

## Διαταραχές ούρησης σε διαβητικούς ασθενείς: νεότερα δεδομένα στη διαγνωστική προσέγγιση και θεραπεία

Γ.Α. Γιαγλής<sup>1,3</sup>

Ε. Κωνσταντινίδου<sup>2,3</sup>

Α. Αποστολίδης<sup>2,3</sup>

### Περίληψη

Οι διαταραχές ούρησης αποτελούν μια συχνή επιπλοκή στους διαβητικούς ασθενείς, αν και είναι δύσκολη η ακριβής εκτίμηση του επιπολασμού τους. Στο παρόν άρθρο γίνεται ανασκόπηση των παθογενετικών μηχανισμών, που προτείνονται για την εξήγησή τους, σύνοψη των σχετικών επιδημιολογικών δεδομένων και περιγραφή των διαθέσιμων διαγνωστικών μεθόδων. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στα πιο πρόσφατα δεδομένα που αφορούν τα επιμέρους στοιχεία του ουροδυναμικού ελέγχου και της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης των διαταραχών αυτών. Τέλος, παρουσιάζονται οι νεότερες εξελίξεις που αφορούν στην αντιμετώπισή τους και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τη φυσικοθεραπεία πυελικού εδάφους, τις πρακτικές ούρησης και τις προοπτικές γονιδιακής θεραπείας.

### Εισαγωγή

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ο μηχανισμός της ούρησης εξαρτάται από τον ακέραιο νευρικό έλεγχο της κυστεοουρηθρικής μονάδας, την επαρκή συσταλτικότητα του εξωστήρα και μια ανατομικά και λειτουργικά ακέραια ουρηθρική δίοδο.

Στον νευρικό έλεγχο του ουροποιητικού συστήματος συμμετέχουν υπεριοερά και ιερά αντανακλαστικά τόξα τα οποία βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο εγκεφαλικών κέντρων<sup>1,2</sup> και εξυπηρετούνται περιφερικά από 3 κατηγορίες νεύρων:

α) τα παρασυμπαθητικά (πυελικά) νεύρα, προερχόμενα από το I<sub>2</sub>-I<sub>4</sub> τμήμα του νωτιαίου μυελού (N.M.), που είναι φορείς των κύριων απαγωγών κινητικών ερεθισμάτων προς την κύστη (κύριος νευροδιαβιβαστής η ακετυλοχολίνη), αλλά και αισθητικών (προσαγωγών) ερεθισμάτων από υποδοχείς του τοιχώματος της κύστης προς τον N.M.

β) τα θωρακο-οσφυϊκά συμπαθητικά νεύρα (υπογάστρια νεύρα και συμπαθητική άλυσος), με κύριο νευροδιαβιβαστή τη νορεπινεφρίνη, που φέρουν τα απαγωγά ερεθίσματα προς τον λείο μυ της ουρήθρας και τον αυχένα της κύστης, ενώ ασκούν ανασταλτική δράση στον εξωστήρα μυ της κύστης και μεικτή ανασταλτική και ερεθιστική δράση στα τοιχωματικά παρασυμπαθητικά γάγγλια της κύστης, και

γ) τα ιερά σωματικά (αιδοϊκά) νεύρα, που είναι φορείς απα-

<sup>1</sup> Β' Νευρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,

<sup>2</sup> Β' Ουρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Παπαγεωργίου και

<sup>3</sup> Κέντρο Έρευνας Εγκράτειας και Παθήσεων Πυελικού Εδάφους (ΚΕΠΠΕ)

γωγών ερεθισμάτων από το πρόσθιο κέρασ του I<sub>2</sub>-I<sub>4</sub> τμήματος του N.M. προς τον έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας. Παράλληλα, κλάδοι του αιδοϊκού και άλλων ιερών σωματικών νεύρων μεταφέρουν απαγωγά ερεθίσματα στους μυς του πυελικού εδάφους αλλά και αισθητικά ερεθίσματα από τους μυς αυτών και από την ουρήθρα.

Ο έλεγχος των αντανακλαστικών τόξων βασίζεται σε έναν απλό μηχανισμό-διακόπτη που διατηρεί μια αμφίδρομη σχέση ισορροπίας μεταξύ της κύστης και της ουρήθρας. Έτσι, κατά την πλήρωση της κύστης το παρασυμπαθητικό απαγωγό σύστημα παραμένει υπό αναστολή και η αποθήκευση ούρων διευκολύνεται από το συμπαθητικό που αναστέλλει τη δραστηριότητα του εξωστήρα και διατηρεί σε σύσπαση τον λείο μυ της ουρήθρας και του ανχένα της κύστης. Παράλληλα, αυξημένη δραστηριότητα του έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας, η οποία οφείλεται σε απαγωγά ερεθίσματα μέσω του αιδοϊκού νεύρου, συμβάλλει στη διατήρηση της εγκράτειας. Κατά τη φάση ούρησης, αυξημένα αισθητικά ερεθίσματα από υποδοχείς τάσης του κυστικού τοιχώματος αναστρέφουν το προηγούμενο κύκλωμα ελέγχου και οδηγούν σε παρασυμπαθητική εκροή προς το τοίχωμα της κύστης και αναστολή των προαναφερθέντων συμπαθητικών και σωματικών τόξων. Επιπλέον, η ούρηση διευκολύνεται από δευτερογενή αντανακλαστικά τόξα, που ενεργοποιούνται από τη ροή ούρων μέσα στην ουρήθρα<sup>1,2</sup>.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (Σ/Δ) είναι μια από τις συχνότερες παθήσεις που μπορεί να προσβάλει το προσαγωγό κυρίως σκέλος των αντανακλαστικών τόξων οδηγώντας σε μια αισθητικού τύπου νευρογενή κύστη<sup>3</sup>. Ο όρος Διαβητική Κυστεοπάθεια χρησιμοποιείται γενικά για να περιγράψει την προσβολή του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος από τον σακχαρώδη διαβήτη. Οι περισσότεροι ερευνητές τη χαρακτηρίζουν ως εκδήλωση της διαβητικής νευροπάθειας του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ), ωστόσο κάποιοι θεωρούν ότι συναποτελεί εκδήλωση και μιας περιφερικής σωματικής νευροπάθειας. Στην κλασική περιγραφή της η Διαβητική Κυστεοπάθεια χαρακτηρίζεται από απώλεια της αίσθησης πλήρωσης της ουροδόχου κύστης, αυξανόμενη χωρητικότητα της κύστης και αυξημένο υπόλειμμα ούρων μετά το πέρας της ούρησης, χωρίς σημεία απόφραξης της εξόδου της ουροδόχου κύστης ή διαταραχές των κινητικών νευρώνων προς την κύστη<sup>4</sup>.

## Παθολογία

Η νευροπάθεια του ΑΝΣ στον Σ/Δ οδηγεί σε εκφύλιση των νευραξόνων, απομυελινοποίηση και απώλεια νευρικών ινών<sup>5,6</sup>. Έχει προταθεί ότι η υπεργλυκαιμία παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των νευρογενών επιπλοκών. Η ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος μειώνει τις μακροπρόθεσμες νευρολογικές και μικροαγγειακές επιπλοκές του Σ/Δ<sup>7</sup>. Η ακριβής συσχέτιση του γλυκαιμικού ελέγχου και της διάρκειας της πάθησης με τη διαβητική κυστεοπάθεια δεν είναι γνωστή. Έχει ενοχοποιηθεί η αυξημένη δραστηριότητα του κυκλώματος πολυόλης, όπου αυξημένες συγκεντρώσεις φρουκτόζης και σορβιτόλης προκαλούν νευρωνική βλάβη<sup>8,9</sup>. Έχει ακόμα προταθεί ότι η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα επηρεάζει τον ρυθμό επέλασης του γήρατος και ότι ο Σ/Δ αποτελεί ένα σύνδρομο πρόωρης γήρανσης<sup>8</sup>.

Άλλοι πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη διαβητικής νευροπάθειας περιλαμβάνουν διαταραχές ανοσολογικών μηχανισμών, ανεπάρκεια του μικροαγγειακού συστήματος, ανεπάρκεια νευροτροφικών παραγόντων και μειωμένη έκφραση της λαμινίνης, μιας γλυκοπρωτεΐνης που παίζει σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση νευρικών ινών<sup>10</sup>. Τέλος, η διαβητική νευροπάθεια ΑΝΣ μπορεί να σχετίζεται και με την μείωση της συνήθους νυκτερινής πτώσης της αρτηριακής πίεσης, μια διαταραχή κατά την οποία ο φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός του συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος εξασθενεί<sup>11</sup>.

Αυξανόμενος αριθμός μελετών δείχνει ότι μεταβολές στην έκφραση και περιεκτικότητα της κύστης στις 3 ισομορφές της συνθετάσης του αζώτου (NOS) σχετίζονται με την ανάπτυξη κυστικής δυσλειτουργίας<sup>12-14</sup>. Αύξηση των θέσεων δέσμευσης της NOS βρέθηκε στον εξωστήρα μυ, στον ανχένα της κύστης και στην ουρήθρα των διαβητικών ζώων σε σύγκριση με τα μη διαβητικά. Ωστόσο, παρατηρήθηκε και μειωμένη ικανότητα χάλασης των λείων μυϊκών ινών της ουρήθρας μετά από ερεθισμό των μη αδρενεργικών-μη χολινεργικών νεύρων. Καθώς ο ακριβής ρόλος του NO στη λειτουργία του εξωστήρα μυ δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι μεταβολές στην οδό του NO μπορεί να σχετίζονται με διαταραχές της αίσθησης πλήρωσης της ουροδόχου κύστης ή, αντίθετα, με την υπερλειτουργία του εξωστήρα και τις διαταραχές του μηχανισμού κένωσης της κύστης, που παρατηρούνται σε ορισμένους διαβητικούς ασθενείς<sup>14</sup>. Επιπλέον, η δράση

του NO φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά σε συνθήκες οξειδωτικού στρες<sup>15</sup>. Σε μοντέλα διαβητικών ζώων μεταβολές στην παραγωγή και δράση του NO αποτελούν πρῶμα ευρήματα στη διαβητική κυστεοπάθεια και μηχανισμοί που οδηγούν σε αυξημένο οξειδωτικό στρες προηγούνται χρονικά της εμφάνισης μορφολογικών μεταβολών της κύστης σε μικροσκοπικό επίπεδο<sup>16</sup>.

Ο νευροτροφικός αυξητικός παράγοντας (nerve growth factor – NGF) είναι απαραίτητος για τη φυσιολογική λειτουργία των ώριμων αισθητικών και συμπαθητικών νευρώνων και για την επιβίωσή τους κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης<sup>17,18</sup> και σε συνθήκες στρες<sup>19,20</sup>. Ευρήματα από μελέτες σε διαβητικά μοντέλα ζώων συνηγορούν στο ότι για την ανάπτυξη της διαβητικής κυστεοπάθειας παίζουν ρόλο η μειωμένη παραγωγή NGF στην ουροδόχο κύστη ή/και η μειωμένη μεταφορά αυτού στα αισθητικά ραχιαία γάγγλια<sup>21,22</sup>.

Ένα από τα πιο εντυπωσιακά ευρήματα στη διαβητική κυστεοπάθεια είναι η αύξηση της κυστικής μάζας. Αυτή έχει αποδοθεί σε εναπόθεση συνδετικού ιστού, σε διάμεσο οίδημα και υπερτροφία ή/και υπερπλασία του λείου μυ της κύστης<sup>23</sup>. Για την υπερπλασία αυτή έχει ενοχοποιηθεί παθολογικός κυτταρικός πολλαπλασιασμός, που πιθανώς σχετίζεται με αυξημένη τοπική ή/και συστηματική παραγωγή ενδοθελίνης-1 (ET-1), ενός ισχυρού αγγειοσυσπαστικού παράγοντα με μιτωτικές ιδιότητες<sup>24</sup>. Σε συμφωνία με τα ευρήματα αυτά, τα επίπεδα ET-1 πλάσματος βρέθηκαν αυξημένα σε διαβητικούς ασθενείς<sup>25</sup>. Επιπλέον, αύξηση των υποδοχέων ET-1 βρέθηκαν στον διαβητικό εξωστήρα μυ και στον αυχένα της ουροδόχου κύστης<sup>26</sup>.

Ωστόσο, σε διαβητικά ζώα και το ουροθήλιο της κύστης παρουσιάζει σημαντική υπερπλασία που αυξάνει με χρονοεξαρτώμενο ρυθμό. Η ποσότητα ενδογενών προσταγλανδινών E2 και F2a στο ουροθήλιο ήταν μεγαλύτερη από την αντίστοιχη σε μη διαβητικά ζώα. Ωστόσο, τα επίπεδα της F2a ανά μονάδα βάρους του ιστού ήταν ελαττωμένα σε σύγκριση με αυτά των μη διαβητικών ζώων<sup>27</sup>.

Επιπλέον, παράγοντες όπως το ATP και η βραδυκινίνη προκάλεσαν σημαντικότερη αύξηση στην απελευθέρωση και των δύο προσταγλανδινών από το ουροθήλιο των διαβητικών ζώων κάτω από βασικές συνθήκες<sup>28</sup>. Οι προσταγλανδίνες με τη σειρά τους μπορούν να ενεργοποιήσουν τα αισθητικά νεύρα και να ευαισθητοποιήσουν τον λείο μυ της κύστης σε ερεθίσματα που προκαλούν σύσπαση. Τα ευρήματα αυτά μπορούν να εξηγήσουν

την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα που παρατηρείται σε ορισμένους διαβητικούς.

Το ουροθήλιο μπορεί επίσης να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ουρολοιμώξεων στους διαβητικούς ασθενείς, καθώς βρέθηκε ότι τα τύπου I κροσσωτά στελέχη της *Escherichia Coli* προσκολλώνται 2 φορές ισχυρότερα στα κύτταρα του ουροθηλίου των διαβητικών ζώων σε σύγκριση με τα μη διαβητικά ζώα<sup>29</sup>. Οι υποδοχείς για τους τύπου I κροσσούς είναι γλυκοπρωτείνες και έχει προταθεί ότι οι διαβητικές κύστες παρουσιάζουν διαφορετική γλυκοζυλίωση των υποδοχέων αυτών, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη προσκολλητική ικανότητα.

Αύξηση τόσο του mRNA όσο και της βιοσύνθεσης των μουςκαρινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης τύπου M2 και M3 βρέθηκε στην κύστη διαβητικών μοντέλων ζώων<sup>30,31</sup>. Τα ευρήματα αυτά αποτελούν μια ακόμα πιθανή εξήγηση για την εμφάνιση υπερλειτουργίας του εξωστήρα σε ορισμένους διαβητικούς ασθενείς.

## Επιδημιολογία

Η ακριβής επίπτωση και ο επιπολασμός της διαβητικής κυστεοπάθειας είναι δύσκολο να καθοριστούν λόγω της ύπουλης έναρξης, των διαφορετικών συμπτωμάτων και των διαφορών στον ορισμό της δυσλειτουργίας της κύστης.

Πρώτος ο Frimodt-Moller<sup>4,32</sup> δημοσίευσε χαρακτηριστικά της κυστικής δυσλειτουργίας σε ένα δείγμα 124 μη επιλεγμένων ασθενών, όπου η διαβητική κυστεοπάθεια ορίστηκε ως απώλεια της αισθητικότητας, ανιχνεύσιμη από τον αυξημένο ουδό αντίληψης ηλεκτρικού ερεθίσματος στην κύστη. Το 38% των ασθενών είχε ευρήματα κλασικής διαβητικής κυστεοπάθειας και το 26% υποκυστικό κώλυμα.

Η διαβητική κυστεοπάθεια φαίνεται ότι παρουσιάζεται στο 43%-87% των ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών<sup>33</sup> έναντι 25% των μη ινσουλινοεξαρτώμενων<sup>34</sup>, χωρίς διαφορές βάσει φύλου ή ηλικίας, αλλά με αύξηση σε σχέση με τη διάρκεια του Σ/Δ (25% στα 10 χρόνια, >50% στα 45 χρόνια). Ωστόσο, λιγότεροι από τους μισούς είναι ασυμπτωματικοί<sup>35</sup>. Η συσχέτιση μεταξύ διαβητικής κυστεοπάθειας και περιφερικής νευροπάθειας βρέθηκε στο 75%-100%, ενώ νεφροπάθεια βρέθηκε στο 305%-40% των περιπτώσεων. Η υψηλότερη συχνότητα λοιμώξεων του ουροποιητικού στους διαβητικούς δεν σχετίζεται με τη διαβητική κυστεοπάθεια αλλά με τη συχνότερη εμφάνιση μη νευρογενούς αιτιολογίας διαταραχών ούρησης<sup>33</sup>.

Σε μια συγκριτική μελέτη ασθενών χωρίς ουρολογικά συμπτώματα<sup>36</sup> οι μη διαβητικοί και οι διαβητικοί χωρίς νευροπάθεια δεν είχαν ευρήματα από το ουροποιητικό. Το 83% των διαβητικών με νευροπάθεια είχαν αντικειμενικά ευρήματα νευρογενούς κύστης, αλλά χωρίς υπόλειμμα ούρων, λοίμωξη ή αζωθαιμία.

Οι Ueda et al.<sup>37</sup> σε ένα δείγμα 53 μη επιλεγμένων διαβητικών ασθενών βρήκαν ότι 32%-36% των ασθενών είχαν αυξημένη χωρητικότητα κύστης, ενώ το 25% είχε υπεραντανακλαστικότητα του εξωστήρα.

### Κλινική Εικόνα

Η διαβητική κυστεοπάθεια μπορεί να εισβάλλει νωρίς αλλά σιωπηλά στην πορεία του Σ/Δ<sup>37</sup>, και τα συμπτώματα να μην γίνουν ορατά παρά μόνο όταν η νόσος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο<sup>36</sup>. Το 25%-50% των ασθενών δεν παραπονούνται για σχετικά συμπτώματα παρά μόνο αν ερωτηθούν πολύ προσεκτικά<sup>32</sup>.

Η ύπουλη, προοδευτική απώλεια της αισθητικότητας της κύστης αποτελεί συνήθως την πρώτη εκδήλωση προσβολής του κατώτερου ουροποιητικού από τη νόσο. Αυτό έχει ως συνέπεια μία προοδευτική αύξηση των μεσοδιαστημάτων μεταξύ των ουρήσεων, η οποία μπορεί να φτάσει μέχρι του σημείου ο ασθενής να ουρεί μία έως δύο φορές την ημέρα, με το ρολόι ή από συνήθεια, χωρίς πραγματική επιθυμία (έπειξη) προς ούρηση. Η κύστη παρουσιάζει τάση προοδευτικής υπερδιάτασης, η οποία εξελισσόμενη μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική μείωση έως και πλήρη απώλεια της συσταλτικότητας του εξωστήρα<sup>34</sup>.

Άλλα συμπτώματα είναι η χρόνια ατελής επίσχεση, η ακράτεια από υπερπλήρωση ή κατά την προσπάθεια, οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Στην πρώτη περίπτωση συμμετέχουν, αφενός μεν, βλάβη της παρασυμπαθητικής κινητικής νεύρωσης του εξωστήρα, αφετέρου δε, άμεση βλάβη του εξωστήρα, οφειλόμενη στην υπερδιάταση. Ο ασθενής ουρεί κυρίως με τη βοήθεια αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης και παρουσιάζει κυμαινόμενο υπόλειμμα ούρων, καθυστέρηση στην έναρξη της ούρησης και ασθενή ροή ούρων. Σπανιότερα παρουσιάζεται συχνουρία, επιτακτική ούρηση και μερικές φορές ακράτεια από έπειξη<sup>38</sup>. Ωστόσο, τα προαναφερθέντα συμπτώματα αποτελούν και πιθανές εκδηλώσεις συνυπάρχουσας υπερπλασίας του προστάτη σε ηλικιωμένους άντρες ή άλλων προβλημάτων του κατώτερου ουροποιητικού, από

τα οποία πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση.

Στις δευτερογενείς επιπλοκές, η λοίμωξη του ουροποιητικού οφείλεται στην ατελή κένωση της κύστης και στην παρουσία υπολείμματος ούρων. Επιδημιολογικά δεδομένα είναι ενδεικτικά για αυξημένη συχνότητα ασυμπτωματικής βακτηριουρίας (ΑΣΒ) και συμπτωματικών ουρολοιμώξεων σε γυναίκες με Σ/Δ (κυρίως τύπου II) σε σύγκριση με μη διαβητικές<sup>39</sup>. Ωστόσο, αρκετές από τις μελέτες αυτές παρουσιάζουν μεθοδολογικά προβλήματα, ενώ πολύ λιγότερα δεδομένα υπάρχουν για άρρενες ασθενείς και για διαβητικούς τύπου I<sup>40</sup>.

Νεότερες μελέτες έχουν ερευνήσει τη σχέση μεταξύ ασυμπτωματικής βακτηριουρίας (ΑΣΒ) και Σ/Δ<sup>41-43</sup>. Αν και σε μη διαβητικές γυναίκες η συχνότητα της ΑΣΒ είναι χαμηλή και σπάνια οδηγεί σε σημαντικές επιπλοκές<sup>44</sup>, ο επιπολασμός της ΑΣΒ είναι 2-3 φορές υψηλότερος και συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών σε διαβητικές ασθενείς<sup>41,45</sup>. Οι τύπου II διαβητικές ασθενείς, και ιδιαίτερα οι μετεμμηνοπαυσιακές, παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης συμπτωματικής ουρολοιμώξης<sup>45-47</sup>, ενώ οι τύπου I παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης πυελονεφρίτιδας και επακόλουθης διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας<sup>43</sup>. Διαβητικές ασθενείς υπό θεραπεία παρουσιάζουν 3-4πλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης συμπτωματικής ουρολοιμώξης, γεγονός που ίσως αντανάκλα τη βαρύτητα της υποκείμενης παθολογίας<sup>48</sup>.

Ωστόσο, παράγοντες κινδύνου για την αναγνώριση των ασθενών που χρειάζονται θεραπεία για την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών δεν έχουν προσδιοριστεί ακόμη επακριβώς. Η διάγνωση και απόπειρα φαρμακευτικής “θεραπείας” της ΑΣΒ δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στη συνολική επίπτωση συμπτωματικών ουρολοιμώξεων ή ανάγκης νοσοκομειακής νοσηλείας σε τύπου II διαβητικές ασθενείς<sup>49</sup>. Η σεξουαλική δραστηριότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ουρολοιμώξης σε γυναίκες με τύπου I διαβήτη<sup>45,50</sup>. Αν και σε μη διαβητικές γυναίκες με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις συνιστάται η συνεχής προληπτική λήψη αντιβίωσης ή διακεκομμένα μετά τη συνουσία<sup>51</sup>, δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες που να στηρίζουν αυτήν τη στρατηγική. Τέλος, αντίθετα με το αναμενόμενο, η διάρκεια της πάθησης και τα αυξημένα επίπεδα HB1c δεν βρέθηκαν να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ουρολοιμώξης<sup>45,48</sup>.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό του διαβήτη είναι

η ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών από τις ουρολοιμώξεις και η ανάπτυξη λοιμώξεων από σπάνιους παθογόνους παράγοντες. Η εμφυσηματική κυστίτιδα και πυελονεφρίτιδα παρατηρούνται σχεδόν αποκλειστικά σε διαβητικούς ασθενείς<sup>39</sup>. Άλλες επιπλοκές που σχετίζονται σχεδόν αποκλειστικά με τον διαβήτη είναι η δημιουργία αποστημάτων και νεφρικής σωληναριακής νέκρωσης. Πυελονεφρίτιδα, νεφρολιθίαση και μερικές φορές σήψη είναι δυνατόν να παρατηρηθούν. Τέλος, πολλοί διαβητικοί ασθενείς προσβάλλονται από *Klebsiella* και άλλους gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς, εντερόκοκκους και στρεπτόκοκκο τύπου B<sup>45</sup>. Οι ουρολοιμώξεις από *Candida albicans* είναι συχνές στις διαβητικές ασθενείς, αλλά σπάνιες στις μη διαβητικές γυναίκες<sup>39</sup>.

Άλλες δευτεροπαθείς επιπλοκές περιλαμβάνουν την κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση και υδρονέφρωση λόγω της παρατεταμένης κατακράτησης των ούρων. Τελικά, μπορεί να αναπτυχθεί ουραιμία μετά από συνεχιζόμενες βλάβες στη λειτουργία του νεφρού λόγω της διαβητικής σπειροματοσκλήρυνσης<sup>36</sup>.

### Διαγνωστικός έλεγχος

Η διάγνωση της διαβητικής κυστεοπάθειας θα πρέπει να θεμελιωθεί με τη λήψη ενός καλού ιστορικού νευρολογικών συμπτωμάτων, με νευρολογικές εξετάσεις και εκτιμήσεις της λειτουργίας της κύστης<sup>52</sup>.

### Ιστορικό

Ένα σημαντικό πρώτο βήμα είναι η περιγραφή των συμπτωμάτων από τον πάσχοντα ή το άτομο που τον φροντίζει. Εξαιτίας της ύπουλης φύσης της διαβητικής κυστεοπάθειας, μπορεί να είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η ακριβής έναρξή της<sup>53</sup> και χρειάζονται επίμονες και καθοδηγούμενες ερωτήσεις για τις συνθήκες ούρησης. Πέραν των κλασικών συμπτωμάτων της μείωσης της συχνότητας ούρησης, της ακράτειας και των ουρολοιμώξεων<sup>36</sup>, ειδικά οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν με συχνουρία και επιτακτική ούρηση.

Το ιστορικό θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τις πρακτικές που χρησιμοποιεί ο ασθενής για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, πληροφορίες σχετικά με την αντιμετώπιση του διαβήτη και τη γλυκαιμική ρύθμιση<sup>53</sup>. Προηγούμενο ιατρικό και χειρουργικό ιστορικό και γενική ανασκόπηση των υπόλοιπων συστημάτων πα-

ρέχει πληροφορίες για συμπαρομαρτούσες καταστάσεις, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη λειτουργία της κύστης.

### Κλινική εξέταση

Από τη φυσική εξέταση του ουροποιητικού μπορεί να διαπιστωθεί διάταση της κύστης, υπόλειμμα ούρων, ακράτεια από προσπάθεια ή από υπερπλήρωση και μείωση της ροής των ούρων. Στους άρρενες ασθενείς εκτιμάται επίσης το μέγεθος και η σύσταση του προστάτη.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η εκτίμηση των μυών του πυελικού εδάφους. Η φυσιολογική λειτουργία των μυών του πυελικού εδάφους<sup>54</sup> περιλαμβάνει τη σύσπαση γύρω από τον κόλπο, ουρήθρα και πρωκτό και την ανύψωσή τους προς το εσωτερικό και συμμετέχει στην εγκράτεια των ούρων και των κοπράνων. Η διαβητική νευροπάθεια έχει άμεσες επιπτώσεις στη λειτουργία του πυελικού εδάφους και συμμετέχει στην εμφάνιση δυσλειτουργιών ούρησης ή και ακράτειας κοπράνων<sup>55,56</sup>.

Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει αδρό νευρολογικό έλεγχο με εκτίμηση του τόνου του σφιγκτήρα του πρωκτού και της αισθητικότητας της ιππουρίδας. Η εξέταση του ορθού εκτιμά την παρουσία κοπράνων και τη σύσταση αυτών. Στις γυναίκες, η γυναικολογική εξέταση εκτιμά τον τόνο των μυών του πυελικού εδάφους, την πιθανή παρουσία πρόπτωσης πυελικών οργάνων, την πιθανή οιστρογονοποίηση του κολπικού ιστού και τυχόν παρουσία μυκητιασικής λοίμωξης<sup>53</sup>.

Νεότερα δεδομένα στηρίζουν και τον ρόλο της φυσικοθεραπευτικής συμβολής στην εκτίμηση των μυών αυτών. Επαρκή στοιχεία στηρίζουν την ανάγκη για κολπική/πρωκτική εξέταση, προκειμένου να καθορισθεί η σωστή δράση των μυών, καθώς η δακτυλική αξιολόγηση προσδιορίζει εάν εκτελείται μια σωστή σύσπαση μυών του πυελικού εδάφους ή όχι<sup>57</sup>. Το σύστημα αξιολόγησης της Οξφόρδης<sup>58</sup> έχει καθιερωθεί για την αξιολόγηση της δύναμης, της αντοχής, των επαναλήψεων και του αριθμού των γρήγορων συσπάσεων που μπορεί να εκτελέσει ο/η ασθενής πριν επέλθει η μυϊκή κόπωση, με βάση μία δβάθμια κλίμακα.

Καθώς η διαβητική κυστεοπάθεια θεωρείται γενικά εκδήλωση νευροπάθειας του ΑΝΣ, ο έλεγχος για πιθανά κλινικά σημεία δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί επίσης να αποτελέσει μέρος της κλινικής εξέτασης. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση μπορεί να παρέχει πληροφορίες για διαταραχές

του καρδιακού ρυθμού και την παρουσία ορθοστατικής υπότασης. Δεν είναι γνωστό εάν η καρδιαγγειακή αυτόνομη νευροπάθεια εμφανίζεται παράλληλα ή εξελίσσεται με τον ίδιο ρυθμό, όπως η διαβητική κυστεοπάθεια, ωστόσο η παρουσία καρδιαγγειακής αυτόνομης δυσλειτουργίας μπορεί να αποκαλύψει άλλα παράλληλα προβλήματα, που πρέπει να αντιμετωπιστούν.

### **Εργαστηριακές και άλλες εξετάσεις**

Η ανάλυση ούρων (και καλλιέργεια ούρων, επί ενδείξεων), ο βιοχημικός έλεγχος ουρίας-κρεατινίνης και ο περιοδικός έλεγχος πρωτεϊνών ούρων πρέπει να αποτελούν μέρος της αρχικής εκτίμησης των ασθενών, παράλληλα με την εξέταση της γλυκόζης ορού και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Η μέτρηση του υπολείμματος ούρων με υπερχογράφημα κάτω κοιλίας ή με εκκενωτικό καθετηριασμό αποτελεί σημαντικό κομμάτι του διαγνωστικού ελέγχου. Αν και δεν υπάρχει συμφωνία για τα αποδεκτά ανώτερα όρια του υπολείμματος ούρων, οι προτεινόμενες τιμές στη διεθνή βιβλιογραφία κυμαίνονται μεταξύ 50 και 150 ml<sup>59</sup>.

Το ημερολόγιο ούρησης αποτελεί επίσης τμήμα του αρχικού διαγνωστικού ελέγχου και επιτρέπει την καταγραφή τόσο της συχνότητας των ουρήσεων και της λειτουργικής χωρητικότητας της κύστης (μέσος όγκος ούρων/ούρηση) όσο και της ποσότητας και του τύπου των υγρών που προσλαμβάνει ο/η ασθενής. Η τήρηση του ημερολογίου είναι απλή και εφικτή από ασθενείς κάθε ηλικίας. Σπανιότερα, η ενδοφλέβιος πυελογραφία βοηθά στην αναγνώριση της αυξημένης χωρητικότητας της κύστης και του υψηλού υπολείμματος ούρων καθώς και για τη διάγνωση περαιτέρω επιπλοκών.

Στους πλέον ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς, που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και νοητικής έκπτωσης, κάποιοι ερευνητές προτείνουν την εκτίμηση της ψυχοκοινωνικής κατάστασης και των νοητικών ικανοτήτων ως μέρος του αρχικού διαγνωστικού ελέγχου. Αυτό μπορεί να γίνει με τη συμπλήρωση απλών ψυχομετρικών ερωτηματολογίων, όπως το Mini-Mental State Examination<sup>60</sup>, και με τη λήψη ιστορικού από κάποιο μέλος της οικογένειας ή από τον φροντιστή του ασθενή. Οι ερωτήσεις θα πρέπει να αφορούν στις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών και σε τυχόν δυσκολίες σχετικά με τη μνήμη ή την έκφραση, σε τυχόν εκδηλώσεις αγνωσίας ή απραξίας και συμπεριφορικές μεταβολές.

Η τελική διάγνωση και αξιολόγηση της έκτασης της προσβολής του ουροποιητικού συστήματος από τη νόσο τίθεται με τον πλήρη ουροδυναμικό έλεγχο και τις ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες της νεύρωσης της κύστης και της ουρήθρας.

### **Ουροδυναμικός έλεγχος**

Ο ουροδυναμικός έλεγχος ενδείκνυται σε περιπτώσεις που η αρχική αντιμετώπιση δεν είναι επιτυχής και σε ασθενείς που παρουσιάζουν μεικτή συμπτωματολογία, όπως επιτακτική ούρηση παράλληλα με ακράτεια κατά την προσπάθεια. Καθώς τα συμπτώματα που περιγράφονται από τους ασθενείς δεν ανταποκρίνονται πάντα στην ποσοτικοποιημένη λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού, οι πληροφορίες που λαμβάνονται από τον ουροδυναμικό έλεγχο μπορούν να συμβάλουν στον σχεδιασμό της αντιμετώπισης της διαταραχής. Θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι η ηλικία του ασθενούς και η ύπαρξη συννοσηρότητας (ουρολοιμώξεις, υπερπλασία προστάτη, νεοπλασμάτα) μπορούν να επηρεάσουν, επιπλέξουν ή καλύψουν τα συμπτώματα της διαβητικής κυστεοπάθειας.

Τα κλασικά ουροδυναμικά ευρήματα της διαβητικής κυστεοπάθειας περιλαμβάνουν διαταραχή αισθητικότητας της κύστης, αύξηση της χωρητικότητας της κύστης, μειωμένη συσταλτικότητα της κύστης, διαταραχή ροής των ούρων και αυξημένο υπόλειμμα ούρων μετά ούρηση<sup>4,36,55</sup>.

Τα ευρήματα αυτά κατά ουροδυναμική δοκιμασία έχουν ως ακολούθως:

### **Κυστεομανομετρία πληρώσεως + μελέτη πίεσης-ροής**

Η διαταραχή ή πλήρης απώλεια της αισθητικότητας της κύστης εκφράζεται πρακτικά ως αυξημένος όγκος πλήρωσης κατά την πρώτη επιθυμία για ούρηση και εντυπωσιακή αύξηση της χωρητικότητάς της (υπολειτουργική κύστη). Κατά την ούρηση η συσταλτικότητα του εξωστήρα είναι μειωμένη (χαμηλές πιέσεις συστολής ή και πλήρης ασυστολία του εξωστήρα) και οι ασθενείς αυξάνουν την ενδοκοιλιακή τους πίεση, ώστε να ολοκληρώσουν την ούρηση. Τις περισσότερες φορές η διαταραχή του εξωστήρα συνοδεύεται και από άλλο υπόλειμμα ούρων<sup>4</sup>.

Ο υποστολικός εξωστήρας δεν αποτελεί επαρκές εύρημα για τη διάγνωση της αυτόνομης νευροπάθειας της κύστης. Η παρουσία κεντρομόλου απονεύρωσης μπορεί να διαγνωστεί με πιο

εξειδικευμένες δοκιμασίες, όπως η δοκιμασία έγ-  
χυσης βητανεχόλης, στην οποία φυσιολογικά η κύ-  
στη είναι υπερευαίσθητη. Ωστόσο, η μέθοδος είναι  
δύσκολη λόγω της φύσης που είναι επεμβατική.

#### *Ουροροομετρία*

Οι προαναφερθείσες διαταραχές αντανά-  
κλουν στη ροή των ούρων με:

1. τη μείωση της (μέγιστης και μέσης) ροής,  
αύξηση του χρόνου κένωσης της κύστης και αύξη-  
ση του υπολείμματος ούρων,

2. τη διακοπτόμενη ροή η οποία αντιστοιχεί  
στις αυξομειώσεις της ενδοκοιλιακής πίεσης που  
επιστρατεύουν οι ασθενείς για να βοηθήσουν τη  
λειτουργία του εξωστήρα.

#### *Ουρηθροπροφίλομετρία και ηλεκτρομυογραφία*

Οι πληροφορίες που παρέχουν σχετικά με τη  
λειτουργία της κυστεοουρηθρικής μονάδας δεν  
επηρεάζουν σημαντικά την αντιμετώπιση της δια-  
βητικής κυστεοπάθειας.

#### **Νεότερα δεδομένα**

Νεότερες μελέτες, ωστόσο, καταγράφουν ου-  
ροδυναμικά ευρήματα πέραν αυτών της διαβητι-  
κής κυστεοπάθειας. Σε μια σειρά 173 ασθενών τα  
κλασικά ουροδυναμικά ευρήματα της διαβητικής  
κυστοπάθειας διαγνώστηκαν σε 66,9% των ασθε-  
νών, ενώ 14,5% των ασθενών βρέθηκε να παρου-  
σιάζει υπερλειειτουργική κύστη, το 11% μειωμένη  
διατασιμότητα και το 32% απώλεια της συνέρχει-  
ας εξωστήρα-σφιγκτήρα<sup>61</sup>.

Σε μια άλλη σειρά 182 επιλεγμένων ασθε-  
νών με συμπτώματα υπερδραστήριας κύστης που  
υποβλήθηκαν σε βιντεο-ουροδυναμικές εξετά-  
σεις, πέρα από την υπαισθησία της κύστης με αυ-  
ξημένη μέση τιμή πρώτης έπειξης προς ούρηση, το  
συχνότερο εύρημα ήταν ο υπερλειειτουργικός εξω-  
στήρας (55%). Το 33% των ασθενών είχε υποσυ-  
στολία ή πλήρη ασυστολία του εξωστήρα, ενώ ει-  
κόνα συμβατή με υποκυστικό κώλυμα διαγνώστη-  
κε σε 66 ασθενείς (36%), όλοι άρρενες<sup>62</sup>. Υψηλά  
ποσοστά υπερλειειτουργίας του εξωστήρα (76%) ή  
υποκυστικού κωλύματος (50%) καταγράφηκαν  
και σε άλλες σειρές ασθενών<sup>62,63</sup>. Σε ασθενείς  
όμως με κλινικά σημεία από την ιερή μοίρα του  
N.M. η πιο συχνή ουροδυναμική διάγνωση ήταν  
ελαττωμένη συσταλτικότητα ή ασυστολία του εξω-  
στήρα (74%). Συνεπώς, οι διαβητικοί ασθενείς  
μπορεί παρουσιάζονται με μία ποικιλία παθοφυ-  
σιολογικών διαταραχών πέραν της κλασικής δια-  
βητικής κυστεοπάθειας.

Μια πιθανή εξήγηση για την ποικιλία των κα-

ταγραφόμενων ευρημάτων είναι οι διαφορές στην  
ερμηνεία αυτών από διαφορετικούς ερευνητές<sup>64,65</sup>.  
Επιπλέον, ο διαβητικός πληθυσμός τείνει να εί-  
ναι ένας πληθυσμός ηλικιωμένων ασθενών που εί-  
ναι πιο επιρρεπείς στις ουρολοιμώξεις, στα υποκυ-  
στικά κωλύματα και σε ιδιοπαθή υπερδραστηριό-  
τητα του εξωστήρα. Στον ανδρικό πληθυσμό η πιο  
σημαντική κατάσταση από την οποία πρέπει να γί-  
νει διαφοροδιάγνωση είναι η παρακώλυση της  
εκροής των ούρων από την κύστη λόγω καλοήθους  
υπερπλασίας του προστάτη.

Στις γυναίκες η διαβητική κυστεοπάθεια μπο-  
ρεί να περιπλέξει τη χειρουργική αντιμετώπιση  
της ακράτειας από προσπάθεια, ιδιαίτερα σε  
ασθενείς που έχουν διαταραγμένη ή απύουσα την  
ικανότητα για σύσπαση του εξωστήρα προ της εγ-  
χειρήσεως. Το ποσοστό αυτών είναι ιδιαίτερα  
υψηλό (50%) σε ορισμένες σειρές διαβητικών  
ασθενών<sup>62</sup>. Ωστόσο, η διάγνωση της διαταραγμέ-  
νης συσταλτικότητας του εξωστήρα είναι δύσκολη  
στις γυναίκες, ιδιαίτερα σε αυτές με μειωμένη ου-  
ρηθρική αντίσταση, καθότι πολλές γυναίκες ου-  
ρούν φυσιολογικά με χαμηλές ενδοεξωστήριες  
πίεσεις. Η χαμηλή ροή ούρων σε παρουσία μειω-  
μένης ουρηθρικής αντίστασης, τόσο στην ελεύθερη  
ουροροομετρία όσο και στη μελέτη πίεσης ροής  
μετά την κυστεομανομετρία πλήρωσης, είναι εν-  
δεικτική για διαταραγμένη συσταλτικότητα του εξω-  
στήρα. Η αξία του πλήρους ουροδυναμικού ελέγ-  
χου πριν την έναρξη θεραπείας είναι ιδιαίτερα ση-  
μαντική στις περιπτώσεις αυτές για την εξατομί-  
κευση της αντιμετώπισης.

Μελέτη σε διαβητικό μοντέλο ζώου έδειξε ότι  
η ινσουλινοθεραπεία μπορεί να προλάβει ή να κα-  
θυστερήσει τις ουροδυναμικές μεταβολές της δια-  
βητικής κυστεοπάθειας, διατηρώντας τόσο την  
ιστολογική εικόνα του ουροθηλίου όσο και την κυ-  
στική χωρητικότητα και ευενδοτότητα σε επίπεδα  
παρόμοια με της ομάδας ελέγχου<sup>67</sup>.

#### **Νευροφυσιολογική μελέτη**

Οι νευροφυσιολογικές δοκιμασίες μπορούν  
να βοηθήσουν στη διάγνωση και αξιολόγηση της  
βαρύτητας των διαφόρων μορφών διαβητικής κυ-  
στεοπάθειας. Οι δοκιμασίες αυτές μπορούν να τα-  
ξινομηθούν σε αυτές που αξιολογούν το κινητικό  
σύστημα (ηλεκτρομυογραφία, τελικοί κινητικοί  
λανθάνοντες χρόνοι και Κινητικά Προκλητά Δυνα-  
μικά), σε αυτές που αξιολογούν το αισθητικό σύ-  
στημα (Σωματοαισθητικά Προκλητά Δυναμικά), σε  
αυτές που αξιολογούν αντανακλαστικά και σε αυ-

τές που αξιολογούν το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

#### *Ηλεκτρομυογράφημα*

Το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) μπορεί να χρησιμοποιηθεί:

- σε συσχέτισμό με άλλες συροδυναμικές παραμέτρους, για την εκτίμηση της συνέργειας εξωστήρα/σφιγκτήρα (κινησιολογικό ΗΜΓ),
- για τη διαφοροδιάγνωση απονευρωμένων, επανανευρωμένων ή μυοπαθητικών μυών (ΗΜΓ κινητικής μονάδος), καθιστώντας το χρήσιμο για τη διάγνωση νευρογενών συνήθως βλαβών,
- για την αναγνώριση της συσταλτότητας ενός μυ (Κινητικό Προκλητό Δυναμικό, κύμα Μ) ή στις αισθητικές οδούς (αντανεκλαστική απάντηση).

Μελέτη ξεχωριστών κινητικών μονάδων του πυελικού εδάφους και του έξω σφιγκτήρα μπορεί να αποκαλύψει απονεύρωση και αυτόνομη νευροπάθεια, που προσβάλλει τα συμπαθητικά νεύρα και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ανεπάρκεια του κυστικού αυχένα<sup>34</sup>.

Μειονεκτήματα: Οι παραπάνω δοκιμασίες είναι επεμβατικές και απαιτούν χρήση τοπικών αναισθητικών. Επιπλέον, απαιτούν ειδική θεωρητική και πρακτική εκπαίδευση. Τέλος, οι παράμετροι που αξιολογούνται από το ΗΜΓ είναι γενικά μη ειδικές, δηλαδή όλα τα παθολογικά ευρήματα μπορούν να συναντηθούν είτε σε νευροπαθητικές είτε σε μυοπαθητικές καταστάσεις.

#### *Κινητικός τελικός λανθάνων χρόνος*

Η μέτρηση της κινητικής ταχύτητας αγωγής είναι μια μέθοδος ρουτίνας στην εκτίμηση των κινητικών νευρών των άκρων, χρήσιμη στη διαφοροδιάγνωση απομυελινωτικής και αξονικής νευροπάθειας. Απαιτεί τη διέγερση του νεύρου σε δύο καλά διαχωρισμένα σημεία και τη μέτρηση της απόστασης μεταξύ τους (μη πραγματοποιήσιμο στην πύελο). Μια σχετιζόμενη παράμετρος για την εκτίμηση της λειτουργίας των περιφερικών κινητικών νευρών είναι η μέτρηση του άπω (ή τελικού) λανθάνοντα κινητικού χρόνου μιας μυϊκής αντίδρασης, που απαιτεί μόνο μια άπω διέγερση<sup>68</sup>. Η αντίδραση του μυός είναι το σύνθετο δυναμικό δράσης του ή Μ-κύμα.

#### *Κινητικά προκλητά δυναμικά*

Περιλαμβάνει τον μαγνητικό ερεθισμό του κινητικού φλοιού ή των προσθίων ιερών ριζών και την καταγραφή του κινητικού προκλητού δυναμικού. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατός ο υπολογισμός τριών χρόνων αγωγής: του συνολικού, που αντιστοιχεί στην απόσταση από τον κινητικό φλοιό μέχρι τον μυ, του περιφερικού, που αντιστοιχεί

στην απόσταση από τις ιερές ρίζες μέχρι τον μυ, του κεντρικού, που υπολογίζεται από την αφαίρεση των προηγούμενων δύο.

#### *Εκτίμηση της αισθητικότητας*

Εκτός από την κλινική νευρολογική εξέταση της αισθητικότητας του δέρματος του περινέου για την επιπολής αφή και την αισθητικότητα της κύστης σε διάφορους βαθμούς πλήρωσής της κατά τη διάρκεια της κυστομανομετρίας (με ορό), υπάρχουν μέθοδοι για ποσοτικό έλεγχο του αισθητικού συστήματος. Επίσης, η λειτουργία των αισθητικών οδών μπορεί να αξιολογηθεί και με ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες.

Κατά τη διάρκεια της κυστομανομετρίας η αισθητικότητα μπορεί να μετρηθεί με άμεση επικοινωνία μεταξύ γιατρού και ασθενούς. Η πρώτη αίσθηση πλήρωσης της κύστης, η πρώτη έπειξη για ούρηση και η ισχυρή έπειξη για ούρηση είναι οι συνηθισμένες, αν και αναγκαστικά υποκειμενικές μετρήσεις. Ο ουδός της αισθητικότητας κατά τη διάρκεια ηλεκτρικής ή μηχανικής διέγερσης της κύστης ή της ουρήθρας έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για ερευνητικούς σκοπούς. Αυξημένος ουδός αντίληψης του ηλεκτρικού ερεθίσματος θεωρείται διαγνωστικός αισθητικής βλάβης.

Η παλλαισθησία μπορεί να εκτιμηθεί με τη βοήθεια βιοθεσιόμετρου, η αίσθηση της θερμοκρασίας με την έγχυση νερού διάφορης θερμοκρασίας στην κύστη μέσω του καθετήρα. Ερευνητικά χρησιμοποιούνται η αισθητική νευρογραφία του πέους και η ηλεκτρονευρογραφία των ραχιαίων ιερών ριζών.

Τέλος, τα σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά αξιολογούν την αγωγιμότητα των μεγάλων νευρικών ινών μεταξύ των δομών που νευρώνονται από τα ιερά νεύρα και τον βρεγματικό αισθητικό φλοιό. Η ηλεκτρική διέγερση του ραχιαίου νεύρου του πέους ή της κλειτορίδας, του βλεννογόνου της ουρήθρας, της κύστης ή του ορθού και η μηχανική διέγερση του πέους προκαλούν αισθητικά δυναμικά που μπορούν να μετρηθούν τόσο στον εγκεφαλικό φλοιό όσο και στον νωτιαίο μυελό ( $\Theta_{12}$ - $O_2$  επίπεδο) με επιφανειακά ηλεκτρόδια.

#### *Ιερά αντανεκλαστικά*

Αναφέρονται στις καταγράψιμες ηλεκτροφυσιολογικές απαντήσεις των μυών του περινέου/πυελικού εδάφους μετά από ηλεκτρική διέγερση της ουρο-γεννητικο-πρωκτικής περιοχής. Δύο αντανεκλαστικά χρησιμοποιούνται συχνότερα στην κλινική πράξη, το ορθικό και το βολβοσηραγωγώδες. Και στα δύο το κεντρομόλο σκέλος απαρτί-



ζεται από αισθητικές ίνες του ΑΝΣ που μεταφέρονται με τα πνευλικά νεύρα, και το φυγόκεντρο σκέλος από κινητικές σωματικές νευρικές ίνες που μεταφέρονται με το αιδοϊκό νεύρο και ολοκληρώνονται κεντρικά στα I<sub>2</sub>-I<sub>4</sub> επίπεδα του Ν.Μ.

Είναι δυνατή η χρήση ηλεκτρικού, μηχανικού ή μαγνητικού ερεθισμού για την πρόκληση του αντανάκλαστικού. Ο ηλεκτρικός ερεθισμός μπορεί να εφαρμοστεί σε διάφορα επίπεδα, όπως στο ραχιαίο νεύρο του πέους ή της κλειτορίδας, περιοριστικά, μέσω του περινέου και κατά την εγγύς ουρήθρα (το αιδοιο-ορθικό, το κυστεο-ουρηθρικό και το κυστεο-ορθικό αντανάκλαστικό αντίστοιχα με την περιοχή διέγερσης και τον μυ, όπου μετράται η απάντηση). Ο χρόνος μεταξύ του ερεθίσματος και της απάντησης ελέγχει την ακεραιότητα του αντανάκλαστικού τόξου.

**Μειονεκτήματα:** Είναι πιθανό στη διαβητική κυστεοπάθεια η διαταραχή της οδού του αντανάκλαστικού τόξου να οφείλεται σε αλλοίωση της κεντρομόλου μάλλον παρά της φυγόκεντρης οδού. Η εκτίμηση των αντανάκλαστικών δεν είναι ευαίσθητη στην αναγνώριση μερικών αξονικών βλαβών. Επιπλέον, εξαρτάται όχι μόνο από την αγωγή μέσω των περιφερικών οδών αλλά και από την αγωγή μέσω των διανευρωνικών συστημάτων του Ν.Μ.

#### *Αυτόνομο νευρικό σύστημα*

Οι ουρο-νευροφυσιολογικές μέθοδοι που συζητήθηκαν μέχρι τώρα αξιολογούν μόνο τις εμμύελες σωματικές ίνες, ενώ το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ιδιαίτερα το παρασυμπαθητικό) είναι περισσότερο σχετικό με τις λειτουργίες του ουροποιητικού. Θεωρείται ότι η τοπική βλάβη του ιερού τμήματος του νευρικού συστήματος συνήθως επηρεάζει και σωματικές και αυτόνομες ίνες ταυτόχρονα. Ωστόσο, μέθοδοι απευθείας εκτίμησης των αυτόνομων νευρικών οδών δεν είναι ακόμα διαθέσιμες.

Σε περιπτώσεις με υποψία γενικευμένης αυτόνομης δυσλειτουργίας, ένας έλεγχος της νεύρωσης του καρδιαγγειακού μπορεί να φανεί χρήσιμος. Η ΗΜΓ λείων μυών του εξωστήρα χωρίς σοβαρά παράσιτα δεν έχει γίνει ακόμα εφικτή.

Η μόνη ηλεκτροφυσιολογική μέθοδος που εξετάζει απευθείας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (σε ερευνητικό επίπεδο) είναι η συμπαθητική αντίδραση του δέρματος<sup>37</sup>. Ένας στρεσογόνος ερεθισμός, π.χ., ένας ηλεκτρικός παλμός σε κάποια περιοχή του δέρματος (στην προκειμένη περίπτωση το περινέο) προκαλεί μια αλλαγή στην ηλεκτρική αγωγιμότητα του δέρματος, που μπορεί να καταγραφεί από ηλεκτρόδια επιφανείας. Η μέ-

θοδος δεν είναι ευαίσθητη σε μερικές βλάβες, γι' αυτό μόνον η πλήρης απουσία της αντίδρασης μπορεί να θεωρηθεί παθολογικό εύρημα.

#### *Ευρήματα σε διαβητικούς ασθενείς*

Μείωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων καθώς και παράταση του χρόνου των ιερών προκλητών αντανάκλαστικών βρίσκονται συχνά, αλλά όχι σταθερά, σε διαβητικούς ασθενείς με ουροδυναμικά ευρήματα κυστικής δυσλειτουργίας, επιβεβαιώνοντας μεγαλύτερη συχνότητα κυστεοπάθειας σε ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια, και οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι κεντρομόλες ίνες, που συμμετέχουν στα προκλητά ιερά αντανάκλαστικά, είναι πιθανότατα διαφορετικές από αυτές που πραγματικά συμμετέχουν στην αυτόνομη κεντρομόλο νεύρωση της ουροδόχου κύστης<sup>69-71</sup>.

### **Αντιμετώπιση**

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την αντιμετώπιση της διαβητικής κυστεοπάθειας είναι περιορισμένα. Σημαντικός στόχος είναι η πρόληψη της περαιτέρω εξέλιξης της διαβητικής νευροπάθειας με περιορισμό ή τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου<sup>7</sup>. Άλλοι στόχοι αφορούν στη συμπτωματική ανακούφιση του ασθενούς, στην πρόληψη των ουρολοιμώξεων, στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας, στην εγκατάσταση εγκράτειας και επαρκή κένωση της κύστης.

### **Ρύθμιση γλυκόζης ορού**

Όπως προαναφέρθηκε, η υπεργλυκαιμία έχει συσχετιστεί με τη νευροπάθεια και άλλες επιπλοκές του διαβήτη. Σημαντικό ρόλο παίζει η ενημέρωση και εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών αυτών σχετικά με τη γλυκαιμική ρύθμιση, ανεξάρτητα από την ηλικία αυτών<sup>53</sup>.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, στόχος της γλυκαιμικής ρύθμισης είναι η επίτευξη και διατήρηση επιπέδων γλυκόζης αίματος νήστεως μεταξύ 80-120 mg/dL. Ο αντίστοιχος στόχος για τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη είναι στο ≤7 και πρέπει να αποτελεί εξέταση ρουτίνας στην ιατρική παρακολούθηση του ασθενούς<sup>72</sup>. Οι ανώτερες αποδεκτές τιμές μπορεί να τροποποιηθούν προς τα πάνω για τους πιο ηλικιωμένους ασθενείς, ιδιαίτερα αν είναι επιρρεπείς σε υπογλυκαιμικά επεισόδια.

Στα μέτρα πρόληψης υπάγονται επίσης η ρύθμιση τυχόν υπέρτασης και υπερχοληστερόλαιας και η διακοπή του καπνίσματος. Τα αποδεκτά επίπεδα

ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης είναι  $\leq 130/85$  mmHg. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα για τη ρύθμιση της ΑΠ στους διαβητικούς καθώς και της αθηροσκληρωτικής αγγειοπάθειας είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.

### Φυσιοθεραπεία πνευλικού εδάφους – πρακτικές ούρησης

Η φυσιοθεραπευτική προσέγγιση σκοπό έχει να βοηθήσει μέσα από την αποκατάσταση της δυσλειτουργίας του πνευλικού εδάφους στη ρύθμιση τόσο των προβλημάτων της ούρησης όσο και της αφόδευσης που πολλές φορές συνυπάρχουν στους διαβητικούς ασθενείς<sup>73,74</sup>.

Με βάση την κολπική αξιολόγηση των μυών του πνευλικού εδάφους γίνεται ο σχεδιασμός εξατομικευμένου προγράμματος άσκησης για κάθε ασθενή, με σκοπό την επανεκπαίδευση της νευρομυϊκής λειτουργίας τους<sup>58</sup>. Σημαντικό εργαλείο για το καταρτισμό εξατομικευμένου προγράμματος φυσιοθεραπείας του πνευλικού εδάφους αποτελούν τα ημερολόγια ούρησης με τις πληροφορίες που παρέχουν τόσο στους ασθενείς όσο και στους ειδικούς<sup>56</sup>.

Η επανεκπαίδευση της κύστης στους διαβητικούς ασθενείς με διαταραχές της ούρησης είναι σημαντική και στοχεύει στη συνειδητοποίηση των κακών συνθηκών της κύστης και της συνειδητής ανάκτησης του ελέγχου της<sup>75</sup>. Αποβλέπει στη διόρθωση των προτύπων της ούρησης, όπως στάση σώματος, αύξηση ενδοκοιλιακής πίεσης, χάλασση πνευλικού εδάφους και εντοπισμό των κατάλληλων διαστημάτων κένωσης, ώστε να εξασφαλίζεται η

κένωση της κύστης, με τελικό σκοπό ο/η ασθενής να ανακτήσει τον έλεγχο της λειτουργίας της<sup>58,75</sup>. Η αποτελεσματικότητά τους, ωστόσο, πρέπει πάντα να συνδυάζεται με περιοδική παρακολούθηση του υπολείμματος ούρων. Προσοχή χρήσης αυτών των χειρισμών, και μόνο υπό παρακολούθηση εξειδικευμένου φυσιοθεραπευτή, επιβάλλεται σε ασθενείς με ασυστολική κύστη με κάποιο βαθμό σφιγκτηριακής απονεύρωσης<sup>76</sup>.

Οι βασικοί πρακτικοί κανόνες ούρησης διαβητικών ασθενών με άτονη νευρογενή κύστη συνοψίζονται στον πίνακα 1 που ακολουθεί.

### Διαλείποντες καθετηριασμοί

Αποτελούν εναλλακτική λύση σε περίπτωση που οι προηγούμενες τεχνικές ούρησης αποτύχουν. Παρά τη διαδεδομένη χρήση αυτών σε ασθενείς με κακώσεις του νωτιαίου μυελού, δεν υπάρχουν ακόμη δεδομένα που να στηρίζουν τη χρήση τους από διαβητικούς ασθενείς. Υπάρχουν κάποιες αναφορές μεμονωμένων περιστατικών χρήσης διαλειπόντων καθετηριασμών από ηλικιωμένες διαβητικές ασθενείς, αλλά γενικά αναγνωρίζεται μια διστακτικότητα στην αποδοχή της τεχνικής.

### Στρατηγικές μείωσης της νυκτερινής πολυουρίας

Η νυκτερινή πολυουρία είναι απότοκος είτε ηλικιακών μεταβολών ή αυτών της διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας. Η λήψη των περισσότερων υγρών στη διάρκεια της ημέρας και νωρίς το απόγευμα, η αποφυγή καφεϊνούχων αφεψημάτων το βράδυ και η κένωση της κύστης πριν τη νυκτερινή κατάκλιση μπορεί να περιορίσουν τη νυκτερινή πολυουρία. Η χρήση της δεσμοπρεσίνης, που είναι

**Πίνακας 1.** Πρακτικοί κανόνες ούρησης διαβητικών ασθενών με άτονη νευρογενή κύστη

Διπλή ούρηση	Μετά την πρώτη ούρηση, οι ασθενείς σηκώνονται και κινούνται, έπειτα κάθονται και προσπαθούν να ξαναουρήσουν.
Χειρισμός Credé	Οι ασθενείς πιέζουν ελαφρά το κάτω κοιλιακό τοίχωμα. Αυτός ο χειρισμός μπορεί να βοηθήσει στη διέγερση του κυστεο-κυστικού αντανακλαστικού <sup>77</sup>
Κάμψη κορμού	Η κάμψη του κορμού μπροστά διευκολύνει την ούρηση <sup>78</sup>
Πλήξιες ή απτικός δερματικός ερεθισμός	Χτυπήματα ή απτικός δερματικός ερεθισμός χαμηλά στην οσφυϊκή μοίρα διεγείρουν τα αντανακλαστικά ούρησης και θεωρούνται βοηθητικά σε κάποιους ασθενείς <sup>79</sup>
Σφύριγμα	Το σφύριγμα παρέχει συνεχή εκπνοή με μια σταδιακή αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης.
Χειρισμός Valsava	Κράτημα της αναπνοής για αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Προσεκτική χρήση αυτών των χειρισμών σε ασθενείς με ασυστολική κύστη και βαθμό σφιγκτηριακής απονεύρωσης <sup>76</sup>
Τρεχούμενο νερό	Ο ήχος του τρεχούμενου νερού διευκολύνει τη σύσπαση του εξωστήρα <sup>78</sup>
Τριχωτό ήβης	Κάποιοι ασθενείς αρχίζουν την ούρηση τραβώντας τις τρίχες της ήβης. Αυτός ο χειρισμός θεωρείται ότι έχει αντανακλαστική δραστηριότητα στην κύστη.
Χαλάρωση	Οι ασθενείς διδάσκονται τεχνικές χαλάρωσης, προκειμένου να ελέγχουν το άγχος τους και να μειώσουν την τάση του μυϊκού τους συστήματος

ανάλογο της αντιδιουρητικής ορμόνης βαζοπρεσίνης, χρησιμοποιείται με επιτυχία σε άλλες καταστάσεις για τη μείωση της νυκτερινής πολουρίας, αλλά η χρήση της σε ηλικιωμένους ασθενείς απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, λόγω του κινδύνου κατακράτησης νατρίου.

### Φαρμακοθεραπεία

Δεν έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα φαρμακευτικοί παράγοντες που να υποβοηθούν την κένωση της κύστης σε διαβητική κυστεοπάθεια. Η βητανεχόλη, ένας παρασυμπαθητικομιμητικός παράγοντας, έχει χρησιμοποιηθεί με αμφισβητούμενα αποτελέσματα<sup>8</sup>. Η νεότερη έρευνα στρέφεται στη χρήση νευροτροφικών παραγόντων, αναστολέων της αναγωγής της αλδόξης που μειώνουν τη συσσώρευση σορβιτόλης και φρουκτόζης και τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης<sup>8,80</sup>. Οι α-αποκλειστές μπορεί να αποβούν αποτελεσματικοί σε ασθενείς με υποκυστική απόφραξη<sup>81</sup>.

### Γονιδιακή θεραπεία

Πρόσφατα, σε μελέτη διαβητικού μοντέλου ζώου, χρησιμοποιήθηκε μη αναπαραγωγίμος ιός του απλού έρπητα (HSV) ως ξενιστής για τη μεταφορά του γονιδίου του αυξητικού παράγοντα NGF. Διαπιστώθηκε ότι στα διαβητικά ποντίκια που υποβλήθηκαν σε ένεση HSV-NGF στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, τα ιστικά επίπεδα του NGF αποκαταστάθηκαν στο φυσιολογικό οκτώ εβδομάδες μετά την πρόκληση του διαβήτη, ενώ ο κυστεομανομετρικός έλεγχος κατέδειξε σημαντική μείωση της κυστικής χωρητικότητας και του μετά την ούρηση υπολειπόμενου ποσού ούρων, σε αντίθεση με τα ζώα που υποβλήθηκαν σε απλή ένεση εικονικού φαρμάκου-ξενιστή. Τα ευρήματα αυτά είναι ενδεικτικά αποκατάστασης της διαβητικής κυστεοπάθειας με την επιτυχή χρήση ξενιστή για την εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας και είναι ενδιαφέροντα για το μέλλον<sup>82</sup>.

### Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, τόσο η βασική όσο και η κλινική έρευνα κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών έχουν συνεισφέρει στην καλύτερη κατανόηση των προβλημάτων του ουροποιητικού στους διαβητικούς ασθενείς, επιτρέποντας την πιο αιτιολογική κλινική εκτίμηση και πιο ολιστική αντιμετώπισή τους. Η ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών προσεγγίσεων στο μέλλον θα προσφέρει πιο

σταθερά αποτελέσματα, βελτιώνοντας ακόμη περισσότερο την υγεία και την ποιότητα ζωής των διαβητικών ασθενών.

### Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε τον καθηγητή κ. Δημήτριο Χατζηχρήστου για τις πολύτιμες συμβουλές του και το πλαίσιο πραγματοποίησης αυτής της συνεργασίας.

### Abstract

**Giaglis G, Konstantinidou E, Apostolidis A. Urinary bladder dysfunction in patients with diabetes mellitus. Newer evidence in diagnosis and treatment. Hellen Diabetol Chron 2008; 2: 152-165.**

Urinary bladder dysfunction is a frequent complication in diabetic patients, even though it is difficult to estimate accurately its exact prevalence. In this article the proposed pathogenetic mechanisms are being reviewed, the relative epidemiological data are summarized and the available diagnostic methods are described. Special attention is given to the recent data regarding the urodynamic and electrophysiologic examinations used in the diagnosis of lower urinary tract dysfunction in diabetic patients. Finally, the most recent advances in its treatment are presented, including pelvic floor physiotherapy, relevant voiding techniques and prospects of gene therapy.

### Βιβλιογραφία

1. *de Groat WC*. Central neural control of the lower urinary tract. Ciba Found Symp 1990; 151: 27-56.
2. *Yoshimura N*. Bladder afferent pathway and spinal cord injury, possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. Prog Neurobiol 1999; 57: 583-606.
3. *Lapides J*. Neuromuscular, vesical and ureteral dysfunction. In: Campbell MF, Harisson JH, eds. Urology. Philadelphia: Saunders, 1970: 1343.
4. *Frimodt-Moller C*. Diabetic cystopathy I: a clinical study on the frequency of bladder dysfunction in diabetics. Dan Med Bull 1976; 23: 267.
5. *Van Poppel H, Stessens R, Van Damme B, Carton H, Baert L*. Diabetic cystopathy, neuropathological examination of urinary bladder biopsies. Eur Urol 1988; 15: 128-31.
6. *Miyamae K, Yoshida M, A. I, et al*. Acetylcholine release from urinary bladder smooth muscles of non-insulin-dependent diabetic rats. Urol Int 2004; 73: 74-80.
7. *The Diabetes Control Complications Trial Research Group*. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
8. *Vinik AI*. Diabetic neuropathy, pathogenesis and therapy. Am J Med 1999; 107: 17S-26S.

9. Mooradian AD, Thurman JE. Glucotoxicity, potential mechanisms. *Clin Geriatr Med* 1999; 15: 255.
10. Mitsui T, Kakizaki H, Kobayashi S, Morita H, Matsumura K, Koyanagi T. Vesicourethral function in diabetic patients, association of abnormal nerve conduction velocity with vesicourethral dysfunction. *Neurourol Urodyn* 1999; 18: 639-45.
11. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 578-84.
12. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol* 1995; Suppl 175: 43-53.
13. Burnett AL, Calvin DC, Chamness SL, et al. Urinary bladder-urethral sphincter dysfunction in mice with targeted disruption of neuronal nitric oxide synthase models idiopathic voiding disorders in humans. *Nat Med* 1997; 3: 571-4.
14. Mumtaz FH, Sullivan ME, Thompson CS, et al. Alterations in the nitric oxide synthase binding sites and non-adrenergic, non-cholinergic mediated smooth muscle relaxation in the diabetic rabbit bladder outlet, possible relevance to the pathogenesis of diabetic cystopathy. *J Urol* 1999; 162: 558-66.
15. Beshay E, Carrier S. Oxidative stress plays a role in diabetes-induced bladder dysfunction in a rat model. *Urology* 2004; 64: 1062-7.
16. Poladia DP, Bauer JA. Early cell-specific changes in nitric oxide synthases, reactive nitrogen species formation, and ubiquitinylation during diabetes-related bladder remodeling. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 313-9.
17. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987; 237: 1154-62.
18. Thoenen H, Barde YA. Physiology of nerve growth factor. *Physiol Rev* 1980; 60: 1284-335.
19. Hayakawa K, Sobue G, Itoh T, Mitsuma T. Nerve growth factor prevents neurotoxic effects of cisplatin, vincristine and taxol, on adult rat sympathetic ganglion explants in vitro. *Life Sci* 1994; 55: 519-25.
20. Goins WF, Lee KA, Cavalcoli JD, et al. Herpes simplex virus type 1 vector-mediated expression of nerve growth factor protects dorsal root ganglion neurons from peroxide toxicity. *J Virol* 1999; 73: 519-32.
21. Steinbacher BC, Jr., Nadelhaft I. Increased levels of nerve growth factor in the urinary bladder and hypertrophy of dorsal root ganglion neurons in the diabetic rat. *Brain Res* 1998; 782: 255-60.
22. Sasaki K, Chancellor MB, Phelan MW, et al. Diabetic cystopathy correlates with a long-term decrease in nerve growth factor levels in the bladder and lumbosacral dorsal root Ganglia. *J Urol* 2002; 168: 1259-64.
23. Poladia DP, Bauer JA. Functional, structural, and neuronal alterations in urinary bladder during diabetes, investigations of a mouse model. *Pharmacology* 2005; 74: 84-94.
24. Mumtaz FH, Shukla N, Sullivan ME, et al. Inhibition of diabetic bladder smooth muscle cell proliferation by endothelin receptor antagonists. *Urol Res* 2000; 28: 254-9.
25. Takahashi K, Ghatei MA, Lam HC, O'Halloran DJ, Bloom SR. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 306-10.
26. Mumtaz FH, Dashwood MR, Thompson CS, Sullivan ME, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Increased expression of endothelin B receptors in the diabetic rabbit urinary bladder, functional relevance. *BJU Int* 1999; 83: 113-22.
27. Yoshimura N, Chancellor MB, Andersson KE, Christ GJ. Recent advances in understanding the biology of diabetes-associated bladder complications and novel therapy. *BJU Int* 2005; 95: 733-8.
28. Pinna C, Zanardo R, Puglisi L. Prostaglandin-release impairment in the bladder epithelium of streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2000; 388: 267-73.
29. Geerlings SE, Meiland R, van Lith EC, Brouwer EC, Gastra W, Hoepelman AI. Adherence of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in control subjects. *Diabetes Care* 2002; 25: 1405-9.
30. Tong YC, Cheng JT. Alteration of M(3) subtype muscarinic receptors in the diabetic rat urinary bladder. *Pharmacology* 2002; 64: 148-51.
31. Tong YC, Chin WT, Cheng JT. Role of sorbitol in the up-regulation of urinary bladder M(2) muscarinic receptors in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 154-9.
32. Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy: a review of the urodynamics and clinical features of neurogenic bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1978; 25: 49-60.
33. Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 1980; 92: 318-21.
34. Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Melchior S, Thuroff JW. Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? *Der Urologe* 2003; 42: 1556-63.
35. Olapade-Olaopa EO, Morley RN, Carter CJ, Walmsley BII. Diabetic cystopathy presenting as primary acute urinary retention in a previously undiagnosed young male diabetic patient. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 350-1.
36. Ellenberg M. Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980; 92: 321-3.
37. Ueda R, Yoshimura N, Yoshida O. Diabetic cystopathy, relationship to autonomic neuropathy detected by skin response. *J Urol* 1997; 157: 580-4.
38. Kirby SR. Non-traumatic neurogenic bladder dysfunction. In: Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ, eds. *Urodynamics, Principles, Practice and Application*. Churchill: Livingstone, 1994: 365-73.
39. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med* 2002; 113: 80S-4S.
40. Brown JS, Wessells H, Chancellor MB, et al. Urologic

- complications of diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 177-85.
41. *Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GK.* Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 316-22.
  42. *Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al.* Asymptomatic bacteriuria can be considered a diabetic complication in women with diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol* 2000; 485: 309-14.
  43. *Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al.* Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1421-7.
  44. *Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al.* A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000; 343: 992-7.
  45. *Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al.* Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1737-41.
  46. *Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, et al.* Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1045-52.
  47. *Boyko EJ, Fihn SD.* Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 557-64.
  48. *Boyko EJ, Fihn SD.* Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care* 2002; 25: 1778-83.
  49. *Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M, Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group.* Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 1576-83.
  50. *Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al.* A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468-74.
  51. *Fihn SD.* Clinical practice: Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* 2003; 349: 259-66.
  52. *Bradley WE.* Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980; 92: 323-6.
  53. *Hunter KF, Moore KN.* Diabetes-associated bladder dysfunction in the older adult (CE). *Geriatr Nurs* 2003; 24: 138-45.
  54. *Delancey JOL.* Structural aspects of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1713-23.
  55. *Kaplan SA, Blaivas JG.* Diabetic cystopathy. *J Diabetes Complications* 1988; 2: 133-9.
  56. *Rogers J, Levy DM, Henry MM, Misiewicz JJ.* Pelvic floor neuropathy: a comparative study of diabetes mellitus and idiopathic faecal incontinence. *Gut* 1988; 29: 756-61.
  57. *Laycock J, Standley A, Crothers E, et al.* Clinical guidelines for the physiotherapy management of females aged 16–65 with stress urinary incontinence. London: Chartered Society of Physiotherapy, 2001.
  58. *Laycock J, Jerwood D.* Pelvic floor assessment the PERFECT scheme. *Physiotherapy* 2001; 87: 631-42.
  59. *Fowler CJ.* Investigation of the neurogenic bladder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 6-13.
  60. *Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.* Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
  61. *Kitami K.* Vesicourethral dysfunction of diabetic patients. *Japanese Journal of Urology* 1991; 82: 1074.
  62. *Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG, McGuire EJ.* Urodynamic findings in patients in patient with diabetic cystopathy. *J Urol* 1995; 153: 342-4.
  63. *Starer P, Libow L.* Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 810.
  64. *Kahan M, Goldberg PD, Mandel EE.* Neurogenic vesical dysfunction and diabetes mellitus. N.Y. *Journal of Medicine* 1970; 70: 2448.
  65. *Ellenberg M, Weber M.* The incipient asymptomatic diabetic bladder. *Diabetes* 1967; 16: 331.
  66. *Faerman I, Maler M, Jadzinsky M, et al.* Asymptomatic neurogenic bladder in juvenile diabetics. *Diabetologia* 1971; 7: 168.
  67. *Ayan S, Kaloglu C.* Effect of insulin therapy for diabetic cystopathy-urodynamic and histological findings in a rabbit model. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33: 392-5.
  68. *Nerve MA.* AAEE glossary of terms used in clinical electromyography. *Muscle Nerve* 1987; G1: 10.
  69. *Andersen JT, Bradley WE.* Abnormalities of bladder innervation in diabetes mellitus. *Urology* 1976; 7: 442-8.
  70. *Benvenuti F, Tosto A, Bincielli L, Rozzo M.* Electrophysiologic tests of bladder innervation as indicators of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *NeuroUrol Urodyn* 1987; 6: 21-8.
  71. *Kaplan PE.* A somatosensory evoked response obtained after stimulation of the controlateral pudendal nerve II, with diabetic neuropathy and benign prostatic hypertrophy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1982; 22: 517-9.
  72. *American Diabetes Association.* Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23: S32-S42.
  73. *Wald A.* Pelvic floor neuropathy. *Gut* 1989; 30: 140-1.
  74. *Iqbal P, Castleden CM.* Management of urinary incontinence in the elderly. *Gerontology* 1997; 43: 151-7.
  75. *Laycock J, Haslam J.* Therapeutic management of incontinence and pelvic pain. London: Springer, 2002: 17: 105-6, 18: 9-11.
  76. *Wein A.* Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract and its treatment. In: Walsh P, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell's Urology*. Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 1998: 953-89.
  77. *Mahoney DT, Laferte RO, Blais DJ.* Integral storage and voiding reflexes. *Urology* 1977; 9: 95-106.

78. *Skehan M, Moore KH, Richmond DH.* The auditory stimulus of running water: Its effect on urethral pressure. *Neurourol Urodyn* 1990; 9: 351-3.
79. *Wall LL, Norton PA, Delancey JOL.* Bladder emptying problems. *Practical Urogynaecology.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 274-92.
80. *Schiel R, Franke S, Appel T, et al.* Improvement in quality of diabetes control and concentrations of AGE-products in patients with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus studied over a period of 10 years (JEVIN). *J Diabetes Complications* 2003; 17: 90-7.
81. *Bozlu M, Ulusoy E, Cayan S, Akbay E, Gorur S, Akbay E.* A comparison of four different alpha1-blockers in benign prostatic hyperplasia patients with and without diabetes. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 391-5.
82. *Sasaki K, Chancellor MB, Goins WF, et al.* Gene therapy using replication-defective herpes simplex virus vectors expressing nerve growth factor in a rat model of diabetic cystopathy. *Diabetes* 2004; 53: 2723-30.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Διαταραχές ούρησης  
Διαβητική κυστεοπάθεια  
Φυσιοθεραπεία πυελικού εδάφους  
Ουροδυναμικός έλεγχος  
Νευροφυσιολογικός έλεγχος

**Key-words:**

Lower urinary tract  
Bladder dysfunction  
Diabetic cystopathy  
Physiotherapy  
Pelvic floor  
Urodynamics  
Neurophysiologic assessment