

Metabolik Sendrom ve İşitme Kaybı Arasında İlişki: Literatür Eşliğinde

Relationship Metabolic Syndrome and Hearing Loss: Review of Literature

^{id} Mehtap TINAZLI^a, ^{id} Remzi TINAZLI^b

^aYakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Lefkoşa, KKTC

^bYakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Lefkoşa, KKTC

ÖZET Metabolik sendrom (Met S); etiopatogenezi tam olarak bilinmemesi de, insülin direnci zemininde gelişen abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir risk faktörleri topluluğudur. Tip 2 DM ve aterosklerotik hastalıkların en önemli ve en sık görülen nedenleri arasında yer alır. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde sedanter yaşamın artması, beslenme alışkanlıklarındaki yanlış seçimler nedeniyle obezite sıklığı giderek artmakta, dolayısıyla metabolik sendrom insidansı da yükselmektedir. Kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonlar yanısıra işitme ile ilgili problemler de dahil olmak üzere multisistemik sorunlara yolaçabilen hayati bir bozukluktur. Tedavi yaklaşımları öncelikle yaşam tarzı değişikliği ile kilo vermenin sağlanması, kan basıncının regüle edilmesi, düzenli egzersiz, dislipidemi ve açlık kan şekereye yönelik beslenme önerileri, bu değişiklikler yeterli gelmezse farmakolojik tedavi seçeneklerini içermektedir. İşitme kaybı genetik sebepler yanısıra yaşlanma, gürültü maruziyeti, enfeksiyonlar gibi çeşitli çevresel faktörlere bağlı gelişebilen bir sağlık sorunudur. İşitme kaybı günlük yaşam kalitesini, psikososyal hayatı olumsuz yönde direkt etkileyen sık ve önemli bir problemdir. Literatürde genel popülasyonda yaygın ve kronik olan bu sorunun metabolik sendromla direkt ilişkili olabileceğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Bu derlemede metabolik sendromla işitme kaybı arasında ilişki literatür eşliğinde incelenecek ve risk faktörlerini hedefleyen tedavi yaklaşımlarından bahsedilecektir.

ABSTRACT Metabolic syndrome (Met S); although its etiopathogenesis is not fully known, it is a collection of risk factors that combine insulin resistance with abdominal obesity, glucose intolerance or diabetes mellitus (DM), dyslipidemia and hypertension (HT). It is among the most important and most common causes of atherosclerotic diseases and Type 2 DM. The incidence of obesity is increasing in developing and developed countries due to the increase in sedentary life and wrong choices in feeding habits, thus increasing the incidence of metabolic syndrome. Cardiovascular, metabolic and hepatic complications, as well as a life problem that may cause a multisystem disorders, including problems related to hearing. Treatment approaches include weight gain through lifestyle change, regulation of blood pressure, regular exercise, nutrition recommendations for dyslipidemia and fasting blood sugar, and pharmacological treatment options if these changes do not suffice. Hearing loss is a health problem that may develop due to various environmental factors such as aging, noise exposure, infections as well as genetic causes. Hearing loss is the quality of life, psychosocial life directly affects negatively and is often a major problem. There are some studies in the literature showing that this common and chronic problem may be directly related to metabolic syndrome in the general population. In this review, the relationship between metabolic syndrome and hearing loss will be examined in the light of literature and treatment approaches targeting risk factors will be discussed

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom; işitme kaybı; risk faktörleri; tedavi

Keywords: Metabolic syndrome; hearing loss; risk factors; therapy

Metabolik sendrom (MetS), temelinde insülin direncinin rol aldığı düşünülen, Tip 2 diyabetes mellitus DM ve koroner arter hastalığı (KAH) gelişimine neden olabilen risk faktörlerinin bir arada olduğu bir durumdur.¹ MetS ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü

ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır.² Bu sendrom; obezite, hipertansiyon (HT), bozulmuş glukoz toleransı, trigliserid (TG) yüksekliği ve yüksek yoğunluklu lipoprotein [high density lipoprotein (HDL)] düşüklüğü bileşenlerini içerir ve tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır.³

Correspondence: Mehtap TINAZLI

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Lefkoşa, KKTC/TRNC

E-mail: mehtap.canbaz@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

Received: 22 Nov 2019 **Received in revised form:** 04 Feb 2020 **Accepted:** 15 Feb 2020 **Available online:** 19 Feb 2020

2458-8733 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Gelişmekte olan pek çok ülkede özellikle son üç dekattır sanayileşme, aşırı kalorili beslenme, yetersiz fiziksel aktivite, sedanter yaşam tarzının benimsenmesi nedeni ile MetS insidansı ve buna bağlı iskemik kalp hastalığı sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir.⁴ MetS, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Uluslararası Diyabet Federasyonu [International Diabetes Federation (IDF)] ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli [National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP-ATP)] III dâhil olmak üzere farklı kuruluşlar tarafından tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, tüm bu kuruluşlar tarafından MetS tanısı için düşünülen değişkenler, kan basıncı, plazma TG düzeyi, HDL kolesterol düzeyi, plazma glukoz düzeyi ve bel çevresidir.⁵ MetS prevalansı, dünya genelinde yaş, cinsiyet ve etnik köken gibi demografik faktörler tarafından geniş ölçüde değişen bir oranda artmaktadır. Batı ülkelerinde MetS'de son on yılda görülen önemli artış, çok ciddi bir halk sağlığı sorunu olmuştur.^{6,7}

İşitme kaybı; iletişimi ve sosyal yaşamı olumsuz etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. Bu iletişim sorunları ise çalışma hayatında üretimi ve kognitif ve emosyonel durumları negatif etkiler.⁸ Günümüzde ortalama insan ömür süresinin artması, şehir hayatının getirdiği gürültülü ortamlara maruz kalma sıklığının artması, kulaklık kullanımının artması ile işitme kaybı prevalansında kaçınılmaz olarak ciddi bir artış görülmektedir.^{9,10} Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri ve yaşlanma ile işitme kaybı arasında ilişki vardır.⁹

Çevresel faktörler de araştırılmıştır. Gürültüye bağlı işitme kaybı, sensörinöral bilateral ve simetrik geri dönüşümsüz olup 5-20 yıl içinde yavaş yavaş gelişir.^{11,12}

Ani gürültülere maruz kalma daha zararlı olmasına rağmen bu durumdaki kişilerin öyküsünde uzun süreli sabit gürültüye maruz kalma 3-6 kHz'de "notch" konfigürasyonu mevcuttur. Dünya genelinde 600 milyon işçi, Amerikan popülasyonunun %10'u ve Avrupa işçilerinin %20'si iş yerinde zararlı gürültülere maruz kalmaktadır.^{13,14} İşitme kaybının altında yatan patofizyolojik nedenler çok komplikedir. İnflamatuar süreçler, sistemik hastalıklar, genetik faktörler ve oksidatif stres gibi çok çeşitli risk faktörleri suçlanmaktadır.^{10,14,15} Diyabet ve kardiyovasküler

hastalık gibi inflamatuvar hastalıklar ile işitme kaybı arasındaki ilişki gösterilmiştir.^{10,16}

Çevresel faktörlere ek olarak çeşitli tıbbi nedenler de işitmeyi etkilemektedir. MetS'in bazı komponentleri sensörinöral işitme kaybı ile ilişkili olarak risk faktörüdür. Bu faktörler HT, hiperlipidemi ve düşük HDL düzeyidir. Hiperlipideminin, kokleanın morfolojisini ve fonksiyonunu bozduğu düşünülmektedir.^{10,15} Ayrıca bilinmektedir ki; MetS varlığı kardiyovasküler olaylar ve Tip 2 DM gelişme riskini artırır.^{16,17} İlginç olarak yüksek frekans sensörinöral işitme kaybı ile DM arasında ilişki vardır.^{18,19} MetS; HT, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı, santral obezite ve düşük HDL komponentlerinden oluşur. Bu durum kardiyovasküler hastalık, KAH ve DM oluşum risklerinde artış ve mortalitenin her türlü nedeni ile ilişkilidir.^{10,16-20}

Bugüne kadar işitme kaybı ile MetS arasında doğrudan bir ilişkiyi araştıran çok az çalışma yapılmıştır: Zhao ve ark., 165 vaka ile yaptıkları çalışmada, MetS bileşenlerinden TG yüksekliği ile yaşa bağlı işitme kaybı arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Ek olarak, MetS bileşenlerinin tüm kombinasyonları arasında, TG ve HDL kolesterol kombinasyonu, TG ve kan şekeri kombinasyonu, TG ve kan basıncı kombinasyonu yaş ilişkili işitme kaybı ile korele bulunmuştur.¹⁵ Kore'de yapılan bir başka çalışmada, 16.799 (19 yaş, 7.170 erkek ve 9.629 kadın) kişi dâhil edilmiştir. Veriler, Beşinci Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme Sınavı Anketi'nden (2010-2012) alınmış olup, MetS'li olguların %47'sinde işitme bozukluğu bildirilmiştir. Ayrıca açlık plazma glukoz artışı bağımsız olarak işitme kaybı ile ilişkili bulunmuştur.¹³ 2017 yılında yayımlanan ve 11.114 profesyonel sürücünün dâhil edildiği diğer bir çalışma sonuçlarına göre ise MetS komponentlerinden obezite, HT, hipertrigliseridemi, açlık glukoz düzeyi yüksekliği ve bel çevresi ile sensörinöral işitme kaybı arasında anlamlı ilişki mevcuttur.⁸

Yine bir başka literatür verisine göre Tip 2 DM'nin işitmeyi etkileyebilecek mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Diyabetin süresi ve zayıf glisemik kontrol, yaşa göre ayarlandıktan sonra sensörinöral işitme kaybı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^{11,21}

Çin’de 2019 yılında ani gelişen sensörinöral işitme kaybı nedeni ile tedavi edilen 212 hasta retrospektif incelenmiş, MetS saptanan grupta beden kitle indeksi (BKİ), TG düzeyi, bozulmuş açlık şekeri, sistolik kan basıncı MetS olmayan gruba göre daha yüksek, HDL ise daha düşük bulunmuş; sonuç olarak MetS grubunda işitme parametreleri ve prognoz daha kötü saptanmıştır.²² Yine aynı yıl Acta Oto-Laryngologica dergisinde yayımlanan bir çalışmaya göre, 28.866 bireyin metabolik parametreleri ve odiyometreleri incelenmiş; BMI, HT, DM, dislipidemi açısından MetS’li hastalarda işitme bozuklukları daha çok saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. MetS kriterlerinden 4 ve 5 bileşeni olan hastalarda işitme kaybı anlamlı yüksek belirlenmiştir.²³ MetS ile ani işitme kaybı ilişkisini araştıran bir başka makalede, MetS kriterlerinin her birinin ani işitme kaybının patofizyolojik özellikleri ile ilişkili olduğu, en az 3 MetS kriteri varlığının sensörinöral ani işitme kaybı prognozunu etkilediği iddia edilmiştir.²⁴

Literatürde en güncel araştırma ise MetS komponentleri ve ani işitme kaybı ilişkisine bakılan vaka-kontrol çalışmasıdır. Ocak 2018-Temmuz 2019 arasında 81 sensörinöral işitme kaybı olan hasta ve 243 kontrol hastası prospektif alınmış, MetS komponentlerinden HDL kolesterol ile ani işitme kaybı başlaması arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Kontrol grubunun %11,1’i, işitme kaybı olanların ise %14,8 MetS’li olup, HDL kolesterol düşüklüğü, TG yüksekliği ve HT belirgin olarak ani sensörinöral işitme kaybı daha yüksek saptanmıştır. Sonuçta TG yüksekliği ile HDL kolesterol düşüklüğünün, ani işitme kaybının patogeneğinde önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür.²⁵

Tedavide ilk basamak; yaşam tarzı değişiklikleri ve bu öğretilirken kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları artıracığı kesin olan sigara ve alkol kullanmalarının da kesilmesi gerektiği mutlaka vurgulanmalıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri yetersiz ise farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Hiperlipidemi açısından ilk hedef düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] kolesterolü düşürmektir. Bu amaçla statinler kullanılır.²⁶ TG yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü için ise tedavide fibratlar başlanabilir.²⁷ İnsülin direncine yönelik metformin ve tiazolidindionların olumlu etkileri vardır. Fakat tiazolidindionlar kilo artışına yol açabildikleri için MetS’de

kullanılmaları pek mümkün görünmemektedir. Bu nedenle insülin direnci için metformin uygun olabilir. Endojen kanabinoid reseptörlerine yönelik olan rimonabant ile yapılan çalışmalarda kilo kaybı ve metabolik parametrelerde düzelme olduğu görülmüştür.²⁸ Ancak psikiyatrik yan etkileri nedeni ile bu ilaç klinik kullanımdan geri çekilmiştir. MetS’li hastalarda kan basıncı tedavi edilirken seçilecek ilacın metabolik parametrelere de etkileri göz önüne alınmalıdır. Antihipertansif tedavi kan basıncını kontrol ederken hedef organ hasarına engel olabilmesi, metabolik parametreleri olumlu etkilemesi veya en azından olumsuz etkilememesi beklenir. Riskli hastalarda aterosklerotik komplikasyonları önlemek amacıyla düşük doz, günlük 75-100 mg aspirin önerilir.

İşitme kaybı ile ilgili tedavi yaklaşımlarına gelince olursa; altta yatan etiyolojik sebep MetS ise tüm bileşenlerinin ayrı ayrı ele alınıp, spesifik tedavileri planlanmalı ve düzenli takip ve tedavisi sürdürülmelidir. İşitme cihazları ile yapılan konvansiyonel tedavilerin yanı sıra kök hücre ile tedavi yöntemi de yeni ve farklı bir alternatif gibi görünmektedir.²⁹

Sonuç olarak; işitme kaybının giderilmesi ya da hiç olmazsa azaltılabilemesi için MetS parametrelerinin öncelikli düzeltilmesi en önemli tedavi stratejisi olmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mehtap Tınazlı, Remzi Tınazlı; **Tasarım:** Mehtap Tınazlı; **Denetleme/Danışmanlık:** Remzi Tınazlı; **Kaynak Taraması:** Mehtap Tınazlı, Remzi Tınazlı; **Makalenin Yazımı:** Mehtap Tınazlı; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Remzi Tınazlı.

KAYNAKLAR

1. Yasir HE, Tahir OA, Leena BM, Imam SN. Metabolic syndrome and its association with obesity and lifestyle factors in Sudanese population. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(3):128-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu. *Metabolik Sendrom Kılavuzu*. 2009.
3. Ebrahimi H, Emamian MH, Shariati M, Hashemi H, Fotouhi A. Metabolic syndrome and its risk factors among middle aged population of Iran, a population based study. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(1):19-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Tabatabaie AM, Shafiekhani M, Nasihatkon AS, Rastani IM, Tabatabaie M, Barzoo AR, et al. Prevalence of metabolic syndrome in adult population in Shiraz, southern Iran. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2015;9(3):S153-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DSJ, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108(4):414-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Aghazadeh-Attari J, Mansorian B, Aghazadeh-Attari MM, Ahmadzadeh J, Mohebbi I. Association between metabolic syndrome and sensorineural hearing loss: a cross-sectional study of 11,114 participants. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:459-65. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Kang SH, Jung DJ, Cho KH, Park JW, Lee KY, Do JY. Association between sarcopenia and hearing thresholds in postmenopausal women. *Int J Med Sci*. 2017;14(5):470-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
10. Sun YS, Fang WH, Kao TW, Yang HF, Peng TC, Wu LW, et al. Components of metabolic syndrome as risk factors for hearing threshold shifts. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134388. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Cherian KE, Kapoor N, Mathews SS, Paul TV. Endocrine glands and hearing: auditory manifestations of various endocrine and metabolic conditions. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(3):464-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Lee Y, Park M. Relationships among factors relevant to abdominal fat and age-related hearing loss. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2017;10(4):309-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Lee HY, Choi YJ, Choi HJ, Choi MS, Chang DS, Kim AY, et al. Metabolic syndrome is not an independent risk factor for hearing impairment. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(8):816-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Kang SH, Jung DJ, Cho KH, Park JW, Lee KY, Do JY. Association between HbA1c level and hearing impairment in a nondiabetic adult population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(2):129-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Zhao J, Zhang M, Li Y, Zhang J, Wang N, Yang X. [Association between metabolic syndrome and its components with presbycusis]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2015;44(4):538-42, 548. [[PubMed](#)]
16. Chien CY, Tai SY, Wang LF, Hsi E, Chang NC, Wu MT, et al. Metabolic syndrome increases the risk of sudden sensorineural hearing loss in Taiwan: a case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;153(1):105-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Kim TS, Park SW, Kim DY, Kim EB, Chung JW, So HS. Visceral adipose tissue is significantly associated with hearing thresholds in adult women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(3):368-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Masindova I, Varga L, Stanik J, Valentinova L, Profant M, Klimes I, et al. Molecular and hereditary mechanisms of sensorineural hearing loss with focus on selected endocrinopathies. *Endocr Regul*. 2012;46(3):167-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Carpinelli MR, Wise AK, Burt RA. Vitamin D-deficient diet rescues hearing loss in Klotho mice. *Hear Res*. 2011;275(1-2):105-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Kucur C, Kucur SK, Gozukara I, Seven A, Yuksel KB, Keskin N, et al. Extended high frequency audiometry in polycystic ovary syndrome. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:482689. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Mitchell P, Gopinath B, McMahon CM, Rochtchina E, Wang JJ, Boyages SC, et al. Relationship of type 2 diabetes to the prevalence, incidence and progression of age-related hearing loss. *Diabet Med*. 2009;26(5):483-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Shi DZ, Zou SC, Ai WB. [Clinical characteristics and prognostic analysis of sudden sensorineural hearing loss with metabolic syndrome]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019;33(1):63-6. [[PubMed](#)]
23. Shim HS, Shin HJ, Kim MG, Kim JS, Jung SY, Kim SH, et al. Metabolic syndrome is associated with hearing disturbance. *Acta Otolaryngol*. 2019;139(1):42-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Jung SY, Shim HS, Hah YM, Kim SH, Yeo SG. Association of metabolic syndrome with sudden sensorineural hearing loss. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(4):308-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Jalali MM, Nasimidoust Azgomi M. Metabolic syndrome components and sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(4):1023-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Jr HBB, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. *N Engl J Med*. 1999;341(6):410-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(7):761-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Kepekçi AH, Köker Y. [Results of the survey carried out with ENT specialists and residents regarding stem cell transplantation and its use in sensorineural hearing loss]. *J Contemp Med*. 2018;8(4):339-44.