



Complicaciones urológicas de la diabetes.

López Laur J. D.

Área Urología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

La diabetes está asociada a un incremento en la severidad de las complicaciones urológicas, además de un rápido comienzo.

Las complicaciones urológicas incluyen trastornos a nivel vesical, función sexual como también en la posibilidad de infecciones urinarias que podrán transformarse en un rápido deterioro renal, por lo tanto un profundo cambio en la calidad de vida. Intentaremos hacer una puesta al día de las complicaciones de esta silenciosa enfermedad.

Disfunción vesical

Aproximadamente el 50% de los hombres y mujeres tendrán en algún momento una disfunción vesical. Este tipo de alteración conlleva la aparición de un amplio espectro de síntomas del tracto urinario inferior que algunos llaman LUTS (lower urinary tract symptoms) y otros los denominamos prostatismos irritativos u obstructivos y que dependerán del estadio de la enfermedad.

Los síntomas irritativos muestran un defecto en el almacenamiento de orina, traduciéndose clínicamente por urgencia miccional, incontinencia de orina de apremio, poliuria, nocturna.

Los síntomas obstructivos, que en realidad son pseudo-obstructivos y por eso se llaman "prostatismos", son más tardíos y representan un estadio avanzado de la enfermedad, estos "prostatismos sin próstata" pues la semiología de esta glándula es casi siempre normal, con antígeno prostático normal, peso prostático bajo, se traducen urodinámicamente con uroflujometría baja, residuo postmiccional elevado, cistotonometría de vejiga hipotónica que refleja una alteración miógena, de la microvasculatura y neuronal.

Estos síntomas clásicamente son la disminución del calibre y fuerza del chorro miccional, sensación disminuida de lleno vesical, goteo terminal, entrecortamiento y alto residuo post miccional.

Numerosos estudios clínicos refieren que la sintomatología de hiperactividad vesical es el más frecuente hallazgo que va del 39-61% de los sujetos. También es de destacar que la acontractilidad vesical es muy poco común.

Un capítulo aparte merece la disfunción vesical en la mujer: las mujeres presentan incontinencia de orina en un 50% en su edad media y en la anciana, llevándola a una alteración en la calidad de vida. La diabetes ha sido identificada como un factor importante de riesgo independiente de incontinencia que supera el 30% y puede llegar hasta casi el 100%, lo que revela que un adecuado tratamiento desde su comienzo puede prevenir la pérdida de orina.

Programas como el DPP (Diabetes Prevention Program) han mostrado que un descenso de peso, nutrición adecuada y ejercicios pueden modificar este trastorno.

La utilización de fármacos como la metformina no tiene efecto en la incontinencia ni para mejorarla o empeorarla. La diabetes insulina-dependiente tienen un considerable aumento de la incontinencia de orina de urgencia (IOU), que los tratados con antidiabéticos orales.

Se han invocado como mecanismos de producción de esta IOU, el riesgo de denervación vesical, trastornos de la microvasculatura, sin embargo hay múltiples estudios que refieren que la incontinencia de orina es similar en las diabéticas tipo I y II y sólo es compatible, al igual que en las mujeres normales, por el número de partos, prolapsos vesico-uretrales, obesidad y otros.

Por ello los tratamientos en los diabéticos deben ser en primera línea los conservadores:

1. Cambios en el estilo de vida
2. Nutrición adecuada
3. Control de la glucemia
4. Ejercicios pélvicos
5. Estimulación del piso pelviano
6. Biofeed-back

Luego, el resto de los tratamientos es común a todas las mujeres, desde el uso de los anticolinérgicos en las vejigas hiperactivas, hasta los slings de la cirugía actual de la incontinencia de orina de esfuerzo clásica (IOE).

La disfunción vesical en el hombre: los síntomas se pueden confundir con la hiperplasia benigna de próstata en la forma de prostatismos o LUTS, situación ésta que se va acentuando luego de los 50 años.

Síntomas obstructivos se presentan en el diabético debido a una pérdida de la contractilidad vesical y denervación tanto central como periférica, pero además, pueden predominar los síntomas irritativos con la aparición de una hiperactividad vesical resultante de la hiperplasia prostática benigna (BPH) o alteración de la microvasculatura.

Fallos en diferenciar los síntomas de LUTS (prostatismos irritativos) de la HBP han contribuido más a confundir, ya que son patologías diferentes con síntomas idénticos y además se genera la polémica del efecto de la diabetes en el desarrollo o presencia de prostatismos.

Aparentemente podría ser más frecuente este tipo de sintomatología hasta en un 25%. Además los pacientes con BPH que son diabéticos tienen más síntomas de LUTS que los que no lo son.

Algunos diabéticos podrían incrementar el tamaño prostático según estudios y que sería un paciente de alto riesgo para el desarrollo de la HBP, que para otros autores no sería de esta forma, aunque sí para los síntomas irritativos.

Sin embargo, creemos que la evaluación del aspecto vascular, neural, hormonal, genético, es decir multifactorial, debe tenerse en cuenta a la hora del diagnóstico y su terapéutica.

La diabetes y la obstrucción afectan a diferentes sectores pero en ambos, precozmente ocurre, al igual que en los modelos neuropáticos, una alteración en los canales de Ca^{++} y K, resultando en modificaciones de la excitabilidad y llevando a

un detrusor hiperactivo, con el tiempo, la miopatía llevaría a un vaciamiento incompleto.

La combinación de diferentes factores llevaría a hallazgos urodinámicos que permitirían discernir una etiología de cistopatía clásica de una alteración de la plasticidad neuronal de la HBP.

Fisiopatología de la alteración vesical

Puede ser debida a:

1. Alteración músculo liso del detrusor
2. Disfunción neuronal
3. Disfunción urotelial

En el **músculo liso**, la contracción es mediada por la acetilcolina, y en la diabetes aparentemente, habría un aumento en la densidad de receptores muscarínicos, demostrado en animales de experimentación, lo mismo que un aumento en los receptores beta 1 que median la relajación y también en otros neurotransmisores.

Se ha sugerido un cambio en la sensibilidad o un aumento en la actividad de los canales de Ca⁺⁺ como también en la actividad muscarínica.

La **disfunción neuronal** puede reflejarse en una deficiencia del transporte axonal del NGF (factor de crecimiento neural), aumentando sus niveles de crecimiento tanto en la misma vejiga como en la médula espinal lumbosacra, sugiriendo que una probable terapéutica para la cistopatía diabética está en esta ruta.

La **disfunción urotelial** como se sabe, el urotelio tiene una regulación epitelial de permeabilidad selectiva, con una verdadera "conversación química" tanto hacia el interior como hacia la submucosa y el músculo, expresando receptores, factores de crecimiento, fibras nerviosas con difusión iónica y de mediadores químicos. Es evidente que las clásicas descripciones de hipertrofia muscular y tejido vesical, tienen una implicancia mucho más amplia a través de la alteración de alguno o de todos estos parámetros.

De hecho los cambios son uroteliales y del detrusor tanto miogénicos, como vasculares y neurales.

Disfunción sexual

Si optamos por una manera simplista en clasificar las disfunciones sexuales en el varón: disfunciones del deseo, de la eyaculación y de la erección, el diabético tiene implicancias en algunas de ellas.

Hay estudios que refieren una prevalencia de disminución de la libido, disfunción eréctil y anorgasmia del 18-42%, sin embargo, debe diferenciarse que la disfunción eréctil (DES) del diabético tipo I llega al 32% y la del tipo II al 46%.

Dependerá también de la edad, años de diabético y factores concomitantes como dislipemia, tabaquismo, hipertensión, polifarmacia, enfermedad cardíaca o hábitos de vida.

Patologías que agravan una DES en el diabético

- Enfermedad cardiovascular

- Enfermedad pulmonar crónica
- Insuficiencia renal crónica
- Resección transuretral de próstata
- Prostatectomía radical
- Hipogonadismo
- Trastornos tiroideos
- Presencia de un carcinoma de cualquier origen

De los 10 a 12 años de iniciada la diabetes comienza la incidencia de disfunción eréctil llegando a un 25%, esto impacta en las condiciones de vida del paciente.

El riesgo está en forma directamente proporcional al cuidado de su diabetes y a otras complicaciones propias concomitantes.

Los pacientes que efectúan ejercicios físicos muestran una mejoría y una disminución del riesgo de DES.

Mecanismo de disfunción eréctil

- Atrofia o apoptosis de músculo liso cavernoso (perdida expresión de bcl2)
- Liberación facilitada intracelular de Ca⁺⁺
- Aumento síntesis tejido conectivo por tgfbeta
- Descenso niveles endoteliales y neuronales de ONS y a respuesta de arteria cavernosa y sinusoidal al ON

El progresivo reemplazo del músculo liso por tejido conectivo y la consecuente fibrosis lleva a DES.

Se debe dejar establecido que es una DES gradual, progresiva, no dolorosa, silenciosa y en relación a un conjunto de variables que van desde la edad a los medicamentos que se ingieren.

Daño progresivo de nervios periféricos por exceso de Sorbitol sobre la células de Schwann

-> estos cambios explican la baja respuesta a inhibidores de la 5pd.

Medicamentos que desencadenan o agravan una disfunción eréctil incipiente

• Antihipertensivos

Betabloqueantes, metildopa, clonidina, reserpina, diuréticos tiazidicos, espirinolactonas

• Agentes SNC

Fenotiazinas, butirofenonas, antid. triciclicos, inhib. recaptación serotonina

• Actúan sobre sistema endocrino

Estrógenos, antiandrógenos, cimetidina, metoclopramida, alcohol, agonistas de LHRH

En resumen, la arteriopatía y neuropatía están vinculadas a los aspectos causales y el de fondo es una miopatía severa.

Para el diagnóstico se utilizan el ecodoppler vascular para estudiar la morfología y el flujo de la arteria cavernosa, el test de tumescencia peneana nocturna y neurodiagnóstico que mostrarán una alteración de fibras mielínicas y amielínicas, la biotesiometría

En nuestra experiencia:

Tipos de disfunción sexual en diabetes

N=58

Disfunción general sexual:	73.3%
Des. orgánica:	39.4%
Des. psicogena:	15.8%
Eyacuación precoz:	18.4%
Eyac. retardada:	21.1%
Eyac. retrógrada:	8.4%
Líbido alterada:	26.6%

En estudios en animales se ha visto una importante cantidad de alteraciones neuronales y enzimáticas, como también a nivel molecular muy complejas y que requieren una profundización de más estudios.

El tratamiento es dividirlos en inhibidor de la 5 fosfodiesterasa respondedor o no respondedor (estos últimos irán a la inyección intracavernosa, el vacum o la prótesis peneana).

El mecanismo de acción, al inhibir la 5 fosfodiesterasa es que:

Producen una amplificación de la liberación natural de on. endotelial y neuronal en respuesta a la estimulación sexual.

Niveles sub-eréctiles de gmp-c son incrementados por retraso en la degradación de esta molécula.

Niveles sub-eréctiles de amp-c son incrementados

La forma de manejo de la misma está caracterizada porque son prácticamente iguales en su acción y difieren sobretodo en la vida media, y se asemejan en la interacción con los nitritos, la asociación con alfabloqueantes es peligrosa y mejoran su rendimiento con la testosterona.

Inhibidores 5-PDS

Sildenafil 50 mg por vez	Precauciones
Sin respuesta 100 mg	Ketoconazol Ranitidina Eritromicina Indinavir
Sin respuesta 25 mg/día 2 meses	Bajar dosis

La **disfunción sexual femenina** está en relación con determinantes sociales, biológicos y psicológicos.

Como en el hombre, también está en relación a cirugías previas (histerectomía), cáncer, tipo de diabetes, enfermedades cardiovasculares y las propias de la edad (38.82).

Sus trastornos son de la libido, orgasmo y dolor coital.

La prevalencia de disfunción sexual es de 18-27% en diabéticas tipo I y 42% en tipo II, siendo en total 2 veces más frecuentes que en la mujer no diabética.

Los determinantes hormonales permanecen en controversia, la eficacia de las mismas y del sildenafil no están bien estudiadas.

Bacteriuria asintomática (BAS) e infecciones urinarias sintomáticas

Está claro que es más común en diabéticos, de cualquier sexo, que en no diabéticos.

En mujeres normales, sin diabetes, la BAS no tiene en general un incremento del riesgo de ser sintomáticas, de no mediar inmunosupresión o alguna otra circunstancia determinante, pero la diabética tiene 2 a 3 veces más alta prevalencia de BAS y de desarrollar una infección urinaria sintomática alta o baja. La diabética tipo I presenta más fácilmente una pielonefritis con la consecuente alteración de la función renal.

Las bacteriurias asintomáticas en los diabéticos 1 y 2 deben ser tratadas para evitar una infección urinaria sintomática severa.

Hay relación también, si la paciente está en periodo premenopáusico o posmenopáusico, demostrándose un incremento del riesgo 2 veces mayor en las mujeres posmenopáusicas de desarrollar un infección urinaria sintomática y fundamentalmente las insulina dependientes.

Difícil es poder apreciar cuál desarrollará una IU ((infección urinaria), pero sí hay factores de riesgo como la actividad sexual. Una continua profilaxis con quimioterápicos postcoitales es una medida terapéutica beneficiosa.

La infección micótica es mucho más frecuente en diabéticos de cualquier tipo y con la particularidad de ser más agresivas que en personas normales. Además es también importante destacar la aparición de IU de gérmenes inusuales y de alta agresividad, particularmente en mujeres.

El desarrollo es por una colonización vaginal previa y del epitelio peri-uretral. El E.Coli elabora determinantes virulentos como las adhesinas (tipos 1, P,S y adhesinas afimbriadas) que se unen a moléculas específicas del urotelio tales como uroplaquinas y glico-esfingolípidos. Además hay factores de virulencia que se agregan como hemolisinas, lipopolisacáridos, factores necrotizantes citotóxicos.

Aparentemente habría una mayor producción de fimbrias tipo 1, que son las que más se adhieren, que las P, esto supone que las células del urotelio tienen una diferencia intrínseca en la naturaleza y/o cantidad de fimbrias con mayor o menor capacidad de unirse a los receptores, fundamentalmente las uroplaquinas.

También se agrega que el diabético tendría una disfunción leucocitaria o un fenómeno de falta de adaptación inmunitaria, particularmente en las citoquinas en suero, disminución de IL-6 entre otras.

Finalmente un importante mecanismo de defensa como los péptidos antimicrobianos afirma la disfunción del sistema inmunitario natural.

Bibliografía

1. Harris M.I, Flegal K., Coie C.C. y col. Prevalence of diabetes impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. *Diabetes Care* 1998, 21: 518
2. Brown J., Barret E. y col. Incontinence in women with impaired glucose tolerance: results of the diabetes prevention program. *J Urol* 2004, 171: 325
3. Lifford K., Curhan G., Grostein F. Type 2 diabetes and risk of developing urinary incontinence in the nurse health study. *Urologic complications in diabetes*. Bethesda. 2003
4. Lopez Laur J.D. Manual de Urología. Edit Atlante. Cap. Infecciones urinarias, 2005
5. Blaivas J.G. Cause and effect of lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2002, 168: 1464
6. Payne C., Kelleher C. Redefining response in overactive bladder syndrome. *Brit J Urol* 2007, 99: 101
7. Hashitani H., Suzuki H. Altered electrical properties of bladder smooth muscles in streptozotocin induced diabetic rats. *Brit J Urol* 1996, 77:798
8. Al-Hunayan and col. The prevalence and predictors of erectile dysfunction in men with newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Brit J Urol* 2007, 99: 135
9. Brown J., Wessels H., Chancellor M. and col. Urologic complication of diabetes. Review. *Diabetes Care* 2005, 28:177
10. Brownl M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetes complications. *Nature* 2001, 414: 813
11. El Sakka et al. Efficacy of sildenafil citrate in treatment of erectile dysfunction: effect of type 2 Diabetes. *Eur Urol* 2004, 46:5503
12. Daudon M., Traxer O. and y col. Type 2 diabetes increase the risk of uric acid stone. *J Am Nephrol* 2006, 17:2026
13. Keating N.L., O'Malley A..J. and col. Diabetes and cardiovascular disease during deprivation androgen therapy for prostatic cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24: 4448