

Nowy marker hematologiczny dla idiopatycznych szumów usznych: współczynnik monocytu/HDL

A New Hematological Marker for Idiopathic Tinnitus: Monocyte/HDL ratio

Hasan Emre Koçak, MD, Harun Acipayam, MD, Kamil Hakan Kaya, MD

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Istanbul, Turkey

Article history: Received: 15.04.2017 Accepted: 15.05.2017 Published: 30.06.2017

STRESZCZENIE: **Cel:** Celem niniejszego badania było zbadanie związku, o ile on istnieje, między wartością MHR a idiopatycznym szumem usznym.

Projekt badania: Prospektywne badanie kliniczno-kontrolne.

Materiał i metody: Do badania włączono 89 pacjentów (grupa badana), u których od marca 2015 roku do czerwca 2016 roku w ambulatorium przyklinicznym zdiagnozowano idiopatyczne szumy uszne oraz 87 zdrowych osób, które zgłosiły się do szpitala w celu przeprowadzenia rutynowego badania lekarskiego i uzyskały prawidłowe wyniki badania audiometrycznego i otoskopowego (zdrowa grupa kontrolna). Próbkę krwi pobierano od pacjentów podczas pierwszego badania. Współczynnik HDL (MHR – Monocyte/HDL rate) uzyskano przez prosty podział liczby monocytów przez poziom HDL. Współczynniki MHR uzyskane dla obu grup poddano analizie statystycznej. Wyniki: Liczba monocytów i wartość MHR były większe w grupie badanej, a poziom stężenia HDL był niższy w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). W niniejszym badaniu wartość odcięcia dla MHR w odniesieniu do szumów usznych ustalono na 11.

Wnioski: Współczynnik MHR okazał się wysoki u pacjentów z idiopatycznymi szumami usznymi. Uzyskany wynik wskazuje na udział zdarzeń miażdżycowych i stresu oksydacyjnego w etiologii szumów usznych.

SŁOWA KLUCZOWE: monocyt, HDL, szumy uszne, współczynnik, morfologia krwi

ABSTRACT: **Aim:** The aim of this study was to evaluate the association between the monocyte/HDL ratio (MHR) and idiopathic tinnitus.

Study Design: Retrospective case-control study.

Material-method: Eighty-nine patients with idiopathic tinnitus diagnosed on an outpatient basis between March 2015 and June 2016 and 87 healthy individuals who presented to our hospital for a routine health examination and had normal audiometry and otoscopy results were included in the study. Blood samples were obtained from patients during the first examination. The MHR was calculated as the ratio of the monocyte count to the HDL level. MHR ratios were compared statistically between the groups.

Results: The monocyte count and the MHR were higher and HDL was lower in the study group compared to the control group ($p < 0.05$). The cut-off value of MHR for diagnosing tinnitus was 11.

Conclusion: The MHR ratio was high in patients with idiopathic tinnitus, which supports the fact that atherosclerotic events and oxidative stress are implicated in the etiology of tinnitus.

KEYWORDS: Monocyte, HDL, tinnitus, ratio, blood count

WPROWADZENIE

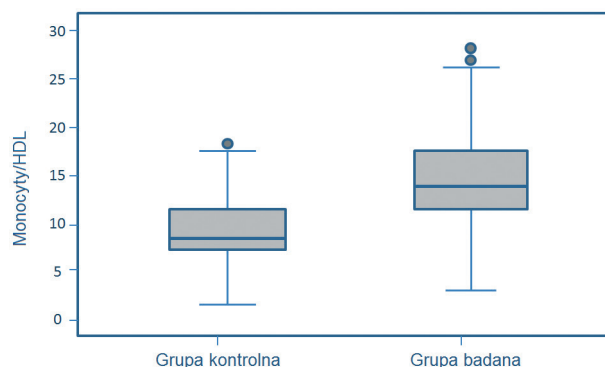
Szumy uszne są objawem definiowanym jako słyszenie dźwięków w uszach lub głowie bez obecności żadnego zewnętrznego bodźca akustycznego. Część pacjentów nie zgłasza się do szpitala w celu leczenia, ponieważ nie czują dyskomfortu związanego z tym, co słyszą, ewentualnie przyzwyczajeni są do tego stanu. Część opisuje w czasie wizyt u lekarzy występowanie określonych skutków tego stanu, m.in. utratę pracy, spowodowaną bezsennością, niepokojem, lękiem lub depresją [1]. Częstość występowania szumów usznych w społeczeństwie wynosi 10–15%, podczas gdy utrata pracy w wyniku szumów usznych dotyczy 1–2% społeczeństwa [2]. Chociaż etiologia jest wieloczynnikowa, szumy uszne nadal pozostają zagadką naukową. Mogą występować wtórnie do uszkodzenia komórek rzęskowych ślimaka w przebiegu niektórych chorób metabolicznych, takich jak dyslipidemia, hiperinsulinemia i cukrzyca [3]. W wielu badaniach wykazano związek dyslipidemii z niedosłuchem czuciowo-nerwowym, zawrotami głowy i szumami usznymi [4–5]. Podaje się, że poziom lipoproteiny wysokiej gęstości (High Density Lipoprotein; HDL) skorelowany jest z obniżoną funkcją słuchową [3].

Monocyty i makrofagi są najważniejszymi komórkami uwalniającymi cytokiny prozapalne i prooksydacyjne podczas toczącego się stanu zapalnego [6]. Ponadto wykazano, że lipoproteina wysokiej gęstości (HDL) chroni komórki śródbłonna przed niekorzystnymi wpływami lipoproteiny niskiej gęstości (Low Density Lipoprotein; LDL) i zapobiega utlenianiu cząsteczki LDL. Z tego powodu sugerowano, że cholesterol HDL ma działanie zarówno przeciwzapalne, jak i przeciwutleniające [7]. Stosunek liczby monocytów do poziomu cholesterolu HDL (MHR) został zdefiniowany jako nowy marker prognostyczny układu sercowo-naczyniowego, obliczany łatwo na podstawie wartości otrzymanych z badania krwi obwodowej oraz odzwierciedlający obecność stanów zapalnych i stresu oksydacyjnego [7–13].

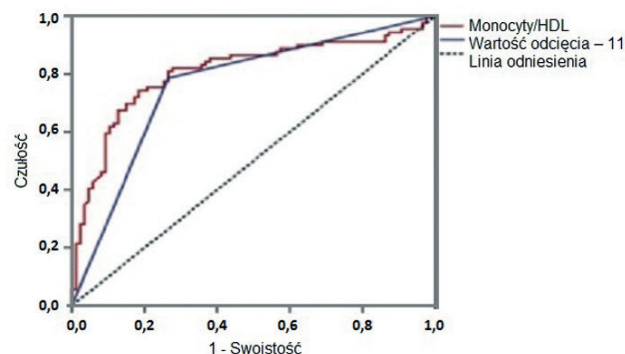
Celem niniejszej pracy jest ocena, czy istnieje związek między wartością MHR a idiopatycznymi szumami usznymi.

MATERIAŁ I METODY

Przeprowadzono badanie retrospektywne. Projekt uzyskał zatwierdzenie miejscowej komisji bioetycznej szpitala. Dane uzyskano z elektronicznych zapisów dotyczących pacjentów. Do doświadczenia włączono grupę badaną – składającą się z 79 pacjentów, u których w okresie od marca 2015 roku do czerwca 2016 roku w ambulatorium przyklinicznym zdiagnozowano idiopatyczne szumy uszne oraz grupę kontrolną – złożoną z 87 zdrowych osób, które zgłosiły się do szpitala w celu przeprowadzenia rutynowych badań lekarskich i uzyskała prawidłowe wyniki badań audiome-



Ryc. 1. Graficzne przedstawienie wskaźników MHR w odniesieniu do grupy kontrolnej i grupy badanej.



Ryc. 2. Graficzne przedstawienie wartości odcięcia dla MHR.

trycznych i otoskopowych. Kryteria włączenia do badania spełniali pacjenci, którzy:

- nie mieli wcześniej żadnej choroby przewlekłej,
- nie stosowali długotrwale ani przewlekłe żadnych leków,
- nie mieli ubytków słuchu potwierdzonych w badaniach audiometrycznych ani obecności żadnej dodatkowej patologii wykrytej w obrazowaniu rezonansem magnetycznym (MRI),
- w Kwestionariuszu Uciążliwości Szumów Usznych (*Tinnitus Handicap Inventory; THI*) uzyskali wynik 2 lub więcej,
- zdefiniowali obecność subiektywnych szumów usznych.

Z badania wykluczono pacjentów z obiektywnymi szumami usznymi, szumami usznymi o znanej etiologii i z jednostronnymi szumami usznymi oraz chorych z THI wynoszącym 1 (łagodne szumy uszne / brak szumów usznych). Próbkę krwi uzyskiwano podczas pierwszego badania. Wartość MHR otrzymano przez prosty podział ilości monocytów przez poziom HDL. Do analizy opisowej danych użyto wartości średniej, odchylenia standardowego, mediany minimalnej, maksymalnej, częstości i poziomu współczynnika.

Tab. I. Charakterystyka demograficzna i wyniki laboratoryjne w grupie kontrolnej i w grupie badanej.

	GRUPA KONTROLNA						GRUPA BADANA						P		
	ORT.±S.S./N-%		MEDIANA (MINIMALNA-MAKSYMALNA)				ORT.±S.S./N-%		MEDIANA (MINIMALNA-MAKSYMALNA)						
Wiek	31,1	± 7,1	32	16	-	47	32,5	± 7,9	34	16	-	49	0,173	m	
Płeć	Kobieta	39	44,8%					52	58,4%					0,071	X2
	Mężczyzna	48	55,2%					37	41,6%						
Monocyty	447,2	± 157,8	405	100	-	1320	634,3	± 213,8	620	155	-	1250	0,000	m	
HDL	49,5	± 7,6	49	33	-	69	45,4	± 10,2	44	28	-	79	0,000	m	
Monocyty/HDL	9,3	± 3,5	8,5	1,6	-	25,9	14,5	± 5,5	13,7	3,3	-	27,8	0,000	m	

MU test Manna-Whitney'a/ X2 test zgodności chi-kwadrat

Rozkład zmiennych mierzono metodą testu Kolmogorowa-Smirnowa. W analizie danych ilościowych użyto testu U Manna-Whitney'a. Dane jakościowe analizowano przy użyciu testu zgodności chi-kwadrat. Poziom efektu i odcięcia oceniano przy użyciu krzywej ROC. Do analizy wykorzystano program SPSS 22.0.

WYNIKI

Do badania włączono 176 osób, z czego 89 pacjentów stanowiło grupę badaną, a 87 chorych grupę kontrolną. Odsetek mężczyzn do kobiet w grupie badanej i w grupie kontrolnej wynosił odpowiednio 52/37 i 39/48. Średni wiek w grupie badanej i w grupie kontrolnej wynosił, odpowiednio 32,5±7,9 lat i 31,1±7,1 lat. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami w odniesieniu do płci ani wieku (odpowiednio p=0,173 i 0,071). Średni poziom monocytów wynosił 634,3±213,8 w grupie badanej i 447,2±157,8 w grupie kontrolnej. Poziom HDL wynosił 45,4±10,2 w grupie badanej i 49,5±7,6 w grupie kontrolnej. Uzyskane wartości MHR to 14,5±5,5 w grupie badanej i 9,3±3,5 w grupie kontrolnej. Stwierdzono, że liczba monocytów i MHR była wyższa w grupie badanej, a stężenie HDL było niższe w porównaniu z grupą kontrolną (p<0,05) (tab. 1, ryc. 1). W niniejszym badaniu stwierdzono, że w przypadku szumów usznych wartość odcięcia dla MHR wynosiła 11 (ryc. 2).

DYSKUSJA

Według najlepszej wiedzy autorów jest to pierwsze tego rodzaju badanie dostępne w piśmiennictwie. Monocyty i makrofagi to komórki, które powodują rozwój komórek piankowatych poprzez fagocytozę oksydowanych cząsteczek LD w blaszce miażdżycowej i zmniejszające jej stabilność [14]. Liczba monocytów została wykazana jako niezależny i ważny czynnik w rozwoju i progresji płytki miażdżycowej [14]. HDL odgry-

wa rolę wazoprotekcyjną poprzez działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe i przeciwutleniające, hamując utlenianie LDL w ścianie naczyń, w przeciwieństwie do właściwości miażdżycowych monocytów [15]. Murphy [16] w swoich badaniach eksperymentalnych wykazał działanie przeciwzapalne HDL i jego głównego białka apolipoproteiny A1 na monocyty poprzez hamowanie CD11b. Ganda [17] wykrył zwiększoną liczbę monocytów i obniżony poziom HDL we krwi u pacjentów z niewydolnością nerek oraz stwierdził, że stan ten może być związany z miażdżycą tętnic. MHR, związany z wymienionymi właściwościami monocytów i HDL, został zdefiniowany jako nowy marker prognostyczny układu sercowo-naczyniowego związany ze stresem oksydacyjnym i rozwojem miażdżycy tętnic [7–10].

Uważa się, że wysoki poziom stresu oksydacyjnego i niskie poziomy stężenia tlenu azotu (NO) odgrywają rolę w etiologii idiopatycznych szumów usznych poprzez zwiększenie aktywności utleniania lipoproteiny o małej gęstości (LDL) i aktywności monocytów jako chemoatraktantów [18]. W tym samym badaniu donoszono, że podwyższony poziom substancji utleniających może wywoływać zmiany dysfunkcyjne w mikrokrążeniu ucha wewnętrznego [18]. Tuzuner [19] stwierdził, że zmniejszenie stężenia HDL, wraz ze zwiększonym poziomem monocytów, może wiązać się z występowaniem szumów usznych. Blaszkę miażdżycową mogą powodować szumy uszne poprzez zwężenie ścian naczyń i wywoływanie burzliwego przepływu krwi. Albo – przeciwnie – inne naczynie, które zostało zwężone z powodu miażdżycy tętnic, może prowadzić do zwiększonego przepływu krwi w tętnicy szyjnej, co może skutkować szumami usznymi [20]. Brenstetter [21] opisał, że blaszki miażdżycowe występujące na jakimkolwiek poziomie od tętnicy szyjnej wewnętrznej do śródczaszkowego syfonu tętnicy szyjnej, mogą powodować szumy uszne, a te z kolei można złagodzić poprzez leczenie choroby. Sutbas [22] donosił, że dieta o niskiej zawartości cholesterolu była związana z pozytywnymi wynikami audiometrycznymi u pacjentów z hiperlipidemią, narażo-

nych na urazy akustyczne. Gratton [23] wykazał gromadzenie się cząstek lipidów w ślimakach ucha wewnętrznego szynszyli, u których wywoływano eksperymentalną hiperlipidemię. Hiperlipidemia może powodować niedrożność naczyń ślimakowych poprzez zwiększenie lepkości krwi, a tym samym szumy uszne, wtórne do rozwijającego się turbulentnego przepływu krwi [24, 25]. Wszystkie wymienione badania wyraźnie wykazują, że niski poziom HDL i hiperlipidemia są ściśle związane z szumami usznymi.

Stwierdzono, że liczba monocytów i MHR była istotnie wyższa u pacjentów zgłaszających szumy uszne w porównaniu z grupą kontrolną. Wartości HDL u pacjentów w grupie badanej były natomiast niższe niż w grupie kontrolnej. Zwiększona liczba monocytów i zmniejszone stężenie HDL mogą w połączeniu, poprzez zwiększanie procesów oksydacyjnych i zapalnych, stanowić podstawę do rozwoju szumów usznych.

Canpolat i wsp. [9] opisują, że MHR był współczynnikiem związanym z rozległą miażdżycą tętnic, zapaleniem i dysfunkcją mikrokrążenia, uważanych za główne przyczyny zmniejszenia przepływu wieńcowego w chorobach sercowo-naczyniowych. Podwyższony wskaźnik MHR wskazuje na zwiększony

stres oksydacyjny, a także zwiększa ryzyko miażdżycy tętnic [7]. Kanbay [11] donosił, że MHR związany był z nieprawidłowym profilem układu sercowo-naczyniowego, oraz że może być stosowany jako niezależny marker w obserwacji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Kundi [12] stwierdził, że podwyższone wartości MHR związane są z wysoką oceną składową i złym rokowaniem w chorobie wieńcowej, a także wskazują, że MHR może stanowić w przyszłości użyteczny parametr do stosowania w codziennej praktyce. W niniejszym badaniu wartość odcięcia dla MHR wyniosła 11. Ryzyko wystąpienia szumów usznych wzrasta wraz ze wzrostem wartości wskaźnika MHR powyżej 11. Zwiększona wartość MHR jest wynikiem, jakiego można oczekiwać w przypadku występowania idiopatycznych szumów usznych, biorąc pod uwagę zarówno rolę stresu oksydacyjnego, jak i choroby miażdżycowej.

WNIOSEK

Współczynnik MHR okazał się podwyższony u pacjentów z idiopatycznymi szumami usznymi. Uzyskany wynik wskazuje na udział zdarzeń miażdżycowych i stresu oksydacyjnego w etiologii szumów usznych.

Piśmiennictwo

1. Nondahl D.M., Cruickshanks K.J., Dalton D.S. et al.: The impact of tinnitus on quality of life in older adults. *Journal of the American Academy of Audiology*. 2007; 18: 257–266.
2. Langguth B., Kreuzer P.M., Kleinjung T., De Ridder D.: Tinnitus: causes and clinical management. *The Lancet Neurology*. 2013; 12: 920–930.
3. Suzuki K., Kaneko M., Murai K.: Influence of serum lipids on auditory function. *The Laryngoscope*. 2000; 110: 1736–1738.
4. Rubin W.: Nutrition, biochemistry and tinnitus. *The International Tinnitus Journal*. 1999; 5: 144–145.
5. M MS, Farhadi M., Jalessi M., Kamrava S.K., Behzadi A.H., Arami B.: Prevalence of dyslipidemia among Iranian patients with idiopathic tinnitus. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2011; 16: 890–896.
6. Ancuta P., Wang J., Gabuzda D.: CD16+ monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 2006; 80: 1156–1164.
7. Vaziri N.D., Moradi H., Pahl M.V., Fogelman A.M., Navab M.: In vitro stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide. *Kidney International*. 2009; 76: 437–444.
8. Cetin E.H., Cetin M.S., Canpolat U. et al.: Monocyte/HDL-cholesterol ratio predicts the definite stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Biomark. Med.* 2015; 9: 967–977.
9. Canpolat U., Cetin E.H., Cetin S. et al.: Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow is Linked to Systemic Inflammation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2016; 22: 476–482.
10. Canpolat U., Aytimir K., Yorgun H. et al.: The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation. *Europace*. 2015; 17: 1807–1815.
11. Kanbay M., Solak Y., Unal H.U. et al.: Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2014; 46: 1619–1625.
12. Kundi H., Kiziltunc E., Cetin M. et al.: Association of monocyte/HDL-C ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease. *Herz*. 2016; 41: 523–529.
13. Cicek G., Kundi H., Bozbay M., Yayla C., Uyarel H.: The relationship between admission monocyte HDL-C ratio with short-term and long-term mortality among STEMI patients treated with successful primary PCI. *Coronary Artery Disease*. 2016; 27: 176–184.
14. Johnsen S.H., Fosse E., Joakimsen O. et al.: Monocyte count is a predictor of novel plaque formation: a 7-year follow-up study of 2610 persons without carotid plaque at baseline: The Tromso Study. *Stroke*. 2005; 36: 715–719.

15. Kuvin J.T., Ramet M.E., Patel A.R., Pandian N.G., Mendelsohn M.E., Karas R.H.: A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am. Heart J.* 2002; 144: 165–172.
16. Murphy A.J., Woollard K.J., Hoang A. et al.: High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 2071–2077.
17. Ganda A., Magnusson M., Yvan-Charvet L. et al.: Mild renal dysfunction and metabolites tied to low HDL cholesterol are associated with monocytes and atherosclerosis. *Circulation.* 2013; 127: 988–996.
18. Neri S., Signorelli S., Pulvirenti D. et al.: Oxidative stress, nitric oxide, endothelial dysfunction and tinnitus. *Free Radical Research.* 2006; 40: 615–618.
19. Tuzuner Arzu K.H., Acikgoz Cemile, Karadavut Yunus, Caylan Refik. Tinnitus With Normal Hearing Population: A Retrospective Chart Review of High Frequency Audiometry, Quality of Life and Laboratory Findings. *Ortadogu Medical Journal.* 2015; 7: 16–20.
20. Raj R.K., Gandhi R.T., Katzen B.T.: Fibromuscular dysplasia-related carotid pseudoaneurysm and pulsatile tinnitus. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2012; 23: 1657.
21. Branstetter B.F., Weissman J.L.: The radiologic evaluation of tinnitus. *Eur.Radiol.* 2006; 16: 2792–2802.
22. Sutbas A., Yetiser S., Satar B., Akcam T., Karahatay S., Saglam K.: Low-cholesterol diet and antilipid therapy in managing tinnitus and hearing loss in patients with noise-induced hearing loss and hyperlipidemia. *The International Tinnitus Journal.* 2007; 13: 143–149.
23. Gratton M.A., Wright C.G.: Alterations of inner ear morphology in experimental hypercholesterolemia. *Hear. Res.* 1992; 61: 97–105.
24. Cunningham D.R., Goetzinger C.P.: Extra-high frequency hearing loss and hyperlipidemia. *Audiology.* 1974; 13: 470–484.
25. Preyer S., Baisch A., Bless D., Gummer A.W.: Distortion product otoacoustic emissions in human hypercholesterolemia. *Hear Res.* 2001; 152: 139–151.

Word count: 1650 Tables: 1 Figures: 2 References: 25

Access the article online: DOI: 10.5604/01.3001.0010.0900

Table of content: <http://otorhinolaryngologypl.com/resources/html/articlesList?issuelid=10000>

Corresponding author: Dr Hasan Emre KOÇAK, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitimve Araştırma Hastanesi, Zuhuratbaba Mah. Tevfik Sağlam Cad. No: 11, Bakırköy, İstanbul, Türkiye, Tel: 0905324630517, E-mail: drhekkbb@gmail.com

Copyright © 2017 Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Published by Index Copernicus Sp. z o.o. All rights reserved

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Cite this article as: Koçak H. E., Acıpayam H., Kaya K. H.: A New Hematological Marker for Idiopathic Tinnitus: Monocyte/HDL ratio; *Pol Otorhino Rev* 2017; 6(2): 28-32
