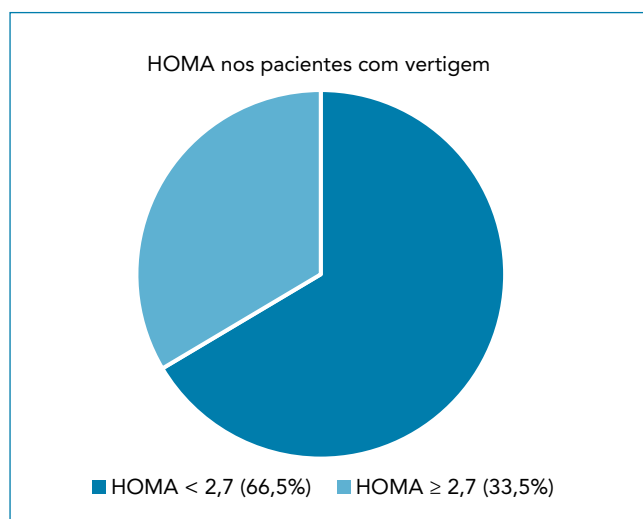


Gráfico 5. HOMA (homeostatic model assessment) em 164 pacientes com vertigem.

Tabela 1. análise descritiva das alterações nas curvas e no HOMA (homeostatic model assessment)

Curva glicêmica		
Normal	63	41,18%
Alterada	90	58,82%
Curva insulínêmica		
Normal	72	48,98%
Alterada	75	51,02%
HOMA		
Normal	109	66,46%
Alterado	55	33,54%

DISCUSSÃO

As principais disfunções metabólicas aceitas atualmente como responsáveis por alterações labirínticas são as da glicose (diabetes, hipoglicemia reativa e hiperinsulinemia),^{21,22} da glândula tireoide²³ e os problemas relacionados ao metabolismo lipídico.^{24,25}

Na nossa amostra, incluímos apenas sujeitos com vertigem por ser um sintoma tipicamente de origem vestibular.^{2,26}

Entretanto, alguns pacientes não tinham todos os exames laboratoriais, porém foram mantidos no estudo, uma vez que nossa intenção era estimar a ocorrência das alterações metabólicas no paciente com vertigem e não a relação entre elas, portanto a casuística é independente.

O hipotireoidismo acarreta várias alterações funcionais sobre o metabolismo lipídico bem como na hipertensão arterial e predisposição à vasculopatia. A lesão direta pelo hormônio nas células ciliadas, alterações hemodinâmicas ou bioquímicas causadas pela falta do hormônio na orelha interna e lesões no tronco cerebral são algumas hipóteses que explicam a presença dos sintomas labirínticos no hipotireoidismo.^{27,28} Na avaliação das doenças de tireoide, realizamos apenas a dosagem de TSH devido à limitação da requisição de exames em nosso serviço. Entretanto, segundo Carvalho e cols., dosagem do TSH é o teste mais confiável para diagnosticar as formas primárias de hipotireoidismo e hipertireoidismo, principalmente em regime ambulatorial.²⁹

No Brasil, estudos epidemiológicos em doenças tireoidianas são escassos. Em relação ao hipertireoidismo, não encontramos estudo de prevalência na população geral, exceto uma citação de dados do estudo de prevalência em doenças da tireoide na população nipônica da cidade de Bauru, que aponta para frequência de hipertireoidismo em 1,14% da população.²⁰ Em nossa amostra, encontramos TSH baixo, sugerindo hipertireoidismo em 2,9% dos pacientes. Nosso valor está de acordo com Bittar e cols., que encontrou hipertireoidismo em 2,2% dos pacientes otoneurológicos.⁹

A incidência de hipotireoidismo clínico na população varia de 4% a 10%.¹³ Em nosso grupo, encontramos TSH elevado em 6,6% da amostra, porém não podemos afirmar que se trata de hipotireoidismo clínico ou subclínico, uma vez que não dispomos da dosagem do T4 livre. Acreditamos que esse valor é relevante, uma vez que na vivência clínica tem-se observado que pacientes com hipotireoidismo subclínico desenvolvem sintomas labirínticos sem outras possíveis etiologias. Um estudo nacional identificou hipotireoidismo subclínico em 10,8% da amostra de pacientes com tontura. Essa porcentagem assume o mesmo valor que engloba o total das disfunções tireoidianas documentadas na população (10%), sugerindo uma importância peculiar desta entidade clínica nos distúrbios vestibulares.⁹

Em relação a hipercolesterolemia, acredita-se que o aumento da viscosidade sanguínea resulta em menor oxigenação labiríntica³⁰ e a obstrução crônica dos capilares da estria vascular leva à isquemia com alteração bioquímica no espaço endolinfático.³¹ Cerca de metade da população com vertigem (46%) apresentou níveis elevados de colesterol total sugerindo um papel importante desta entidade nas afecções labirínticas, principalmente se associada a outros distúrbios metabólicos, como a hiperglicemia. Um estudo nacional avaliou pacientes com tontura e encontrou aumento do LDL e triglicérides em 46,5% e 10,8%, respectivamente, sendo que o LDL teve significância estatística quando comparado com a população em geral.⁹

Esse mesmo estudo, utilizando apenas a glicemia de jejum, identificou diabetes em 11,1% dos pacientes. Em nossa amostra, diagnosticamos pré-diabetes em 68, 35 e 20 pacientes analisando, respectivamente, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e glicemia após 120 minutos de sobrecarga de glicose. Fizemos diagnóstico de diabetes em 20, 17 e 1 pacientes por meio da análise dos mesmos parâmetros, respectivamente. Este valor corresponde a 7,7% da amostra, semelhante à prevalência de diabetes na população geral (7%).¹⁴ A presença de receptores de insulina no saco endolinfático justifica a sensibilidade do labirinto a pequenas variações nos níveis séricos de glicose e insulina e tanto a hiperinsulinemia quanto a hiperglicemia são capazes de causar alterações no potencial endococlear podendo ocasionar hidropisia uma vez que são capazes de bloquear a atividade da bomba Na-K-ATPase, alterando o potencial endococlear, com consequente retenção hídrica na endolinfá.^{6,32} Além disso, as alterações insulínicas, a longo prazo, podem elevar a taxa de produção dos triglicérides e, portanto, serem responsáveis pela aceleração do desenvolvimento de lesões ateroscleróticas nos pacientes com diabetes *mellitus*, uma das mais prevalentes doenças na população idosa.¹⁴

Em nossa amostra, a incidência de diabetes foi semelhante à população geral, porém, consideramos importante este diagnóstico tendo em vista as consequências que esta doença pode ter no equilíbrio corporal. Sabemos que o diabetes contribui para o aumento do risco de queda seja pela polineuropatia ou retinopatia, seja pelas lesões causadas no labirinto. Além disso, a hidropisia pode levar ao surgimento da doença de Menière, com suas crises que limitam em muito a qualidade de vida do indivíduo. E por último, um tipo análogo de dano pode ser produzido na mácula otolítica e ocasionar a migração da otocônia com consequente aumento da incidência e da recorrência da video-oculografia completa, pesquisa de vertigem postural paroxística benigna.^{10,33}

Os diversos métodos disponíveis para determinar a sensibilidade ou resistência à insulina possuem limitações

experimentais e interpretações individualizáveis.¹⁸ O HOMA é um método acurado e fácil de usar na avaliação da sensibilidade à insulina, sendo de grande valor em estudos clínicos.³⁴

Observamos, em nossa amostra, uma maior porcentagem de alteração do HOMA (33,5%) em relação à população geral (13%).¹⁶ Este dado confere ao nosso grupo uma maior porcentagem de intolerância à glicose em relação à população, sugerindo que a resistência periférica à insulina tenha maior relevância na origem dos sintomas vestibulares do que o próprio diabetes já instalado. A importância desse diagnóstico é possibilitar a prevenção do diabetes.

Entretanto, a análise do HOMA e da curva glicoinsulínica mostrou que a porcentagem de alteração é diferente entre os métodos, não havendo concordância entre eles pelo nosso estudo. Este dado é importante porque nos permite dizer que o HOMA não substitui as curvas na investigação dos pacientes com vertigem e suspeita de distúrbios do metabolismo glicêmico. A principal alteração encontrada na curva glicêmica foi a queda brusca da glicose (49,1%) e na curva de insulina foi a soma das insulinas de segunda e terceira horas (66,3%), ou seja, alterações encontradas até a terceira hora, o que está de acordo com Serra e cols. Estes dados reforçam a importância da realização das curvas nestes pacientes.³⁵

Observamos ainda uma porcentagem maior de vertigem em mulheres (76%) do que em homens, o que está de acordo

com a literatura.⁹ Essa “sensibilidade” pode ser atribuída em parte à variação hormonal natural que a mulher apresenta.²⁵

Entretanto, em nossa amostra parece não haver diferença na presença das disfunções metabólicas entre os sexos. Encontramos uma tendência de as alterações metabólicas serem mais evidentes entre os homens (HDL, triglicérides e glicemia de jejum), enquanto o colesterol total é mais alterado nas mulheres. Nas demais variáveis, não houve diferença entre os sexos.

A identificação destas disfunções metabólicas é muito importante para o paciente, porque além de melhorar a sua qualidade de vida e eliminar ou pelo menos aliviar os sintomas decorrentes da orelha interna, permite o diagnóstico e o controle de doenças já existentes, prevenindo a ocorrência de outras como o diabetes e a arteriosclerose.

A limitação deste estudo foi a dificuldade de realização da curva glicoinsulínica em todos os pacientes com suspeita da disfunção do metabolismo glicêmico e a não realização da dosagem do T4 livre devido à restrição de requisição de exames do nosso serviço.

CONCLUSÃO

A porcentagem das disfunções metabólicas na população com vertigem é significativa e podem ser diagnosticadas por meio da investigação laboratorial de rotina, exceto na suspeita das disfunções do metabolismo da glicose em que é necessária a realização da curva glicoinsulínica.

REFERÊNCIAS

1. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65(6):898-904. PMID: 16186531; <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d>. Erratum in: *Neurology*. 2006;67(8):1528.
2. Bittar RS, Oiticica J, Bottino MA, Ganança FF, Dimitrov R. Population epidemiological study on the prevalence of dizziness in the city of São Paulo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(6):688-98. PMID: 24474479; <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130127>.
3. Rybak LP. Metabolic disorders of the vestibular system. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;112(1):128-32. PMID: 7816447; <https://doi.org/10.1016/S0194-59989570312-8>.
4. Albernaz PLM. Hearing loss, Dizziness, and Carbohydrate Metabolism. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(3):261-70. PMID: 27413410; <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558450>.
5. Santos MD, Bittar RS. Vertigo and metabolic disorders. *Int Tinnitus J*. 2012;17(1):16-20. PMID: 23906822.
6. Bittar RSM, Medeiros IRT. Labirintopatias de Causa Sistêmica. In: Campos CAH, Costa HOO, editores. *Tratado de Otorrinolaringologia*. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2003. p. 496-504.
7. Fórum sobre Vertigem. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003; Supl 1:6-36.
8. Updegraff, WR. Impaired Carbohydrate Metabolism and Idiopathic Ménière's Disease. *Ear Nose Throat J*. 1977;56(4):160-3. PMID: 862534.
9. Bittar RSM, Bottino MA, Zerati FA, et al. Prevalência das alterações metabólicas em pacientes portadores de queixas vestibulares. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(1):64-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992003000100011>.
10. Webster G, Sens PM, Salmito MC, et al. Hyperinsulinemia and hyperglycemia: risk factors for recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(4):347-51. PMID: 26122875; <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.09.008>.
11. Bittar RS, Santos MD, Mezzalira R. Glucose metabolism disorders and vestibular manifestations: evaluation through computerized dynamic posturography. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(4):372-6. PMID: 26631327; <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.10.005>.
12. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95. PMID: 15161807; <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>.
13. Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo

- subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(3):166-83. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302013000300003>.
14. Oliveira JE, Montenegro Jr RM, Vencio S, organizadores. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad; 2017 Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4232401/mod_resource/content/2/diretrizes-sbd-2017-2018%281%29.pdf. Acessado em 2021 (14 mai).
 15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação e Tratamento. *Arq Bras Cardiol.* 1996; 67:113-8. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/abc/1996/6702/67020009.pdf>. Acessado em 2021 (14 mai).
 16. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(2):281-7. PMID: 19466221; <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000200020>.
 17. Flor LS, Campos MR. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(1):16-29. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700010002>.
 18. Reis MCS. Definição de valores de referência para os índices HOMA-IR e HOMA-BETA e sua importância clínica em amostra populacional do Distrito Federal [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2009.
 19. Lotufo PA, Santos RD, Sposito AC, et al. Prevalência de Diagnóstico Médico de Colesterol Alto Autorreferido na População Brasileira: Análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(5):411-6. <https://doi.org/10.5935/abc.20170055>.
 20. Romaldini JH, Sgarbi JA, Farah CS. Disfunções mínimas da tireoide: hipotireoidismo subclínico e hipertireoidismo subclínico. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(1):147-58. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000100016>.
 21. Doroszewska G, Kaźmierczak H. Hiperinsulinemia w zawrotach głowy, szumach usznych i niedosłuchu odbiorczym [Hyperinsulinemia in vertigo, tinnitus and hearing loss]. *Otolaryngol Pol.* 2002;56(1):57-62. PMID: 12053670.
 22. Lisowska G, Namyslowski G, Morawski K, Strojek K. Early identification of hearing impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. *Otol Neurotol.* 2001;22(3):316-20. PMID: 11347633; <https://doi.org/10.1097/00129492-200105000-00008>.
 23. Modugno GC, Pirodda A, Ferri GG, et al. A relationship between auto immune thyroiditis and benign paroxysmal positional vertigo? *Med Hypotheses.* 2000;54(4):61-5. PMID: 10859648; <https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0905>.
 24. Saito T, Sato K, Saito H. An experimental study of auditory dysfunction associated with hyperlipoproteinemia. *Arch Otorhinolaryngol.* 1986;243(4):242-5. PMID: 3778299; <https://doi.org/10.1007/BF00464438>.
 25. Bittar RSM, Bottino MA, Zerati FE, et al. Sintomatologia auditiva secundária a ação dos hormônios. *Femina.* 1996;27:144-6.
 26. Bisdorf AR, Staab JP, Newman-Toker DE. Overview of the International Classification of the Vestibular Disorders. *Neurol Clin.* 2015;33(3):54-150. MID: 26231270; <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.04.010>.
 27. Ritter FN, Lawrence M. Reversible hearing loss in human hypothyroidism and correlated changes in the chick inner ear. *Laryngoscope.* 1960;70:392-407. PMID: 14437620; <https://doi.org/10.1288/00005537-196004000-00005>.
 28. Bem-Tovim R, Zohar Y, Zohar S, Laurian N, Laurian L. Auditory brainstem response in experimentally induced hypothyroidism in albino rats. *Laryngoscope.* 1985;95(8):982-6. PMID: 4021693; <https://doi.org/10.1288/00005537-198508000-00020>.
 29. Carvalho GA, Perez CLS, Ward LS. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(3):193-204. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302013000300005>.
 30. Walch C, Anderhuber W, Walz M. Die H.E.L.P.-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) beim Hörsturz [H.E.L.P. therapy (heparin-induced extracorporeal LDL precipitation) in sudden deafness]. *Laryngorhinootologie.* 1996;75(11):641-5. PMID: 9063830; <https://doi.org/10.1055/s-2007-997649>.
 31. Pulec JL, Pulec MB, Mendoza I. Progressive sensorial hearing loss, subjective tinnitus and vertigo caused by elevated blood lipids. *Ear Nose Throat J.* 1997;76(10):716-20, 725-6, 728 passim. PMID: 9345815. Erratum in: *Ear Nose Throat J* 1998;77(2):145.
 32. Fukuda Y. Glicemia, insulinemia e patologia da orelha interna. São Paulo [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1982.
 33. Gioacchini FM, Albera R, Re M, et al. Hyperglycemia and diabetes mellitus are related to vestibular organs dysfunction: truth or suggestion? A literature review. *Acta Diabetol.* 2018;55(12):1201-7. PMID: 29936650; <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1183-2>.
 34. Bravata DM, Wells CK, Concato J, et al. Two measures of insulin sensitivity provided similar information in a U.S. population. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(11):1214-17. PMID: 15567640; <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.05.001>.
 35. Serra AP, Lopes KC, Dorigueto RS, Ganança FF. Avaliação da curva glicoinsulínica nos pacientes com vestibulopatia periférica. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(5):701-5. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942009000500015>.