

ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

**Διερεύνηση της επίδρασης της ρύθμισης του Σακχαρώδη
Διαβήτη στη λειτουργία της ουροδόχου κύστης των γυναικών**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Δήμητρα Τσίντσιου, Μαία, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

Καυκιά Θεοδώρα

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2019

ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

**Διερεύνηση της επίδρασης της ρύθμισης του Σακχαρώδη
Διαβήτη στη λειτουργία της ουροδόχου κύστης των γυναικών**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Δήμητρα Τσίντσιου, Μαία, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: Δρ Καυκιά Θεοδώρα, Επίκουρη Καθηγήτρια

ΜΕΛΟΣ: Δρ Λαβδανίτη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

ΜΕΛΟΣ: Δρ Τσαλογλίδου Αρετή, Επίκουρη Καθηγήτρια

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2019

copyright ©2019, Δήμητρα Τσίντσιου

ALLRIGHTSRESERVED

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Εγκρίθηκε την

ΒΑΘΜΟΣ: **ΑΡΙΣΤΗ:**.....

ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:.....

ΚΑΛΗ:.....

ΑΠΟΔΕΚΤΗ:.....

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ΑΦΙΕΡΩΣΗ

*Αν η ζωή είναι λουλούδι,
οι αναμνήσεις είναι το άρωμα του...*

Δεν θα ξεχάσω ποτέ

το άρωμα σου...

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περιεχόμενα	i
Κατάλογος πινάκων.....	v
Κατάλογος γραφημάτων	vii
Συντομογραφίες	x
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	3
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Α – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	8
1.1. Σακχαρώδης Διαβήτης: Ορισμός και ταξινόμηση	8
1.2. Ιστορία του Σακχαρώδους Διαβήτη.....	9
1.3. Μηχανισμοί ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης	10
1.4. Παθοφυσιολογία του Σακχαρώδους Διαβήτη	12
1.4.1. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι.....	12
1.4.2. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου ΙΙ	13
1.4.3. Άλλοι τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη	14
1.5. Επιδημιολογία	15
1.5.1. Στοιχεία από την Ελλάδα	15
1.5.2. Παγκόσμια στοιχεία.....	15
1.6. Κλινική εικόνα	16
1.6.1. Συμπτώματα και βλάβες από την υπεργλυκαιμία	16
1.6.2. Οξείες επιπλοκές.....	17
1.6.3. Χρόνιες επιπλοκές.....	19
1.7. Διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη.....	20

1.8.	Αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη.....	22
1.8.1.	Αρχές και βασικοί θεραπευτικοί στόχοι	22
1.8.2.	Αντιδιαβητικά δισκία.....	23
1.8.3.	Αντιμετώπιση με ινσουλίνη	23
1.8.4.	Λοιπές και μελλοντικές θεραπείες.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....		27
2.1.	Ορισμός και τύποι ακράτειας ούρων	27
2.2.	Ακράτεια ούρων και παράγοντες κινδύνου: Επιδημιολογικά δεδομένα.....	27
2.3.	Μηχανισμοί και παθοφυσιολογία της ακράτειας ούρων.....	29
2.3.1.	Φυσιολογία της λειτουργίας της ουροδόχου κύστης.....	29
2.3.2.	Ακράτεια κατά την προσπάθεια	30
2.3.3.	Ακράτεια επιτακτικού τύπου.....	31
2.4.	Διαγνωστικά εργαλεία της ακράτειας ούρων.....	33
2.4.1.	Ιατρικό ιστορικό, συμπτώματα και κλινικές εκδηλώσεις	33
2.4.2.	Κλινική εξέταση.....	35
2.4.3.	Ειδικές ουρολογικές εξετάσεις	37
2.5.	Δείκτες σοβαρότητας και προόδου της ακράτειας ούρων	41
2.6.	Αντιμετώπιση της ακράτειας ούρων.....	43
2.6.1.	Γενικοί θεραπευτικοί στόχοι.....	43
2.6.2.	Αλλαγές στον τρόπο ζωής	44
2.6.3.	Φαρμακολογική προσέγγιση.....	45
2.6.4.	Επεμβατικές προσεγγίσεις	47
2.7.	Σακχαρώδης Διαβήτης και ακράτεια ούρων	48
2.7.1.	Μηχανισμοί επίδρασης του Σακχαρώδους Διαβήτη	48
2.7.2.	Επίπτωση της ακράτειας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη και επιδημιολογικά δεδομένα	56
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Β		58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ		59
1.1.	Τύπος και βάση της μελέτης	59
1.2.	Ερευνητικά ερωτήματα.....	59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	61
2.1 Δείγμα.....	61
2.2 Ερευνητικά εργαλεία και συλλογή δεδομένων.....	61
2.3 Μεθοδολογία και στατιστική ανάλυση.....	65
2.3.1 Σχεδιασμός και μεθοδολογία	65
2.3.2 Μέθοδοι και λογισμικό για την αρχική αξιολόγηση και επεξεργασία των δεδομένων και τη διαχείριση των ακραίων τιμών, των τιμών που λείπουν (missing values) και της πιθανότητας μεροληψίας (bias).....	65
2.3.3 Περιγραφική στατιστική ανάλυση.....	67
2.3.4 Επαγωγική στατιστική ανάλυση.....	68
2.4 Δεοντολογία της έρευνας	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	70
3.1 Περιγραφική ανάλυση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των στοιχείων ιατρικού ιστορικού.....	70
3.2 Περιγραφική στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων των ερωτηματολογίων	72
3.2.1 Αποτελέσματα του ICIQ-UI-SF	72
3.2.2 Αποτελέσματα του ICIQ-OAB	74
3.2.3 Αποτελέσματα του NNES-Q.....	75
3.3 Ομοιογένεια Ομάδων X, I και II, ως προς τα λοιπά χαρακτηριστικά τους....	77
3.4 Συσχέτιση ΣΔ και άλλων παραγόντων με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων	79
3.4.1 Συσχέτιση ΣΔ με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων (σύγκριση Ομάδων X και II)	79
3.4.2 Συσχέτιση άλλων παραγόντων με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων	80
3.5 Συνύπαρξη συμπτωμάτων και συσχέτιση των αποτελεσμάτων των ερωτηματολογίων μεταξύ τους.....	82
3.6 Πολυπαραγοντική ανάλυση για τον έλεγχο της συνδυαστικής επίδρασης του ΣΔ και άλλων παραγόντων στα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων	83

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	87
4.1 Ανάλυση των αποτελεσμάτων, συσχέτιση με τη βιβλιογραφία και διαμόρφωση υποθέσεων.....	87
4.2 Περιορισμοί της μελέτης.....	93
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	95
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	96
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	123
Α. Ερωτηματολόγιο ICIQ-UI-SF.....	125
Β. Ερωτηματολόγιο ICIQ-OAB.....	126
Γ. Ερωτηματολόγιο NNES-Q.....	128
Δ. Γραφήματα.....	131

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. «Χρόνιες επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη.»	19
ΠΙΝΑΚΑΣ 2. «Κριτήρια για προσυμπτωματικό έλεγχο για Σακχαρώδη Διαβήτη.» .	21
ΠΙΝΑΚΑΣ 3. «Είδη και χαρακτηριστικά διαφορετικών τύπων ινσουλινών.».....	24
ΠΙΝΑΚΑΣ 4. «Ερωτηματολόγια και εργαλεία για την αξιολόγηση των ενοχλημάτων ασθενών με ακράτεια ούρων.».....	42
ΠΙΝΑΚΑΣ 5. «Δημογραφικές παράμετροι και στοιχεία ιατρικού ιστορικού.».....	70
ΠΙΝΑΚΑΣ 6. «Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου ICIQ-UI-SF.».....	73
ΠΙΝΑΚΑΣ 7. «Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου ICIQ-OAB.».....	74
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. «Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου NNES-Q.».....	76
ΠΙΝΑΚΑΣ 9. «Σύγκριση διαφορετικών χαρακτηριστικών ανάμεσα στις Ομάδες X, I και II.»	77
ΠΙΝΑΚΑΣ 10. «Σύγκριση μεταξύ των Ομάδων X και II, ως προς τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q.».....	79
ΠΙΝΑΚΑΣ 11. «Συσχέτιση διάφορων παραγόντων, εκτός του ΣΔ, με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q.»	80
ΠΙΝΑΚΑΣ 12. «Συσχέτιση των διαφορετικών ερωτηματολογίων ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q μεταξύ τους.»	82
ΠΙΝΑΚΑΣ 13. «Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression) για τη συνδυαστική επίδραση ΣΔ και άλλων παραγόντων στο συνολικό σκορ του ICIQ-UI-SF.».....	84
ΠΙΝΑΚΑΣ 14. «Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression) για τη συνδυαστική επίδραση ΣΔ και άλλων παραγόντων στο συνολικό σκορ του ICIQ-OAB.».....	84

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. «Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression) για τη συνδυαστική επίδραση ΣΔ και άλλων παραγόντων στο σκορ της ερώτησης (3) του NNES-Q.»	85
---	-----------

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

(Βρίσκονται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ.)

ΓΡΑΦΗΜΑ 1. «Κατανομή ηλικιών για το σύνολο του δείγματος.»	131
ΓΡΑΦΗΜΑ 2. «Κατανομή βάρους για το σύνολο του δείγματος.»	131
ΓΡΑΦΗΜΑ 3. «Κατανομή ύψους για το σύνολο του δείγματος.»	132
ΓΡΑΦΗΜΑ 4. «Κατανομή BMI για το σύνολο του δείγματος.»	132
ΓΡΑΦΗΜΑ 5. «Κατανομή καπνιστών για το σύνολο του δείγματος.»	133
ΓΡΑΦΗΜΑ 6. «Κατανομή άσκησης για το σύνολο του δείγματος.»	133
ΓΡΑΦΗΜΑ 7. «Κατανομή τύπου διαμονής για το σύνολο του δείγματος.»	134
ΓΡΑΦΗΜΑ 8. «Κατανομή διάρκειας ΣΔ για τους ασθενείς των Ομάδων I και II.»	134
ΓΡΑΦΗΜΑ 9. «Κατανομή αγωγής για ΣΔ για τους ασθενείς των Ομάδων I και II.»	135
ΓΡΑΦΗΜΑ 10. «Κατανομή τιμών HbA1c για τους ασθενείς των Ομάδων I και II.»	135
ΓΡΑΦΗΜΑ 11. «Κατανομή συννοσηροτήτων για το σύνολο του δείγματος.»	136
ΓΡΑΦΗΜΑ 12. «Κατανομή νευρολογικών παθήσεων για το σύνολο του δείγματος.»	136
ΓΡΑΦΗΜΑ 13. «Κατανομή CCI για το σύνολο του δείγματος.»	137
ΓΡΑΦΗΜΑ 14. «Κατανομή λοιπής θεραπευτικής αγωγής για το σύνολο του δείγματος.»	137
ΓΡΑΦΗΜΑ 15. «Κατανομή αριθμού κνήσεων για το σύνολο του δείγματος.»	138
ΓΡΑΦΗΜΑ 16. «Κατανομή τύπου κνήσεων για το σύνολο του δείγματος.»	138
ΓΡΑΦΗΜΑ 17. «Ιστογράμματα (histograms) κατανομής συνολικού σκορ του ICIQ-UI-SF, στο συνολικό δείγμα, καθώς και στις επί μέρους Ομάδες X, I και II.»	139

ΓΡΑΦΗΜΑ 18. «Συχνότητα περιστάσεων κατά τις οποίες επισυμβαίνει ακράτεια ούρων, για ολόκληρο το δείγμα.»	140
ΓΡΑΦΗΜΑ 19. «Ιστογράμματα (histograms) κατανομής συνολικού σκορ του ICIQ-OAB, στο συνολικό δείγμα, καθώς και στις επί μέρους Ομάδες X, I και II.»	141
ΓΡΑΦΗΜΑ 20. «Συχνότητα αιτιών για τις οποίες διακόπτεται ο βραδυνός ύπνος.»	142
ΓΡΑΦΗΜΑ 21. «Ιστογράμματα (histogram) κατανομής του σκορ της ερώτησης (3) του NNES-Q, που αφορά στη νυκτουρία, για το συνολικό δείγμα.»	142
ΓΡΑΦΗΜΑ 22. «Ιστογράμματα (histogram) κατανομής του σκορ της ερώτησης (6) του NNES-Q, που αφορά στη νυκτερινή ενούρηση, για το συνολικό δείγμα.»	143
ΓΡΑΦΗΜΑ 23. «Θηκογράμματα (box plots) του συνολικού σκορ ICIQ-UI-SF (εύρος 0-21), για τις Ομάδες X και II.»	143
ΓΡΑΦΗΜΑ 24. «Θηκογράμματα (box plots) του συνολικού σκορ ICIQ-OAB (εύρος 0-16), για τις Ομάδες X και II.»	144
ΓΡΑΦΗΜΑ 25. «Θηκογράμματα (box plots) του σκορ της ερώτησης (3) από NNES-Q (εύρος 0-4), για τις Ομάδες X και II.»	144
ΓΡΑΦΗΜΑ 26. «Θηκογράμματα (box plots) του σκορ της ερώτησης (6) από NNES-Q (εύρος 0-4), για τις Ομάδες X και II.»	145
ΓΡΑΦΗΜΑ 27. «Θηκογράμματα (box plots) του σκορ της ερώτησης (8) από NNES-Q (εύρος 0-3), για τις Ομάδες X και II.»	145
ΓΡΑΦΗΜΑ 28. «Θηκογράμματα (box plots) του σκορ της ερώτησης (9) από NNES-Q (εύρος 0-4), για τις Ομάδες X και II.»	146
ΓΡΑΦΗΜΑ 29. «Διάγραμμα διασποράς (scatter plot) για τη σχέση των τιμών ICIQ-UI-SF και ICIQ-OAB.»	146
ΓΡΑΦΗΜΑ 30. «Διάγραμμα διασποράς (scatter plot) για τη σχέση των τιμών ICIQ-UI-SF και NNES-Q (3).»	147

ΓΡΑΦΗΜΑ 31. «Διάγραμμα διασποράς (scatter plot) για τη σχέση των τιμών ICIQ- OAB και NNES-Q (3).»	147
--	------------

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ADP	Adenosine diphosphate
AGEs	Advanced glycation end products
AP-1	Activator protein-1
ATP	Adenosine triphosphate
BMI	Body mass index
CCI	Charlson Comorbidity Index
CFU	Colony-forming units
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
EPIQ	Epidemiology of prolapse and incontinence questionnaire
FLUTS	Female Lower Urinary Tract Symptoms
GIP	Glucose-dependent insulinotropic peptide
GLM	Generalized Linear Models
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
HLA	Human leukocyte antigen
ICIQ	International Consultation on Incontinence Questionnaire
ICS	International Continence Society
I-QOL	Incontinence - Quality of Life Scale
IQR	Interquartile range
IRS	Insulin Receptor Substrates
IUGA	International Urogynecological Association

kg	Kilogram
L-NAME	N(gamma)-nitro-L-arginine methyl ester
MODY	Maturity-onset diabetes of the young
mRNA	Messenger ribonucleic acid
NGF	Nerve growth factor
NNES-Q	Nocturnal Enuresis and Sleep-interruption Questionnaire
NO	Nitric oxide
NOS	Nitric oxide synthetase
NPH	Isophane insulin
OAB-q	Overreactive Bladder questionnaire
OABqol	Overactive Bladder - Quality of Life
PFMT	Pelvic floor muscle training
PVR-v	Post-void residual volume
RCT	Randomized controlled trial
SD	Standard deviation
SGLT2	Sodium/glucose cotransporter 2
SI	Stress incontinence
SNRI	Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor
STZ	Streptozotocin
U	Units
UI	Urge incontinence
UI-SF	Urinary Incontinence - Short form
Uro-EDIC	Urologic Complications of epidemiology of Diabetes Intervention and Complications
ΑΔΕ	Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία

ΑΕ	Ακράτεια Επιτακτικού τύπου
αι.	Αιώνας
ΑΠ	Ακράτεια κατά την Προσπάθεια
ΓΝΘ	Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
ΔΙ.ΠΑ.Ε.	Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδας
ΔΚΟ	Διαβητική κετοξέωση
ΔΟΔ	Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη
ΔΥΥΜΚΚ	Διαβητικό, υπερωσμωτικό, υπεργλυκαιμικό, μη κετωτικό κώμα
ΕΔΕ	Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
ΕΜ	Εξωστήρας μυς
ΕΞΣΟ	Έξω σφιγκτήρας της ουρήθρας
ΕΣΣΟ	Έσω σφιγκτήρας της ουρήθρας
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
μ.Χ.	Μετά Χριστόν
ΜΠΕ	Μυς του πυελικού εδάφους
Ομάδα Ι	Ομάδα ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου Ι
Ομάδα ΙΙ	Ομάδα ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου ΙΙ
Ομάδα Χ	Ομάδα ασθενών χωρίς Σακχαρώδη Διαβήτη
π.Χ.	προ Χριστού
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
σ.	Σύνδρομο
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΣΔΙ	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι
ΣΔΙΙ	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου ΙΙ

ΣΔΚ	Σακχαρώδης Διαβήτης της Κύησης
ΧΑΠ	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μία από τις πιο συχνές νόσους των μεγαλύτερων ηλικιακά ομάδων με πολλές και σοβαρές επιπλοκές. Διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει ότι η ύπαρξη ΣΔ συσχετίζεται με την ένταση και τη συχνότητα των συμπτωμάτων ακράτειας ούρων.

Σκοπός Η διερεύνηση της επίδρασης του ΣΔ στην ύπαρξη, την ένταση και τη συχνότητα των συμπτωμάτων της ακράτειας από προσπάθεια (ΑΠ), της ακράτειας επιτακτικού τύπου (ΑΕ) και της νυκτουρίας, σε γυναίκες.

Μεθοδολογία Συνολικά 151 γυναίκες ασθενείς που επισκέφτηκαν το Παθολογικό ιατρείο του Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος» συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Κατά την πρώτη επίσκεψή τους συλλέχθηκαν δημογραφικά στοιχεία και στοιχεία προηγούμενου ιατρικού ιστορικού. Έπειτα οι ασθενείς κατέγραφαν τα συμπτώματα ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρίας για ένα μήνα και σε δεύτερη επίσκεψή τους συμπλήρωσαν τρία σχετικά ερωτηματολόγια (ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q) σύμφωνα με τις καταγραφές τους. Ακολούθησε στατιστική ανάλυση και παρουσίαση της επίδρασης του ΣΔ και των λοιπών παραγόντων (ηλικία, BMI, ύψος, τόπος διαμονής, ιστορικό ΣΔ, συννοσηρότητες, λοιπή φαρμακευτική αγωγή, ιστορικό κυήσεων) στα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων.

Αποτελέσματα Από τους 151 ασθενείς, 77 (51,0%) δεν έπασχαν από ΣΔ (Ομάδα Χ), 16 (10,6%) έπασχαν από ΣΔΙ (Ομάδα Ι) και 58 (38,4%) από ΣΔΙΙ (Ομάδα ΙΙ). Η μέση ηλικία ήταν 66 έτη (IQR=7), το 74,8% των ασθενών έπασχαν από τουλάχιστον ένα νόσημα και το 89,4% λάμβανε κάποια αγωγή. Λόγω ανομοιογένειας των χαρακτηριστικών ανάμεσα στην Ομάδα Ι και στις υπόλοιπες, οι συγκρίσεις των αποτελεσμάτων έγιναν μόνο ανάμεσα στις Ομάδες Χ και ΙΙ. Η Ομάδα ΙΙ εμφάνισε σημαντικά υψηλότερα σκορ από την Ομάδα Χ σε όλα τα ερωτηματολόγια ($p < 0,001$, για όλες τις συγκρίσεις). Η διαφορά αυτή διατηρήθηκε και μετά από τον έλεγχο και την απομόνωση των λοιπών συγχυτικών παραγόντων.

Συμπεράσματα Η ύπαρξη ΣΔΙΙ συσχετίζεται ισχυρά, και ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, με υψηλότερα σκορ στα ερωτηματολόγια που αξιολογούν την ΑΠ, την ΑΕ και τη νυκτουρία. Συνεπώς, κατά την κλινική πράξη, θα πρέπει να διερευνάται η ύπαρξη τέτοιων συμπτωμάτων και η επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΣΔΙΙ.

ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ Σακχαρώδης Διαβήτης, Ακράτεια ούρων, Υπερδραστήρια κύστη,
Νυκτουρία

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) constitutes one of the most common diseases of the elderly, holding numerous and severe complications. Various studies have identified the relationship between DM and the frequency and severity of the symptoms of urinary incontinence.

Objective: To explore the effect of DM on the occurrence, severity and frequency of the symptoms of stress incontinence (SI), urge incontinence (UI) and nocturia within the Greek female population.

Methods: Overall, 151 female subjects, outpatients of the Internal Medicine department of the General Hospital of Thessaloniki “Agios Pavlos”, were included in the study. Demographic data and information concerning their past medical history was collected during their first visit. Then, the patients were instructed to monitor their incontinence symptoms for one month and, after this period, they documented their symptoms in three separate questionnaires (ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB and NNES-Q) during their second visit. The association of DM and other factors (age, BMI, height, place of residence, DM past history, comorbidities, any medications and birth-giving history) with the results of the questionnaires, was analyzed.

Results: Of the 151 patients, 77 (51.0%) did not have DM (Group X), 16 (10.6%) had DM type I (Group I) and 58 (38.4%) DMII (Group II). The overall median age was 66 years (IQR=7), 74.8% suffered from at least one comorbidity and 89.4% was under some kind of medication. Due to the violation of the homogeneity requirement between Group I and the other two Groups, all comparisons were performed only between Groups X and II. Group II scored higher than Group X in all questionnaires ($p < 0.001$, in all tests). This difference was retained after possible confounders were controlled.

Conclusions: DM is strongly and independently associated with higher scores in the questionnaires evaluating SI, UI and nocturia. Therefore, in clinical practice, patients with DMII must be followed-up for these symptoms and their effect on the quality of life.

keywords: Diabetes Mellitus, Urinary incontinence, Overactive bladder, Nocturia

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με την αποπεράτωση των στόχων και των επιλογών μου, νιώθω την ανάγκη και την επιθυμία να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που με στήριξαν και με βοήθησαν καθ' όλη τη διάρκεια της φοίτησης μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ».

Η μελέτη αυτή έγινε με κίνητρο την πολυετή προϋπηρεσία μου ως επαγγελματίας υγείας και την προαγωγή της υγείας των διαβητικών ατόμων.

Πρωτίστως θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα. Καυκιά Θεοδώρα, καθηγήτρια εφαρμογών στο τμήμα νοσηλευτικής του ΔΙ.ΠΑ.Ε, για την καθοδήγησή της σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διπλωματικής εργασίας, την άψογη συνεργασία που μου προσέφερε αλλά και την κατανόηση της, καθώς και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ την Δρ. Μαχαίρα Κωνσταντίνα, Παθολόγο, Συντονίστρια - Διευθύντρια της παθολογικής κλινικής του Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ», την Δρ. Καλπάκα Αναστασία, Παθολόγο, Διευθύντρια της παθολογικής κλινικής του Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ» για την συνεργασία, αλλά και την βοήθεια που μου παρείχε στο τακτικό παθολογικό ιατρείο του νοσοκομείου, αλλά και το Δρ. Σακαλή Βασίλειο, Ουρολόγο, Επιμελητής Β' της ουρολογικής κλινικής του Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ». Επίσης, θα ήταν παράληψή μου να μην ευχαριστήσω όλες τις γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη αφιερώνοντας χρόνο και ενέργεια για την επίτευξη αυτού του αποτελέσματος.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το χρωστάω στον σύζυγό μου Γιάννη και τον γιο μου Ζαφείρη που με στήριξαν και ήταν αρωγοί καθ' όλη τη διάρκεια αυτού του «ταξιδιού».

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τουλάχιστον το ένα ενδέκατο του πληθυσμού παγκοσμίως εκτιμάται ότι πάσχει από Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), ενώ οι εννιά από τις δέκα αυτές περιπτώσεις αφορούν στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II (ΣΔII). [1] Η νόσος αγγίζει σημαντικές διαστάσεις και για την Ελλάδα, καθώς αναφέρεται ότι 7-8% του πληθυσμού νοσεί από ΣΔ.[2, 3] Το αντίστοιχο παγκόσμιο ποσοστό επιπολασμού, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), έχει σχεδόν διπλασιαστεί τα τελευταία 30 έτη, αγγίζοντας το 8,5% του ενήλικου πληθυσμού. [4] Ο ΣΔ συσχετίζεται ισχυρά με την εμφάνιση χρόνιων μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών.[5, 6] Επίσης, μπορεί να επιφέρει οξείες, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, όπως η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ), η διαβητική, υπερωσμωτική, υπεργλυκαιμική, μη κετωτική κατάσταση (ΔΥΥΜΚΚ) και η υπογλυκαιμία φαρμακευτικής αιτιολογίας. [2] Διαφαίνεται από την υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΣΔ και από τις σοβαρές επιπλοκές του, η ανάγκη για πρόληψη αποτελεσματική διαχείριση του προβλήματος στους πάσχοντες.

Σημαντική είναι ακόμα η επίδραση του ΣΔ στην επιδείνωση άλλων χρόνιων και προβλημάτων. Τέτοιες νόσοι, οι οποίες απαντώνται κυρίως σε γυναίκες και υπονομεύουν την ποιότητα ζωής και καθημερινότητας, είναι η Ακράτεια από Προσπάθεια (ΑΠ), η Ακράτεια Επιτακτικού τύπου (ΑΕ, ή αλλιώς υπερδραστήρια κύστη) και η νυκτουρία. [7, 8] Η διεθνής βιβλιογραφία έχει αναδείξει τη συσχέτιση τέτοιων νόσων με τη νόσηση από ΣΔ, με τη μεσολάβηση ποικίλων μηχανισμών. [9–11] Στην παρούσα μελέτη, διερευνάται ακριβώς αυτή η σχέση μεταξύ των παραπάνω συμπτωμάτων και της ύπαρξης ΣΔ. Τα συμπτώματα διερευνώνται με τη χρήση ειδικών, εγκεκριμένων ερωτηματολογίων τα οποία εξετάζουν την εμφάνιση, την ένταση και τη συχνότητα των συμπτωμάτων, ώστε να αποτυπωθούν με τον πλέον τυπικό και συγκρίσιμο με άλλα δεδομένα, τρόπο.[12–14] Ακόμα, γίνεται έλεγχος και για άλλες συνιστώσες που μπορεί σχετίζονται με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων, εξετάζεται η συνδυαστική τους επίδραση, καθώς και η επιρροή τους στην ανάδειξη της σχέσης του ΣΔ με τα εν λόγω συμπτώματα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Α - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.1. Σακχαρώδης Διαβήτης: Ορισμός και ταξινόμηση

Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ΑΔΕ), ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) συνίσταται σε μία ομάδα μεταβολικών διαταραχών που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία η οποία προκύπτει από ελλείμματα στην έκκριση ινσουλίνης, στη δράση της ινσουλίνης ή και στα δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία συσχετίζεται με τη μακρόχρονη βλάβη, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια ποικίλων οργάνων, κυρίως των οφθαλμών, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς και των αγγείων.[15] Κατά τον ΠΟΥ, ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μια χρόνια, μεταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από αυξημένες τιμές γλυκόζης στο αίμα (σάκχαρο αίματος), οι οποίες οδηγούν με το πέρασμα του χρόνου σε σοβαρή βλάβη της καρδιάς, των αγγείων, των οφθαλμών, των νεφρών και των νεύρων. [16]

Η αναθεωρημένη έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών της ΑΔΕ(2019), όπως και αυτή της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ΕΔΕ), ταξινομούν τον ΣΔ σε τέσσερις βασικές κατηγορίες[2, 5]:

- Το Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I (ΣΔΙ) ή αλλιώς «Ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ»
- Το Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II (ΣΔΙΙ) ή εναλλακτικά «Μη ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ»
- Το Σακχαρώδη Διαβήτη της Κύησης (ΣΔΚ)
- Τους άλλους ειδικούς τύπους ΣΔ

Κάθε τύπος από τους παραπάνω έχει ξεχωριστή παθοφυσιολογία και μηχανισμούς που οδηγούν σε οργανική βλάβη, απαντάται σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και πληθυσμούς με διαφορετικά χαρακτηριστικά, έχει ξεχωριστούς παράγοντες κινδύνου, διαγιγνώσκεται με ειδικά κριτήρια και επιδέχεται διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση. Η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών πάσχει από ΣΔΙ ή ΣΔΙΙ, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες, ο ΣΔΙΙ είναι ο πιο συχνά απαντούμενος.[5] Κοινός παρονομαστής σε όλες τις παραπάνω κατηγορίες είναι η παρατηρούμενη υπεργλυκαιμία, η οποία σταδιακά οδηγεί σε σε χρόνιες βλάβες και επιπλοκές της νόσου, ενώ υπάρχουν και οξείες επιπλοκές, οι οποίες προκύπτουν άμεσα από την αιφνίδια, πολύ μεγάλη αύξηση της τιμής γλυκόζης και των μηχανισμών που αυτή πυροδοτεί. [6, 17, 18]

1.2. Ιστορία του Σακχαρώδους Διαβήτη

Ο όρος «διαβήτης» φαίνεται να χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Αρεταίο της Καπαδοκίας τον 1^ο αιώνα π.Χ. ή από τον Απολλώνιο της Μέμφιδας το 250 π.Χ. Προέρχεται από το ρήμα «διαβαίνειν», παραπέμποντας στην αρχαία Ελληνική σημασία της λέξης «σιφώνι», η οποία φαίνεται να χρησιμοποιήθηκε για την περιγραφή της νόσου λόγω του φαινομένου της πολουρίας που προκαλεί.[19, 20] Ωστόσο, μία από τις πρώτες μαρτυρίες για το ΣΔ, παρ' ότι ακόμα τότε δεν ήταν περιγεγραμμένη νόσος, εντοπίζεται στην αρχαία Αίγυπτο, μέσα στον περίφημο “πάπυρο Ebers”, ο οποίος χρονολογείται περί το 1500 π.Χ. Αρκετά αργότερα, ο Γαληνός, κατά το 2^ο αιώνα μ.Χ., ασχολήθηκε με την οντότητα της ασθένειας, προσπαθώντας να εντοπίσει την αιτία της, και λόγω των συμπτωμάτων που παρατηρούνταν από τους νεφρούς, την απέδωσε εσφαλμένα σε πρωτοπαθή βλάβη αυτού του οργάνου. [20] Αργότερα, κατά τον 6^ο αιώνα μ.Χ. γίνεται εμφανής ο κληρονομικός χαρακτήρας της νόσου και το 10^ο αιώνα μ.Χ. η νόσος συσχετίστηκε με κάποιες επιπλοκές.[21] Ο όρος «σακχαρώδης» προτίθεται αρκετά αργότερα, περί το 1675, από τον Άγγλο ιατρό Thomas Willis, ο οποίος αποδίδει στην ασθένεια αυτόν τον χαρακτηρισμό λόγω της γλυκιάς, «σαν μέλι» οσμής των ούρων διαβητικών ασθενών. Ωστόσο, το 1776 ο Βρετανός ιατρός Matthew Dobson ταυτοποίησε τη γλυκόζη στα ούρα και στο αίμα ως την αιτία της γλυκύτητας, οδηγώντας στην πρώτη διάγνωση ΣΔ βασισμένη στη γλυκόζη των ούρων από τον Βρετανό Thomas Cawley. [19, 21] Ο 18^{ος} αιώνας μ.Χ. ήταν κομβικός στο χρονικό του ΣΔ καθώς για πρώτη φορά υπάρχουν ενδείξεις για τη συμμετοχή του παγκρέατος στην παθογένεια του ΣΔ. Το 1889, στο Στρασβούργο, οι ιατροί Joseph von Mering και Oskar Minkowski αναφέρουν ότι μπορούν να καταστήσουν σκυλιά διαβητικά, αφαιρώντας το πάγκρεάς τους. Ωστόσο, μέχρι και τότε δεν είχε υπάρξει κάποια αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση για τη νόσο. Το 1922, ο Frederick Banting, με τη βοήθεια του φοιτητή Charles Best και του διευθυντή του τμήματός του, John Macleod, απομόνωσαν και χρησιμοποίησαν την ινσουλίνη σε διαβητικούς ασθενείς, προσφέροντας ένα θεραπευτικό όπλο στη φαρέτρα του ΣΔ που έχει σώσει εκατομμύρια ζωές, και λαμβάνοντας τελικά το βραβείο Nobel στη Φυσιολογία.[19–21]

1.3. Μηχανισμοί ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης

Η ινσουλίνη είναι μια πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Η δράση της αποτελεί τον κυριότερο ρυθμιστικό μηχανισμό για την ομοιόσταση της γλυκόζης. Εκκρίνεται ως απάντηση κυρίως στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης και, μεταξύ άλλων, έχει ως στόχο την επαναφορά των επιπέδων γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα.[22, 23] Η αδυναμία παραγωγής ινσουλίνης ή η αντίσταση των περιφερικών οργάνων στη δράση της έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και, συνεπώς, ΣΔ.[24] Το γονίδιο που περιέχει την πληροφορία για την παραγωγή της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 και συγκεκριμένα στο γονιδιακό τόπο 11p15.5. Με τη μεταγραφή του DNA και τη μετάφραση του mRNA, παράγεται η πρώιμη μορφή της ινσουλίνης, η προ-προϊνσουλίνη, η οποία συνίσταται σε ένα ενιαίο πεπτιδικό μόριο το οποίο περιέχει μια σηματοδοτική αλληλουχία 24 αμινοξέων. Μετά την αποκοπή αυτής της σηματοδοτικής αλληλουχίας, διαμορφώνεται η προϊνσουλίνη, η οποία πτυχώνεται κατάλληλα και δημιουργούνται 3 δισουλφιδικοί δεσμοί. Στη συνέχεια, αποθηκεύεται σε πρώιμα κυστίδια. Με την περαιτέρω ενζυμική επεξεργασία του μορίου, διαχωρίζεται σε δύο σημεία. Έτσι παράγεται ένα ελεύθερο πεπτιδικό τμήμα, το C-πεπτίδιο και επίσης, σαν τελικό προϊόν, ένα σύμπλεγμα δύο πεπτιδικών αλυσίδων, των A- και B- αλυσίδων, οι οποίες ενώνονται μεταξύ τους με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς. Αυτό είναι το ώριμο μόριο της ινσουλίνης, η οποία αποθηκεύεται σε ώριμα κυστίδια, περιμένοντας τα κατάλληλα σήματα για να απελευθερωθεί στην κυκλοφορία.[22, 25]

Έχουν ταυτοποιηθεί ποικίλλοι παράγοντες οι οποίοι λειτουργούν ως ρυθμιστικά ερεθίσματα για την παραγωγή και την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα αποτελούν το κυριότερο έναυσμα για την απελευθέρωση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος στη συστηματική κυκλοφορία. Η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης οδηγεί στην είσοδό της στο ενδοκυττάριο περιβάλλον και της φωσφορυλίωσή της σε 6-φωσφορική γλυκόζη, κυρίως από το ένζυμο γλυκοκινάση. Η 6-φωσφορική γλυκόζη μέσω του κύκλου του Krebs αποδίδει μόρια ATP, αυξάνοντας το λόγο ATP:ADP. Η ανατροπή αυτής της αναλογίας ενεργοποιεί κάποια κανάλια καλίου, με αποτέλεσμα την εκπόλωση της μεμβράνης και την αθρόα εισροή ιόντων ασβεστίου ενδοκυττάρια. Το αποτέλεσμα της ανόδου του επιπέδου ασβεστίου είναι η έκκριση της, ήδη παραχθείσας και αποθηκευμένης, ινσουλίνης, στην κυκλοφορία του αίματος.

Συναγωνιστικά προς την έκκριση ινσουλίνης, προωθείται στο πάγκρεας ταυτόχρονα και η μείωση της έκκρισης γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα της ενδοκρινούς μοίρας, μειώνοντας ακόμα περισσότερο την παραγωγή γλυκόζης και περιορίζοντας τα επίπεδά της. Όταν ανιχνεύονται χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, επάγεται το αντίθετο αποτέλεσμα, δηλαδή μειώνεται η έκκριση ινσουλίνης και αυξάνεται η έκκριση γλυκαγόνης. Δύο ακόμα είδη κυττάρων, τα δ και PP κύτταρα, εντοπίζονται στα νησίδια Langerhans του παγκρέατος και παράγουν σωματοστατίνη και παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, αντίστοιχα, τα οποία ασκούν επιδράσεις επίσης στους μηχανισμούς της πέψης.[25, 26]

Άλλοι παράγοντες μπορούν επίσης να επάγουν ή να καταστείλουν τη δημιουργία και την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Μερικά αμινοξέα και ειδικότερα η Λευκίνη και η Αργινίνη, τα λιπαρά οξέα, φάρμακα (όπως οι σουλφονουλορίες), η χολοκυστοκίνη και η ακετυλοχολίνη που απελευθερώνεται μετά την ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού συστήματος διεγείρουν επίσης την έκκριση ινσουλίνης.[23, 25, 27] Οι ινκρετίνες GLP-1 και GIP, ευνοούν την έκκριση ινσουλίνης και πρόσφατα μας έχουν δώσει μοριακούς στόχους για το σχεδιασμό και την παρασκευή φαρμάκων. Οι ουσίες αυτές εκκρίνονται μετά από τη λήψη τροφής από το στόμα και προάγουν μηχανισμούς για την περαιτέρω απελευθέρωση ινσουλίνης. Έτσι, εξηγείται υψηλότερη έκκριση ινσουλίνης μετά από χορήγηση γλυκόζης από το στόμα, συγκριτικά με την χορήγησή της ενδοφλέβια.[23]

Το μοτίβο έκκρισης της ινσουλίνης μετά τη διέγερση των β-κυττάρων παρουσιάζει διφασική καμπύλη. Η πρώτη απάντηση στο ερέθισμα, συμβαίνει γρήγορα μετά την αύξηση της τιμής γλυκόζης και διαρκεί περίπου 10 λεπτά, ενώ αποδίδει σημαντικές ποσότητες ινσουλίνης στο αίμα. Ωστόσο, η δεύτερη φάση καθυστερεί μετά την πρώτη, είναι λιγότερο έντονη σε σχέση με την πρώτη, έχει παρατεταμένη με διάρκεια έως και μερικές ώρες και δεν εξαρτάται από την τιμή γλυκόζης στο αίμα. Η ινσουλίνη συνδέεται με υποδοχείς στη μεμβράνη των κυττάρων στόχων. Οι υποδοχείς αποτελούνται από ένα ζεύγος πανομοιότυπων δομών, κάθε μία από τις οποίες φέρει μία α- και μία β- υπομονάδα. Με τη σύνδεση της ινσουλίνης στην εξωκυττάρια α-υπομονάδα, οι β-υπομονάδες αλληλοφωσφορυλιώνονται με τη δράση τους ως τυροσινικές κινάσες.[25] Έπεται η φωσφορυλίωση κάποιων ενδοκυττάρων μορίων που ονομάζονται υποστρώματα των ινσουλινικών υποδοχέων ή διεθνώς “insulinreceptorsubstrates” (IRS). Με τη σειρά τους, τα

IRS προάγουν την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων και άλλων μορίων προωθώντας και άλλους μοριακούς, ενδοκυτταρικούς μηχανισμούς.[26]

Το συνολικό αποτέλεσμα των δράσεων της ινσουλίνης μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, προάγοντας την ενδοκυττάρια χρήση ή αποθήκευσή της. Συγκεκριμένα και ανάλογα και με τον κυτταρικό τύπο, η ινσουλίνη εκτρέπει τη γλυκόζη προς τα κύτταρα, προάγει τη χρήση της τελευταίας για παραγωγή ενέργειας και τη μετατροπή της σε γλυκογόνο ή λίπος. Ακόμα, αναστέλλονται και οι διεργασίες της λιπόλυσης, της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογέννεσης. Επιπλέον, επιτελείται αύξηση της έκκρισης γαστρικού οξέος από τα κύτταρα του στομάχου. Έχουν περιγραφεί και άλλες δράσεις της ινσουλίνης, η οποία φαίνεται να μειώνει την την αυτοφαγία, πρωτεόλυση, τη νεφρική έκκριση νατρίου και αρτηριακό τόνο.[28–32] Θεωρείται επίσης ότι διαδραματίζει κυρίως αναβολικό ρόλο, προάγοντας τη χρήση της γλυκόζης και τη μετατροπή της σε άλλα μόρια, αλλά και αποτρέποντας τον καταβολισμό άλλων μορίων, όπως πρωτεΐνες και τριγλυκερίδια. Τέλος, η ινσουλίνη επηρεάζει τη μνήμη και τη μάθηση, καθώς και τη γονιμότητα μέσω της δράσης της στον υποθάλαμο. [33, 34]

1.4. Παθοφυσιολογία του Σακχαρώδους Διαβήτη

1.4.1. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I

Έχει αποδειχθεί ότι οΣΔΙ είναι κατά πλειονότητα αυτοάνοσης αιτιολογίας. Μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί όπου δεν εντοπίζονται αυτοαντισώματα, οι οποίες χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθείς. Τα αυτοαντισώματα προσβάλλουν ποικίλους στόχους, οδηγώντας στην καταστροφή των β-κυττάρων με αποτέλεσμα την παντελή ινσουλινοπενία. Στον ανοσολογικό ΣΔΙ, ανευρίσκονται αυτοαντισώματα που στρέφονται εναντίον δομών των β-κυττάρων των νησιδίων Langerhans που τελικά τα καταστρέφουν προκαλώντας από νωρίς πλήρη έλλειψη ινσουλίνης. Θεωρείται ότι η αυτοάνοση φύση της νόσου προέρχεται από συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών προδιαθεσικών παραγόντων, οι οποίοι δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί.[35] Η κληρονομική προδιάθεση δε φαίνεται τόσο ισχυρή, όσο είναι στο ΣΔΙΙ, ωστόσο η νόσος συχνά συνδυάζεται με άλλα αυτόνοσα νοσήματα, όπως η νόσος Hashimoto.[25] Οι γενετικοί τόποι HLA είναι οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες και προβλέπουν το 40-50 % του κινδύνου.

Ακόμα, έχουν περιγραφεί και επιγενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε νόσο. Ένας χαρακτηριστικός μηχανισμός είναι η αναγνώριση αντιγόνων στα νησίδια του παγκρέατος από CD4(+) και CD8(+) T κύτταρα και αυτοαντισώματα.[36]Οι ασθενείς δεν είναι κατ' ανάγκη υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, όπως με το ΣΔΙΙ. Η καταστροφή των κυττάρων γίνεται, συνήθως, νωρίς μέχρι την παιδική ηλικία, οπότε είναι και η συνήθης έναρξη της νόσου, και συνεχίζεται με βραδύτερους ρυθμούς στην ενήλικη ζωή. [5]

1.4.2. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II

Στο ΣΔΙΙ, σε αντίθεση με το ΣΔΙ, η κύρια και αρχική βλάβη δεν είναι η έλλειψη ινσουλίνης, αλλά η αντίσταση των οργάνων στόχων (μύες και ήπαρ) στη δράση της ινσουλίνης. Τα όργανα στόχοι δεν ανταποκρίνονται στο ερέθισμα της ινσουλίνης και αδυνατούν να προσλάβουν γλυκόζη και να τη χρησιμοποιήσουν ή να την αποθηκεύσουν. Αργότερα στην πορεία της νόσου, συνυπάρχει και σχετικά μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα, οφειλόμενη σε μηχανισμό που ακόμα δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος.[5, 37]Υπάρχουν στοιχεία που ενοχοποιούν τις αδιποκίνες για την πολυεπίπεδη ανασταλτική δράση που ασκούν στο σηματοδοτικό μονοπάτι της ινσουλίνης. Το γεγονός αυτό εξηγεί γιατί οι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη τάση για εκδήλωση ΣΔΙΙ.Στα πρώτα στάδια αυτού του μηχανισμού, η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και η συνοδός μειωμένη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης, οδηγεί σε αντιρροπιστική αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης από το πάγκρεας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια περίοδο υπερινσουλιναιμίας με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης, η οποία μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 15 χρόνια στα οποία οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί. Ωστόσο, η αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης από τα β-κύτταρα φαίνεται ότι οδηγεί σε τοπική φλεγμονή και δυσλειτουργία των β-κυττάρων, προσφέροντας ένα μηχανισμό για τη μείωση της παραγωγής ινσουλίνης.[38] Με τα χρόνια η αντίσταση στην ινσουλίνη από τους περιφερικούς ιστούς αυξάνεται, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η παραγωγή και έκκρισή της από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Αν και δεν υπάρχει αποκλειστικά ένας γενετικός τόπος υπεύθυνος για την εμφάνιση ΣΔΙΙ, η νόσος έχει ισχυρή κληρονομική προδιάθεση. Ένας συνδυασμός κληρονομικών και περιβαλλοντικών συνιστωσών αποτελούν παράγοντες κινδύνου. Έχουν περιγραφεί πάνω από 100 γενετικοί τόποι, παραλλαγές των οποίων σχετίζονται με την εμφάνιση ΣΔΙΙ. Ωστόσο, εξηγούν μόνο το 10% της κληρονομικότητας της νόσου. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με το σωματικό βάρος, με τουλάχιστον 80% των πασχόντων να είναι

παχύσαρκοι. Επίσης, η νόσος πλήττει συχνά και γυναίκες με ιστορικό ΣΔΚ ή με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ή άτομα με υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία.[39, 40]Ο ΣΔΠ εμφανίζεται στην ενήλικη ζωή, ενώ μάλιστα τα συμπτώματα καθυστερούν να εμφανιστούν, καθώς ένα μέρος της δράσης της ινσουλίνης διατηρείται στο ΣΔΠ, σε αντίθεση με το ΣΔΙ. [5, 25] Έτσι, η νόσος μένει για καιρό αδιάγνωστη και η χρόνια υπεργλυκαιμία ασκεί τις βλαπτικές της δράσεις για καιρό στα όργανα στόχους, παρουσιάζοντας ήδη εγκατεστημένες βλάβες κατά τη διάγνωση.

1.4.3. Άλλοι τύποι Σακχαρώδους Διαβήτη

Ο πιο χαρακτηριστικός αντιπρόσωπος αυτής της κατηγορίας είναι ο ΣΔΚ. Και αυτός, όπως και ο ΣΔΠ, οφείλεται πρωτίστως στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Διαγνωστικό κριτήριο είναι η εμφάνισή του κατά το 2^ο ή στο 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.[5]Ο ΣΔΚ ενέχει τον κίνδυνο της γέννησης υπέρβαρου νεογνού με σημαντική προδιάθεση για ΣΔΠ. [21]Η εμφάνιση ΣΔΚ κατά την κύηση προδιαθέτει για την εμφάνιση ΣΔΠ στη μετέπειτα ζωή της γυναίκας. Ακόμα, όσον αφορά αιτιολογικούς συσχετισμούς, υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής δυσλειτουργίας των β-κυττάρων κατά την εγκυμοσύνη σε έδαφος παλαιότερης, υποκλινικής αντίστασης στην ινσουλίνη. [41]

Άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ σύμφωνα με την ταξινόμηση της ΑΔΕ (2019) είναι οι εξής [5]:

- 1) Διαβήτης της Ώριμης Ηλικίας (MODY). Προκύπτει από γενετικά ελλείμματα που επηρεάζουν τη λειτουργία των β-κυττάρων. Ο πιο συχνός είναι ο τύπος 3, με βλάβη στο γονίδιο του HNF 1a του χρωμοσώματος 12 και ο τύπος 1, με βλάβη στο γονίδιο του HNF 4a του χρωμοσώματος 20.
- 2) Βλάβες στην εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος (κυστική ίνωση, παγκρεατίτιδα, τραύμα/παγκρεατεκτομή, νεοπλασία, αιμοχρωμάτωση και άλλες) που επηρεάζουν το σχηματισμό και την απελευθέρωση ινσουλίνης από την ενδοκρινή μοίρα.
- 3) ΣΔ από σ. Cushing, ακρομεγαλία και άλλες ενδοκρινικές νόσους.
- 4) ΣΔ από χορήγηση κορτικοστεροειδών ή άλλων φαρμάκων που προκαλούν υπεργλυκαιμία.
- 5) ΣΔ από λοίμωξη από συγγενή Ερυθρά ή Κυτταρομεγαλοϊό.
- 6) ΣΔ από γενετικά σύνδρομα όπως σ. Down, σ. Klinefelter, σ. Turner [5, 42].

- 7) ΣΔ από γενετικές βλάβες που μειώνουν τη δράση της ινσουλίνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου A, το σ. Donohue, το σ. Rabson-Mendenhall και ο λιποατροφικός διαβήτης είναι σπάνιες παθήσεις αυτής της κατηγορίας.
- 8) Σύνδρομο Stiffman (σπάνια μορφή αυτοάνοσου διαβήτη).

1.5. Επιδημιολογία

1.5.1. Στοιχεία από την Ελλάδα

Σύμφωνα με τη μελέτη ΑΤΤΙCΑ, περίπου 8% των αντρών και 6% των γυναικών πάσχουν από ΣΔ, με κυρίαρχο τύπο τον ΣΔΙΙ. [43, 44] Η ίδια μελέτη, μετά από 10 έτη παρακολούθησης, συμπέρανε ότι η επίπτωση του ΣΔΙΙ ήταν 12,9% και 13,4% για άντρες και γυναίκες, αντίστοιχα. [45] Άλλη μελέτη έδειξε ότι το ποσοστό πάσχοντων από ΣΔ ήταν, κατά δήλωσή τους, περίπου 7%. Ωστόσο μετά από διενέργεια εργαστηριακών διαγνωστικών εξετάσεων στο δείγμα, το ποσοστό των επιπλέον αδιάγνωστων περιπτώσεων αυξήθηκε περίπου στο 10,5%. [46] Η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη (ΔΟΔ) αναφέρει ότι το 7,2% των ενηλίκων νοσούσαν από ΣΔ το 2017, ενώ το 8,1% εμφάνιζε διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (ΔΑΓ). Πάνω από το 35% των περιπτώσεων ήταν αδιάγνωστες. [3] Η ΕΔΕ, το 2011, αναφέρει ότι η επίπτωση του ΣΔ Ιαγγίζει τις 9,7/100000 νέες περιπτώσεις κατ' έτος. Η συχνότητα του ΣΔΚ επί των κήσεων αναφέρεται στο 7%. [2] Άλλες μελέτες αναφέρουν παρόμοια ποσοστά, καθώς και παρόμοιες συσχετίσεις εμφάνισης ΣΔ με παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο και διαμονή σε αγροτικές περιοχές. [17, 47, 48]

1.5.2. Παγκόσμια στοιχεία

Ο ΠΟΥ καταγράφει για το 2014 ότι 8,5% του ενήλικου πληθυσμού έπασχε από ΣΔ. Ακόμα, για το 2016, 1,6 εκατομμύρια θάνατοι οφείλονταν στο ΣΔ. Το ποσοστό επιπολασμού του ΣΔ έχει διπλασιαστεί τα τελευταία 30 έτη, αντικατοπτρίζοντας τη σημασία της αλλαγής των περιβαλλοντικών παραγόντων. [4] Μελέτες στις Η.Π.Α. εμφανίζουν ελαφρώς μεγαλύτερα ποσοστά. [49] Περίπου 90-95% των περιπτώσεων αφορούν σε ΣΔΙΙ, ενώ 5-10% αφορούν σε ΣΔΙ, με αυξημένα ποσοστά του τελευταίου στις μικρές ηλικίες. Ένα ελάχιστο ποσοστό των περιπτώσεων αφορά στους ειδικούς τύπους ΣΔ (π.χ. MODY), οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα σε μικρότερες ηλικίες. Ο ΣΔΚ

επιπλέκει 1-14% των κυήσεων, ανάλογα με τον πληθυσμό μελέτης και τα διαγνωστικά εργαλεία. [5]Ο πιο ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας είναι το αυξημένο σωματικό βάρος, ενώ φαίνεται να πλήττονται συχνότερα γυναίκες και άτομα χαμηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανά την υφήλιο. [4]

1.6. Κλινική εικόνα

1.6.1. Συμπτώματα και βλάβες από την υπεργλυκαιμία

Ο ΣΔ, κυρίως λόγω της υπεργλυκαιμίας, προκαλεί πληθώρα συμπτωμάτων και σημείων στον πάσχοντα. Αυτά είναι αποτελέσματα, τόσο των άμεσων βιοχημικών και ηλεκτρολυτικών μεταβολών που επισυμβαίνουν σε κατάσταση αυξημένης γλυκόζης στο πλάσμα, αλλά και λόγω της χρόνιας βλάβης που προκαλεί η παρατεταμένη έκθεση των ιστών στη γλυκόζη που μεσολαβείται από τη γλυκοζυλίωση των ιστικών πρωτεϊνών και λιπιδίων (Advanced glycation end products, AGEs). [50, 51] Τα κλασικά, μη ειδικά συμπτώματα του ΣΔ είναι τα ακόλουθα [52, 53]:

- Πολυουρία – Προκύπτει εφόσον οι τιμές γλυκόζης στο αίμα υπερβούν την επαναρροφητική ικανότητα του νεφρού. Λόγω χρόνιων αντιρροπιστικών μηχανισμών, οι ασθενείς με χρόνια εγκατεστημένο ΣΔ έχουν υψηλότερο επαναρροφητικό όριο, με αποτέλεσμα να ανέχονται υψηλότερα επίπεδα τιμών γλυκόζης στο αίμα, χωρίς να την αποβάλλουν με την ούρηση, σε σχέση με τους μη πάσχοντες. [54]
- Πολυδιψία – Προκύπτει λόγω της πολυουρίας
- Απώλεια βάρους – Προκύπτει, αφενός εξαιτίας της θερμιδικής απώλειας κατά τη διούρηση γλυκόζης και, αφετέρου, λόγω της καταβολικής κατάστασης επαγόμενης ορμονικά σε έλλειψη ή μη δράση της ινσουλίνης. Ωστόσο, οι ασθενείς με ΣΔΠ εμφανίζουν συνήθως αύξηση σωματικού βάρους, η οποία δεν προκύπτει ως αποτέλεσμα της νόσου, αλλά αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνισή της. [55]
- Αδυναμία και εύκολη κόπωση
- Θάμβος όρασης – Εξαιτίας της ανακατανομής του ύδατος

- Λοιμώξεις δέρματος, κολίτιδα, μυκητησιώσεις
- Αργή επούλωση τραυμάτων
- Δερματικές εκδηλώσεις, όπως μελανίζουσα ακάνθωση, ακροχόρδονες, διαβητική δερματοπάθεια και επιδερμική νεκρόλυση. [56]
- Καθώς ο ΣΔ, και ιδιαίτερα ο τύπου ΙΙ, μπορεί να μείνει υποκλινικός ακόμα και για δεκαετίες, πιθανώς μέχρι τη διάγνωση να υπάρχουν ήδη εγκατεστημένες μικρο- και μακρο- αγγειακές βλάβες.[52]

1.6.2. Οξείες επιπλοκές

Δύο είναι οι επείγουσες, οξείες καταστάσεις που μπορούν να συμβούν σε περίπτωση ιδιαίτερα αυξημένης τιμή γλυκόζης στο πλάσμα: Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) και η διαβητική, υπερωσμωτική, υπεργλυκαιμική, μη κετωτική κατάσταση (ΔΥΥΜΚΚ). Και οι δύο επάγονται από τη διαταραχή των βιοχημικών ισορροπιών που προκύπτουν από την υπεργλυκαιμία και μπορούν να αποβούν θανάσιμες. Λόγω της παντελούς έλλειψης ινσουλίνης και της σχετικά μειωμένης ανάπτυξης αντιρροπιστικών μηχανισμών στο ΣΔΙ, αυτές οι καταστάσεις τείνουν να εμφανίζονται κυρίως σε αυτόν τον τύπο ΣΔ. [57]. Ακόμα, η ΔΚΟ αποτελεί συχνά την πρώτη εκδήλωση του, αδιάγνωστου μέχρι τότε, ΣΔΙ.[52] ΔΥΥΜΚΚ είναι πιο συχνή κλινική εκδήλωση απ' ό,τι η ΔΚΟ στο ΣΔΙΙ, κυρίως σε καταστάσεις υψηλού στρες. [58, 59] Τέλος, μια ακόμα οξεία επιπλοκή του ΣΔ είναι η υπογλυκαιμία, η οποία προκαλείται μετά από την υπερδοσολογία της αντιδιαβητικής αγωγής, και κυρίως της ιατρογενούς ινσουλίνης, και για αυτό απαντάται κυρίως σε ασθενείς με ΣΔΙ.[60]

Ο μηχανισμός της ΔΚΟ πυροδοτείται από την πλήρη έλλειψη ινσουλίνης, λόγω της οποίας καταβολίζονται τα λιπαρά οξέα σε κετονοσώματα. Στη ΔΚΟ η συγκέντρωση των κετονοσωμάτων μπορεί να αυξηθεί έως και 300 φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο. [37] Έπειτα επισυμβαίνουν διάφορες διαταραχές στην ομοιόσταση, οι οποίες οδηγούν στις χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις, όπως κοιλιακό άλγος, καθώς και το βιοχημικό προφίλ της ΔΚΟ.[52] Η ΔΥΥΜΚΚ προκαλείται και αυτή λόγω της έλλειψης ινσουλίνης που οδηγεί σε σημαντική υπεργλυκαιμία, ωσμωτική διούρηση και απώλεια υγρών. Ωστόσο, αντίθετα με τη ΔΚΟ, με κάποιους μη αποσαφηνισμένους μηχανισμούς, δε προκαλείται κέτωση, και η βλάβη προκύπτει από τη διαταραχή ηλεκτρολυτών, υγρών και ωσμωτικότητας. Στην κλινική εικόνα προεξάρχει η βαριά πτώση του επιπέδου συνείδησης και η ταχυκαρδία, ενώ χαρακτηριστικά απουσιάζουν τα συμπτώματα από το

γαστρεντερικό σύστημα. [52] Η ΔΚΟ, όπως και η ΔΥΥΜΚΚ, είναι πολύ σοβαρές καταστάσεις, απειλητικές για τη ζωή, που χρήζουν άμεσης παρέμβασης με αναπλήρωση υγρών, ηλεκτρολυτών, χορήγηση ινσουλίνης και συνεχή παρακολούθηση. [52, 58] Οι εργαστηριακές τιμές και τα κλινικά χαρακτηριστικά που ανευρίσκονται στη ΔΚΟ και στη ΔΥΥΜΚΚ, οι οποίες είναι και διαγνωστικές των καταστάσεων: Και στις δύο καταστάσεις η γλυκόζη ορού είναι ιδιαίτερα αυξημένη, με τη ΔΥΥΜΚΚ να παρουσιάζει τις υψηλότερες τιμές (έως και 1200 mg/dL). Στη ΔΚΟ συνυπάρχει οξέωση, κετόνες στα ούρα και στο αίμα, ενώ τα διττανθρακικά είναι χαμηλά. Ακόμα, συχνά εμφανίζεται και κοιλιαλγία. Αντίθετα, στη ΔΥΥΜΚΚ το αρτηριακό pH είναι φυσιολογικό, απουσιάζουν οι κετόνες στα ούρα και στο αίμα, οι τιμές των διττανθρακικών είναι φυσιολογικές και υπάρχει εμφανίζεται υψηλή ωσμωτικότητα (>320 mOsm/L). Απουσιάζουν οι γαστρεντερικές διαταραχές, ενώ συχνά συνυπάρχει πτώση του επιπέδου συνείδησης. [52]

Η υπογλυκαιμία προκύπτει από μία επιθετική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας με αντιδιαβητικά δισκία, ή, κυρίως, με ινσουλίνη. Ο συνδυασμός ιατρογενών αιτιών (υπερβολική δόση ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών φαρμάκων συγκεκριμένων τύπων), μαζί με μειωμένη ή καθυστερημένη πρόσληψη τροφής, έντονη μυϊκή άσκηση ή οξεία κατανάλωση μεγάλης ποσότητας αλκοόλ είναι εξαιρετικά επιβαρυντικός.[61] Ως υπογλυκαιμία ορίζεται η πτώση της τιμής γλυκόζης στο αίμα <70 mg/dL (επιπέδου 1), ενώ ως σοβαρή υπογλυκαιμία η πτώση <54 mg/dL (επιπέδου 2). Η υπογλυκαιμία επιπέδου 3 συνίσταται στη συνύπαρξη πτώσης του επιπέδου συνείδησης.[62, 63] Η κλινική συμπτωματολογία της υπογλυκαιμίας, περιλαμβάνει δύο τύπους συμπτωμάτων, τα νευρογενή, τα οποία εμφανίζονται πρώτα εξαιτίας της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος, όταν η γλυκόζη πέσει κάτω από 55 mg/dL, και τα νευρογλυκοπενικά, τα οποία εμφανίζονται πιο καθυστερημένα, ιδιαίτερα στο ΣΔΠ, όταν η γλυκόζη είναι ακόμα χαμηλότερη.[52, 64] Τα νευρογενή συμπτώματα περιλαμβάνουν άγχος, νευρικότητα, ταχυκαρδία, εφίδρωση, ωχρότητα και κοιλιαλγία, ενώ στα νευρογλυκοπενικά ανήκουν η αδυναμία πνευματικής συγκέντρωσης, η σύγχυση, η ζάλη, οι αιμωδίες, η δυσκολία στην ομιλία, η αφασία, οι διαταραχές όρασης, και διαταραχές επιπέδου συνείδησης έως και κώμα. Η θεραπεία της ήπιας ή μέτριας υπογλυκαιμίας συνίσταται σε από του στόματος χορήγηση γλυκοζούχων τροφών (χυμός, ζάχαρη, καθαρή γλυκόζη), ενώ της βαριάς υπογλυκαιμίας με σημαντική πτώση του επιπέδου συνείδησης, σε ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης ή και φαρμάκων, όπως υποδόρια/ ενδομυϊκή ένεση γλυκαγόνης ή κορτικοστεροειδών.[61, 65]

1.6.3. Χρόνιες επιπλοκές

Η χρόνια και συνεχής έκθεση των ιστών σε υπεργλυκαιμία, με τη συνοδό δημιουργία AGEs, φαίνεται να οδηγούν στις χρόνιες βλάβες και επιπλοκές της νόσου. [6] Παρ' όλα αυτά, πολλοί ασθενείς, παρά την εκτεταμένη έκθεση σε υπεργλυκαιμία, δεν εμφανίζουν χρόνιες επιπλοκές. Ο κίνδυνος εμφάνισης τέτοιων επιπλοκών αυξάνεται δοσομετρικά ανάλογα με το χρόνο στην υπεργλυκαιμία. Χρόνιες επιπλοκές μπορεί να προκύψουν ακόμα και μετά από δύο δεκαετίες από την έναρξη της νόσου για το ΣΔΙ. ΣτοΣΔΠ οι βλάβες έχουν εγκατασταθεί και είναι ήδη ορατές κατά τη στιγμή της διάγνωσης.[37, 52]

Πίνακας 1. «Χρόνιες επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη.»

<i>Κατηγορία</i>	<i>Επιπλοκή</i>
Αγγειακές βλάβες	Κάποιες οφθαλμικές βλάβες (αμφιβληστροειδοπάθεια, οίδημα ωχράς κηλίδας)
	Μικροαγγειακές βλάβες
	Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος
	Μόνο- ή πολυνευροπάθεια Νεφροπάθεια
Μακροαγγειακές βλάβες	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
	Περιφερική αρτηριακή νόσος
	Αγγειακές βλάβες του εγκεφάλου
Μη αγγειακές βλάβες	Γαστροπάρεση
	Δυσλειτουργία του ουροποιητικού συστήματος
	Σεξουαλική δυσλειτουργία
	Συχνές λοιμώξεις
	Καταρράκτης και γλαύκωμα Απώλεια ακοής

Η κατηγοριοποίηση των βλαβών, όπως φαίνεται στον πίνακα 1, περιλαμβάνει τις αγγειακές ή μη αγγειακές. Οι αγγειακές χωρίζονται περαιτέρω σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές.[66–68]

Μία συχνή επιπλοκή είναι το «διαβητικό πόδι», το οποίο επιπλέκει πάνω από 10% των περιπτώσεων ΣΔΙΙ. Στο «διαβητικό πόδι» παρατηρούνται έλκη, κυρίως στην περιοχή του μεγάλου δακτύλου, με διάφορους μηχανισμούς. Η νευροπάθεια συμβάλλει στην άρση των επώδυνων ερεθισμάτων, με αποτέλεσμα τις συνεχείς πιέσεις και τους μικροτραυματισμούς, ενώ ταυτόχρονα αποδιοργανώνει και την κίνηση, προκαλώντας αλλαγές στη μηχανική του ποδιού και παραμορφώσεις. Η προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μαζί με την περιφερική αρτηριακή νόσο, δυσχεραίνουν την κυκλοφορία του αίματος στις πληγείσες περιοχές, προάγοντας την ισχαιμία τους, την αργή επούλωση των τραυμάτων και την επιμόλυνσή τους. Έως και το 25% των περιπτώσεων χρειάζεται ακρωτηριασμό.[52, 69]

1.7. Διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη

Η ΑΔΕ επικαιροποίησε τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ στην τελευταία έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών της, η οποία εκδόθηκε το 2019. [5] Συγκεκριμένα, θα πρέπει ή (1) να βρεθεί γλυκόζη πλάσματος νηστείας (μετά από τουλάχιστον οκτάωρη αποχή από γεύμα) ≥ 126 mg/dL, ή (2) να παρατηρηθεί συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας (πολυδιψία, πολουρία, ανεξήγητη απώλεια βάρους) και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dL, ή (3) να αποβεί θετική η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, δηλαδή γλυκόζη πλάσματος ≥ 200 mg/dL, μετά από 2 ώρες από τη χορήγηση 75 g γλυκόζης από το στόμα. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, για να τεθεί η διάγνωση, θα πρέπει να επαναληφθεί η διαδικασία, εκτός αν συνυπάρχει σχετική κλινική συμπτωματολογία. Αν υπάρχει αμφιβολία, πρέπει να διενεργείται και να εκτιμάται η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη.[70] Η χρήση της HbA1c από πολλούς αμφισβητείται ως διαγνωστικό εργαλείο, κυρίως λόγω της περιορισμένης δυνατότητας των εργαστηρίων να τη μετρήσουν με αξιόπιστο τρόπο. [71, 72] Ωστόσο, η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) έχει αδιαμφισβήτητη εφαρμογή στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής αγωγής, με το ανώτατο φυσιολογικό όριο να είναι στο 7%, και συμπεριλαμβάνεται από την ΑΔΕ στα διαγνωστικά κριτήρια της τελευταίας έκδοσης κατευθυντήριων οδηγιών του 2019, εφόσον η εξέταση γίνεται με συγκεκριμένο τρόπο και σε πιστοποιημένο εργαστήριο. [5]

Η ΑΔΕ, αλλά και άλλοι επιστημονικοί φορείς, όπως η ΔΟΔ, έχουν εκδόσει κριτήρια που θέτουν τις ενδείξεις για προσυμπτωματικό έλεγχο για ΣΔ. Σε αυτά περιλαμβάνονται δημογραφικά χαρακτηριστικά, παλαιότερες νόσοι που προδιαθέτουν και τυχόν ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό.[5, 73]. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της ΑΔΕ για το 2019, τα κριτήρια είναι τα εξής [5]:

Πίνακας 2. «Κριτήρια για προσυμπτωματικό έλεγχο για Σακχαρώδη Διαβήτη.»

Έλεγχος για τους υπέρβαρους ή παχύσαρκους ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ή $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ για τους Ασιάτες Αμερικανούς), οι οποίοι εμφανίζουν τουλάχιστον έναν από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:

- Συγγένεια πρώτου βαθμού με διαβητικό άτομο
- Εθνικότητα / φυλή υψηλού κινδύνου (Αφροαμερικάνοι, Λατίνοι, αυτόχθονες Αμερικάνοι, Ασιάτες Αμερικάνοι, καταγωγή από νησιά του Ειρηνικού ωκεανού)
- Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Υπέρταση ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ή σε θεραπεία για υπέρταση)
- Επίπεδα HDL χοληστερόλης $< 35 \text{ mg/dL}$ και/ή τριγλυκεριδίων $> 250 \text{ mg/dL}$
- Γυναίκες με σ.πολυκυστικών ωοθηκών
- Έλλειψη σωματικής άσκησης
- Άλλες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη (π.χ. σοβαρή παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση)

Ασθενείς με προδιαβήτη ($HbA1c \geq 5,7\%$, ΔΑΓ ή ΔΓΝ) πρέπει να ελέγχονται ετησίως.

Γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με ΣΔΚ πρέπει να ελέγχονται εφ' όρου ζωής τουλάχιστον κάθε 3 έτη.

Για όλους τους ασθενείς, ο έλεγχος πρέπει να αρχίζει στα 45 έτη.

Αν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά, ο έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε διαστήματα τουλάχιστον 3 ετών, με τη σκέψη για πιο συχνό έλεγχο ανάλογα με τα αρχικά αποτελέσματα και τους παράγοντες κινδύνου.

Όσον αφορά στο ΣΔΚ, η διάγνωση τίθεται όταν δεν υπάρχει ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ενώ η έγκυος βρίσκεται στο 2^ο ή 3^ο τρίμηνο της κύησης και η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με 75 γραμμάρια γλυκόζης δείχνει (1) γλυκόζη νηστείας $\geq 92 \text{ mg/dL}$, ή (2) γλυκόζη στην 1^η ώρα $\geq 180 \text{ mg/dL}$, ή (3) γλυκόζη στη 2^η ώρα $\geq 153 \text{ mg/dL}$. Μόνο μία διενέργεια της δοκιμασίας αρκεί. [5, 74]

Ακόμα, υπάρχουν δύο καταστάσεις που προδιαθέτουν σε ΣΔ και αφορούν στη μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να διαχειριστεί τη γλυκόζη. Η Διαταραγμένη

Γλυκόζη Νηστείας (ΔΓΝ) ορίζεται ως τιμή γλυκόζης νηστείας μεταξύ 100 και 125 mg/dL, ενώ η Διαταραγμένη Ανοχή στη Γλυκόζη (ΔΑΓ) ορίζεται ως τιμή γλυκόζης, μετά τη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης, μεταξύ 140 και 199 mg/dL. Η ΔΓΝ και η ΔΑΓ, καθώς και τιμές HbA1c μεταξύ 5,7 και 6,4% θεωρούνται προδιαβητικές καταστάσεις. Συνεπώς, πρέπει να ακολουθεί ετήσιος έλεγχος για ΣΔ με τα προαναφερθέντα κριτήρια. [5, 75]

1.8. Αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη

1.8.1. Αρχές και βασικοί θεραπευτικοί στόχοι

Η προσέγγιση στην αντιμετώπιση του ΣΔ έχει διττό χαρακτήρα. Αφενός συνίσταται σε υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και αφετέρου σε χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Οι ασθενείς με ΣΔΙ αρχίζουν θεραπεία με σχήμα ινσουλίνηςκατευθείαν μετά τη διάγνωση, ενώ οι ασθενείς ΣΔΙΙ, αρχίζουν πρώτα αγωγή με αντιδιαβητικούς παράγοντες από το στόμα και στα προχωρημένα στάδια της νόσου, όταν η αγωγή από το στόμα δεν επαρκεί, μεταβαίνουν σε αγωγή με ινсуλίνη. Η HbA1c αποτελεί εργαλείο ελέγχου για την επίτευξη των στόχων της θεραπείας και η τιμή της πρέπει να επιδιώκεται να είναι <7% ή μικρότερη από αυτήν κατά τη διάγνωση, εφόσον δεν ξεπερνούσε το 7%. Η προγευματική γλυκόζη πρέπει να είναι <130 mg/dL, ενώ η μεταγευματική μετά από δύο ώρες από το φαγητό θα πρέπει να είναι <180 mg/dL. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις με συχνά και έντονα επεισόδια υπογλυκαιμίας ή άλλους κινδύνους από την αγωγή, τα επιτρεπτά όρια είναι πιο ελαστικά [2, 62]. Αποδεδειγμένα η επιθετική αντιμετώπιση στην αγωγή έχει βρεθεί να μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάντα, ωστόσο αυξάνει σημαντικά τα επεισόδια υπογλυκαιμίας. Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία για τη μείωση της συνολικής θνητότητας [76].Ειδικές μορφές ΣΔ έχουν εξειδικευμένη αντιμετώπιση. Επίσης, θα πρέπει να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται και οι συννοσηρότητες, όπως το αυξημένο σωματικό βάρος και η υπέρταση, που συνδυαστικά με το ΣΔ επιδεινώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τέλος, θα πρέπει να ανιχνεύονται τυχόν επιπλοκές και να αντιμετωπίζονται.[52, 62]

1.8.2. Αντιδιαβητικά δισκία

Η πρώτη επιλογή για ασθενείς με ΣΔΠ είναι τα από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία. Ανάλογα με το μηχανισμό για τη ρύθμιση της γλυκόζης υπάρχουν ποικίλλες οικογένειες φαρμάκων. Η επιλογή βασίζεται σε κριτήρια όπως αποτελεσματικότητά του, οι τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειές του, οι αλληλεπιδράσεις του με άλλη λαμβανόμενη αγωγή ή οι τυχόν συννοσηρότητες, καθώς και η ευκολία στη λήψη του φαρμάκου, αλλά και το κόστος του. Οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων, είναι οι διγουανίδες, με κύριο εκπρόσωπο τη μετοφορμίνη, οι γλιταζόνες, οι σουλφονουλουρίες, οι μεγλιτινίδες και κάποια νεότερα φάρμακα, τα ανάλογα του GLP-1, οι αναστολείς της διπεπτυλ-πεπτιδάσης-4 (αναστολείς της DPP-4) και οι αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου/γλυκόζης-2 (αναστολείς των SGLT2) [2, 77–79]. Συνήθως η έναρξη γίνεται με μετοφορμίνη, η δοσολογία της οποίας αυξάνεται προοδευτικά μέσα σε 1-2 εβδομάδες. Σε περίπτωση δυσανεξίας ή αντένδειξης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάποιο φάρμακο μιας άλλης κατηγορίας ως μονοθεραπεία. Αν δεν επιτευχθεί ο στόχος με τη σταδιακή αύξηση της δόσης έως τη μέγιστη επιτρεπτή, μετά από 3 μήνες, τότε προστίθεται και 2ο φάρμακο από τους διαθέσιμους και αποδεκτούς συνδυασμούς. Σε περίπτωση νέας αποτυχίας στην επίτευξη του στόχου, μετά από ακόμα 3 μήνες, προστίθεται και 3ος παράγοντας, από όσους έχουν ένδειξη για συνδυασμό. Το επόμενο βήμα, εφόσον ο στόχος δεν επιτυγχάνεται, είναι η αγωγή με ινσουλίνη. Η ινσουλινοθεραπεία μπορεί να συνδυαστεί με μετοφορμίνη, με πιογλιταζόνη ή με ακαρβόζη, ενώ οι σουλφονουλουρίες και οι μεγλιτινίδες θα πρέπει να διακόπτονται. Εάν κατά τη διάγνωση η τιμή της HbA1c είναι μεγαλύτερη από 9%, τότε ο ασθενής λαμβάνει απευθείας συνδυασμό φαρμάκων, ενώ αν κατά τη διάγνωση υπάρχουν συμπτώματα σημαντικού καταβολισμού ή οξέωσης ή HbA1c > 10% ή τυχαία μέτρηση γλυκόζης > 300 mg/dL, τότε ο ασθενής περνάει κατευθείαν σε ινσουλινοθεραπεία, έως να υπάρξει βελτίωση, κι στη συνέχεια δοκιμάζει δισκία από το στόμα [37, 78]. Τέλος, είναι σημαντικό να δοθεί έμφαση στη συμμόρφωση των ασθενών προς την αγωγή τους, καθώς φαίνεται να σχετίζεται με την ποιότητα ζωής τους [80].

1.8.3. Αντιμετώπιση με ινσουλίνη

Η χορήγηση ινσουλίνης ή αναλόγων της είναι επιβεβλημένη, ως μέσο υποκατάστασης της ενδογενούς έκκρισής της, από την αρχή σε ΣΔΙ, όπως και στα προχωρημένα στάδια του ΣΔΠ. Τα είδη ινσουλινών είναι τέσσερα, ανάλογα με την ώρα έναρξης, τη διάρκεια και την ένταση της δράσης του: Οι ινσουλίνες ταχείας δράσης

(Aspart, Glulisine, Lispro, εισπνεόμενη ινσουλίνη) έχουν άμεσο και έντονο αποτέλεσμα που αρχίζει σε 15 λεπτά, κορυφώνεται σε 1 ώρα και διαρκεί για 3-5 ώρες. Η κανονική, ανθρώπινη ινσουλίνη (regular) έχει δράση που ξεκινά σε 30 λεπτά, κορυφώνεται σε 1-3 ώρες και διαρκεί για 4-8 ώρες. Η ινσουλίνη NPH (isophane insulin), ως μεσαίας δράσης ινσουλίνη, εκκινεί τη δράση της σε 1-4 ώρες και διαρκεί έως και για 18 ώρες. Τέλος, οι μακράς δράσης ινσουλίνες (Detemir, Glargine, Degludec) έχουν μικρής έντασης δράση που ξεκινά αργά, σε 1-4 ώρες, εμφανίζει σταθερό επίπεδο χωρίς κορύφωση και εξαντλείται σε 24 ώρες [52, 81]. Όλες οι ινσουλίνες εγχύονται υποδόρια εκτός από την ανθρώπινη, κανονική που μπορεί να δοθεί και ενδοφλέβια. Ανάλογα με τον τύπο του ΣΔ και τον επιδιωκόμενο στόχο, χρησιμοποιείται και ο αντίστοιχος συνδυασμός ινσουλινών, ώστε αφενός να επιτευχθεί μια βασική παρουσία ινσουλίνης όλο το 24ωρο και αφετέρου να υπάρχει αιχμή της δράσης της ινσουλίνης ακριβώς μετά από τα γεύματα, ώστε να δράσει επί της προσλαμβανόμενης γλυκόζης [2, 52, 81].

Πίνακας 3. «Είδη και χαρακτηριστικά διαφορετικών τύπων ινσουλινών.»

<i>Τύπος ινσουλίνης</i>	<i>Κύριοι εκπρόσωποι</i>	<i>Έναρξη δράσης</i>	<i>Κορύφωση δράσης</i>	<i>Διάρκεια δράσης</i>
Ταχείας δράσης	Lispro	10-20 λεπτά	1-3 ώρες	3-5 ώρες
	Aspart Glulisine			
Βραχείας δράσης	Εισπνεόμενη κανονική	30-45 λεπτά	2-4 ώρες	6-8 ώρες
	Ανθρώπινη κανονική			
Ενδιάμεσης δράσης	Ανθρώπινη NPH	1-2 ώρες	6-10 ώρες	16-18 ώρες
Μακράς δράσης	Glargine	1-4 ώρες	Δεν εμφανίζει κορύφωση	24 ώρες
	Detemir			
	Degludec			

Υπάρχουν διάφορα θεραπευτικά σχήματα και συνδυασμοί. Ο ΣΔΠ που δεν ελέγχεται με τριπλό σχήμα παραγόντων από το στόμα ή είναι συμπτωματικός, γίνεται χορήγηση σχήματος ινσουλίνης, ταυτόχρονα με κάποιον παράγοντα από το στόμα, συνήθως τη μετφορμίνη. Αρχικά χρησιμοποιείται βασική δόση ινσουλίνης μακράς δράσης, αρχίζοντας από τις 10 μονάδες (Units, U) ανά ημέρα και αναπροσαρμόζοντας με 2-4 U κάθε 3-7 μέρες, μέχρι την επίτευξη του στόχου. [78] Συνήθως, για τους ασθενείς με ΣΔΙ, χορηγείται μία βασική δόση ινσουλίνης μακράς δράσης το βράδυ ή δύο δόσεις NPH, το πρωί και το βράδυ. Οι μονάδες της δόσης αναπροσαρμόζονται κάθε 2-3 μέρες με βάση τη πρωινή γλυκόζη νηστείας, η οποία πρέπει να είναι 80-120 mg/dL. Σχήματα με μείγματα ινσουλινών δεν έχουν εφαρμογή στο ΣΔΙ[2, 52, 78].

1.8.4. Λοιπές και μελλοντικές θεραπείες

Παρεμβάσεις στην καθημερινή φυσική δραστηριότητα, η απώλεια βάρους με αλλαγές στον τρόπο ζωής και η διαίτα μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς με ΣΔΠ καθυστερώντας την εξέλιξη του. Οι διατροφικές οδηγίες θα πρέπει να εξατομικεύονται. Οι προσλαμβανόμενες θερμίδες θα πρέπει να συμβαδίζουν με τη δόση χορήγησης ινσουλίνης ώστε να πετυχαίνονται οι θεραπευτικοί στόχοι. Στους ασθενείς με ΣΔΠ, φαίνεται ότι οι πρωτεΐνες αυξάνουν την απάντηση στην ινσουλίνη χωρίς να αυξάνουν τα επίπεδα γλυκόζης, και γι' αυτό θα πρέπει να αποφεύγονται όταν υπάρχει κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα θα πρέπει επίσης να αποφεύγονται, ενώ ενθαρρύνεται η κατανάλωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας. Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ είναι σημαντικό να αποφεύγεται, λόγω της πιθανής υπογλυκαιμίας. Συστήνεται η τακτική άσκηση 2-3 φορές την εβδομάδα, όχι σε διαδοχικές μέρες. Επιπλέον, θα πρέπει να αποφεύγεται η παρατεταμένη ακινησία, ιδιαίτερα σε ενήλικες με ΣΔΠ[82].

Διάφορες νέες θεραπείες και τεχνολογίες βρίσκονται σε πειραματικό ή ακόμα και κλινικό στάδιο σήμερα, για την αποτελεσματικότερη και ευκολότερη διαχείριση του ΣΔ. Το επόμενο βήμα μετά από τις αντλίες ινσουλίνης, είναι το «τεχνητό πάγκρεας», δηλαδή συσκευές οι οποίες θα εμφυτεύονται και θα εγχύουν τις απαραίτητες δόσεις ινσουλίνης, απολύτως αυτόματα, με βάση παραμέτρους που θα ανιχνεύουν και θα ελέγχουν οι ίδιες, όπως η τιμή ινσουλίνης και γλυκόζης [83, 84]. Επιπλέον, η εισπνεόμενη ινσουλίνη

αποδείχτηκε μη κατώτερη, ως προς την αποτελεσματικότητα, σε σχέση με άλλες ινσουλίνες βραχείας δράσης, και, επιπλέον, προκάλεσε λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας. Η συμμόρφωση των ασθενών στο θεραπευτικό σχήμα φάνηκε πιο εύκολη. [76] Πολλές ακόμα επιλογές για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας με μεγαλύτερο αυτοματισμό και την πρόληψη της υπογλυκαιμίας πιο αποτελεσματικά φαίνονται να είναι σύντομα επιτεύξιμες. [85]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΚΡΑΤΕΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

2.1. Ορισμός και τύποι ακράτειας ούρων

Η ακράτεια ούρων αποτελεί την ακούσια απώλεια ούρων. [86, 87] Δύο είναι οι κύριοι τύποι ακράτειας ούρων: Η Ακράτεια κατά την Προσπάθεια (ΑΠ) και η Ακράτεια Επιτακτικού τύπου (ΑΕ) ή αλλιώς ακράτεια από έπειξη ή υπερδραστήρια κύστη. Σύμφωνα με τη Διεθνή Ουρογυναικολογική Ένωση (International Urogynecological Association - IUGA) και τον ορισμό της Διεθνούς Εταιρείας Εγκράτειας (International Continence Society - ICS), η ΑΠ συνίσταται στη διαρροή ούρων σε συνδυασμό με βήχα, φτέρνισμα ή σωματική άσκηση, ενώ η ΑΕ είναι η διαρροή ούρων μετά από ξαφνική και επιτακτική επιθυμία (έπειξη) για ούρηση, η οποία είναι δύσκολο να αναβληθεί. [86] Οι δύο υποτύποι είναι οι πιο συνηθείς και συχνά συνυπάρχουν, αποτελώντας τη μικτή ακράτεια. Επιγραμματικά, οι πιο κοινοί τύποι ακράτειας, καθώς και οι λοιποί, πιο σπάνιοι, είναι οι εξής [88]:

- Ακράτεια κατά την προσπάθεια (ΑΠ): Ακούσια απώλεια ούρων κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης ή με το βήχα, το φτέρνισμα ή τον αθλητισμό, χωρίς επείγουσα ανάγκη για ούρηση.
- Ακράτεια Επιτακτικού τύπου (ΑΕ): Ακούσια απώλεια ούρων σε συνδυασμό με ξαφνική αίσθηση επείγουσας ανάγκης για ούρηση. Υποτύποι:
 - Με αστάθεια του εξωστήρα μυός
 - Χωρίς αστάθεια του εξωστήρα μυός
- Μικτή ακράτεια: Ακούσια απώλεια ούρων που σχετίζεται και με επείγουσα έπειξη για ούρηση, αλλά προκύπτει και με τη σωματική άσκηση.
- Άλλοι ειδικοί τύποι: Η νευρογενής ακράτεια, η ακράτεια από την ουρήθρα (παρουσία του συριγγίου ή άλλης παθολογίας), ακράτεια από υπερχειλίση και άλλες οντότητες.

2.2. Ακράτεια ούρων και παράγοντες κινδύνου:Επιδημιολογικά δεδομένα

Καθώς η ακράτεια θεωρείται δυσάρεστο, αλλά και σε πολλές κοινωνικές ομάδες, επονείδιστο σύμπτωμα, τα ποσοστά αναφοράς του σε ειδικό για την αναγώριση και

αντιμετώπισή του είναι χαμηλά. [89] Το γεγονός αυτό επιφέρει μεγάλη πιθανότητα μεροληψίας (bias) στην εκπόνηση μελετών παρατήρησης. [90, 91] Επομένως, οι καλύτερες εκτιμήσεις για την εμφάνιση ακράτειας προέρχονται από γενικές έρευνες για την υγεία που δεν ήταν επικεντρωμένες στην ακράτεια. [92] Αν και τέτοιες μελέτες είναι άφθονες για τις ΗΠΑ και άλλες σύγχρονες χώρες, ωστόσο δεν είναι διαθέσιμες σε μεγάλο βαθμό για τις αναπτυσσόμενες χώρες.

Ο αναφερόμενος επιπολασμός της ακράτειας ούρων οποιουδήποτε τύπου σε ενήλικες γυναίκες παρουσιάζει μεγάλο εύρος ανάλογα με τη μελέτη (5-72%), με τις περισσότερες μελέτες να συγκλίνουν περίπου στο 30%. [93–98] Τέτοιες διαφορές μπορεί να προκύπτουν από με την αντίληψη για την ακράτεια ούρων και την προθυμία να αναφερθεί, καθώς και από μεθοδολογικές διαφορές, όπως οι ορισμοί και τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν για την αναγνώρισή της. Τέλος, μπορεί να οφείλονται και σε πραγματικές φυλετικές διαφορές. [96, 99, 100] Πράγματι, οι μελέτες που μετρούν συγκεκριμένα τη σοβαρή ακράτεια ούρων, που ορίζεται με πιο αυστηρά κριτήρια, παρουσιάζουν ποσοστά που συγκλίνουν περισσότερο ανά τις χώρες και σταθεροποιούνται στο 6-10% για την Ευρώπη και τις ΗΠΑ. [97, 101]

Οι άντρες εμφανίζουν ακράτεια σε πολύ μικρότερο ποσοστό από ότι οι γυναίκες, περίπου 3 – 11%, ο συνήθης τύπος είναι ΑΕ και η συνήθης αιτία είναι η επιπλοκή μετά από προστατεκτομή. Οι γυναίκες έχουν πολύ υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης ακράτειας τα οποία σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες μπορούν να ξεπεράσουν και το 50%. [102] Έντονη συσχέτιση εμφανίζει η ακράτεια ούρων με την ηλικία. Σε όλες τις μελέτες η επίπτωση της ακράτειας είναι <2/1.000 ανθρωπο-έτη για γυναίκες μικρότερες των 40 ετών, αλλά αυξάνεται με την ηλικία. [103] Για το σύνολο του πληθυσμού, η ΑΠ είναι πιο κοινή από ότι η ΑΕ ή η μικτή ακράτεια, σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες. [93–95, 97] Ωστόσο, ο επιπολασμός της ΑΠ κορυφώνεται κατά την πέμπτη δεκαετία της ζωής, ενώ η ΑΕ, οπότε και η μικτή ακράτεια συνεχίζουν να αυξάνονται και αργότερα. Μελέτες αναφέρουν ότι ο επιπολασμός της ακράτειας ούρων και άλλων διαταραχών του πυελικού εδάφους, όπως η πρόπτωση κάποιου πυελικού οργάνου και η ακράτεια κοπράνων, αυξάνονται καθώς ο παγκόσμιος πληθυσμός γηράσκει. [104] Εκτιμάται ότι ο αριθμός των γυναικών με ακράτεια ούρων στις ΗΠΑ θα αυξηθεί, από 18,3 εκατομμύρια το 2010, σε 28,4 εκατομμύρια το 2050. [104]

Τα δεδομένα σχετικά με την ακράτεια ούρων και την εθνικότητα είναι αντιφατικά. Μερικές μελέτες έχουν δείξει υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης ακράτειας ούρων σε λευκές γυναίκες, ενώ άλλες έχουν δείξει παρόμοιο επιπολασμό σε διαφορετικές εθνικότητες. [90, 96, 105–107] Σε αρκετές αμερικανικές μελέτες, η ακράτεια ούρων είναι πιο συχνή στις λευκές γυναίκες από ό,τι σε Αφροαμερικανίδες ή Ασιάτισες. [90, 106, 107] Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την ακράτεια ούρων σε πολλές, μεγάλες, πληθυσμιακές μελέτες περιλαμβάνουν τον αριθμό των τοκετών [96, 97, 108], την παχυσαρκία [96, 97, 108, 109], προηγούμενη υστερεκτομή ή χειρουργική επέμβαση στην πύελο [96, 108, 109], Σακχαρώδη Διαβήτη [93, 96, 97, 105, 109, 110] και πνευμονοπάθεια [108, 109].

2.3. Μηχανισμοί και παθοφυσιολογία της ακράτειας ούρων

2.3.1. Φυσιολογία της λειτουργίας της ουροδόχου κύστης

Η ουροδόχος κύστη, η ουρήθρα και οι σφιγκτήρες μύες λειτουργούν συνεργατικά για να αποθηκεύουν τα ούρα σε χαμηλή πίεση στην ουροδόχο κύστη και να τα αποβάλλουν μόνο όταν συνειδητά το επιθυμούμε. Ο εξωστήρας μυς (ΕΜ) και ο έσω σφιγκτήρας της ουρήθρας (ΕΣΣΟ) είναι κατά κύριο λόγο λείοι μύες, ενώ ο έξωσφιγκτήρας της ουρήθρας (ΕΞΣΟ) και οι μύες του πυελικού εδάφους (ΜΠΕ) είναι κατά κύριο λόγο ραβδωτοί μύες. Ο αυλός της ουροδόχου κύστης είναι επενδεδυμένος με επιθηλιακά κύτταρα (το λεγόμενο ουροθήλιο) και ένα βλεννογόνο στρώμα που προστατεύει τον υποκείμενο ΕΜ, από τις ουσίες που περιέχονται στα ούρα, και επιτρέπει την επικοινωνία με το νευρικό σύστημα που ελέγχει την πλήρωση και την κένωση της κύστης. [25, 111]

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα προωθεί τη φάση της αποθήκευσης και διατηρεί την ανοχή της κύστης στην πίεση των ούρων. Η δράση αυτή μεσολαβείται από τα παρασπονδυλικά γάγγλια, ταυπογάστρια νεύρα και το υπογάστριο πλέγμα. Το παρασυμπαθητικό σύστημα προωθεί τη φάση της κένωσης, μέσω του ιερού πλέγματος και των πυελικών νεύρων (νευροτόμια I2-I4). [112] Προσαγωγές νευρικές διεγέρσεις από το ουροθήλιο και το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης μεταφέρονται προς το θάλαμο. Η αποστολή νευρικών σημάτων που ρυθμίζει την ισορροπία μεταξύ αποθήκευσης και

κένωσης της κύστης,αφορμάται από τον πυρήνα του Barrington. Οι νευροδιαβιβαστές που κυρίως μεσολαβούν είναι ακετυλοχολίνη και νοραδρεναλίνη.

Η ούρηση έως και επτά φορές την ημέρα, με όγκο ούρων 250-300 ml ανά κένωση (αν και ο όγκος είναι τυπικά υψηλότερος κατά την πρώτη πρωινή κένωση), και όχι κατά τη διάρκεια του ύπνου, θεωρείται φυσιολογική.[86] Μια υγιής ουροδόχος κύστη ενός ενήλικα έχει ένα όριο ανοχής σε ούρα περίπου 500 ml, χωρίς να χρειάζεται να αυξήσει την ενδοκυστική πίεση. Αν και η ανατομία της ουροδόχου κύστης, της ουρήθρας και των σφιγκτήρων μυών είναι καλά κατανοητή, η παθοφυσιολογία της ακράτειας, και ιδιαίτερα τηςΑΠ, παραμένει ασαφής. Αρκετοί παράγοντες έχουν εμπλακεί στους μηχανισμούς που διέπουν και τους δύο τύπους ακράτειας. Αυτοί περιλαμβάνουν βλάβη στην ενδοπυελική περιτονία και τους ΜΠΕ που υποστηρίζουν την ουρήθρα, αλλαγές στη σύσταση των ούρων καιβλάβες στη λειτουργία του νευρικού συστήματος. [111]

2.3.2. Ακράτεια κατά την προσπάθεια

Έχουν περιγραφεί δύο κοινοί και συχνά επικαλυπτόμενοι μηχανισμοί για την ΑΠ: Η«υπερβολικά κινητήουρήθρα»και η αδυναμία του ίδιου του σφιγκτήρα (ΕΣΣΟ). Η «υπόθεση της αιώρας» είναι μία ευρέως αποδεκτή παθοφυσιολογική εξήγηση για την ΑΠ, η οποία σχετίζεται με την «υπερβολικά κινητή ουρήθρα». [113] Σύμφωνα με αυτήν η ουρήθρα υποστηρίζεται από την ενδοπυελική περιτονία, η οποία είναι ο ινομυώδης συνδετικός ιστός του κόλπου. Η ενδοπυελική περιτονία δημιουργεί μια «αιώρα» επάνω στην οποία η ουρήθρα συμπιέζεται κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης και της δραστηριότητας. Αυτή η συμπίεση, σε συνδυασμό με την «εγγενή» πίεση του ΕΣΣΟ και τη δράση του βλεννογόνου, κλείνει αποτελεσματικά τον ουρηθρικό αυλό και εμποδίζει την ακούσια απώλεια ούρων, ακόμη και όταν αυξάνεται η ενδοκυστική πίεση. Η βλάβη της περιτονίας ή του παρακολπικού ιστού ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας, του χρόνιου βήχα, της δυσκοιλιότητας, των τοκετών ή της εμμηνόπαυσης, μπορεί να μειώσει την ανατομική στήριξη του αυχένα της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας. Αυτή η απώλεια στήριξης έχει ως αποτέλεσμα την υπερβολική κινητικότητα της ουρήθρας, έτσι ώστε αντί να συμπιέζεται σε περιόδους αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, η ουρήθρα κινείται προς τα κάτω χωρίς να συμπιεστεί, οδηγώντας σε χαμηλότερη πίεση στην ουρήθρα από ό,τι στην ουροδόχο κύστη και στην επακόλουθη διαρροή ούρων. Εάν ο ΕΣΣΟ υποστεί βλάβη,

προκύπτει ένας συγκεκριμένος υποτύπος της ΑΠ, ο οποίος μερικές φορές αναφέρεται ως «ενδογενής ανεπάρκεια του σφιγκτήρα». Η αδυναμία του ΕΣΣΟ μπορεί να οφείλεται σε τραυματισμό, επαναλαμβανόμενες ουρογυναικολογικές χειρουργικές επεμβάσεις, νευρολογικές παθήσεις, γήρανση ή ασθένειες που οδηγούν σε συστηματική μυϊκή ατροφία. Παρόλο που όλες οι σύγχρονες θεραπείες χρησιμοποιούνται για όλους τους υποτύπους της ΑΠ, γενικά η επιτυχία τους είναι μεγαλύτερη όταν η αιτία της ΑΠ είναι η «υπερβολικά κινητή ουρήθρα», παρά όταν είναι η αδυναμία του σφιγκτήρα. [114]

2.3.3. Ακράτεια επιτακτικού τύπου

Σε αντίθεση με τις ανατομικές αλλαγές που σχετίζονται με την ΑΠ, η ΑΕ προκύπτει από διαταραχές στη λειτουργικότητα της ουροδόχου κύστης. Υπάρχουν τρεις κύριες αιτιολογίες που οδηγούν σε ΑΕ: 1. Υπερδραστήριος ΕΜ, 2. μικρή ευενδοτότητα του ΕΜ και 3. υπερευαίσθησία της ουροδόχου κύστης.

1. Υπερδραστήριος ΕΜ: Τα περισσότερα φάρμακα για ΑΕ μπλοκάρουν τους μουςκαρινικούς υποδοχείς που μεσολαβούν στη σύσπαση του ΕΜ ή διεγείρουν τους β3-αδρενεργικούς υποδοχείς που προάγουν τη χαλάρωσή του. Πολλοί ασθενείς με ΑΕ έχουν συσπάσεις του ΕΜ που δεν αναστέλλονται ενδογενώς, κατά τη διάρκεια της πλήρωσης της ουροδόχου κύστης. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται «υπερδραστήριος εξωστήρας μυς», οδηγώντας σε «υπερδραστήρια κύστη» και τελικά σε ΑΕ, εφόσον η παραγόμενη πίεση υπερνικήσει την αντίσταση των σφιγκτήρων μυών. Οι πρώτες υποθέσεις για την παθοφυσιολογία του υπερδραστήριου ΕΜ ήταν επικεντρωμένες στη σπονδυλική στήλη και την παρασυμπαθητική νεύρωση της ουροδόχου κύστης (νευρογενής υπόθεση). [115] Η υπερδραστηριότητα του ΕΜ είναι κοινή μετά από τραυματισμούς στη σπονδυλική στήλη, ή μετά από νωτιαία συμμετοχή στο έδαφος πολλαπλής σκλήρυνσης ή άλλων αλλοιώσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ωστόσο, στον γενικό πληθυσμό, οι νευρογενείς αιτίες του υπερδραστήριου ΕΜ δεν αναγνωρίζονται στην πλειονότητα των περιπτώσεων (κυρίως σε γυναίκες), οι οποίες χαρακτηρίζονται ιδιοπαθείς. [115]

Πολλές έρευνες τα τελευταία 20 έτη έχουν εστιάσει στην υπόθεση ότι η αιτία του υπερδραστήριου ΕΜ βρίσκεται στον ίδιο τον ΕΜ (μυογενής υπόθεση). Αυτή η υπόθεση βασίζεται στην αναγνώριση ότι, τόσο ο ΕΜ, όσο και μεμονωμένα κύτταρα του ΕΜ από

ασθενείς με «υπερδραστήριο EM» εμφανίζουν αυξημένες συστολικές αποκρίσεις *in vitro*. Τόσο οι μυογενείς όσο και οι νευρογενείς μηχανισμοί μπορούν να συνυπάρχουν, οπότε η υπερδραστικότητα του εξωστήρα μπορεί να θεωρηθεί ως μια πολυπαραγοντική βλάβη, παρόμοια με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. [116]

2. *Μικρή ευενδοτότητα του EM*: Σε περιπτώσεις μικρής ευενδοτότητας του EM, η ουροδόχος κύστη αδυνατεί να διαταθεί, γεγονός που προκαλεί αυξημένη πίεση όταν πληρώνεται με ούρα, δυσφορία κατά τη διάρκεια της πλήρωσης και περιορισμένη χωρητικότητα. Αυτό το πρότυπο είναι χαρακτηριστικό μετά από ακτινοθεραπεία στην πύελο ή μπορεί να προκύψει και από παρατεταμένες περιόδους καθετηριασμού.

3. *Υπερευαισθησία της ουροδόχου κύστης*: Οι προσαγωγές/διεγέρσεις από την ουροδόχο κύστη έχουν χαρακτηριστεί ως ένας βασικός παράγοντας για την υπερδραστήρια κύστη και την ΑΕ και, κατά συνέπεια, υπάρχει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον για το ρόλο του ουροθηλίου στην ΑΕ. Το ουροθήλιο δεν είναι απλώς ένα φράγμα, αλλά είναι μια δομή που είναι ικανή να ανιχνεύει θερμικά, μηχανικά και χημικά ερεθίσματα και να αποκρίνεται αντίστοιχα. [117] Με την αναγνώριση του ουροθηλίου ως βασικού μεσολαβητή της λειτουργίας της ουροδόχου κύστης, δόθηκε μεγάλη προσοχή στο ρόλο της φλεγμονής και της λοίμωξης του ουροθηλίου ως αιτιολογία της υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης. Η ισορροπία στο μικροβίωμα του ουροθηλίου πιστεύεται ότι μπορεί να μεταβάλλει την αισθητικότητα της ουροδόχου κύστης και ίσως τη λειτουργικότητα. [118] Παλαιότερα η ουροδόχος κύστη και τα ούρα θεωρούνταν αποστειρωμένα και η ουρολοίμωξη στις γυναίκες θεωρούνταν ότι οφείλεται στην ανιούσαλοίμωξη από μικροοργανισμούς που αποικίζουν τον κόλπο. Ωστόσο, η εκτεταμένη καλλιέργεια ούρων και η ανίχνευση σε αυτήν του γονιδίου 16S rRNA με την οποία επετεύχθη βακτηριακή ταυτοποίηση, έχει αλλάξει την αντίληψή μας για τη μικροβιακή οικολογία της ουροδόχου κύστης. Η ταξινόμηση των δειγμάτων ούρων που συλλέχθηκαν με τη χρήση ειδικών τεχνικών για την αποφυγή των κολπικών μολυσματικών παραγόντων, αποκάλυψε ένα ευρύ φάσμα οργανισμών που αποικούν και μπορεί να εμπλέκονται στη δυσλειτουργία της ουροφόρου οδού. [119] Υπάρχουν ενδείξεις για συσχέτιση ουρολογικών συμπτωμάτων με την εμφάνιση τέτοιων βακτηριακών αποικιών στα ούρα, αλλά παραμένει ασαφές ποια είδη βακτηρίων μπορεί να είναι υπεύθυνα. [120–122]

Το κολπικό μικροβίωμα μπορεί να ταξινομηθεί σε πέντε τύπους βακτηρίων: Τέσσερα κυρίαρχα διαφορετικά είδη *Lactobacillus* (*L. Iners*, *L. Crispatus*, *L.*

Gasseri και *L.Jensenii*), ενώ ο πέμπτος τύπος περιλαμβάνει τα υπόλοιπα πιο σπάνια απαντούμενα βακτήρια. [123] Το ίδιο μοτίβο με την κυριαρχία του είδους *Lactobacillus* απαντάται και στο μικροβίωμα του ουροποιητικού συστήματος. [124] Ακόμα, στο μικροβίωμα του ουροποιητικού συστήματος έχουν εντοπιστεί είδη βακτηρίων που θα θεωρούνταν ακόμα και παθογόνα σε άλλες θέσεις του σώματος. [125] Καθώς η κατανόηση για το ουροποιητικό μικροβίωμα αυξάνεται, αναμένονται περισσότερες ενδείξεις για την επίδραση του μικροβιώματος και των παραλλαγών του στην ουροθηλιακή λειτουργία και ενδεχομένως στην ΑΕ.

2.4. Διαγνωστικά εργαλεία της ακράτειας ούρων

2.4.1. Ιατρικό ιστορικό, συμπτώματα και κλινικές εκδηλώσεις

Το προεξάρχον σύμπτωμα της ακράτειας ούρων δεν είναι απαραίτητα και διαγνωστικό του τύπου της ακράτειας ή της υποκείμενης αιτίας. Απαιτείται συνολική εκτίμηση για τον προσδιορισμό των παραγόντων που επιδεινώνουν την ακράτεια, για την επίδραση της ακράτειας στην ποιότητα ζωής και για την επιθυμία της για θεραπεία. [101] Η τυπική διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει τη λήψη ιατρικού ιστορικού, την κλινική εξέταση, την ανάλυση ούρων, τη διενέργεια εξειδικευμένων ουρολογικών εξετάσεων και την αξιολόγηση πιθανών ειδικών συνθηκών που απαιτούν ειδική διερεύνηση. Μετά από αυτές τις αξιολογήσεις, μπορεί να γίνει μια πρώτη διάγνωση ΑΠ, ΑΕ, μικτής ή άλλης διαταραχής για την πλειονότητα των ασθενών. [126] Γιατί περισσότερες γυναίκες που εμφανίζουν σε ένα βαθμό μικτή ακράτεια, ο καθορισμός του κυρίαρχου συμπτώματος μπορεί να βοηθήσει στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας.

Ένα πλήρες ιστορικό ασθενούς με ακράτεια περιλαμβάνει την έναρξη, τη διάρκεια και το χρόνο της εμφάνισης ακράτειας ούρων, καθώς και τα συνοδά ουρολογικά συμπτώματα, κυρίως αυτά που αφορούν στην κένωση της κύστης. Τέτοια είναι:

- Πρόσληψη υγρών: Η ποσότητα και το είδος των προσλαμβανόμενων υγρών (ιδιαίτερα των καφεϊνούχων, αλκοολούχων και ανθρακούχων).
- Συχνότητα ούρησης: Αυξημένη θεωρείται η συχνότητα >7 επεισόδια ούρησης την ημέρα, εκτός του ύπνου

- Νυκτουρία: Διακοπή του ύπνου για τουλάχιστον μία φορά, εξαιτίας της ανάγκης για ούρηση. Κάθε επεισόδιο ούρησηδιακόπτει τον ύπνο και ακολουθείται από αυτόν.
- Επείγουσα ανάγκη για ούρηση: Ξαφνική, επιτακτική επιθυμία για ούρηση, που είναι δύσκολο να αναβληθεί.
- Αυξημένη ή μειωμένη αίσθηση της ουροδόχου κύστης κατά τη διάρκεια της πλήρωσής της.
- Ροή ούρων: Καθυστέρηση στην εκκίνηση της ούρησης, βραδύτερη ροή από την αναμενόμενη, διαλείπουσα ροή που σταματά και αρχίζει πολλές φορές, άτυπη ροή από την ουροδόχο κύστη, που φαίνεται σαν να διαχωρίζεται ή έχει τη μορφή ψεκασμού.
- Η ανάγκη για κοιλιακή ή υπερηβική πίεση για να επιτευχθεί η έναρξη, η διατήρηση ή η βελτίωση της ροής της ούρησης.
- Αίσθημα ατελούς κένωσης: Η ουροδόχος κύστη δε δίνει την αίσθηση ότι είναι άδεια μετά από το πέρας της ούρησης.
- Άμεση ανάγκη για επανάληψη: Απαιτείται σύντομα επαναληπτική ούρηση μετά το τέλος ενός επεισοδίου.
- Ανάγκη για λήψη συγκεκριμένης θέσης για τη βελτίωση της κένωσης.
- Κατακράτηση ούρων: Αδυναμία κένωσης της κύστης παρά την επίμονη προσπάθεια.
- Δυσουρία: Καύσος, άλγος ή δυσφορία του αιδοίου ή της κύστης ή της ουρήθρας κατά την ούρηση.
- Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος: Ενδείξεις βακτηριουρίας με ή χωρίς συμπτώματα, επαναλαμβανόμενα επεισόδια ουρολοιμώξεων.

Ακόμα, θα πρέπει να καταγραφούν και να αξιολογηθούν οι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να επιδεινώσουν την ακράτεια ούρων, όπως[127]:

- Η ηλικία
- Το γυναικολογικό ιστορικό (αριθμός και τύπος τοκετών)
- Η τωρινή γυναικολογική κατάσταση (πρόπτωση πυελικού οργάνου, ακράτεια του πρωκτού, σεξουαλική δυσλειτουργία και ουρογεννητικό σύνδρομο μετά την εμμηνόπαυση)

- Οι συνοδές νόσοι (ουρολοίμωξη, άνοια, ΣΔ ή άποιος διαβήτης, καρδιαγγειακή νόσος, χρόνιας βήχας, παχυσαρκία και αποφρακτική άπνοια ύπνου)
- Η λήψη φαρμακευτικής αγωγής (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, α-αδρενεργικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, διουρητικά, θεραπεία με λίθιο, οπιοειδή αναλγητικά, βενζοδιαζεπίνες, αντιψυχωσικά, αντιχολινεργικά και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης).

Οι ασθενείς ακόμα και με ήπια νοητική δυσλειτουργία έχουν 30% περισσότερες πιθανότητες να έχουν ακράτεια ούρων.[128] Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν παράγοντες του τρόπου ζωής και της καθημερινότητας, όπως το κάπνισμα, η κινητικότητα του ατόμου και άρση βάρους κατά την εργασία ή άλλες δραστηριότητες.Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν ιστορικό με συγκεκριμένες παθολογίες του ουροποιητικού συστήματος, που μπορούν να προκαλέσουν επίσης ακράτεια ούρων, και απαιτούν ειδική παραπομπή. Τέτοιεςείναι οι επαναλαμβανόμενες ουρολοιμώξεις, τα πυσφαίρια στα ούρα χωρίς συνοδό λοίμωξη, η συνοδός πρόπτωση πυελικού οργάνου, το άλγος της ουροδόχου κύστης, η αιματουρία και η συνεχής ροή ούρων που υποδηλώνει κάποιο συρίγγιο, η κατακράτηση ούρων ή η απόφραξη ουροφόρων οδών και η νευρολογική συμμετοχή. Παρομοίως, το ιστορικόκακοήθειας της περιοχής, ακτινοβολίας στην πύελο, ανατομικών ανωμαλιών της ουρογεννητικής οδού ή παλαιότερης χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να αξιολογηθεί από ειδικό.[129]Σε ασθενείς οι οποίοι είναι ευπαθείς ή σε αυτούς ηλικίας άνω των 65 ετών, ιστορικό της ακράτειας που προσανατολίζεται στις αναστρέψιμες αιτίες (αξιολόγηση DIPPERS) περιλαμβάνει αξιολόγηση πιθανών παραληρητικών διαταραχών, κάποιας πιθανής λοίμωξης, της λήψης φαρμάκων, της ψυχολογικής νόσου, της πιθανής υπερβολικής πρόσληψης υγρών, της περιορισμένης κινητικότητας του ατόμου και της απώλειας κοπράνων.[130]

2.4.2. Κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει την αναζήτηση για πυελικές μάζες και την ψηλάφηση της κύστης. Η ουρογεννητική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει κολπική ατροφία και δερματίτιδα (βλάβη του δέρματος από την έκθεση στα ούρα) που σχετίζεται με την ακράτεια.Μια θετική δοκιμασία του βήχα (διαρροή ούρων μετά από μια σειρά

βίαιων επεισοδίων βήχα κατά την ύπτια ή όρθια θέση, όταν το άτομο έχει πλήρη κύστη - περίπου 300 ml- χωρίς διάταση) έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της ΑΠ.[131] Μετά την κένωση της ουροδόχου κύστης, μια θετική δοκιμασία βήχα σε ύπτια θέση μπορεί να υποδηλώνει αδυναμία του ΕΣΣΟ, ωστόσο απαιτούνται ειδικές ουροδυναμικές μελέτες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.[132, 133] Τα ευρήματα θα πρέπει να συνδέονται με τον τύπο της ακράτειας ούρων και να πιθανολογείται η αιτία του.

Η πρόπτωση πυελικού οργάνου θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με τη δοκιμασία Valsalva (εξαναγκασμένη απόπειρα εκπνοής έναντι κλειστού αεραγωγού) για διάστημα ≥ 6 δευτερολέπτων σε οποιαδήποτε θέση.[134] Η σταδιοποίηση της πρόπτωσης πυελικού οργάνου γίνεται με το έγκυρο και σταθμισμένο ερωτηματολόγιο POP-Q[135], αλλά και με την απλουστευμένη εκδοχή του S-POP-Q, η οποία έχει επίσης καθιερωθεί στην κλινική πράξη [136]. Σε γυναίκες με προχωρημένη πρόπτωση πυελικού οργάνου, η ουρήθρα μπορεί να συρρικνωθεί έχοντας ως αποτέλεσμα μια ψευδώς αρνητική δοκιμασία βήχα. Έτσι, η μείωση της πρόπτωσης με το δάχτυλο χωρίς να παραμορφώνεται ο αυχέννας της ουροδόχου κύστης, μπορεί να έχει διαγνωστική αξία κατά τη διεξαγωγή μίας δοκιμασίας βήχα.[137]

Η σχέση μεταξύ της κινητικότητας της ουρήθρας και της ΑΠ έχει εκτιμηθεί με τη χρήση μιας σειράς τεχνικών, μεταξύ των οποίων είναι η POP-Q-point-Aa, το ουρηθρικό Q-tip, το κοιλικό επίχρισμα, η επισκοπική αξιολόγηση, η υπερηχογραφία και η ουρηθροκυστεογραφία.[138–142] Ωστόσο, καμία από αυτές δεν συνιστάται ως το μόνο διαγνωστικό εργαλείο και δεν υπάρχει συμφωνία για τον ορισμό της κλινικά σημαντικής υπερκινητικότητας της ουρήθρας. Το πλεονέκτημα της ανεύρεσης μιας υπερβολικά κινητής ουρήθρας έγκειται στον αποκλεισμό της καθόδου της ουρήθρας («χαμηλή ουρήθρα»), η οποία συσχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο χειρουργικής αποτυχίας.[143]

Ακόμα, απαιτείται ψηλάφηση του πυελικού εδάφους για την αξιολόγηση του μυϊκού τόνου, αν και δεν είναι διαθέσιμη κάποια τυποποιημένη μέθοδος με μετρήσιμο αποτέλεσμα για την αξιολόγηση ή την κατάταξη της ποιότητας του πυελικού εδάφους.[144] Άλλες ανωμαλίες, όπως οι εκκολπώσεις της ουρήθρας (κατά τις οποίες εξωθείται ο βλεννογόνος της ουρήθρας, διουργώντας μια κυστική μάζα προς τα εμπρός) και οι πυελικές μάζες μπορούν επίσης να αναγνωριστούν όταν αξιολογείται η πρόπτωση του πυελικού οργάνου. Τέλος, η γυναικολογική εξέταση με κολποσκόπιο μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση των κοιλικών εξαρτημάτων, καθώς και στην εκτίμηση για

τυχόν απώλεια ούρων εκτός ουρήθρας που μπορεί να υποδηλώνει συρίγγιο. Οποιαδήποτε δυσλειτουργία του εντέρου ή νευρολογική σημειολογία υποδηλώνει την ανάγκη για δακτυλική, πρωκτική εξέταση, ώστε να εκτιμηθεί ο τόνος του σφιγκτήρα. Επιπλέον, σε τέτοιες καταστάσεις, συστήνεται και ο έλεγχος των νεύρων που συμμετέχουν, όπως αυτών που αρχίζουν από το ιερό πλέγμα (I2-I4).[133]

2.4.3. Ειδικές ουρολογικές εξετάσεις

Η διάγνωση τις περισσότερες φορές απαιτεί πιο αντικειμενικά εργαλεία και ειδικές εξετάσεις, όπως η τήρηση ημερολογίου που αναγράφονται τα επεισόδια, οι δοκιμασίες και ο έλεγχος με την πάνα, η γενική εξέταση ούρων (ανάλυση ούρων) και εξειδικευμένες ουροδυναμικές εξετάσεις.

1. Γενική εξέταση ούρων (ανάλυση δειγμάτων ούρων): Η ανάλυση δείγματος ούρων με χρωματομετρική δοκιμαστική ταινία αντιδραστηρίου αξιολογεί τα ούρα για μια σειρά χημικών παραμέτρων που περιλαμβάνουν pH, πρωτεΐνες, γλυκόζη, κετόνες, αιμοσφαίρια και αιμοσφαιρίνη, χολερυθρίνη, ουροχολιγόνο, νιτρώδη άλατα, πυοσφαίρια και ειδικό βάρος. Η ανάλυση ούρων συνιστάται ως εργαλείο άμεσης διάγνωσης ουρολοιμώξεων και άλλων σχετικών καταστάσεων στην αξιολόγηση της ακράτειας ούρων.[145] Πράγματι, η διάγνωση της ΑΕ («υπερδραστήρια κύστη») και του υπερδραστήριου ΕΜ απαιτούν τον αποκλεισμό ουρολοιμώξης. Οι διαγνωστικές αυτές ταινίες ανίχνευσης ούρων έχουν χαμηλή ευαισθησία και υψηλή εξειδίκευση για τον αποκλεισμό και τον προσδιορισμό ουρολοιμώξεων, αντίστοιχα.[146, 147] Η μικροσκόπηση, η χημική ανάλυση σε αναλυτή, η καλλιέργεια και η διενέργεια αντιβιογράμματος σε δείγμα ούρων που συλλέχθηκε με στείρες συνθήκες από ουροκαθετήρα, συστήνονται για γυναίκες με συμπτώματα ουρολοιμώξης ή με θετική τη δοκιμασία της χρωματομετρικής ταινίας.[133, 148]

Τα μικροβιολογικά κριτήρια για τη διάγνωση ουρολοιμώξης ορίζονται ως βακτηριουρία >100.000 CFU/ml σε δείγμα μετά από ούρηση ή >1.000 CFU/ml σε δείγμα μετά από καθετηριασμό, ταυτόχρονα με πυουρία (>10 λευκά αιμοσφαίρια ανά ml).[121] Σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζοντων ουρολοιμώξεων, τα αποτελέσματα προηγούμενων εξετάσεων μπορούν να βοηθήσουν στην επιβεβαίωση της διάγνωσης και στον προσδιορισμό της σωστής θεραπείας, με βάση την ευαισθησία. [86]

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν υψηλό επιπολασμό ασυμπτωματικής βακτηριουρίας. Επομένως, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την ερμηνεία των ευρημάτων της ούρησης σε σχέση με τα συμπτώματα, ώστε να αποφευχθεί η κατάχρηση αντιβιοτικών που μπορεί να είναι ελάχιστα επωφελής ή ακόμη και επιβλαβής.[149] Τα αναθεωρημένα κριτήρια McGreer για τη διάγνωση ουρολοιμώξεων έχουν ένδειξη για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτά τα κριτήρια περιλαμβάνουν και την οξεία εμφάνιση ουρολογικών συμπτωμάτων, αλλά και θετική καλλιέργεια ούρων για τη διάγνωση, σε άτομα χωρίς καθετήρα. [150]

2. *Αξιολόγηση του υπολειπόμενου όγκου μετά την κένωση:* Ο όγκος του υπολείμματος ούρων μετά την κένωση (post-void residual volume PVR-v) προσδιορίζεται μετρώντας τον όγκο ούρων που παραμένει στην ουροδόχο κύστη αμέσως μετά την κένωσή της και αποτελεί ένα μέτρο ολοκλήρωσης της κένωσης της ουροδόχου κύστης. Συνεπώς, συνιστάται κατά την αξιολόγηση των ασθενών με συμπτώματα ατελούς κένωσης, συμπτωματική πρόπτωση κάποιου πυελικού οργάνου ή ψηλαφητή διάταση της ουροδόχου κύστης.[151] Η μέτρηση του PVR-ν γίνεται υπερηχογραφικά. Η τεχνική έχει ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα και μεγαλύτερη αποδοχή από τον ασθενή, από ότι το καθιερωμένο πρότυπο που περιλαμβάνει καθετηριασμό. [145, 152] Ένας αυξημένος PVR-v όταν αξιολογείται αμέσως μετά την κένωση, ορίζεται ως >30 ml, αλλά το όριο από μερικούς τίθεται μέχρι και στα 100 ml αν εκτιμηθεί 10 λεπτά μετά την κένωση, και εξαρτάται από τη μέθοδο μέτρησης.[86] Ωστόσο, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια αναφορικά με το ποιοι PVR-v θεωρούνται κλινικά σημαντικοί. Σε αυτούς με όγκο PVR-v \geq 100 ml, συνιστάται επανάληψη της μέτρησης για να αποκλειστεί η περίπτωση ψευδώς θετικής πρώτης διάγνωσης.[153] Αν και μεγάλες τιμές PVR-v μπορεί να σχετίζονται με ουρολοιμώξη, υπάρχουν λίγες ενδείξεις για την επίδραση του αυξημένου PVR-v στην ακράτεια ούρων. Εντούτοις, η μέτρηση του PVR-v μπορεί να προσανατολίσει ως προς την αιτία της ακράτειας και να μεταβάλλει την επιλογή της θεραπείας.

3. *Ημερολόγιο καταγραφής ούρησης:* Ένα ευρέως αποδεκτό και αξιόπιστο εργαλείο για την καταγραφή του μέσου όγκου ανά κένωση, της συχνότητας των κενώσεων και των επεισοδίων ακράτειας, είναι η τήρηση ημερολογίου όπου καταγράφονται αυτά τα συμβάντα για 3 έως 7 ημέρες. [152] Μπορούν να χρησιμοποιηθούν τρεις τύποι ημερολογίων: 1. Διάγραμμα ούρησης, για την καταγραφή κάθε κένωσης. 2. Ημερολόγιο συχνότητας-όγκου για την καταγραφή του όγκου ούρων ανά χρόνο. 3. Ημερολόγιο για την

καταγραφή πρόσθετων πληροφοριών σχετικά με επεισόδια ακράτειας, την πρόσληψη υγρών και την αίσθηση επείγουσας έπειξης για ούρηση.[86] Επιπλέον, η καταγραφή αυτών για 24 ώρες παρέχει μια αξιολόγηση της ημέρας, αλλά και της νυκτερινής πολυουρίας, η οποία μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με νυκτουρία. Ορισμένες γυναίκες ενδέχεται να μην είναι σε θέση να συμπληρώσουν το ημερολόγιο για λειτουργικούς λόγους, όπως η γνωστική δυσλειτουργία. Η αξία του ημερολογίου μπορεί επίσης να περιοριστεί σε εκείνους με πολύ βαριά ή μη συνειδητή ακράτεια, όπου η διαρροή μπορεί να είναι δύσκολο να καταγραφεί με ακρίβεια. Υπό αυτές τις συνθήκες, άλλες μέθοδοι, όπως ο έλεγχος με χρήση πάνας, έχουν μεγαλύτερη αξία.

4. *Έλεγχος με την πάνα:* Για τον έλεγχο αυτό χρησιμοποιείται ένα απορροφητικό υλικό στην πάνα, η οποία φοριέται από τον ασθενή για να ανιχνεύσει την παρουσία ακράτειας ούρων και να μετρήσει τον όγκο τους, και έτσι είναι δυνατόν να χρησιμεύσει στη συσχέτιση με τα συμπτώματα.[152] Η πάνα φοριέται έως και για 24 ώρες, ενώ ο ασθενής εκτελεί μια σειρά από φυσιολογικές δραστηριότητες οι οποίες δυνητικά αναπαράγουν τις συνηθισμένες προκλήσεις της ακράτειας ούρων, όπως το περπάτημα και η άσκηση.[86] Κάποια αύξηση στο βάρος της πάνας μπορεί να συμβεί μέσω της εφίδρωσης. Ως εκ τούτου, μια θετική δοκιμή ορίζεται ως μια αύξηση του βάρους κατά τουλάχιστον 1 g σε μια δοκιμή 1 ώρας ή κατά τουλάχιστον 4 g σε μια 24ωρη δοκιμή. Αυτά τα όρια συνιστώνται επίσης ως αντικειμενικό μέτρο ελέγχου της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. [145]

5. *Εικόνα πυελικού εδάφους:* Η υπερηχογραφία και άλλες ακτινολογικές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για την διερεύνηση της ακράτειας ούρων με την απεικόνιση της μορφολογίας, της κινητικότητας και της λειτουργικότητας των δομών, συμπεριλαμβανομένων των πυελικών οργάνων, της ουροδόχου κύστης, του αυχένα της ουροδόχου κύστης, του ουρηθρικού σφιγκτήρα και της ουρήθρας. [154, 155] Παρόλο που οι ανωμαλίες που παρατηρούνται μπορούν να συσχετιστούν με ακράτεια ούρων, τέτοια απεικόνιση δεν είναι προγνωστική ή διαγνωστική της αιτίας της ακράτειας. [156, 157] Η υπερηχογραφία μπορεί να έχει κάποιο ρόλο στην επιβεβαίωση των ευρημάτων του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης του ασθενούς, στην αξιολόγηση των μετεγχειρητικών επιπλοκών ή ως μέσο αναφοροδότησης για να μπορέσουν οι γυναίκες να εντοπίσουν την αποτελεσματική συστολή του πυελικού εδάφους κατά τη διάρκεια της άσκησης των μυών του πυελικού εδάφους. [158, 159]

6. *Ουροδυναμικές μελέτες:* Οι ουροδυναμικές μελέτες αποτελούν μια σειρά από ελέγχους που εκτιμούν τη λειτουργία της ουροφόρου οδού και περιλαμβάνουν την ουροροομετρία, κυστεομετρία της κένωσης, της κυστεομετρία της πλήρωσης, τη λειτουργικότητα της ουρήθρας και διάφορους χειρισμούς που προκαλούν και αναδεικνύουν την ακράτεια ούρων. Οι επικουρικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούν τεχνικές φθορισμού ή άλλο εξοπλισμό ενδέχεται επίσης να έχουν αξιόπιστα αποτελέσματα. [160] Ανάλογα με το κλινικό ή το ερευνητικό πλαίσιο, τέτοιες μελέτες μπορούν να παρέχουν πληροφορίες, όπως την ταυτοποίηση των παραγόντων που συμβάλλουν στα ουρολογικά συμπτώματα και τη σχετική σημασία τους, την αξιολόγηση άλλων πτυχών της λειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, την πρόβλεψη των συνεπειών της δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (ιδιαίτερα σε ασθενείς με νευρογενή αίτια ακράτειας), την πρόβλεψη των συνεπειών και αποτελεσμάτων της θεραπείας, τη διερεύνηση των λόγων της πιθανής αποτυχίας της θεραπείας και τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων.[101]

Όταν χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, οι ουροδυναμικές μελέτες θα πρέπει να είναι κατάλληλης ποιότητας και η διαδικασία θα πρέπει να αναπαράγει τα συμπτώματα του ασθενούς ώστε να παρέχει αποτελέσματα σχετικά με το κλινικό πρόβλημα.[152, 161] Προκειμένου να επιτευχθεί η απαιτούμενη ποιότητα, οι μελέτες πρέπει να διεξάγονται με τυποποιημένο τρόπο, με παραμέτρους ρυθμισμένες σύμφωνα με τις πιο έγκυρες οδηγίες.[161] Η πραγματοποίηση μιας ουροδυναμικής μελέτης ενέχει κινδύνους που περιλαμβάνουν δυσφορία που σχετίζεται με τη διαδικασία, παροδική δυσουρία (επώδυνη ούρηση στο 47% των ασθενών), αιματουρία (14%), βακτηριουρία (12%) και συμπτωματική ουρολοίμωξη (28%). Δεν επιτυγχάνεται σημαντική μείωση του κινδύνου για ουρολοίμωξη όταν χορηγείται προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή.[162] Όσον αφορά ασθενείς με ΑΕ «υπερδραστήρια κύστη», μόνο το ήμισυ των ασθενών επιδεικνύει υπερδραστήριο ΕΜ και μόνο το ένα τέταρτο αυτών με ακούσιες, παθολογικές συσπάσεις του ΕΜ έχουν συμπτώματα υπερδραστήριας κύστης. [163] Συνεπώς, οι ουροδυναμικές μελέτες δεν συνιστώνται πριν από τη μη χειρουργική (κυρίως φαρμακολογική) αντιμετώπιση της ανεπίπλεκτης ΑΠ, ΑΕ ή μικτής ακράτειας. [145, 151, 152] Ομοίως, σε ασθενείς με συμπτωματική ΑΠ που κυριαρχεί, χωρίς πρόπτωση πυελικών οργάνων και PVR-v μικρότερο των 150 ml, τα αποτελέσματα της θεραπείας δεν ήταν καλύτερα για εκείνους που υποβλήθηκαν σε ουροδυναμικό έλεγχο πριν την πρώτη χειρουργική παρέμβαση.[164, 165]

Δεδομένων αυτών των περιορισμών, οι ουροδυναμικές μελέτες έχουν αξία αν η διάγνωση της ακράτειας παραμένει αβέβαιη μετά την αρχική αξιολόγηση, όταν τα συμπτώματα δεν συσχετίζονται με κλινικά ευρήματα ή μετά από αποτυχημένη προηγούμενη θεραπεία.[101, 151] Παρομοίως, οι ουροδυναμικές μελέτες θα πρέπει να διεξάγονται σε επιλεγμένους ασθενείς οι οποίοι προορίζονται για επεμβατικές θεραπείες. Σε ασθενείς με ακράτεια ούρων και σχετιζόμενη νευρολογική σημειολογία, όπως νευρογενή ακράτεια ούρων, η διενέργεια ακτινολογικού ελέγχου, ταυτόχρονα με τον ουροδυναμικό έλεγχο για την ανίχνευση ανωμαλιών της ουροφόρας οδού και πιθανής κυστεο-ουρητηρικής παλινδρόμησης θεωρείται επιβεβλημένη. [166] Άλλες εξειδικευμένες ουρο-νευρο-φυσιολογικές εξετάσεις περιλαμβάνουν την ηλεκτρομυογραφία για την εκτίμηση των μυϊκών αποκρίσεων σε ερεθίσματα της ουροδόχου κύστης, δοκιμές αγωγιμότητας των νεύρων και μετρήσεις καθυστέρησης των αντανακλαστικών της κύστης. [167]

2.5. Δείκτες σοβαρότητας και προόδου της ακράτειας ούρων

Η ακράτεια ούρων μπορεί να γίνει εξαιρετικά ενοχλητική, ανάλογα με την ένταση και τη συχνότητα των συμπτωμάτων. Η αντιμετώπιση πρέπει να ξεκινά με την εκτίμηση της προθυμίας του ασθενούς να ακολουθήσει κάποια θεραπεία, να καθορίσει τον επιθυμητό στόχο της θεραπείας και να κατανοήσει τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους των παρεμβάσεων. Η σοβαρότητα της ακράτειας ούρων έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για κακή ποιότητα ζωής και έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία και τις κοινωνικές δραστηριότητες. [168, 169] Σε μία αυστριακή μελέτη, το 65,7% των γυναικών δήλωσε ότι η ποιότητα ζωής τους επηρεάστηκε από την παρουσία ακράτειας. [170] Σε μια άλλη μελέτη, η ακράτεια ούρων συσχετίστηκε με την εμφάνιση ψυχολογικής δυσφορίας σε ενήλικες (≥ 50 ετών), και αυτή η δυσφορία ωθούσε τους πάσχοντες να αποφύγουν κοινωνικές ή θρησκευτικές συγκεντρώσεις, ταξίδια, σωματικές δραστηριότητες και άλλες καθημερινές δραστηριότητες. [171] Τα συμπτώματα ακράτειας έχουν επίσης συσχετιστεί με σεξουαλική δυσλειτουργία και αρνητικές επιδράσεις στις συζυγικές σχέσεις. [172, 173] Οι γυναίκες με ΑΕ εκφράζουν υψηλότερη ενόχληση από εκείνες με ΑΠ, επειδή η διαρροή είναι απροσδόκητη, αιφνίδια και συχνά μεγάλου όγκου. Αυτές οι γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής και έχουν υψηλότερο σκορ σε κλίμακες

κατάθλιψη. Ακόμα, επηρεάζεται αρνητικά ο ύπνος, η σεξουαλική ζωή και η παραγωγικότητα. [174]

Η ακράτεια ούρων έχει επίσης αρνητικές επιπτώσεις στην ψυχολογία των φροντιστών/αυτών των ασθενών. [175] Οι άντρες που φροντίζουν γυναίκες με ακράτεια ούρων αναφέρουν ακόμα χαμηλότερη σεξουαλική επιθυμία και ικανοποίηση. [176] Συνολικά, η γυναικεία ακράτεια ούρων επηρεάζουν αρνητικά τη σεξουαλική λειτουργία σε σχεδόν το 50% των γυναικών που έχουν προσβληθεί και στο 20% των συντρόφων τους. [177] Τέλος, η κατανόηση της κρίσιμης σχέσης μεταξύ της ακράτειας ούρων και της ποιότητας ζωής είναι ζωτικής σημασίας για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της συστηματικής εξέτασης και της θεραπευτικής παρέμβασης. [178]

Τα αναφερόμενα, μέσω ερωτηματολογίων, συμπτώματα και ενοχλήματα ακράτειας μέσω ερωτηματολογίων παρέχουν μια νοήθεια στην αξιολόγηση των υποκειμενικών συμπτωμάτων. Στο πλαίσιο της έρευνας, τα εν λόγω ερωτηματολόγια παρέχουν ένα τυποποιημένο σύνολο δεδομένων που είναι συγκρίσιμα μεταξύ διαφορετικών μελετών. Παρόλο που τα εργαλεία αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως, δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι η χρήση τους βελτιώνει τα αποτελέσματα της θεραπείας. [152] Έχουν αναπτυχθεί αρκετά ερωτηματολόγια ως εργαλεία για την αναφορά των ενοχημάτων της ακράτειας και των επιπλοκών της (Πίνακας 4). [152, 179]

Πίνακας 4. «Ερωτηματολόγια και εργαλεία για την αξιολόγηση των ενοχημάτων ασθενών με ακράτεια ούρων.»

<i>Ερωτηματολόγιο</i>	<i>Αριθμός ερωτήσεων</i>	<i>Αναφορά ή πηγή</i>
EPIQ	49	[180]
ICIQ-FLUTS	12	www.iciq.net/ICIO.FIUTS.html
ICIQ-OABqol	33	www.iciq.net/ICIO-OABqolmodulepane.html
ICIQ-UI-SF	4	www.iciq.net/ICIO-UIshortform.html
Incontinence Impact Questionnaire Long form	30	www.wakehealth.edu/School/OWIMS/NO-and-UDI-Instrument.htm
Incontinence Symptom Severity Index	8	[181]

King's Health Questionnaire	21	https://www.nice.org.uk/auidance/ca171/resources/the-kinns-health-questionnaire-pdf-191574685
NNES-Q	12	[14]
Nocturia Quality of Life Questionnaire	13	[182]
OAB-q	19	[183]
Pelvic Floor Distress Inventory	46	[184]
Pelvic Floor Distress Inventory Short Form	20	[185]
Pelvic Floor Impact Questionnaire	93	[184]
Pelvic Floor Impact Questionnaire Short Form	21	[185]
The Leicester Impact Scale	21	[186]
Urinary Incontinence Quality of Life Scale (I-QOL)	22	http://depts.washington.edu/seaqol/IOOI

Επεξηγήσεις: EPIQ: Epidemiology of prolapse and incontinence questionnaire (ερωτηματολόγιο επιδημιολογίας της πρόπτωσης κύστης και της ακράτειας), ICIQ-FLUTS: International Consultation on Incontinence Questionnaire - Female Lower Urinary Tract Symptoms (ερωτηματολόγιο της διεθνούς συμβουλευτικής για την ακράτεια – γυναικεία συμπτώματα κατώτερου ουροποιητικού συστήματος), ICIQ-OABqol: International Consultation on Incontinence Questionnaire - Overactive Bladder - Quality of Life (ερωτηματολόγιο της διεθνούς συμβουλευτικής για την ακράτεια - υπερδραστήρια κύστη - ποιότητα ζωής), ICIQ-UI-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire – Urinary Incontinence – Short form (ερωτηματολόγιο της διεθνούς συμβουλευτικής για την ακράτεια - ακράτεια ούρων - σύντομη μορφή), NNES-Q: Nocturnal Enuresis and Sleep-interruption Questionnaire (ερωτηματολόγιο νυκτουρίας και διαταραχών ύπνου), OAB-q: Overactive Bladder questionnaire (ερωτηματολόγιο υπερδραστήριας κύστης), I-QOL: Urinary Incontinence- Quality of Life Scale (ακράτεια ούρων - κλίμακα ποιότητας ζωής)

2.6. Αντιμετώπιση της ακράτειας ούρων

2.6.1. Γενικοί θεραπευτικοί στόχοι

Η θεραπευτική φαρέτρα έναντι της ακράτειας ούρων περιλαμβάνουν τις αλλαγές στον τρόπο ζωής (συμπεριλαμβανομένης της βελτιστοποίησης των προσλαμβανόμενων υγρών), τη φαρμακολογική θεραπεία και τις χειρουργικές ή επεμβατικές

επιλογές. [187] Ακόμα, οι γυναίκες με συννοσηρότητες που παρ' όλο που χρειάζονται επεμβατική λύση δεν μπορούν να χειρουργηθούν, μπορούν να επιλέξουν μια θεραπευτική προσέγγιση με έμφαση στη μείωση της έντασης των συμπτωμάτων, αντί της πλήρους αποκατάστασης του προβλήματος. Επομένως, οι θεραπευτικοί στόχοι μπορούν να ποικίλλουν, από την πλήρη ίαση και εξάλειψη των συμπτωμάτων της ακράτειας, μέχρι την ύφεση των συμπτωμάτων οπότε το άτομο δεν έχει απώλεια ούρων εκτός τουαλέτας, ή ακόμα και την επίτευξη μόνο της μείωσης της ενόχλησης από τα συμπτώματα, χωρίς τα ίδια να υφίστανται (για παράδειγμα με τη χρήση απορροφητικών μέσων).[188] Οι στόχοι και οι προτιμήσεις ενδέχεται να αλλάξουν με το χρόνο και θα πρέπει να επανεξετάζονται περιοδικά. [189, 190]

2.6.2. Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Οι γυναίκες με μικτή ακράτεια ούρων εμφανίζουν συχνά ύφεση των συμπτωμάτων καθώς ξεκινούν οι αλλαγές στον τρόπο ζωής. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους, την επανεκπαίδευση της ουροδόχου κύστης και τη βελτιστοποίηση της πρόσληψης υγρών. [191] Αυτές οι παρεμβάσεις αποτελούν την αρχική θεραπευτική προσέγγιση. Οι γυναίκες με διάφορους τύπους και διαφορετικής έντασης ακράτεια ούρων διαφέρουν ως προς την προθυμία τους να ακολουθήσουν αυτές τις παρεμβάσεις, αλλά και ως προς την επιτυχή ανταπόκρισή τους σε αυτές.[192] Οι ασθενείς με μικτή ακράτεια ούρων επωφελούνται από παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν τη βελτιστοποίηση της πρόσληψης υγρών, της χρήση φαρμάκων και τη βελτίωση της λειτουργίας των μυών του πυελικού εδάφους. [193] Τα ημερολόγια, που καταγράφουν την ούρηση και τα επεισόδια ακράτειας, μπορούν να τροποποιηθούν ώστε να περιλαμβάνουν και πληροφορίες για το είδος και την ποσότητα των προσλαμβανόμενων υγρών. Έτσι, μπορεί να διαλευκανθεί αν η ακράτεια μπορεί να οφείλεται, έστω εν μέρει, στην υπερβλική λήψη υγρών ή στη λήψη διουρητικών καφεϊνούχων, αλκοολούχων και αεριούχων ποτών. Η μείωση του βάρους σε υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες μπορεί να βελτιώσει ουσιαστικά τα συμπτώματα της ακράτειας. [194, 195] Μελέτη έχει δείξει ότι όσοι εγγράφηκαν σε πρόγραμμα απώλειας βάρους και έχασαν τουλάχιστον 3-5% του αρχικού τους βάρους, πέτυχαν μείωση κατά 47% των επεισοδίων ΑΠ, με ταυτόχρονη μείωση των επεισοδίων ΑΕ.[196] Παρόμοια σημαντικές βελτιώσεις έχουν περιγραφεί μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση και άλλες στρατηγικές απώλειας βάρους. [197] Οι ασκήσεις ενδυνάμωσης των μυών του

πυελικού εδάφους (Pelvic floor muscle training – PFMT) στοχεύουν στη βελτίωση της λειτουργίας των μυών του πυελικού εδάφους. Η ισχυρότερη ένδειξη σχετικού όφελους είναι σε γυναίκες με ΑΠ, ενώ μέθοδος φαίνεται να έχει λιγότερη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΑΕ.[198] Οι γυναίκες εκπαιδεύονται να ελέγχουν τους μυς του πυελικού εδάφους πριν και κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε αύξησης της κοιλιακής πίεσης, όπως αυτή μπορεί να προκαλείται για παράδειγμα από βήχα, ώστε να αποτρέψουν τη διαρροή ούρων.[199] Αυτές οι ασκήσεις συμπληρώνονται συχνά με συμβουλές για την επανεκπαίδευση της ουροδόχου κύστης και με τεχνικές για την αποφυγή της ΑΕ. [200, 201] Σε όσους δεν είναι σε θέση να προκαλέσουν συστολή του πυελικού εδάφους, οι τεχνικές βιοανάδρασης (biofeedback) μπορεί να είναι χρήσιμες. [159] Παρόλο που η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα είναι ικανοποιητική και χωρίς ανεπιθύμητες συνέπειες, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για ενδεχόμενο μακροπρόθεσμο όφελος. [198, 202, 203]

2.6.3. Φαρμακολογική προσέγγιση

Εάν οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις και η αλλαγή του τρόπου ζωής αποτύχουν, η επόμενη επιλογή είναι η φαρμακολογική προσέγγιση με τη χρήση διαφόρων παραγόντων, ανάλογα με τα συμπτώματα της ακράτειας. Όπως και για οποιοδήποτε φάρμακο, οι συννοσηρότητες, οι αλληλεπιδράσεις με άλλα προσλαμβανόμενα φάρμακα και ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να εξετάζονται πριν από τη συνταγογράφηση. Για πολλά από αυτά τα φάρμακα, μπορεί να μην παρατηρηθεί όφελος μέχρι και για αρκετές εβδομάδες από την έναρξη. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την καθυστέρηση αυτή.

1. Κολπικό οιστρογόνο: Η χρήση τοπικού, κολπικού οιστρογόνου σε χαμηλή δόση είναι κατάλληλη για γυναίκες με ουρογεννητικές ατροφικές βλάβες. Μια μετανάλυση από 14 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι το κολπικό οιστρογόνο συσχετίστηκε με τη βελτίωση της ακράτειας.[204] Ωστόσο, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης συστηματικά έχει συσχετιστεί με επιδείνωση της ακράτειας, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται ο συνδυασμός οιστρογόνων και προγεστερόνης.[205]

2. *Αντιχολινεργικά φάρμακα για την ΑΕ:* Τα αντιχολινεργικά (και συγκεκριμένα, αντιμουσκαρινικά) φάρμακα χρησιμοποιούνται συχνά ως θεραπεία πρώτης γραμμής, παράλληλα με τις τροποποιήσεις συμπεριφοράς και του τρόπου ζωής στην ΑΕ. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα δρουν άμεσα στον ΕΜ, μειώνοντας την επείγουσα έπειξη για ούρηση, με ταυτόχρονη βελτίωση της συχνότητας των ουρήσεων και, σε μικρότερο βαθμό, της νυκτουρίας.[206, 207] Η βελτίωση σε αυτά τα βασικά ενοχλητικά συμπτώματα συνδέεται με μέτρια βελτίωση και στην ποιότητα ζωής.[208] Τα διαφορετικά εγκεκριμένα αντιχολινεργικά φάρμακα προσφέρουν μια σειρά επιλογών. Όλα τα διαθέσιμα φάρμακα προκαλούν δυνητικά τις τυπικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, θολή όραση, υπνηλία και σύγχυση.[209–211] Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση τους, η συμμόρφωση με τη θεραπεία είναι συχνά φτωχή.[212–214]

Ο πιο χαρακτηριστικός και πρώτος φαρμακευτικός παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε είναι η οξυβουτινίνη. [145] Όλα τα νεότερα αντιχολινεργικά φάρμακα για το σύνδρομο της «υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης» έχουν συγκριθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) και/ή της οξυβουτινίνης. Η επίδραση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων είναι αρκετά μέτρια, με λίγους ασθενείς να έχουν μακροχρόνιο όφελος.[215] Ακόμα, οι απώτερες επιδράσεις των αντιχολινεργικών φαρμάκων (χολινεργικό φορτίο) στις γνωστικές λειτουργίες και στην άνοια, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς που ήδη χρησιμοποιούν άλλα φάρμακα με αντιχολινεργική δράση, είναι σημαντικές.[216] Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται άλλη φαρμακευτική αγωγή. [152]

3. *β3-αδρενεργικοί αγωνιστές για την ΑΕ:* Το Mirabegron είναι ένας αγωνιστής των β3-αδρενεργικών υποδοχέων που δρα άμεσα στον ΕΜ. Υπάρχουν διάφορες μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητά του έναντι placebo ή άλλων αντιχολινεργικών φαρμάκων.[217, 218] Οι μεταanalύσεις έχουν δείξει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα διαθέσιμα αντιχολινεργικά φάρμακα, αλλά με πολύ μειωμένη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.[219–221] Το Mirabegron μπορεί να επιδεινώσει την υπέρταση, αλλά είναι γενικά καλύτερα ανεκτό σε σύγκριση με τις περισσότερες αντιχολινεργικές ουσίες.[213, 222] Το Mirabegron χρησιμοποιείται κατά προτίμηση σε ασθενείς για τους οποίους υπάρχει αντενδείξη ή κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντιχολινεργικά.

4. *Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (SNRIs) για την ΑΠ:* Η δουλοξετίνη ανήκει σε αυτήν την κατηγορία φαρμάκων και χρησιμοποιείται ευρέως για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Τα SNRIs αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης στον προσυναπτικό νευρώνα στον πυρήνα του Ουφ του νωτιαίου μυελού, παρεμποδίζοντας την επαναπρόσληψη αυτών των ουσιών και, κατά συνέπεια, αυξάνοντας τη δράση του ΕΣΣΟ.[223] Η δουλοξετίνη χορηγείται για την αντιμετώπιση της ΑΠ στην Ευρωπαϊκή Ένωση, παρά τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να έχει, όπως ναυτία και αυτοκτονικός ιδεασμός.[129, 145, 224, 225] Συνεπώς, το φάρμακο δεν συνιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

2.6.4. Επεμβατικές προσεγγίσεις

1. *Χειρουργική επέμβαση για την ΑΠ:* Αν και τα συντηρητικά μέτρα πρέπει να δοκιμαστούν πρώτα, η χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία της ΑΠ είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην ύφεση των συμπτωμάτων.[129] Οι γυναίκες με μικτή ακράτεια είναι επίσης υποψήφιες για χειρουργική επέμβαση, αλλά είναι πιθανό να χρειαστούν συμπληρωματική θεραπεία για την ΑΕ. Η τοποθέτηση μιας συνθετικής σφήνας στη μέση της ουρήθρας είναι σήμερα η χειρουργική επέμβαση που προτιμάται, με ποσοστό επιτυχίας >80% και χαμηλό ποσοστό υποτροπής.[226] Το υλικό που χρησιμοποιείται είναι το πολυπροπυλένιο.[227] Εναλλακτικά, υπάρχουν κι άλλες επιλογές με παρόμοια αποτελεσματικότητα και παρόμοια ποσοστά επιπλοκών, αλλά ίσως πρόσθετους κινδύνους.[228–230] Οι χειρουργικοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν την αιμορραγία, τη λοίμωξη, τη δυσκολία της κένωσης, τον τραυματισμό των σπλάγχων, το άλγος και επιπλοκές από την αναισθησία. Η επίμονη ΑΠ μετά από χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να ακολουθείται από σχολαστική διαγνωστική αξιολόγηση. Εφόσον η διάγνωση της ΑΠ παραμένει και δεν αποκαλύπτεται σημαντική συμμετοχή της ΑΕ, μπορεί να επαναληφθεί το χειρουργείο, αλλά τα ποσοστά επιτυχίας μειώνονται σημαντικά σε σχέση με την πρώτη επέμβαση.[231]

Ένας μικρός αριθμός γυναικών αναπτύσσει εκ νέου συμπτώματα ΑΕ μετά από χειρουργική επέμβαση για την ΑΠ. [226] Συνηθέστερα, γυναίκες με μικτή ακράτεια ούρων υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για να επιλύσουν το πρόβλημα της ΑΠ. Παρ' όλο που ορισμένες από αυτές τις γυναίκες επωφελούνται σημαντικά από την επέμβαση, κάποιες συνεχίζουν να έχουν ενοχλητικά συμπτώματα.[232] Οι θεραπείες που αποσκοπούν

στη μείωση των συμπτωμάτων ΑΕ και που δεν ήταν αποτελεσματικές πριν από τη χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει μετά από αυτήν να δοκιμαστούν και πάλι, ειδικά αν μετά τη χειρουργική επέμβαση έχουν μειωθεί τα συμπτώματα της ΑΠ.

2. *Νευροδιέγερση*: Κατά την νευροδιέγερση χρησιμοποιείται η άμεση ηλεκτρική διέγερση μέσω ενός εμφυτεύσιμου ηλεκτροδίου, ώστε να τροποποιηθεί αίσθηση και η συσταλτικότητα της ουροδόχου κύστης. Διάφορες τεχνικές είναι διαθέσιμες και προτιμούνται από γυναίκες με ΑΕ που επιθυμούν να αποφεύγουν την καθημερινή φαρμακευτική αγωγή από το στόμα. Η εμφυτεύσιμη νευροδιέγερση περιλαμβάνει έναν προγραμματιζόμενο διεγέρτη που τοποθετείται υποδόρια, ο οποίος παρέχει ηλεκτρική διέγερση στο ιερό πλέγμα μέσω του I3. Έχει υψηλό κόστος και υψηλό χειρουργικό κίνδυνο.[233] Αντιθέτως, η διαδερμική διέγερση του κνημιαίου νεύρου είναι μια λιγότερο επεμβατική τεχνική που διενεργείται και στο ιατρείο (χωρίς την ανάγκη χειρουργείου) και προσφέρει ένα σημαντικό ποσοστό ελέγχου των συμπτωμάτων. [179, 234] Οι θεραπείες αυτές θα πρέπει να επιστρατεύονται μετά την αποτυχία της συμπεριφορικής τροποποίησης και της φαρμακολογικής προσέγγισης.

3. *Ενδοκυστικές ενέσεις onabotulinumtoxinA*: Η ενδοκυστική έγχυση της ουσίας onabotulinumtoxinA είναι ουσιαστικά μια μορφή «χημικής» νευροδιέγερσης που δρα στην προσυναπτική νευρομυϊκή ένωση του ΕΜ. Έχει αποτελεσματικότητα παρόμοια με τη φαρμακευτική αγωγή από το στόμα για την ΑΕ, αλλά χωρίς την ανάγκη για καθημερινή λήψη φαρμάκων.[235, 236] Η διαδικασία της χορήγησης συνήθως εκτελείται υπό γενική αναισθησία. Οι ενέσεις θα πρέπει να επαναλαμβάνονται όταν τα συμπτώματα επανεμφανιστούν (περίπου κάθε 9-12 μήνες). Οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν την παροδική κατακράτηση ούρων και τις ουρολοιμώξεις, οπότε μπορεί να απαιτηθεί καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης. Παρά τους κινδύνους αυτούς, η διαδικασία είναι αρκετά δημοφιλής.[237]

2.7. Σακχαρώδης Διαβήτης και ακράτεια ούρων

2.7.1. Μηχανισμοί επίδρασης του Σακχαρώδους Διαβήτη

Παρ' ότι ο ΣΔ έχει αναγνωριστεί σαν ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση ακράτειας ούρων, λίγα είναι γνωστά για τους μηχανισμούς με τους οποίους ο ΣΔ

προκαλεί την εκδήλωση ακράτειας. Ωστόσο, η διεθνής βιβλιογραφία παρέχει κάποιες ενδείξεις για τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια τα οποία μεσολαβούν στην εμφάνιση ακράτειας. Έρευνες σε γυναίκες με ΣΔΠδείχνουν ότι οι μικροαγγειακές επιπλοκές συσχετίζονται με την εμφάνιση ακράτειας ούρων. [238, 239]Οι μικροαγγειακές και νευρολογικές επιπλοκές του διαβήτη έχουν ως αποτέλεσμα αλλαγές που επηρεάζουν τη λειτουργία των μηχανισμών της ουροδόχου κύστης, όπως για παράδειγμα τη νεύρωσή της, τη λειτουργία του εξωστήρα μυός και την ακεραιότητα του ουροθηλίου. [240–242] Ταυτόχρονα, όμως, η αύξηση της ακράτειας ούρων παρατηρείται και σε προ-διαβητικές γυναίκες, που δεν έχουν εκδηλώσει σοβαρές διαβητικές επιπλοκές, υποδηλώνοντας ότι άλλες άγνωστες διεργασίες μπορούν επίσης να αποτελούν τη βάση της εκδήλωσης ακράτειας σε γυναίκες με διαταραγμένο έλεγχο γλυκόζης.Ο ΣΔ φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ακράτειας τόσο με, αλλά και χωρίς να συνυπάρχει παχυσαρκία. [243]Ωστόσο, η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητα έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου, τόσο για την ακράτεια των ούρων, όσο και για την εμφάνισηΣΔ. Η παχυσαρκία και το κοιλιακό λίπος, ειδικότερα, μπορούν να επηρεάσουν την ακράτεια ούρων αυξάνοντας την πίεση στην ουροδόχο κύστη και διατείνοντας τους μυς και τον συνδετικό ιστό που στηρίζουν την ουρήθρα. [244]

Η δυσλειτουργία της διαβητικής ουροδόχου κύστης αφορά σε μια ομάδα συμπτωμάτων της ουροδόχου κύστης που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΣΔ και παρουσιάζει ένα φάσμα κλινικών συμπτωμάτων και διαταραχών που κυμαίνονται από την υπερδραστικότητα της ουροδόχου κύστης μέχρι τη μειωμένη συσταλτικότητά της. Ο επιπολασμός της διαταραχής εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 25 και 87%. [245] Ωστόσο, δεδομένου ότι ο ΣΔ τείνει να εμφανιστεί στους ηλικιωμένους, και άλλοι παράγοντες όπως η καλοήγη υπερπλασία του προστάτη στους άντρες, οι νευρολογικές διαταραχές και το φυσικό γήρας μπορούν επίσης να συμβάλλουν στο μηχανισμό της ακράτειας και καθιστούν δύσκολη την εκτίμηση της συμβολής αποκλειστικά του ΣΔ. [246] Ο όρος «διαβητική κυστεοπάθεια» χρησιμοποιήθηκε από τον Moller το 1976 για να περιγράψει τα συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, λόγω της διαβητικής νευροπάθειας. [247] Η «διαβητική κυστεοπάθεια» χαρακτηρίζεται από αυξημένους υπολειμματικούς όγκους ούρων μετά την κένωση της κύστης και αυξημένη χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης, η οποία συνοδεύεται από μειωμένη αισθητικότητα και συστολή, μετά βλάβη των προσαγωγών νευρικών ινών που ξεκινούν από το τοίχωμα της κύστης. [248] Αυτή η αργή και, αρχικά, σιωπηλή διαδικασία προκαλεί σταδιακές

αλλαγές στην ούρηση του ασθενούς, με μειωμένη επιθυμία για κένωση, η οποία συνήθως σε υγιή άτομα εμφανίζεται σε μικρό όγκο ούρων. [249] Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά δυσκολία στην έναρξη και τη διατήρηση της ούρησης. Ως εκ τούτου, τα αντανακλαστικά της ούρησης εμφανίζονται υποτονικά και εμφανίζεται ασυμπτωματική αύξηση της χωρητικότητας της ουροδόχου κύστης και κατακράτηση ούρων, οδηγώντας τελικά στην εμφάνιση ΑΠ. Από την άλλη πλευρά, η δυσλειτουργία της διαβητικής ουροδόχου κύστης μπορεί επίσης να παρουσιαστεί ως σύνδρομο υπερδραστικής ουροδόχου κύστης που συνήθως οδηγεί σε επείγουσα έπειξη για ούρηση και ΑΕ, και μπορεί να συνοδεύεται από νυκτουρία. Πράγματι, η υπερευαισθησία της ουροδόχου κύστης στην πλήρωσή της και η υπερβολική συσταλτικότητα είναι πολύ πιο συχνές από την υπο-συσταλτικότητα της ουροδόχου κύστης. Περισσότερο από το ήμισυ των διαβητικών ασθενών έχουν ΕΜ που συστέλλεται υπερβολικά, το ένα τέταρτο των ασθενών έχουν μειωμένη συσταλτικότητα του ΕΜ, ένα επιπλέον 10% δείχνει εκφυλισμό του μυός, ενώ το υπόλοιπο 11% παρουσιάζει απροσδιόριστα ευρήματα. [242] Με βάση μελέτες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους, έχει περιγραφεί το «χρονολόγιο» της δυσλειτουργίας της διαβητικής ουροδόχου κύστης, κατά την οποία η πολυουρία που προκαλείται από υπεργλυκαιμία παίζει σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο κατά τα πρώιμα στάδια του ΣΔ προκαλώντας αντισταθμιστική υπερτροφία της ουροδόχου κύστης και σχετικές μυογενείς και νευρογενείς αλλοιώσεις. [250] Αυτό το στάδιο είναι συμβατό με τα ευρήματα υπερκινητικής ουροδόχου κύστης κατά τη διάρκεια του ουροδυναμικού ελέγχου. Με το πέρασμα του χρόνου και τη συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών, προκύπτει ήαρση της αντισταθμιστικής ικανότητας της ουροδόχου κύστης, με αποτέλεσμα τα κλασικά σημεία και τα συμπτώματα της διαβητικής κυστεοπάθειας. Η παθογένεση σε μοριακό και ιστολογικό επίπεδο, κατά την οποία ο ΣΔ οδηγεί σε ακράτεια, είναι πολυπαραγοντική. Μεταβολές στη φυσιολογία του ΕΜ, στη νευρωνική λειτουργία και στην ακεραιότητα και λειτουργία του ουροθηλίου θεωρούνται κομβικές συνιστώσες. [117]

Ο ρόλος του εξωστήρα μυός (EM): Οι μεταβολές στη φυσιολογία του ΕΜ αποδίδονται σε διάφορους μηχανισμούς όπως μεταβολές στις διακυτταρικές συνδέσεις και τη διεγερσιμότητα, την πυκνότητα και κατανομή υποδοχέων, τη μεταβολή ενδοκυτταρικής σηματοδότησης και γενετικές μεταβολές. [251] Ωστόσο, δεν είναι γνωστό ακόμα το μέγεθος της σημασίας αυτών των μεταβολών, και επίσης σχεδόν όλα αυτά τα συμπεράσματα βασίζονται σε μελέτες σε ζωικά μοντέλα. Ο ΕΜ παρουσιάζει αυξημένη απόκριση στους μουσκαρινικούς αγωνιστές στο ΣΔ. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε

αυξημένη πυκνότητα μεμβρανικών μουσκαρινικών υποδοχέων ή σε αύξησης ευαισθησίας των λείων μυϊκών ινών στο ασβέστιο.[252] Σε μελέτη με αρουραίους έχει καταγραφεί αύξηση έως και 70% της πυκνότητας των μουσκαρινικών υποδοχέων M2 μέσα σε 2 εβδομάδες, μετά από την επαγωγή του διαβήτη.[253] Σε άλλη μελέτη έχει φανεί επίσης η ενισχυμένη χαλάρωση του EM, επαγόμενη από β1-αδρενεργικούς υποδοχείς, σε αρουραίους μετά από 8-10 εβδομάδες από την επαγωγή ΣΔ με τον παράγοντα “στρεπτοζιτοκίνη” (STZ).[208]

Η γλυκοσουρία και η οσμωτική διούρηση οδηγούν σε διάταση της ουροδόχου κύστης, αυξημένη ενδοκυστική πίεση, και τελικά σε υπερτροφία της ουροδόχου κύστης, η οποία αντιρροπιστικά μπορεί να προκαλέσει υπολειπόμενο όγκο ούρων μετά την ούρηση. [254] Επιπλέον, η υπερτροφία της ουροδόχου κύστης μπορεί επίσης να επιδεινώσει το οξειδωτικό στρες.[255] Η διαβητική ουροδόχος κύστη παρουσιάζει αλλοιωμένη συσταλτικότητα και επίσης αλλοιωμένη έκφραση των μουσκαρινικών υποδοχέων, οι οποίοι, με τη σειρά τους, αλλάζουν την έκφραση της μυοσίνης II. Επιπλέον, η αυξημένη έκφραση της Rho A και της Rho κινάσης στην υπερτροφική ουροδόχο κύστη σχετίζονται με μειωμένη δραστηριότητα της φωσφατάσης της μυοσίνης, που ίσως είναι ο λόγος για την αυξημένη και παρατεταμένη ανταπόκριση σε ένα αποπολωτικό ερέθισμα μεχλωριούχο κάλιο (KCl). Το γεγονός αυτό ίσως επίσης παρέχει μία επιπλέον φαρμακολογική εναλλακτική. Συνολικά, οι μελέτες για τις επιπτώσεις του ΣΔ στον EM έχουν δείξει τόσο παθολογικά αυξημένη, όσο και μειωμένη συσταλτικότητα.[252, 256–258]

Ενώ υπάρχουν πολλές μελέτες σχετικά με την επίδραση του οξειδωτικού στρες στη διαβητική νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και καρδιαγγειακή νόσο, υπάρχουν σχετικά λίγες αναφορές για το ρόλο του οξειδωτικού στρες στη δυσλειτουργία της διαβητικής ουροδόχου κύστης. Μία μελέτη που αξιολόγησε το οξειδωτικό στρες της ουροδόχου κύστης σε ΣΔ που προκαλείται από STZ σε αρουραίους, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το παρατηρούμενο οξειδωτικό στρες δε σχετίζεται με τη διούρηση.[259] Στην υπεργλυκαιμική κατάσταση, η οδός της εξοκινάσης (η οποία μετατρέπει τη γλυκόζη σε 6-φωσφορική γλυκόζη) καθίσταται κορεσμένη και η συγγένεια της αναγωγάσιμης αλδόζης για τη γλυκόζη αυξάνεται, προκαλώντας αυξημένη παραγωγή και συσσώρευση σορβιτόλης, η οποία μετασχηματίζεται σε φρουκτόζη με τη δράση της αφυδρογονάσης της σορβιτόλης. Αυτές οι αντιδράσεις συνοδεύονται από οξείδωση (και κατανάλωση) συμπαραγόντων που είναι απαραίτητοι σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις

και η ενδοκυτταρική πτώση των επιπέδων τους οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση γλουταθειόνης και άλλων πιθανών αντιοξειδωτικών, όπως η ταυρίνη, με αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου.[260] Στη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί η αυξημένη έκφραση της αναγωγάσης των αλδοζών σε κύτταρα λείων μυϊκών ινών της ανθρώπινης ουροδόχου κύστης σε υπεργλυκαιμικές συνθήκες. [250] Η ενεργοποίηση της οδού της αναγωγάσης της αλδόζης συμβάλλει επίσης στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, μιας πρωτεΐνης μεταγωγής σήματος που μεσολαβεί σε ορισμένους ιστούς οι οποίοι είναι επιρρεπείς σε διαβητικές επιπλοκές.[257] Η χορήγηση ONO-2235, ενός αναστολέα της αναγωγάσης της αλδόζης, σε διαβητικούς αρουραίους προκάλεσε τη βελτίωση των κυστεομετρικών παραμέτρων και αποκατέστησε τη μειωμένη έκφραση του νευρικού αυξητικού παράγοντα (NGF) της ουροδόχου κύστης και του υποδοχέα νευροτροφίνης $p75^{NTR}$. [261] Η πρωτεΐνη $p75^{NTR}$ είναι μία από τις δύο κύριες κατηγορίες υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας σε αισθητήριους νευρώνες, που προωθεί την ανάπτυξη του κυττάρου. [262, 263]

Ο ρόλος της νευρωνικής βλάβης: Η υπεργλυκαιμία μπορεί να λειτουργήσει ζημιογόνα για την κύστη και μέσω νευρωνικής βλάβης, η οποία προκαλείται από αύξηση της παραγωγής ελεύθερων ριζών, ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, αύξηση του σχηματισμού των AGEs, και ενεργοποίηση της οδού των πολυολών (με αποτέλεσμα τη συσσώρευση σορβιτόλης και φρουκτόζης). [264] Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές οδηγούν στον εκφυλισμό του νευράξονα και στην εξασθένιση της αγωγιμότητας των νευρών, η οποία αργότερα εκδηλώνεται ως μειωμένη αισθητικότητα της ουροδόχου κύστης. Μία μείωση της ενεργότητας της ακετυλοχολινεστεράσης στις βιοψίες της κύστης των διαβητικών ασθενών πιθανώς οφείλεται σε εκφυλισμό του νευράξονα. Ακόμα, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων Schwann είναι ενδεικτικός της προσπάθειας για αναγεννητική διάσωση του εκφυλισμένου νευράξονα μετά από απομυελίνωση. [265]

Η μειωμένη σύνθεση του αυξητικού παράγοντα των νευρών (nerve growth factor, NGF) στην ουροδόχο κύστη ή η ελαττωματική μεταφορά του στα γάγγλια του νωτιαίου μυελού σχετίζεται με διαβητική νευροπάθεια και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης.[266] Ο NGF, μέλος της οικογένειας των παραγόντων νευροτροφίνης, είναι απαραίτητος για τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των αισθητικών και συμπαθητικών νευρώνων.[267, 268] Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν επίσης το ρόλο του NGF στις διαδικασίες φλεγμονής και πόνου.[269] Η μειωμένη ανάδρομη αξονική

μεταφορά του NGF έχει εμπλακεί ως μηχανισμός επαγωγής αισθητικής νευροπάθειας σε διαβητικά ζώα.[270] Οι εξελίξεις στη γονιδιακή θεραπεία επέτρεψαν στους νευρώνες των γαγγλίων του νωτιαίου μυελού να αυξήσουν τα επίπεδα NGF, οπότε και παρατηρήθηκε συνακόλουθη αύξηση της δραστηριότητας της ουροδόχου κύστης. [271]

Εκτός από την κυστεοπάθεια, η διαβητική νευροπάθεια μπορεί επίσης να επηρεάσει άλλα όργανα συμπεριλαμβανομένων αυτών της γαστρεντερικής οδού. Γαστρεντερικές επιλοκές του διαβήτη (δυσκοιλιότητα, μειωμένη αισθητικότητα του ορθού και / ή ακράτεια κοπράνων από αλλοιώσεις στον τόνο του σφιγκτήρα) είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τη λειτουργία του ουροποιητικού συστήματος.[272] Η πίεση από μια υπερβολικά διατεταμένη κύστη μπορεί να αναστέλλει αντανακλαστικά την παρασυμπαθητική δραστηριότητα, ένα ερέθισμα που προωθεί την κατακράτηση των κοπράνων. Από την άλλη πλευρά, η τάση προς κένωση μπορεί να επηρεάσει τους μυς του πυελικού εδάφους και να οδηγήσει σε ορθοκήλη, κυστεοκήλη (σε γυναίκες) και αυξημένο κίνδυνο ΑΠ, αλλά και ΑΕ. [273, 274]

Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι βλάβες τόσο στο σωματικό, όσο και στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, συμβάλλουν αμφότερες στη δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού. Συσχέτιση μεταξύ της δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης και της αυτόνομης νευροπάθειας έχει ανιχνευθεί σε ομάδα 53 διαβητικών ασθενών, με τη χρήση ειδικής τεχνικής.[275] Άλλες αναφορές υποδεικνύουν επίσης ότι το «δυναμικό που προκαλείται από ερεθισμό της κνήμης» είναι μια εύκολα διενεργήσιμη εξέταση, που επιδεικνύει καλή συσχέτιση με τις ουροδυναμικές παραμέτρους σε διαβητικούς ασθενείς, με ή χωρίς συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό σύστημα.[276]

Ο ρόλος του ουροθήλιου: Το ουροθήλιο αποτελείται από τουλάχιστον τρία στρώματα: Το βασικό, το ενδιάμεσο και κορυφαίο. Το ουροθήλιο λειτουργεί σαν φραγμός και είναι σε θέση να προσαρμοστεί στις μεγάλες διακυμάνσεις του όγκου των ούρων, καθώς γεμίζει και κενώνεται η ουροδόχος κύστη. Σε κυτταρικό επίπεδο, υπάρχει εξωκυττάρωση και συγχώνευση μιας υπο-επιφανειακής δεξαμενής δισκοειδών κυστιδίων με την κορυφαία μεμβράνη των κυττάρων, ώστε να αυξάνεται η επιφάνεια του βλεννογόνου.[271] Το ουροθήλιο λειτουργεί επίσης ως αισθητήρας για τον έλεγχο της λειτουργίας της ουροδόχου κύστης, απελευθερώνοντας πολλούς μεσολαβητές που επηρεάζουν τα προσβεβλημένα νεύρα και συμμετέχοντας έτσι σε διάφορες διεργασίες που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία της διαβητικής ουροδόχου κύστης. Οι στενοί δεσμοί και

η παρουσία εξειδικευμένων λιπιδικών μορίων και της πρωτεΐνης ουροπλακίνης στην επιφανειακή στιβάδα, βοηθούν στην υποστήριξη των παθητικών φραγμών.[277] Το ουροθήλιο καλύπτεται επίσης με μια στιβάδα πολυσακχαριδικής γλυκοζαμινογλυκάνης που μειώνει τη βακτηριακή προσκόλληση και δρα ως ένας μη ειδικός αμυντικός μηχανισμός κατά της λοίμωξης.[278] Τόσο τοπικές (λοιμώξεις, μηχανικά και χημικά τραύματα), όσο και άλλες βλάβες (για παράδειγμα, βλάβη του νωτιαίου μυελού) μπορούν να διακόψουν τη λειτουργία φραγμού του ουροθηλίου. Ως αποτέλεσμα, οι τοξικές ουσίες μπορούν να διαχέονται στους υποκείμενους ιστούς για να προκαλέσουν συμπτώματα ΑΕ και πόνου κατά τη διάρκεια της πλήρωσης και της κένωσης της ουροδόχου κύστης.[279] Αυτά τα γεγονότα μπορούν δυνητικά να μεταβάλλουν τα επίπεδα των χημικών μεσολαβητών όπως το NO και το ATP, τα οποία είναι σημαντικά για την επιθηλιακή ακεραιότητα και την καλή λειτουργία.[280] Στη βιβλιογραφία έχουν φανεί πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η διαταραχή των επιπέδων ATP επηρεάζει τη λειτουργία του EM ή άλλων δομών και λειτουργιών που δυνητικά εμπλέκονται στην εμφάνιση ακράτειας.[271, 281–283] Ακόμα, οι υψηλές ποσότητες ATP που απελευθερώνονται από τραυματισμένα ή φλεγμόντα κύτταρα μπορούν να προκαλέσουν αίσθηση άλγους.[284] Το ουροθήλιο και τα νεύρα της ουροδόχου κύστης έχουν πολλούς κοινούς υποδοχείς και κανάλια ιόντων, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο τραυματισμός ή η φλεγμονή ενός από αυτά, μπορεί να μεταβάλει ταυτόχρονα την ανταπόκριση και των δύο. [275]

Το επιθήλιο της ουροδόχου κύστης συνθέτει επίσης προστανοειδή όπως οι προσταγλανδίνες F2α και E2, με σημαντικό ρόλο τόσο υπό φυσιολογικές όσο και παθολογικές συνθήκες. [285] Υπάρχει μια διαταραγμένη ενδογενής απελευθέρωση προσταγλανδίνης από επιθηλιακά κύτταρα αρουραίων με ΣΔΙ, η οποία μπορεί να σχετίζεται με ανωμαλίες της ουροδόχου κύστης που εμφανίζονται από το ΣΔ.[286] Η βραδυκινίνη και το ATP αυξάνουν την απελευθέρωση ενδογενών προσταγλανδινών από το ουροθήλιο, γεγονός που καταδεικνύει την παρουσία τόσο των υποδοχέων βραδυκινίνης, όσο και των υποδοχέων πουρινών, όχι μόνο στον λείο EM, αλλά και στις επιθηλιακές στιβάδες. [286] Η επαγόμενη από τη βραδυκινίνη απελευθέρωση της προσταγλανδίνης E2 έχει αποδειχθεί σε καλλιέργειες ανθρώπινων ουροθηλιακών κυττάρων.[287]

Ο επιπολασμός της βακτηριουρίας και των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος είναι πολύ υψηλότερος σε γυναίκες με ΣΔ σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.

[288] Αυτή η διαδικασία ξεκινά με τον αποικισμό του κοιλιακού και περι-ουρηθρικού επιθηλίου και στη συνέχεια εκδηλώνεται ανιούσα λοίμωξη προς την ουροδόχο κύστη ή ακόμα και βακτηραιμία. Στελέχη E. Coli έχουν υψηλότερη συνάφεια με τα επιθηλιακά κύτταρα των ασθενών με ΣΔ, καθώς συνδέονται με την ουροπλακίνη στην επιφάνεια κύστης και στη συνέχεια εισβάλλουν στο τοίχωμά της.[289] Η εγκόλπωση και ενδοκυττάρωση των μικροοργανισμών μπορεί να είναι μια οδός για τη χρόνια λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. [290]

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) συντίθεται από μια οικογένεια ενζύμων γνωστών ως NOS. Η ενεργοποίηση των NOS μπορεί να γίνει στο ουροθήλιο, στους λείους μυς, στους γραμμωτούς μυς, στα νεύρα και στα αιμοφόρα αγγεία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος των ανθρώπων και των ζώων. Η χαλάρωση που προκαλεί το NO στις λείες μυϊκές ίνες έχει αποδειχθεί και σε μελέτες με ζώα.[291] Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι η ενεργοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων διεγείρει την οδό της αδενυλικής κυκλάσης στα επιθηλιακά κύτταρα της ουροδόχου κύστης, και αυτό αυξάνει το ενδοκυτταρικό ασβέστιο, προκαλώντας παραγωγή και απελευθέρωση NO.[292] Το NO μπορεί επίσης να έχει ρυθμιστικό ρόλο στην παροχή αίματος στην ουροδόχο κύστη, κατά τη διάρκεια των φάσεων κένωσης και πλήρωσης.[293] Το NO παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη χαλάρωση της ουρήθρας και του σφιγκτήρα της. [294] Οι αναστολείς παραγωγής του NO, όπως το L-NAME, μπορεί να βλάψουν τη φυσιολογική χαλάρωση της ουρήθρας, ενώ ουσίες που προωθούν την παραγωγή NO θα μπορούσαν να έχουν θεραπευτικό ρόλο στη σπαστικότητα του σφιγκτήρα και την απόφραξη. [295, 296] Είναι γνωστό από καιρό ότι το NO μπορεί να έχει κάποιο ρόλο στη μη-αδρενεργική, μη-χολινεργική νευροδιαβίβαση στην κατώτερη ουροφόρο οδό, μια υπόθεση που ενισχύθηκε από ανοσοϊστοχημικές μελέτες για τη δράση της NOS στους μυς των ανθρώπινων ουρηθρικών σφιγκτήρων. [294] Η διέγερση της παρασυμπαθητικής οδού στην ουρήθρα αρουραίων προκαλεί χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών, με μηχανισμό εξαρτώμενο από το NO.[291] Αύξηση της δραστηριότητας της NOS στο ουροθήλιο, στους λείους μυς και τους ενδομυϊκούς νευρώνες του αυχένα της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας των διαβητικών κουνελιών, δεν συνοδεύεται από αλλαγές στο ενδοκυτταρικό cGMP.[291] Επιπλέον, παρά την αυξημένη δραστηριότητα της NOS, η κένωση της ουροδόχου κύστης και η χαλάρωση της ουρήθρας που εξαρτώνται από το NO μειώθηκαν σε διαβητικά άτομα. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι μηχανισμοί που εμπλέκουν

ταυτόχρονα NO και cGMP μπορούν να προσφέρουν πρόσθετες θεραπευτικές επιλογές. [292]

2.7.2. Επίπτωση της ακράτειας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη και επιδημιολογικά δεδομένα

Ο ΣΔΙΙ και η ακράτεια ούρων στις γυναίκες είναι συνήθεις, χρόνιες και αρκετά σοβαρές διαταραχές, με σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και αξιοσημείωτο κόστος για τη δημόσια υγεία. [266] Από ΣΔΙΙ πάσχουν πάνω από 19 εκατομμύρια Αμερικανοί ενήλικες και ακόμα 54 εκατομμύρια είναι σε κάποια προδιαβητική κατάσταση (ΔΓΝ ή ΔΑΓ). [297, 298] Το συνολικό εκτιμώμενο κόστος του ΣΔ στις ΗΠΑ για το 2002 ήταν 132 δισεκατομμύρια δολάρια, συμπεριλαμβανομένης και της ιατρικής περίθαλψης και άλλων υπηρεσιών, της βραχυπρόθεσμης και μόνιμης αναπηρία και του πρόωρου θανάτου. [298] Η ακράτεια ούρων είναι μια διαδεδομένη διαταραχή που επηρεάζει περίπου 12,7 εκατομμύρια γυναίκες και έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής, οδηγώντας συχνά σε κοινωνική απομόνωση, στιγματισμό, κατάθλιψη και αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης. [299, 300] Οι δαπάνες για την ακράτεια μπορεί να φτάσουν τα 30 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως στις ΗΠΑ. [301]

Ενδείξεις από πολλές και μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν συνδέσει αυτές τις δύο διαταραχές και έχουν δείξει ότι η ακράτεια ούρων είναι 50 έως 200% συχνότερη στις γυναίκες με ΣΔΙΙ από ό,τι στις γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης. [110, 243, 302, 303] Μελέτη σε πολύ μεγάλη ομάδα γυναικών, έχει καταδείξει ότι ο επιπολασμός της ακράτειας ήταν 17% σε ασθενείς χωρίς διαβήτη και 24% σε αυτές με διαβήτη. [238] Όσον αφορά στην πολύ σοβαρή ακράτεια, οι διαφορές στον επιπολασμό ήταν επίσης σημαντικές: 2% στις γυναίκες χωρίς ΣΔ έναντι 4% στις γυναίκες που πάσχουν. Τα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση της ακράτειας παρουσιάζουν παρόμοια πρότυπα. Μελέτη έχει δείξει ότι η επίπτωση της ακράτειας σε βάθος δύο ετών ήταν 5% σε άτομα ΣΔ και 9% σε άτομα με ΣΔΙΙ. [304] Οι διαφορές του επιπολασμού και της επίπτωσης της ακράτειας ούρων, ανάμεσα σε άτομα με ή χωρίς ΣΔ, παρέμεινε σημαντική, ακόμα και μετά τον έλεγχο των πιθανών συγχυτικών παραγόντων, όπως του δείκτη μάζας σώματος (BMI). Αυτά τα δεδομένα δείχνουν τη σημασία του ΣΔΙΙ, ως ενός ισχυρού ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΑΠ και ΑΕ. [110]

Έχουν υπάρξει λιγότερες έρευνες για ασθενείς με ΣΔΙ, ώστε να εκτιμηθεί ο επιπολασμός της ακράτειας και πώς μπορεί να διαφέρει σε σύγκριση με τις γυναίκες με φυσιολογική γλυκόζη. Δεδομένα από την μελέτη Uro-EDIC για τις γυναίκες με ΣΔΙ έδειξαν ποσοστά επιπολασμού γύρω στο 20%. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με ΣΔΙ είχαν διπλάσιο κίνδυνο για ΑΕ, έναντι των γυναικών χωρίς ΣΔ (9% έναντι 4,5%, αντίστοιχα, $p = 0,01$), μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το BMI, ιστορικό υστερεκτομής και άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Έτσι, φαίνεται ότι και ο ΣΔ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ακράτεια ούρων στις γυναίκες.[305]

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι και οι γυναίκες με προδιαβήτη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ακράτειας ούρων. Σε έρευνα κατά το 2001-2002, οι γυναίκες με ΔΓΝ είχαν αυξημένο επιπολασμό, παρόμοιο με αυτό των γυναικών με διαβήτη. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός ήταν 33,4% και 35,4%, αντίστοιχα για τις δύο ομάδες, και ήταν σημαντικά υψηλότερος από αυτόν των γυναικών με φυσιολογική γλυκόζη νηστείας (16,8%, $p < 0,001$).[239] Επιπλέον, δύο συγκεκριμένες μικροαγγειακές επιπλοκές που προκλήθηκαν από ΣΔ, η μικρολευκωματινουρία και ο περιφερικός νευροπαθητικός πόνος, σχετίζονταν σημαντικά με την ακράτεια. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ακράτεια μπορεί να είναι μια από τις πιο κοινές εκδηλώσεις της υπεργλυκαιμίας, ίσως και πεισσότερο συχνή και πρόιμη από άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια ή νεφροπάθεια.[239]

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

1.1. Τύπος και βάση της μελέτης

Υπάρχουν άφθονες ενδείξεις στη διεθνή βιβλιογραφία για τη συσχέτιση του ΣΔ με την εμφάνιση επιπλοκών από το ουροποιητικό σύστημα, όπως της ακράτειας κατά την προσπάθεια (ΑΠ), της ακράτειας ζεπιτακτικού τύπου (ΑΕ – ή άλλως υπερδραστήριας κύστης) και της νυκτουρίας. Ωστόσο, η εμφάνιση αυτών των νόσων και των συνοδών συμπτωμάτων, καθώς και της επίπτωσής των στην ποιότητα ζωής των ασθενών, εξαρτάται και από άλλους δημογραφικούς και ιατρικούς παράγοντες. Σε αυτήν τη μελέτη παρατήρησης καταγράφονται και παρουσιάζονται το ιατρικό ιστορικό των ασθενών που προσέρχονται στο εξωτερικό ιατρείο Εσωτερικής Παθολογίας του Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος» (ιστορικό ΣΔ και συνοδές νόσοι), τα λοιπά δημογραφικά χαρακτηριστικά τους και, επιπλέον, τα συμπτώματα που σχετίζονται με ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρία, με τη χρήση παγκοσμίως αποδεκτών και εγκεκριμένων ερευνητικών εργαλείων. Επιχειρείται η συσχέτιση αυτών των συμπτωμάτων με το ΣΔ, καθώς και μεμονωμένα με άλλους παράγοντες που μπορεί να τα προάγουν, και ακολούθως ερευνάται η συνδυαστική επίδραση αυτών των παραγόντων στην εμφάνιση και ένταση των συμπτωμάτων, ώστε να απομονωθεί και να αναγνωριστεί η αποκλειστική επίδραση του ΣΔ. Ακόμα, περιγράφεται και η συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων και επιχειρείται μία ανάλυση για τους μηχανισμούς που μπορούν να υποστηρίξουν πιθανές αιτιολογικές σχέσεις που ίσως προκύπτουν από τις παραπάνω συσχετίσεις.

1.2. Ερευνητικά ερωτήματα

Τα ερευνητικά ερωτήματα που διατυπώνονται είναι τα εξής:

- Η ανάδειξη των δημογραφικών και ιατρικών χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένων αυτών του ΣΔ και των ουρολογικών προβλημάτων, των γυναικών που προσέρχονται στο εξωτερικό ιατρείο Εσωτερικής Παθολογίας του Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος».

- Η πιθανή επίδραση του ΣΔ στην εμφάνιση και την ένταση ουρολογικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρία, σε γυναίκες.
- Η πιθανή, μεμονωμένη επίδραση άλλων δημογραφικών και ιατρικών παραγόντων στην εμφάνιση και την ένταση ουρολογικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρία, σε γυναίκες.
- Η πιθανή, συνδυαστική επίδραση του ΣΔ και άλλων παραγόντων στην εμφάνιση και την ένταση ουρολογικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρία, σε γυναίκες.
- Η συσχέτιση των άνωθεν ουρολογικών συμπτωμάτων μεταξύ των.
- Ανάλυση και εικασίες για τους πιθανούς αιτιολογικούς μηχανισμούς που πιθανώς εμπλέκονται ή αναδεικνύονται από τις παραπάνω συσχετίσεις.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1. Δείγμα

Στο δείγμα της μελέτης συμπεριλήφθησαν γυναίκες ασθενείς, οι οποίες προσήλθαν στο εξωτερικό ιατρείο Εσωτερικής Παθολογίας του Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», από τον Απρίλιο έως και τον Ιούλιο του 2019, για τακτική ιατρική παρακολούθηση χρονίων νόσων. Κατά την πρώτη τους επίσκεψη οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το πρωτόκολλο της μελέτης και για τον τρόπο χειρισμού των λαμβανόμενων δεδομένων και έδωσαν τη γραπτή και ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους για να συμπεριληφθούν στο δείγμα της μελέτης. Έπειτα, καταγράφηκαν μέσω συνέντευξης και παρουσίας ιατρικών διαγνωστικών εξετάσεων, στοιχεία του ατομικού και ιατρικού τους ιστορικού, καθώς και δημογραφικά στοιχεία. Τέλος, σε κάθε ασθενή διαμοιράστηκαν τρία ερωτηματολόγια που αφορούσαν στην καταγραφή των συμπτωμάτων ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρίας. Για τον επόμενο ένα (1) μήνα, οι ασθενείς κατέγραφαν τα σχετικά ουρολογικά συμπτώματα και με το πέρας του μηνός, επέστρεψαν στο ιατρείο για να παραδώσουν τα συμπληρωμένα ερωτηματολόγια, στα οποία αποτυπωνόταν η ύπαρξη και η ένταση των συμπτωμάτων κατά τον τελευταίο μήνα. Στο δείγμα συμπεριλήφθησαν μόνο γυναίκες. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν ηκακοήθεια του ουρογεννητικού συστήματος και του πυελικού εδάφους ή ιστορικό μεγάλων χειρουργείων του πυελικού εδάφους, όπως ολική υστερεκτομή και αποκατάσταση κυστεοκήλης. Με την εφαρμογή των παραπάνω κριτηρίων, το συνολικό μέγεθος του τελικού δείγματος ανήλθε στους 151 ασθενείς, από τους οποίους οι 77 (51.0%) δεν έπασχαν από ΣΔ, οι 16 (10.6%) έπασχαν από ΣΔΙ, ενώ οι υπόλοιποι 58 (38.4%) έπασχαν από ΣΔΙΙ.

2.2. Ερευνητικά εργαλεία και συλλογή δεδομένων

Κατά την πρώτη επίσκεψη των ασθενών, συλλέχθηκαν τα στοιχεία τους που αφορούσαν στα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά και στο προηγούμενο ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένου και αυτού του ΣΔ.

A. Δημογραφικά στοιχεία

- Ηλικία (έτη)
- Βάρος (kg)
- Ύψος (cm)
- BMI (kg/m²)

Υπολογίστηκε από τον τύπο: $BMI = \frac{\text{βάρος}}{\text{ύψος}^2}$. [306]

- Κάπνισμα (Καπνιστής / Μη καπνιστής)

- Άσκηση

Άσκηση για ≥ 150 λεπτά με μέτρια ένταση ή για ≥ 75 λεπτά με υψηλή ένταση, ανά εβδομάδα. [307]

- Τόπος διαμονής (Αγροτική / Αστική περιοχή)

B. Στοιχεία ιατρικού ιστορικού

- Σακχαρώδης Διαβήτης (όχι ΣΔ, ΣΔΙ ή ΣΔΙΙ)
- Διάρκεια ΣΔ (<5, 5-10, 10-15 ή >15 έτη από τη διάγνωση)
- Αγωγή για ΣΔ (Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, αντιδιαβητικά δισκία, αδντιδιαβητικά δισκία και ινσουλίνη ή μόνο ινσουλίνη)
- HbA1c (%)

- Συννοσηρότητες

Καταγράφηκε η ύπαρξη των εξής νόσων: Υπέρταση, Δυσλιπιδαιμία, Βαλβιδοπάθεια, Στεφανιαίας Νόσου, Καρδιακή ανεπάρκεια, Περιφερική αγγειοπάθεια, Οστεοπόρωση, Αυξημένο ουρικό οξύ, Θυρεοειδοπάθεια, Άσθμα/ ΧΑΠ, Γλαύκωμα, ΧΝΝ, Κακοήθεια (εκτός ουροποιητικού), Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Θρομβοφιλία, Φλεβική ανεπάρκεια, Παλαιό εγκεφαλικό επεισόδιο, Άνοια και N. Parkinson.

- Νευρολογική

νόσος

Σηματοδοτεί την ύπαρξη έστω μίας ή και περισσότερων νευρολογικών νόσων της παραπάνω κατηγορίας (Παλαιό εγκεφαλικό επεισόδιο, Άνοια και N. Parkinson), οι οποίες μπορούν να επιδράσουν στην εμφάνιση ουρολογικών συμπτωμάτων.

- Charleson Comorbidity Index

-

CCI

Υπολογίστηκε με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, ως το φορτίο νόσου για την εκάστοτε ασθενή. [308]

- *Λαμβανόμενη φαρμακευτική θεραπεία*
Καταγράφησαν τα λαμβανόμενα φάρμακα: *Αντιυπερτασικά, Αντιλιπιδαιμικά, Αντιπηκτικά, Αντιαιμοπεταλειακά, Παισίπονα, Αντιεπιληπτικά, Αγχολυτικά/ Υπναγωγά, Οιστρογονική υποκατάσταση*
- *Κύηση (Ναι / Όχι)*
- *Αριθμός κηίσεων*
- *Τύπος κηίσεων (Φυσιολογικός τοκετός, Καισαρική τομή ή και τα δύο -για πάνω από 1 κηίσεις- .)*

Από αυτές τις 18 παραμέτρους, οι δύο (“Συννοσηρότητες” και “Λαμβανόμενη φαρμακευτική θεραπεία” είναι ποιοτικές μεταβλητές που επιδέχονται πολλαπλές απαντήσεις (πολλαπλά συμπαράμαρτούντα νοσήματα και πολλαπλά λαμβανόμενα φάρμακα, αντίστοιχα). Από αυτές εξάγονται οι μεταβλητές “Νευρολογική νόσος” (ποιοτική, τύπου ναι/ όχι) και “CCP” (διακριτή). Από τις υπόλοιπες 14 παραμέτρους, οι έξι είναι συνεχείς μεταβλητές (“Ηλικία”, “Βάρος”, “Ύψος”, “BMI” -υπολογίζεται από τις προηγούμενες δύο-, “Διάρκεια ΣΔ”, “HbA1c”), οι επτά είναι ποιοτικές (“Κάπνισμα”, “Άσκηση”, “Τόπος διαμονής”, “Σακχαρώδης Διαβήτης”, “Αγωγή για ΣΔ”, “Κύηση” και “Τύπος κηίσεων”) και μία είναι διακριτή (“Αριθμός κηίσεων”).

Ακόμα, κατά την πρώτη επίσκεψη μοιράστηκαν στους ασθενείς τρία ερωτηματολόγια (περιγράφονται παρακάτω) με ερωτήσεις σχετικά με την ύπαρξη και την ένταση συμπτωμάτων ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρίας. Οι ασθενείς παρακολούθησαν τα συμπτώματα αυτά για ένα (1) μήνα, και με το πέρας του, σε δεύτερη επίσκεψη, παρέδωσαν τα τρία ερωτηματολόγια συμπληρωμένα, αναφορικά με τα συμπτώματα του προηγούμενου μηνός.

Γ. Καταγραφή ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρίας

Για την καταγραφή των συμπτωμάτων ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρίας χρησιμοποιήθηκαν τρία ερωτηματολόγια διεθνώς αναγνωρισμένα, με εγκυρότητα και ευρέως χρησιμοποιούμενα στην ιατρική κοινότητα:

- *ICIQ-UI-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence - Short Form) για τα συμπτώματα της ΑΠ. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΑ)*

Το ICIQ-UI-SF αποτελεί ένα ερωτηματολόγιο για την αξιολόγηση της συχνότητας, της σοβαρότητας και του αντίκτυπου στην ποιότητα ζωής της ακράτειας ούρων, και χρησιμοποιείται τόσο για κλινικούς, όσο και για ερευνητικούς σκοπούς. Αφορά στην εμφάνιση προβλημάτων τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες πριν τη συμπλήρωσή του. Περιλαμβάνει έξι ερωτήσεις, από τις οποίες δύο αφορούν σε δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία) και οι υπόλοιπες είναι σχετικές με την ακράτεια ούρων. Οι τρεις από αυτές (3^η, 4^η και 5^η) επιδέχονται βαθμονομημένες απαντήσεις σε κλίμακα Likert.[309] Οι βαθμοί των απαντήσεων αυτών των ερωτήσεων αθροίζονται σε σύνολο με εύρος από 0 έως και 21, με τις μεγαλύτερες τιμές να σηματοδοτούν σοβαρότερα και συχνότερα επεισόδια ακράτειας.[12, 310]

- *ICIQ-OAB* (*International Consultation on Incontinence Questionnaire - Overactive Bladder*) για τα συμπτώματα της ΑΕ. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β)

Το ICIQ-OAB είναι ένα ερωτηματολόγιο για την αξιολόγηση της υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης και των επιπτώσεών της στην ποιότητα ζωής, για περίοδο τεσσάρων εβδομάδων πριν τη συμπλήρωσή του. Η χρήση του ενδείκνυται τόσο στην έρευνα, όσο και την κλινική πράξη. Περιέχει δέκα ερωτήσεις, δύο από τις οποίες αφορούν στο φύλο και την ημερομηνία γέννησης, ενώ οι υπόλοιπες αφορούν στην ΑΕ, τη συχνότητά της, τυχόν άλλα συμπτώματα που δημιουργεί, και είναι βαθμονομημένες σε κλίμακα Likert. Τέσσερις από τις ερωτήσεις είναι βαθμονομημένες από το 0 έως το 4, ώστε αθροιστικά και παράγουν ένα σκορ από 0 έως 16, το οποίο σηματοδοτεί την ένταση του προβλήματος της υπερδραστήριας κύστης και της συνακόλουθης ΑΕ.[13, 311]

- *NNES-Q* (*Nocturia, Nocturnal Enuresis and Sleep-interruption Questionnaire*) για τα συμπτώματα της νυκτουρίας. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ)

Το ερωτηματολόγιο NNES-Q περιλαμβάνει 12 ερωτήσεις σχετικά με τη νυκτουρία, τη νυκτερινή ενούρηση, τη διακοπή του ύπνου λόγω ακράτειας, τις επιπτώσεις αυτών των συμπτωμάτων στην ποιότητα ζωής και την πιθανή λαμβανόμενη θεραπεία. Οι απαντήσεις για κάθε ερώτηση δίνονται σε κλίμακα Likert, αλλά δεν ομαδοποιούνται ώστε να προκύπτει αθροιστικό σκορ, ενώ τα συμπτώματα αυτά αξιολογούνται για τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες.[312, 313, 313]

2.3. Μεθοδολογία και στατιστική ανάλυση

2.3.1. Σχεδιασμός και μεθοδολογία

Στην παρούσα μελέτη παρατήρησης, δείγμα των ασθενών έλαβε, από 4.2019 έως και 7.2019, τρία ερωτηματολόγια, κάθε ένα για να αξιολογήσει τα συμπτώματα της ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρίας και τη σοβαρότητά τους. Η διαδικασία συμπλήρωσης πραγματοποιήθηκε κατά την επίσκεψή τους στο το εξωτερικό ιατρείο Εσωτερικής Παθολογίας του Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», μετά τον έλεγχο των κριτηρίων αποκλεισμού. Στην πρώτη συνάντηση οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τη μελέτη και συναίνεσαν ενυπόγραφα για την εισδοχή τους σε αυτήν. Έπειτα, τους διανεμήθηκαν τα τρία έντυπα και διενεργήθηκε συνέντευξη, μέσω της οποίας, αλλά και αναφορές ιατρικών εξετάσεων, καταγράφηκαν πληροφορίες σχετικά με τα δημογραφικά τους στοιχεία και στοιχεία του παλιότερου ιατρικού τους ιστορικού, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ. Έτσι, διαμορφώθηκαν τρεις ομάδες: Αυτή με ασθενείς χωρίς ΣΔ (Ομάδα C), αυτή με ΣΔΙ (Ομάδα I) και αυτή με ΣΔΙΙ (Ομάδα II). Και οι τρεις ομάδες ασθενών παρακολούθησαν τα συμπτώματα σχετικά με ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρία, αλλά και τον αντίκτυπό τους στην ποιότητα ζωής τους για τέσσερις (4) εβδομάδες, κι έπειτα συμπλήρωσαν και επέστρεψαν τα σχετικά ερωτηματολόγια στο ιατρείο, σε προγραμματισμένο δεύτερο ραντεβού. Τέλος, διενεργήθηκε αξιολόγηση, ανάλυση και παρουσίαση των δεδομένων και επιχειρήθηκε η ερμηνεία αυτών, στο τελευταίο μέρος της μελέτης.

2.3.2. Μέθοδοι και λογισμικό για την αρχική αξιολόγηση και επεξεργασία των δεδομένων και τη διαχείριση των ακραίων τιμών, των τιμών που λείπουν (*missing values*) και της πιθανότητας μεροληψίας (*bias*)

Τα δεδομένα από τα ερωτηματολόγια καταχωρήθηκαν εξ' ολοκλήρου σε ηλεκτρονικά φύλλα δεδομένων του Excel (Microsoft Excel 2016, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Οι απαντήσεις κωδικοποιήθηκαν σε αριθμητικά ψηφία, ώστε να είναι εύκολα διαχειρίσιμες. Κατασκευάστηκαν αλγόριθμοι που εξήγαγαν αυτοματοποιημένα μέσω συναρτήσεων τις νέες υπολογιζόμενες μεταβλητές (“*Νευρολογική νόσος*”, “*CCI*” και “*BMI*”). Έπειτα, τα δεδομένα μεταφέρθηκαν στο πρόγραμμα στατιστικής επεξεργασίας SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY, USA), με το οποίο έγινε η κύρια στατιστική επεξεργασία. Ορίσθηκε ο τύπος για όλες τις μεταβλητές (ποιοτικές,

διακριτές ποσοτικές και συνεχείς ποσοτικές) και δόθηκαν λεζάντες ως τίτλοι μεταβλητών. Ακόμα, ταυτοποιήθηκαν και ονοματίστηκαν οι διαφορετικές πιθανές τιμές κάθε ποιοτικής μεταβλητής. Ακολούθησε η στατιστική επεξεργασία του δείγματος. Πριν την εφαρμογή μεθόδων περιγραφικής ή επαγωγικής στατιστικής ανάλυσης, ελέγχθηκε κάθε κατανομή για την κανονικότητά της και για την παρουσία ακραίων τιμών που εκτρέπουν τα άκρα της κατανομής. Ο έλεγχος έγινε με την εφαρμογή των δοκιμασιών Shapiro-Wilk (όταν το εξεταζόμενο δείγμα περιείχε λιγότερο από 50 υποκείμενα) ή τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov με τη διόρθωση Lilliefors (όταν το δείγμα ήταν μεγαλύτερο από 50). [314] Ακόμα, η εικόνα από τα ιστογράμματα (histograms) και η εκτίμηση για τυχόν ασυμμετρία (skewness) ή κύρτωση (kurtosis) ήταν ενδεικτικές. Ακολούθως, χρησιμοποιήθηκαν οι αντίστοιχοι περιγραφικοί όροι και παραμετρικές ή μη δοκιμασίες, οι οποίες έπαιρναν ή δεν έπαιρναν υπόψιν, αντίστοιχα, τις ακραίες τιμές. Οι τιμές που έλειπαν (missing values) ήταν ελάχιστες, καθ' όσον οι περισσότερες απαντήσεις για δημογραφικά στοιχεία και στοιχεία ιατρικού αναμνηστικού παίρνονταν μέσω συνέντευξης, ενώ η πληρότητα των ερωτηματολογίων ελεγχόταν κατά την παράδοσή τους.

Λόγω του επαρκούς, αλλά σχετικά σύντομου χρονικού διαστήματος από τη διανομή των ερωτηματολογίων έως την επιστροφή τους (τέσσερις εβδομάδες), οι ασθενείς είχαν την ευχέρεια να αξιολογήσουν τα συμπτώματά τους και να τα καταγράψουν προτού ξεχάσουν τις λεπτομέρειες σχετικά με τη συχνότητα, την έντασή τους και άλλα χαρακτηριστικά, αποφεύγοντας έτσι το σφάλμα ανάκλησης (recall bias). Ακόμα, το συστηματικό σφάλμα στην ομοιογένεια των συγκρινόμενων ομάδων (sample selection bias) αποφεύχθηκε, εν μέρει, καθώς ως δεξαμενή (pool) ασθενών επιλέχθηκε το εξωτερικό ιατρείο Εσωτερικής Παθολογίας του Γ.Ν.Θ. «Άγιος Πάυλος»: Η επιλογή των ασθενών έγινε με βάση την επίσκεψή τους στο ιατρείο για την παρακολούθηση χρόνιων καταστάσεων ανεξάρτητων από τη νόσηση με ΣΔ, επιτρέποντας έτσι τη σύγκριση διαφορετικών ομάδων μεταξύ τους, καθώς τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά, εκτός του ΣΔ, ήταν ομοιογενή (όπως για παράδειγμα η ηλικία, προηγούμενοι τοκετοί, γυναικολογικά χειρουργεία και άλλα). Ωστόσο, αυτό ισχύει κυρίως για τις Ομάδες X και II, οι οποίες περιλαμβάνουν παρόμοιους ασθενείς, μεγάλης ηλικίας, με παρόμοιο γυναικολογικό και λοιπό ιατρικό ιστορικό, που διαφέρουν μόνο στην ύπαρξη ΣΔII, η οποία εμφανίστηκε σε απώτερη ηλικία. Η Ομάδα I, όπως φαίνεται και από την ακόλουθη περιγραφική ανάλυση, διαφέρει αρκετά από τις Ομάδες X και II, καθώς περιλαμβάνει σχεδόν αποκλειστικά νέους ασθενείς, με απουσία ιστορικού άλλων νοσημάτων και ιατρικών συμβάντων, όπως

χρόνιων νόσων του γήρατος, πολλαπλών κυήσεων και γυναικολογικών χειρουργείων. Αυτό καθιστά αδύνατη την άμεση σύγκριση της Ομάδας I με τις Ομάδες X ή II, ως προς την επίδραση του ΣΔΙ στην εμφάνιση ουρολογικών συμπτωμάτων. Και αυτό επειδή η ενδεχόμενη διαφορά στα σκορ των ερωτηματολογίων δεν μπορεί να αποδοθεί με ασφάλεια μόνο στην ύπαρξη ή μη ΣΔΙ, καθώς και τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων είναι ανομοιογενή. *A priori*, λόγω της ιδιαιτερότητας των ασθενών με ΣΔΙ που προσέρχονται στο εξωτερικό ιατρείο Εσωτερικής Παθολογίας του Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», η αδυναμία αυτή θα εξακολουθεί πιθανότατα να υπάρχει και στα μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης -που θα μπορούσαν να εξαλείψουν τρίτους παράγοντες-, λόγω πολυσυγγραμμικότητας (multicollinearity) του ΣΔΙ με τη μικρή ηλικία, την απουσία τοκετών και άλλους παράγοντες.[315] Για το λόγο αυτό, η Ομάδα I δε συγκρίθηκε άμεσα με τις υπόλοιπες δύο, αλλά επιχειρήθηκε μόνο περιγραφική ανάλυση σε αυτήν.

2.3.3. Περιγραφική στατιστική ανάλυση

Διενεργήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση ολόκληρου του δείγματος, καθώς και των επί μέρους Ομάδων X, I και II, ως προς κάθε μεταβλητή. Υπολογίστηκε η συχνότητα εμφάνισης των διαφορετικών χαρακτηριστικών για τις ποιοτικές μεταβλητές. Για τις συνεχείς μεταβλητές διενεργήθηκε έλεγχος για την κανονικότητα των κατανομών. Για τις συνεχείς μεταβλητές με κανονική κανονική κατανομή αναφέρεται ο απλός μέσος όρος (mean) και η τυπική απόκλιση (SD) των τιμών τους, ενώ για αυτές που δεν ακολούθησαν κανονική κατανομή αναφέρεται η διάμεσος τιμή (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Ομοίως, περιγράφονται με τη διάμεσο τιμή και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος και οι διακριτές ποσοτικές μεταβλητές “*CCP*” και “*Αριθμός κυήσεων*”. Για την οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων δημιουργήθηκαν σχετικά γραφήματα. Η επεξεργασία αυτή εφαρμόστηκε για όλα τα χαρακτηριστικά: Για τα δημογραφικά στοιχεία, τις παραμέτρους του ιατρικού ιστορικού (συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ) και τις παραμέτρους που προέκυψαν από τα ερωτηματολόγια για τις ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρία.

2.3.4. Επαγωγική στατιστική ανάλυση

Συμπεράσματα για τη συσχέτιση του ΣΔ και άλλων παραγόντων με την εμφάνιση και τη σοβαρότητα ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρίας, εξήχθησαν με τις εξής διαδικασίες:

- 1) Αρχικά συγκρίθηκαν οι Ομάδες X, I, II μεταξύ τους (ανά δύο) για την ομοιογένεια των υπόλοιπων χαρακτηριστικών τους (μεταβλητές ομάδων A και B).
- 2) Έπειτα, οι Ομάδες X και II συγκρίθηκαν μεταξύ τους ως προς τα σκορ των ερωτηματολογίων ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q, ώστε να διαπιστωθεί η συσχέτιση του ΣΔ με την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα, οι δύο Ομάδες συγκρίθηκαν ως προς τα συνολικά σκορ των δύο πρώτων ερωτηματολογίων (ICIQ-UI-SF και ICIQ-OAB) και ως προς τα σκορ των ερωτήσεων 3, 6, 8 και 9 του ερωτηματολογίου NNES-Q, που αφορούν στην νυκτουρία και τη νυκτερινή ενούρηση. Η Ομάδα I δε συγκρίθηκε με καμία από τις άλλες δύο, καθώς τα λοιπά χαρακτηριστικά της διαφέρουν πολύ και αποτελούν συγχυτικούς παράγοντες, ώστε τυχόν διαφορές στα σκορ δε θα μπορούσαν να αποδοθούν αξιόπιστα μόνο στην ύπαρξη ΣΔΙ.
- 3) Διερευνήθηκε η επίδραση άλλων παραγόντων, εκτός του ΣΔ, στα σκορ των τριών ερωτηματολογίων.
- 4) Εξετάστηκε η συνύπαρξη των διαφορετικών προβλημάτων και η συσχέτιση της έντασης τους, με βάση τις απαντήσεις από τα τρία ερωτηματολόγια (συνολικό σκορ ICIQ-UI-SF για ΑΠ, συνολικό σκορ ICIQ-OAB για ΑΕ, ερωτήσεις 3, 6, 8 και 9 από NNES-Q για νυκτουρία και νυκτερινή ενούρηση).

Για τον έλεγχο της συσχέτισης δύο ανεξάρτητων συνεχών κατανομών, ελέγχθηκε η κανονικότητά τους και χρησιμοποιήθηκε η μη-παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U test, για μη κανονικές κατανομές. Για τρία ή περισσότερα δείγματα με μη κανονικές κατανομές, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kruskal-Wallis H test. Η συσχέτιση δύο ποιοτικών μεταβλητών (με δύο ή περισσότερα επίπεδα σε κάθε μία) έγινε με τη δοκιμασία Chi-square. Εφόσον οι ποιοτικές μεταβλητές είχαν δύο επίπεδα η κάθε μία και δεν πληρούνταν οι προϋποθέσεις για τη χρήση της δοκιμασίας Chi-square, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Fisher's exact test. Για τον έλεγχο της συσχέτισης δύο συνεχών μεταβλητών εφαρμόστηκε είτε το Pearson's correlation test (r), εφόσον οι κατανομές ήταν κανονικές, είτε το Spearman's ρ (ρ) test, εφόσον τουλάχιστον μία από τις δύο κατανομές ήταν μη κανονική. [314, 316]

- 5) Οι παράγοντες που φάνηκαν να σχετίζονται με διαφορές στα σκορ των ερωτηματολογίων, μαζί και με το ΣΔ (ασθενείς με ή χωρίς ΣΔΙΙ), χρησιμοποιήθηκαν σε μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression), ώστε να αναδειχθεί η συνδυαστική επίδρασή τους στα σκορ. Ελέγχοντας τους υπόλοιπους παράγοντες, εξετάστηκε η καθαρή επίδραση του ΣΔΙΙ στα σκορ. Οι ασθενείς με ΣΔΙ δεν συμπεριλήφθησαν, καθώς διαφέρουν ως προς τα άλλα χαρακτηριστικά τους κατά πολύ από τις άλλες Ομάδες X και I, και το μοντέλο θα εμφάνιζε μεγάλο βαθμού πολυσυγγραμμικότητα (multicollinearity) του ΣΔΙ με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά.[317]

Ελέγχθηκε η τήρηση των απαιτούμενων παραδοχών και υπολογίστηκε η στατιστική ισχύς (statistical power) με βάση το μέγεθος του δείγματος και τις λοιπές παραμέτρους της δοκιμασίας, με το πρόγραμμα G*power (G*Power, version 3.1.9.2, Universität Kiel, Germany). Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$. Ακόμη, υπολογίστηκε το μέγεθος της επίδρασης (effect size), εφόσον οι δοκιμασίες απέρριπταν τη μηδενική υπόθεση, και δημιουργήθηκαν τα αντίστοιχα γραφήματα.

2.4. Δεοντολογία της έρευνας

Η συλλογή των δεδομένων έγινε ανώνυμα και κωδικοποιημένα, χωρίς να παραβιαστούν προσωπικά στοιχεία των ασθενών, σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι [318] και το Γενικό Κανονισμό για την Προστασία Δεδομένων της Ευρωπαϊκής Ένωσης (GDPR). [319] Το ερευνητικό πρωτόκολλο της παρούσας μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Διεθνούς Πανεπιστημίου της Ελλάδας (ΔΙ.ΠΑ.Ε.) και το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν.Θ. «Άγιος Παύλος», με την 183 απόφασή του, κατά την 9/4/2019 τακτική συνεδρίασή του

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. Περιγραφική ανάλυση των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των στοιχείων ιατρικού ιστορικού

Συνολικά 151 ασθενείς συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Από αυτούς, οι 77 (51.0%) δεν έπασχαν από ΣΔ (Ομάδα Χ), οι 16 (10.6%) νοσούσαν από ΣΔΙ (Ομάδα Ι) και οι 58 (38.4%) από ΣΔΙΙ (Ομάδα ΙΙ). Οι κατανομές των λοιπών χαρακτηριστικών του δείγματος στο σύνολό του, αλλά και ανά Ομάδα, φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 5. «Δημογραφικές παράμετροι και στοιχεία ιατρικού ιστορικού.»

Παράμετρος	Ομάδα			
	Σύνολο (N=151)	Ομάδα Χ (N=77)	Ομάδα Ι (N=16)	Ομάδα ΙΙ (N=58)
Ηλικία (έτη)	64 (56 - 73)	65 (58 - 73)	41,5 (28,3 - 51)	67 (59 - 74)
Βάρος (kg)	68 (60 - 76)	64 (60 - 71)	61,5 (59,3 - 65)	75 (67,3 - 85)
Ύψος (cm)	165 (160 - 170)	168 (160 - 170)	166,5 (164,25 - 170)	162 (160 - 165)
BMI (kg/m ²)	25,39 (22,14 - 29,3)	23,39 (21,24 - 26,2)	22,19 (21,27 - 22,77)	28,1 (26,37 - 31,22)
Κάπνισμα (Ναι)	47 (31,1%)	24 (31,2%)	5 (31,3%)	18 (31%)
Άσκηση (Ναι)	43 (28,5%)	18 (23,4%)	12 (75%)	13 (22,4%)
Τόπος διαμονής (Αστική περιοχή)	122 (80,8%)	57 (74%)	16 (100%)	49 (84,5%)
HbA1c (%)	-	-	7 (6 - 8,8)	7 (6 - 7,3)
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	-	-	4 (1,5 - 4)	3 (2 - 4)
Αγωγή για ΣΔ				
Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις	-	-	0 (0%)	3 (5,2%)
Αντιδιαβητικά δισκία	-	-	0 (0%)	39 (67,2%)
Αντιδιαβητικά δισκία και ινσουλίνη	-	-	0 (0%)	14 (24,1%)

<i>Ινσουλίνη (αποκλειστικά)</i>	-	-	16 (100%)	2 (3,4%)
Συννοσηρότητες				
<i>Καμία συννοσηρότητα</i>	23 (15,2%)	10 (13%)	8 (50%)	5 (8,6%)
<i>Υπέρταση</i>	75 (49,7%)	40 (51,9%)	4 (25%)	31 (53,4%)
<i>Δυσλιπιδαιμία</i>	61 (40,4%)	34 (44,2%)	2 (12,5%)	25 (43,1%)
<i>Βαλβιδοπάθεια</i>	3 (2%)	3 (3,9%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Καρδιακή ανεπάρκεια</i>	14 (9,3%)	7 (9,1%)	2 (12,5%)	5 (8,6%)
<i>Περιφερική αγγειοπάθεια</i>	22 (14,6%)	11 (14,3%)	3 (18,8%)	8 (13,8%)
<i>Οστεοπόρωση</i>	10 (6,6%)	7 (9,1%)	0 (0%)	3 (5,2%)
<i>Θυρεοειδοπάθεια</i>	9 (6%)	2 (2,6%)	3 (18,8%)	4 (6,9%)
<i>Άσθμα/ ΧΑΠ</i>	5 (3,3%)	3 (3,9%)	1 (6,3%)	1 (1,7%)
<i>Γλαύκωμα</i>	6 (4%)	3 (3,9%)	0 (0%)	3 (5,2%)
<i>XNN</i>	4 (2,6%)	1 (1,3%)	0 (0%)	3 (5,2%)
<i>Κακοήθεια</i>	15 (9,9%)	9 (11,7%)	0 (0%)	6 (10,3%)
<i>Ρευματοειδής αρθρίτιδα</i>	3 (2%)	1 (1,3%)	0 (0%)	2 (3,4%)
<i>Θρομβοφιλία</i>	2 (1,3%)	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (1,7%)
<i>Φλεβική ανεπάρκεια</i>	6 (4%)	1 (1,3%)	0 (0%)	5 (8,6%)
<i>Παλαιό εγκεφαλικό επεισόδιο</i>	32 (21,2%)	17 (22,1%)	1 (6,3%)	14 (24,1%)
<i>Άνοια</i>	47 (31,1%)	22 (28,6%)	2 (12,5%)	23 (39,7%)
<i>N. Πάρκινσον</i>	24 (15,9%)	13 (16,9%)	0 (0%)	11 (19%)
Νευρολογική νόσος	71 (47%)	36 (46,8%)	2 (12,5%)	33 (56,9%)
CCI	3 (2 - 4)	3 (2 - 4,5)	0 (0 - 1,8)	3 (2 - 5)
Θεραπευτική αγωγή				
<i>Καμία αγωγή</i>	16 (10,6%)	8 (10,4%)	5 (31,3%)	3 (5,2%)
<i>Αντιυπερτασικά</i>	66 (43,7%)	35 (45,5%)	2 (12,5%)	29 (50%)
<i>Αντιλιπιδαιμικά</i>	53 (35,1%)	30 (39%)	1 (6,3%)	22 (37,9%)

<i>Αντιπηκτικά</i>	26 (17,2%)	11 (14,3%)	3 (18,8%)	12 (20,7%)
<i>Αντιαιμοπεταλειακά</i>	47 (31,1%)	26 (33,8%)	1 (6,3%)	20 (34,5%)
<i>Παυσίπονα</i>	75 (49,7%)	36 (46,8%)	7 (43,8%)	32 (55,2%)
<i>Αντιεπιληπτικά</i>	5 (3,3%)	4 (5,2%)	0 (0%)	1 (1,7%)
<i>Αγχολυτικά/ Υπναγωγά</i>	45 (29,8%)	25 (32,5%)	3 (18,8%)	17 (29,3%)
<i>Οιστρογονική υποκατάσταση</i>	32 (21,2%)	17 (22,1%)	3 (18,8%)	12 (20,7%)
Κύηση (Ναι)	127 (84,1%)	68 (88,3%)	8 (50%)	51 (87,9%)
Τύπος κυήσεων				
<i>Καμία κύηση</i>	23 (15,2%)	9 (11,7%)	8 (50%)	6 (10,3%)
<i>Φυσιολογικός τοκετός</i>	74 (49%)	39 (50,6%)	1 (6,3%)	34 (58,6%)
<i>Καισαρική τομή</i>	41 (27,2%)	23 (29,9%)	6 (37,5%)	12 (20,7%)
<i>Και οι δύο τρόποι</i>	13 (8,6%)	6 (7,8%)	1 (6,3%)	6 (10,3%)

Επεξηγήσεις: Για τις ποιοτικές μεταβλητές: Συχνότητες παρατηρήσεων και ποσοστά επί της εκάστοτε Ομάδας ή του συνόλου. Για τις ποσοτικές μεταβλητές: Μέση τιμή και τυπική απόκλιση, για κανονικές συνεχείς κατανομές, ή διάμεσος και IQR, για τις μη κανονικές συνεχείς κατανομές και για διακριτές μεταβλητές.

Τα γραφήματα 1 έως και 16 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ) απεικονίζουν τις κατανομές των χαρακτηριστικών για το σύνολο του δείγματος.

3.2. Περιγραφική ανάλυση των αποτελεσμάτων των ερωτηματολογίων

3.2.1. Αποτελέσματα του ICIQ-UI-SF

Το ICIQ-UI-SF περιλαμβάνει έξι (6) ερωτήσεις (items). (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α) Οι δύο πρώτες αναφέρονται στην ηλικία και το φύλο (στο δείγμα όλοι οι ασθενείς είναι γυναίκες) και έχουν ήδη περιγραφεί. Οι επόμενες τρεις (3, 4 και 5) αφορούν στη συχνότητα και την ένταση της ακράτειας, καθώς και στην επίδρασή της στην ποιότητα ζωής, και τα σκορ τους αθροίζονται ώστε το τελικό σκορ, με εύρος 0-21, να αποτελεί δείκτη της σοβαρότητας. Η 6^η ερώτηση αφορά στις περιστάσεις κατά τις οποίες η ασθενής χάνει

ούρα, και επιδέχεται για κάθε ασθενή παραπάνω από μία απαντήσεις (πολλαπλές απαντήσεις). Παρακάτω, φαίνονται οι απαντήσεις στο ICIQ-UI-SF, τόσο για το σύνολο των ασθενών, όσο και για τις επί μέρους ομάδες:

Πίνακας 6. «Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου ICIQ-UI-SF.»

Παράμετρος (item)	Ομάδα			
	Σύνολο (N=151)	Ομάδα X (N=77)	Ομάδα I (N=16)	Ομάδα II (N=58)
3. Πόσο συχνά χάνετε ούρα; (0 – 5)	3 (2 - 3)	2 (2 - 3)	2,5 (2 - 3)	3 (3 - 4)
4. Θα θέλαμε να γνωρίζαμε πόσα ούρα πιστεύετε ότι χάνετε. Πόσα ούρα χάνετε συνήθως; (ανεξάρτητα αν χρησιμοποιείται κάποια μορφή προστασίας ή όχι) (0 – 6)	2 (2 - 4)	2 (2 - 4)	2 (2 - 2)	4 (2 - 4)
5. Σε ποιο βαθμό επηρεάζει η ακράτεια την καθημερινή σας ζωή; (0 – 10)	5 (4 - 6)	5 (3 - 6)	4,5 (2,25 - 6,75)	6 (5 - 7)
6. Πότε χάνετε ούρα; (πολλαπλές απαντήσεις, N, %)				
ποτέ - δεν χάνετε ούρα	61 (40,4%)	22 (28,6%)	5 (31,3%)	34 (58,6%)
χάνετε ούρα πριν προλάβετε να πάτε στην τουαλέτα	67 (44,4%)	24 (31,2%)	5 (31,3%)	38 (65,5%)
χάνετε ούρα με τον βήχα ή το φτάρνισμα	78 (51,7%)	26 (33,8%)	6 (37,5%)	46 (79,3%)
χάνετε ούρα στον ύπνο	75 (49,7%)	26 (33,8%)	6 (37,5%)	43 (74,1%)
χάνετε ούρα κατά τη καθημερινή δραστηριότητα ή όταν γυμνάζεστε	70 (46,4%)	25 (32,5%)	4 (25%)	41 (70,7%)
χάνετε ούρα αφού ουρήσετε κανονικά και έχετε ντυθεί	67 (44,4%)	23 (29,9%)	4 (25%)	40 (69%)
χάνετε ούρα χωρίς φανερή αιτία	85 (56,3%)	36 (46,8%)	5 (31,3%)	44 (75,9%)
χάνετε ούρα συνεχώς	67 (44,4%)	20 (26%)	4 (25%)	43 (74,1%)

Συνολικό σκορ (άθροισμα ερωτήσεων 3, 4 και 5) (0 – 21)

10 (8 - 13)	10 (8 - 11)	8 (6,5 - 11,75)	13 (11 - 14)
-------------	-------------	-----------------	--------------

Επεξηγήσεις: Για τις ποιοτικές μεταβλητές: Συχνότητες παρατηρήσεων και ποσοστά επί της εκάστοτε Ομάδας ή του συνόλου. Για τις ποσοτικές μεταβλητές: Μέση τιμή και τυπική απόκλιση, για κανονικές συνεχείς κατανομές, ή διάμεσος και IQR, για τις μη κανονικές συνεχείς κατανομές και για διακριτές μεταβλητές.

Τα γραφήματα 17 και 18 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ) απεικονίζονται τα παραπάνω αποτελέσματα.

3.2.2. Αποτελέσματα του ICIQ-OAB

Το ICIQ-OAB αποτελείται από (6) ερωτήσεις (items), από τις οποίες οι δύο πρώτες αναφέρονται στην ηλικία και το φύλο (έχουν ήδη αναλυθεί), ενώ οι επόμενες τέσσερις (3, 4, 5 και 6) αφορούν στην υπερδραστήρια κύστη και την ΑΕ. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β) Κάθε μία από τις τελευταίες 4 ερωτήσεις έχει δύο σκέλη (α και β), ενώ το άθροισμα των σκορ των (α) σκελών των ερωτήσεων αυτών (3α, 4α, 5α και 6α) συνιστά δείκτη σοβαρότητας της νόσου και έχει εύρος 0-16. Οι απαντήσεις στο ICIQ-OAB, τόσο για το σύνολο των ασθενών, όσο και για τις επί μέρους ομάδες, παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα, ενώ το γράφημα 19 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ) απεικονίζει τα παρακάτω αποτελέσματα

Πίνακας 7. «Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου ICIQ-OAB.»

		Ομάδα			
		Σύνολο (N=151)	Ομάδα X (N=77)	Ομάδα I (N=16)	Ομάδα II (N=58)
Παράμετρος (item)	3α. Πόσες φορές ουρείτε κάθε μέρα; (0 – 4)	2 (2 - 3)	2 (1 - 2)	1,5 (1 - 2)	3 (2 - 3)
	3β. Πόσο σας ενοχλεί αυτό; (0 – 10)	5 (4 - 6)	5 (3 - 5,5)	3 (2 - 5)	6 (5 - 7)
	4α. Κατά τη διάρκεια της νύχτας, πόσες φορές χρειάζεται να ουρήσετε, κατά μέσο όρο; (0 – 4)				

2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	1 (1 - 2)	2 (2 - 3)
<i>4β. Πόσο σας ενοχλεί αυτό; (0 – 10)</i>			
5 (3 - 6)	4 (3 - 5)	3,5 (3 - 6)	6 (4,8 - 7)
<i>5α. Χρειάζεται να πάτε πολύ γρήγορα στην τουαλέτα για να ουρήσετε; (0 – 4)</i>			
2 (2 - 3)	2 (1 - 2)	2 (1 - 3)	2 (2 - 3)
<i>5β. Πόσο σας ενοχλεί αυτό; (0 – 10)</i>			
5 (4 - 6)	4 (3 - 5)	4 (3 - 5,8)	6 (5 - 7)
<i>6α. Έχετε διαρροή ούρων πριν καταφέρετε να φτάσετε στην τουαλέτα; (0 – 4)</i>			
2 (2 - 2)	2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	2 (2 - 3)
<i>6β. Πόσο σας ενοχλεί αυτό; (0 – 10)</i>			
5 (4 - 6)	4 (3 - 5)	4 (2,3 - 5)	6 (5 - 7)
<i>Συνολικό σκορ (άθροισμα ερωτήσεων 3α, 4α, 5α και 6α) (0 – 16)</i>			
8 (6 - 10)	7 (6 - 8)	6 (5 - 8)	10 (8 - 12)

Επεξηγήσεις: Για τις ποιοτικές μεταβλητές: Συχνότητες παρατηρήσεων και ποσοστά επί της εκάστοτε Ομάδας ή του συνόλου. Για τις ποσοτικές μεταβλητές: Μέση τιμή και τυπική απόκλιση, για κανονικές συνεχείς κατανομές, ή διάμεσος και IQR, για τις μη κανονικές συνεχείς κατανομές και για διακριτές μεταβλητές.

3.2.3. Αποτελέσματα του NNES-Q

Το NNES-Q περιλαμβάνει δώδεκα (12) ερωτήσεις (items). (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ) Η πρώτη αφορά στις αιτίες αφύπνισης από το βραδυνό ύπνο και επιδέχεται πολλαπλές απαντήσεις, ενώ η δεύτερη στο πόσο έντονη είναι αυτή η ενόχληση. Από τις υπόλοιπες, η 3^η («Πόσες φορές συνήθως πρέπει να ουρήσετε τη νύχτα;») είναι ενδεικτική για την ένταση της νυκτουρίας, ενώ η 6^η, η 8^η και η 9^η αφορούν στην νυκτερινή ενούρηση (ακούσια αποβολή ούρων κατά τον ύπνο). Οι υπόλοιπες αφορούν στην ενόχληση από τα συμπτώματα, στην πιθανώς αμβανόμενη αγωγή και στην προσφυγή στον ιατρό για αυτό το πρόβλημα. Παρακάτω, φαίνονται οι απαντήσεις στο NNES-Q, τόσο για το σύνολο των ασθενών, όσο και για τις επί μέρους ομάδες. Επίσης, τα γραφήματα 20 και 21 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ) παρουσιάζουν τα αποτελέσματα του πίνακα:

Πίνακας 8. «Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου NNES-Q.»

Παράμετρος (item)	Ομάδα			
	Σύνολο (N=151)	Ομάδα X (N=77)	Ομάδα I (N=16)	Ομάδα II (N=58)
1. Κατά τη διάρκεια της νύχτας, ο ύπνος σας διακόπτεται επειδή (σημειώστε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα) (πολλαπλές απαντήσεις, N, %)				
ο ύπνος μου δε διακόπτεται	66 (43,7%)	21 (27,3%)	3 (18,8%)	42 (72,4%)
έχετε να καπνίσετε	73 (48,3%)	24 (31,2%)	7 (43,8%)	42 (72,4%)
νιώθετε την ανάγκη να ουρήσετε	75 (49,7%)	31 (40,3%)	3 (18,7%)	41 (70,7%)
διψάτε	85 (56,3%)	36 (46,8%)	5 (31,3%)	44 (75,9%)
έχετε ανησυχίες	67 (44,4%)	28 (36,4%)	3 (18,7%)	36 (62,1%)
κρυώνετε ή ζεσταίνεστε	79 (52,3%)	26 (33,8%)	7 (43,7%)	46 (79,3%)
ακούτε θορύβους (πχ. από σύντροφο / σύζυγο / παιδιά)	86 (57%)	34 (44,2%)	4 (25%)	48 (82,8%)
έχετε βραχεί λόγω ακράτειας	65 (43%)	20 (26%)	7 (43,7%)	38 (65,5%)
πονάτε	72 (47,7%)	24 (31,2%)	5 (31,3%)	43 (74,1%)
άλλος λόγος	75 (49,7%)	27 (35,1%)	6 (37,5%)	42 (72,4%)
2. Πόσο σας ενοχλεί αυτό; (0 – 10)				
	5 (3 - 6)	4 (3 - 5)	4 (1,3 - 5)	6 (4,8 - 8)
3. Πόσες φορές συνήθως πρέπει να ουρήσετε τη νύχτα; (0 – 4)				
	2 (2 - 2)	2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	2 (2 - 3)
4. Πόσο σας ενοχλεί; (0 – 10)				
	5 (4 - 6)	5 (4 - 6)	4 (3 - 5)	6 (5 - 7)
5. Έχετε συζητήσει ποτέ το πρόβλημα αυτό με το γιατρό σας; (Ναι, N, %)				
	81 (53,6%)	27 (35,1%)	5 (31,3%)	49 (84,5%)
6. Έχετε χάσει ποτέ ούρα (να έχετε ακράτεια ούρων) κατά τη διάρκεια του ύπνου; (0 – 4)				
	2 (2 - 2)	2 (1 - 2)	1,5 (1 - 2)	2 (2 - 3)

7. Πόσο σας ενοχλεί; (0 – 10)	5 (4 - 6)	5 (3,5 - 6)	4,5 (2 - 6)	6 (5 - 7)
8. Έχετε χρησιμοποιήσει ποτέ πάνες ακράτειας τη νύχτα λόγω ακράτειας ούρων; (0 – 3)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	1 (1 - 1)	2 (1 - 2)
9. Πόσο συχνά αλλάζετε τα ρούχα με τα οποία κοιμάστε λόγω ακράτειας ούρων; (0 – 4)	2 (1 - 3)	2 (1 - 2)	1,5 (1 - 2)	2 (2 - 3)
10. Για πόσο διάστημα έχετε ακράτεια ούρων το βράδυ; (0 – 4)	2 (2 - 3)	2 (1 - 2)	2 (1 - 2,8)	3 (2 - 3)
11. Έχετε πέσει ποτέ καθώς πηγαίνετε στην τουαλέτα τη νύχτα; (0 – 3)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	2 (1 - 2)
12. Λαμβάνετε αγωγή για τη νυκτουρία; (Ναι, Ν, %)	75 (49,7%)	21 (27,3%)	3 (18,8%)	51 (87,9%)

Επεξηγήσεις: Για τις ποιοτικές μεταβλητές: Συχνότητες παρατηρήσεων και ποσοστά επί της εκάστοτε Ομάδας ή του συνόλου. Για τις ποσοτικές μεταβλητές: Μέση τιμή και τυπική απόκλιση, για κανονικές συνεχείς κατανομές, ή διάμεσος και IQR, για τις μη κανονικές συνεχείς κατανομές και για διακριτές μεταβλητές.

3.3. Ομοιογένεια Ομάδων X, I και II, ως προς τα λοιπά χαρακτηριστικά τους

Οι τρεις διαφορετικές ομάδες (X, I και II) συγκρίθηκαν μεταξύ τους ανά δύο, ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, καθώς και ως προς τα στοιχεία του ιατρικού ιστορικού. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις συγκρίσεις:

Πίνακας 9. «Σύγκριση διαφορετικών χαρακτηριστικών ανάμεσα στις Ομάδες X, I και II.»

Παράμετρος	Συγκρινόμενες ομάδες		
	X vs. I	X vs. II	I vs. II
Ηλικία (έτη)	p<0,001, r=0,53	p=0,648	p<0,001, r=0,57
Βάρος (kg)	p=0,179	p<0,001, r=0,39	p<0,001, r=0,47
Ύψος (cm)	p=0,902	p=0,002, r=0,27	p=0,009, r=0,3
BMI (kg/m ²)	p=0,131	p<0,001, r=0,5	p<0,001, r=0,57
Κάπνισμα	p=1*	p=0,987	p=1*

Άσκηση	p<0,001, V=0,42	p=0,895	p<0,001, V=0,46
Τόπος διαμονής	p=0,019, V=0,24*	p=0,143	p=0,191*
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	-	-	p=0,952
Αγωγή για ΣΔ	-	-	p<0,001, V=0,93
HbA1c (%)	-	-	p=0,967
Νευρολογική νόσος	p=0,011, V=0,26	p=0,243	p=0,002, V=0,37
CCI	p<0,001, r=0,44	p=0,978	p<0,001, r=0,44
Αγχολυτικά/ Υπναγωγά	p=0,375*	p=0,695	p=0,532*
Οιστρογονική υποκατάσταση	p=1*	p=0,846	p=1*
Κύηση	p=0,001, V=0,37*	p=0,946	p=0,002, V=0,39*
Αριθμός κυήσεων	p=0,003, r=0,31	p=0,745	p=0,006, r=0,32
Τύπος κυήσεων	p=0,001, V=0,43	p=0,624	p<0,001, V=0,51

Επεξηγήσεις: Οι συγκρίσεις των κατανομών συνεχών μεταβλητών μεταξύ των διαφορετικών ομάδων έγιναν με τη δοκιμασία Mann-WhitneyU. Οι συσχετίσεις με τα ποιοτικά χαρακτηριστικά έγιναν με τη δοκιμασία chi-square, ή με τη δοκιμασία Fisher's exact test, όταν το επέβαλαν οι προϋποθέσεις (συσχετίσεις με *). p, επίπεδο σημαντικότητας. r, μέγεθος επίδρασης (effectsize) για τη δοκιμασία Mann-WhitneyU. V, Cramer's V – μέγεθος επίδρασης για τις δοκιμασίες chi-square και Fisher's exact test. Τα μεγέθη των επιδράσεων αναγράφονται μόνο στις στατιστικά σημαντικές διαφορές, με όριο σημαντικότητας το p=0.05.

Ο παραπάνω πίνακας εξετάζει τυχόν διαφορές στις κατανομές των λοιπών χαρακτηριστικών ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες ανά δύο. Εμπεριέχει χαρακτηριστικά που δυνητικά μπορούν να επιδράσουν στα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων (ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB, NNES-Q), ανεξάρτητα από το ΣΔ. Για αυτό και από τη φαρμακευτική αγωγή, καθώς και τις συννοσηρότητες, περιλαμβάνονται μόνο αυτές που αποτελούν, με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, προδιαθεσικούς παράγοντες για την επιδείνωση των συμπτωμάτων ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρίας. Φαίνεται ότι οι ομάδες X (ασθενείς χωρίς ΣΔ) και II (ασθενείς με ΣΔII), διαφέρουν μόνο ως προς το βάρος, ύψος και BMI (η Ομάδα II εμφανίζει υψηλότερες τιμές βάρους και BMI και μικρότερες τιμές ύψους). Αντίθετα, η Ομάδα I, συγκρινόμενη τόσο με την Ομάδα X, όσο και με την Ομάδα I, διαφέρει σημαντικά σε πολλές, δυνητικά επιδρώσες μεταβλητές. Οι κατευθύνσεις των συσχετίσεων φαίνονται στον Πίνακα 5.

3.4. Συσχέτιση ΣΔ και άλλων παραγόντων με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων

3.4.1. Συσχέτιση ΣΔ με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων (σύγκριση Ομάδων X και II)

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ των δύο Ομάδων X (ασθενείς χωρίς ΣΔ) και II (ασθενείς με ΣΔΙΙ), ως προς πρόοδο των ουρολογικών συμπτωμάτων που αφορούν στην ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρία και νυκτερινή ενούρηση, όπως αυτά αποτυπώνονται στα ερωτηματολόγια ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ Α, Β και Γ) Για τα δύο πρώτα εξετάστηκαν τα αντίστοιχα συνολικά, αθροιστικά σκορ, ενώ για το τελευταίο οι ερωτήσεις 3 (αφορά στη νυκτουρία) και 6, 8, 9 (αφορούν στην νυκτερινή ενούρηση). Τα αποτελέσματα είναι τα εξής:

Πίνακας 10. «Σύγκριση μεταξύ των Ομάδων X και II, ως προς τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q.»

Σκορ ερωτηματολογίου	Median (IQR) της Ομάδας X	Median (IQR) της Ομάδας II	p	r	Ομάδα με τις υψηλότερες τιμές (κατεύθυνση διαφοράς)
Συνολικό σκορ ICIQ-UI-SF (εύρος 0-21)	10 (8, 11)	13 (11, 14)	<0,001	0,56 (μεγάλο έως πολύ μεγάλο)	II
Συνολικό σκορ ICIQ-OAB (εύρος 0-16)	7 (6, 8)	10 (8, 12)	<0,001	0,58 (μεγάλο έως πολύ μεγάλο)	II
Σκορ ερώτησης (3) από NNES-Q (εύρος 0-4)	2 (1, 2)	2 (2, 3)	<0,001	0,42 (μεσαίο έως μεγάλο)	II
Σκορ ερώτησης (6) από NNES-Q (εύρος 0-4)	2 (1, 2)	2 (2, 3)	<0,001	0,37 (μεσαίο έως μεγάλο)	II
Σκορ ερώτησης (8) από NNES-Q (εύρος 0-3)	1 (1, 2)	2 (1, 2)	<0,001	0,4 (μεσαίο έως μεγάλο)	II

Σκορ ερώτησης (9) από NNES-Q (εύρος 0-4)	2 (1, 2)	2 (2, 3)	<0,001	0,43 (μεσαίο έως μεγάλο)	II
--	----------	----------	--------	-----------------------------	----

Επεξηγήσεις: Για τις συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Mann – WhitneyU, καθώς οι συγκρινόμενες κατανομές είναι μη κανονικές. *p*, επίπεδο σημαντικότητας. *r*, μέγεθος επίδρασης (effectsize) για τη δοκιμασία Mann – WhitneyU.

Σε όλες τις συγκρίσεις η Ομάδα II εμφανίζει υψηλότερες τιμές από ότι η Ομάδα X. Η επίδραση του ΣΔ θα φανεί στην πολυπαραγοντική ανάλυση, εφόσον ελεγχθεί η επίδραση τρίτων παραγόντων. Στα θηκογράμματα²³ έως και 28 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ) φαίνονται συγκριτικά οι κατανομές των παραμέτρων σε κάθε Ομάδα.

3.4.2.Συσχέτιση άλλων παραγόντων με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων

Τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων ICIQ-UI-SF (συνολικό σκορ), ICIQ-OAB (συνολικό σκορ) και NNES-Q (ερωτήσεις 3, 6, 8 και 9), ελέγχθηκαν για τυχόν συσχετίσεις, εκτός από το ΣΔ, και με τους εξής ακόμα παράγοντες: Ηλικία, ύψος, BMI, κάπνισμα, άσκηση, τόπος διαμονής, διάρκεια νόσησης από ΣΔ, ποσοστό HbA1c, ύπαρξη νευρολογικής νόσου, CCI, θεραπεία με αγχολυτικά ή υπναγωγά, θεραπεία με οιστρογονική υποκατάσταση, παλαιότερη κύηση, αριθμός προηγούμενων κυήσεων και τύπος προηγούμενων κυήσεων. Ο έλεγχος των συσχετίσεων έγινε μόνο για το σύνολο των ασθενών που δεν έπασχαν από ΣΔ ή έπασχαν από ΣΔII (συνολικά N=135 ασθενείς των Ομάδων X και II), καθώς οι περεταίρω συγκρίσεις θα αφορούν αυτές τις δύο Ομάδες. Τα αποτελέσματα των συσχετίσεων φαίνονται στον παρακάτωπίνακα:

Πίνακας 11. «Συσχέτιση διάφορων παραγόντων, εκτός του ΣΔ, με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q.»

Παράγοντας	Σκορ ερωτηματολογίων					
	Συνολικό σκορ ICIQ-UI- SF	Συνολικό σκορ ICIQ-OAB	Σκορ NNES-Q (3)	Σκορ NNES-Q (6)	Σκορ NNES-Q (8)	Σκορ NNES-Q (9)
Ηλικία ***	p<0,001, ρ=0,47	p<0,001, ρ=0,49	p=0,001, ρ=0,29	p<0,001, ρ=0,41	p=0,002, ρ=0,26	p<0,001, ρ=0,34
Ύψος ***	p=0,003, ρ=-0,26	p=0,002, ρ=-0,27	p=0,321	p=0,025, ρ=-0,19	p=0,024, ρ=-0,19	p=0,018, ρ=-0,2

BMI ***	p<0,001, ρ=0,45	p<0,001, ρ=0,44	p=0,01, ρ=0,22	p=0,001, ρ=0,29	p<0,001, ρ=0,45	p<0,001, ρ=0,38
Κάπνισμα *	p=0,138	p=0,053	p=0,611	p=0,353	p=0,884	p=0,295
Άσκηση *	p=0,827	p=0,214	p=0,433	p=0,284	p=0,389	p=0,476
Τόπος διαμονής *	p=0,307	p=0,585	p=0,713	p=0,105	p=0,491	p=0,982
Διάρκεια ΣΔ *** †	p=0,001, ρ=0,43	p=0,001, ρ=0,42	p=0,006, ρ=0,36	p<0,001, ρ=0,49	p=0,129	p=0,004, ρ=0,37
HbA1c (%) *** †	p=0,147	p=0,548	p=0,806	p=0,378	p=0,552	p=0,687
Νευρολογική νόσος *	p<0,001, r=0,34	p<0,001, r=0,34	p<0,001, r=0,31	p=0,004, r=0,24	p=0,001, r=0,28	p=0,005, r=0,24
CCI***	p<0,001, ρ=0,4	p<0,001, ρ=0,34	p=0,01, ρ=0,22	p=0,001, ρ=0,29	p=0,111	p=0,002, ρ=0,27
Αγγολυτικά/ Υπναγωγά *	p=0,674	p=0,415	p=0,722	p=0,658	p=0,976	p=0,801
Οιστρογονική υποκατάσταση *	p=0,058	p=0,131	p=0,377	p=0,061	p=0,772	p=0,316
Κύηση *	p=0,045, r=0,17	p=0,003, r=0,26	p=0,035, r=0,18	p=0,022, r=0,2	p=0,405	p=0,442
Αριθμός κυήσεων***	p=0,084	p=0,04, ρ=0,18	p=0,183	p=0,488	p=0,71	p=0,88
Τύπος κυήσεων **	p=0,033, d _{Cohen} =0,46	p=0,006, d _{Cohen} =0,59	p=0,02, d _{Cohen} =0,5	p=0,109	p=0,469	p=0,359

Επεξηγήσεις: Οι συγκρίσεις που αφορούν στους παράγοντες με (*), έγιναν με τη δοκιμασία Mann-WhitneyU (δύο ομάδες σύγκρισης), ενώ αυτές που αφορούν στους παράγοντες με (**), με τη δοκιμασία Kruskal-WallisH (πάνω από δύο συγκρινόμενες ομάδες). Οι συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών ή συνεχούς και διακριτής μεταβλητής (αφορούν στους παράγοντες με ***), έγιναν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ, καθώς τουλάχιστον μία από τις δύο παρουσίασε μη κανονική κατανομή. †Αναφέρεται μόνο στους 58 ασθενείς της Ομάδας II, p, επίπεδο σημαντικότητας. r, ρ, d_{Cohen}, μεγέθη επιδράσεων (effectsizes) αντίστοιχα για κάθε δοκιμασία. Τα μεγέθη των επιδράσεων αναγράφονται μόνο στις στατιστικά σημαντικές διαφορές, με όριο σημαντικότητας το p=0.05.

Τα σκορ σε σχεδόν όλες τις εξεταζόμενες ερωτήσεις συσχετίζονται ισχυρά με την ηλικία, το ύψος, το BMI, την ύπαρξη νευρολογικής νόσου, το CCI, την ύπαρξη παλαιότερων κυήσεων και τον τύπο αυτών. Ακόμα, η διάρκεια νόσησης από ΣΔ

συσχετίζεται με τα σκορ στην Ομάδα II. Τέλος, όλοι οι άλλοι παράγοντες δε φαίνεται να συσχετίζονται με τα σκορ.

3.5. Συνύπαρξη συμπτωμάτων και συσχέτιση των αποτελεσμάτων των ερωτηματολογίων μεταξύ τους

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για συσχέτιση των αποτελεσμάτων των ερωτηματολογίων μεταξύ τους. Ο έλεγχος διενεργήθηκε ομοίως για το σύνολο των ασθενών των Ομάδων X και II(συνολικά N=135). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 12. «Συσχέτιση των διαφορετικών ερωτηματολογίων ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q μεταξύ τους.»

Σκορ	Συνολικό σκορ ICIQ-OAB	Σκορ NNES-Q (3)	Σκορ NNES-Q (6)	Σκορ NNES-Q (8)	Σκορ NNES-Q (9)
Συνολικό σκορ ICIQ-UI-SF	p<0,001, ρ=0,73	p<0,001, ρ=0,53	p<0,001, ρ=0,48	p<0,001, ρ=0,47	p<0,001, ρ=0,55
Συνολικό σκορ ICIQ-OAB		p<0,001, ρ=0,51	p<0,001, ρ=0,46	p<0,001, ρ=0,44	p<0,001, ρ=0,53
Σκορ NNES-Q (3)			p<0,001, ρ=0,37	p<0,001, ρ=0,4	p<0,001, ρ=0,36
Σκορ NNES-Q (6)				p<0,001, ρ=0,4	p=0,001, ρ=0,28
Σκορ NNES-Q (8)					p<0,001, ρ=0,4

Επεξηγήσεις: Οι συσχετίσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών συνεχών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Spearman's ρ (ανά δύο), καθώς τουλάχιστον μία από τις δύο παρουσίασε μη κανονική κατανομή. ρ, επίπεδο σημαντικότητας.

Όλες οι συσχετίσεις είναι στατιστικά σημαντικές, με p<0,05.Υψηλότερες τιμές σε κάθε ένα από τα ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB, NNES-Q (3), NNES-Q (6), NNES-Q (8) και NNES-Q (9), συσχετίζονται με υψηλότερες τιμές και σε όλα τα υπόλοιπα.Στα διαγράμματα διασποράς (scatterplots) 29 έως και 31 (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ) απεικονίζονται τα παραπάνω αποτελέσματα για τις σχέσεις “ICIQ-UI-SF και ICIQ-OAB”, “ICIQ-UI-SF και

NNES-Q (3)” και “ICIQ-OAB και NNES-Q (3)”, καταδεικνύοντας τις σχέσεις “ΑΠ και ΑΕ”, “ΑΠ και νυκτουρίας” και “ΑΕ και νυκτουρίας”, αντίστοιχα. Απεικονίζονται και οι γραμμές παλινδρόμησης που σηματοδοτούν τις συσχετίσεις, με τα 95% περιθώρια εμπιστοσύνης τους.

3.6. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τον έλεγχο της συνδυαστικής επίδρασης του ΣΔ και άλλων παραγόντων στα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων

Διενεργήθηκε δοκιμασία πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression) με τη χρήση γενικευμένων γραμμικών μοντέλων (Generalized Linear Models – GLM) για την ανάδειξη της συνδυαστικής επίδρασης πολλαπλών παραγόντων, εκτός του ΣΔ, στο αποτέλεσμα καθενός από τα ερωτηματολόγια ICIQ-UI-SF (για την ΑΠ), ICIQ-OAB (για την ΑΕ) και NNES-Q (3) (για την νυκτουρία). Τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν την εξαρτημένη μεταβλητή κάθε μοντέλου (dependent variable). Με την εισαγωγή των λοιπών παραγόντων, εκτός του ΣΔ, ως ανεξάρτητες μεταβλητές (independent variables – predictors), ελέγχθηκε η επίδρασή τους ως συγχυτικών παραγόντων (confounding factors), και προσδιορίστηκε η αποκλειστική επίδραση του ΣΔ, απαλλαγμένη από τις επιδράσεις των λοιπών μεταβλητών. Οι παράγοντες που συμπεριλήφθησαν καθορίστηκαν με βάση τα αποτελέσματα των Πινάκων 9 και 11, και ήταν οι εξής: “Ηλικία”, “ΒΜΙ”, “Νευρολογική νόσος”, “Αγχολυτικά/ Υπναγωγά», “Οιστρογονική υποκατάσταση”, “Αριθμός κήσεων” και “Τύπος κήσεων”. Εξάστηκαν μόνο οι ασθενείς που δε νοσούσαν από ΣΔ (Ομάδα Χ) ή νοσούσαν από ΣΔΙΙ (Ομάδα ΙΙ), δηλαδή συνολικά 135 ασθενείς. Για τις μεταβλητή “τύπος κήσεων”, που έχει τέσσερα επίπεδα απαντήσεων δημιουργήθηκαν ψευδομεταβλητές (dummy variables) για τις ανάγκες του μοντέλου.[320] Η “Κύηση” δε συμπεριλήφθηκε, καθώς το περιεχόμενό της περιλαμβάνεται στη μεταβλητή “τύπος κήσεων”, με την τιμή “Όχι” να αντιστοιχεί στην τιμή “Καμία κύηση”, και την τιμή “Ναι”, στις τιμές “Φυσιολογικός τοκετός”, “Καισαρική τομή” και “Και οι δύο τρόποι”. Ομοίως, δε συμπεριλήφθηκε η μεταβλητή “CCP”, καθώς προκύπτει εν μέρει και από την ύπαρξη νευρολογικών νόσων, οι οποίες περιλαμβάνονται στη μεταβλητή “Νευρολογική νόσος”, και η οποία παρουσιάζει στη βιβλιογραφία ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση ακράτειας. Ακόμα, δε συμπεριλήφθηκε η “Διάρκεια ΣΔ”, καθ’ ότι αφορά μόνο στους ασθενείς με ΣΔΙΙ.

Πίνακας 13. «Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression) για τη συνδυαστική επίδραση ΣΔ και άλλων παραγόντων στο συνολικό σκορ του ICIQ-UI-SF.»

<i>Έλεγχος χρησιμότητας μοντέλου (goodness-to-fit) με τη χρήση Omnibustest: $p < 0,001$</i>		
<i>Παράγοντας</i>	<i>B (95% CI)</i>	<i>p</i>
Σταθερά (Intercept)	-3,99 (-7,32, -0,65)	0,019
ΣΔΠ (Ναι)	2,59 (1,83, 3,35)	<0,001
Ηλικία	0,12 (0,08, 0,17)	<0,001
Τύπος κήσεων (Και οι δύο τρόποι) *	2,49 (0,71, 4,26)	0,006
Τύπος κήσεων (Καισαρική τομή) *	1,31 (-0,04, 2,66)	0,057
Τύπος κήσεων (Φυσιολογικός τοκετός) *	0,51 (-0,87, 1,89)	0,471
Τύπος κήσεων (καμία κήση) *	0	-
Αριθμός κήσεων	0,12 (-0,3, 0,53)	0,583
Νευρολογική νόσος (Ναι)	0,48 (-0,34, 1,29)	0,251
BMI	0,15 (0,07, 0,23)	<0,001
Αγχολυτικά/ Υπναγωγά (Ναι)	0,69 (-0,04, 1,42)	0,063
Οιστρογονική υποκατάσταση (Ναι)	-0,29 (-1,12, 0,54)	0,496
<i>Διαφορά στο συνολικό σκορ του ερωτηματολογίου ICIQ-UI-SF, που οφείλεται αποκλειστικά στο ΣΔΠ: 2,59 μονάδες (95% CI=1,83, 3,35, SE=0,39, $p < 0,001$)</i>		

Πίνακας 14. «Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiple linear regression) για τη συνδυαστική επίδραση ΣΔ και άλλων παραγόντων στο συνολικό σκορ του ICIQ-OAB.»

<i>Έλεγχος χρησιμότητας μοντέλου (goodness-to-fit) με τη χρήση Omnibustest: $< 0,001$</i>		
<i>Παράγοντας</i>	<i>B (95% CI)</i>	<i>p</i>
Σταθερά (Intercept)	-3,61 (-6, -1,23)	0,003
ΣΔΠ (Ναι)	2,43 (1,89, 2,97)	<0,001
Ηλικία	0,11 (0,08, 0,14)	<0,001
Τύπος κήσεων (Και οι δύο τρόποι) *	2,43 (1,15, 3,7)	<0,001
Τύπος κήσεων (Καισαρική τομή) *	2,02 (1,05, 2,99)	<0,001
Τύπος κήσεων (Φυσιολογικός τοκετός) *	1,4 (0,41, 2,39)	0,006
Τύπος κήσεων (καμία κήση) *	0	-

Αριθμός κήσεων	0,03 (-0,27, 0,32)	0,86
Νευρολογική νόσος (Ναι)	0,2 (-0,38, 0,78)	0,5
BMI	0,08 (0,02, 0,13)	0,01
Αγγολυτικά/ Υπναγωγά (Ναι)	0,65 (0,13, 1,17)	0,015
Οιστρογονική υποκατάσταση (Ναι)	0,04 (-0,55, 0,64)	0,888

Διαφορά στο συνολικό σκορ του ερωτηματολογίου ICIQ-OAB, που οφείλεται αποκλειστικά στο ΣΔΠ: 2,43 μονάδες (95% CI=1,89, 2,97, SE=0,28, p<0,001)

Πίνακας 15. «Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiplelinearregression) για τη συνδυαστική επίδραση ΣΔ και άλλων παραγόντων στο σκορ της ερώτησης (3) του NNES-Q.»

<i>Ελεγχος χρησιμότητας μοντέλου (goodness-to-fit) με τη χρήση Omnibustest:p<0,001</i>		
<i>Παράγοντας</i>	<i>B (95% CI)</i>	<i>p</i>
Σταθερά (Intercept)	0,08 (-0,98, 1,13)	0,889
ΣΔΠ (Ναι)	0,63 (0,39, 0,87)	0
Ηλικία	0,02 (0, 0,03)	0,013
Τύπος κήσεων (Και οι δύο τρόποι) *	0,61 (0,04, 1,17)	0,035
Τύπος κήσεων (Καισαρική τομή) *	0,41 (-0,02, 0,84)	0,06
Τύπος κήσεων (Φυσιολογικός τοκετός) *	0,15 (-0,29, 0,59)	0,496
Τύπος κήσεων (καμία κήση) *	0	-
Αριθμός κήσεων	0,04 (-0,09, 0,17)	0,514
Νευρολογική νόσος (Ναι)	0,24 (-0,02, 0,5)	0,067
BMI	0 (-0,02, 0,03)	0,893
Αγγολυτικά/ Υπναγωγά (Ναι)	0,2 (-0,03, 0,43)	0,093
Οιστρογονική υποκατάσταση (Ναι)	0,28 (0,01, 0,54)	0,04

Διαφορά στο σκορ της ερώτησης (3) του ερωτηματολογίου NNES-Q, που οφείλεται αποκλειστικά στο ΣΔΠ: 0,63 μονάδες (95% CI=0,39, 0,87, SE=0,123, p<0,001)

*Επεξηγήσεις για τους Πίνακες 13, 14 και 15: p, επίπεδο σημαντικότητας. B, συντελεστής συσχέτισης. CI, περιθώρια εμπιστοσύνης (confidenceintervals). SE, τυπικό σφάλμα (standarderror). * Δημιουργήθηκαν τέσσερις ψευδομεταβλητές (dummyvariables) για τη μεταβλητή “Τύπος κήσεων”.*

Η ηλικία και ο ΣΔ, καθώς και ο τύπος των κυήσεων ήταν από τους πιο ισχυρά συσχετιζόμενους παράγοντες και με τα τρία ερωτηματολόγια. Ωστόσο, στα ICIQ-UI-SF και NNES-Q (3), ο φυσιολογικός τοκετός δεν επιδείνωσε τα συμπτώματα σε σχέση με το μη τοκετό. Τα αγχολυτικά/ υπναγωγά φάνηκε να επηρεάζουν σημαντικά μόνο το ICIQ-OAB, και για λίγο δε συσχετίστηκαν ($p=0,063$) με το ICIQ-UI-SF. Αντίθετα, το NNES-Q (3) επηρεάστηκε μόνο από τη θεραπεία οιστρογονικής υποκατάστασης. Το BMI επηρέασε σημαντικά μόνο τα ICIQ-UI-SF και ICIQ-OAB, ενώ ο αριθμός των κυήσεων και η ύπαρξη νευρολογικής νόσου δεν επηρέασαν το αποτέλεσμα. Μετά των έλεγχων των επιδράσεων των λοιπών χαρακτηριστικών (confounding), η διαφορά στα σκορ των ερωτηματολογίων που αποδίδεται αποκλειστικά στο ΣΔΙΙ, είναι 2,59, 2,43 και 0,63 για τα ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q (3), αντίστοιχα, με $p<0,001$ και για τα τρία μοντέλα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1. Ανάλυση των αποτελεσμάτων, συσχέτιση με τη βιβλιογραφία και διαμόρφωση υποθέσεων

Η ραγδαία αύξηση της συχνότητας του ΣΔ κατά τις τελευταίες δεκαετίες, ώστε σήμερα περίπου 1 στους 11 ανθρώπους να πάσχει από ΣΔ, σηματοδοτεί τη σημασία του ως μείζονος ιατροκοινωνικού προβλήματος [1, 3, 4, 49]. Ο ΣΔ μπορεί να επιφέρει σοβαρές, απειλητικές οξείες επιπλοκές, αλλά και χρόνιες βλάβες που προκύπτουν από τις μικροαγγειακές και και μακροαγγειακές βλάβες που επιφέρει [6, 321, 322]. Με διάφορους μηχανισμούς μπορεί, επίσης, να επισπεύδει ή να επιδεινώνει ακόμα περισσότερο άλλες χρόνιες παθήσεις. Για το γυναικείο πληθυσμό, χρόνιες εκδηλώσεις που υπονομεύουν την ποιότητα της καθημερινότητας και επιδεινώνονται από την ύπαρξη ΣΔ, αποτελούν τα ουρολογικά προβλήματα της ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρίας [7, 10, 11].

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν άφθονα στοιχεία όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με την ακράτεια ούρων και τους προδιαθεσικούς παράγοντες για αυτήν. Υπάρχει αρκετά μεγάλη ετερογένεια σχετικά με τον επιπολασμό που εμφανίζει η νόσος ανά μελέτη, με ποσοστά που αγγίζουν το 5–72 %, ανάλογα με τον πληθυσμό υπό μελέτη [93, 95, 97]. Ωστόσο, μελέτες που συγκεκριμενοποιούν με πιο αυστηρό τρόπο τα κριτήριά τους για την εισδοχή ασθενών στο δείγμα και ορίζουν με μεγαλύτερη σαφήνεια τα υπό μελέτη χαρακτηριστικά, εμφανίζουν μεγαλύτερη σύγκλιση στα ποσοστά τους. Συγκεκριμένα, η σοβαρή ακράτεια φαίνεται να εμφανίζεται σε ποσοστό που σταθεροποιείται στο 6-10% [97, 101]. Η ακράτεια ούρων εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με την ηλικία [103]. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει και η μελέτη EPINCONT. Σε αυτή τη μελέτη εξετάστηκαν, για συμπτώματα ακράτειας σε γυναίκες από τη Νορβηγία κατά το 1995-1997, και επαναληπτικά κατά το 2006-2008, και φάνηκε αύξηση κατά 16% της συχνότητας της ακράτειας ούρων μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων, με ποσοστό επίπτωσης 18,7% [97]. Ακόμα, η νόσος επιπολάζει πολύ περισσότερο στις γυναίκες από ότι στους άντρες, για τους οποίους η ακράτεια ούρων προκύπτει στην πλειονότητα των περιπτώσεων ως επιπλοκή μετά από προστατεκτομή και ο συνήθης τύπος είναι είναι ΑΕ. Αντίθετα, οι γυναίκες, ειδικά αυτές προχωρημένης ηλικίας, εμφανίζουν ακράτεια σε πολύ μεγάλα ποσοστά, τα οποία μπορεί να αγγίζουν και το 50% [102]. Η ΑΠ είναι ο πιο κοινός τύπος ακράτειας για το σύνολο του πληθυσμού [93, 95, 97]. Τα δεδομένα σχετικά με την

ακράτεια ούρων και την εθνικότητα είναι αντιφατικά. Πολλές μελέτες έχουν δείξει υψηλότερη συχνότητα συμπτωμάτων ακράτειας σε λευκές γυναίκες, έναντι αυτών από άλλες φυλές. [90, 106, 107] Ακόμα, υπάρχουν δεδομένα που συσχετίζουν την ακράτεια με τον τοκετό και τον τύπο του [96, 97, 108], με την παχυσαρκία [96, 97, 108, 109], με προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην πύελο [96, 108, 109], με ορισμένα φάρμακα [8], καθώς και με πνευμονοπάθειες[7].

Η ισχυρή συσχέτιση του ΣΔ με τα συμπτώματα ακράτειας ούρων έχει φανεί σε πληθώρα επιδημιολογικών μελετών. Ήδη από το 1996, μελέτη έχει δείξει την αυξημένη εμφάνιση ακράτειας ούρων σε πληθυσμούς με ΣΔ. [109] Ειδικά για τις γυναίκες με ΣΔΙΙ, έχει φανεί ότι η ακράτεια ούρων μπορεί να εμφανίζεται έως και δύο φορές πιο συχνά. [110, 243, 302, 303] Μελέτη με δείγμα >81.000 γυναικών από το 1996, έχει καταδείξει ότι τόσο ο επιπολασμός, όσο και η επίπτωση της ακράτειας, αυξάνονται όταν συνυπάρχει ΣΔ, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες. [238] Άλλη μελέτη έχει δείξει ότι η επίπτωση της ακράτειας σε βάθος δύο ετών ήταν σχεδόν διπλάσια για άτομα με ΣΔΙΙ[304]. Ο Ebbesen και συνεργάτες, το 2007, σε μελέτη με δείγμα >600 Νορβηγών γυναικών, έδειξε ότι ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο τόσο συνολικά της ακράτειας, όσο και της ΑΕ, αλλά και της σοβαρής ακράτειας. [110]Αυτά τα δεδομένα καταδεικνύουν το ΣΔΙΙ, ως ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ακράτειας ούρων. [110] Όσον αφορά στο ΣΔΙ, υπάρχουν λιγότερα δεδομένα. Η μελέτη Uro-EDIC σε γυναίκες με ΣΔΙ έδειξαν ποσοστά επιπολασμού της ακράτειας περίπου γύρω στο 20%. Γυναίκες με ΣΔΙ είχαν αυξημένο κίνδυνο για ΑΕ, μετά από τον έλεγχο άλλων παραγόντων. [305] Συγκεκριμένα για τη νυκτουρία, μελέτες έχουν, επίσης, αναδείξει τη συσχέτιση της με τη νόσηση από ΣΔ [9, 323, 324]

Στην παρούσα μελέτη παρατήρησης επιχειρήθηκε να αναδειχτεί η συχνότητα και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρίας, με τη χρήση των αντίστοιχων ευρέως χρησιμοποιούμενων ερωτηματολογίων ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q. [12–14, 310, 311]Έπειτα, τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων συσχετίστηκαν με την ύπαρξη ΣΔΙΙ ή όχι, καθώς και με άλλους παράγοντες, και τελικά αναδείχθηκε η καθαρή επίδραση του ΣΔΙΙ, ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους παράγοντες.

Συγκεκριμένα, στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 151 ασθενείς, από τους οποίους 77 (51.0%) δεν έπασχαν από ΣΔ (Ομάδα Χ), 16 (10.6%) νοσούσαν από ΣΔΙ (Ομάδα Ι) και 58 (38.4%) από ΣΔΙΙ (Ομάδα ΙΙ). Για αυτούς τους ασθενείς έγινε περιγραφική ανάλυση των

δημογραφικών τους χαρακτηριστικών και των στοιχείων του προηγούμενου ιατρικού τους ιστορικού. Η διάμεση ηλικία του δείγματος ήταν 64 χρόνια, ενώ το βάρος 68 kg, το ύψος 1,65 m και το BMI 25,39 kg/m². Οι καπνιστές αποτελούσαν το 31,1% του δείγματος, ενώ το 28,5% ασκούνταν. Η πλειονότητα των ασθενών ζούσε σε αστική περιοχή (80,8% των ασθενών). Η διάμεση τιμή της HbA1c ήταν 7% και για τις δύο Ομάδες (I και II), ενώ όσον αφορά στην αγωγή, το σύνολο (100%) των ασθενών με ΣΔΙ λάμβαναν κάποιο σχήμα ινσουλίνης, ενώ για τους ασθενείς με ΣΔΙΙ, το 67,2% λάμβανε αντιδιαβητικά δισκία, το 3,4% μόνο ινσουλίνη, ενώ το 24,1% κάποιο συνδυασμό σχήματος ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων. Το 47% του συνόλου των ασθενών είχε ιστορικό κάποιας νευρολογικής νόσου (άνοιας, ν. Parkinson ή εγκεφαλικού επεισοδίου), ενώ η διάμεση τιμή CCI ήταν 3. Το 30% λάμβανε αγωγή με υπναγωγά ή αγχολυτικά φάρμακα, ενώ το 21% αγωγή οιστρογονικής υποκατάστασης. Το 84% είχε τουλάχιστον μία παρελθούσα κύηση, με τα ποσοστά φυσιολογικού τοκετού να είναι διπλάσια από αυτά της καισαρικής τομής, και τα τελευταία τριπλάσια από το ενδεχόμενο και των δύο τρόπων (σε >1 κυήσεις). Ο μέσος αριθμός κυήσεων ήταν 2, με εύρος από 0 έως και 5.

Μετά την περιγραφή αυτών των χαρακτηριστικών στο σύνολο του δείγματος, επιχειρήθηκε η σύγκριση των χαρακτηριστικών αυτών ανάμεσα στις ομάδες, ανά δύο. Οι συγκρίσεις αυτές έδειξαν όταν για την πλειονότητα των χαρακτηριστικών δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τις Ομάδες X και II. Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς ο ΣΔΙΙ είναι μια νόσος σχετικά προχωρημένης ηλικίας, ώστε οι ασθενείς που τη φέρουν, να έχουν παρόμοιες πιθανότητες να εμφανίσουν άλλες νόσους, να λαμβάνουν παρόμοια αγωγή και να επιδείξουν παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά (όπως για παράδειγμα ο αριθμός και ο τύπος των κυήσεων), με άλλους ασθενείς που δε νοσούν από ΣΔ, οι οποίοι έρχονται στο παθολογικό ιατρείο. Οι μόνες διαφορές φάνηκαν στο ύψος, όπου η Ομάδα X εμφάνισε μεγαλύτερες τιμές, και στο βάρος και στο BMI, όπου η Ομάδα II υπερτερούσε, γεγονός το οποίο είναι λογικό καθώς το βάρος είναι ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση ΣΔΙΙ. Αντίθετα, οι Ομάδες X και I, καθώς και οι I και II, διέφεραν μεταξύ τους, στατιστικά σημαντικά, στα περισσότερα χαρακτηριστικά. Πιθανότατα η διαφορά προκύπτει εύλογα από το γεγονός ότι ο ΣΔΙ είναι νόσος που εμφανίζεται σε νεαρότερες ηλικίες, ώστε οι ασθενείς με ΣΔΙ που προσέρχονται στο παθολογικό ιατρείο να είναι νεότεροι και να διαφέρουν σε πληθώρα χαρακτηριστικών, όπως η ηλικία, τα συμπαραμαρτούντα νοσήματα, η λαμβανόμενη αγωγή και το ιστορικό των κυήσεων. Συμπερασματικά, η πλειονότητα των χαρακτηριστικών παρουσιάζει

ομοιογενή κατανομή για τις Ομάδες X και II, αλλά όχι και για την Ομάδα I με οποιαδήποτε από τις άλλες δύο ομάδες. Η διαπίστωση αυτή είναι πολύ σημαντική, καθώς ενδεχόμενες διαφορές στα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων μεταξύ της Ομάδας I και οποιασδήποτε από τις άλλες δύο, δε θα μπορούσε να αποδοθεί με ασφάλεια μόνο στο υπο μελέτη χαρακτηριστικό (στο ΣΔ), γιατί οι δύο Ομάδες θα διέφεραν και ως προς άλλα που δυνητικά θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν, όπως η ηλικία και το ιστορικό των κήσεων. Ακόμα, αν η Ομάδα I συμπεριλαμβανόταν σε κάποιο πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης (multipleregressionmodel), ακριβώς επειδή η κατανομή των διάφορων χαρακτηριστικών θα συσχετιζόταν με την ύπαρξη ΣΔΙ (για παράδειγμα, το ιστορικό καμίας κήσης, η μικρή ηλικία και ο ΣΔΙ θα εμφανίζονταν μαζί στην πλειονότητα του δείγματος), το μοντέλο θα εμφάνιζε υψηλού βαθμού πολυσυγγραμμικότητα (multicollinearity) μεταξύ των μεταβλητών του και θα ήταν ασταθές. Για τους λόγους αυτούς, η Ομάδα I (ασθενείς με ΣΔΙ) δε συμπεριλήφθηκε στις περαιτέρω συγκρίσεις. Αντίθετα, οι επόμενες συγκρίσεις αφορούν στο σύνολο των ασθενών της Ομάδας X (77 ασθενείς) και II (58 ασθενείς), δηλαδή 135 ασθενείς συνολικά.

Όσον αφορά τα ερωτηματολόγια ICIQ-UI-SF, ICIQ-OAB και NNES-Q, τα αποτελέσματά τους αναλύθηκαν περιγραφικά για τις Ομάδες X, I και II, και συγκρίθηκαν μεταξύ των δύο Ομάδων X και II. Το συνολικό άθροισμα για το ICIQ-UI-SF για το σύνολο του δείγματος ήταν 10 (με IQR=5), ενώ τα αντίστοιχα σκορ για τις Ομάδες X, I και II ήταν 10 (3), 8 (5,25) και 13 (3), αντίστοιχα. Ακόμα, το ICIQ-UI-SF έδειξε με την ερώτηση 6, ότι η συχνότερη περίπτωση κατά την οποία υπάρχει ακούσια απώλεια ούρων, είναι με το βήχα ή φτάρνισμα ή ακόμα και χωρίς προφανή αιτία. Όμοια, το συνολικό άθροισμα για το ICIQ-OAB για το σύνολο του δείγματος ήταν 8 (με IQR=4), ενώ τα αντίστοιχα σκορ για τις Ομάδες X, I και II ήταν 7 (2), 6 (3) και 10 (4), αντίστοιχα. Το σκορ ICIQ-UI-SF ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για την Ομάδα II ($p < 0,001$). Η Ομάδα II εμφάνισε, επίσης, σημαντικά μεγαλύτερες τιμές από την Ομάδα X σε όλα τα υπό μελέτη σκορ (συνολικό σκορ ICIQ-OAB, και οι επί μέρους ερωτήσεις 3, 6, 8 και 9 του NNES-Q), με $p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις. Ως μέτρο για το μέγεθος της επίδρασης (size effect) χρησιμοποιήθηκε το $r = \frac{Z}{\sqrt{N}}$, το οποίο είχε εύρος από 0,37 (μεσαίο) έως 0,58 (μεγάλο έως πολύ μεγάλο), σηματοδοτώντας τη σημαντική διαφορά στα σκορ μεταξύ ασθενών με ΣΔII και χωρίς ΣΔ. Από το ερωτηματολόγιο NNES-Q επιλέχθηκαν συγκεκριμένα οι ερωτήσεις 3, 6, 8 και 9 για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων τους ανάμεσα στις Ομάδες X και II, καθώς η ερώτηση 3 αφορά συγκεκριμένα και αποκλειστικά στη νυκτουρία («Πόσες φορές συνήθως

πρέπει να ουρήσετε τη νύχτα;»), ενώ οι ερωτήσεις 6, 8 και 9 («Έχετε χάσει ποτέ ούρα (να έχετε ακράτεια ούρων) κατά τη διάρκεια του ύπνου;», «Έχετε χρησιμοποιήσει ποτέ πάνες ακράτειας τη νύχτα λόγω ακράτειας ούρων;» και «Πόσο συχνά αλλάζετε τα ρούχα με τα οποία κοιμάστε λόγω ακράτειας ούρων;», αντίστοιχα) αφορούν στοχευμένα στην νυκτερινή ενούρηση, δηλαδή στην ακούσια απώλεια ούρων κατά τη διάρκεια του ύπνου. Ακόμα, και άλλοι παράγοντες έδειξαν να σχετίζονται με τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων, όπως η ηλικία, το ύψος, το BMI, η διάρκεια του ΣΔ (για την Ομάδα II), η παρελθούσα νευρολογική νόσος ή το αυξημένο CCI, το ιστορικό προηγούμενων κυήσεων και μάλιστα όταν προηγήθηκε καισαρική τομή έναντι φυσιολογικού τοκετού (Πίνακας 11). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μη συσχέτιση της θεραπείας οιστρογονικής υποκατάστασης με κανένα σκορ. Ακόμα, ο αριθμός των κυήσεων δε συσχετίζεται με τα NNES-Q (8) και (9), ενώ ο τύπος των κυήσεων δε σχετίζεται με τα NNES-Q (6), (8) και (9). Για το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να ενοχοποιείται η μικρή στατιστική ισχύς στις δύο τελευταίες συγκρίσεις (μικρός αριθμός γυναικών που δεν κυοφόρησαν στην πρώτη και πολλά επίπεδα της κατηγορικής μεταβλητής, που μικραίνουν το δείγμα στο καθένα, στη δεύτερη). Τέλος, τα αποτελέσματα των διαφορετικών σκορ φάνηκαν να συσχετίζονται μεταξύ τους σε όλες τις επιμέρους συγκρίσεις (Πίνακας 12), σηματοδοτώντας τη συνύπαρξη ή την ταυτόχρονη απουσία των ουρολογικών συμπτωμάτων της ΑΠ, ΑΕ, νυκτουρίας και νυκτερινής ενούρησης.

Στο τελευταίο κομμάτι της ανάλυσης εξετάστηκε η συνδυαστική επίδραση του ΣΔ και των παραγόντων “*Ηλικία*”, “*BMI*”, “*Νευρολογική νόσος*”, “*Αγχολυτικά/ Υπναγωγά*», “*Οιστρογονική υποκατάσταση*”, “*Αριθμός κυήσεων*” και “*Τύπος κυήσεων*” στα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων ICIQ-UI-SF (συνολικό σκορ, αφορά στην ΑΠ), ICIQ-OAB (συνολικό σκορ, αφορά στην ΑΕ) και NNES-Q (ερώτηση 3, αφορά στη νυκτουρία). Χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (multiplelinearregression). Διαπιστώθηκε η επίδραση καθενός από τους παραπάνω παράγοντες στα αποτελέσματα, και μετά τον έλεγχο αυτών των επιδράσεων φάνηκε η καθαρή επίδραση του ΣΔ. Όσον αφορά το ICIQ-UI-SF, η μεγαλύτερη ηλικία και το μεγαλύτερο BMI ήταν ισχυροί προδιαθεσικοί παράγοντες για υψηλότερο σκορ, με αυτό να αυξάνεται κατά 0,12 μονάδες (95% CI=0,08 - 0,17) για κάθε ηλικιακό έτος και 0,15 (0,07 - 0,23) για κάθε kg βάρους. Ο φυσιολογικός τοκετός δεν επιβάρυνε το σκορ σε σχέση με την απουσία κυήσεων, ενώ αν η γυναίκα είχε υποστεί και τους δύο τύπους τοκετού (καισαρική τομή και φυσιολογικό τοκετό), το σκορ ανέβαινε. Το ιστορικό μόνο

καισαρικής τομή χωρίς φυσιολογικό τοκετό, φαίνεται ότι οριακά δεν επιβάρυνε το σκορ ($p=0,057$), δεδομένο που ενισχύει την άποψη ότι με μεγαλύτερο δείγμα πιθανότατα η διαφορά θα αναδεικνυόταν. Ομοίως, οριακά τα αγχολυτικά δεν επηρεάζουν το σκορ. Σημαντικό εύρημα είναι η απουσία επίδρασης της νευρολογικής νόσου στο σκορ, παρ' ότι μια τέτοια συσχέτιση είχε φανεί στον Πίνακα 11, με τις μεμονωμένες επιδράσεις διαφόρων παραγόντων στα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων. Παρόμοιες επιδράσεις φάνηκαν να ασκούν οι ίδιοι παράγοντες και στα ICIQ-OAB και NNES-Q (3), με την ηλικία, την ύπαρξη και τον τύπο των κυήσεων και το BMI να εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση, ενώ ασθενή συσχέτιση να εμφανίζουν τα αγχολυτικά και η παρελθούσα νευρολογική νόσος και η λήψη θεραπείας οιστρογονικής υποκατάστασης να μην εμφανίζουν καμία συσχέτιση. Μετά από το έλεγχο αυτών των επιδράσεων, φάνηκε η καθαρή επίδραση του ΣΔΙΙ στα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων, η οποία για το δικό μας δείγμα και τους συμπαράγοντες που εξετάστηκαν ήταν η εξής:

- ICIQ-UI-SF (συνολικό σκορ): Η ύπαρξη ΣΔΙΙ αυξάνει κατά 2,59 μονάδες (95% CI=1,83 - 3,35, SE=0,39, $p<0,001$) το σκορ.
- ICIQ-OAB (συνολικό σκορ): Η ύπαρξη ΣΔΙΙ αυξάνει κατά 2,43 μονάδες (95% CI=1,89 - 2,97, SE=0,28, $p<0,001$) το σκορ.
- NNES-Q (σκορ ερώτησης 3): Η ύπαρξη ΣΔΙΙ αυξάνει κατά 0,63 μονάδες (95% CI=0,39 - 0,87, SE=0,123, $p<0,001$) το σκορ.

Διάφοροι υποκείμενοι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την εξήγηση της επιδείνωσης της ακράτειας εξαιτίας του ΣΔ. Οι μηχανισμοί αυτοί εξηγούν γιατί και στην παρούσα μελέτη ο ΣΔΙΙ φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένα σκορ στα ερωτηματολόγια. Η βάση των μηχανισμών εν πολλοίς έγκειται στη χρόνια έκθεση στην υπεργλυκαιμία και στις μικρο- και μακρο-αγγειακές βλάβες που αυτή επιφέρει. [238, 239] Με τη σειρά τους αυτές επηρεάζουν τη νεύρωση της ουροδόχου κύστης, τη λειτουργία του ουροθηλίου, αλλά κυρίως τη λειτουργία του βασικού μυός για την κένωση της κύστης, του εξωστήρα μυός, οδηγώντας τελικά στην ακράτεια και επιτακτικού τύπου (ΑΕ), αλλά και στην ακράτεια από προσπάθεια (ΑΠ). [240–242] Ακόμα, η νοσογόνος παχυσαρκία, που αποτελεί ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για ΣΔΙΙ, είναι παράλληλα και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για επιδείνωση των συμπτωμάτων της ακράτειας, όπως φάνηκε και από τη δική μας μελέτη. [244] Τέλος, η νυκτουρία δημιουργείται με μηχανισμούς «υπεδραστήριας κύστης» παρόμοιους με αυτούς της ΑΕ, ωστόσο και άλλοι μηχανισμοί φαίνονται να

εμπλέκονται. Η μη ικανοποιητική ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης κατά τον ύπνο, η συνακόλουθη υπεργλυκαιμία και ωσμωτική διούρηση, αποτελεί έναν από αυτούς. [323, 324] Συμπερασματικά, ο ΣΔΠ φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την υποκειμενική αντίληψη των ασθενών για τα συμπτώματα της ακράτειας από προσπάθεια (ΑΠ), της ακράτειας επιτακτικού τύπου (ΑΕ) και νυκτουρίας, και ποικίλοι μηχανισμοί ενοχοποιούνται για αυτήν την επίδραση. Ακόμα, παρόμοια σχέση πιθανώς ανευρίσκεται και μεταξύ ΣΔΙ και συμπτωμάτων, ωστόσο η ανομοιογένεια των δειγμάτων υγιών ή ΣΔΠ ασθενών και αυτών με ΣΔΠ, καθώς και οι σημαντικοί συγχυτικοί παράγοντες (confounders) δεν επέτρεψαν την περαιτέρω σύγκριση. Η μελέτη, όπως και άλλων ερευνητών, επιβεβαιώνει ότι και άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικία, το βάρος, οι προηγούμενες κυήσεις και το είδος τους, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την επιδείνωση των συμπτωμάτων. Η εντατική επαγρύπνηση για τη διαπίστωση τέτοιων προβλημάτων από τους επαγγελματίες υγείας είναι σημαντική, όχι μόνο λόγω της συχνότητάς τους και της σοβαρής επίπτωσής τους στην ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά και λόγω της συχνά απαντούμενης απόκρυψής τους από τους ίδιους τους ασθενείς, καθώς ακόμα και σήμερα τέτοιου είδους προβλήματα προκαλούν αμηχανία στους πάσχοντες και πιθανώς οδηγούν σε στιγματισμό. [325, 326] Η ισχυρή συσχέτιση αυτών των συμπτωμάτων με την ύπαρξη ΣΔΠ, συνυπολογίζοντας και τους προαναφερθέντες παράγοντες, επιβάλλει το σχολαστικό ουρολογικό έλεγχο των ασθενών με ΣΔ.

4.2. Περιορισμοί της μελέτης

Αξίζει να αναφερθούν ορισμένοι περιορισμοί της μελέτης. Αφενός, τα περισσότερα στοιχεία συλλέχθηκαν αναδρομικά. Ορισμένες δοκιμασίες απέτυχαν να αναδείξουν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, ενώ σύμφωνα με τη βιβλιογραφία έχουν ταυτοποιηθεί σχετικές συσχετίσεις. Πιθανώς, σε αυτές τις δοκιμασίες ο συνδυασμός ενός μικρού δείγματος, μαζί και με την πιθανώς μικρή πραγματική διαφορά που θα μπορούσε να αναδειχθεί, να δημιουργήσαν σφάλμα τύπου ΙΙ (εσφαλμένη διατήρηση της αρχικής υπόθεσης). Ωστόσο, δεν μπορούμε να γνωρίζουμε εάν σε αυτήν την περίπτωση η μη στατική συσχέτιση οφείλεται στην πραγματική απουσία σχέσης ή σε σφάλμα. Η εφαρμογή μη παραμετρικών δοκιμασιών, λόγω μη κανονικών κατανομών, μείωσε ακόμα περισσότερο τη στατιστική ισχύ. Η χρήση ερωτηματολογίων οδήγησε σε καταγραφή υποκειμενικών ευρημάτων κατά την κρίση των ασθενών, ενώ θα ήταν σκόπιμο σε

επόμενες μελέτες η συσχέτιση ΣΔ και συμπτωμάτων να ενισχυθεί και από μετρήσεις αντικειμενικών κλινικών ή εργαστηριακών χαρακτηριστικών. Ωστόσο, αποφεύχθηκε το σφάλμα λόγω λανθασμένης ανάκλησης (recall bias), καθώς στους ασθενείς ζητήθηκε να θυμηθούν και να καταγράψουν τα συμπτώματα των τελευταίων τεσσάρων εβδομάδων, ώστε να είναι ευμνημόνευτα. Τέλος, δεν μπόρεσε να εξεταστεί η επίδραση του ΣΔΙ στα συμπτώματα και οι ασθενείς αυτής της Ομάδας (Ομάδα Ι) να συγκριθούν με τις υπόλοιπες (Χ και ΙΙ), λόγω της σημαντικής ανομοιογένειας της κατανομής των υπόλοιπων χαρακτηριστικών. Προοπτικές μελέτες κοόρτης, με αντιστοίχιση (matching) των δειγμάτων των συγκρινόμενων ομάδων, θα μπορούσε να προσδώσει ομοιογένεια στην κατανομή των λοιπών χαρακτηριστικών, ώστε να ισχυροποιήσει τα ευρήματα της παρούσας μελέτης και να επιτρέψει την εισδοχή και σύγκριση ασθενών και με ΣΔΙ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

- 1) Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου ΙΙ (ΣΔΙΙ) επιδεινώνει τα συμπτώματα της ακράτειας από προσπάθεια (ΑΠ), της ακράτειας επιτακτικού τύπου (ΑΕ) και της νυκτουρίας.
- 2) Παράγοντες όπως η μεγάλη ηλικία, το αυξημένο σωματικό βάρος (και συνακόλουθα το ΒΜΙ), η λήψη αγχολυτικών φαρμάκων (οριακή συσχέτιση), το ιστορικό προηγούμενης κύησης και, κυρίως, η διενέργεια καισαρικής τομής, συσχετίζονται επίσης με την εμφάνιση και την αυξημένη ένταση συμπτωμάτων ΑΠ, ΑΕ και νυκτουρίας.
- 3) Η επίδραση αυτή του ΣΔΙΙ είναι ανεξάρτητη από τους υπόλοιπους, προαναφερθέντες παράγοντες.
- 4) Ακόμα, τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων που αφορούν στην ΑΠ, την ΑΕ και τη νυκτουρία, συσχετίζονται και μεταξύ τους, αποτελώντας ένδειξη για την ταυτόχρονη απουσία ή παρουσία των συμπτωμάτων, και για την ομοιογένεια στην έντασή τους.
- 5) Δεν μπόρεσε να διενεργηθεί σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΣΔΙ και αυτών χωρίς ΣΔ ή με ΣΔΙΙ, λόγω της ανομοιογένειας της κατανομής των λοιπών χαρακτηριστικών των ομάδων.
- 6) Βάσει των παραπάνω ευρημάτων, οι ασθενείς με ΣΔΙΙ θα πρέπει να ελέγχονται για την ύπαρξη και την ένταση των εν λόγω ουρολογικών συμπτωμάτων.
- 7) Την ανάγκη για τακτικό και ενδεδειγμένο έλεγχο ενισχύει το γεγονός ότι αφενός τα συμπτώματα αυτά επιβαρύνουν κατά πολύ την ποιότητα ζωής και καθημερινότητας των ασθενών, και αφετέρου ότι συχνά οι ίδιοι οι ασθενείς αποκρύπτουν τα συμπτώματα από αίσθημα ντροπής ή φόβου στιγματισμού.
- 8) Ακόμα, μεγαλύτερες μελέτες αναδρομικού τύπου θα μπορούσαν να βασιστούν στη δημιουργία μεγάλων ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων (registries), για την καταγραφή περιστατικών με τα εν λόγω προβλήματα, κατά την τακτική επίσκεψή τους στο παθολογικό ιατρείο.
- 9) Περαιτέρω προοπτικές μελέτες, με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, που ενσωματώνουν τη διαδικασία της αντιστοίχισης (matching) των δειγμάτων, θα μπορούσε να δώσει ευρύτερα και πιο ακριβή αποτελέσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018, 14:88–98.
- [2] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (ΕΔΕ). Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία ΕΔΕ 2011.
- [3] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas for Greece, 2017. *Int Diabetes Fed* 2017.
- [4] Roglic G, World Health Organization, editors. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016.
- [5] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019, 42:S13–S28.
- [6] American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019, 42:S124–S138.
- [7] Kołodyńska G, Zalewski M, Rożek-Piechura K. Urinary incontinence in postmenopausal women – causes, symptoms, treatment. *Menopausal Rev* 2019, 18:46–50.
- [8] Aoki Y, Brown HW, Brubaker L, Cornu JN, Daly JO, Cartwright R. Urinary incontinence in women. *Nat Rev Dis Primer* 2017, 3:17042.
- [9] Asplund R. Nocturia in relation to sleep, health, and medical treatment in the elderly. *BJU Int* 2005, 96:15–21.
- [10] Izci Y, Topsever P, Filiz TM, Çınar ND, Uludağ C, Lagro-Janssen T. The association between diabetes mellitus and urinary incontinence in adult women. *Int Urogynecology J* 2009, 20:947–952.
- [11] Ikeda M, Nozawa K. Prevalence of overactive bladder and its related factors in Japanese patients with diabetes mellitus. *Endocr J* 2015, 62:847–854.
- [12] Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: A brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2004, 23:322–330.
- [13] Jackson S, Donovan J, Brookes S, Eckford S, Swithinbank L, Abrams P. The Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms questionnaire: development and psychometric testing. *BJU Int* 1996, 77:805–812.

- [14] Bing MH, Moller LA, Jennum P, Mortensen S, Lose G. Validity and Reliability of a Questionnaire for Evaluating Nocturia, Nocturnal Enuresis and Sleep-Interruptions in an Elderly Population. *Eur Urol* 2006, 49:710–719.
- [15] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004, 27:S5–S10.
- [16] World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.
- [17] Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, Politi A, Litsa P, Sfikakis PP, et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract* 2016, 118:162–167.
- [18] Gouni-Berthold I, Krone W. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. *Med Klin Munich Ger* 1983 2006, 101 Suppl 1:100–105.
- [19] Leeder SR. The history of insulin: the mystery of diabetes. *Med J Aust* 2013, 199:227.
- [20] Tuchman AM. History of diabetes. *MD Advis J N J Med Community* 2013, 6:8–13.
- [21] Καζάκος Κ. Σακχαρώδης Διαβήτης: Σύγχρονες Απόψεις. Κύπρος: Εκδόσεις “Π. Χ. Πασχαλίδης,” 2016.
- [22] Voet D, Voet JG. *Biochemistry*. 4th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2011.
- [23] White MF. Mechanism of Insulin Action. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, editors. *Textb. Diabetes*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016. p. 114–132.
- [24] Koeslag JH, Saunders PT, Terblanche E. A Reappraisal of the Blood Glucose Homeostat which Comprehensively Explains the Type 2 Diabetes Mellitus-Syndrome X Complex. *J Physiol* 2003, 549:333–346.
- [25] Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier, 2011.
- [26] Bilous RW, Donnelly R, Williams G. *Handbook of diabetes*. 4th edition. Malden, Mass: Blackwell Publishing, a John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2010.
- [27] Cawston EE, Miller LJ. Therapeutic potential for novel drugs targeting the type 1 cholecystokinin receptor. *Br J Pharmacol* 2010, 159:1009–1021.

- [28] Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 2011, 93:S52–S59.
- [29] Benziene B, Chibalin AV. Frontiers: skeletal muscle sodium pump regulation: a translocation paradigm. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008, 295:E553-558.
- [30] Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori Z. The role of autophagy in aging: its essential part in the anti-aging mechanism of caloric restriction. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1114:69–78.
- [31] Kreitzman SN, Coxon AY, Szaz KF. Glycogen storage: illusions of easy weight loss, excessive weight regain, and distortions in estimates of body composition. *Am J Clin Nutr* 1992, 56:292S-293S.
- [32] Gupta AK, Clark RV, Kirchner KA. Effects of insulin on renal sodium excretion. *Hypertens Dallas Tex* 1979 1992, 19:178-82.
- [33] Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, et al. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2004, 29:1326–1334.
- [34] Comninou AN, Jayasena CN, Dhillon WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update* 2014, 20:153–174.
- [35] Blanter M, Sork H, Tuomela S, Flodström-Tullberg M. Genetic and Environmental Interaction in Type 1 Diabetes: a Relationship Between Genetic Risk Alleles and Molecular Traits of Enterovirus Infection? *Curr Diab Rep* 2019, 19:82.
- [36] Xie Z, Chang C, Zhou Z. Molecular Mechanisms in Autoimmune Type 1 Diabetes: a Critical Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014, 47:174–192.
- [37] Καραμήτσος Δ. Διαβητολογία. 2η. Αθήνα: Ιατρικές και Επιστημονικές εκδόσεις “Σιώκης,” 2009.
- [38] Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J* 2016, 92:63–69.
- [39] Park KS. Sulwon Lecture 2009: The Search for Genetic Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J* 2011, 35:12.
- [40] Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, Bonàs-Guarch S, Cole JB, Chiou J, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLOS Med* 2018, 15:e1002654.

- [41] Kaaja R, Rönnemaa T. Gestational Diabetes: Pathogenesis and Consequences to Mother and Offspring. *Rev Diabet Stud* 2008, 5:194–202.
- [42] Antosik K, Borowiec M. Genetic Factors of Diabetes. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016, 64:157–160.
- [43] Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003, 3:32.
- [44] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2005, 22:1581–1588.
- [45] Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN, Pitaraki E, et al. 10-year incidence of diabetes and associated risk factors in Greece: the ATTICA study (2002-2012). *Rev Diabet Stud RDS* 2014, 11:181–189.
- [46] Tsirona S, Katsaros F, Alexandra A, Polyzos S, Arapoglou G, Koukoulis G. Prevalence and determinants of type 2 diabetes mellitus in a Greek adult population. *HORMONES* 2016.
- [47] Gikas A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, Peppas T, Skliros E, Pappas S. Prevalence, and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece: MEDICAL Exit Poll Research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002). *BMC Public Health* 2004, 4.
- [48] V. Loupa C, Kalantzi S, Maris A. Trends in epidemiology of diabetes mellitus in Greece. Review of the major epidemiological studies. *Clin Case Rep Rev* 2017, 3.
- [49] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Diabetes Statistics Report, 2017 2017:20.
- [50] Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014, 18:1.
- [51] Beisswenger PJ, Szwergold BS, Yeo KT. Glycated proteins in diabetes. *Clin Lab Med* 2001, 21:53–78, vi.
- [52] Kasper DL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, William Ellery Channing, Professor of Medicine, Professor of Microbiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [and five others]. New York: McGraw Hill Education, 2015.

- [53] Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian J Med Res* 2014, 140:579–581.
- [54] Cowart SL, Stachura ME. Glucosuria. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clin. Methods Hist. Phys. Lab. Exam.* 3rd ed. Boston: Butterworths, 1990.
- [55] Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:1654–1663.
- [56] Duff M, Demidova O, Blackburn S, Shubrook J. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes* 2015, 33:40–48.
- [57] Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis (DKA), And Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS). In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
- [58] Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care* 2014, 37:3124–3131.
- [59] Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *The Lancet* 2007, 369:1823–1831.
- [60] Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26:1902–1912.
- [61] Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M, Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord* 2012, 11:17.
- [62] American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019, 42:S61–S70.
- [63] Ratner RE. Hypoglycemia: New Definitions and Regulatory Implications. *Diabetes Technol Ther* 2018, 20:S2-50-S2-53.
- [64] American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019, 42:S173–S181.
- [65] Tomky D. Detection, Prevention, and Treatment of Hypoglycemia in the Hospital. *Diabetes Spectr* 2005, 18:39–44.
- [66] Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review. *Curr Diabetes Rev* 2016, 13:3–10.

- [67] Nickerson HD, Dutta S. Diabetic Complications: Current Challenges and Opportunities. *J Cardiovasc Transl Res* 2012, 5:375–379.
- [68] Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab* 2016, 20:546.
- [69] Pendsey S. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010, 30:75.
- [70] Bartoli E, Fra GP, Schianca GPC. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *Eur J Intern Med* 2011, 22:8–12.
- [71] Bonora E, Tuomilehto J. The Pros and Cons of Diagnosing Diabetes With A1C. *Diabetes Care* 2011, 34:S184–S190.
- [72] Owora AH. Commentary: Diagnostic Validity and Clinical Utility of HbA1c Tests for Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2018, 14:196–199.
- [73] Pathan S, Piemonte L, Malanda B, Savuleac R. IDF Executive Office - Belgium 2017:43.
- [74] Kampmann U. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes* 2015, 6:1065.
- [75] Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance: Implications for care. *Diabetes Care* 2007, 30:753–759.
- [76] Saxon DR, Rasouli N, Eckel RH. Pharmacological Prevention of Cardiovascular Outcomes in Diabetes Mellitus: Established and Emerging Agents. *Drugs* 2018, 78:203–214.
- [77] Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Karagiannis A, Athyros VG. The effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular events and renal function. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017, 10:1251–1261.
- [78] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019, 42:S90–S102.
- [79] Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018, 61:2108–2117.
- [80] Zioga E, Kazakos K, Dimopoulos E, Koutras C, Marmara K, Marmara E-E, et al. Adherence and quality of life in patients with type ii diabetes mellitus in northern Greece. *Mater Socio-Medica* 2016, 28:258–262.

- [81] Donner T, Sarkar S. Insulin – Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
- [82] American Diabetes Association. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019, 42:S81–S89.
- [83] Namikawa T, Munekage M, Yatabe T, Kitagawa H, Hanazaki K. Current status and issues of the artificial pancreas: abridged English translation of a special issue in Japanese. *J Artif Organs* 2018, 21:132–137.
- [84] Chase JG, Desai T, Bohe J, Cnop M, De Block C, Gunst J, et al. Improving glycemic control in critically ill patients: personalized care to mimic the endocrine pancreas. *Crit Care* 2018, 22.
- [85] American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019, 42:S71–S80.
- [86] Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010, 29:4–20.
- [87] Shakespeare K, Barradell V, Orme S. Management of urinary incontinence in frail elderly women. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2011, 21:281–287.
- [88] Dannecker C, Friese K, Stief C, Bauer R. Urinary Incontinence in Women. *Dtsch Aerzteblatt Online* 2010.
- [89] Elstad EA, Taubenberger SP, Botelho EM, Tennstedt SL. Beyond incontinence: the stigma of other urinary symptoms. *J Adv Nurs* 2010, 66:2460–2470.
- [90] Thom DH, van den Eeden SK, Ragins AI, Wassel-Fyr C, Vittinghof E, Subak LL, et al. Differences in prevalence of urinary incontinence by race/ethnicity. *J Urol* 2006, 175:259–264.
- [91] Klovning A, Sandvik H, Hunskaar S. Web-based survey attracted age-biased sample with more severe illness than paper-based survey. *J Clin Epidemiol* 2009, 62:1068–1074.
- [92] Bedretdinova D, Fritel X, Panjo H, Ringa V. Prevalence of Female Urinary Incontinence in the General Population According to Different Definitions and Study Designs. *Eur Urol* 2016, 69:256–264.

- [93] Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as a worldwide problem. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2003, 82:327–338.
- [94] Cerruto MA, D’Elia C, Aloisi A, Fabrello M, Artibani W. Prevalence, incidence and obstetric factors’ impact on female urinary incontinence in Europe: a systematic review. *Urol Int* 2013, 90:1–9.
- [95] Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006, 50:1306–1314; discussion 1314-1315.
- [96] Minassian VA, Stewart WF, Wood GC. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. *Obstet Gynecol* 2008, 111:324–331.
- [97] Ebbesen MH, Hunskaar S, Rortveit G, Hannestad YS. Prevalence, incidence and remission of urinary incontinence in women: longitudinal data from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *BMC Urol* 2013, 13:27.
- [98] Zhang L, Zhu L, Xu T, Lang J, Li Z, Gong J, et al. A Population-based Survey of the Prevalence, Potential Risk Factors, and Symptom-specific Bother of Lower Urinary Tract Symptoms in Adult Chinese Women. *Eur Urol* 2015, 68:97–112.
- [99] Thom D. Variation in Estimates of Urinary Incontinence Prevalence in the Community: Effects of Differences in Definition, Population Characteristics, and Study Type. *J Am Geriatr Soc* 1998, 46:473–480.
- [100] Botlero R, Urquhart DM, Davis SR, Bell RJ. Prevalence and incidence of urinary incontinence in women: review of the literature and investigation of methodological issues. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2008, 15:230–234.
- [101] International Consultation on Incontinence, Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein AJ, International Continence Society, editors. *Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012*. Paris: ICUD-EAU, 2013.
- [102] Nitti VW. The prevalence of urinary incontinence. *Rev Urol* 2001, 3 Suppl 1:S2-6.
- [103] Stewart WF, Hirsh AG, Kirchner HL, Clarke DN, Lichtenfeld MJ, Minassian VA. Urinary incontinence incidence: quantitative meta-analysis of factors that explain variation. *J Urol* 2014, 191:996–1002.
- [104] Wu JM, Hundley AF, Fulton RG, Myers ER. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. *Obstet Gynecol* 2009, 114:1278–1283.

- [105] Goode PS, Burgio KL, Redden DT, Markland A, Richter HE, Sawyer P, et al. Population based study of incidence and predictors of urinary incontinence in black and white older adults. *J Urol* 2008, 179:1449–1453; discussion 1453-1454.
- [106] Mitchell ES, Woods NF. Correlates of urinary incontinence during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women’s Health Study. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2013, 16:653–662.
- [107] Fenner DE, Trowbridge ER, Patel DA, Patel DL, Fultz NH, Miller JM, et al. Establishing the prevalence of incontinence study: racial differences in women’s patterns of urinary incontinence. *J Urol* 2008, 179:1455–1460.
- [108] Zhu L, Lang J, Liu C, Han S, Huang J, Li X. The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China. *Menopause N Y N* 2009, 16:831–836.
- [109] Brown JS, Seeley DG, Fong J, Black DM, Ensrud KE, Grady D. Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Obstet Gynecol* 1996, 87:715–721.
- [110] Ebbesen MH, Hannestad YS, Midthjell K, Hunskaar S. Diabetes and urinary incontinence – prevalence data from Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007, 86:1256–1262.
- [111] Lanzotti NJ, Bolla SR. *Physiology, Bladder*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
- [112] Gomez-Amaya SM, Ruggieri MR, Arias Serrato SA, Massicotte VS, Barbe MF. Gross anatomical study of the nerve supply of genitourinary structures in female mongrel hound dogs. *Anat Histol Embryol* 2015, 44:118–127.
- [113] DeLancey JOL. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: The hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170:1713–1723.
- [114] Hillary CJ, Osman N, Chapple C. Considerations in the modern management of stress urinary incontinence resulting from intrinsic sphincter deficiency. *World J Urol* 2015, 33:1251–1256.
- [115] Roosen A, Chapple CR, Dmochowski RR, Fowler CJ, Gratzke C, Roehrborn CG, et al. A refocus on the bladder as the originator of storage lower urinary tract symptoms: a systematic review of the latest literature. *Eur Urol* 2009, 56:810–819.
- [116] Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primer* 2016, 2:16014.

- [117] de Groat WC, Yoshimura N. Mechanisms underlying the recovery of lower urinary tract function following spinal cord injury. *Prog. Brain Res.*, vol. 152. Elsevier, 2006. p. 59–84.
- [118] Reid G, Burton JP. Urinary incontinence: Making sense of the urinary microbiota in clinical urology. *Nat Rev Urol* 2016, 13:567–568.
- [119] Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2014, 52:871–876.
- [120] Sorrentino F, Cartwright R, Digesu GA, Tolton L, Franklin L, Singh A, et al. Associations between individual lower urinary tract symptoms and bacteriuria in random urine samples in women. *Neurourol Urodyn* 2015, 34:429–433.
- [121] Walsh CA, Moore KH. Overactive bladder in women: does low-count bacteriuria matter? A review. *Neurourol Urodyn* 2011, 30:32–37.
- [122] Khasriya R, Sathiananthamoorthy S, Ismail S, Kelsey M, Wilson M, Rohn JL, et al. Spectrum of bacterial colonization associated with urothelial cells from patients with chronic lower urinary tract symptoms. *J Clin Microbiol* 2013, 51:2054–2062.
- [123] Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011, 108 Suppl 1:4680–4687.
- [124] Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio* 2014, 5:e01283-01214.
- [125] Brubaker L, Wolfe AJ. Microbiota in 2016: Associating infection and incontinence with the female urinary microbiota. *Nat Rev Urol* 2017, 14:72–74.
- [126] Martin JL, Williams KS, Sutton AJ, Abrams KR, Assassa RP. Systematic review and meta-analysis of methods of diagnostic assessment for urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2006, 25:674–683; discussion 684.
- [127] Ruby CM, Hanlon JT, Boudreau RM, Newman AB, Simonsick EM, Shorr RI, et al. The effect of medication use on urinary incontinence in community-dwelling elderly women. *J Am Geriatr Soc* 2010, 58:1715–1720.
- [128] Rait G, Fletcher A, Smeeth L, Brayne C, Stirling S, Nunes M, et al. Prevalence of cognitive impairment: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Age Ageing* 2005, 34:242–248.

- [129] Lucas MG, Bosch RJL, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol* 2012, 62:1130–1142.
- [130] Wagg A, Gibson W, Ostaszkievicz J, Johnson T, Markland A, Palmer MH, et al. Urinary incontinence in frail elderly persons: Report from the 5th International Consultation on Incontinence: Urinary Incontinence in Frail Elderly Persons. *Neurourol Urodyn* 2015, 34:398–406.
- [131] Swift SE, Yoon EA. Test-retest reliability of the cough stress test in the evaluation of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1999, 94:99–102.
- [132] Hsu TH, Rackley RR, Appell RA. The supine stress test: a simple method to detect intrinsic urethral sphincter dysfunction. *J Urol* 1999, 162:460–463.
- [133] Ghoniem G, Stanford E, Kenton K, Achtari C, Goldberg R, Mascarenhas T, et al. Evaluation and outcome measures in the treatment of female urinary stress incontinence: International Urogynecological Association (IUGA) guidelines for research and clinical practice. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008, 19:5–33.
- [134] Orejuela FJ, Shek KL, Dietz HP. The time factor in the assessment of prolapse and levator ballooning. *Int Urogynecology J* 2012, 23:175–178.
- [135] Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JOL, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 175:10–17.
- [136] Swift S, Morris S, McKinnie V, Freeman R, Petri E, Scotti RJ, et al. Validation of a simplified technique for using the POPQ pelvic organ prolapse classification system. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006, 17:615–620.
- [137] Visco AG, Brubaker L, Nygaard I, Richter HE, Cundiff G, Fine P, et al. The role of preoperative urodynamic testing in stress-continent women undergoing sacrocolpopexy: the Colpopexy and Urinary Reduction Efforts (CARE) randomized surgical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008, 19:607–614.
- [138] Kim S-O, Chung HS, Hwang EC, Oh KJ, Kwon D. Point Aa of the POP-Q system as a predictive value of urethral mobility in women. *Int Urogynecology J* 2011, 22:687–691.
- [139] Swift S, Barnes D, Herron A, Goodnight W. Test-retest reliability of the cotton swab (Q-tip) test in the evaluation of the incontinent female. *Int Urogynecology J* 2010, 21:963–967.

- [140] Meyer I, Szychowski JM, Illston JD, Parden AM, Richter HE. Vaginal Swab Test Compared With the Urethral Q-tip Test for Urethral Mobility Measurement: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2016, 127:348–352.
- [141] Troeger C, Gugger M, Holzgreve W, Wight E. Correlation of perineal ultrasound and lateral chain urethrocytography in the anatomical evaluation of the bladder neck. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003, 14:380–384.
- [142] Schaer G, Koechli O, Schuessler B, Haller U. Perineal ultrasound for evaluating the bladder neck in urinary stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1995, 85:220–224.
- [143] Richter HE, Litman HJ, Lukacz ES, Sirls LT, Rickey L, Norton P, et al. Demographic and clinical predictors of treatment failure one year after midurethral sling surgery. *Obstet Gynecol* 2011, 117:913–921.
- [144] Bo K, Frawley HC, Haylen BT, Abramov Y, Almeida FG, Berghmans B, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecology J* 2017, 28:191–213.
- [145] Smith A, Bevan D, Douglas HR, James D. Management of urinary incontinence in women: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2013, 347:f5170.
- [146] Buchsbaum GM, Albushies DT, Guzick DS. Utility of urine reagent strip in screening women with incontinence for urinary tract infection. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004, 15:391–393; discussion 393.
- [147] Hessdoerfer E, Jundt K, Peschers U. Is a dipstick test sufficient to exclude urinary tract infection in women with overactive bladder? *Int Urogynecology J* 2011, 22:229–232.
- [148] Holm A, Aabenhus R. Urine sampling techniques in symptomatic primary-care patients: a diagnostic accuracy review. *BMC Fam Pract* 2016, 17:72.
- [149] Cai T, Koves B, Johansen TEB. Asymptomatic bacteriuria, to screen or not to screen - and when to treat? *Curr Opin Urol* 2017, 27:107–111.
- [150] Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clin Geriatr Med* 2016, 32:523–538.
- [151] Bettez M, Tu LM, Carlson K, Corcos J, Gajewski J, Jolivet M, et al. 2012 update: guidelines for adult urinary incontinence collaborative consensus document for the canadian urological association. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can* 2012, 6:354–363.

- [152] Thüroff JW, Abrams P, Andersson K-E, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 2011, 59:387–400.
- [153] Saaby M-L, Lose G. Repeatability of post-void residual urine ≥ 100 ml in urogynaecologic patients. *Int Urogynecology J* 2012, 23:207–209.
- [154] Ashton-Miller JA, DeLancey JOL. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1101:266–296.
- [155] Dietz HP. Pelvic floor ultrasound in prolapse: what’s in it for the surgeon? *Int Urogynecology J* 2011, 22:1221–1232.
- [156] Dietz HP, Nazemian K, Shek KL, Martin A. Can urodynamic stress incontinence be diagnosed by ultrasound? *Int Urogynecology J* 2013, 24:1399–1403.
- [157] Serati M, Salvatore S, Cattoni E, Soligo M, Cromi A, Ghezzi F. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in different forms of detrusor overactivity. *Int Urogynecology J* 2010, 21:1405–1411.
- [158] Bogusiewicz M, Monist M, Gałczyński K, Woźniak M, Wieczorek AP, Rechberger T. Both the middle and distal sections of the urethra may be regarded as optimal targets for “outside-in” transobturator tape placement. *World J Urol* 2014, 32:1605–1611.
- [159] Herderschee R, Hay-Smith EJC, Herbison GP, Roovers JP, Heineman MJ. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD009252.
- [160] Versi E, Lyell DJ, Griffiths DJ. Videourodynamic diagnosis of occult genuine stress incontinence in patients with anterior vaginal wall relaxation. *J Soc Gynecol Investig* 1998, 5:327–330.
- [161] Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002, 21:261–274.
- [162] Clement KD, Lapitan MCM, Omar MI, Glazener CMA. Urodynamic studies for management of urinary incontinence in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD003195.
- [163] Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, Salvatore S. Overactive bladder symptoms: do we need urodynamics? *Neurourol Urodyn* 2003, 22:105–108.

- [164] Nager CW, Brubaker L, Litman HJ, Zyczynski HM, Varner RE, Amundsen C, et al. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery. *N Engl J Med* 2012, 366:1987–1997.
- [165] van Leijssen S a. L, Kluivers KB, Mol BWJ, Broekhuis SR, Milani AL, Bongers MY, et al. Can preoperative urodynamic investigation be omitted in women with stress urinary incontinence? A non-inferiority randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn* 2012, 31:1118–1123.
- [166] Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009, 56:81–88.
- [167] Bai SW, Jeon MJ, Kim JY, Chung KA, Kim SK, Park KH. Relationship between stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002, 13:256–260; discussion 260.
- [168] Monz B, Chartier-Kastler E, Hampel C, Samsioe G, Hunskaar S, Espuna-Pons M, et al. Patient characteristics associated with quality of life in European women seeking treatment for urinary incontinence: results from PURE. *Eur Urol* 2007, 51:1073–1081; discussion 1081-1082.
- [169] Haslam J. Urinary incontinence: why women do not ask for help. *Nurs Times* 2005, 101:47–48.
- [170] Temml C, Haidinger G, Schmidbauer J, Schatzl G, Madersbacher S. Urinary incontinence in both sexes: prevalence rates and impact on quality of life and sexual life. *Neurourol Urodyn* 2000, 19:259–271.
- [171] de Vries HF, Northington GM, Bogner HR. Urinary incontinence (UI) and new psychological distress among community dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2012, 55:49–54.
- [172] Salonia A, Zanni G, Nappi RE, Briganti A, Dehò F, Fabbri F, et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study. *Eur Urol* 2004, 45:642–648; discussion 648.
- [173] Yip S-K, Chan A, Pang S, Leung P, Tang C, Shek D, et al. The impact of urodynamic stress incontinence and detrusor overactivity on marital relationship and sexual function. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188:1244–1248.
- [174] Nygaard I. Clinical practice. Idiopathic urgency urinary incontinence. *N Engl J Med* 2010, 363:1156–1162.

- [175] Gotoh M, Matsukawa Y, Yoshikawa Y, Funahashi Y, Kato M, Hattori R. Impact of urinary incontinence on the psychological burden of family caregivers. *Neurourol Urodyn* 2009, 28:492–496.
- [176] Bekker MD, Beck JJH, Putter H, van Driel MF, Pelger RCM, Weijmar Schultz WC, et al. Sexual experiences of men with incontinent partners. *J Sex Med* 2010, 7:1877–1882.
- [177] Nilsson M, Lalos O, Lindkvist H, Lalos A. Impact of female urinary incontinence and urgency on women's and their partners' sexual life. *Neurourol Urodyn* 2011, 30:1276–1280.
- [178] Kang Y, Phillips LR, Kim S-S. Incontinence quality of life among Korean-American women. *Urol Nurs* 2010, 30:130–136, 129.
- [179] MacDiarmid SA, Peters KM, Shobeiri SA, Wooldridge LS, Rovner ES, Leong FC, et al. Long-term durability of percutaneous tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder. *J Urol* 2010, 183:234–240.
- [180] Lukacz ES, Lawrence JM, Buckwalter JG, Burchette RJ, Nager CW, Luber KM. Epidemiology of prolapse and incontinence questionnaire: validation of a new epidemiologic survey. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005, 16:272–284.
- [181] Twiss C, Triaca V, Anger J, Patel M, Smith A, Kim J-H, et al. Validating the incontinence symptom severity index: a self-assessment instrument for voiding symptom severity in women. *J Urol* 2009, 182:2384–2391.
- [182] Abraham L, Hareendran A, Mills IW, Martin ML, Abrams P, Drake MJ, et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. *Urology* 2004, 63:481–486.
- [183] Coyne KS, Thompson CL, Lai J-S, Sexton CC. An overactive bladder symptom and health-related quality of life short-form: validation of the OAB-q SF. *Neurourol Urodyn* 2015, 34:255–263.
- [184] Barber MD, Kuchibhatla MN, Pieper CF, Bump RC. Psychometric evaluation of 2 comprehensive condition-specific quality of life instruments for women with pelvic floor disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185:1388–1395.
- [185] Barber MD, Walters MD, Bump RC. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). *Am J Obstet Gynecol* 2005, 193:103–113.
- [186] Shaw C, Matthews RJ, Perry SI, Williams K, Spiers N, Assassa RP, et al. Validity and reliability of a questionnaire to measure the impact of lower urinary tract

- symptoms on quality of life: the Leicester Impact Scale. *Neurourol Urodyn* 2004, 23:229–236.
- [187] Burgio KL. Update on behavioral and physical therapies for incontinence and overactive bladder: the role of pelvic floor muscle training. *Curr Urol Rep* 2013, 14:457–464.
- [188] Fonda D, Abrams P. Cure sometimes, help always--a “continence paradigm” for all ages and conditions. *Neurourol Urodyn* 2006, 25:290–292.
- [189] Elkadry EA, Kenton KS, FitzGerald MP, Shott S, Brubaker L. Patient-selected goals: a new perspective on surgical outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189:1551–1557; discussion 1557-1558.
- [190] Mahajan ST, Elkadry EA, Kenton KS, Shott S, Brubaker L. Patient-centered surgical outcomes: the impact of goal achievement and urge incontinence on patient satisfaction one year after surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194:722–728.
- [191] Myers DL. Female mixed urinary incontinence: a clinical review. *JAMA* 2014, 311:2007–2014.
- [192] Borrie MJ, Bawden M, Speechley M, Kloseck M. Interventions led by nurse continence advisers in the management of urinary incontinence: a randomized controlled trial. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2002, 166:1267–1273.
- [193] Huang AJ. Nonsurgical treatments for urinary incontinence in women: summary of primary findings and conclusions. *JAMA Intern Med* 2013, 173:1463–1464.
- [194] Hunskar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourol Urodyn* 2008, 27:749–757.
- [195] Subak LL, Richter HE, Hunskar S. Obesity and urinary incontinence: epidemiology and clinical research update. *J Urol* 2009, 182:S2-7.
- [196] Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009, 360:481–490.
- [197] Burgio KL, Richter HE, Clements RH, Redden DT, Goode PS. Changes in urinary and fecal incontinence symptoms with weight loss surgery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2007, 110:1034–1040.

- [198] Dumoulin C, Hay-Smith J, Habée-Séguin GM, Mercier J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women: a short version Cochrane systematic review with meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2015, 34:300–308.
- [199] Bø K. Pelvic floor muscle training is effective in treatment of female stress urinary incontinence, but how does it work? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004, 15:76–84.
- [200] Wyman JF, Burgio KL, Newman DK. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence. *Int J Clin Pract* 2009, 63:1177–1191.
- [201] Miller JM, Sampsel C, Ashton-Miller J, Hong G-RS, DeLancey JOL. Clarification and confirmation of the Knack maneuver: the effect of volitional pelvic floor muscle contraction to preempt expected stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008, 19:773–782.
- [202] Beyar N, Groutz A. Pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence: Five years outcomes. *Neurourol Urodyn* 2017, 36:132–135.
- [203] Glazener CMA, MacArthur C, Hagen S, Elders A, Lancashire R, Herbison GP, et al. Twelve-year follow-up of conservative management of postnatal urinary and faecal incontinence and prolapse outcomes: randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2014, 121:112–120.
- [204] Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, Limpens J, Heineman MJ, Roovers JP. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. *PloS One* 2015, 10:e0136265.
- [205] Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001405.
- [206] Novara G, Galfano A, Secco S, D’Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Antimuscarinic Drugs for Overactive Bladder. *Eur Urol* 2008, 54:740–764.
- [207] Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008, 54:543–562.
- [208] Kubota Y, Kojima Y, Shibata Y, Imura M, Kohri K, Sasaki S. Correlation between improvements in Overactive Bladder Symptom Score and health-related quality of

life questionnaires in overactive bladder patients treated with an antimuscarinic drug. *Neurourol Urodyn* 2011, 30:1309–1314.

- [209] Vouri SM, Kebodeaux CD, Stranges PM, Teshome BF. Adverse events and treatment discontinuations of antimuscarinics for the treatment of overactive bladder in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2017, 69:77–96.
- [210] Oefelein MG. Safety and tolerability profiles of anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder. *Drug Saf* 2011, 34:733–754.
- [211] Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Löhner D, Umbehr M, Schünemann HJ, et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PloS One* 2011, 6:e16718.
- [212] Kim TH, Lee K-S. Persistence and compliance with medication management in the treatment of overactive bladder. *Investig Clin Urol* 2016, 57:84–93.
- [213] Linnér L, Schiöler H, Samuelsson E, Milsom I, Nilsson F. Low persistence of anticholinergic drug use in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2011, 67:535–536.
- [214] Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm JMCP* 2009, 15:728–740.
- [215] Reynolds WS, McPheeters M, Blume J, Surawicz T, Worley K, Wang L, et al. Comparative Effectiveness of Anticholinergic Therapy for Overactive Bladder in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015, 125:1423–1432.
- [216] Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015, 175:401–407.
- [217] MacDiarmid S, Al-Shukri S, Barkin J, Fianu-Jonasson A, Grise P, Herschorn S, et al. Mirabegron as Add-On Treatment to Solifenacin in Patients with Incontinent Overactive Bladder and an Inadequate Response to Solifenacin Monotherapy: Responder Analyses and Patient-Reported Outcomes from the BESIDE Study [corrected]. *J Urol* 2016, 196:809–818.
- [218] Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol* 2016, 70:136–145.

- [219] Mirabegron Extended-Release Tablets (Myrbetriq): Treatment of Overactive Bladder (OAB) with Symptoms of Urgency, Urgency Incontinence and Urinary Frequency. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015.
- [220] Freemantle N, Ginsberg DA, McCool R, Fleetwood K, Arber M, Khalaf K, et al. Comparative assessment of onabotulinumtoxinA and mirabegron for overactive bladder: an indirect treatment comparison. *BMJ Open* 2016, 6:e009122.
- [221] Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziers K, Neine M-E, Siddiqui E, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol* 2014, 65:755–765.
- [222] Pindoria N, Malde S, Nowers J, Taylor C, Kelleher C, Sahai A. Persistence with mirabegron therapy for overactive bladder: A real life experience. *Neurourol Urodyn* 2017, 36:404–408.
- [223] Jost W, Marsalek P. Duloxetine: mechanism of action at the lower urinary tract and Onuf's nucleus. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 2004, 14:220–227.
- [224] Li J, Yang L, Pu C, Tang Y, Yun H, Han P. The role of duloxetine in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2013, 45:679–686.
- [225] Hunskaar S, Welle-Nilsen LK. The market lifecycle of duloxetine for urinary incontinence in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010, 89:217–222.
- [226] Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Ogah J. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD006375.
- [227] Latthe PM, Singh P, Foon R, Tooze-Hobson P. Two routes of transobturator tape procedures in stress urinary incontinence: a meta-analysis with direct and indirect comparison of randomized trials. *BJU Int* 2010, 106:68–76.
- [228] Novara G, Artibani W, Barber MD, Chapple CR, Costantini E, Ficarra V, et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2010, 58:218–238.
- [229] Rehman H, Bezerra CC, Bruschini H, Cody JD. Traditional suburethral sling operations for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD001754.

- [230] Lapitan MCM, Cody JD. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD002912.
- [231] Parden AM, Gleason JL, Jauk V, Garner R, Ballard A, Richter HE. Incontinence outcomes in women undergoing primary and repeat midurethral sling procedures. *Obstet Gynecol* 2013, 121:273–278.
- [232] Abdel-Fattah M, Cao G, Mostafa A. Long-term outcomes for transobturator tension-free vaginal tapes in women with urodynamic mixed urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2017, 36:902–908.
- [233] Leong RK, de Wachter SGG, Joore MA, van Kerrebroeck PEV. Cost-effectiveness analysis of sacral neuromodulation and botulinum toxin A treatment for patients with idiopathic overactive bladder. *BJU Int* 2011, 108:558–564.
- [234] Peters KM, Macdiarmid SA, Wooldridge LS, Leong FC, Shobeiri SA, Rovner ES, et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol* 2009, 182:1055–1061.
- [235] Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, Komesu YM, Arya LA, Gregory WT, et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016, 316:1366–1374.
- [236] Visco AG, Brubaker L, Richter HE, Nygaard I, Paraiso MFR, Menefee SA, et al. Anticholinergic Therapy vs. OnabotulinumtoxinA for Urgency Urinary Incontinence. *N Engl J Med* 2012, 367:1803–1813.
- [237] Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, et al. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial. *J Urol* 2017, 197.
- [238] Lifford KL, Curhan GC, Hu FB, Barbieri RL, Grodstein F. Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc* 2005, 53:1851–1857.
- [239] Brown JS, Vittinghoff E, Lin F, Nyberg LM, Kusek JW, Kanaya AM. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in women with type 2 diabetes and impaired fasting glucose: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2002. *Diabetes Care* 2006, 29:1307–1312.
- [240] Starer P, Libow L. Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990, 150:810–813.

- [241] Frimodt-Møller 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.
- [242] Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG, McGuire EJ. Urodynamic Findings in Patients With Diabetic Cystopathy. *J Urol* 1995, 153:342–344.
- [243] Lawrence JM, Lukacz ES, Liu I-LA, Nager CW, Luber KM. Pelvic floor disorders, diabetes, and obesity in women: findings from the Kaiser Permanente Continence Associated Risk Epidemiology Study. *Diabetes Care* 2007, 30:2536–2541.
- [244] Noblett KL, Jensen JK, Ostergard DR. The relationship of body mass index to intra-abdominal pressure as measured by multichannel cystometry. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997, 8:323–326.
- [245] Frimodt-Møller C. Diabetic Cystopathy: Epidemiology and Related Disorders. *Ann Intern Med* 1980, 92:318.
- [246] Shamliyan TA, Wyman JF, Ping R, Wilt TJ, Kane RL. Male urinary incontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions. *Rev Urol* 2009, 11:145–165.
- [247] Hill SR, Fayyad AM, Jones GR. Diabetes mellitus and female lower urinary tract symptoms: a review. *Neurourol Urodyn* 2008, 27:362–367.
- [248] Kebapci N, Yenilmez A, Efe B, Entok E, Demirustu C. Bladder dysfunction in type 2 diabetic patients. *Neurourol Urodyn* 2007, 26:814–819.
- [249] Smith DB. Urinary incontinence and diabetes: a review. *J Wound Ostomy Cont Nurs Off Publ Wound Ostomy Cont Nurses Soc* 2006, 33:619–623.
- [250] Daneshgari F, Liu G, Birder L, Hanna-Mitchell AT, Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol* 2009, 182:S18–26.
- [251] Yoshimura N, Chancellor MB, Andersson K-E, Christ GJ. Recent advances in understanding the biology of diabetes-associated bladder complications and novel therapy. *BJU Int* 2005, 95:733–738.
- [252] Waring JV, Wendt IR. Effects of streptozotocin-induced diabetes mellitus on intracellular calcium and contraction of longitudinal smooth muscle from rat urinary bladder. *J Urol* 2000, 163:323–330.
- [253] Tong YC, Chin WT, Cheng JT. Alterations in urinary bladder M2-muscarinic receptor protein and mRNA in 2-week streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 1999, 277:173–176.

- [254] Daneshgari F, Liu G, Imrey PB. Time dependent changes in diabetic cystopathy in rats include compensated and decompensated bladder function. *J Urol* 2006, 176:380–386.
- [255] Satriano J. Kidney growth, hypertrophy and the unifying mechanism of diabetic complications. *Amino Acids* 2007, 33:331–339.
- [256] Peters SLM, Schmidt M, Michel MC. Rho kinase: a target for treating urinary bladder dysfunction? *Trends Pharmacol Sci* 2006, 27:492–497.
- [257] Changolkar AK, Hypolite JA, Disanto M, Oates PJ, Wein AJ, Chacko S. Diabetes induced decrease in detrusor smooth muscle force is associated with oxidative stress and overactivity of aldose reductase. *J Urol* 2005, 173:309–313.
- [258] Tammela TLJ, Briscoe JAK, Levin RM, Longhurst PA. Factors underlying the increased sensitivity to field stimulation of urinary bladder strips from streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Pharmacol* 1994, 113:195–203.
- [259] Beshay E, Carrier S. Oxidative stress plays a role in diabetes-induced bladder dysfunction in a rat model. *Urology* 2004, 64:1062–1067.
- [260] Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008, 57:1446–1454.
- [261] Tong Y-C, Cheng J-T. Aldose reductase inhibitor ONO-2235 restores the alterations of bladder nerve growth factor and neurotrophin receptor p75 genetic expression in streptozotocin induced diabetic rats. *J Urol* 2007, 178:2203–2207.
- [262] Wakabayashi Y, Tomoyoshi T, Tooyama I, Kitahama K, Kim SU, Maeda T. Low-affinity nerve growth factor receptor immunoreactivity in the human urinary bladder. *Neurosci Lett* 1995, 186:9–12.
- [263] Wakabayashi Y, Maeda T, Kwok YN. Increase of p75 immunoreactivity in rat urinary bladder following inflammation: *NeuroReport* 1996, 7:1141–1144.
- [264] Fedele D. Therapy Insight: sexual and bladder dysfunction associated with diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Urol* 2005, 2:282–290; quiz 309.
- [265] Van Poppel H, Stessens R, Van Damme B, Carton H, Baert L. Diabetic cystopathy: neuropathological examination of urinary bladder biopsies. *Eur Urol* 1988, 15:128–131.
- [266] Brown JS, Wessells H, Chancellor MB, Howards SS, Stamm WE, Stapleton AE, et al. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28:177–185.

- [267] Thoenen H, Barde YA. Physiology of nerve growth factor. *Physiol Rev* 1980, 60:1284–1335.
- [268] Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987, 237:1154–1162.
- [269] Steers WD, Tuttle JB. Mechanisms of Disease: the role of nerve growth factor in the pathophysiology of bladder disorders. *Nat Clin Pract Urol* 2006, 3:101–110.
- [270] Hellweg R, Hartung H-D. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: A possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *J Neurosci Res* 1990, 26:258–267.
- [271] Wang ECY, Lee J-M, Ruiz WG, Balestreire EM, von Bodungen M, Barrick S, et al. ATP and purinergic receptor-dependent membrane traffic in bladder umbrella cells. *J Clin Invest* 2005, 115:2412–2422.
- [272] Birnbaum H, Leong S, Kabra A. Lifetime medical costs for women: cardiovascular disease, diabetes, and stress urinary incontinence. *Womens Health Issues Off Publ Jacobs Inst Womens Health* 2003, 13:204–213.
- [273] Manning J, Korda A, Benness C, Solomon M. The association of obstructive defecation, lower urinary tract dysfunction and the benign joint hypermobility syndrome: a case-control study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003, 14:128–132.
- [274] Moore KN, Saltmarche B, Query A. Urinary incontinence. Non-surgical management by family physicians. *Can Fam Physician Med Fam Can* 2003, 49:602–610.
- [275] Ueda T, Yoshimura N, Yoshida O. Diabetic Cystopathy: Relationship to Autonomic Neuropathy Detected by Sympathetic Skin Response. *J Urol* 1997, 157:580–584.
- [276] Rapidi C-A, Karandreas N, Katsifotis C, Benroubi M, Petropoulou K, Theodorou C. A combined urodynamic and electrophysiological study of diabetic cystopathy. *Neurourol Urodyn* 2006, 25:32–38.
- [277] Apodaca G. The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic Cph Den* 2004, 5:117–128.
- [278] Parsons CL. The therapeutic role of sulfated polysaccharides in the urinary bladder. *Urol Clin North Am* 1994, 21:93–100.
- [279] Birder LA, de Groat WC. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2007, 4:46–54.

- [280] Apodaca G, Kiss S, Ruiz W, Meyers S, Zeidel M, Birder L. Disruption of bladder epithelium barrier function after spinal cord injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003, 284:F966-976.
- [281] Brady CM, Apostolidis A, Yiangou Y, Baecker PA, Ford AP, Freeman A, et al. P2X3-immunoreactive nerve fibres in neurogenic detrusor overactivity and the effect of intravesical resiniferatoxin. *Eur Urol* 2004, 46:247–253.
- [282] Burnstock G. Purine-mediated signalling in pain and visceral perception. *Trends Pharmacol Sci* 2001, 22:182–188.
- [283] Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, Nealen ML, Barrick S, Kanai AJ, et al. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci* 2002, 5:856–860.
- [284] Tominaga M, Wada M, Masu M. Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98:6951–6956.
- [285] Pinna C, Bolego C, Puglisi L. Effect of substance P and capsaicin on urinary bladder of diabetic rats and the role of the epithelium. *Eur J Pharmacol* 1994, 271:151–158.
- [286] Pinna C, Zanardo R, Puglisi L. Prostaglandin-release impairment in the bladder epithelium of streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2000, 388:267–273.
- [287] Zenser TV, Thomasson DL, Davis BB. Characteristics of bradykinin and TPA increases in the PGE² levels of human urothelial cells. *Carcinogenesis* 1988, 9:1173–1178.
- [288] Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med* 2002, 113 Suppl 1A:80S-84S.
- [289] Geerlings SE, Meiland R, van Lith EC, Brouwer EC, Gaastra W, Hoepelman AIM. Adherence of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in control subjects. *Diabetes Care* 2002, 25:1405–1409.
- [290] Schilling JD, Hultgren SJ. Recent advances into the pathogenesis of recurrent urinary tract infections: the bladder as a reservoir for uropathogenic *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2002, 19:457–460.
- [291] Mumtaz FH, Khan MA, Thompson CS, Morgan RJ, Mikhailidis DP. Nitric oxide in the lower urinary tract: physiological and pathological implications. *BJU Int* 2000, 85:567–578.

- [292] Birder LA, Nealen ML, Kiss S, de Groat WC, Caterina MJ, Wang E, et al. Beta-adrenoceptor agonists stimulate endothelial nitric oxide synthase in rat urinary bladder urothelial cells. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2002, 22:8063–8070.
- [293] Ho MH, Bhatia NN, Khorram O. Physiologic role of nitric oxide and nitric oxide synthase in female lower urinary tract. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004, 16:423–429.
- [294] Mamas MA, Reynard JM, Brading AF. Nitric oxide and the lower urinary tract: current concepts, future prospects. *Urology* 2003, 61:1079–1085.
- [295] Haab F. Discussion: nitric oxide and bladder overactivity. *Urology* 2000, 55:58–59.
- [296] Reitz A, Bretscher S, Knapp PA, Müntener M, Wefer B, Schurch B. The effect of nitric oxide on the resting tone and the contractile behaviour of the external urethral sphincter: a functional urodynamic study in healthy humans. *Eur Urol* 2004, 45:367–373.
- [297] Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001, 286:1195–1200.
- [298] Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Eberhardt MS, Flegal KM, Engelgau MM, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006, 29:1263–1268.
- [299] Nygaard I, Turvey C, Burns TL, Crischilles E, Wallace R. Urinary incontinence and depression in middle-aged United States women. *Obstet Gynecol* 2003, 101:149–156.
- [300] Thom DH, Haan MN, Van Den Eeden SK. Medically recognized urinary incontinence and risks of hospitalization, nursing home admission and mortality. *Age Ageing* 1997, 26:367–374.
- [301] Wilson L, Brown JS, Shin GP, Luc KO, Subak LL. Annual direct cost of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2001, 98:398–406.
- [302] Waetjen LE, Liao S, Johnson WO, Sampsel CM, Sternfield B, Harlow SD, et al. Factors associated with prevalent and incident urinary incontinence in a cohort of midlife women: a longitudinal analysis of data: study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2007, 165:309–318.
- [303] Jackson SL, Scholes D, Boyko EJ, Abraham L, Fihn SD. Urinary Incontinence and Diabetes in Postmenopausal Women. *Diabetes Care* 2005, 28:1730–1738.

- [304] Danforth KN, Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Stress, Urge and Mixed Urinary Incontinence. *J Urol* 2009, 181:193–197.
- [305] Sarma AV, Kanaya AM, Nyberg LM, Kusek JW, Vittinghoff E, Rutledge B, et al. Urinary incontinence among women with type 1 diabetes--how common is it? *J Urol* 2009, 181:1224–1230; discussion 1230.
- [306] Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972, 25:329–343.
- [307] World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. 2010.
- [308] Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am J Epidemiol* 2011, 173:676–682.
- [309] Sullivan GM, Artino AR. Analyzing and interpreting data from likert-type scales. *J Grad Med Educ* 2013, 5:541–542.
- [310] van de Vaart H, Falconer C, Quail D, Timlin L, Manning M, Tincello D, et al. Patient reported outcomes tools in an observational study of female stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2009:n/a-n/a.
- [311] Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Kay HE, Reynard J, Chapple C, et al. The ICS-‘BPH’ Study: the psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. *Br J Urol* 1996, 77:554–562.
- [312] Bing MH, Moller LA, Jennum P, Mortensen S, Lose G. Nocturia and associated morbidity in a Danish population of men and women aged 60-80 years. *BJU Int* 2008, 102:808–815.
- [313] Bing MH, Moller LA, Jennum P, Mortensen S, Skovgaard LT, Lose G. Prevalence and bother of nocturia, and causes of sleep interruption in a Danish population of men and women aged 60–80 years. *BJU Int* 2006, 98:599–604.
- [314] Barton B, Peat J. *Medical Statistics. A Guide to SPSS, Data Analysis and Critical Appraisal*. 2nd ed. Wiley Blackwell, 2014.
- [315] P. Vatcheva K, Lee M. *Multicollinearity in Regression Analyses Conducted in Epidemiologic Studies*. *Epidemiol Open Access* 2016, 06.

- [316] Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J J Med Assoc Malawi* 2012, 24:69–71.
- [317] Draper N, Smith H. *Applied Regression Analysis*. 3rd ed. Wiley, 1998.
- [318] World Medical Association (WMA). *Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects* 2013.
- [319] European Parliament and Council. *General Data Protection Regulation (GDPR) - Regulation (EU) 2016/679* 2016.
- [320] Polissar L, Dieha P. Regression Analysis in Health Services Research: The Use of Dummy Variables: *Med Care* 1982, 20:959–966.
- [321] Palk LE. Assessing and managing the acute complications of diabetes mellitus. *Nurs Stand* 2019, 34:59–66.
- [322] Loewen SL, Haas LB. Complications of diabetes: acute and chronic. *Nurse Pract Forum* 1991, 2:181–187.
- [323] Weiss JP. Nocturia: focus on etiology and consequences. *Rev Urol* 2012, 14:48–55.
- [324] Chang C-J, Pei D, Wu C-C, Palmer MH, Su C-C, Kuo S-F, et al. Correlates of Nocturia and Relationships of Nocturia With Sleep Quality and Glycemic Control in Women With Type 2 Diabetes: Correlates and Effects of Nocturia. *J Nurs Scholarsh* 2017, 49:400–410.
- [325] Hägglund D, Wadensten B. Fear of humiliation inhibits women’s care-seeking behaviour for long-term urinary incontinence. *Scand J Caring Sci* 2007, 21:305–312.
- [326] Elenskaia K, Haidvogel K, Heidinger C, Doerfler D, Umek W, Hanzal E. The greatest taboo: urinary incontinence as a source of shame and embarrassment. *Wien Klin Wochenschr* 2011, 123:607–610.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΑΔΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

ΑΔΑ: 624Σ469061-ΘΥ7

ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ ΤΗΣ 13ης ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ 10^{ης}-04-2019 ΤΟΥ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ" ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΑΝΑΡΤΗΤΕΟ ΣΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

ΘΕΜΑ Γ22: Υποβολή πρακτικού της 3ης τακτικής συνεδρίασης του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου στις 9-4-2019 σχετικά με το υπ' αριθμ. πρωτ. 5078/29-3-2019 έγγραφο της μόνιμης υπαλλήλου του Νοσοκομείου μας Τσίντσιου Δήμητρας, ΤΕ Νοσηλεύτριας, για χορήγηση άδειας εκπόνησης διπλωματικής ερευνητικής εργασίας με θέμα «Διερεύνηση της επίδρασης της ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη, στη λειτουργία της ουροδόκου κύστης των γυναικών»

Το Διοικητικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου αφού έλαβε υπόψη του:

1. την εισαγωγή προς συζήτηση του θέματος από την Πρόεδρα του Διοικητικού Συμβουλίου, σύμφωνα με το υπ. αρ. πρωτ. 183/9-4-2019 έγγραφο του Προέδρου του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου μας, το οποίο έχει ως εξής:

«Το Ε.Σ μετά από διαλογική συζήτηση ομόφωνα αποφάσισε και εισεργείται θετικά στο αίτημα της Τσίντσιου Δήμητρας δημοσίου υπάλληλος ΤΕ Μαιευτικής Νοσ/κής του ΓΝ «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ» με θέμα: Χορήγηση άδειας εκπόνησης διπλωματικής ερευνητικής εργασίας με θέμα «Διερεύνηση της επίδρασης της ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη, στη λειτουργία της ουροδόκου κύστης των γυναικών». Σύμφωνα με τις οδηγίες που να διασφαλίζουν τα προσωπικά δεδομένα σύμφωνα με τον γενικό Κανονισμό του Ευρωπαϊκού κοινοβουλίου (Ε.Ε 2016/679 και τον Ν.2472/1997άρθρα 4,5,6και10)και κατόπιν του εγγράφου της 4«ΥΠΕ με αρ.πρωτ.37446/50-2018 ότι:

1. Δεν παρεμποδίζεται η εύρυθμη λειτουργία του Νοσοκομείου
2. Το ερωτηματολόγιο των συμμετεχόντων θα είναι ανώνυμο»

2. τη διεξοδική συζήτηση μεταξύ των μελών,

ΟΜΟΦΩΝΑ ΑΠΟΦΑΣΙΖΕΙ

1. Την έγκριση της αίτησης της μόνιμης υπαλλήλου του Νοσοκομείου μας Τσίντσιου Δήμητρας, ΤΕ Νοσηλεύτριας, για χορήγηση άδειας εκπόνησης διπλωματικής ερευνητικής εργασίας με θέμα «Διερεύνηση της επίδρασης της ρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη, στη λειτουργία της ουροδόκου κύστης των γυναικών» για την απόκτηση του μεταπτυχιακού τίτλου «Φροντίδα στο Σακχαρώδη Διαβήτη» της σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του Α.Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης, με τους κάτωθι όρους:

- Να υποβληθεί ρητή δήλωση της αιτούσας ότι δεν θα παρεμποδιστεί η εύρυθμη λειτουργία του Νοσοκομείου
- Θα τηρηθούν όλες οι βασικές αρχές ηθικής και δεοντολογίας
- Θα διασφαλιστεί το απόρρητο των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων
- Θα κατατεθούν αποτελέσματα και συμπεράσματα στο Νοσοκομείο, μετά την ολοκλήρωση της εργασίας
- Θα διατηρηθεί η ανωνυμία των συμμετεχόντων

2. Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων, αφού προηγηθεί στατιστική ανάλυση και επεξεργασία θα γίνει με τέτοιο τρόπο και μορφή ώστε να μη υπάρχει πιθανότητα ταυτοποίησης και αναγνώρισης των ατόμων που θα συμμετέχουν στην έρευνα
3. Επικυρώνει άμεσα την απόφασή του.

Η Πρόεδρος	ΣΕΡΙΔΗΣ ΠΕΤΡΟΣ ΔΗΜΚΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΝΑΤΑ ΜΑΡΙΑ ΙΩΑΝΝΟΥ ΠΟΛΥΜΝΙΑ	ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΜΕΛΟΣ ΜΕΛΟΣ ΜΕΛΟΣ
ΠΑΤΕΡΝΑ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ	ΒΑΛΑΡΟΥΤΣΟΥ - ΚΩΛΕΤΗ ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΚΡΟΚΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	ΑΙΡΕΤΟ ΜΕΛΟΣ ΑΙΡΕΤΟ ΜΕΛΟΣ

Ακριβές απόσπασμα
η Γραμματέας του Δ.Σ.

ΚΑΤΣΑΝΑ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΑ. «Ερωτηματολόγιο ICIQ-UI-SF»

ICIQ-UI Short Form (Greek)

ημέρα / μήνας / έτος

Πολλοί άνθρωποι κάποιες φορές χάνουν ούρα. Προσπαθούμε να δούμε πόσο χάνουν ούρα και πόσο τους ενοχλεί αυτό. Σας παρακαλούμε να μας απαντήσετε τις παρακάτω ερωτήσεις με βάση το πώς ήσασταν τις ΤΕΛΕΥΤΑΙΕΣ ΤΕΣΣΕΡΙΣ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ.

1. Γράψτε την ημερομηνία γέννησης σας:

2. Είστε:

Γυναίκα Άνδρας

3. Πόσο συχνά χάνετε ούρα; (σημειώστε ένα κουτάκι)

Ποτέ	<input type="checkbox"/>	0
Συνήθως μία φορά την εβδομάδα ή πιο αραιά	<input type="checkbox"/>	1
Δυο μέχρι τρεις φορές την εβδομάδα	<input type="checkbox"/>	2
Συνήθως μία φορά την ημέρα	<input type="checkbox"/>	3
Πολλές φορές την ημέρα	<input type="checkbox"/>	4
Συνέχεια	<input type="checkbox"/>	5

4. Θα θέλαμε να γνωρίζαμε πόσα ούρα πιστεύετε ότι χάνετε. Πόσα ούρα χάνετε συνήθως; (ανεξάρτητα αν χρησιμοποιείται κάποια μορφή προστασίας ή όχι) (σημειώστε ένα κουτάκι)

Καθόλου	<input type="checkbox"/>	0
Μικρή ποσότητα	<input type="checkbox"/>	2
Μέτρια ποσότητα	<input type="checkbox"/>	4
Μεγάλη ποσότητα	<input type="checkbox"/>	6

5. Σε ποιο βαθμό επηρεάζει η ακράτεια την καθημερινή σας ζωή;

Βαλτέ σε κύκλο ένα αριθμό από το 0 (δεν επηρεάζει) καθόλου μέχρι το 10 (επηρεάζει πάρα πολύ)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Δεν επηρεάζει καθόλου Επηρεάζει πολύ

ICIQ score: sum scores 3+4+5

6 Πότε χάνετε ούρα; (σημειώστε τα ανάλογα κουτάκια)

ποτέ- δεν χάνετε ούρα	<input type="checkbox"/>
χάνετε ούρα πριν προλάβετε να πάτε στην τουαλέτα	<input type="checkbox"/>
χάνετε ούρα με τον βήχα ή το φτάρνισμα	<input type="checkbox"/>
χάνετε ούρα στον ύπνο	<input type="checkbox"/>
χάνετε ούρα κατά τη καθημερινή δραστηριότητα ή όταν γυμνάζεστε	<input type="checkbox"/>
χάνετε ούρα αφού ουρήσετε κανονικά και έχετε ντυθεί	<input type="checkbox"/>
χάνετε ούρα χωρίς φανερό αίτια	<input type="checkbox"/>
χάνετε ούρα συνεχώς	<input type="checkbox"/>

Σας ευχαριστούμε που απαντήσατε τις ερωτήσεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Αρχικός αριθμός

ICIQ-OAB (Greek) 11/05
ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟ

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

ημέρα μήνας έτος

Σημερινή ημερομηνία

Υπερδραστήρια ουροδόχος κύστη

Πολλοί άνθρωποι παρουσιάζουν ουρητικά συμπτώματα κάποιες φορές. Προσπαθούμε να μάθουμε πόσοι άνθρωποι παρουσιάζουν ουρητικά συμπτώματα και πόσο τους ενοχλούν. Θα εκτιμούσαμε πολύ τις απαντήσεις σας στις παρακάτω ερωτήσεις. Παρακαλούμε να λάβετε υπ' όψη σας πώς νιώθατε, κατά μέσο όρο, στη διάρκεια των ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΩΝ ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ.

1. Παρακαλούμε γράψτε την ημερομηνία γέννησής σας:
ΗΜΕΡΑ ΜΗΝΑΣ ΕΤΟΣ

2. Φύλο (σημειώστε ένα) : Γυναίκα Άνδρας

3α. Πόσες φορές ουρείτε κάθε μέρα;	1 έως 6 φορές <input type="checkbox"/>	0
	7 έως 8 φορές <input type="checkbox"/>	1
	9 έως 10 φορές <input type="checkbox"/>	2
	11 έως 12 φορές <input type="checkbox"/>	3
	13 ή περισσότερες φορές <input type="checkbox"/>	4
3β. Πόσο σας ενοχλεί αυτό; <i>Παρακαλούμε, βάλτε σε κύκλο έναν αριθμό από το 0 (καθόλου), έως το 10 (σε μεγάλο βαθμό)</i>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 καθόλου σε μεγάλο βαθμό	

4α. Κατά τη διάρκεια της νύχτας, πόσες φορές χρειάζεται να ουρήσετε, κατά μέσο όρο;	ποτέ <input type="checkbox"/>	0
	μία φορά <input type="checkbox"/>	1
	δύο φορές <input type="checkbox"/>	2
	τρεις φορές <input type="checkbox"/>	3
	τέσσερις φορές ή περισσότερες <input type="checkbox"/>	4
4β. Πόσο σας ενοχλεί αυτό; <i>Παρακαλούμε, βάλτε σε κύκλο έναν αριθμό από το 0 (καθόλου), έως το 10 (σε μεγάλο βαθμό).</i>	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 καθόλου σε μεγάλο βαθμό	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β. «Ερωτηματολόγιο ICIQ-OAB»

ICIQ-OAB (Greek) 11/05

5α. Χρειάζεται να πάτε πολύ γρήγορα στην τουαλέτα για να ουρήσετε;	ποτέ <input type="checkbox"/>	0
	σπάνια <input type="checkbox"/>	1
	κάποιες φορές <input type="checkbox"/>	2
	τις περισσότερες φορές <input type="checkbox"/>	3
	πάντα <input type="checkbox"/>	4
5β. Πόσο σας ενοχλεί αυτό; <i>Παρακαλούμε, βάλτε σε κύκλο έναν αριθμό από το 0 (καθόλου), έως το 10 (σε μεγάλο βαθμό).</i>		
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	καθόλου	σε μεγάλο βαθμό

6α. Έχετε διαρροή ούρων πριν καταφέρετε να φτάσετε στην τουαλέτα;	ποτέ <input type="checkbox"/>	0
	σπάνια <input type="checkbox"/>	1
	κάποιες φορές <input type="checkbox"/>	2
	τις περισσότερες φορές <input type="checkbox"/>	3
	πάντα <input type="checkbox"/>	4
6β. Πόσο σας ενοχλεί αυτό; <i>Παρακαλούμε, βάλτε σε κύκλο έναν αριθμό από το 0 (καθόλου), έως το 10 (σε μεγάλο βαθμό).</i>		
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	καθόλου	σε μεγάλο βαθμό

© ICSmale/BFLUTS

Σας ευχαριστούμε πολύ για τις απαντήσεις σας σ' αυτές τις ερωτήσεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ. «Ερωτηματολόγιο NNES-Q»

Nocturia, Nocturnal Enuresis and Sleep-interruption Questionnaire - NNES-Q

Νυκτουρία και διαταραχές ύπνου

Θα ήμασταν ευγνώμονες αν θα μπορούσατε να απαντήσετε τις παρακάτω ερωτήσεις, αναλογιζόμενοι πώς ήσασταν τις **τελευταίες 4 εβδομάδες**.

1. Κατά τη διάρκεια της νύχτας, ο ύπνος σας διακόπτεται **επειδή** (σημειώστε ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα)

- ο ύπνος μου δε διακόπτεται
- έχετε να καπνίσετε
- νιώθετε την ανάγκη να ουρήσετε
- διψάτε
- έχετε ανησυχίες
- κρυώνετε ή ζεσταίνεστε
- ακούτε θορύβους (πχ. από σύντροφο / σύζυγο / παιδιά)
- έχετε βραχεί λόγω ακράτειας
- πονάτε
- άλλος λόγος

2. Πόσο σας ενοχλεί αυτό;

Παρακαλώ σημειώστε μεταξύ 0 (δε με ενοχλεί καθόλου) και 10 (με ενοχλεί πάρα πολύ).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Δε με ενοχλεί καθόλου

Με ενοχλεί πάρα πολύ

3. Πόσες φορές συνήθως πρέπει να ουρήσετε τη νύχτα; (Σημειώστε ένα από τα ακόλουθα.)

- ποτέ/σπάνια
- μία φορά
- δύο φορές
- τρεις φορές
- τέσσερις φορές ή περισσότερο

4. Πόσο σας ενοχλεί;

Παρακαλώ σημειώστε μεταξύ 0 (δε με ενοχλεί καθόλου) και 10 (με ενοχλεί πάρα πολύ).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Δε με ενοχλεί καθόλου

Με ενοχλεί πάρα πολύ

5. Έχετε συζητήσει ποτέ το πρόβλημα αυτό με το γιατρό σας; (Σημειώστε ένα από τα ακόλουθα.)

ναι

όχι

6. Έχετε χάσει ποτέ ούρα (να έχετε ακράτεια ούρων) κατά τη διάρκεια του ύπνου; (Σημειώστε ένα από τα ακόλουθα.)

ποτέ

ναι, μία φορά τη βδομάδα ή λιγότερο

ναι, 2-3 φορές τη βδομάδα

ναι, 4-6 φορές τη βδομάδα

κάθε βράδυ

7. Πόσο σας ενοχλεί;

Παρακαλώ σημειώστε μεταξύ 0 (δε με ενοχλεί καθόλου) και 10 (με ενοχλεί πάρα πολύ).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Δε με ενοχλεί καθόλου

Με ενοχλεί πάρα πολύ

8. Έχετε χρησιμοποιήσει ποτέ πάνες ακράτειας τη νύχτα λόγω ακράτειας ούρων; (Σημειώστε ένα από τα ακόλουθα.)

όχι

ναι, μερικές φορές

ναι, τις περισσότερες φορές

ναί, συνεχώς

9. Πόσο συχνά αλλάζετε τα ρούχα με τα οποία κοιμάστε λόγω ακράτειας ούρων; (Σημειώστε ένα από τα ακόλουθα.)

ποτέ

μία φορά τη βδομάδα ή λιγότερο

2-3 φορές τη βδομάδα

4-6 φορές τη βδομάδα

κάθε βράδυ

10. Για πόσο διάστημα έχετε ακράτεια ούρων το βράδυ; (Σημειώστε ένα από τα ακόλουθα.)

ποτέ

λιγότερο από 1 έτος

1 – 5 έτη

περισσότερο από 5 έτη

από την παιδική ηλικία

11. Έχετε πέσει ποτέ καθώς πηγαίνετε στην τουαλέτα τη νύχτα; (Σημειώστε ένα από τα ακόλουθα.)

ποτέ

κάποιες φορές

συχνά

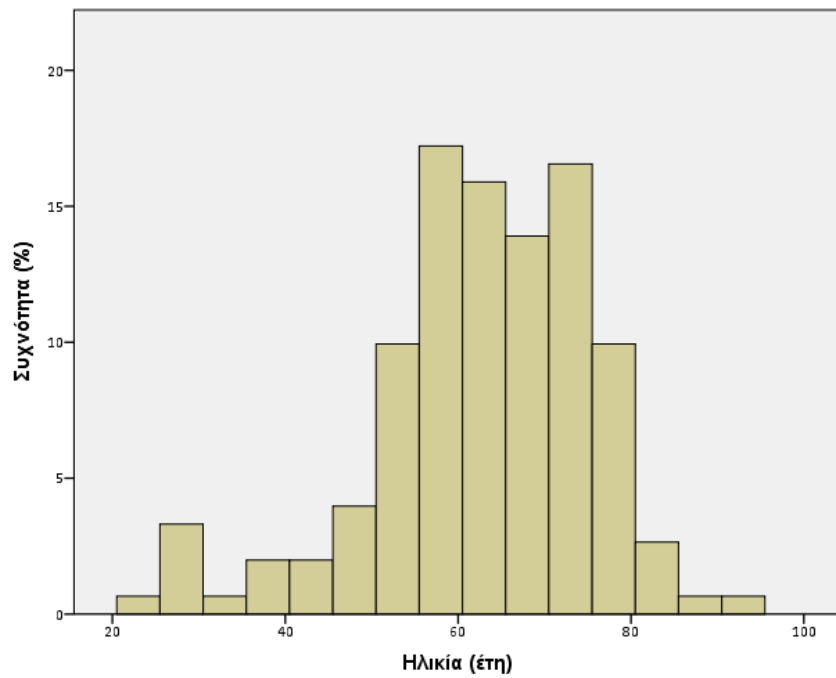
πάντα

12. Λαμβάνετε αγωγή για τη νυκτουρία; (Σημειώστε ένα από τα ακόλουθα.)

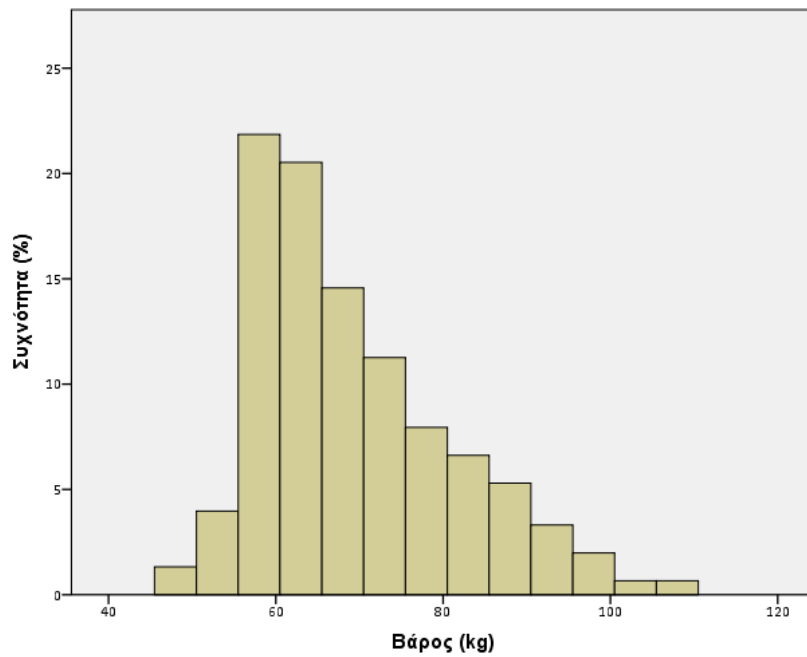
ναί

όχι

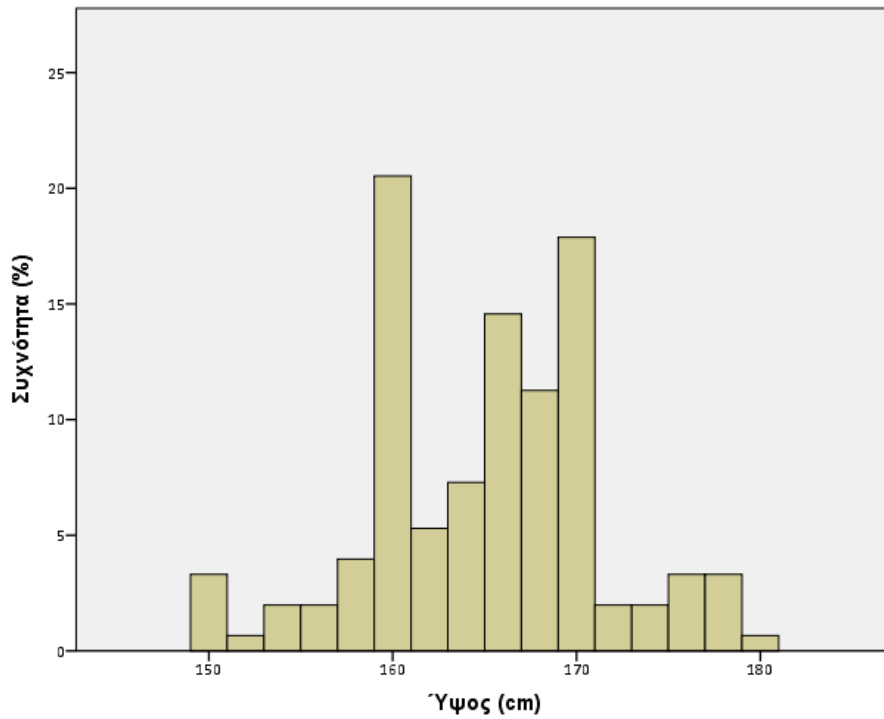
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ. «Γραφήματα»



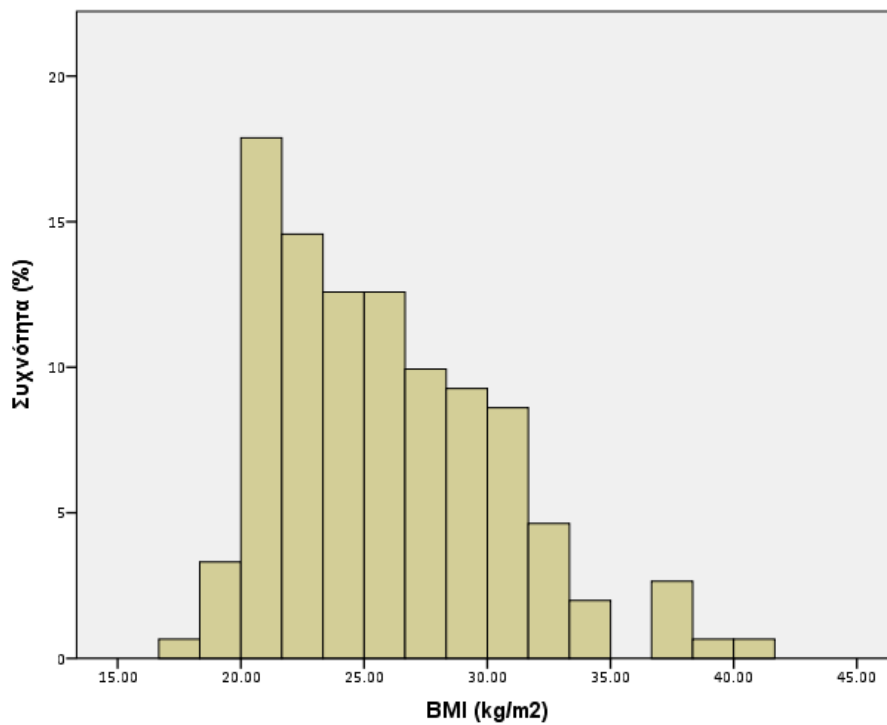
Γράφημα 1. «Κατανομή ηλικιών για το σύνολο του δείγματος.»



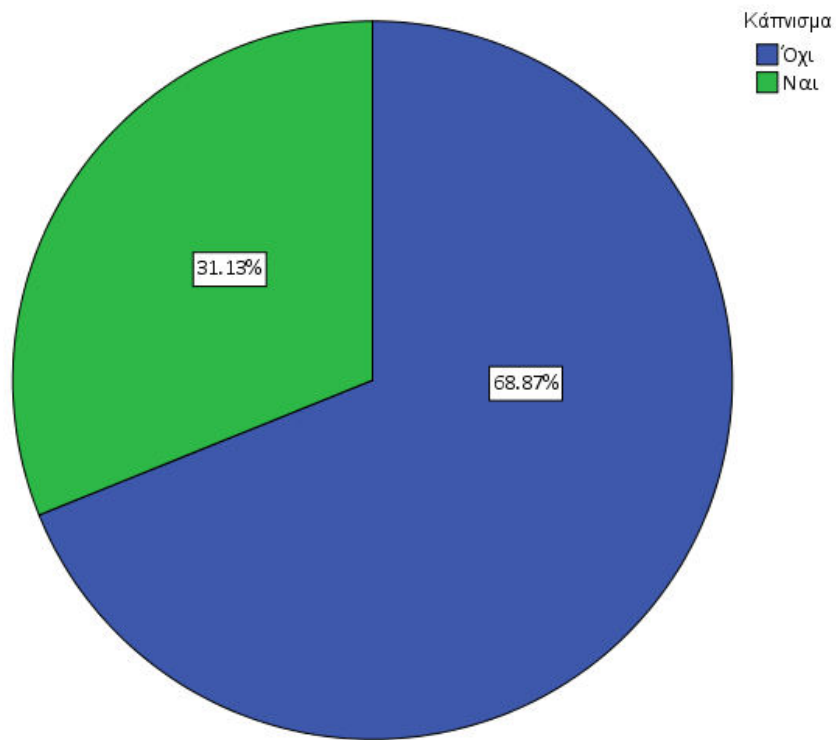
Γράφημα 2. «Κατανομή βάρους για το σύνολο του δείγματος.»



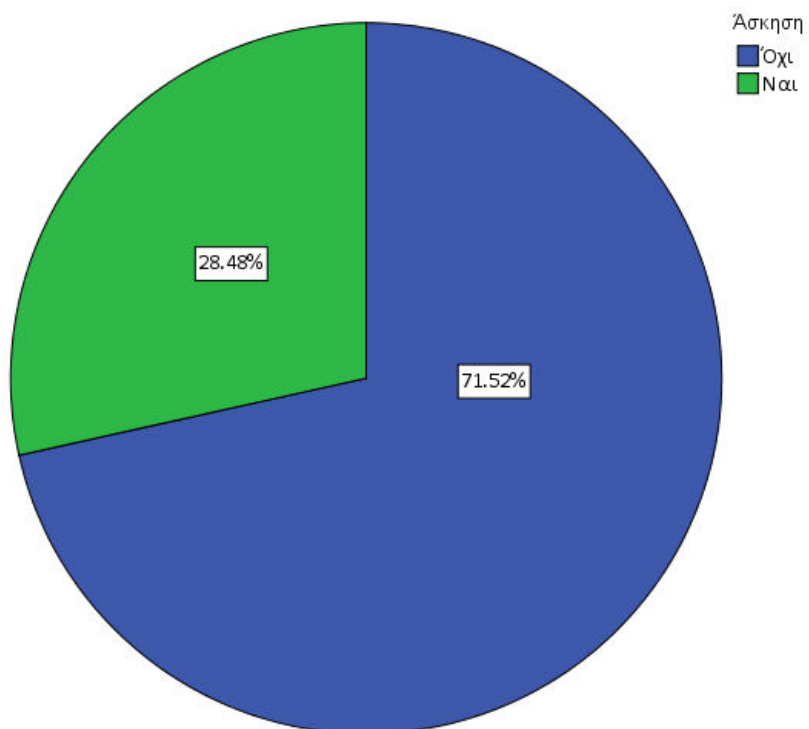
Γράφημα 3. «Κατανομή ύψους για το σύνολο του δείγματος.»



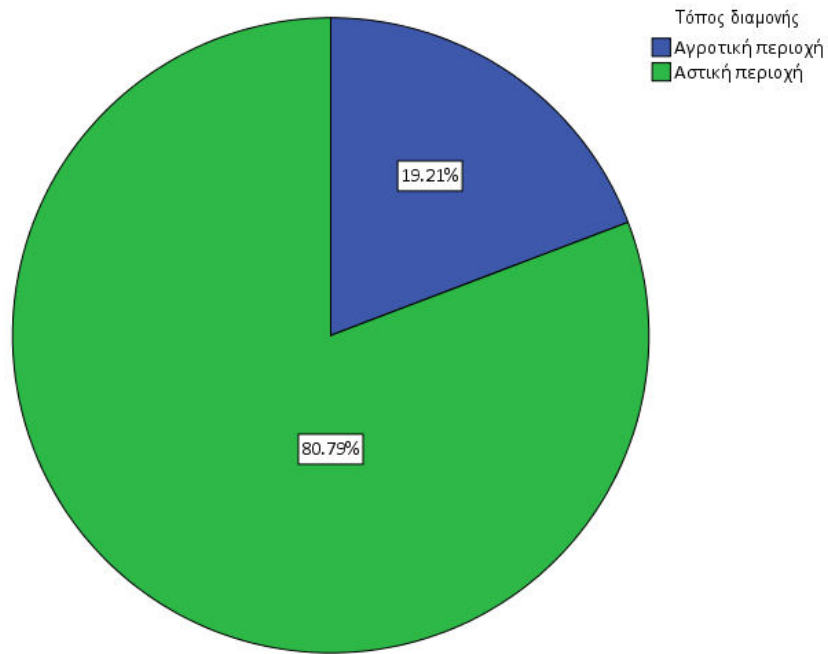
Γράφημα 4. «Κατανομή ΒΜΙ για το σύνολο του δείγματος.»



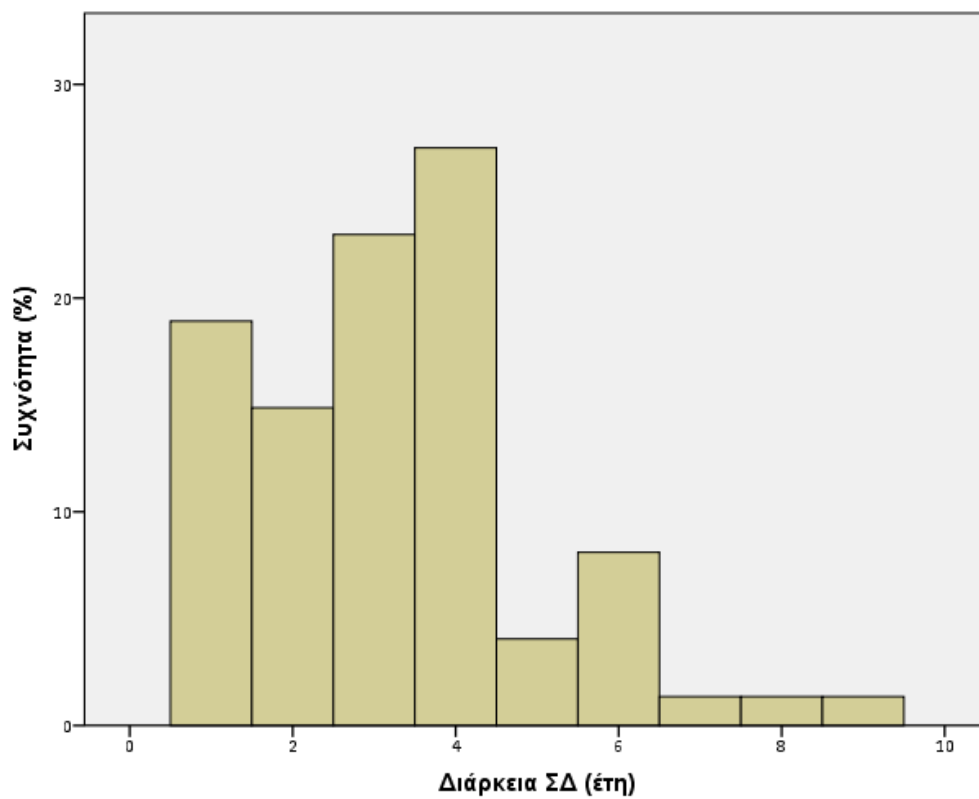
Γράφημα 5. «Κατανομή καπνιστών για το σύνολο του δείγματος.»



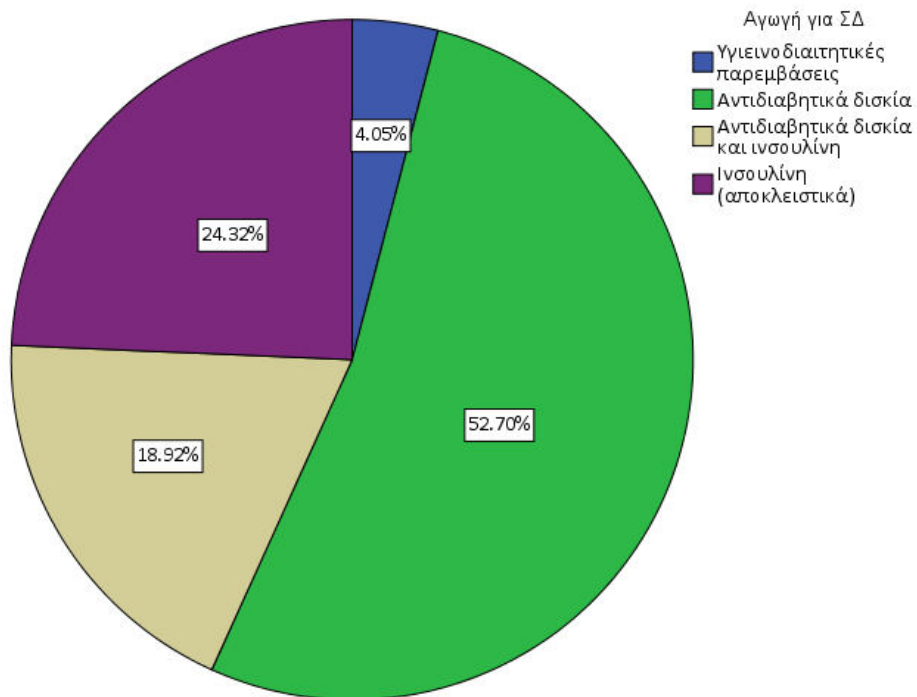
Γράφημα 6. «Κατανομή άσκησης για το σύνολο του δείγματος.»



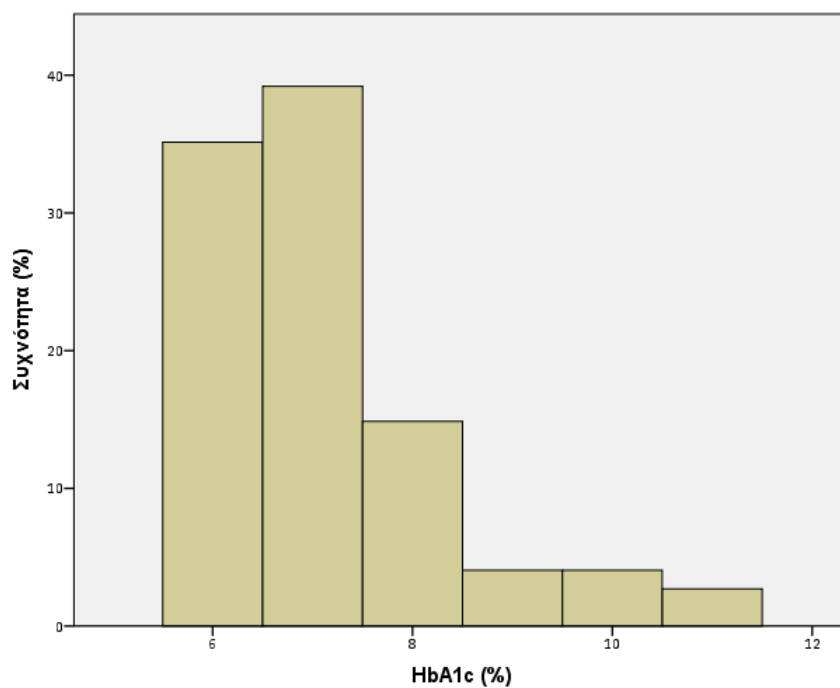
Γράφημα 7. «Κατανομή τόπου διαμονής για το σύνολο του δείγματος.»



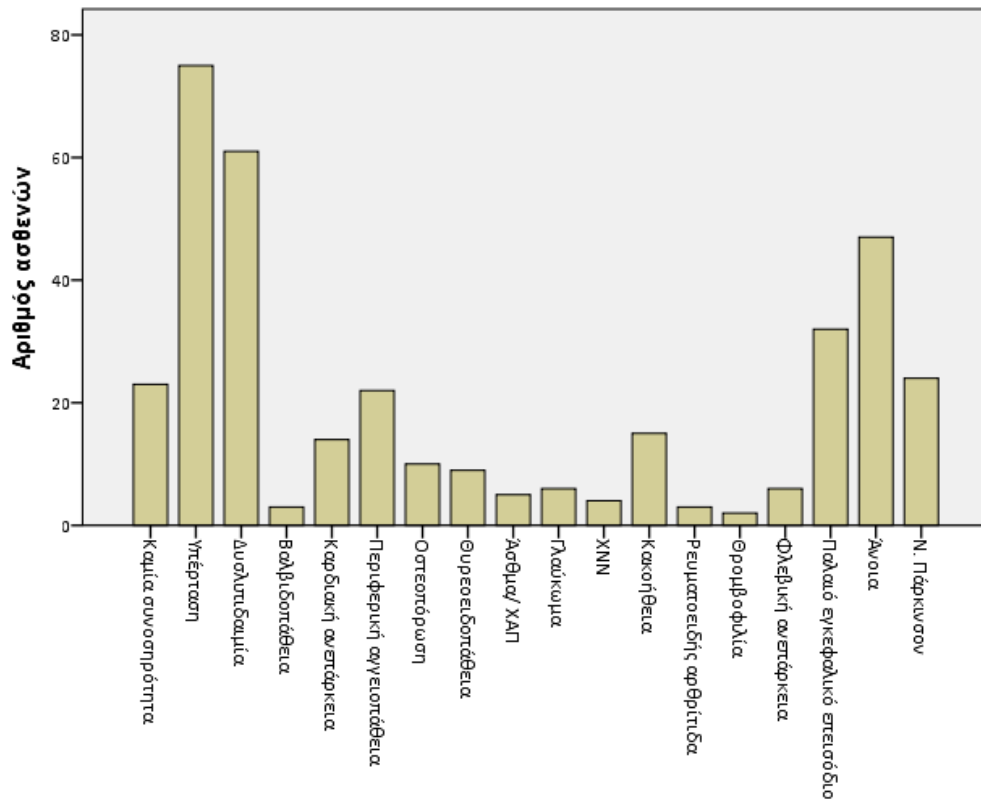
Γράφημα 8. «Κατανομή διάρκειας ΣΔ για τους ασθενείς των Ομάδων I και II.»



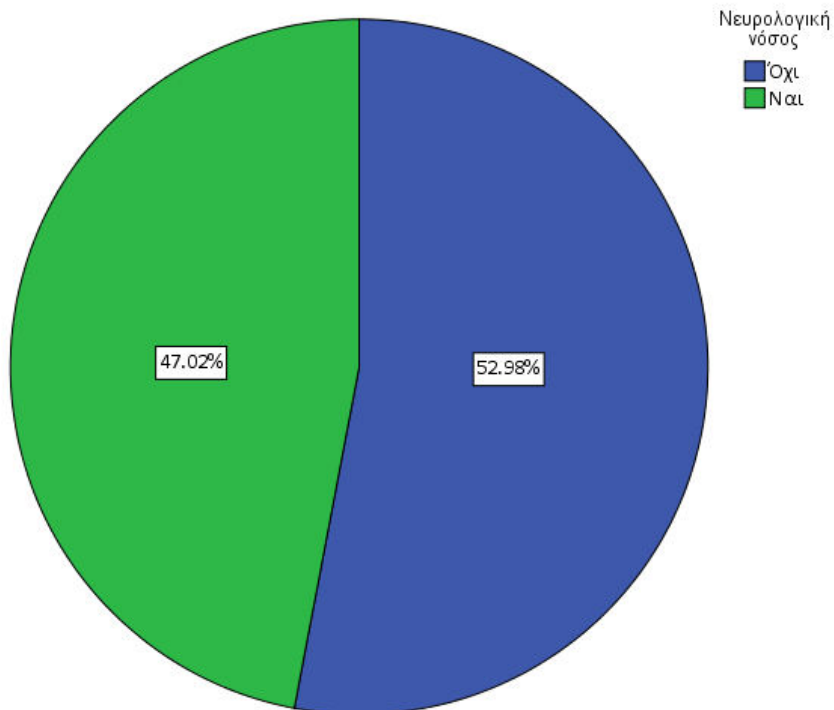
Γράφημα 9. «Κατανομή αγωγής για ΣΔ για τους ασθενείς των Ομάδων I και II.»



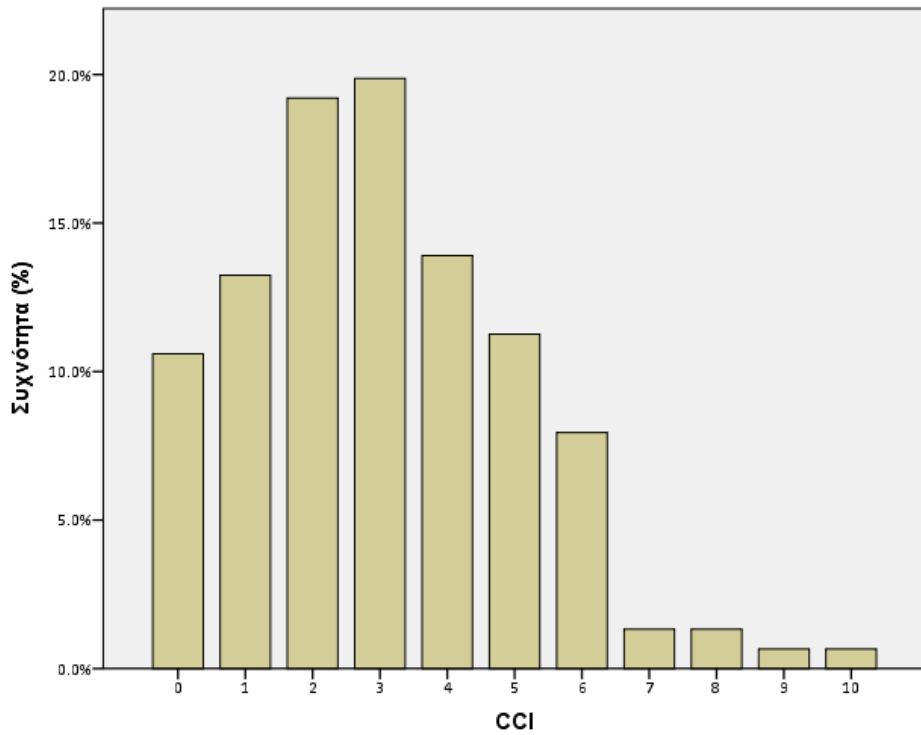
Γράφημα 10. «Κατανομή τιμών HbA1c για τους ασθενείς των Ομάδων I και II.»



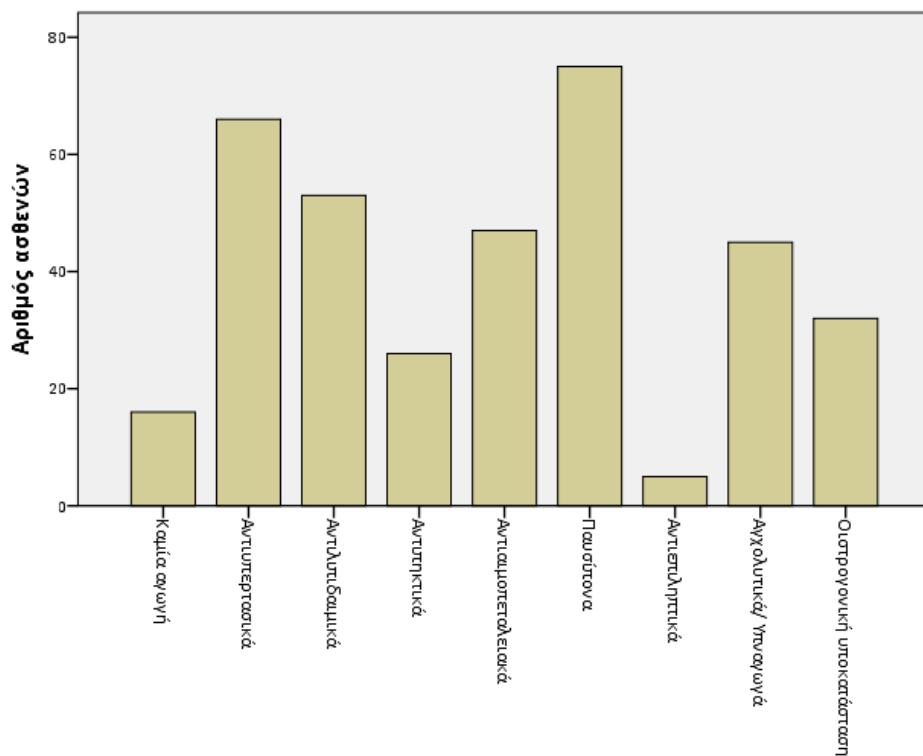
Γράφημα 11. «Κατανομή συννοσηροτήτων για το σύνολο του δείγματος.»



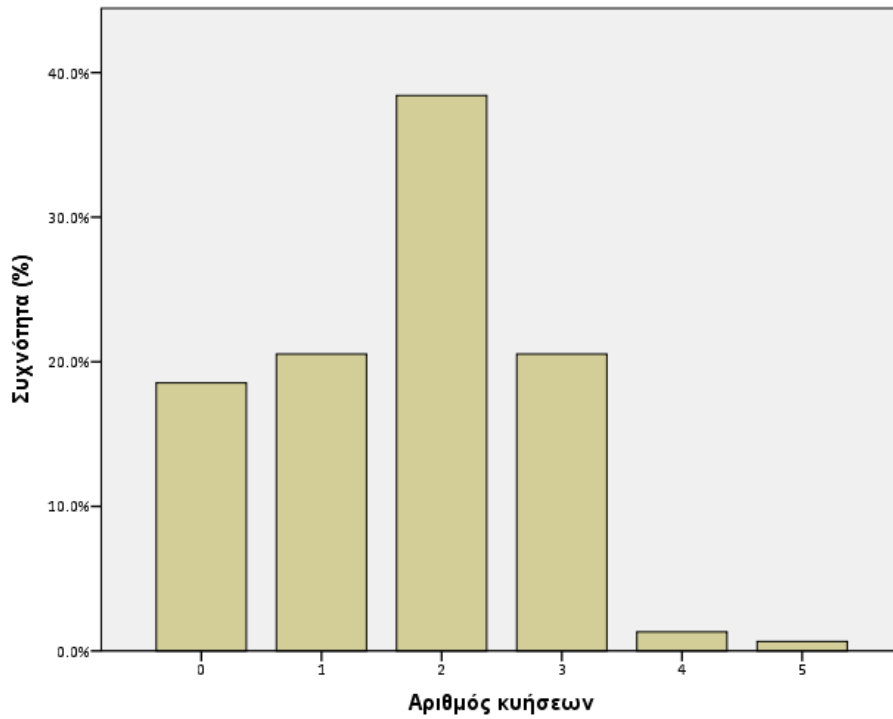
Γράφημα 12. «Κατανομή νευρολογικών παθήσεων για το σύνολο του δείγματος.»



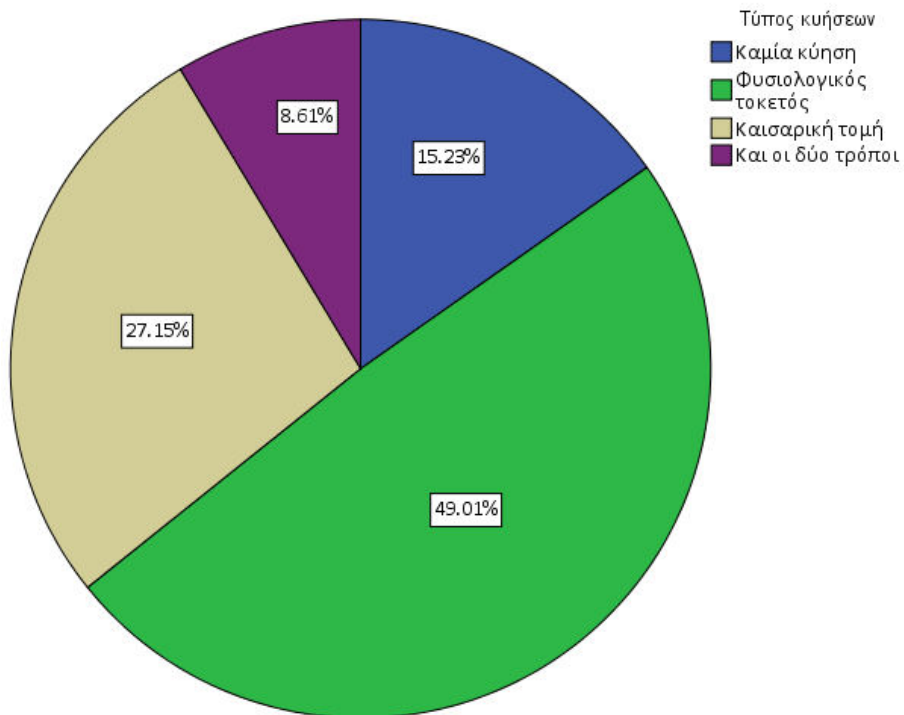
Γράφημα 13. «Κατανομή CCI για το σύνολο του δείγματος.»



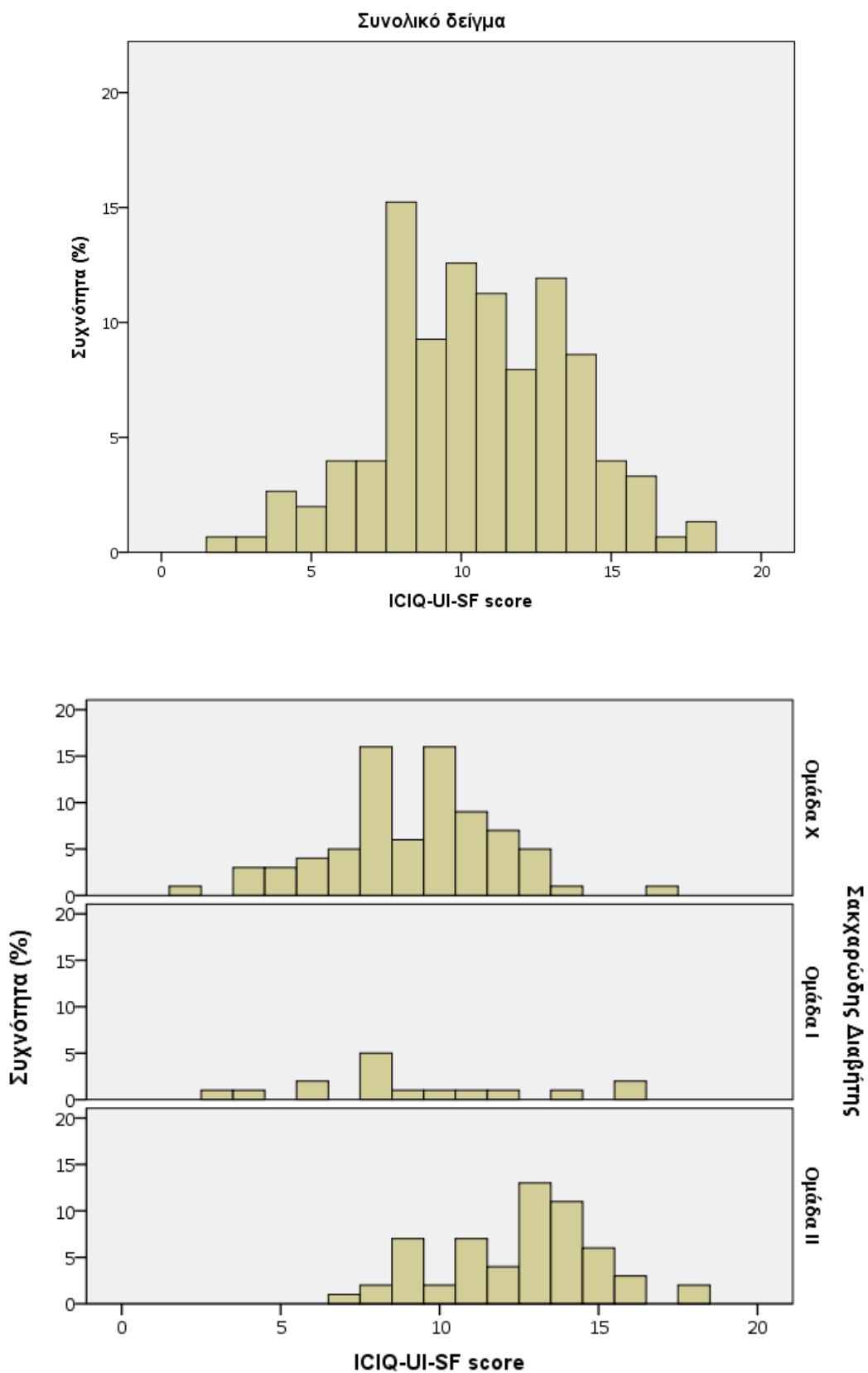
Γράφημα 14. «Κατανομή λοιπής θεραπευτικής αγωγής για το σύνολο του δείγματος.»



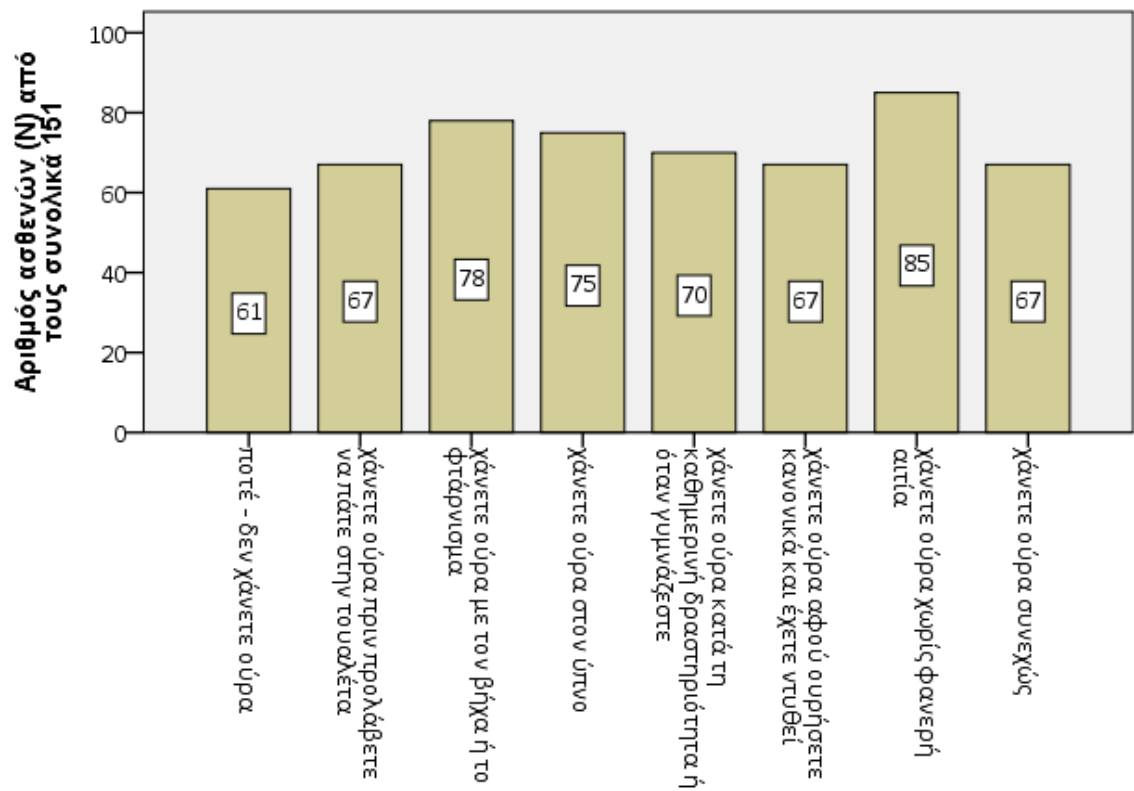
Γράφημα 15. «Κατανομή αριθμού κηήσεων για το σύνολο του δείγματος.»



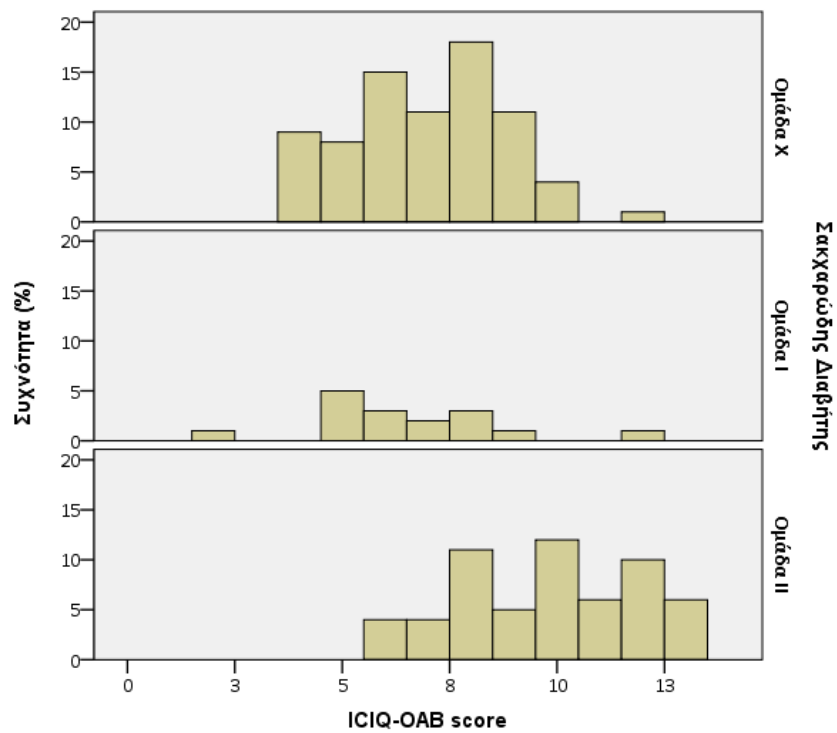
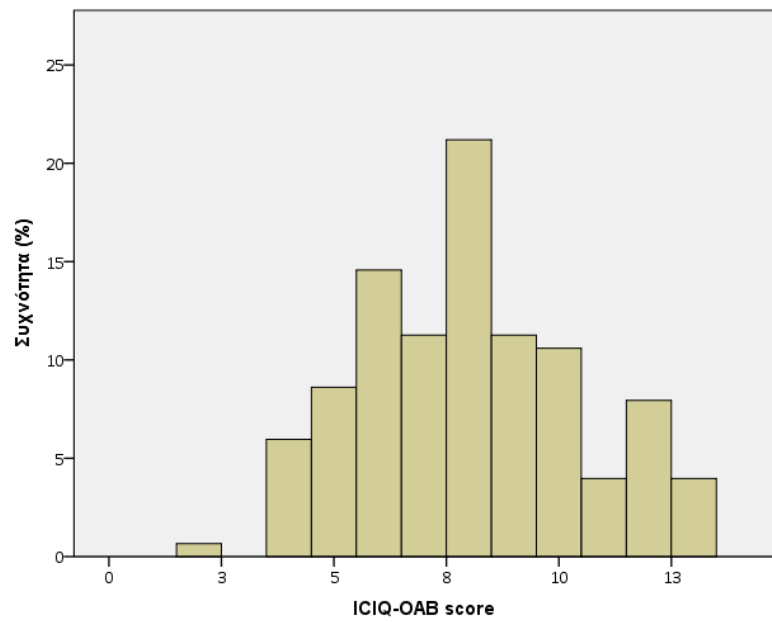
Γράφημα 16. «Κατανομή τύπου κηήσεων για το σύνολο του δείγματος.»



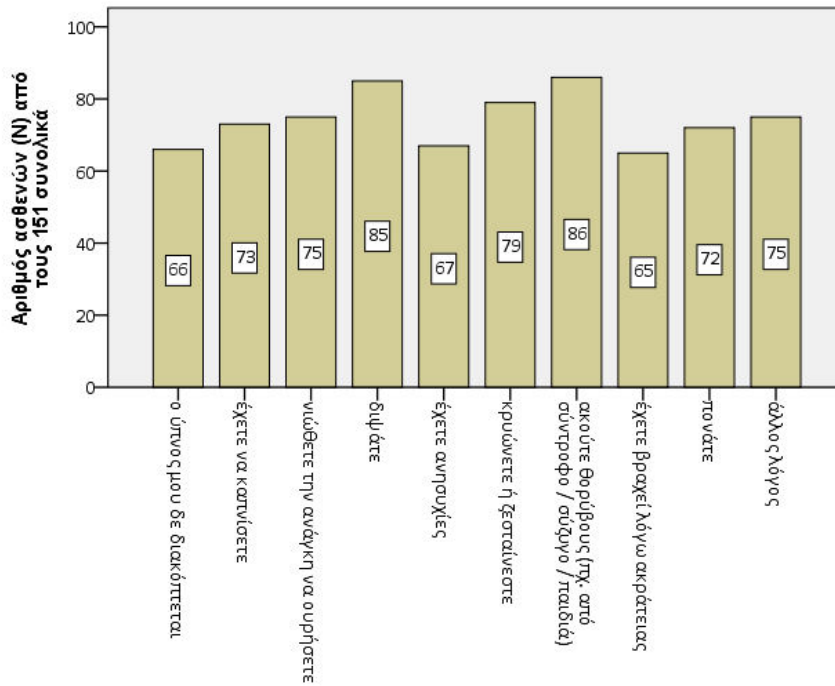
Γράφημα 17. «Ιστογράμματα (histograms) κατανομής συνολικού σκορ του ICIQ-UI-SF, στο συνολικό δείγμα, καθώς και στις επί μέρους Ομάδες X, I και II.»



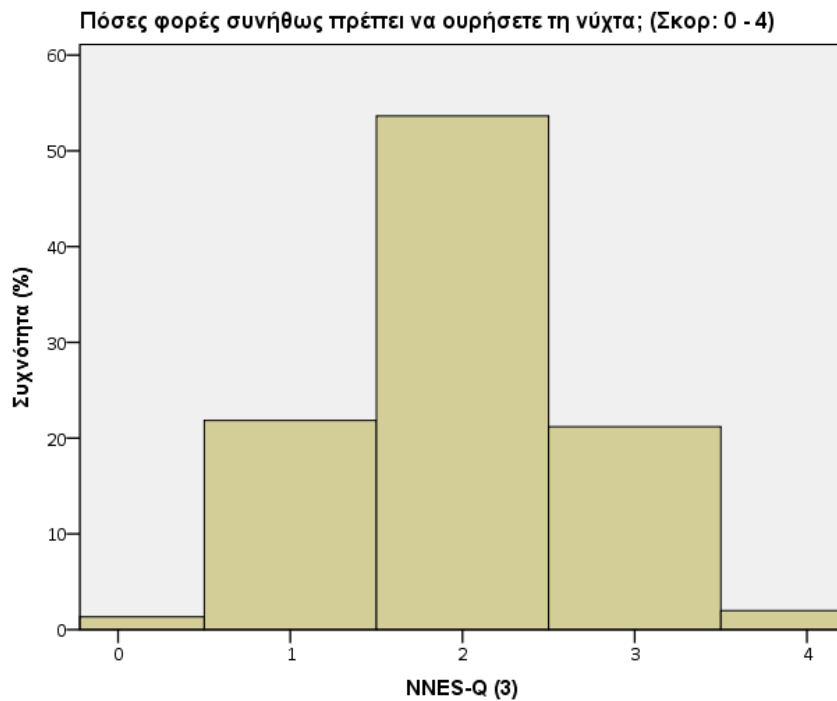
Γράφημα 18. «Συχνότητα περιστάσεων κατά τις οποίες επισυμβαίνει ακράτεια ούρων, για ολόκληρο το δείγμα.»



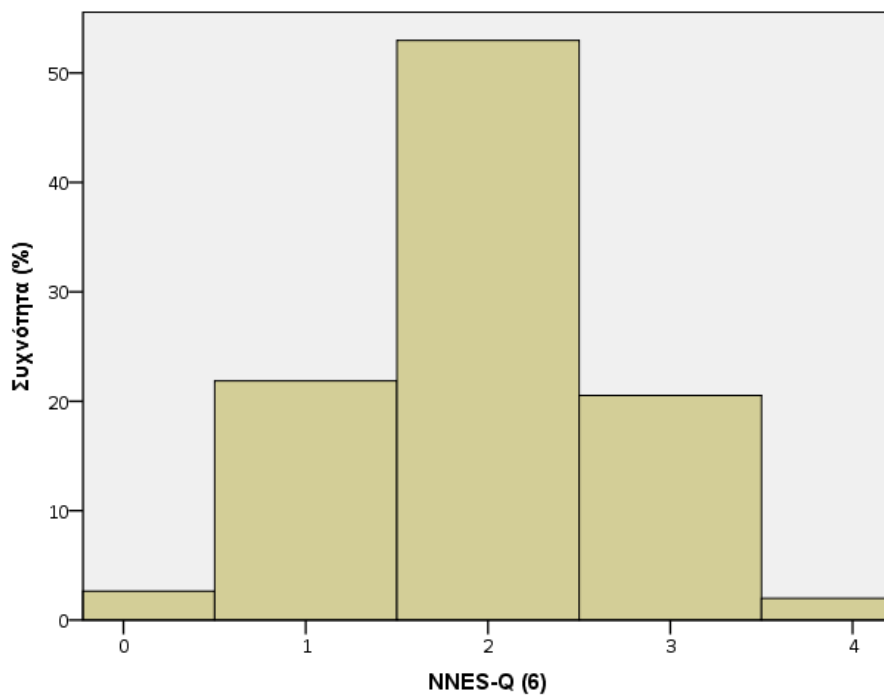
Γράφημα 19. «Ιστογράμματα (histograms) κατανομής συνολικού σκορ του ICIQ-OAB, στο συνολικό δείγμα, καθώς και στις επί μέρους Ομάδες X, I και II.»



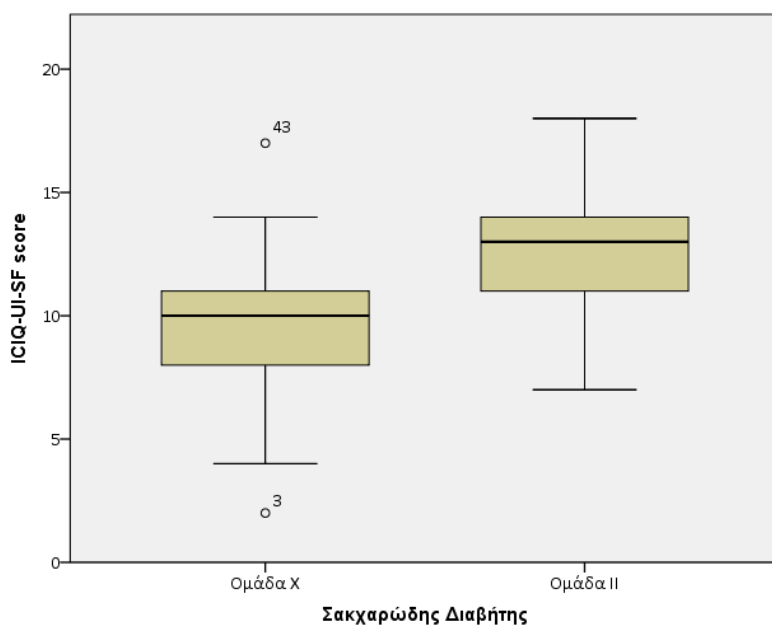
Γράφημα 20. «Συχνότητα αιτιών για τις οποίες διακόπτεται ο βραδυνός ύπνος.»



Γράφημα 21. «Ιστογράμματα (histogram) κατανομής του σκορ της ερώτησης (3) του NNES-Q, που αφορά στη νυκτουρία, για το συνολικό δείγμα.»

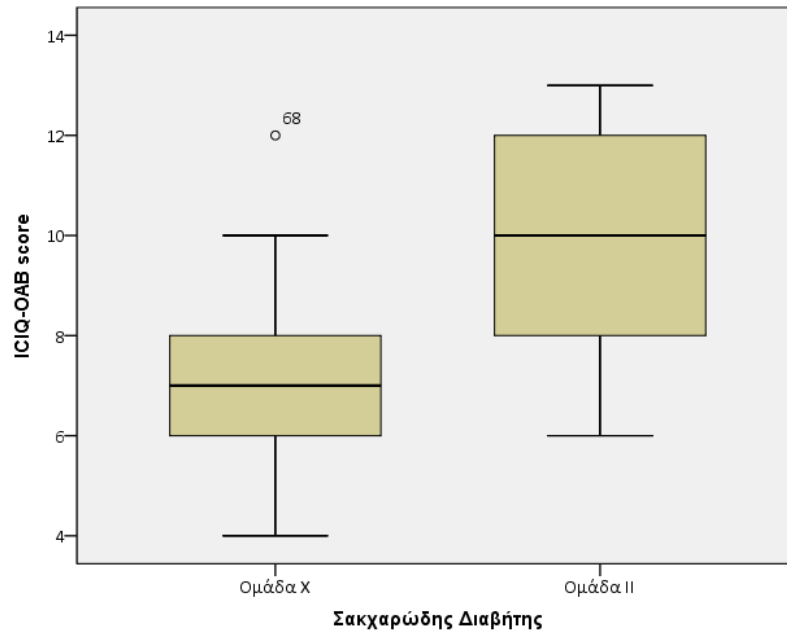


Γράφημα 22. «Ιστογράμματα (histogram) κατανομής του σκορ της ερώτησης (6) του NNES-Q, που αφορά στη νυκτερινή ενούρηση, για το συνολικό δείγμα.»



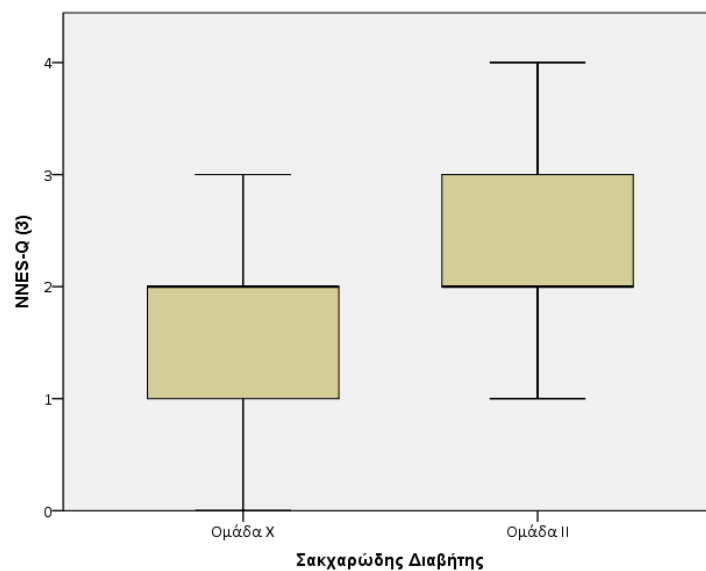
Γράφημα 23. «Θηκογράμματα (boxplots) του συνολικού σκορ ICIQ-UI-SF (εύρος 0-21), για τις Ομάδες X και II.»

Τα όρια του ορθογώνιου (άνω και κάτω πλευρές) επεικονίζουν το 25^ο και 75^ο εκατοστημόριο, αντίστοιχα. Η γραμμή που διασχίζει το ορθογώνιο αναπαριστά τη διάμεσο.



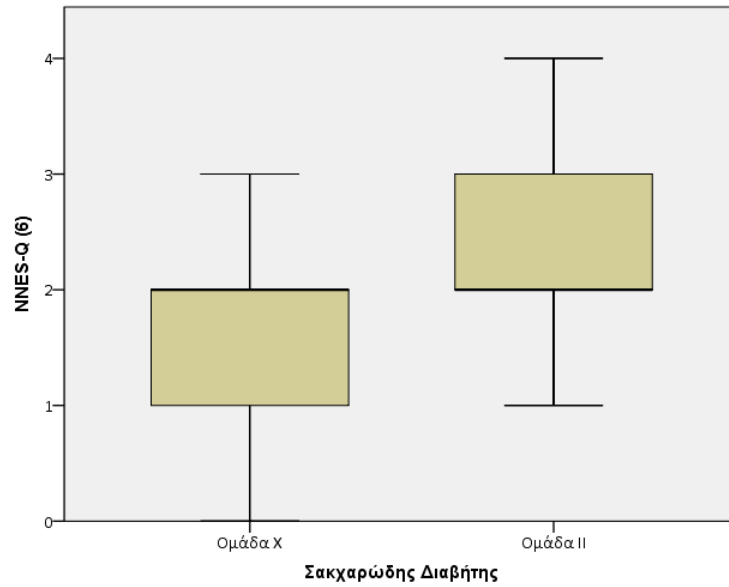
Γράφημα 24. «Θηκογράμματα (boxplots) του συνολικού σκορ ICIQ-OAB (εύρος 0-16), για τις Ομάδες X και II.»

Τα όρια του ορθογώνιου (άνω και κάτω πλευρές) επεικονίζουν το 25^ο και 75^ο εκατοστημόριο, αντίστοιχα. Η γραμμή που διασχίζει το ορθογώνιο αναπαριστά τη διάμεσο.



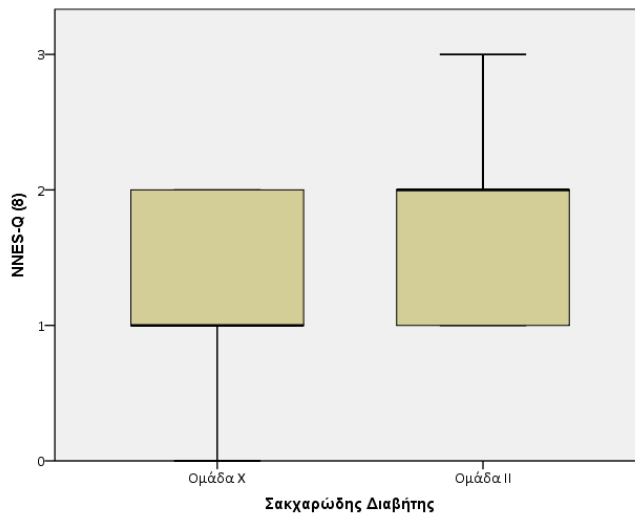
Γράφημα 25. «Θηκογράμματα (boxplots) του σκορ της ερώτησης (3) από NNES-Q (εύρος 0-4), για τις Ομάδες X και II.»

Τα όρια του ορθογώνιου (άνω και κάτω πλευρές) επεικονίζουν το 25^ο και 75^ο εκατοστημόριο, αντίστοιχα. Η γραμμή που διασχίζει το ορθογώνιο αναπαριστά τη διάμεσο.



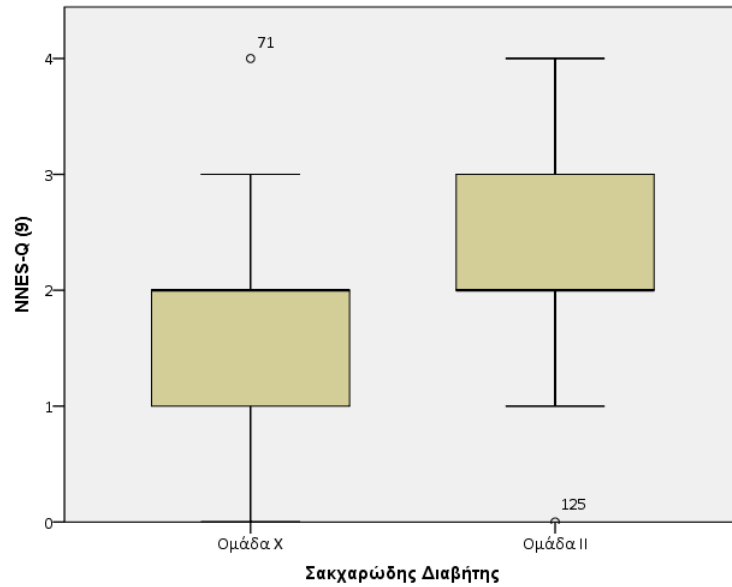
Γράφημα 26. «Θηκογράμματα (boxplots) του σκορ της ερώτησης (6) από NNES-Q (εύρος 0-4), για τις Ομάδες X και II.»

Τα όρια του ορθογώνιου (άνω και κάτω πλευρές) επεικονίζουν το 25^ο και 75^ο εκατοστημόριο, αντίστοιχα. Η γραμμή που διασχίζει το ορθογώνιο αναπαριστά τη διάμεσο.



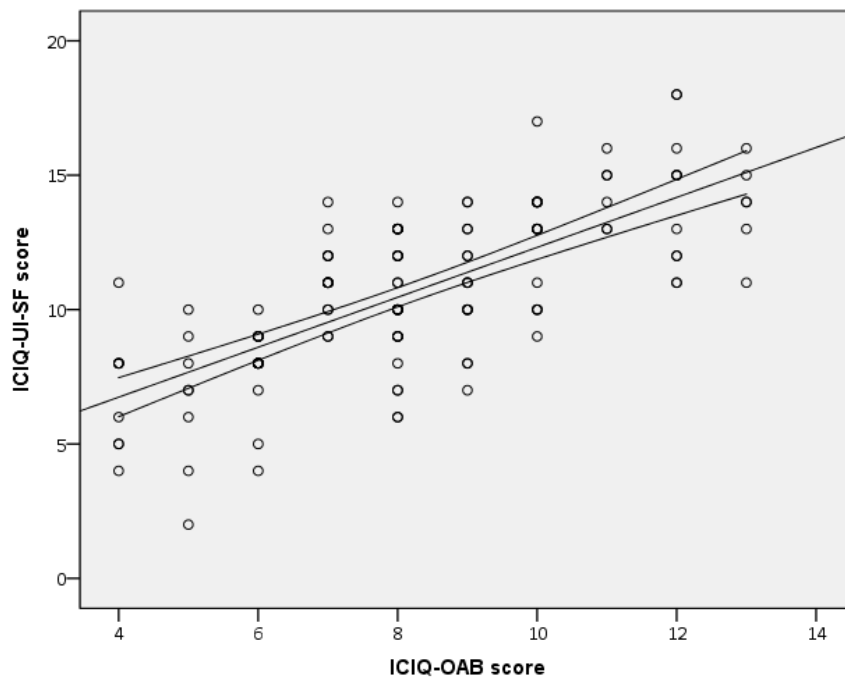
Γράφημα 27. «Θηκογράμματα (boxplots) του σκορ της ερώτησης (8) από NNES-Q (εύρος 0-3), για τις Ομάδες X και II.»

Τα όρια του ορθογώνιου (άνω και κάτω πλευρές) επεικονίζουν το 25^ο και 75^ο εκατοστημόριο, αντίστοιχα. Η γραμμή που διασχίζει το ορθογώνιο αναπαριστά τη διάμεσο.

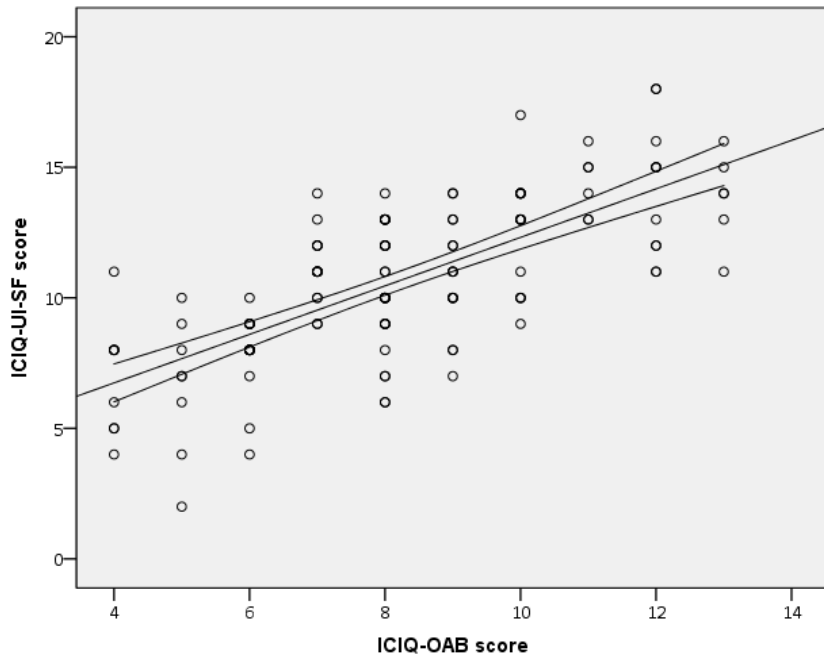


Γράφημα 28. «Θηκογράμματα (boxplots) του σκορ της ερώτησης (9) από NNES-Q (εύρος 0-4), για τις Ομάδες X και II.»

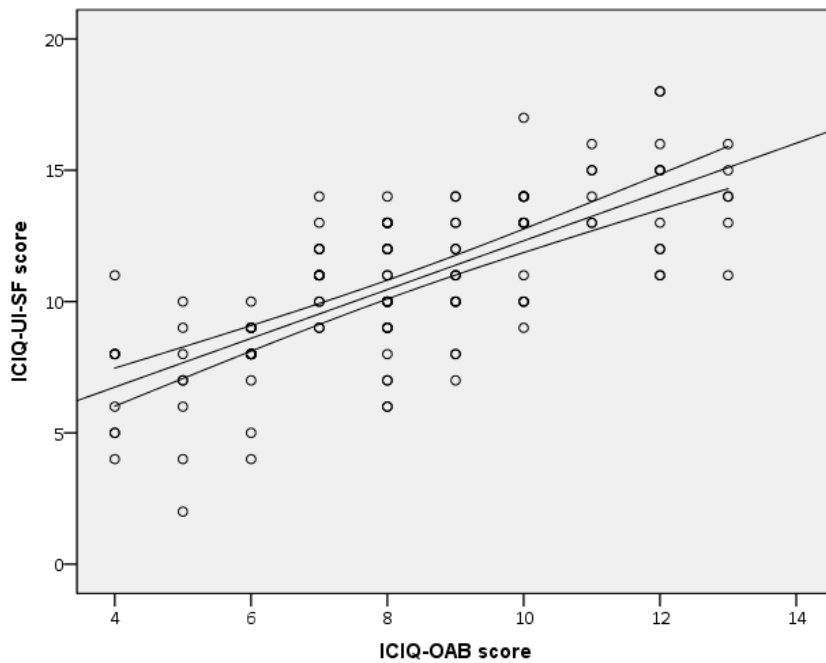
Τα όρια του ορθογώνιου (άνω και κάτω πλευρές) επεικονίζουν το 25^ο και 75^ο εκατοστημόριο, αντίστοιχα. Η γραμμή που διασχίζει το ορθογώνιο αναπαριστά τη διάμεσο.



Γράφημα 29. «Διάγραμμα διασποράς (scatterplot) για τη σχέση των τιμών ICIQ-UI-SF και ICIQ-OAB.»



Γράφημα 30. «Διάγραμμα διασποράς (scatterplot) για τη σχέση των τιμών ICIQ-UI-SF και NNES-Q (3).»



Γράφημα 31. «Διάγραμμα διασποράς (scatterplot) για τη σχέση των τιμών ICIQ-OAB και NNES-Q (3).»