



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sahlgrenska akademien

Institutionen för neurovetenskap och fysiologi

Enheten för Audiologi

VT 2015

SJÄLVSTÄNDIGT ARBETE I AUDIOLOGI, 15 hp

Grundnivå

Titel:	
Hörselnedsättning bland diabetiker med typ 1-diabetes respektive typ 2-diabetes – en jämförande metaanalys.	
Författare: Carl Lindbom Henrik Svensson	Handledare: Ulf Rosenhall
	Examinator: Lennart Magnusson
Sammanfattning	
<p><i>Bakgrund:</i> Diabetes mellitus är en av vår tids stora folksjukdomar och påverkar upp till 347 miljoner människor runt om i världen. Flertalet studier har visat på en korrelation mellan hörselnedsättning och diabetes mellitus. Dock är det än idag oklart huruvida denna korrelation skiljer sig mellan typ 1-diabetes och typ 2-diabetes.</p> <p><i>Syfte:</i> Syftet med denna studie är att undersöka och jämföra prevalensen av hörselnedsättning hos individer med typ 1-diabetes respektive typ 2-diabetes.</p> <p><i>Metod:</i> En metaanalys genomfördes baserat på tio studier som söktes fram via databasen Pubmed, samt via manuell sökning i referenser. Oddskvoter för sannolikheten att utveckla hörselnedsättning räknades ut i respektive studie, för att sedan sammanvägas genom en random effects model.</p> <p><i>Resultat:</i> Sammanvägda oddskvoter indikerar att det skulle vara mer sannolikt att utveckla en hörselnedsättning som typ 1-diabetiker och typ 2-diabetiker jämfört med icke-diabetiker. Prevalensen av hörselnedsättning var högre bland typ 1-diabetiker jämfört med typ 2-diabetiker, vilket antyder att det skulle vara mer sannolikt att utveckla en hörselnedsättning om man lider av typ 1-diabetes.</p> <p><i>Sökord:</i> Diabetes Mellitus Typ 1-diabetes Typ 2-diabetes Metaanalys Hörselnedsättning Tonaudiometri </p>	



University of Gothenburg
The Sahlgrenska Academy
Institute of Neuroscience and Physiology
Unit of Audiology

Spring 2015

BACHELOR RESEARCH THESIS IN AUDIOLOGY, 15 ECTS

Basic level

Title	
Hearing loss among type 1-diabetics and type 2 -diabetics - a comparative meta-analysis.	
Author/s: Carl Lindbom Henrik Svensson	Supervisor: Ulf Rosenhall
	Examiner: Lennart Magnusson
Abstract	
<p><i>Background:</i> Diabetes mellitus is one of today's major public health problems, affecting up to 347 million people worldwide. Several studies have shown a correlation between hearing loss and diabetes mellitus. However, it is still unclear whether this correlation differs between type 1-diabetes and type 2-diabetes.</p> <p><i>Purpose:</i> The purpose of this study is to investigate whether there is any difference in prevalence of hearing loss in type 1-diabetics versus type 2-diabetics.</p> <p><i>Method:</i> A meta-analysis was performed based on ten studies that were identified through the database PubMed and through manual searching of references. Odds ratios for the risk of developing hearing loss were calculated in each study. Pooled odds ratios were calculated using a random effects model.</p> <p><i>Results:</i> Pooled odds ratios indicates that both type 1-diabetics and type 2-diabetics are more likely to develop hearing loss compared to non-diabetic controls. The prevalence of hearing loss was higher in type 1-diabetics when compared to type 2-diabetics, which suggest that it is more likely to develop hearing loss if you suffer from type 1-diabetes.</p> <p><i>Keywords:</i> Diabetes Mellitus Diabetes Mellitus, Type 1 Diabetes Mellitus, Type 2 Meta-Analysis Hearing Loss Audiometry, Pure-tone</p>	

Förord

Alla moment i studien har genomförts av båda författarna tillsammans.

Vi skulle vilja tacka vår handledare Ulf Rosenhall för stabil handledning under arbetets gång.

Ordlista

DM	-	Diabetes Mellitus
T1DM	-	Typ 1-diabetes mellitus
T2DM	-	Typ 2-diabetes mellitus
IGT	-	Nedsatt glukostolerans
WHO	-	World Health Organization
dBHL	-	Decibel Hearing Level
TMV	-	Tonmedelvärde
TMV4	-	Tonmedelvärde baserat på frekvenserna 500, 1000, 2000 och 4000Hz
TMV3	-	Tonmedelvärde baserat på frekvenserna 500, 1000 och 3000Hz
HNS	-	Hörselnedsättning
SNHNS	-	Sensorineural hörselnedsättning
Hz	-	Hertz, måttenhet för frekvens
MeSH	-	Medical Subjects Heading
OR	-	Oddsquot

Innehållsförteckning

BAKGRUND	1
Diabetes Mellitus.....	1
Typ 1-diabetes	1
Typ 2-diabetes	2
Andra typer av Diabetes	3
Hypoglykemi och hyperglykemi, två sidor av samma mynt.....	3
Komplikationer.....	3
Hörsel	4
Cochlean.....	4
Tonaudiometri	5
Hörselnedsättning.....	5
Presbycusis	6
Diabetes och hörselnedsättning	6
Bakomliggande orsaker.....	8
Problemformulering	8
SYFTE & FRÅGESTÄLLNING	9
Syfte	9
Frågeställning	9
MATERIAL & METOD	10
Metod	10
Val av metod	10
Databassökning	11
Inklusion- och exklusionskriterier.....	13
Dataanalys	14
Material	16
Studier	16

Deltagare	16
Diabetes	16
Definition av hörselnedsättning	17
RESULTAT	19
Enskilda studiers resultat.....	19
Typ 1-diabetes	19
Typ 2-diabetes	19
Sammanvägd effektstorlek	19
Typ 1-diabetes	19
Typ 2-diabetes	20
Jämförelse mellan Typ 1-diabetes och Typ 2-diabetes	21
DISKUSSION	22
Metoddiskussion.....	22
Resultatdiskussion	24
Generell diskussion	26
SLUTSATS	27
REFERENSER.....	28
INKLUDERADE STUDIER	30

BAKGRUND

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) är en generell rubbning av ämnesomsättningen, där glukosmetabolismen samt fett- och lipidnivåerna kan hamna ur balans (Mulder & Hofvander, 2008). Enligt Nationella Diabetesregistret (2012) finns det idag runt 350 000 personer i Sverige med diagnosen DM. Enligt World Health Organization (2015b) (WHO) fanns det år 2013 ca 347 miljoner människor med DM världen över, en siffra som WHO förväntar sig ska öka i framtiden.

För att få diagnosen DM krävs det att en person vid upprepade tester uppvisar en förhöjd mängd socker (glukos) i blodplasman. Ett vanligt test för att kontrollera detta är ett s.k. fasteblodsocker-test, vilket är ett enkelt blodprov. Med fasteblodsocker menas den mängd glukos du har i blodplasman på fastande mage. Anledningen till att testet utförs på fastande mage är att man i samband med måltider får en högre mängd glukos i kroppen, något som givetvis inte är fördelaktigt ur ett diagnostiskt perspektiv. En fungerande metabolism hinner generellt bryta ner detta måltidsrelaterade överskott av glukos över natten, vilket resulterar i en mindre mängd glukos i blodplasman på morgonen. Ett annat populärt sätt att testa kroppens förmåga att bryta ner glukos är ett s.k. "belastningstest". Vid detta test får testdeltagaren dricka en bestämd mängd glukoslösning och efter två timmar mäts blodsockernivån. Om halten är hög har testdeltagaren troligtvis DM.

För att kroppens celler ska kunna bryta ner glukos så behöver glukoset först ta sig in till cellen, något som kräver hormonet insulin. Utan insulin, förminskad förbränning av glukos. (Alvarsson & Röhl 2007).

Typ 1-diabetes

DM delas schematiskt in i två typer, typ 1 (T1DM) och typ 2 (T2DM). T1DM utgör cirka 10 % av all diabetes i världen och kännetecknas av att den egna kroppen inte kan producera något insulin. Denna oförmåga beror på att det egna immunförsvaret angriper de insulinproducerande beta-cellerna i bukspottskörteln och förstör dessa. T1DM kallas också för insulinberoende DM, då insulin behöver tillsättas utifrån, oftast via injektioner, för att cellerna

ska kunna bryta ner glukos och omvandla det till den energi vi behöver för att fysiologiskt fungera. Traditionellt kallas också T1DM för barn- eller ungdomsdiabetes, då den vanligtvis debuterar vid relativt ung ålder. Alvarsson & Röhl (2007) menar att 97-99 % av diabetesdrabbade under 15 års ålder har T1DM. Det är ännu inte bevisad vad det är som startar den autoimmuna attacken som angriper de insulinproducerande beta-cellerna.

Symtomen vid insjuknande i T1DM är vanligtvis ökade mängder urin, ökad törst, trötthet samt viktnedgång. Förloppet vid insjuknande tar vanligtvis några veckor men är generellt snabbare vid lägre åldrar (Alvarsson & Röhl., 2007).

Typ 2-diabetes

T2DM står för ungefär 90 % av all diabetes i världen. Sjukdomen kännetecknas av antingen en ökad kroppslig tolerans mot insulin (s.k. insulinresistens) eller så frisätter inte kroppen tillräckligt med insulin från första början, alternativt en kombination av dessa två.

Insulinresistens innebär att kroppen inte kan använda det insulin den själv producerar då vävnader utvecklat en nedsatt känslighet för hormonet i fråga. Oberoende av anledningen till T2DM så är slutresultatet detsamma, dvs. det är för mycket socker i blodet, vilket gör att den drabbade antingen behöver behandling med insulin via injektioner eller något peroralt preparat som sänker blodglukosen. T2DM inleds vanligtvis med ett förstadium som kallas för IGT (eng. "impaired glucose tolerance") där kroppen inte klarar av att bryta ned glukoset tillräckligt effektivt. 25-50 % av individer med IGT utvecklar under en tio års period DM (Alvarsson & Röhl., 2007).

Förloppet för insjuknande i T2DM är betydligt mer långdraget än vid T1DM, då den egna kroppen fortfarande producerar insulin och således fortfarande klarar av att, om än i nedsatt grad, bryta ner glukos. Symtomen är dock i stort de samma som vid insjuknandet i T1DM, men är inte lika uttalade eller dramatiska. Det är till och med vanligt att den drabbade inte märker av sjukdomstillståndet (Alvarsson & Röhl., 2007).

T2DM går att korrelera till etnicitet, socioekonomisk tillhörighet, kosthållning samt övervikt eller fetma. I takt med att övervikt och fetma blir allt vanligare, sker således även en ökning av antalet fall av T2DM (World Health Organization, 2015b). WHO har beräknat att inom en

25-årsperiod kommer antalet fall av T2DM att öka med 80-95 % i Asien, Nord- och Centralamerika och 50 % i Europa (Alvarsson & Röhl., 2007).

Andra typer av Diabetes

Det finns också ett antal andra typer av DM bl.a. LADA (“Latent Autoimmune Diabetes of the Adult”), MIDD (“Maternally Inherited Diabetes and deafness”), MODY (“Maturity onset Diabetes of the Young”), sekundär diabetes (till följd av annan sjukdom som påverkar bukspottskörteln) och graviditetsdiabetes som ses som ett förstadium till DM, oftast av T2DM (Alvarsson & Röhl., 2007).

Hypoglykemi och hyperglykemi, två sidor av samma mynt

Hypoglykemi är det tillstånd då blodsockret är för lågt och kan medföra mycket obehagliga och allvarliga symtom, såsom hjärklappning, svettningar, huvudvärk, darrningar, oro, nervositet, blekhet, hunger eller medvetslöshet (s.k. insulinkoma) om blodsockerhalten blir väldigt låg. Hypoglykemi uppstår generellt enbart hos en diabetiker om dosen insulin är för hög.

Hyperglykemi är andra sidan av myntet, dvs. det tillstånd då blodsockret är för högt och kan medföra obehagliga och allvarliga symtom, såsom törst, ökad mängd urin, röda kinder, illamående, buksmärter eller kräkningar. Blir blodsockernivån ännu högre så kan diabetikern gå in i vad som kallas *ketoacidosis*, även känt som syraförgiftning. Hävs inte hyperglykemin kan den drabbade också bli medvetslös (s.k. diabeteskoma) (Mulder & Hofvander, 2008).

Komplikationer

Då DM är en generell rubbning av metabolismen är det inte konstigt att det också förekommer ett antal senkomplikationer eller följsjukdomar, som oftast debuterar efter många år av DM. Dessa följsjukdomar kan drabba diabetiker med både T1DM och T2DM, och går att korrelera till hur bra kontroll den drabbade haft på sitt blodsocker. DM påverkar främst blodkärl och nerver, och senkomplikationerna är oftast intimt sammankopplade med just dessa två områden (Alvarsson & Röhl., 2007). Mikroangiopati (förändringar i små blodkärl) påverkar exempelvis näthinna, och kallas då retinopati och leder ibland till blindhet eller svår synnedsättning. Så många som en tredjedel av världens diabetiker sägs vara

drabbade av retinopati. Makroangiopati (förändringar i stora blodkärl) leder till ökad risk för stroke eller åderförkalkning. Neuropati, eller försämring av nervernas funktion, kan bland annat leda till nedsatt känsel i fötter och fingrar (Cheung, Mitchell, & Wong, 2010).

Hörsel

När ljud fångas upp av örat, transporteras det först genom hörselgången och fram till trumhinnan. När ljudet träffar trumhinnan skapas vibrationer som får denna att röra sig fram och tillbaka. Vibrationerna från trumhinnan leds sedan vidare genom mellanörat via hörselbenskedjan, som i sin tur förstärker och för vidare rörelserna till det ovala fönstret, en ingång in till cochlean i innerörat. När vibrationerna från mellanörat når det ovala fönstret, sätts cochleans vätskor i rörelse, vilket skapar en vågrörelse som får örats sinnesceller att aktiveras och skicka nervimpulser via hörselnerven upp till hörselcentrumet i hjärnan (Gelfand, 2009).

Cochlean

Cochlean är en snäckformad bildning belägen i temporalbenet. Cochlean består av tre stycken vätskefyllda gångar; scala vestibuli, scala media, och scala tympani. Scala vestibuli och scala tympani är fyllda med den natriumrika vätskan perilymfa, medan scala media som är belägen mellan dessa två gångar istället innehåller den kaliumrika vätskan endolymfa. Scala media har i tvärsnitt en triangelliknande form och avgränsas uppåt mot scala vestibuli av reissners membran och nedåt mot scala tympani av basilarmembranet, samt lateralt av stria vascularis (Hardy, 1938).

Stria vascularis är en rikt kärlförsörjd vävnad som ansvarar för att generera och behålla den positiva elektriska potential (endocochleära potentialen) som finns i endolymfan. Den endocochleära potentialen är livsnödvändig för att cochleans sinnesceller ska fungera (Tasaki & Spyropoulos, 1959).

På basilarmembranet i scala media sitter det cortiska organet som innehåller cochleans sinnesceller. Dessa sinnesceller kallas även för hårceller och det finns två typer av celler, inre och yttre. De inre hårcellerna ansvarar för att skicka impulser via hörselnerven upp till hjärnan, medan de yttre hårcellerna har som uppgift modulera cochleans funktion och känslighet (Gelfand, 2009).

Tonaudiometri

Det vanligaste testet för att mäta hörselns funktion kallas tonaudiometri. Tonaudiometri innebär fastställning av hörselns funktion för rena toner vid ett antal standardiserade frekvenser. Inom klinisk verksamhet omfattar dessa frekvenser vanligtvis området 125-8000 Hz. Inom viss typ av forskning används hörfrekvensaudiometri, där toner presenteras i området 8000-16000 Hz. En hörselns funktion definieras som den lägsta intensiteten som behövs för att en person ska kunna upptäcka en ton. I kliniska sammanhang definieras hörselns funktion som den ljudnivå där testdeltagaren uppfattar 50 % av presenterat stimuli. Toners intensitet mäts i måttenheten Decibel Hearing Level (dB HL), där 0 dB HL är det genomsnittliga värdet av det svagaste ljudet en ung och frisk individ bör kunna uppfatta (Gelfand, 2009).

Hörselnedsättning

WHO definierar en hörselnedsättning (HNS) som ett tonmedelvärde på mer än 25 dB HL i det bättre örat, baserat på frekvenserna 500, 1000, 2000 samt 4000 Hz. Ett tonmedelvärde baserat på dessa frekvenser kallas för TMV4. Denna definition är relativt vedertagen men det förekommer även ett antal andra definitioner av HNS. WHO delar också in HNS i olika grader baserat på TMV4 i det bättre örat.

Tabell 1. WHO's gradering över hörselnedsättning.

Grad av hörselnedsättning	TMV4 (dB HL)
Ingen nedsättning	0-25
Lätt nedsättning	26-40
Måttlig nedsättning	41-60
Svår nedsättning	61-80
Grav nedsättning	81-

Denna gradering behöver dock nödvändigtvis inte säga särskilt mycket om en individs upplevda problem, utan det är viktigt att veta vad dessa värden representerar, dvs. känsligheten för rena toner av varierande intensitet och frekvens (World Health Organization, 2015a).

Inom hörseldiagnostik delas HNS in i olika typer beroende på vart skadan är lokaliserad. Orsakas en HNS av en skada i yttre- eller mellanörat så att ljudöverföringen in till innerörat dämpas är nedsättningen av *konduktiv* typ. Är skadan istället lokaliserad till cochlean eller hörselnerven benämns hörselnedsättningen istället vara av *sensorineural* typ.

Sensorineural hörselnedsättning (SNHNS) kan uppstå på grund av skador på cochleans hårceller, auditiva neuroner eller de strukturer runtomkring som möjliggör för dessa att fungera korrekt. När det kommer till skador på cochleans hårceller så är det generellt de yttre hårcellerna som skadas först, vilket vanligtvis resulterar i en lätt till måttlig grad av HNS. Skador som involverar både yttre- och inre hårceller leder istället till en HNS av svårare grad.

Till skillnad från konduktiva skador som i många fall kan behandlas via medicin och/eller kirurgi så är sensorineurala skador i dagsläget permanenta, då skadade hårceller eller neuroner inte kan läka (Gelfand, 2009).

Presbycusis

Åldersrelaterad HNS (presbycusis) innebär en gradvis försämring av hörseln i takt med åldrande. Generellt orsakas presbycusis av skador i innerörat och är därför av sensorineural typ. Presbycusis brukar vanligtvis resultera i en bilateral och symmetrisk HNS. I Europa beräknas ca 20-30 % av befolkningen som är över 70 års ålder ha en HNS på 30 dB HL eller mer (Roth, Hanebuth, & Probst, 2011).

Diabetes och hörselnedsättning

Forskning kring sambandet mellan DM och HNS har pågått sedan 1857, då forskaren Jordao (Jordao, 1857) rapporterade ett fall av HNS till följd av diabeteskoma. Sedan dess har det bedrivits en stor mängd forskning inom området, varav ett flertal studier kunnat visa på en korrelation mellan DM och HNS (Bainbridge, Hoffman, & Cowie, 2008; Jorgensen & Buch, 1961; Kakarlapudi, Sawyer, & Staecker, 2003; Oh et al., 2014).

I en studie av Jorgensen och Buch (1961) genomgick 69 deltagare med DM tonaudiometri, och HNS återfanns hos 28 av deltagarna. Typ av HNS bland deltagarna beskrevs som progressiv, symmetrisk och bilateral. HNS var även mer frekvent bland deltagare med högre ålder jämfört med låg ålder.

I en stor studie utförd av amerikanska “*National Health and Nutrition Examination Surveys*”, genomgick 399 slumpmässigt utvalda individer med DM tonaudiometri. Resultatet visade på att det är signifikant högre odds att som diabetiker utveckla en HNS vid låg- mellanfrekvenser (OR 1,82) samt vid högre frekvenser (OR 2,16) jämfört med icke-diabetiker (Bainbridge et al., 2008).

Resultatet från en retrospektiv journalstudie (totalt inkluderades 66 036 journaler, 12 575 av dessa hade DM) av Kakarlapudi et al. (2003) stödjer korrelationen mellan DM och HNS. Studien visar på att prevalensen för HNS bland granskade diabetiker var 13,1 % medan prevalensen för HNS hos icke-diabetiker endast var 10 %, en skillnad som enligt studien är statistiskt signifikant.

Oh et al. (2014) sammanställde audiologisk data från en stor mängd patienter (totalt deltog 37 773 personer varav 1244 hade DM) vilka hade genomgått hälsokontroller mellan 2009 och 2012, och fann att prevalensen för HNS var högre hos patienter med DM än de utan DM. HNS varierade i grad från lätt till svår och tenderade att vara störst bland de högre frekvenserna.

Varken Bainbridge et al. (2008); Kakarlapudi et al. (2003) eller Oh et al. (2014), har kunnat påvisa någon skillnad i korrelationen HNS kontra DM mellan män och kvinnor.

Det finns även ett antal studier som inte observerat någon korrelation mellan DM och HNS (Ma, Gomez-Marin, Lee, & Balkany, 1998; Parving et al., 1990).

Ma et al. (1998) jämförde tonmedelvärden mellan diabetiker och icke-diabetiker bland 1740 individer med mexikansk härkomst. Efter att ha kontrollerat för ålder, kön, civilstatus samt huruvida deltagarna hade ett arbete eller ej, kunde inte någon signifikant korrelation mellan DM och HNS observeras. Utöver detta så fann studien att diabetiker som behandlade sitt tillstånd med insulin hade signifikant lägre medelvärde vid 4000 Hz än icke-diabetiker.

Parving et al. (1990) genomförde en klinisk studie där man jämförde diverse audiologiska data hos 39 diabetiker med en ålders- och könsmatchad kontrollgrupp. Författarna av denna studie kunde inte observera någon skillnad i hörsel mellan test- och kontrollgrupp.

Bakomliggande orsaker

Orsakerna till att diabetiker eventuellt skulle löpa större risk för att drabbas av HNS jämfört med icke-diabetiker är idag oklara. En bakomliggande faktor misstänks kunna vara cirkulatoriska störningar i innerörat orsakad av mikrovaskulär problematik som exempelvis mikroangiopati.

Ett fåtal studier har undersökt effekten av DM på mänskliga temporalben. I en studie av Fukushima et al. (2006) jämfördes temporalben från individer med T2DM med en kontrollgrupp bestående av individer utan DM. Resultatet visade på att personerna med T2DM hade en signifikant förtjockning av kärlväggarna i basilarmembranet och stria vascularis samt en signifikant atrofi av stria vascularis och förlust av yttre hårceller i cochlean jämfört med kontrollgruppen.

En annan studie av Kariya et al. (2010) fann liknande resultat då cochleans blodkärl studerades hos individer med T1DM och T2DM. Studien kom fram till att individer med DM hade signifikant tjockare blodkärlsväggar jämfört med en kontrollgrupp bestående av deltagare utan DM. Individer med T2DM som behandlats med insulin visade på större skillnader gällande storlek på blodkärlsväggar jämfört med individer med T1DM.

Problemformulering

Tidigare forskning har kunnat visa på en korrelation mellan DM och HNS. I dagsläget finns dock ingen litteraturöversikt inom området som undersökt huruvida denna korrelation skiljer sig mellan T1DM och T2DM, trots att det rör sig om två olika sjukdomar, om än med liknande symtom. För att kunna bredda kunskapen kring vad diabetes kan få för konsekvenser på hörseln är det viktigt att inte blanda ihop T1DM och T2DM.

SYFTE & FRÅGESTÄLLNING

Syfte

Syftet med denna uppsats är att genom en metaanalys undersöka och jämföra prevalensen av hörselnedsättning hos individer med typ 1-diabetes respektive typ 2-diabetes.

Frågeställning

- *Har patienter med typ 1-diabetes en ökad prevalens av hörselnedsättning jämfört med icke-diabetiker?*
- *Har patienter med typ 2-diabetes en ökad prevalens av hörselnedsättning jämfört med icke-diabetiker?*
- *Är det någon skillnad i prevalens av hörselnedsättning hos individer med typ 1-diabetes respektive individer med typ 2-diabetes?*

MATERIAL & METOD

Metod

Val av metod

För att besvara vår frågeställning genomfördes en *metaanalys*, vilket är en statistisk metod där man slår samman resultaten från flera oberoende studier som använt sig av samma utfallsmått. Enskilda studier kan ha svårt att visa på statistisk signifikans trots att det finns en effekt, då de ofta har en begränsad mängd testdeltagare vilket gör det svårt dra slutsatser från ett resultat som visar på en liten effektstorlek. Genom en sammanvägning av ett flertal studier ökar den statistiska kraften vilket ger en mer rättvis bild av en effekts sanna storlek (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2009).

En nackdel med metaanalyser kan vara just själva sammanslagningen av studier. Att slå ihop resultat från studier som skiljer sig vad gäller studiedesign, behandling eller stickprov kan leda till ett resultat som blir svårtolkat och missvisande, att man jämför ”äpplen med päron”. Om man å andra sidan sätter upp för snäva inklusion- eller exklusionskriterier kan man tvingas välja bort relevanta studier då de inte uppfyller alla ens kriterier. Det är därför viktigt att metaanalyser har ett tydligt formulerat syfte och på ett tydligt sätt definierar vad som krävs för att studierna ska inkluderas i analysen, samt varför kriteriet är relevant (Andersson, 2003).

Det finns generellt två olika modeller som används i metaanalyser, *fixed effects model* och *random effects model*. Val av modell beror på hur de inkluderade studierna är utformade. I en *fixed effects model* antar man att alla studier undersöker en och samma effekt utifrån en enhetlig population. Man förutsätter alltså att det bara finns en sann effektstorlek och således ses all avvikelse mellan studierna som enbart orsakad av slumpen. Detta leder till att studier med litet standardfel värderas högre (dvs. får en större vikt) än studier med stort standardfel, utan att ta hänsyn till varför standardfelet är större i ena studien jämfört med den andra. Att genomföra en *fixed effects model* lämpar sig bra då man jämför homogena studier, men är mindre lämplig då studier är utformade på olika sätt eller då populationerna avviker från varandra.

Vid en *random effects model* antar man att det inte bara finns en sann effektstorlek utan att varje enskild studie beskriver sin studerade populations sanna effektstorlek. Man förutsätter

alltså att avvikelser mellan studier beror på hur studiens population är utformad samt hur studien är designad. Vid en *random effects model* värderas studier mer likvärdigt än vid en *fixed effects model*, vilket i praktiken leder till att större studier värderas något lägre och mindre studier värderas något högre. Att genomföra en *random effects model* lämpar sig bättre i de fall där de inkluderade studierna varierar i ursprungsland, testdeltagarnas; ålder, etnicitet, sjukdomsbild, osv. (Andersson, 2003).

Vi valde att genomföra en *random effects model*, då de inkluderade studierna varierade i definition av HNS, ålder, ursprungsland, etnicitet samt testprotokoll.

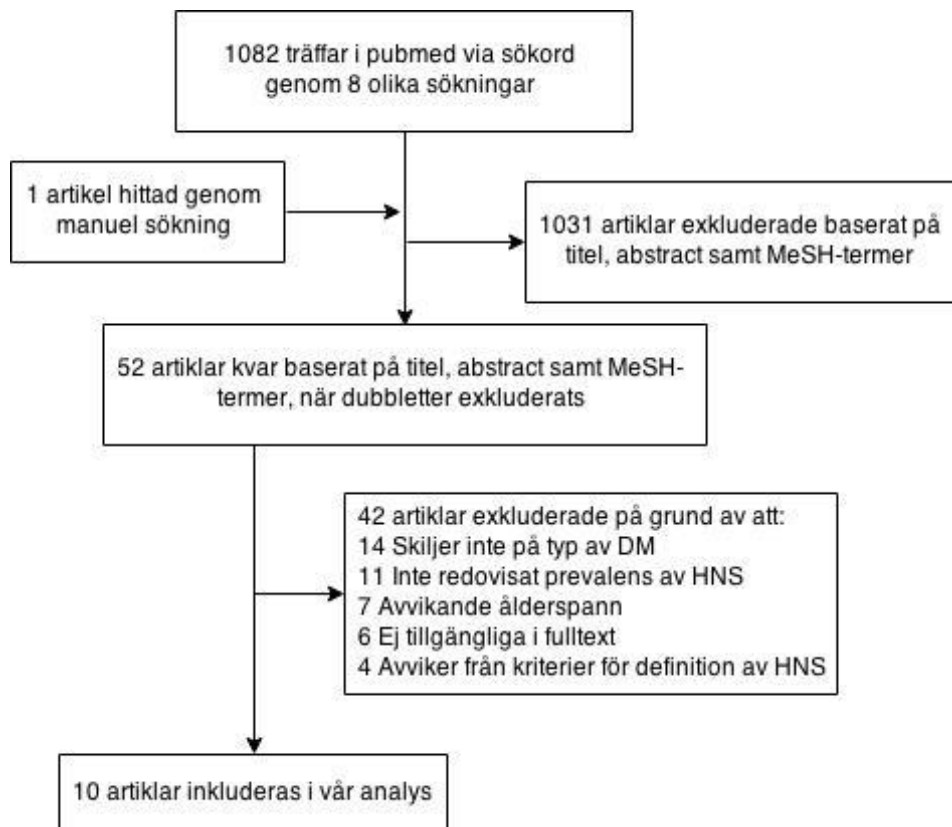
Databassökning

Underlag till metaanalysen består av studier publicerade i vetenskapliga tidsskrifter som söktes fram via databasen PubMed. Totalt användes sju sökord, i åtta olika kombinationer (se tabell 2). Alla sökord är definierade enligt MeSH (Medical Subjects Heading), som är en kontrollerad vokabulär som används till indexering av medicinska data.

Alla 1082 träffar, dubletter inkluderade, granskades utifrån titeln, abstract och mesh-termer, totalt gick 52 artiklar vidare för ytterligare granskning. En av dessa studier upptäcktes genom manuell sökning via studiers referenslistor. Dessa 52 studier undersöktes närmare i full-text-format och dess relevans bedömdes utifrån uppsatta inklusions- och exklusionskriterier. Totalt valdes 10 studier ut som underlag för vår metaanalys (se figur 1)

Tabell 2. Sökschema

Datum	Databas	Sökord	Antal träffar	Relevant titel	Valda studier
2015-02-11	PubMed	Diabetes mellitus AND Hearing loss	414	41	7
2015-02-11	PubMed	Diabetes mellitus AND Hearing loss, Sensorineural	129	20 Dubletter: 19	0
2015-02-11	PubMed	Diabetes mellitus, type 2 AND Hearing loss	97	14 Dubletter: 14	0
2015-02-11	PubMed	Diabetes mellitus, type 2 AND Hearing loss, Sensorineural	30	6 Dubletter: 6	0
2015-02-11	PubMed	Diabetes mellitus, type 1 AND Hearing loss	193	14 Dubletter: 14	0
2015-02-11	PubMed	Diabetes mellitus, type 1 AND Hearing loss, Sensorineural	39	7 Dubletter: 7	0
2015-02-11	PubMed	Diabetes mellitus AND Audiometry, pure-tone	67	27 Dubletter: 21	1
2015-02-11	PubMed	Diabetes mellitus AND Hearing tests	113	36 Dubletter: 33	1
2015-02-18	Manuell sökning i valda källors referenslistor	Relevans för syfte och frågeställning	1	1	1
			1083	52	10



Figur 1. Flödesschema, urval av artiklar.

Inklusion- och exklusionskriterier

Följande inklusionskriterier användes: 1) studien skall vara publicerad mellan år 1980-2014, 2) språket skall vara engelska, 3) humanstudie, 4) tonaudiometri utförd inom frekvensområdet 125-8000 Hz, 5) deltagare skall vara över 14 års ålder, 6) studien har presenterat prevalens av hörselnedsättning, 7) studien har definierat ett kriterie för hörselnedsättning, 8) studien särskiljer mellan T1DM och T2DM.

Vi valde att endast inkludera studier som utfört tonaudiometri inom frekvensområdet 125-8000 Hz på grund av att detta frekvensområde är det som generellt används inom klinisk verksamhet, samt för att få en så enhetlig data som möjligt. Det är vanligt att studier väljer att presentera sina data på olika sätt, vilket har gjort att vi haft som krav att endast inkludera studier som presenterat prevalens av HNS då exempelvis redogörelse av medelvärde för hörtrösklar bland testgrupper inte är användbart för denna typ av studie.

Utöver ovanstående inklusionskriterier användes även ett antal exklusionskriterier: 1) översiktsartiklar, 2) fallstudier, 3) plötslig sensorineural hörselnedsättning, 4) kriteriet för hörselnedsättning baseras på endast en hörtröskel över 20 dB HL.

Översiktsartiklar valdes bort på grund av att de kan vara otillförlitliga, exempelvis risk för selektivt urval. Vi exkluderade även fallstudier eftersom testdeltagarna i denna typ av studiedesign oftast inte är representativ för en mer generell population. Plötslig SNHNS är en annan typ av HNS som är viktig att belysa men faller utanför ramarna för detta arbete. Vi har dessutom valt att exkludera de studier som definierat HNS som minst en hörtröskel över 20 dB HL, då denna definition skiljer sig avsevärt från det allmänt vedertagna kriteriet som grundar sig på TMV4.

Dataanalys

Vi extraherade följande data från våra 10 utvalda studier: första författarens namn, publikationsdatum, ursprungsland, totala antalet deltagare samt antalet deltagare med T1DM eller T2DM, åldersspann, diabetesduration hos testdeltagarna, prevalens av HNS, uppmätt frekvensområde och definition av HNS (se tabell 4 och 5).

Data bearbetades med hjälp av programvaran RevMan 5.3, som är ett program framtaget av Cochrane Collaboration avsett för systematiska litteraturstudier och metaanalyser. Vi valde att presentera skillnaden i prevalens av HNS hos diabetiker jämfört med kontrollgrupp i form av oddskvoter (OR) med ett 95 % konfidensintervall för respektive studie. Oddskvoter (OR) ger ett mått på hur starkt sambandet är mellan en exponering (DM) och ett utfall (HNS). OR representerar sannolikheten för ett utfall förutsatt en viss exponering, jämfört med sannolikheten för samma utfall vid utebliven exponering. Den statistiska vägningen gjordes med Mantel-Haenszel metoden (Borenstein, 2009) för *random effects*-modeller. Ett poolat OR samt p-värde beräknades för samtliga studier.

I två studier var det inte möjligt att använda studiernas egna kontrollgrupper, då ena studien (Ferrer et al., 1991) inte presenterade prevalens av HNS för kontrollgruppen, och den andra studien (Shen & Hsieh., 2014) använde sig av en kontrollgrupp bestående av deltagare med DM. I dessa två fall valde vi att använda ett externt referensmaterial som kontrollgrupp,

baserat på två stora epidemiologiska studier som undersökt prevalensen av HNS bland deltagare över 15 års ålder i Australien och Storbritannien (Davis, 1989; Wilson et al., 1999). En svaghet med att använda detta externa referensmaterial är att studierna inte kontrollerat för DM hos testdeltagarna. Enligt Diabetes UK (2010) så estimerades 4 % av den vuxna populationen i Storbritannien vara diagnostiserade med DM. Andelen diabetiker estimeras ha ökat under de senaste decennierna, således var sannolikt andelen diabetiker lägre vid den tidpunkt då referensmaterialet togs fram. Med detta i åtanke väljer vi att se andelen diabetiker i det externa referensmaterialet som försumbart.

I referensmaterialet redovisas prevalens av HNS inom olika ålderskategorier (15-50 år, 51-60 år, 61-70 år och >70 år), uträknat från både det bättre och det sämre örat. Definitionen av HNS utgår från ett TMV4 på 25 dB HL eller mer. Vid sin definition av HNS utgick både Ferrer et al och Shen & Hsieh utifrån hörtrösklar på det sämre örat, således valde vi att göra likadant när vi använde oss av det externa referensmaterialet. Vi har dessutom försökt använda oss av samma åldersspann i referensmaterialet som i dessa två studier.

Tabell 3. Sökord, inklusions- och exklusionskriter.

Sökord	Inklusionskriterier	Exklusionskriterier
Diabetes mellitus	Publicerade mellan 1980-2014	Översiktsartiklar (eng. review)
Diabetes mellitus, type 1	Skrivna på engelska	Fallstudier (eng. case study)
Diabetes mellitus, type 2	Humanstudier	Plötslig sensorineural hörselnedsättning
Hearing loss	Tonaudiometri utförd inom frekvensområdet 125-8000 Hz	Definition av HNS baseras på hörtröskel vid enbart en frekvens >20 dB HL
Hearing loss, sensorineural	Ålder på deltagare: 14+	
Hearing tests	Studierna har definerat kriterie för hörselnedsättning	
Audiometry, pure-tone	Presenterar prevalens av hörselnedsättning	
	Särskiljer mellan T1DM och T2DM	

Material

Studier

I vår metaanalys användes totalt tio studier, publicerade mellan år 1991-2014. Majoriteten av studierna var populationsbaserade, och några studier var sjukhusbaserade. Spridningen över länder som studierna utförts i var stor och inkluderade Australien, Japan, Taiwan, Saudiarabien, Iran, USA, Mexiko, Turkiet, samt Spanien (se tabell 5).

Deltagare

De inkluderade studierna bestod totalt av 6838 deltagare, som varierade i etnicitet, ålder, sjukdomsbild, samt hur de blivit rekryterade till studien. Det var en stor skillnad i antal deltagare med T1DM (55 st) jämfört med T2DM (1118 st). Deltagarnas ålder varierade från 14 till 92 års ålder, där medelåldern för deltagare med DM var 58,4 år och medelåldern för deltagare utan DM var 63,9 år. Dock bör det poängteras att åldersspannet i de studier som undersökt individer med T1DM var betydligt lägre jämfört med studier som använt deltagare med T2DM (se tabell 5), men då antalet T1DM-deltagare var väldigt få påverkade inte detta den totala medelåldern för DM-gruppen. Sju studier använde sig av en åldersmatchad kontrollgrupp.

Diabetes

Medelvärde för hur länge deltagare haft DM finns redovisat i sju studier. I de studier där det finns redovisat sträcker sig medelvärdet för diabetesdurationen från 6,7 till 11 år (se tabell 5).

Av de inkluderade studierna var det endast en som enbart undersökt prevalensen av HNS bland deltagare med T1DM. Av de resterande nio studierna studerade åtta av dessa enbart förekomsten av HNS hos deltagare med T2DM. Den resterande studien innefattade testdeltagare med både T1DM och T2DM (se tabell 4).

En av studierna (Sakuta, Suzuki, Yasuda, & Ito, 2007) inkluderade utöver testgrupp med DM och kontrollgrupp utan DM en tredje grupp, en grupp med IGT. För att behandla alla studier så lika som möjligt valde vi att inkludera individerna med IGT till kontrollgruppen då övriga studiers kontrollgrupper säkerligen innehåller individer med nedsatt glukostolerans.

Definition av hörselnedsättning

Kriteriet för HNS varierade mellan studierna. Fem studier definierade HNS som ett TMV4 över 25 dB HL, varav två av dessa utgick från WHO's definition som grundar sig på hörseln på det bättre örat.

Två studier grundade sin definition av HNS på att TMV3 (tonmedelvärde uträknat över 500, 1000 och 2000 Hz) skulle vara 25 dB HL i det sämre örat. En av dessa två studier använde utöver ovanstående definition även ett TMV över 25 dB HL baserat på frekvenserna 3000, 4000, 6000 och 8000 Hz som en alternativ definition av HNS.

En studie utgick från kriteriet att minst en frekvens i området 500-4000 Hz i det sämre örat skulle vara över 30 dB HL, en definition som vi valt att likställa med ett TMV4 över 25 dB HL.

Två studier definierade HNS som ett TMV uträknat över alla frekvenser, varav den ena studien utgick från ett TMV på mer än 30 dB HL uträknat från båda öronen, medan den andra studien använde sig av ett TMV över 25 dB HL i det sämre örat (se tabell 4 för sammanställning av samtliga studiers definitioner).

I de studier där både unilateral och bilateral data över antalet deltagare med HNS presenterats (Bamanie & Al-Noury, 2011; Mozaffari, Tajik, Ariaei, Ali-Ehyaii, & Behnam, 2010), har data över HNS i det bättre örat prioriterats då det bättre överensstämmer med WHO's definition av HNS.

Tabell 4. Sammanfattande resultattabell. EA = Ej angett

Författare	Antal deltagare						Hörselnedsättning (%)				Audiometri		
	Totalt	T1DM	T2DM	Ej DM	HNS	Ej HNS	Totalt	T1DM	T2DM	Ej DM	Frekvensområde (Hz)	Definition av hörselnedsättning	Symmetri av HNS
Lerman-Garber et al.	93	-	46	47	13	80	14	-	22	6	250-8000	>25 dB HL TMV3 eller TMV (3-8 kHz)	Unilateralt
Ferrer et al.	83	46	-	37	EA	EA	EA	24	-	IR	250-8000	>30 dB HL (minst en frekvens, 0,5-4 kHz)	Unilateralt
Bamanie & Al-Noury	196	-	109	87	79	117	40	-	52	25	250-8000	>25 dB HL (TMV alla frekvenser)	Bilateralt
Özel et al.	208	-	104	104	60	148	29	-	42	15	250-6000	>25 dB HL (TMV4)	Bilateralt
Dalton et al.	3373	-	344	3029	1540	1833	46	-	58	44	250-8000	>25 dB HL (TMV4)	Unilateralt
Sakuta et al.	699	-	103	596	336	363	48	-	60	46	250-8000	>25 dB HL (TMV4)	Unilateralt
Mozaffari et al.	160	9	71	80	34	126	21	44	28	13	250-8000	>25 dB HL (TMV4)	Bilateralt
Aladag et al.	100	-	63	37	46	54	46	-	44	49	250-8000	>30 dB HL (TMV alla frekvenser)	EA
Shen & Hsieh	68	-	68	-	32	36	47	-	47	-	250-8000 (-6000)	>25 dB HL (TMV3)	Unilateralt
Mitchell et al.	1858	-	210	1648	735	1123	40	-	50	38	250-8000	>25 dB HL (TMV4)	Bilateralt
TOTALT	6838	55	1118	5665	2875	3763							

Tabell 5. Sammanfattande designtabell. EA = Ej angett

Författare	År	Land	Sjukhus- eller populationsbaserat	Diabetesduration (år)	Åldersspann (år) (medelvärde)	Åldersmatchade
Lerman-Garber et al.	2011	Mexiko	Sjukhus	11	30-50 (42,0)	Ja
Ferrer et al.	1991	Spanien	Sjukhus	8,9	14-40	Ja
Bamanie & Al-Noury	2011	Saudi Arabien	Sjukhus	10,5	29-69 (46,9)	EA
Özel et al.	2014	Turkiet	Population	8,7	23-60 (49,3)	EA
Dalton et al.	1998	USA	Population	EA	48-92 (65,6)	Ja
Sakuta et al.	2006	Japan	Population	EA	(52,9)	EA
Mozaffari et al.	2008	Iran	Population	9,3	21-59 (45,1)	Ja
Aladag et al.	2009	Turkiet	Population	7,9	(47,0)	Ja
Shen & Hsieh	2014	Taiwan	Sjukhus	6,7	(61,9)	EA
Mitchell et al.	2009	Australien	Population	EA	(70,0)	Ja

RESULTAT

Enskilda studiers resultat

Typ 1-diabetes

Båda de inkluderade studierna som undersöker T1DM (Ferrer et al., 1991; Mozaffari et al., 2010) fick ett beräknat OR på mer än 1, vilket indikerar att det skulle vara mer sannolikt att drabbas av HNS som typ 1-diabetiker än som icke-diabetiker.

Ingen av de inkluderade studierna fick ett beräknat OR på mindre än 1. Oddskvoter mindre än 1 skulle indikera att de är mindre sannolikt att drabbas av en HNS som typ 1-diabetiker än som icke-diabetiker.

Typ 2-diabetes

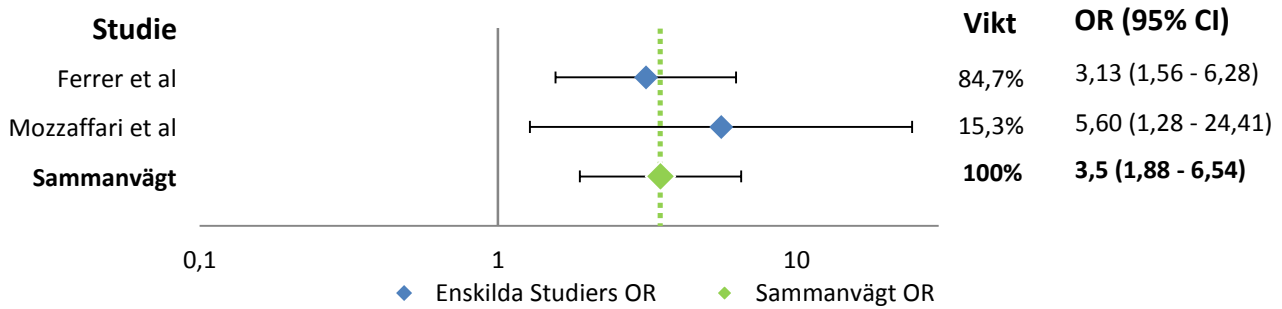
Åtta av de nio inkluderade studierna som undersöker T2DM (Bamanie & Al-Noury, 2011; Dalton, Cruickshanks, Klein, Klein, & Wiley, 1998; Lerman-Garber et al., 2012; Mitchell et al., 2009; Mozaffari et al., 2010; Ozel, Ozkiris, Gencer, & Saydam, 2014; Sakuta et al., 2007; Shen & Hsieh, 2014) fick ett beräknat OR större än 1, vilket indikerar att det skulle vara mer sannolikt att drabbas av en HNS som typ 2-diabetiker än som icke-diabetiker.

En av de inkluderade studierna (Aladag, Eyibilen, Guven, Atis, & Erkorkmaz, 2009) fick ett beräknat OR på mindre än 1, vilket indikerar att det är mindre sannolikt att drabbas av en HNS som diabetiker än som icke-diabetiker.

Sammanvägd effektstorlek

Typ 1-diabetes

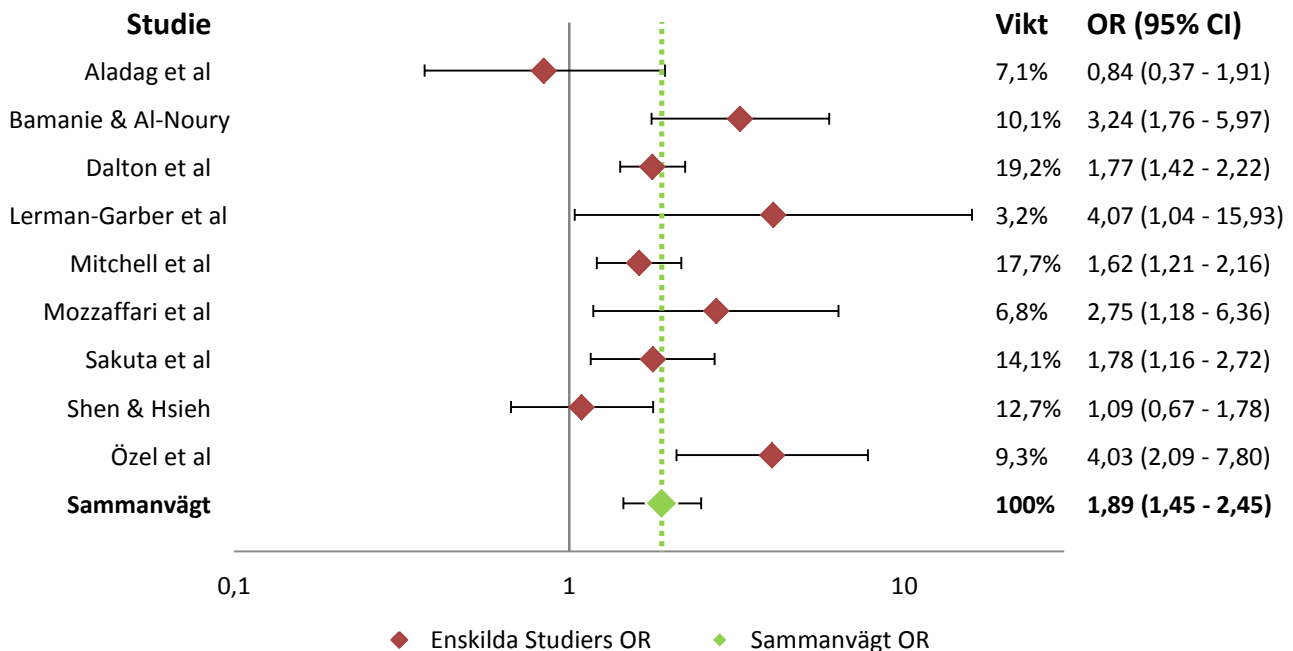
Den sammanvägda effektstorleken för T1DM studierna beräknades till 3,5 med ett 95 % konfidensintervall på 1,88–6,54 (figur 2). Den sammanvägda effekten beräknades vara statistisk signifikant ($p < 0,05$). Man bör dock ha i åtanke att det enbart är två studier med relativt få testdeltagare inkluderade i denna analys, vilket är anledningen till den låga precisionen. Totalt var det 55 testdeltagare med T1DM inkluderade i denna analys (se tabell 4).



Figur 2. Oddskvoter för att utveckla en hörselnedsättning hos typ 1-diabetiker jämfört med icke-diabetiker. Sammanvägd effektstorlek $p < 0,0001$

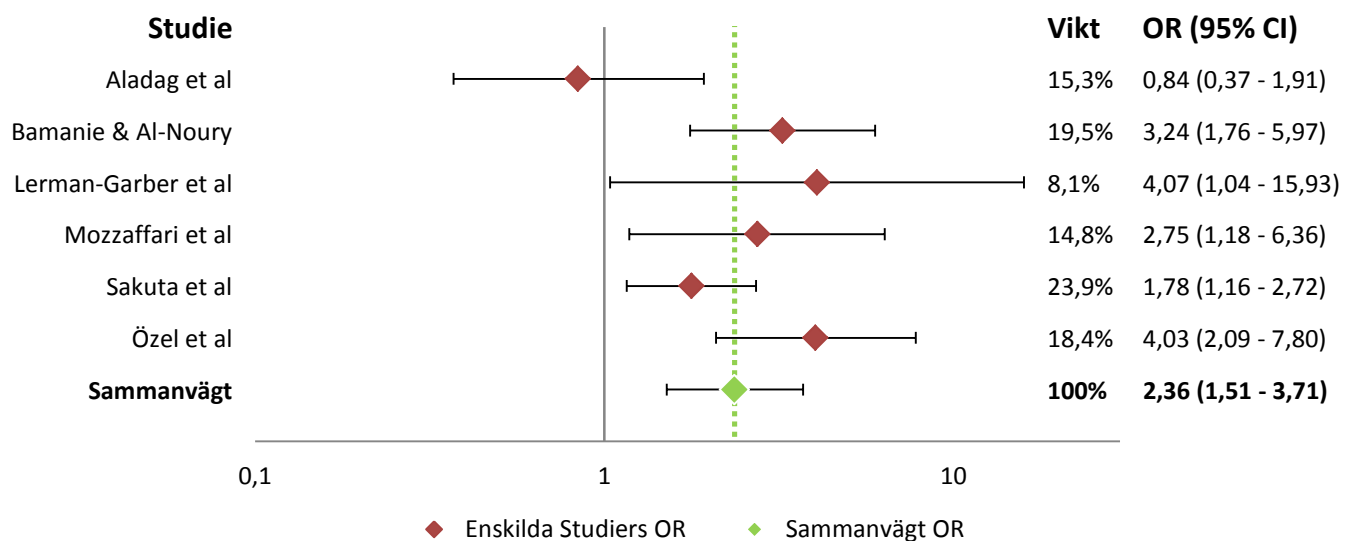
Typ 2-diabetes

Den sammanvägda effektstorleken för T2DM studierna beräknades till 1,89 med ett 95 % konfidensintervall på 1,45–2,45, vilket indikerar att det skulle vara mer sannolikt att drabbas av en HNS som typ 2-diabetiker än som icke-diabetiker (se figur 3). Den sammanvägda effekten beräknades vara statistisk signifikant ($p < 0,05$). Totalt var det 1118 testdeltagare med T2DM inkluderade i denna analys (se tabell 4).



Figur 3. Oddskvoter för att utveckla en hörselnedsättning hos typ 2-diabetiker jämfört med icke-diabetiker. Sammanvägd effektstorlek $p < 0,00001$

För att minska sannolikheten att testdeltagare med presbyacisis färgade den sammanvägda effekten så gjordes också en analys där studier där medelåldern hos testdeltagarna översteg 60 exkluderades (Dalton et al., 1998; Mitchell et al., 2009; Shen & Hsieh, 2014). Den sammanvägda oddskvoten blev efter denna exkludering högre, och beräknades till 2,36 med ett 95 % konfidensintervall på 1,51–3,71 (se figur 4). Denna sammanvägda effekt beräknades vara statistisk signifikant ($p < 0,05$). Totalt var det 496 testdeltagare med T2DM inkluderade i denna analys (se tabell 4).



Figur 4. Oddskvoter för att utveckla en hörselnedsättning hos typ 2-diabetiker jämfört med icke-diabetiker när studier där medelåldern översteg 60 år exkluderats. Sammanvägd effektstorlek $p < 0,0002$

Jämförelse mellan Typ 1-diabetes och Typ 2-diabetes

Den sammanvägda oddskvoten för sannolikheten att drabbas av en HNS var bland typ 1-diabetiker 3,5 med ett (95 % konfidensintervall på 1,88–6,54), medan den hos typ 2-diabetiker var 1,89 (95 % konfidensintervall på 1,45–2,45) respektive 2,36 (95 % konfidensintervall på 1,51–3,71) om äldre deltagare exkluderades. Alla de tre sammanvägda effekterna beräknades vara statistiskt signifikanta ($p < 0,05$).

Resultatet visar att oddskvoten för sannolikheten att utveckla en HNS som typ 1-diabetiker är högre än oddskvoten för sannolikheten att utveckla en HNS som typ 2-diabetiker, även då äldre deltagare exkluderas. Detta indikerar att det är större sannolikhet att drabbas av en HNS som typ 1-diabetiker än som typ 2-diabetiker. Dock bör man ha i åtanke att den sammanvägda

oddskvoten för typ 1-diabetiker enbart är baserad på två studier med relativt få testdeltagare, vilket resulterar i låg statistisk kraft.

DISKUSSION

Metoddiskussion

Sammanlagt användes tio studier i denna metaanalys, en siffra som kan tyckas vara i det minsta laget för att kunna besvara studiens frågeställningar. Det är dock inte nödvändigtvis antalet studier som är avgörande för kvalitén i en metaanalys, utan två studier kan vara tillräckligt såvida de kan slås samman på ett meningsfullt sätt och att deras enskilda resultat och metod är tillräckligt lika varandra (Andersson, 2003).

Efter vårt första urval hade vi totalt 52 studier baserat på titel, mesh-termer och abstract. Av dessa inkluderades 10 studier utifrån uppsatta inklusions- och exklusionskriterier. En anledning till att vi endast fick ihop 10 studier till vår metaanalys var att många studier (14 st) inte gör någon skillnad på typ av DM (dvs. likställer T1DM och T2DM), vilket givetvis försvårade möjligheten att genomföra denna typ av studie där syftet var att jämföra olika DM-typer med varandra.

En annan begränsning som haft en inverkan på det slutgiltiga urvalet är att flera studier (11 st) inte redovisar prevalens av HNS, utan istället presenterar medelvärden för testfrekvenser bland DM-deltagare och deltagare utan DM. Eftersom vi ämnade undersöka skillnader i prevalens, ledde detta till att dessa studier inte gick att använda trots att de passade in på övriga inklusionskriterier. Eftersom det ej gått att få tag på studiernas originaldata, har vi fått anpassa oss efter vad de författarna valt att redovisa.

Genom vår databassökning i PubMed lyckades vi utifrån uppsatta inklusions- och exklusionskriterier endast hitta två studier som undersökt T1DM, vilket var betydligt färre än önskat. Med tanke på detta hade det kunnat vara lämpligt att addera ytterligare en databas i vår sökprocess, då det eventuellt hade lett till ett större urval av studier.

Eftersom T1DM vanligtvis uppkommer i ung ålder, fokuserar en stor del av forskningen inom området på en åldersgrupp som sträcker sig från 1-18 år, vilket är en ytterligare anledning till

varför det varit svårt att få ihop ett tillräckligt antal studier som undersökt T1DM bland vuxna deltagare.

Ytterligare en begränsning som kan ha påverkat vårt resultat är att sex stycken studier föll bort på grund av att de ej gick att få tag på i fulltext. Detta kan ha inneburit en förlust av data som skulle kunnat påverka utgången av resultatet.

Vi satte upp relativt många inklusions- och exklusionskriterier, vilket leder till att blir svårare att hitta studier till metaanalysen. Hade vi inte varit lika snäva i våra kriterier hade vi således kunnat välja ut ett större antal studier. Detta hade emellertid kunnat försämra kvalitén på metaanalysen och eventuellt förvanskat resultaten, samt gjort jämförelsen mellan studierna mindre meningsfull.

Bland de 52 studier som fanns kvar efter det första urvalet var det en stor variation vad gäller definition av HNS. Definitionerna varierade från exempelvis 25 dB HL eller mer vid en frekvens till 25 dB HL eller mer uträknat över alla frekvenser. Skulle vi ha valt att inkludera alla dessa definitioner för HNS i metanalysen skulle resultatet bli missvisande, då testdeltagare potentiellt skulle kunnas klassas som hörselnedsatta i en studie, men som normalhörande i en annan. Det bästa hade därför varit att enbart inkludera studier med samma definition för HNS, föreslagningsvis i linje med WHO's definition som grundar sig på ett TMV4 större än 25 dB HL på det bättre örat. Detta var tyvärr inte möjligt då det enbart skulle varit tre studier kvar efter detta kriterie. På grund av detta var vi tvungna att även inkludera studier med andra definitioner. Vi valde att inkludera studier vars definition någorlunda gick att likställa med WHO's definition, vilket givetvis är en svaghet med vår studie och något läsaren bör ha i åtanke vid tolkning av resultatet.

Vi valde att endast inkludera publicerade artiklar, vilket är något som kan ställa till problem då artiklar som finner en effekt i större utsträckning blir publicerade jämfört med artiklar som inte finner någon effekt. Detta fenomen brukar populärt kallas för byrålädeproblemet eller *publikationsbias* (Andersson, 2003).

Två studier saknade egen kontrollgrupp bestående av icke-diabetiker vilket gjorde att vi för att kunna inkludera studierna, tvingades använda oss av ett externt referensmaterial (Davis, 1989;

Wilson et al., 1999). Det externa materialet vi valde att använda har inte kontrollerat för DM och således är det sannolikt diabetiker inkluderade i detta material. *The diabetic association* i Storbritannien estimerade att ungefär 4 % av den vuxna populationen i Storbritannien hade diagnostiserad DM 2009, vilket är en siffra som ökat de senaste decennierna. Då studierna av Wilson et al. (1999) och Davis (1989) har några år på nacken, är det sannolikt mindre än 4 % av deltagarna som är diabetiker i deras studier, vilket är en siffra vi väljer att se som försumbar. Ett problem som inte gick att undvika när vi använde referensmaterialet, var att definitionen för HNS skilde sig mellan referensmaterialet och de två studierna som saknade kontrollgrupp. Vi försökte då välja ett referensmaterial vars definition för HNS gick att någorlunda likställa med de två studiernas som saknade kontrollgrupp.

Resultatdiskussion

Sammanvägningen av studier som kollat på T2DM samt T1DM indikerar att det skulle vara mer sannolikt att drabbas av en HNS som diabetiker än som icke-diabetiker, vilket överensstämmer med resultat från tidigare forskning (Bainbridge et al., 2008; Çelik, Yalçın, Çelebi, & Öztürk, 1996; Cullen & Cinnamon, 1993; Kakarlapudi et al., 2003; Kurien, Thomas, & Bhanu, 1989; Oh et al., 2014).

När det kommer till skillnader i prevalens av hörselnedsättning bland diabetiker med T1DM- och T2DM indikerar resultatet att det skulle vara mer sannolikt att drabbas av en HNS som typ 1-diabetiker. Detta resultat bör tas med en viss försiktighet då de inkluderade studierna som undersöker T1DM har ett begränsat antal testdeltagare. Detta har lett till att trots att vi ser en skillnad i effekt mellan dessa två grupper av diabetiker så är osäkerheten hos det sammanvägda resultatet hos T1DM för stor för att kunna uttala sig kring huruvida det är en egentlig skillnad i effekt eller en slumpmässig skillnad i effekt. För att uttala sig med större säkerhet behövs mer forskning inom området, framförallt bland typ 1-diabetiker.

Utöver detta blir den sammanvägda effekten hos T2DM större när äldre deltagare exkluderas (dvs. studier där testdeltagarnas medelålder översteg 60), vilket skulle indikera att det är än mer sannolikt att drabbas av en HNS som medelålders typ 2-diabetiker än som medelålders icke-diabetiker. Detta har också kunnat påvisas av tidigare forskning (Austin et al., 2009; Uchida, Sugiura, Ando, Nakashima, & Shimokata, 2010; Vaughan, James, McDermott, Griest, & Fausti, 2006).

Utifrån vår studie kan vi inte dra några slutsatser kring konfiguration eller grad av HNS bland T1DM och T2DM. Viss tidigare forskning har beskrivit HNS hos diabetiker som större i diskanten (Bainbridge et al., 2008; Çelik et al., 1996; Cullen & Cinnamond, 1993; Kurien et al., 1989; Oh et al., 2014; Sunkum & Pingile, 2013), progressiv (Jorgensen & Buch, 1961), symmetrisk och bilateral (Cullen & Cinnamond, 1993; Jorgensen & Buch, 1961; Pessin et al., 2008). Alla dessa studier beskriver HNS med karakteristika som liknar presbyacusicus. Det är således intressant att den sammanvägda effekten bland T2DM blir större i vår analys när studier där testdeltagarnas medelålder översteg 60 exkluderades, vilket skulle kunna tolkas som att DM leder till en HNS som liknar en tidigt startad presbyacusicus jämfört med icke-diabetiker.

Vid tolkning av resultatet bör läsaren ha i åtanke att ett antal av studierna rekryterade sina testdeltagare via sjukhus (Bamanie & Al-Noury, 2011; Ferrer et al., 1991; Lerman-Garber et al., 2012; Shen & Hsieh, 2014). Detta gör att man kan förvänta sig att dessa studier generellt undersökt en sjukare population, vilket också stämmer med vårt resultat. Exempelvis är det enbart Shen & Hsieh som får ett beräknat OR under 3.0 av de inkluderade studierna som rekryterat från en sjukhuspopulation.

De inkluderade studierna varierar också i hur länge testdeltagarna haft sin diabetes, där den kortaste durationen är 6,7 år (Shen & Hsieh, 2014) och den längsta är 11 år (Lerman-Garber et al., 2012). Att jämföra diabetesduration och dra slutsatser kring huruvida den påverkar sannolikheten för HNS hos den nämnda gruppen skulle vara intressant att undersöka närmare. Det råder i dagsläget ingen konsensus kring huruvida duration av diabetes är en faktor som påverkar hörseln. En studie av Sunkum and Pingile (2013) har visat på att prevalensen av HNS var proportionerlig mot hur länge deltagare haft sin diabetes, där de individer som haft DM i många år i större utsträckning hade en hörselnedsättning jämfört med de som endast haft DM i ett fåtal år. Samtidigt finns det forskning som inte funnit något samband mellan duration av DM och HNS (Cullen & Cinnamond, 1993; Kurien et al., 1989). Det är inte orimligt att tänka sig att detta skulle spela in i relationen mellan T1DM och T2DM, då de i vuxen ålder med T1DM har haft sin diagnos betydligt längre än de med T2DM eftersom sjukdomen generellt sett debuterar vid yngre ålder.

Som tidigare nämnts har de inkluderade studierna varierat i sin definition av HNS, något som man bör ta hänsyn till vid tolkning av det sammanvägda resultatet (se tabell 7). Definitionerna har dels varierat vad gäller frekvenser man tittat på, och dels huruvida det gäller det bättre eller sämre örat. Det kan tyckas problematiskt att väga samman resultat från studier som definierar HNS på något olika sätt, men viktigt att komma ihåg är att definitionerna är den samma för både testgrupp och kontrollgrupp inom respektive studie (förutom två studier där referensmaterial använts), och således påverkas troligtvis inte deras relation nämnvärt.

Eftersom studierna utgått från olika öron (antingen det bättre eller sämre örat) vid sin definition av hörselnedsättning, kan man givetvis fundera kring hur detta kan ha påverkat resultatet. Forskning vi kommit i kontakt med indikerar att HNS skulle vara symmetrisk hos diabetiker (Cullen & Cinnamon, 1993; Jorgensen & Buch, 1961; Pessin et al., 2008), vilket skulle kunna innebära att studiernas skilda definitioner baserat på vilket öra man undersökt inte signifikant förändrat eller förvanskat resultaten.

Generell diskussion

Under studiens utformande och genomförande har vi av praktiska skäl tvingats fokusera och begränsa vår undersökning till prevalens av HNS hos diabetiker med T1DM och T2DM, samt icke-diabetiker. Det finns dock intressanta frågeställningar kvar som bör adresseras.

Framförallt så ger vår studie inga insikter i *varför* det skulle vara mer troligt att drabbas av en HNS som diabetiker samt *varför* typ 1-diabetiker eventuellt skulle löpa större risk att drabbas av en HNS jämfört med typ 2-diabetiker. Det skulle således vara intressant att undersöka huruvida sannolikheten att drabbas av en HNS som diabetiker ökar eller minskar beroende på hur väl man behandlar sin DM, hur länge man haft DM, samt om det är någon skillnad mellan individer som utvecklat komplikationer (exempelvis retinopati eller neuropati) och de som inte gjort det. Några studier (Kurien et al., 1989; Sunkum & Pingile, 2013) har kunnat visa på att kontroll av DM har en inverkan på hur mycket hörseln påverkas, det vill säga de individer som sköter sin DM löper mindre risk för att drabbas av en HNS jämfört med de som har missköter sin DM.

Alla studier vi inkluderat har använt sig av tonaudiometri som mätmetod för att utvärdera hörselförmågan hos deltagare. Denna mätmetod är idag det mest standardiserade testet när det

kommer till att mäta hörselns funktion, och ger generellt en god bild av en individs hörsel. Det är dock viktigt att veta vad tonaudiometri egentligen mäter, nämligen hörselsystemets känslighet för rena toner av varierande frekvens och intensitet, där låg känslighet leder till högre tonhörtrösklar. Det är viktigt att vara införstådd med att låg känslighet för rena toner av varierande frekvens inte nödvändigtvis behöver betyda att en individ upplever sig som hörselnedsatt.

Det är också intressant att ta reda på varför det skett så lite forskning på typ 1-diabetikers hörsel jämfört med typ 2-diabetikers hörsel. En anledning skulle kunna vara att det finns betydligt fler människor med T2DM än med T1DM (ca 10 % av alla diabetiker har T1DM). En annan anledning skulle kunna vara att det framförallt är fallen av T2DM som ökar, och har ökat runt om i världen under de senaste decennierna och av många ses som en av vår tids stora folksjukdomar.

Vårt resultat kommer inte förändra hörselvården som den ser ut idag, men förhoppningsvis kan studien bidra med att sprida en medvetenhet till såväl vårdpersonal som till diabetiker. I takt med att medellivslängden i världen ökar så kommer fler individer bli drabbade av en ålderrelaterad HNS. Samtidigt så ökar incidensen av DM, runt om i världen. Då våra resultat indikerar att diabetiker är mer sannolika att drabbas av en HNS jämfört med icke-diabetiker så innebär allt detta sammantaget att det kommer bli fler individer i behov av hörselvård.

SLUTSATS

Vår metaanalys indikerar att det skulle vara mer sannolikt att drabbas av en HNS som diabetiker än som icke-diabetiker. Resultatet indikerar också att det skulle vara mer sannolikt att drabbas av en HNS som typ 1-diabetiker än som typ 2-diabetiker, men antalet testdeltagare från T1DM gruppen är för lågt för att på ett meningsfullt sätt undersöka huruvida skillnaden mellan dessa grupper är statistiskt signifikant. Resultaten indikerar också att det skulle vara mer sannolikt att drabbas av en HNS som medelålders typ 2-diabetiker än som medelålders icke-diabetiker. För att kunna besvara vår frågeställning kring jämförelse av prevalens för hörselnedsättning mellan typ 1- och typ 2-diabetiker krävs mer forskning, inte minst bland typ 1-diabetiker i vuxen ålder.

REFERENSER

- Alvarsson, M., & Röhl, A.,(2007). *Diabetes*. Stockholm: Karolinska Institutet University Press.
- Andersson, G. (2003). *Metaanalys: metoder, tillämpningar och kontroverser*. Lund: Studentlitteratur.
- Austin, D. F., Konrad-Martin, D., Griest, S., McMillan, G. P., McDermott, D., & Fausti, S. (2009). Diabetes-related changes in hearing. *Laryngoscope*, *119*(9), 1788-1796. doi: 10.1002/lary.20570
- Bainbridge, K. E., Hoffman, H. J., & Cowie, C. C. (2008). Diabetes and hearing impairment in the United States: audiometric evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Ann Intern Med*, *149*(1), 1-10.
- Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2009). Introduction to Meta-Analysis (pp. 1-421).
- Çelik, O., Yalçın, ş., Çelebi, H., & Öztvrk, A. (1996). Hearing Loss in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Auris Nasus Larynx*, *23*(1), 127-132. doi: 10.1016/S0385-8146(96)80019-8
- Cheung, N., Mitchell, P., & Wong, T. Y. (2010). Diabetic retinopathy. *Lancet*, *376*(9735), 124-136. doi: 10.1016/s0140-6736(09)62124-3
- Cullen, J. R., & Cinnamon, M. J. (1993). Hearing loss in diabetics. *J Laryngol Otol*, *107*(3), 179-182. doi: 10.1017/S0022215100122571
- Davis, A. C. (1989). The prevalence of hearing impairment and reported hearing disability among adults in Great Britain. *Int J Epidemiol*, *18*(4), 911-917.
- Diabetes UK. (2010, 2010). Diabetes in the UK 2010: Key statistics on diabetes. from http://www.diabetes.org.uk/documents/reports/diabetes_in_the_uk_2010.pdf
- Fukushima, H., Cureoglu, S., Schachern, P. A., Paparella, M. M., Harada, T., & Oktay, M. F. (2006). Effects of type 2 diabetes mellitus on cochlear structure in humans. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *132*(9), 934-938. doi: 10.1001/archotol.132.9.934
- Gelfand, S. A. (2009). *Essentials of audiology*. New York: Thieme.
- Hardy, M. (1938). The length of the organ of Corti in man. *Am J Anat*, *63*:291-311.
- Jordao. (1857). Consideration sur un cas du diabetes. *Union Medicale du Paris*, *11*:446.
- Jorgensen, M. B., & Buch, N. H. (1961). Studies on inner-ear function and cranial nerves in diabetics. *Acta Otolaryngol*, *53*, 350-364.
- Kakarlapudi, V., Sawyer, R., & Staecker, H. (2003). The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*, *24*(3), 382-386.
- Kariya, S., Cureoglu, S., Fukushima, H., Morita, N., Baylan, M. Y., Maeda, Y., . . . Paparella, M. M. (2010). Comparing the cochlear spiral modiolar artery in type-1 and type-2 diabetes mellitus:a human temporal bone study. *Acta Med Okayama*, *64*(6), 375-383.
- Kurien, M., Thomas, K., & Bhanu, T. S. (1989). Hearing threshold in patients with diabetes mellitus. *J Laryngol Otol*, *103*(2), 164-168. doi: 10.1017/S0022215100108345
- Ma, F., Gomez-Marin, O., Lee, D. J., & Balkany, T. (1998). Diabetes and hearing impairment in Mexican American adults: a population-based study. *J Laryngol Otol*, *112*(9), 835-839.

- Mulder, H., & Hofvander, N. (2008). *Diabetes mellitus: ett metabolt perspektiv på en växande folksjukdom*. Lund: Studentlitteratur.
- Nationella Diabetesregistret. (2012, 2015-03-31). Nationella Diabetesregistret - Årsrapport 2012 års resultat. from https://www.ndr.nu/pdf/Arsrapport_NDR_2012.pdf
- Oh, I. H., Lee, J. H., Park, D. C., Kim, M., Chung, J. H., Kim, S. H., & Yeo, S. G. (2014). Hearing loss as a function of aging and diabetes mellitus: a cross sectional study. *PLoS One*, *9*(12), e116161. doi: 10.1371/journal.pone.0116161
- Parving, A., Elberling, C., Balle, V., Parbo, J., Dejgaard, A., & Parving, H. H. (1990). Hearing disorders in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Audiology*, *29*(3), 113-121.
- Pessin, A. B. B., Martins, R. H. G., de Paula Pimenta, W., Simões, A. C. P., Marsiglia, A., & Amaral, A. V. (2008). Auditory Evaluation in Patients with Type 1 Diabetes. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, *117*(5), 366-370.
- Roth, T. N., Hanebuth, D., & Probst, R. (2011). Prevalence of age-related hearing loss in Europe: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *268*(8), 1101-1107. doi: 10.1007/s00405-011-1597-8
- Sunkum, A. J. K., & Pingile, S. (2013). A clinical study of audiological profile in diabetes mellitus patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *270*(3), 875-879. doi: 10.1007/s00405-012-2063-y
- Tasaki, I., & Spyropoulos, C. S. (1959). Stria vascularis as source of endocochlear potential. *J Neurophysiol*, *22*(2), 149-155.
- Uchida, Y., Sugiura, S., Ando, F., Nakashima, T., & Shimokata, H. (2010). Diabetes reduces auditory sensitivity in middle-aged listeners more than in elderly listeners: A population-based study of age-related hearing loss. *Medical Science Monitor*, *16*(7), 63-68.
- Vaughan, N., James, K., McDermott, D., Griest, S., & Fausti, S. (2006). A 5-year prospective study of diabetes and hearing loss in a veteran population. *Otology and Neurotology*, *27*(1), 37-43. doi: 10.1097/01.mao.0000194812.69556.74
- Wilson, D. H., Walsh, P. G., Sanchez, L., Davis, A. C., Taylor, A. W., Tucker, G., & Meagher, I. (1999). The epidemiology of hearing impairment in an Australian adult population. *Int J Epidemiol*, *28*(2), 247-252.
- World Health Organization. (2015a, 2015-03). Deafness and hearing loss. from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>
- World Health Organization. (2015b, 2015-03-31). Diabetes. from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>

INKLUDERADE STUDIER

- Aladag, I., Eyibilen, A., Guven, M., Atis, O., & Erkorkmaz, U. (2009). Role of oxidative stress in hearing impairment in patients with type two diabetes mellitus. *J Laryngol Otol*, *123*(9), 957-963. doi: 10.1017/s0022215109004502
- Bamanie, A. H., & Al-Noury, K. I. (2011). Prevalence of hearing loss among Saudi type 2 diabetic patients. *Saudi Med J*, *32*(3), 271-274.
- Dalton, D. S., Cruickshanks, K. J., Klein, R., Klein, B. E., & Wiley, T. L. (1998). Association of NIDDM and hearing loss. *Diabetes Care*, *21*(9), 1540-1544.
- Ferrer, J. P., Biurrun, O., Lorente, J., Conget, J. I., de Espana, R., Esmatjes, E., & Gomis, R. (1991). Auditory function in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, *11*(1), 17-22.
- Lerman-Garber, I., Cuevas-Ramos, D., Valdes, S., Enriquez, L., Lobato, M., Osornio, M., . . . Gomez-Perez, F. J. (2012). Sensorineural hearing loss--a common finding in early-onset type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*, *18*(4), 549-557. doi: 10.4158/ep11389.or
- Mitchell, P., Gopinath, B., McMahon, C. M., Rochtchina, E., Wang, J. J., Boyages, S. C., & Leeder, S. R. (2009). Relationship of Type 2 diabetes to the prevalence, incidence and progression of age-related hearing loss. *Diabet Med*, *26*(5), 483-488. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02710.x
- Mozaffari, M., Tajik, A., Ariaei, N., Ali-Ehyaii, F., & Behnam, H. (2010). Diabetes mellitus and sensorineural hearing loss among non-elderly people. *East Mediterr Health J*, *16*(9), 947-952.
- Ozel, H. E., Ozkiris, M., Gencer, Z. K., & Saydam, L. (2014). Audiovestibular functions in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Otolaryngol*, *134*(1), 51-57. doi: 10.3109/00016489.2013.840925
- Sakuta, H., Suzuki, T., Yasuda, H., & Ito, T. (2007). Type 2 diabetes and hearing loss in personnel of the Self-Defense Forces. *Diabetes Res Clin Pract*, *75*(2), 229-234. doi: 10.1016/j.diabres.2006.06.029
- Shen, F. C., & Hsieh, C. J. (2014). Severity of hearing impairment is positively associated with urine albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*, *5*(6), 743-747. doi: 10.1111/jdi.12196