

Hypercholesterolémia ako rizikový faktor pre poruchu sluchu: Máme dostatok dôkazov?

Hypercholesterolemia as a risk factor for hearing loss: Do we have sufficient evidence?

Zuzana Capová¹, Lukáš Varga^{2,3}

¹Klinika otorinolaryngológie, FN Nitra

²Klinika otorinolaryngológie, chirurgie hlavy a krku LF UK a UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

³Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

✉ MUDr. Zuzana Capová | capova.z@gmail.com | www.fnnitra.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 10. 12. 2019

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 6. 1. 2020

Abstrakt

Hypercholesterolémia a porucha sluchu patria medzi najrozšírenejšie zdravotné problémy v dospeljej populácii. Predpokladá sa, že hypercholesterolémia môže mať nepriaznivé účinky na sluch. Naopak, pri statínoch využívaných pri jej liečbe sa objavujú dôkazy svedčiace pre otoprotektívny účinok. Presný patomechanizmus poruchy sluchu spôsobenej hypercholesterolémiou zostáva nejasný. Chronická hypercholesterolémia môže spôsobovať akumuláciu glykogénu v kochleji a edém v oblasti *stria vascularis* a vonkajších vlásokových bunkách kochley. Vaskulárna oklúzia bola tiež postulovaná ako možný mechanizmus, ktorým môže hypercholesterolémia prispieť k zvýšenému riziku vzniku poruchy sluchu. Nadmerné ukladanie lipidov do vnútorného ucha bolo považované za ďalší alternatívny spôsob vzniku poruchy sluchu. Systematický prehľad publikovaných dôkazov o tom, či je hypercholesterolémia etiologickým faktorom pri senzorieurálnej poruche sluchu, je zatiaľ limitovaný a kontradikčný.

Kľúčové slová: hypercholesterolémia – prah sluchu – statíny

Abstract

Hypercholesterolemia and hearing loss belong to the most prevalent disorders in adult population. It is believed that hypercholesterolemia may contribute to hearing loss. More interestingly, statins were shown to have protective effect on hearing. The exact pathological mechanism how hypercholesterolemia may induce hearing impairment remains unclear. Chronic hypercholesterolemia may lead to glycogen accumulation inside the cochlea and cause edema in the region of the *stria vascularis* and cochlear outer hair cells. Vascular occlusion has also been suggested as a possible mechanism resulting in hearing loss. Moreover, increased lipid deposition in the inner ear was considered as an alternative mechanism that may induce hearing impairment. To date, literature review on the role of hypercholesterolemia in sensorineural hearing loss provides inconclusive results and limited evidence.

Key words: hearing thresholds – hypercholesterolemia – statins

Úvod

Porucha sluchu je najčastejšia zmyslová porucha postihujúca dospelú populáciu. Najvyššia prevalencia poruchy sluchu je u starších pacientov, pričom viac ako 50 % prípadov sa vyskytuje u ľudí vo veku nad 65 rokov. V tejto vekovej kategórii sa väčšina novovzniknutých prípadov pripisuje poruchám sluchu spojeným s vekom, presbyakúze [1]. Prvé publikované

údaje, ktoré upozornili na možnosť, že porucha sluchu môže byť spojená s hypercholesterolémiou, pochádzajú z roku 1965. V tom čase v rámci komplexnejšieho výskumu porovnávali sluch obyvateľov sudánskeho kmeňa Mabaan s kontrolnou vzorkou, pričom sa zistilo, že sluch príslušníkov tohto kmeňa bol lepší, než by sa očakávalo v korelácii s vekom jeho obyvateľov. Okrem rozdielov v expozícii environmentál-

nemu hluku oproti západnej civilizácii sa zvažoval aj vplyv hladiny cholesterolu a rozdielného výskytu koronárnej choroby srdca [2]. Hypercholesterolemia je významný faktor, ktorý vedie k ochoreniu koronárnych artérií a ateroskleróze a patrí tak k hlavným príčinám infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody a smrti. Nie je však úplne jasné, či je hypercholesterolemia asociovaná aj s poruchou sluchu [3].

Hypercholesterolemia a sluch

Cholesterol je veľmi dôležitou súčasťou eukaryotických buniek membrán, pretože ich stabilizuje a moduluje transport lipidov a proteínov cez membránu. Ukazuje sa, že plazmatická membrána vonkajších vláskových buniek Cortiho orgánu obsahuje menej cholesterolu ako iné bunky. Tieto poznatky viedli k úvahe, že funkcia vonkajších vláskových buniek vo vnútornom uchu môže byť mimoriadne citlivá na chronické dyslipidemické stavy. Hypercholesterolemia môže znížiť tiež perfúziu kochley, a tak spôsobiť poruchu sluchu [4]. Doterajšie štúdie, ktoré sledovali hladiny cholesterolu ako rizikový faktor pre stratu sluchu, sa týkajú najmä diagnózy náhlejšej senzorieurálnej poruchy sluchu.

Náhla senzorieurálna porucha sluchu (SSNHL – Sudden Sensorineural Hearing Loss) sa zvyčajne definuje ako strata sluchu s prahom > 30 dB (decibel) aspoň na 3 susedných audiometrických frekvenciách, ktorá sa rozvinie v priebehu 3 dní. Odhaduje sa, že incidencia SSNHL sa pohybuje v rozmedzí od 5 do 20 prípadov na 100 000 obyvateľov a vyskytuje sa prevažne u dospelých vo veku 50–60 rokov. V praxi ORL špecialistu je to relatívne bežné ochorenie postihujúce obvykle jedno ucho. Jeho etiológia je väčšinou neznáma [5]. V niektorých prípadoch však vedie až k ireverzibilnej hluchote. Jednou zo všeobecne akceptovaných možností jej vzniku je vaskulárna hypotéza, ktorá hovorí o oklúzii riečiska jedinej prívodnej cievy pre vnútorné ucho (*a. labyrinthi*), ktorá následne vedie k akútnej ischémii. Uvažovať o nej možno skôr u starších pacientov s kardiovaskulárnymi komorbiditami a sprievodným vertigom, u ktorých navyše môže predstavovať varovný príznak zvýšeného rizika cerebrovaskulárnych príhod [6]. I to je dôvod, prečo je potrebné detailnejšie poznať vzťah medzi najčastejšími kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, vrátane zvýšeného indexu telesnej hmotnosti, fajčenia, arteriálnej hypertenzie, diabetes mellitus a hypercholesterolemie a poruchou sluchu. Identifikácia takýchto asociácií by tiež prispela k lepšiemu porozumeniu patofyziologických mechanizmov pri získaných poruchách sluchu [1].

Viacere štúdie už preukázali, že chronická hypercholesterolemia môže spôsobovať poruchu sluchu. Signifikantný vzostup tónových prahov bol pozorovaný u pacientov s izolovanou dyslipidemiou, ako aj u pacientov s kombináciou diabetu a dyslipidémie, pričom prevalencia poruchy sluchu u pacientov s vysokou hladinou LDL-cholesterolu bola takmer 2-násobne vyššia (65,2 %) ako v kontrolnom súbore (36,1 %) [7]. Ďalší autori na početnejšej vzorke 924 sledovaných jedincov demonštrovali, že aj nízka koncentrácia

HDL sa spája s poruchou sluchu [8]. V taiwanskej prospektívnej štúdií zase zistili, že pacienti s hypercholesteremiou mali vyššie riziko vzniku SSNHL ako kontrolná vzorka bez hypercholesterolemie. U pacientov s hypercholesteremiou a novodiagnostikovaným infarktom myokardu alebo cievnu mozgovou príhodou (ochorenia, pri ktorých sa očakáva, že odrážajú závažnosť hypercholesterolemie), bolo riziko SSNHL štatisticky významne vyššie ako u pacientov s hypercholesteremiou bez infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody. Toto zistenie môže pridať dôkaz k hypotéze, že cievny mechanizmus je jedným z rizikových faktorov pre vývoj SSNHL [9]. Navyše sa ukazuje, že hladina cholesterolu by mohla byť nielen rizikovým, ale aj prediktívnym faktorom u pacientov so SSNHL. Zvýšený pomer LDL/HDL-cholesterolu môže zhoršovať prognózy liečby u pacientov so SSNHL a znižovať nádej na kompletnú úpravu sluchu [10]. Ak by sa uvedené zistenia v budúcnosti opakovane potvrdili, boli by pre klinickú prax zásadným prínosom.

V skutočnosti však existuje významný počet klinicky zameraných prác, ktoré úlohu hypercholesterolemie v etiopatogéze porúch sluchu nepreukázali. Deepika et al, ktorí sledovaný súbor rozdelili do 4 skupín (1. s izolovaným diabetom, 2. s izolovanou dyslipidemiou, 3. s diabetom a dyslipidemiou a 4. „zdravé“ kontroly), dospeli k záveru, že zmenený lipidový profil, na rozdiel od diabetu, nemá vplyv na vznik poruchy sluchu [11]. V kórejskej štúdií porovnávajúcej sluch pacientov s hyperlipidemiou a kontrolnou skupinou vo veku 30–49 rokov pomocou tónovej audiometrie vo frekvenčnom pásme 500–6 000 Hz nezistili žiadny signifikantný rozdiel medzi prahmi sluchu v jednotlivých skupinách [12]. Podobne ani výsledky poslednej metaanalýzy skúmajúcej prepojenie medzi sérovými lipidmi a SSNHL nedospeli k jednoznačnému záveru a dáta, ktoré sú v súčasnosti v literatúre k dispozícii, nemožno v žiadnom prípade považovať za definitívne [5].

Napriek nejednoznačným záverom doterajších prác sa predsa len ukazuje, že hypercholesterolemia môže mať aspoň v niektorých prípadoch kauzálny vzťah k poruchám sluchu, čo sa dokázalo aj na molekulárno-genetickej úrovni. Napr. animálne modely s disrupciou génu *OSBPL2* (Oxysterol Binding Protein Like 2) vykazovali progredujúcu poruchu sluchu a hypercholesterolemia. Mutácie tohto génu boli identifikované nedávno aj u človeka, ako zriedkavá príčina autozómovo dominantne dedičnej poruchy sluchu [13,14].

Statíny a sluch

Statíny boli objavené v 70. rokoch minulého storočia a zaujali významné postavenie v terapii viacerých kardiovaskulárnych ochorení a prevencii ich komplikácií. Statíny (inhibítory HMG-CoA reduktázy – 3-hydroxy-3-metylglutarylkoenzým A reduktáza) patria v súčasnej dobe k najužívanejším farmakám. V praxi sa uplatňuje najmä ich výrazný hypolipidemický účinok [15,16]. Uvádza sa tiež, že účinky statínov sú spojené so znížením viskozity plazmy. Okrem toho, účinným znížením hladiny cholesterolu možno eliminovať stratu flexibility laterálnych membrán vonkajších vláskových buniek kochley v dôsledku hypercholesterolemie.

Na základe prehľadov posledných štúdií u ľudí a zvierat sa ukázalo, že oxidačný stres a mutácie mitochondriálnej DNA hrajú významnú úlohu pri vývoji a progresii poruchy sluchu u staršej generácie. Statíny preukázali možný anti-oxidačný efekt nezávislý od ich hypolipidemického účinku. Aj keď presné mechanizmy ešte nie sú jasné, antioxidantné účinky sa preukázali v niekoľkých štúdiách. Táto ich vlastnosť by mohla potenciálne zabrániť alebo spomaliť progresiu poruchy sluchu najmä u starších pacientov [17]. Preto zaznievajú návrhy, aby sa niektoré choroby vnútorného ucha, ako je senzorineurálna (percepčná) porucha sluchu a tinnitus, u pacientov v pokročilejšom veku skúšali liečiť alebo zmierňovať statínovou terapiou [18]. Statíny sa v tejto súvislosti spomínajú aj ako potenciálne liečivá s možným prínosom v terapii SSNHL [16].

Na druhej strane boli publikované aj prípady, v ktorých sa statínom pripisuje ototoxický účinok. Bola zaznamenaná ireverzibilná porucha sluchu u 32-ročného muža pripisovaná liečbe atorvastatínom. Výrobca atorvastatínu následne odhalil tri prípady spojené s ototoxicitou, príčinný vzťah medzi atorvastatínom a poruchou sluchu však nebol jednoznačne preukázaný [19]. Najnovší systematický prehľad prác venovaný problematike otoprotektívneho účinku statínov identifikoval celkovo 17 relevantných štúdií. Vzhľadom na ich metodickú heterogenitu nebolo možné vykonať metaanalýzu. Napriek tomu autori ponechávajú statíny medzi potenciálnymi kandidátmi na zaradenie medzi otoprotektívne liečivá a vyslovujú podporu pre ďalší výskum v tejto oblasti [20].

Záver

Systematické prehľady o spojitosti hypercholesterolémie s poruchou sluchu sú zatiaľ limitované a závery jednotlivých štúdií nie sú jednoznačné. Dôkazy, že hypercholesterolémia spôsobuje poruchu sluchu, sú stále nedostatočné a opodstatňujú ďalší výskum, na ktorom sa podieľajú aj autori článku. Otoprotektívny efekt statínov by v budúcnosti mohol nájsť uplatnenie v prevencii a liečbe porúch sluchu u pacientov vyššieho veku.

Práca podporená grantmi APVV 15-0067 a VEGA 1/0214/16.

Vyhlasenie o konflikte záujmov

Autori deklarujú, že počas prípravy a publikovania práce nebol prítomný žiadny konflikt záujmov.

Literatúra

- Shargorodsky J, Curhan SG, Eavey R et al. A prospective study of cardiovascular risk factors and incident hearing loss in men. *Laryngoscope* 2010; 120(9): 1887-1891. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lary.21039>>.
- Rosen S, Olin P. Hearing loss and coronary heart disease. *Arch Otolaryngol* 1965; 82: 236-243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1965.00760010238004>>.

- Evans MB, Tonini R, Shope CD et al. Dyslipidemia and auditory function. *Otol Neurotol* 2006; 27(5): 609-614. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/O1.mao.0000226286.19295.34>>.
- Oylumlulu M, Lolan F, Suleyman E et al. Hearing loss due to familial hypercholesterolemia and statin treatment. *Eur J Cardiovasc Med* 2013; 2(4): 224-225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5083/ejcm.20424884.104>>.
- Chang IJ, Kang CJ, Yueh CY et al. The relationship between serum lipids and sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2015; 10(4): e0121025. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0121025>>.
- Lin HC, Chao PZ, Lee HC. Sudden sensorineural hearing loss increases the risk of stroke: a 5-year follow-up study. *Stroke* 2008; 39(10): 2744-2748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.519090>>.
- Swaminathan A, Sambandam R, Bhaskaran M. Evaluation of the auditory effects of hyperlipidaemia and diabetes mellitus by using audiometry. *J Clin Diagn Res* 2011; 5(8): 1528-1532.
- Suzuki K, Kaneko M, Murai K. Influence of serum lipids on auditory function. *Laryngoscope* 2000; 110(10 Pt 1): 1736-1738. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200010000-00033>>.
- Chang SL, Hsieh CC, Tseng KS et al. Hypercholesterolemia is correlated with an increased risk of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A historical prospective cohort study. *Ear Hear* 2014; 35(2): 256-261. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/AUD.0b013e3182a76637>>.
- Lin HC, Wang CH, Chou YC et al. The correlation between lipoprotein ratios and hearing outcome in idiopathic sudden sensorineural hearing loss patients. *Clin Otolaryngol* 2015; 40(4): 355-362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/coa.12382>>.
- Deepika P, Rajeshwary A, Usha S et al. Does dyslipidemia worsen the hearing level in diabetics? *J Otol* 2017; 12(4): 198-201. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.joto.2017.07.003>>.
- Kim DH, Seon-Ki Park SK, Kim KM et al. Association between hearing loss and dyslipidemia prevalence and treatment in adults in Korea: The fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey in 2010? *2012. Korean J Fam Pract (KJPF)* 2016; 6(4): 235-241. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.21215/kjpf.2016.6.4.235>>.
- Xing G, Yao J, Wu B et al. Identification of OSBPL2 as a novel candidate gene for progressive nonsyndromic hearing loss by whole-exome sequencing. *Genet Med* 2015; 17(3): 210-218. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2014.90>>.
- Yao J, Zeng H, Zhang M et al. OSBPL2-disrupted pigs recapitulate dual features of human hearing loss and hypercholesterolaemia. *J Genet Genomics* 2019; 46(8): 379-387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgg.2019.06.006>>.
- Sirotiaková J. Prehľad liekových interakcií a rizik statínovej liečby. *AtheroRev* 2017; 2(1): 10-14.
- Chung SD, Chen CH, Hung SH et al. A population-based study on the association between statin use and sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152(2): 319-325. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0194599814559382>>.
- Choo OS, Yoon D, Choi Y et al. Drugs for hyperlipidaemia may slow down the progression of hearing loss in the elderly: A drug repurposing study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124(4): 423-430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.13150>>.
- Yücel H, Yücel A, Arbağ H et al. Effect of statins on hearing function and subjective tinnitus in hyperlipidemic patients. *Rom J Intern Med* 2018; 57(2): 133-140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2478/rjim-2018-0035>>.
- Liu M, Alafiris A, Longo AJ et al. Irreversible atorvastatin-associated hearing loss. *Pharmacotherapy* 2012; 32(2): 27-34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/PHAR.1040>>.
- Prayuenyong P, Kasbekar AV, Baguley DM. The efficacy of statins as otoprotective agents: A systematic review. *Clin Otolaryngol* 2020; 45(1): 21-31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/coa.13457>>.