

# Κυστεοουρηθρική δυσλειτουργία στο σακχαρώδη διαβήτη

Ν. ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΙΔΗΣ<sup>1</sup>, Α. ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΗΣ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Επιμελητής Α' Ουρολογικής Κλινικής Γ.Ν.Ν Χαλκίδικης,

<sup>2</sup>Επιμελητής Α' Ακτινολογικού Τμήματος Γ.Ν.Ν Χαλκίδικης

**Περίληψη:** Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί παθολογικές αλλοιώσεις σε πολλά συστήματα, ανάμεσα στα οποία περιλαμβάνονται η κύστη και η ουρήθρα. Πολλοί και διαφορετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην πρόκληση της διαβητικής κυστεοπάθειας, ανάμεσα στους οποίους είναι η περιφερική νευροπάθεια, οι αλλαγές που συμβαίνουν στους υποδοχείς του αυτόνομου νευρικού συστήματος, στο αντανakλαστικό της ούρησης και η βλάβη του εξωστήρα μυ. Τα τυπικά κλινικά ευρήματα στους ανθρώπους περιλαμβάνουν ελάττωση της αισθητικότητας της κύστης, αυξημένα διαστήματα μεταξύ των ουρήσεων, αυξημένη προσπάθεια για την έναρξη της ούρησης, ελαττωμένη ακτίνα, ατελής κένωση της ούρησης και επίσχεση των ούρων. Στη διερεύνηση των ασθενών περιλαμβάνονται πλήρες ιστορικό και κλινική εξέταση, με έμφαση στα νευροουρολογικά ευρήματα, ενώ η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ουροροομετρία, την κυστεομανομετρία, τη μελέτη ροής - πίεσης, προφίλομετρία, ηλεκτρομυογραφία και βίντεοουροδυναμική. Η θεραπεία της κυστεοουρηθρικής δυσλειτουργίας εξαρτάται από τις παθοφυσιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στην κύστη και στην ουρήθρα. Παρόλο που μια ποικιλία θεραπευτικών επιλογών είναι διαθέσιμες, ωστόσο δεν μπορεί πάντοτε να βρεθεί η τέλεια λύση.

**Λέξεις κλειδιά:** σακχαρώδης διαβήτης, διαβητική κυστεοπάθεια.

## Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) προκαλεί πολλές παθολογικές αλλοιώσεις σε πολλά συστήματα. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η κύστη και η ουρήθρα. Η πρώτη περίπτωση δυσλειτουργίας της κύστης που ανακοινώθηκε και οφείλονταν στο σακχαρώδη διαβήτη ήταν το 1864<sup>1</sup>. Από τότε έχουν ανακοινωθεί μεγαλύτερες σειρές, οι οποίες βασίζονταν κυρίως στη συμπτωματολογία των ασθενών<sup>2,3</sup>. Η αντικειμενική όμως αξιολόγηση της διαβητικής κυστεοπάθειας έγινε με την είσοδο της κυστεομανομετρίας<sup>4,5</sup> στην ουρολογία. Ο όρος «διαβητική κυστεοπάθεια» διατυπώθηκε από τον Frimodt - Moller ο οποίος μελέτησε εκτενώς την κυστεοουρηθρική δυσλειτουργία στους διαβητικούς<sup>6,7</sup> και απέδωσε τις περισσότερες από τις παθολογικές επιπτώσεις στην κύστη στις βλάβες που προκαλεί ο ΣΔ στο αυτόνομο νευρικό σύστημα<sup>8</sup>. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες έχουν γίνει πολλές και εκτεταμένες κλινικές έρευνες σε διάφορα ζώα, με σκοπό την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της δυσλειτουργίας της κύστης στο ΣΔ<sup>9,10</sup>.

Η συχνότητα εμφάνισης κυστεοουρηθρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ κυμαίνεται από 0,5% έως 87%<sup>11,12</sup>. Αυτή η μεγάλη απόκλιση των ποσοστών οφείλεται στο γεγονός ότι αφ' ενός μεν τα συμπτώματα δεν είναι χαρακτηριστικά της πάθησης<sup>13</sup> και αφ' ετέρου εμφανίζονται αργά στη διαδρομή της νόσου<sup>14</sup>. Εξάλλου οι περισσότεροι από τους ερευνητές χρησιμοποιούσαν διαφορετικά κριτήρια για τη διάγνωση της διαβητικής κυστεοπάθειας.

Σε συγκριτική μελέτη που έγινε μεταξύ διαβητικών και υγιών, βρέθηκε ότι παρ' όλο που μόνο το 17% των διαβητικών ανέφεραν προβλήματα ούρησης εν τούτοις αντικειμενικά, ουροδυναμικές ανωμαλίες<sup>15</sup> παρουσίαζε το 65%. Σε άλλη εργασία βρέθηκε ότι το 52% των διαβητικών ασθενών παρουσίαζαν παθολογικά κυστεοσκοπικά ή ουροδυναμικά ευρήματα<sup>16</sup>. Όσον αφορά στη συχνότητα εμφάνισης διαβητικής κυστεοπάθειας ανάμεσα στα δύο φύλα δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά, αν και ο Larcen αναφέρει μία σχέση 5:4 μεταξύ ανδρών και γυναικών<sup>17</sup>.

## Παθοφυσιολογία

Οι εκτεταμένες κλινικές και πειραματικές μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα δεν έχουν διευκρινίσει ξεκάθαρα ποια είναι η αιτιολογική σχέση μεταξύ ΣΔ και κυστεοουρηθρικής δυσλειτουργίας. Έχει διαπιστωθεί ότι πολλοί διαφορετικοί παράγοντες προκαλούν τη δυσλειτουργία της κύστης. Αυτοί είναι η περιφερική νευροπάθεια, οι αλλαγές στους υποδοχείς του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η αλλαγή στο αντανakλαστικό της ούρησης της σπονδυλικής στήλης

**Η συχνότητα εμφάνισης κυστεοουρηθρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ κυμαίνεται από 0,5% έως 87%. Αυτή η μεγάλη απόκλιση των ποσοστών οφείλεται στο γεγονός ότι αφ' ενός μεν τα συμπτώματα δεν είναι χαρακτηριστικά της πάθησης και αφ' ετέρου εμφανίζονται αργά στη διαδρομή της νόσου**

και η βλάβη στον εξωστήρα μυ. Οι πρώιμες αλλαγές που παρατηρούνται σε ζώα που έχουν χρησιμοποιηθεί σαν πειραματικά μοντέλα αφορούν την αυξημένη πρόσληψη νερού και αποβολή ούρων, την αύξηση της χωρητικότητας της κύστης, τον αυξημένο αριθμό ουρήσεων και τον αυξημένο όγκο ούρων ανά ούρηση<sup>18,19</sup>. Οι περισσότερες από τις μεταβολές αυτές έχουν σχέση με τη γλυκοζουρία και την αυξημένη διούρηση<sup>10,18</sup>, αλλά φαίνεται ότι συμμετέχει και ένας νευρογενής μηχανισμός<sup>20</sup>.

Η διαβητική κυστεοπάθεια διακρίνεται από την ύπουλη φύση των συμπτωμάτων στα οποία μεταξύ άλλων περιλαμβάνονται: ελαττωμένη αισθητικότητα της κύστης, αυξημένη χωρητικότητα και δυσκολία της κύστης να αδειάσει<sup>21,22</sup>. Η πρώτη υπόνοια ότι η κυστεοουρηθρική δυσλειτουργία σχετίζεται με βλάβη των αισθητικών νευρών αναφέρθηκε το 1917<sup>23</sup>. Ο Braash πρώτος εισήγαγε τους όρους «άτονη» κύστη για βλάβες που αφορούσαν τα περιφερικά νεύρα και «σπαστική» κύστη για βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος<sup>24</sup>. Έχει επιβεβαιωθεί ότι οι αιτίες της αισθητικής δυσλειτουργίας της κύστης είναι η περιφερική και η αυτόνομη νευροπάθεια<sup>25,26</sup>. Η καψαϊκίνη, η οποία ελαττώνει τη μετάδοση των αισθητικών ερεθισμάτων σε φυσιολογικά ποντίκια, προκαλεί τις ίδιες αλλαγές που παρατηρούνται στην κύστη των διαβητικών ασθενών<sup>27</sup>.

Το 70% περίπου της διαβητικής πολυνευροπάθειας είναι μικτή (κινητική, αισθητική και αυτόνομη). Οι κύριες νευροπαθικές αλλαγές αφορούν την απώλεια νευρών, την αναγέννηση του νευράξονα και την τμηματική απομυελινοποίηση, αλλαγές που συμβαίνουν λόγω μεταβολικών διαταραχών του κυττάρου του Schwann και μεταβολών στις ενδοκυττάριας οδούς που οφείλονται στη χρόνια υπεργλυκαιμία<sup>28,29</sup>. Η απώλεια μερικών από τις περιφερικές νευρικές ίνες μπορεί να οφείλονται στη μικροαγγειακή απόφραξη<sup>30</sup>. Ο

Steers απέδειξε ότι σε ποντίκια με ΣΔ υπάρχουν μεταβολές τόσο στους φυγόκεντρους όσο και στους κεντρομόλους νευρώνες<sup>31</sup>. Υπάρχει επίσης μία αύξηση του λανθάνοντα χρόνου των κυστεοσωματικών αντανakλαστικών (πνευλικού - αιδοϊκού), αλλά όχι και των αντανakλαστικών μεταξύ αιδοϊκού - αιδοϊκού<sup>32</sup>. Μεταβολές επίσης παρατηρούνται και σε άλλα αντανakλαστικά του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Σε φυσιολογικά ποντίκια η διαστολή της κύστης προκαλεί επιμήκυνση της λανθάνουσας κατάστασης, ενεργοποίηση των υπερνωτιαίων αντανakλαστικών, ενώ σε ένα ποσοστό περίπου 40% προκαλείται ελάττωση του λανθάνοντα χρόνου ενεργοποίησης των νωτιαίων αντανakλαστικών. Σε ποντίκια όμως με ΣΔ υπάρχει μια πλήρης απώλεια των νωτιαίων αντανakλαστικών, ενώ παρατηρούνται και μικρές μεταβολές στα υπερνωτιαία αντανakλαστικά.

Αυτές οι μεταβολές αποδίδονται σε ανωμαλίες στη μετάδοση των ερεθισμάτων από τις Αδ - ίνες προς το προσαγωγό σκέλος και των δύο αντανakλαστικών οδών. Επειδή τα αντανakλαστικά του νωτιαίου συμβάλλουν στη διευκόλυνση της κένωσης της κύστης, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε μείωση της ικανότητας της κύστης να αδειάσει<sup>33</sup>. Μεταβολές στα νωτιαία αντανakλαστικά είναι δυνατόν ακόμη να προκληθούν από τη μη φυσιολογική λειτουργία της προσαγωγού οδού που μεταδίδει τα αισθητικά ερεθίσματα. Σε πάσχοντες από βαρύ ΣΔ μελετήθηκαν τα δυναμικά που παράγονται στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια του ύπνου. Βρέθηκε ότι δεν υπάρχει αποσυγχρονισμός του εγκεφαλικού ρυθμού όταν διαστέλλεται η κύστη, σε αντίθεση με αυτό που συμβαίνει σε υγιή άτομα<sup>32</sup>. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε σε διαταραχές των αισθητικών νευραξόνων. Αυτές οι παθολογικές λειτουργίες των νευραξόνων σχετίζονται με τις παρατηρηθείσες μεταβολές που συμβαίνουν στα γάγγλια και στους νευρώνες που νευρώνουν απ' ευθείας την ουροδόχο κύστη<sup>34</sup>.

## Μεταβολές στους υποδοχείς του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Στη διαβητική κυστεοπάθεια, οι περισσότερες μεταβολές που συμβαίνουν στους υποδοχείς αφορούν μη χολινεργικές και μη αδρενεργικές λειτουργίες. Σε ποντίκια με ΣΔ στα αρχικά στάδια (πρώτες 8 εβδομάδες) παρατηρούνται αυξημένες συσπάσεις του εξωστήρα σαν απάντηση στους πουρινεργικούς αγωνιστές και μάλλον είναι μια ένδειξη υπεραισθησίας των πουρινεργικών υποδοχέων. Η αντίδραση αυτή αντιστρέφεται πλήρως σε μεταγενέστερο στάδιο της ασθένειας (στις 16 εβδομάδες), έτσι ώστε να μην υπάρχει καμία απάντηση στους πουρινεργικούς αγωνιστές, που πι-

⇒ θανόν να οφείλεται σε προσαρμογή των υποδοχέων αυτών προς ένα χαμηλότερο βαθμό ευαισθησίας, με αποτέλεσμα να ερεθίζονται δυσκολότερα<sup>35</sup>. Άλλοι ερευνητές έδειξαν ότι σε διαβητικούς ποντικούς παρατηρείται ελάττωση των μη χολινεργικών απαντήσεων της κύστης.

Παρατηρήθηκε επίσης ελάττωση της συσπαστικής ικανότητας του εξωστήρα σε χαμηλής και μεσαίας συχνότητας νευρικά ερεθίσματα<sup>19</sup> όταν μπλοκάρωνταν οι μουσκαρινικοί υποδοχείς. Σε ποντίκια με ΣΔ έχουν περιγραφεί από ελάχιστες έως σημαντικές μεταβολές στη συγκέντρωση και στην αντίδραση των μυών στην ουσία P και στο αγγειοενεργό εντερικό πολυπεπίδιο (VIP). Η αύξηση της σύσπασης των μυϊκών ινών του εξωστήρα λόγω της ουσίας P πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη σύνθεση των προσταγλανδινών και της θρομβοξανίνης A<sub>2</sub><sup>36</sup>. Μεταβολές επίσης στη σύσπαση της κύστης παρατηρούνται με τη δράση των προσταγλανδινών, καθώς και στη δράση του ασβεστίου, παρ' όλο που δεν επηρεάζεται η ενδοκυττάρια συγκέντρωσή του.

Στην κύστη διαβητικών ποντικών βρέθηκε μεγαλύτερος αριθμός μουσκαρινικών υποδοχέων. Έχει αναφερθεί ρύθμιση των υποδοχέων αυτών προς ένα υψηλότερο βαθμό ευαισθησίας, με αποτέλεσμα αύξηση της έντασης των συσπάσεων της κύστης στη δράση της βιτανεχόλης και της ακετυλοχολίνης. Η ρύθμιση αυτή των μουσκαρινικών υποδοχέων αποδόθηκε στην υπερδιάταση και στην αυξημένη απόδοση έργου. Η δυνατότητα της χολινεργικής κινητικής μετάδοσης οφείλεται σε αυξημένη απελευθέρωση ακετυλοχολίνης<sup>37</sup>. Αυξημένες συγκεντρώσεις παρατηρούνται τόσο της ακετυλοχολινεστεράσης όσο και της χολινοακετυλο τρανσφεράσης, χωρίς όμως να έχει αποδειχτεί ότι συμβαίνουν ειδικές μεταβολές στη λειτουργία των χολινεργικών υποδοχέων ή ότι αναπτύσσεται μετασυναπτική υπερευαισθησία<sup>19</sup>.

Στην κύστη διαβητικών ποντικών σε σχέση με τους υγιείς βρέθηκε ότι η συγκέντρωση της νοραδρεναλίνης (νορεπινεφρίνης) είναι χαρακτηριστικά υψηλότερη.

Ρύθμιση σε υψηλότερο βαθμό ευαισθησίας συμβαίνει και στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, η σύσπαση όμως της κύστης στους διαβητικούς σαν απάντηση στη νοραδρεναλίνη είναι αξιολογώτα ελαττωμένη και μάλλον οφείλεται στην έλλειψη υποδοχέων<sup>38</sup>.

### Δομικές αλλαγές στις λείες μυϊκές ίνες της κύστης

Η αυξημένη αποβολή ούρων στο ΣΔ έχει σαν αποτέλεσμα την υπερτροφία του εξωστήρα και τη διάταση του τοιχώματός της ουροδόχου κύστης<sup>39</sup>. Ως εκ τούτου, επέρχονται μεταβολές στις παθητικές ιδιότητες της κύστης (ελάττωση συγκέντρωσης κοιλιαγόνου) και αλληλάζει η μηχανική σύνδεση μεταξύ των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών του εξωστήρα. Μεταβολές επέρχονται και στον ενδοκυττάριο μεταβολισμό, αλλά δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην κατανάλωση ενέργειας από τους λείους μύες του εξωστήρα διαβητικών σε σχέση με τους φυσιολογικούς. Η μεταβολή που επέρχεται λόγω της προσαρμογής στη νέα κατάσταση αφορά τις παθητικές και ενεργητικές σχέσεις μεταξύ μήκους-τάσης των λείων μυϊκών ινών, με αποτέλεσμα να έχουμε μη φυσιολογική χαμηλή πίεση σε χαμηλό όγκο και επομένως αυξημένο υπόλοιπο ούρων<sup>20</sup>. Από μόνη της η αυξημένη διούρηση στους μη διαβητικούς προκαλεί αλλαγές μόνο στις παθητικές και όχι στις ενεργητικές συσπαστικές ιδιότητες του εξωστήρα<sup>40</sup>. Επομένως, η αυξημένη διούρηση από μόνη της δεν μπορεί να εξηγήσει την ελαττωμένη ικανότητα της κύστης για σύσπαση που παρατηρείται στη διαβητική κυστεοπάθεια<sup>6</sup>.

### Κλινική εικόνα

Τα τυπικά κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν ελάττωση της αισθητικότητας της κύστης, αυξημένα διαστήματα μεταξύ των ουρήσεων, αυξημένη προσπάθεια για την έναρξη της ούρησης, ελαττωμένη ακτίνα, ατελής κένωση της κύστης και επίσχεση ούρων<sup>4,32</sup>. Τα σημαντικότερα στοιχεία είναι η αθόρυβη φύση των συμπτωμάτων, η προοδευτική παράλυση της κύστης και η επίσχεση των ούρων<sup>14</sup>. Τα αρχικά συμπτώματα δεν προκαλούν πρόβλημα στους ασθενείς και πολλοί από αυτούς δεν τα αναφέρουν, εκτός και αν ερωτηθούν ειδικά για αυτά. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται δέκα χρόνια μετά την εμφάνιση του ΣΔ<sup>14,16</sup>.

Στους ηλικιωμένους η συμπτωματολογία είναι περισσότερο σύνθετη, καθώς οι μεταβολές στην κύστη σχετίζονται με την ηλικία ή συνοδεύονται με απόφραξη<sup>41</sup>. Στις

## Η θεραπεία της διαβητικής κυστεοουρηθρικής δυσλειτουργίας εξαρτάται από τις παθοφυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στην κύστη και στην ουρήθρα. Άρα είναι πολύ σημαντικό να εξακριβωθεί όσο το δυνατόν πληρέστερα ο βαθμός της υπάρχουσας δυσλειτουργίας

περισσότερες εργασίες, τα συμπτώματα σχετίζονται με την περιφερική νευροπάθεια, αλλά όχι με τη σοβαρότητα του ΣΔ<sup>14</sup>. Ο Frimodt - Moller όμως αναφέρει ότι διαβητική κυστεοπάθεια εμφανίζεται στο 48% των ινσουλινοεξαρτημένων ασθενών σε αντίθεση με το 25% αυτών που δε λαμβάνουν ινσουλίνη<sup>8</sup>. Η ασυμπτωματική ή συμπτωματική βακτηριουρία είναι πιο συχνή στους διαβητικούς<sup>14</sup>, ενώ και η χρόνια πυελονεφρίτιδα βρέθηκε ότι είναι 4-5 φορές πιο συχνή στους διαβητικούς από ότι στους φυσιολογικούς<sup>42</sup>. Είναι δύσκολο να ειπωθεί με σιγουριά ότι οι φλεγμονές του ουροποιητικού οφείλονται μόνο στη διαβητική κυστεοπάθεια ή και σε άλλους παράγοντες, όπως απόφραξη, που συχνά συνυπάρχει στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ.

### Διερεύνηση

Η διερεύνηση σε ασθενείς με διαβητική κυστεοπάθεια είναι παρόμοια με αυτή που γίνεται σε ασθενείς με νευρογενή κύστη. Περιλαμβάνει πλήρες ιστορικό και κλινική εξέταση, με έμφαση στα νευροουρολογικά ευρήματα. Οι εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν γενική ούρων, καλλιέργεια ούρων, κρεατινίνη και ουρία αίματος. Στην αρχική διερεύνηση, πολύ αξιόλογο τεστ αποτελεί η μέτρηση υπολειπόμενου ούρων, καθ' όσον στη διαβητική κυστεοπάθεια συχνά υπάρχει μία μεγάλη ποσότητα ούρων η οποία προδιαθέτει σε φλεγμονή. Η πραιτέρω αξιολόγηση, η οποία θα θέσει ή θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση, περιλαμβάνει ουροροομετρία, κυστεομανομετρία, μελέτη της πίεσης κατά την ούρηση, προφίλομετρία, βιντεοουροδυναμική, ηλεκτρομυογραφία και κυστεοσκόπηση.

### Ουροροομετρία

Η ελαττωμένη ροή των ούρων αποτελεί μάλλον την τελευταία εκδήλωση της διαβητικής κυστεοπάθειας και μπορεί να προκληθεί είτε λόγω ελάττωσης της ισχύος του εξωστήρα ή από μια συνυπάρχουσα απόφραξη της κύστεως<sup>13</sup>. Η καμπύλη ροής είναι το αποτέλεσμα της επίδρασης τόσο του εξωστήρα της κύστης όσο και της εξωτερικής αντίστασης και επομένως δεν μπορεί να γίνει διάκριση της αιτίας που προκαλεί την ελαττωμένη ροή. Παρ' όλα αυτά, έχουν περιγραφεί δύο τύποι στις καμπύλες ροής των διαβητικών:

- μία παρατεταμένη καμπύλη με χαμηλό μέγιστο ροής και
- μία καμπύλη με στοιχεία διακεκομμένης ούρησης που πραγματοποιείται με δυσκολία. Η ελαττωμένη ροή δε συνοδεύεται πάντα με αύξηση του υπολειπόμενου ούρων.

Μόνο το 30% των ασθενών με ελαττωμένη ροή έχουν χαρακτηριστικά μεγάλο ποσό υπολειπόμενου ούρων<sup>15</sup>.

### Κυστεομανομετρία

Τα συνθέστερα ευρήματα της κυστεομανομετρίας είναι αυξημένος όγκος ούρων, στον οποίο υπάρχει η πρώτη αίσθηση για ούρηση και η αυξημένη χωρητικότητα της κύστης<sup>16,32</sup>. Συνήθως το πρώτο σύμπτωμα είναι η ελαττωμένη αισθητικότητα της κύστης, αλλά είναι πολύ δύσκολο να προσδιορισθεί κλινικά. Η κυστεομανομέτρηση είναι η εξέταση που δίνει τις πιο αντικειμενικές πληροφορίες όσον αφορά την αισθητικότητα της κύστης. Η ελάττωση της αισθητικότητας εμφανίζεται είτε σαν μια αύξηση στον απόλυτο όγκο των ούρων στον οποίο υπάρχει η πρώτη αίσθηση για ούρηση<sup>15,16</sup>, είτε σαν μια αύξηση του όγκου των ούρων στον οποίο υπάρχει η πρώτη επιθυμία για ούρηση, αλλά σε σχέση με τη μέγιστη χωρητικότητα της κύστης<sup>13</sup>.

Ο όγκος των ούρων στον οποίο υπάρχει η πρώτη αίσθηση για ούρηση αυξάνεται κατά μέσο όρο 200ml ή στο 30% της μέγιστης χωρητικότητας της κύστης.

Με σκοπό την πιο αντικειμενική εκτίμηση της αντίληψης της κύστης σε αισθητικά ερεθίσματα, έχουν αναπτυχθεί αρκετές τεχνικές. Σύμφωνα με αυτές ο βλεννογόνος της κύστης ερεθίζεται με ηλεκτρικό ρεύμα δια μέσου ενός ειδικά σχεδιασμένου καθετήρα - ηλεκτροδίου<sup>43</sup>. Εν συνεχεία προσδιορίζεται η ένταση του ρεύματος στην οποία ο ασθενής αναφέρει την αίσθηση του μούδιασματος και αποτελεί το ηλεκτρικό κατώφλι αντίληψης και σε φυσιολογικούς ανθρώπους είναι κάτω από 10mA. Η ελαττωμένη αισθητικότητα της κύστης παράλληλα αυξάνει και την κυστεομετρική χωρητικότητα της κύστης. Σε όλες τις εργασίες αυτό αποτελεί το χαρακτηριστικό εύρημα της διαβητικής κυστεοουρηθρικής δυσλειτουργίας. Στο 62% των ασθενών με διαβητική κυστοπάθεια παρατηρείται αυξημένη χωρητικότητα η οποία μπορεί να φτάσει και τα 2lt<sup>13,15,30</sup>, καθώς και μείωση της αισθητικότητας. Σε συγκριτική μελέτη βρέθηκε ότι σε σχέση με τους υγιείς η μέγιστη χωρητικότητα της κύστης σακχαροδιαβητικών ήταν μεγαλύτερη κατά 300ml. Αυτή η αυξημένη χωρητικότητα της κύστης δε συνοδεύεται κατ' ανάγκη με ανωμαλίες της ούρησης. Βρέθηκε ότι το 57% διαβητικών με διατεταμένες κύστες και υπαισθησία δεν παρουσίαζαν άλλες ανωμαλίες στην ούρηση<sup>13</sup>. Μια μεγάλη κύστη με υπαισθησία συχνά συνοδεύεται με αύξηση της ευενδοτότητας του εξωστήρα (υποτονική κύστη)<sup>13,15,16</sup>. Έχουν διαπιστωθεί τέσσερις βαθμοί διαβητικής κυστεοπάθειας<sup>13</sup>:

- βαθμός 0: φυσιολογική
- βαθμός 1: μεγάλη υποτονική κύστη με υπαισθησία και μεσαίου βαθμού συμπτώματα
- βαθμός 2: βαθμός 1 και επιπρόσθετα αύξηση υπολειπόμενου και φλεγμονές του ουροποιητικού
- βαθμός 3: χρόνια επίσχεση ούρων

Σε ασθενείς με ΣΔ έχει αναφερθεί υπεραντακλαστικότητα του εξωστήρα στο 5-55%<sup>30,44</sup>. Τα πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το 20% των διαβητικών ασθενών με κυστεοουρηθρική δυσλειτουργία παρουσιάζουν ιδιοπαθή υπερδραστικότητα του εξωστήρα. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτή η υπερδραστικότητα του εξωστήρα σχετίζεται με το ΣΔ ή είναι μια κατάσταση που συνυπάρχει.

### Μελέτη πίεσης κατά τη διάρκεια της ούρησης

Η πιο αξιόπιστη εξέταση για να διαπιστωθεί η λειτουργία του εξωστήρα είναι η μελέτη πίεσης - ροής. Έχει αναφερθεί ότι η μειωμένη ικανότητα του εξωστήρα για σύσπαση αποτελεί ιδιαίτερο στοιχείο της διαβητικής κυστεοπάθειας. Το συμπέρασμα όμως αυτό δε βασίζεται σε ξεκάθαρα κριτήρια<sup>45</sup>. Στην πρώτη αναφορά που έγινε μετά από μελέτη ροής - πίεσης δε βρέθηκε διαφορά στις πιέσεις ούρησης μεταξύ φυσιολογικών και ασθενών με ΣΔ, αλλά δεν είχαν μετρηθεί οι κοιλιακές πιέσεις. Στις μελέτες που επακολούθησαν, οι οποίες περιελάμβαναν και τις μετρήσεις των κοιλιακών πιέσεων, βρέθηκε ότι η πίεση του εξωστήρα ήταν χαρακτηριστικά χαμηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς από ότι στους φυσιολογικούς.

### Προφίλομετρία

Οι μετρήσεις των πιέσεων της ουρήθρας δεν έδειξαν χαρακτηριστικές αλλαγές που να συνδέονται με τη διαβητική κυστεοπάθεια<sup>32</sup>.

### Κυστεοουρηθρογραφία κατά τη διάρκεια της ούρησης

Η κυστεοουρηθρογραφία κατά την ούρηση έχει χρησιμοποιηθεί για να μελετηθεί η κύστη των διαβητικών κατά τη διάρκεια της ούρησης, αλλά τα διαγνωστικά κριτήρια για τη δυσλειτουργία του αυχένα της κύστης διέφεραν από εργασία σε εργασία<sup>6,14,16</sup>. Περίπου το 27-63% των ασθενών με διαβητική κυστεοπάθεια έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν δυσλειτουργία του αυχένα. Τα ακτινολογικά ευρήματα ποικίλουν από ανεπάρκεια του αυχένα μέχρι την απώλεια διανοίξεώς του.

### Ηλεκτρομυογραφία

Η ηλεκτρομυογραφία του έξω σφιγκτήρα έχει πολύ μικρή διαγνωστική αξία στους διαβητικούς. Δεν έχουν αναφερθεί ούτε αυτόματα μη φυσιολογική δραστηριότητα ούτε παθολογικά δυναμικά ενδεικτικά απονεύρωσης. Επίσης δεν επηρεάζεται και ο λανθάνων χρόνος αντίδρασης του βοήθου-βουραγγώδους αντανάκλαστικού (φυσιολογικός χρόνος: ⇒

30-50ms). Αυξημένος βρέθηκε μόνο ο λανθάνων χρόνος δημιουργίας των δυναμικών από τους μύς του περινέου που εκλύονται μετά από ερεθισμό του βλενογόνου της κύστης<sup>32</sup> (φυσιολ. 50-70ms).

### Κυστεοσκόπηση

Παλαιότερες εργασίες ανέφεραν ότι η κυστεοσκόπηση μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της κυστεοουρηθρικής δυσλειτουργίας στους διαβητικούς<sup>16</sup>. Είχαν περιγραφεί αλλαγές στην κύστη, στο τρίγωνο, στη θέση των ουρητηρικών στομιών, του αυχένα και της οπίσθιας ουρήθρας. Όλες όμως αυτές οι μεταβολές δεν είναι ειδικές και η πραγματική αξία της κυστεοσκόπησης έγκειται στο να αποκλείσει άλλες παθολογικές καταστάσεις της κύστης ή της ουρήθρας.

Η διερεύνηση του ανώτερου ουροποιητικού είναι καλύτερα να αρχίσει με ένα υπέρηχο κοιλίας και εάν είναι ανάγκη να ακολουθεί IVP ή ανιούσα πνευλογραφία. Η λεπτομερής διερεύνηση δεν εξαρτάται μόνο από τα συμπτώματα και τη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας, αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα μελλοδικής θεραπείας, καθώς και η κλινική κατάσταση του ασθενή.

### Αντιμετώπιση

Η θεραπεία της διαβητικής κυστεοουρηθρικής δυσλειτουργίας εξαρτάται από τις παθοφυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στην κύστη και στην ουρήθρα. Άρα είναι πολύ σημαντικό να εξακριβωθεί όσο το δυνατόν πληρέστερα ο βαθμός της υπάρχουσας δυσλειτουργίας. Για την αντιμετώπιση της διαβητικής κυστεοπάθειας δεν έχουν εφαρμοστεί τυχοποιημένα θεραπευτικά σχήματα.

Λόγω του ότι αρχικά η διαβητική κυστεοπάθεια παρουσιάζεται με συμπτώματα μέτριου βαθμού, η πρώτη παρέμβαση θα πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή ή απλώς να συσταθεί παρακολούθηση του ασθενούς σε τακτά χρονικά διαστήματα. Οι ασθενείς που παρουσιάζονται με ελαττωμένη αισθητικότητα και/ή μεγάλη χωρητικότητα της κύστης χωρίς όμως υπολειπόμενο ή άλλα συμπτώματα δε χρειάζονται θεραπεία. Σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις απώλειας αισθητικότητας της κύστης συνιστάται η προγραμματισμένη ούρηση<sup>46</sup>. Όπως έχει αναφερθεί, η μεγάλη χωρητικότητα της κύστης δεν αποτελεί αφ' εαυτής μία παθολογική κατάσταση. Η παρουσία μέτριας ποσότητας υπολειπόμενου ούρων αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά με διπλή ή τριπλή ούρηση. Μερικοί ασθενείς βοηθούν την ούρηση με αύξηση της πίεσης της κοιλίας. Εάν, παρά την αυξημένη πίεση, η ροή των ούρων παραμένει χαμηλή, η μέθοδος αυτή θα πρέπει να αποφεύγεται<sup>47</sup>.

Η ούρηση με τη βοήθεια της τεχνικής Grede, παρόλο που στο παρελθόν ήταν δημοφιλής, θα πρέπει να αποφεύγεται γιατί σε ασθενείς με συνυπάρχουσα απόφραξη της ουροδόχου κύστης όχι μόνο δεν ωφελεί αλλά είναι δυνατό να αποβεί και επιβλαβής. Παλαιότερα χρησιμοποιήθηκε η βιτανεχόλη, αλλά δε φαίνεται να βελτιώνει την ούρηση σε διαβητικούς ασθενείς<sup>48</sup>.

Θεραπεία εκλογής αποτελούν οι διαλειπόντες καθετηριασμοί για ασθενείς με μεγάλη ποσότητα υπολειπόμενου ούρων ή επίσχεση και όταν δεν υπάρχει απόφραξη της κύστης<sup>8,47</sup>. Διαβητικοί ασθενείς με υποτονικές κύστες για να διευκολυνθεί η ούρηση έχουν υποβληθεί σε διουρηθρική εκτομή προστάτου ή αυχένα. Όμως οι εργασίες αυτές δεν αναφέρουν πλήρη στοιχεία ουροδυναμικής αξιολόγησης που να αποδεικνύουν ότι συνυπάρχει απόφραξη της κύστης. Έχει αποδειχθεί ότι όταν υπάρχει μόνο ελαττωμένη ικανότητα σύσπασης του εξωστήρα χωρίς συνυπάρχουσα απόφραξη, η χειρουργική αντιμετώπιση δεν έχει αποτέλεσμα<sup>47,49</sup>. Σε ηλικιωμένους ασθενείς συνιστάται η χρήση υπερηβικού καθετήρα<sup>50</sup> για την παροχέτευση των ούρων σαν εναλλακτική λύση της τοποθέτησης μόνιμου καθετήρα folley, γιατί προκαλεί λιγότερες φλεγμονές και μικρότερο ερεθισμό της ουρήθρας.

Για τη θεραπεία υποτονικών κύστεων με μεγάλο υπολειπόμενο ούρων και μεγάλη χωρητικότητα έχουν εφαρμοστεί

χειρουργικές μέθοδοι μείωσης της κύστεως με κυστεοπλαστική και πτύχωση της κύστεως<sup>51</sup>. Η αποτελεσματικότητα όμως των θεραπευτικών αυτών μεθόδων αποτελεί ερωτηματικό και δεν έχει αποδειχτεί σε βάθος χρόνου. Ασθενείς με υπεραντακλαστικούς ή υπερτονικούς εξωστήρες και ταυτόχρονη απόφραξη απαιτούν ιδιαίτερη αντιμετώπιση λόγω της πιθανότητας πρόκλησης βλάβης του ανώτερου ουροποιητικού<sup>52</sup>. Για την υπεραντακλαστικότητα και την αστάθεια του εξωστήρα έχουν χρησιμοποιηθεί αντιχολινεργικά και χαλαρωτικά των λείων μυϊκών ινών<sup>53</sup>. Έχει βρεθεί επίσης ότι οι αποκλειστές των α-υποδοχέων αυξάνουν την ευενοδοτικότητα του εξωστήρα και ελαττώνουν το υπολειπόμενο των ούρων<sup>54</sup>. Οι φλεγμονές θα πρέπει να θεραπεύονται με τη χρήση αντιβιοτικών.

Μερικές πειραματικές εργασίες έχουν δείξει ότι η θεραπεία του ΣΔ με ινσουλίνη προλαμβάνει τη ρύθμιση λειτουργίας των μουςκαρινικών υποδοχέων σε υψηλότερο βαθμό ευαισθησίας. Η γαγγλιοσίδη είναι ένα γλυκοσφιγγολιπίδιο το οποίο έχει δείξει ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη και αναγέννηση των νεύρων, καθώς και στην επανανεύρωση των ιστών<sup>55</sup>. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά.

Παρόλο που μία ποικιλία θεραπευτικών επιλογών είναι διαθέσιμες, ωστόσο δεν μπορεί πάντοτε να βρεθεί η τέλεια θεραπεία. Για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπόψη όχι μόνο η παθοφυσιολογική κατάσταση του κατώτερου ουροποιητικού, αλλά ακόμη η προτίμηση του ασθενούς, οι συνυπάρχουσες λοιπές παθήσεις, η πρακτικότητα της θεραπείας και η πιθανότητα πρόκλησης ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων.

Συμπερασματικά, η κυστεοουρηθρική δυσλειτουργία στους διαβητικούς ασθενείς παραμένει ένα κλινικό πρόβλημα που προκαλεί τον ερευνητή για τη λύση του, λόγω της ποικιλίας των συμπτωμάτων, τη δυσκολία για τη διάγνωση του, καθώς δεν υπάρχουν απόλυτα κριτήρια και συχνά συνοδεύεται και με άλλες παθολογικές καταστάσεις του κατώτερου ουροποιητικού.

### Summary

#### Vesicourethral dysfunction in diabetes mellitus

Deligiannidis N, Apostolidis A

Department of Urology-Radiology, General Hospital of Halkidiki

Diabetes mellitus is associated with pathological changes which involve multiple systems including the bladder and urethra. Many different factors contribute to diabetic cystopathy which include peripheral neuropathy, changes in autonomic receptors, spinal cord alteration and detrusor muscle defect. The typical clinical findings in humans include impaired bladder sensation, increased intervals between voidings, straining to void, weak stream, incomplete emptying and urinary retention. Investigation of patients include a thorough history and physical examination with emphasis on neurourological findings while diagnosis is confirmed with uroflowmetry, cystometry, a pressure voiding study, urethra pressure profile, electromyography and video urodynamics. Treatment of diabetic vesicourethral dysfunction depends on the pathophysiological changes in the bladder and urethra. Although a variety of treatment options are available a perfect solution cannot always be found.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic cystopathy.

### Βιβλιογραφία

- Jordan WR, Crabtree HH: Paralysis of the bladder in diabetic patients. Arch Int Med 1935; 55:17-25.
- Rudy A, Muellner SR: The neurogenic bladder in diabetes mellitus: early recognition and treatment with a report cases. J Urol 1941; 45:844-57.
- Rudy A, Epsteins H: Review of one hundred cases of "diabetic neuropathy" followed from one to ten years. J Clin Endocrin 1945; 5:92-8.
- Balfour JB, Ankerman GJ: Atonic neurogenic bladder as a manifestation of diabetic neuropathy. J Urol 1956; 76:746-52.
- Larcan A, Huriot C, Vailland M, Fauchier JP: Les manifestations vesicales au cours du diabete. Interet de la cystomanometric. Press Med 1965; 73:273-6.
- Frimodt-Moller C: Diabetic cystopathy: a review of the urodynamic and clinical features of neurogenic bladder dysfunction in diabetes-mellitus. Dan Med Bull 1978; 25:49-60.

- Frimodt-Moller C, Olesen KP: Diabetic cystopathy: Micturition cystourethro-graphy compared with urodynamic investigations. Dan Med Bull 1976; 23:291-4.
- Frimodt-Moller C: Diabetic cystopathy: A clinical study on the frequency of bladder dysfunction in diabetics. Dan Med Bull 1976; 23:267-78.
- Longhurst PA, Belis JA: Abnormalities of rat bladder contractility in streptozotocin - induced diabetes-mellitus. J Pharmacol Exe Ther 1986; 238:773-7.
- Lincoln J, Crockett M, Havens AJ, Burnstock G: Rat bladder in the early stages of streptozotocin - induced diabetes: adrenergic and cholinergic innervation. Diabetologia 1984; 26:81-7.
- Rundles RW: Diabetic neuropathy. General review with report of 125 cases. Medicine 1945; 24:111-60.
- Faerman I, Maler M, Jadzinski M et al: Asymptomatic neurogenic bladder in Juvenile diabetes. Diabetologia 1971; 7:168-72.
- Buck AC, Reed PJ, Fracer TR: Bladder dysfunction and neuropathy in diabetes. Diabetol 1976; 12:251-8.
- Bartley O, Brolin I, Fagerberg SE: Neurogenic disorders of the bladder in diabetes mellitus. Acta Med Scand 1966; 180:187-98.
- Fagerberg SE, Kock NG, Peterson I, Stener I: Urinary bladder disturbances in diabetics. Scand J Urol Nephrol 1967; 1:19-27.
- Ionid CP, Noica N, Pop T: Incidence and diagnostic aspects of the bladder disorders in diabetics. Eur Urol 1981; 7:211-14.
- Larcan A, Huriot C, Vailland M: Les manifestations vesicales au cours du diabete. Interet de la cystomanometric. Presse Med 1965; 73:273-6.
- Andersson PU, Malmgren A, Uvelius B: Cystometrical and in vitro evaluation of urinary bladder function in rats with streptozotocin - induced diabetes. J Urol 1988; 139:1359-62.
- Malmgren A, Andersson PU, Uvelius B, Longhurst PA: Bladder function in rats with short and long-term diabetes: effects of age and muscarinic blockade. J Urol 1989; 142:1608-14.
- Andersson PO, Andersson KE, Uvelius B: A comparison between bladder function in rats with diabetes mellitus and diabetes insipidus: evidence of neuronal changes independent of increased diuresis in diabetes mellitus. Neurourology 1989; 8:378-80.
- Ellenberg M: Diabetic neurogenic vesical dysfunction. Arch Int Med 1966; 117:348-54.
- Siracusanos, d'Aloia G, Lentini MG, Silvestre G: Diabetic cystopathy. Diabetes Nutr Metab, 2002 Feb; 15(1):41-4.
- Smith G: Bladder disturbances due to nerve lesion. J Am Med Assoc 1917; 69:1323-7.
- Braasch WF: Data with regard to lesion of the nerves of the urinary tract. J Urol 1925; 13:383-98.
- Benvenuti F, Tosto A, Boncinelli L, Rizzo M: Electrophysiologic tests of bladder innervation as indicator of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Neurourology 1987; 6:21-8.
- Ellenberg M: Neurologic changes in early diabetes. Adv Metab Disord 1973; 2(n):459-64.
- Holzer-Petsche U, Lembeck F: Systemic capsaicin treatment impairs the micturition reflex in rat. Br J Pharm 1984; 83:935-41.
- Van-Poppel H, Stessens R, Van-Damme B et al: Diabetic cystopathy: neuro-pathological examination of urinary bladder biopsies. Eur Urol 1988; 15:128-31.
- Corvin S: Diabetic polyneuropathy. Attending to bladder dysfunction. MMW Fortschr Med, 2002 Sep 12; 144(37):43-4.
- Brown MJ, Asbury AK: Diabetic neuropathy. Am Neurol 1984; 15:2-12.
- Steers WD, Mackway-Gerardi AM, Ciambotti J: Alterations in neural path-ways to the urinary bladder of the rat in response to streptozotocin-induced diabetes. J Auton Nerv Syst 1994; 47:83-94.
- Bradley WE: Diagnosis of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. Am Int Med 1980; 92:323-6.
- Steers WD, Mackway M, Ciambotti J, de Groat WC: Effect of streptozotocin - induced diabetes on bladder function in rat. J Urol 1990; 143:1032-6.
- Nadelhaft I, Vera PL, Steinbacher BC: Hypertrophy of neurons innervating the urinary bladder or colon of ST2 diabetic rats. Brain Res 1993; 609:277-83.
- Moss HE, Lincoln J, Burnstock G: A study of bladder dysfunction during streptozotocin - induced diabetes in the rat using an in vitro whole bladder preparations. J Urol 1987; 138:1279-84.
- Kamata K, Inorie K, Kasuya Y: Changes in contractile responses of the urinary bladder to substance P in streptozotocin - induced diabetic rats. Gen Pharmacol 1993; 24:147-53.
- Luhesh GN, Zar MA: The effect of streptozotocin - induced diabetes on cholinergic motor transmission in the rat urinary bladder. Br J Pharmacol 1991; 103:1657-62.
- Grasso M, Lania C et al: Evaluation of the activity of the bladder detrusor muscle and analysis of bladder function in subjects with diabetes mellitus under insulin treatment. Minerva Urol Nefrol 1990; 42:201-5.
- Uvelius B: Detrusor smooth muscle in rats with alloxan - induced diabetes. J Urol 1986; 136:949-52.
- Eika B, Levin RM, Longhurst PA: Comparison of urinary bladder function in rats with hereditary diabetes insipidus, streptozotocin - induced diabetes mellitus and non-diabetic osmotic diuresis. J Urol 1994; 151:496-522.
- Starer P, Libow L: Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients. Arch Inter Med 1990; 150:810-13.
- Edmonson HA, Martin HE, Evans N: Necrosis of renal papillal and acute pyelonephritis in diabetes mellitus. Arch Inter Med 1947; 79:148-75.
- Frimodt-Moller C: A new method for quantitative evaluation of bladder sensivity. Scand J Urol Nephrol Suppl 1972; 6(supple 15):135-42.
- Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG: Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. J Urol 1995; 153:352-3.
- Weiz J, Jagues PF: Large capacity bladder: a urodynamic survey. Urology 1974; 4:544-8.
- Motzkin D: The significance of deficient bladder sensation. J Urol 1968; 100:445-50.
- Blaivas JG: Non-traumatic neurogenic voiding dysfunction in the adult. Part II. Multiple sclerosis and diabetes mellitus with bibliography. Am Urol Assoc Update Ser 1985; 4:33.
- Wein AJ, Mallor TR, Shoter F, Raezer DM: The effects of bethanechol chloride on urodynamic parameters in normal women and women with significant urine volumes. J Urol 1980; 124:397-9.
- Neal DE, Ramsden PD, Sharpley L et al: Outcome of elective prostatectomy. Br Med J 1989; 299:762-7.
- Fusgen I: Urinary incontinence in old age. Urologie (A) 1991; 30:235-8.
- Stewart HH: The surgical treatment of severe chronic retention without large diverticula. Br J Urol 1966; 38:685-95.
- De Arriba de la Fuente, Garcia Martin et al: Acute anuric renal failure in patient with diabetic neurogenic bladder. Arch Esp Urol 1991; 44:1109-10.
- Malone-Lee J: Low dose oxybutynin for the unstable bladder. Br Med J 1992; 304:1053.
- Norlen L: Influence of the sympathetic nervous system on the lower urinary tract and clinical implications. Neurourology 1982; 1:125-48.
- Figliomeni B, Bacci B, Panozzo C et al: Experimental diabetic neuropathy effect of ganglioside treatment on axonal transport of cytoskeletal proteins. Diabetis 1992; 41:866-71. 