

Λειτουργική Ουρολογία Νυκτουρία

Σπυρόπουλος Α. Ευάγγελος
Χειρουργός Ουρολόγος

14η Εκπαιδευτική Εβδομάδα Ελλήνων Ειδικευομένων Ουρολόγων
18-22 Φεβρουαρίου 2019
Ξενοδοχείο Athens Marriott
Πέμπτη 21/2/2019

Εισαγωγή

Ορισμός <i>(ICS 2002)</i>	« η αναγκαστική αφύπνιση ≥ 1 φορές την νύκτα για ούρηση ενώ, κάθε επεισοδίου προηγείται και έπεται ύπνος »
Ενσταση / διχογνωμία	<ul style="list-style-type: none">• Από πολλούς ένα επεισόδιο νυκτουρίας θεωρείται φυσιολογικό• “≥ 2 ουρήσεις/νύκτα” (↑ ενόχληση) = κλινικά, περισσότερο «δόκιμος» ορισμός• «However, perceptions of what frequency is bothersome may vary considerably»
Underreported, poorly managed, undertreated	<ul style="list-style-type: none">• Clinicians : “of minor concern” → do little to dispel the myth it is a normal part of aging• Patients : “benign consequence of aging” → do not seek treatment

Επιπολασμός

Μολονότι υπάρχει ασάφεια για το ακριβές μέγεθος του προβλήματος που γενικά είναι υποεκτιμημένο (διαφορές στον ορισμό, χαρακτηριστικά πληθυσμών μελέτης, μεθοδολογία), στην πράξη η νυκτουρία αποτελεί συχνή κατάσταση που:

- Επηρεάζει εξίσου ενήλικες άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιακών ομάδων
- Αυξάνει με την γήρανση και είναι συχνή στην τρίτη ηλικία
- Εμφανίζεται όμως και σε σημαντικό ποσοστό νεώτερων ατόμων
 - εως 30% ενηλίκων 20–40 ετών, αναφέρουν τουλάχιστον μία ούρηση την νύκτα
 - στις νεώτερες ηλικίες εμφανίζεται συνηθέστερα στις γυναίκες
- 2X ↑ με την ηλικία στους άνδρες vs γυναίκες
 - όμως, στην τρίτη ηλικία τα ποσοστά εμφάνισης είναι παρόμοια.

Επιπολασμός

The prevalence of nocturia is high and broadly similar in men and women	28% - 93% of those ≥ 40 years .
The prevalence of nocturia in the community increases with age (≥ 2 voids per night)	16% men - 21% women ≥ 20 years 34% men - 28% women ≥ 40 years 59% men - 62% women 70–80 years.
Women aged >40 years	34% reported nocturia 40% had no other urinary tract symptom.
Patients in an OAB study Patients with BPH	<ul style="list-style-type: none">▪ 84% $\rightarrow \geq 2$ voids/night▪ 71% $\rightarrow \geq 2$ voids/night.
Boston Area Community Health study - survey of 5,506 adults 30–79 years:	≥ 1 episode of nighttime voiding: <ul style="list-style-type: none">▪ 38.6% of African Americans vs 23.3% of whites ($P < 0.001$).
Meta-analysis (elderly $\geq 70 \rightarrow \geq 2$ voids/night).	<ul style="list-style-type: none">• Men : 29 - 59.3%• Women : 28.3 - 61.5%

Επιπολασμός

Randomly selected from Internet-based panels (20,000 participants in the United States, 7500 in the United Kingdom, and 2500 in Sweden).

- Almost **69%** of **men** and **76%** of **women** (aged ≥ 40 years) reported ≥ 1 nocturnal voids.

Review of **43** studies of the prevalence of nocturia around the world

	≥ 1 void/night	≥ 2 voids/night
Men :		
• 20-40	11 - 35%	2 - 17 %
• ≥ 70	68,9 - 93%	29 - 59,3%
Women:		
• 20-40	4% -18%	4,4 - 18%
• ≥ 70	74,1-77,1 %	28,3 - 61,5%

European Pain in Cancer (EPIC), cross-sectional telephone survey of **19,165** adult men and women in **five countries** (Canada, Germany, Italy, Sweden, UK) **≥ 2 voids / night**

- 13% - 17% <40 years
- 20% - 21% 40 - 60
- 35% - 36% ≥ 60 years
- **1 in 6 younger adults - 1 in 3 older people**

Study in healthy women **aged 18-30 years**

- Nocturia **once per night** has been reported to occur in up to **18.2%**

Population-based Finnish National Nocturia and Overactive Bladder (FINNO) Study [men and women aged 18 - 79]

- 40% reported ≥ 1 void per night, and about 1 in 8 ≥ 2 voids per night.
- the age distribution differs between the sexes: 1/3 of young women (18-29) reported nocturia at least once per night compared to 1 in 9 of young men

Questionnaire-based study in men

- the prevalence of nocturia **increased** from **56%** >45 years to **$\approx 90\%$** ≥ 70 years.

Συχνότητα εμφάνισης (incidence)

Μετα-ανάλυση 13 μελετών (ανδρες και γυναίκες) [114964 person-years of follow-up]

- Ισχυρή συσχέτιση με την ηλικία
- Ρυθμός εμφάνισης νέων περιστατικών νυκτουρίας (≥ 1 /νύκτα) ανά έτος:

<40 years	0.4%
40-59 years	2.8%
≥ 60 years	11.5%

Ρυθμός αυτόματης υποχώρησης (Remission rate)

- **12,1%** (9,5 – 14,7%) ανά έτος.

Επίδραση της νυκτουρίας στην συνολική υγεία και ποιότητα ζωής (QoL)

Η νυκτουρία δεν αποτελεί ένα επουσιώδες σύμπτωμα αλλά, αντίθετα, δυνητικά συσχετίζεται με:

- ↓ QoL - ↑ νοσηρότητα - ↑ θνησιμότητα
- επιβάρυνση συγκρίσιμη με υπέρταση, ΣΔ, στεφανιαία νόσο, ουρική αρθρίτιδα

Ο νυκτερινός ύπνος είναι ζωτικής σημασίας για την καλή φυσική και πνευματική κατάσταση του ατόμου

- ↓ ποιότητα ύπνου : ανεξάρτητος παράγων κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης, ΣΔ, μεταβολικών διαταραχών.

Αφυπνίσεις για νυκτερινή ούρηση μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα του ύπνου.

- Ολικός χρόνος ύπνου, % REM /non-REM (N3 στάδιο NREM = the most restorative stage of sleep).
- Αφύπνιση τις 3–4 πρώτες ώρες ύπνου («αναζωογονητικό» στάδιο) → ↑ επηρεασμό ποιότητας ύπνου.
- Μακρόχρονη ↓ N3 ύπνου → αρνητική επίδραση στην σωματική / πνευματική ευρωστία του ατόμου.
- βαρύτητα διαταραχής ύπνου = ∫ αριθμού νυκτερινών ουρήσεων.

Επιπτώσεις διαταραχής του νυκτερινού ύπνου

↑ ημερήσια υπνηλία, κόπωση, σύγχυση

↓ ενεργητικότητα, νοητική επάρκεια, μνήμη, συγκέντρωση προσοχής

↓ παραγωγικότητα / απόδοση στην εργασία

↑ συχνότητα εργατικών ατυχημάτων

↑ κίνδυνο τροχαίων ατυχημάτων *≈ 20% των τροχαίων*

↑ συχνότητα πτώσεων, καταγμάτων *ιδιαίτερα στην τρίτη ηλικία*

- ανοσολογικές,
 - ενδοκρινικές,
 - μεταβολικές διαταραχές
- ↓ κυτοκίνες - ↓ NK cells - ↓ ανοχή γλυκόζης
 - ↑ δραστηριότητα ΣΝΣ → ↑ επίπεδα κατεχολαμινών
 - ↑ ανάπτυξη ΣΔ τύπου-2 & καρδιαγγειακών νόσων

↑ καταθλιπτικών αντιδράσεων

↑ θνησιμότητα

• διαταραχή διαπροσωπικών σχέσεων, πρόωμη ιδρυματοποίηση

↑ κόστος υγείας

- *annual (2014) direct costs (hospitalisations) due to hip fractures : EU= €1.0 bn - USA = \$1.5 bn*
- *annual (2014) indirect costs (↓ work productivity and activity levels): EU= €29.0 bn -USA= \$61 bn*

Επίδραση της νυκτουρίας

Ποιότητα ζωής (QoL)	<ul style="list-style-type: none">• ενοχλητική (bothersome) νυκτουρία → ↓ QoL : ≥ 2 /νύκτα• κάθε αύξηση νυκτερινών ουρήσεων >1 → σημαντική ↓ HR-QoL scores.• key factor : διαταραγμένος ύπνος.
Κατάθλιψη	<ul style="list-style-type: none">• ισχυρή συσχέτιση νυκτουρίας / κατάθλιψης και στα δύο φύλα• ↑ # νυκτερινών ουρήσεων → ↑ πιθανοτήτων εμφάνισης κατάθλιψης• ↑ συσχέτιση στις νεώτερες ηλικιακές ομάδες (ιδιαίτερα σε γυναίκες <50 ετών).

Συσχέτιση με αυξημένη θνησιμότητα (predictor of mortality)

Νυκτουρία (≥2 /νύκτα)	<ul style="list-style-type: none">• ↑ κινδύνου θανάτου κατά: 54% (HR 1.54) [άνδρες] - 28% (HR 1.28) [γυναίκες].• ↑ συσχέτιση σε άνδρες / γυναίκες <65• ↑ αριθμός νυκτερινών ουρήσεων → ↑ mortality risk.
Meta-analysis of 16 studies involving 1382999 people	<ul style="list-style-type: none">• <7 hours of sleep to be associated with an increased risk of all-cause mortality (relative risk [RR] 1.12, 95% CI 1.06-1.18; $P < .01$).
Analysis of data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III	<ul style="list-style-type: none">• ↓ επιβίωση με ↑ αριθμό επεισοδίων νυκτουρίας.• ↑ κίνδυνος σε νεώτερους άνδρες.• ↑ κίνδυνος θανάτου (HR) με 1,2,3 και άνω νυκτερινές ουρήσεις vs no nocturia :<ul style="list-style-type: none">➤ Men 65–90 : 1.07, 1.38, 1.45 ($P < 0.001$)➤ Men 20–49 : 1.40, 2.55, 3.94 ($P < 0.001$) [↑ <i>trend in younger men</i>]➤ Women 20–49 : NS ($P = 0.705$)➤ Women 50–64 : 1.13, 2.25, 1.87 ($P = 0.003$)➤ Women 65-90 : 0.84, 1.04, 1.12 ($P = 0.012$) [↓ <i>trend in elderly women</i>]

Δυνητικοί / πιθανολογούμενοι μηχανισμοί αυξημένης νοσηρότητας/ θνησιμότητας

Διακοπή / στέρηση ύπνου



↑ νυκτερινή δραστηριότητα →
(not fully awake)

↓ ενεργητικότητα – ↑ ατυχημάτων την επόμενη ημέρα
↑ κίνδυνος πτώσεων/ καταγμάτων ιδιαίτερα σε άτομα ≥60 ετών

Επιδημιολογικές μελέτες →
Πειραματικά δεδομένα →

- Ισχυρή συσχέτιση με μεταβολικά στοιχεία: παχυσαρκία, ΣΔ-II, υπέρταση
- Ανάπτυξη παθοφυσιολογικών μηχανισμών → μεταβολικές νόσους πιθανόν σχετιζόμενες με:
 - ↑ νοσηρότητα
 - ↑ κίνδυνο πρόωρου θανάτου.

Παθοφυσιολογία νυκτουρίας : πολυπαραγοντική αιτιολογία

<p>Νυκτουρία = συχνουρία κατά την διάρκεια του νυκτερινού ύπνου που αιτιολογικά συσχετίζεται:</p>	<ul style="list-style-type: none">• όχι μόνο με δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού αλλά,• και με άλλες συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις.
<p>Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι σύμπλοκοι και πολυπαραγοντικοί</p>	<ul style="list-style-type: none">• πολλαπλοί παράγοντες / παθολογικές καταστάσεις μπορεί να αποτελούν τα υποκείμενα, διαφορετικά σε κάθε ασθενή αίτια.
<p>Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί είναι παρόμοιοι σε άνδρες και γυναίκες με εξαίρεση</p>	<ul style="list-style-type: none">• καταστάσεις σχετιζόμενες με τον προστάτη στους άνδρες• ορμονική ανεπάρκεια (εμμηνόπαυση) στις γυναίκες.
<p>Γενικά, τα υποκείμενα αίτια διακρίνονται σε:</p>	<ul style="list-style-type: none">• Ουρολογικά• Μη ουρολογικά
<p>Είναι πρωταρχικής σημασίας οι θεράποντες να κατανοούν/λαμβάνουν υπόψη την πολλαπλότητα των γενεσιουργών μηχανισμών προκειμένου να:</p>	<ul style="list-style-type: none">• εντοπίζουν τους διαφορετικούς αιτιολογικούς παράγοντες• λαμβάνουν τις βέλτιστες θεραπευτικές αποφάσεις για κάθε ασθενή

Independent (significant) risk factors for nocturia (≥ 2 voids)

Both genders	Men	Women
<ul style="list-style-type: none">• Age• Hispanic and Black ethnicity• Diabetes mellitus or insipidus• Arthritis• Asthma• High blood pressure• Anxiety• Depression• History of bed-wetting in childhood	<ul style="list-style-type: none">• Prostatitis• Prostate cancer	<ul style="list-style-type: none">• High body mass index• Heart disease• Inflammatory bowel disease• Recurrent urinary tract infection• urogenital prolapse / pelvic floor dysfunction• Hysterectomy• Postmenopausal

Nocturia is associated with a myriad of comorbidities and can signify an undiagnosed or undertreated medical condition

Στεφανιαία νόσος	<ul style="list-style-type: none">• nocturia is predictive of incident coronary artery disease in men <60 years.• Of the 5,506 participants in the BACH survey, 28.4% reported nocturia >2 times per night.
Καρδιοπάθεια	<ul style="list-style-type: none">• 45% of respondents reported cardiac disease : odds ratio = 2.28 vs subjects without nocturia.• When controlling for age, sex, BMI, and diabetes, this OR remained statistically significant at 1.37
Υπέρταση	<ul style="list-style-type: none">• Epidemiological studies report a relationship between nocturia and hypertension.• Prevalence of hypertension : 34% subjects reporting vs 24% f not reporting nocturia.
Σακχαρώδης Διαβήτης (II)	<ul style="list-style-type: none">• osmotic diuresis → Polyuria• autonomic dysfunction → either detrusor hypoactivity or overactive bladder.• Recent cross-sectional studies questioned the association between diabetes and HbA1c with nocturia.
Αποφρακτική άπνοια στον ύπνο	<ul style="list-style-type: none">• positively correlated with nocturia.• odds ratio for OSA: 1.0 (no nocturia) - 2.44 (2 episodes) - 5.75 (2-3) - 12.3 (>3 voids/night).• CPAP treatment → 75% of patients reported improvement in their nocturia.

Δυνητικά συσχετιζόμενες παθολογικές καταστάσεις

Καταθλιπτική συνδρομή

mild to moderate depressive symptoms
moderate to severe depression
depressive symptoms without nocturia
Untreated depression

Tampere Aging Male Study (men 50-70 years)

- **3 x** πιθανότητες νυκτουρίας,
- **6.7 x** πιθανότητες νυτουρίας,
- **2.8 x** ↑ κίνδυνος εμφάνισης νυκτουρίας,
- **3.3 x** ↑ risk of nocturia vs treated depression

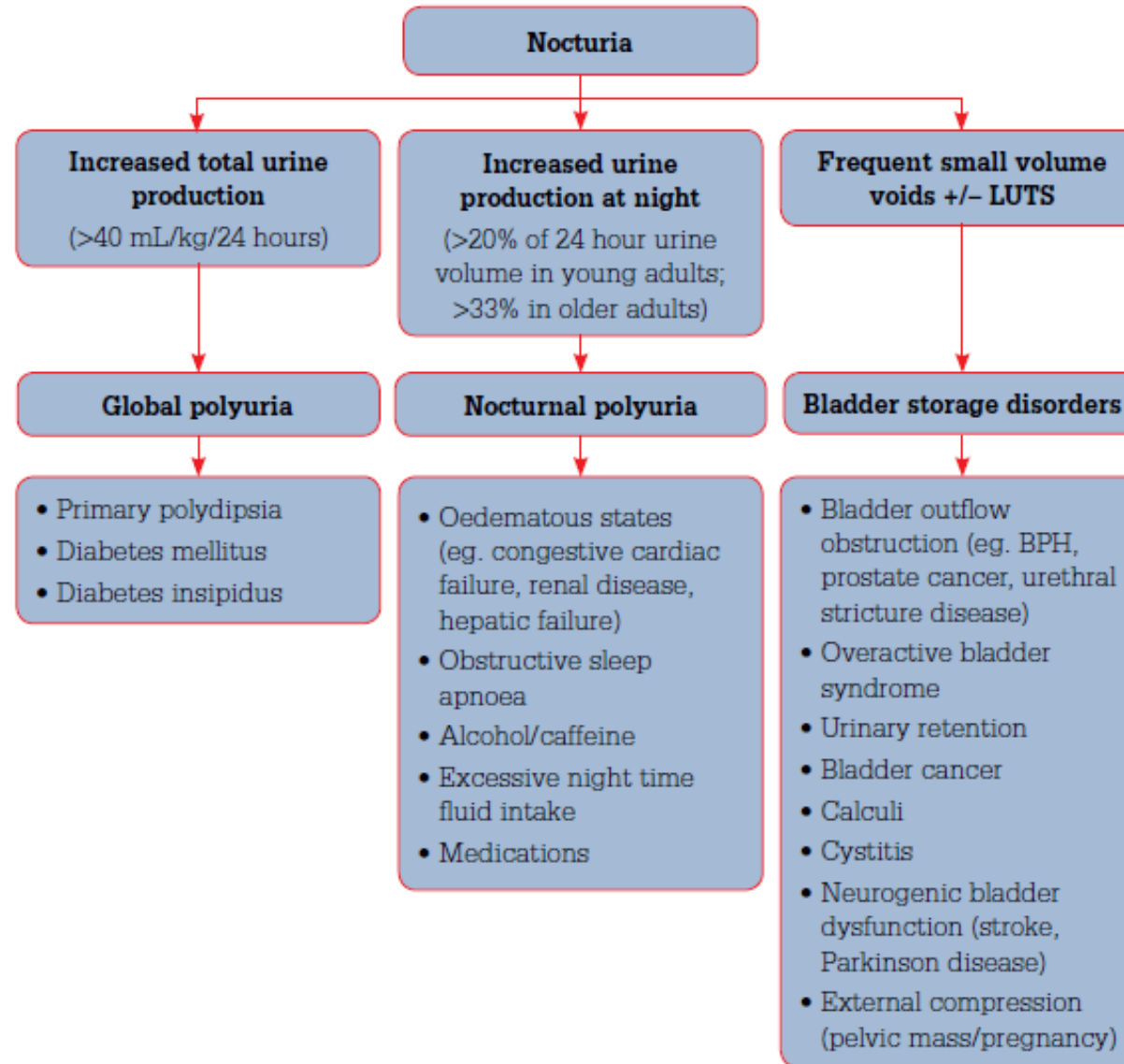
Στυτική δυσλειτουργία

- Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες:
 - θετική συσχέτιση μεταξύ νυκτουρίας και διαταραχών στύσης.

Αιτιοπαθογενετική ταξινόμηση (κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί)

- ↓ χωρητικότητα κύστεως (bladder storage disorders)
- ↑ πρόσληψη υγρών
- ↑ διούρηση
 - καθολική (Global) πολυουρία (↑ ημερήσια και νυκτερινή παραγωγή ούρων)
 - νυκτερινή πολυουρία (↑ νυκτερινή παραγωγή ούρων)
- Μικτή αιτιολογία (συνδυασμοί των ανωτέρω)
- Διαταραχές ύπνου (αυπνία)

Classification of nocturia



Μειωμένη χωρητικότητα κύστεως

- ↓ αποθηκευτική ικανότητα κύστεως (↓ ευενδοτότητα / διατασιμότητα τοιχώματος)
- Καθολική ή μόνο κατά τον νυκτερινό ύπνο
- Λειτουργική ή ανατομική/δομική (περιλαμβάνονται όλα τα αίτια δυσλειτουργίας αποθήκευσης ούρων)

αιτιολογικοί / προδιαθεσικοί παράγοντες

Ιδιοπαθής υπερλειτουργικότητα εξωστήρα (καθολική – νυκτερινή)	<ul style="list-style-type: none">• γήρανση κύστεως, ινώση τοιχώματος, MTX κυστική δυσλειτουργία
Νευρογενής υπεραντανακλαστικός εξωστήρας	
Υπερλειτουργική κύστη χωρίς υπερλειτουργικό εξωστήρα (Bladder hypersensitivity)	<ul style="list-style-type: none">• Χρόνια κυστίτιδα (βακτηριακή, φυματιώδης, διάμεση, μετακτινική) – ογκοι κύστεως, αγχώδης διαταραχή, λιθίαση κύστεως/ουρητήρα), ουρολοιμώξεις
↑ υπόλειμμα ούρων μετά ούρηση	<ul style="list-style-type: none">• Υποκυστικό κώλυμα, υπολειτουργικός εξωστήρας, δυσλειτουργική ούρηση
Σύνδρομο χρόνιου πυελικού / κυστικού άλγους	
Μειωμένη νυκτερινή χωρητικότητα κύστεως	<ul style="list-style-type: none">• Occurs when bladder capacity is exceeded by the amount of urine during sleep
Φαρμακευτικές ουσίες	<ul style="list-style-type: none">• ξανθίνες [theophylline, caffeine], βήτα-αναστολείς, κλπ

Αυξημένη πρόσληψη υγρών

Καθόλη τη διάρκεια του 24ώρου ή τις απογευματινές / βραδυνές ώρες

αιτιολογικοί / προδιαθεσικοί παράγοντες

Συμπεριφορική, μαθημένη
συνήθεια (behavioral - lifestyle)

- Καθέξιν υπερβολική λήψη υγρών
- ↑ κατανάλωση απογευματινές/νυκτερινές ώρες διουρητικών ποτών (καφεΐνη, αλκοόλ κλπ) ή τροφών.

Ιατρογενής

Ψυχογενής

Διαταραχές δίψας
(πολυδιψία)

- Πρωτοπαθής πολυδιψία (τραυματισμός, ακτινοβόληση εγκεφάλου)
- Ψυχογενής πολυδιψία (συμπεριφορική, ψυχιατρική)

Αυξημένη διούρηση: καθολική (global) πολυουρία

- Υπερπαραγωγή ούρων τόσο κατά την διάρκεια της ημέρας όσο και κατά την νύκτα
- Ημερήσιος όγκος ούρων **>40 mL/kg = >2800 mL/24ωρο**

αιτιολογικοί / προδιαθεσικοί παράγοντες

- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Αποιος Διαβήτης
- Καθέξιν αυξημένη πρόσληψη νερού (habitual polydipsia), ποτών, αφεψημάτων
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Υπερασβεστιαμία / υπερασβεστιουρία
- Οιστρογονική ανεπάρκεια (γυναίκες)
- Πρωτοπαθής πολυδιψία
- Φαρμακο-επαγόμενη:
 - *Calcium channel blockers (amlodipine), Thiazides, GABA-ergic agents (gabapentin, pregabalin)*

Αυξημένη διούρηση: Νυκτερινή πολυουρία

- Νυκτερινή παραγωγή ούρων >20% (νεώτεροι) και >33% (ηλικιωμένοι) του 24ώρου όγκου ούρων
- το **συχνότερο** αίτιο νυκτουρίας (significant causal factor in up to 88% of cases)

παράγοντες σχετιζόμενοι με νυκτερινή υπερπαραγωγή ούρων

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	<ul style="list-style-type: none">• Συγκέντρωση υγρών στον τρίτο χώρο (κάτω άκρα, περιφερικό οίδημα),
Φλεβική ανεπάρκεια κάτω άκρων (venous stasis)	<ul style="list-style-type: none">➤ κένωση TX / κινητοποίηση εγκλωβισμένου υγρού στην οριζόντια θέση σώματος (ύπνος)➤ αυξημένη νυκτερινή παραγωγή ούρων.
Αποφρακτική άπνοια ύπνου	<ul style="list-style-type: none">• ↑ κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο → ↑ νεφρική απέκκριση Na / H₂O
Διαταραχή του Κιρκάδιου ρυθμού παραγωγής ούρων	<ul style="list-style-type: none">• ↓ έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (arginine vasopressin) κατά την νύκτα.• Γήρανση – ηλικιωμένοι ασθενείς
Συστηματικές νόσοι	<ul style="list-style-type: none">• Νεφροσληναριακή βλάβη, ηπατική ανεπάρκεια, υπολευκωματιναιμία, ΣΔ, άποιος διαβήτης
Φαρμακο-επαγόμενη	<ul style="list-style-type: none">• Λήψη διουρητικών (απόγευμα/βράδυ), λίθιο κλπ.
Μέρος καθολικής πολυουρίας	
συμπεριφορικοί (lifestyle) παράγοντες	<ul style="list-style-type: none">• Υπερβολική λήψη υγρών/ποτών απόγευμα / βράδυ
Διψογενής (dipsogenic)	<ul style="list-style-type: none">• Απογευματινή/βραδυνή πολυδιψία

Διαταραχές ύπνου (αυπνία)

- Ερέθισμα αφύπνισης ανεξάρτητο της λειτουργίας του ουροποιητικού :
 - τάση/συνήθεια για ούρηση με την κινητοποίηση του ατόμου
 - δυσχέρεια διάκρισης: «awakened by an urge to void, or awoke and then noticed the urge to void»

αιτιολογικοί / προδιαθεσικοί παράγοντες

- Περιβαλλοντικές καταστάσεις
- Αγχώδης διαταραχή
- Κατάθλιψη
- Χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών
- Ανεπάρκεια μελατονίνης (γήρανση)

Κλινική εκτίμηση και διαχείριση ασθενών - προβληματισμοί

Οι θεράποντες πρέπει να γνωρίζουν/λαμβάνουν υπόψη τους ότι η νυκτουρία συχνά υποτιμάται:

- Τα άτομα που εμφανίζουν το σύμπτωμα αυτό μπορεί να :
 - αισθάνονται ντροπή/διστάζουν να δημοσιοποιήσουν το πρόβλημα,
 - Θεωρούν την νυκτερινή συχνουρία φυσιολογική συνέπεια της γήρανσης,
 - Πιστεύουν ότι δεν εμπνέει ανησυχία ή ότι δεν επιδέχεται θεραπεία και ως εκ τούτου, δεν απαιτείται αναζήτηση ιατρικής προσέγγισης/συνδρομής.
- Η τεκμηριωμένα ισχυρή πιθανότητα συσχέτισης με δυνητικά σοβαρή συννοσηρότητα επιβάλλει όπως :
 - διενεργείται ενδελεχής διαγνωστικός έλεγχος,
 - ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι άλλων συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό.

<p>Cross-sectional study women <3 nocturnal voids</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 66.4% perceived nocturia to be a minor problem, • 60.7% did not seek treatment assuming it was part of the ageing process.. • Of those who consulted a doctor : 37.2% were not offered any treatment.
<p>Population-based study of 8659 patients</p>	<p>it took on average:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 51 weeks → first consultation, • 12 weeks → make a diagnosis, • 37 weeks → first prescribed treatment. • 2 years (mean 105.5 weeks) : overall time from onset to beginning treatment.
<p>the most common reason to consult a doctor (seeking medical help)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • worsening of symptoms (severity or frequency). • Urinary incontinence, • tiredness, • fear of other (serious) underlying diseases • recommendation of a friend or relative

Διαγνωστική προσέγγιση νυκτουρίας

Λήψη λεπτομερούς ιστορικού

Patients should be asked about

- κατανάλωση νερού, χυμών, αφεψημάτων, αλκοόλ την ημέρα ή/και πριν τον νυκτερινό ύπνο
- συμπτώματα LUTS: συχνουρία, επιτακτικότητα, δυσκολία ούρησης, ακράτεια ούρων
- συνήθειες/πρόγραμμα ύπνου
- συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις: καρδιαγγειακές νόσοι, ↑ΑΠ, ΣΔ, κλπ
- συμπτώματα υπνικής άπνοιας : εντονο ροχαλητό, ημερήσια υπνηλία, ναρκοληψία
- risk factors υπνικής άπνοιας : άσθμα, υπέρταση, ΣΔ τύπου-II.

Καταγραφή λαμβανόμενων φαρμάκων

that may contribute to polyuria/nocturia

- αναστολείς διαύλων Ca^{++} (amlodipine, nifedipine), θειαζίδες (furosemide, torasemide)
- GABAergic παράγοντες (gabapentin, pregabalin), SSRIs, Lithium, τετρακυκλίνες, αποσυμφορητικά
- κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά (α-blockers, β-blockers), ψυχοτρόπα,
- αντιπαρκινσονικά (methyldopa), φαινυτοΐνη, εξαρτησιογόνα, κεταμίνη, κυκλοφωσφαμίδη

Διαγνωστική προσέγγιση νυκτουρίας

Εκτενής / διεξοδική κλινική εξέταση

- Μέτρηση βασικών σημείων: αρτηριακή πίεση, BMI, WHR (περίμετρος μέσης/ισχίων)
- Καρδιολογική εκτίμηση – ελεγχος για περιφερικό οίδημα κάτω άκρων .
- Εξέταση κοιλίας – ελεγχος υπερηβικής περιοχής για πιθανή επίσχεση ούρων
- Ελεγχος έξω γεννητικών οργάνων (φίμωση, στένωμα έξω στομίου ουρήθρας, άλλα)
- Δακτυλική εξέταση προστάτη (άνδρες) – κολπική εξέταση (γυναίκες) – ελεγχος ενσφήνωσης κοπράνων
- Αδρή νευρολογική εξέταση περινέου: αισθητικότητα, τόνος/αντανακλαστικό έξω σφιγκτήρα πρωκτού
- Παράγοντες κινδύνου υπνικής άπνοιας: παχυσαρκία, ακρομεγαλία, κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες

Frequency/volume chart (FVC) Ημερολόγιο ούρησης (Voiding diary)

- 24ωρη καταγραφή/συσχέτιση χρόνου/όγκου ουρήσεων/όγκου υγρών ημέρα και νύκτα
- δεν περιλαμβάνεται η τελευταία ούρηση πριν τον ύπνο
- περιλαμβάνεται ο ογκος της πρώτης ούρησης μετά την αφύπνιση
- απαιτείται συμπλήρωση για τουλάχιστον τρεις (3) ημέρες.

Διαγνωστική προσέγγιση νυκτουρίας

Εργαστηριακός έλεγχος	<ul style="list-style-type: none">• Γενική ούρων (σε όλες τις περιπτώσεις)• Ουροκαλλιέργεια / κυτταρολογική ούρων (επί ενδείξεων : βακτηριουρία, αιματουρία)• Έλεγχος μεταβολικού προφίλ, ηλεκτρολύτες, HbA1c, PSA (επί κλινικής ένδειξης)
Μέτρηση υπολείμματος ούρων	<ul style="list-style-type: none">• Διακοιλιακό υπερηχογράφημα, bladder scan, καθετηριασμός.
Ενδοσκοπικός – απεικονιστικός έλεγχος ουροποιητικού	<ul style="list-style-type: none">• Υπερηχογράφημα ουροποιητικού (επί κλινικής ένδειξης)• Ουρηθροκυστεοσκόπηση (επί κλινικής ένδειξης)
Ουροδυναμική μελέτη	<ul style="list-style-type: none">• ασθενής συσχέτιση μεταξύ ευρημάτων ημερήσιας UDS και παραμέτρων νυκτουρίας (αιτιολογία, βαρύτητα).• ICS recommendation: “invasive urodynamics be done only if empiric therapies are unsuccessful”• UDS κατά την διάρκεια του ύπνου (?) → ακριβέστερα δεδομένα (αιτιολογία / ταξινόμηση της νυκτουρίας).
Εξειδικευμένες κλινικοεργαστηριακές δοκιμασίες	<ul style="list-style-type: none">• Ειδικά καρδιολογικά tests (echocardiography, chest MRI, στεφανιογραφία)• Πολυ-υπνογραφική μελέτη ύπνου (αποφρακτική άπνοια ύπνου)• Δοκιμασία στέρησης ύδατος/έλεγχος συμπυκνωτικής ικανότητας νεφρών (ΔΔ άποιο διαβήτη vs πολυδιψία)

Frequency-volume charts (FVCs) - Ημερολόγιο ούρησης (voiding diary)

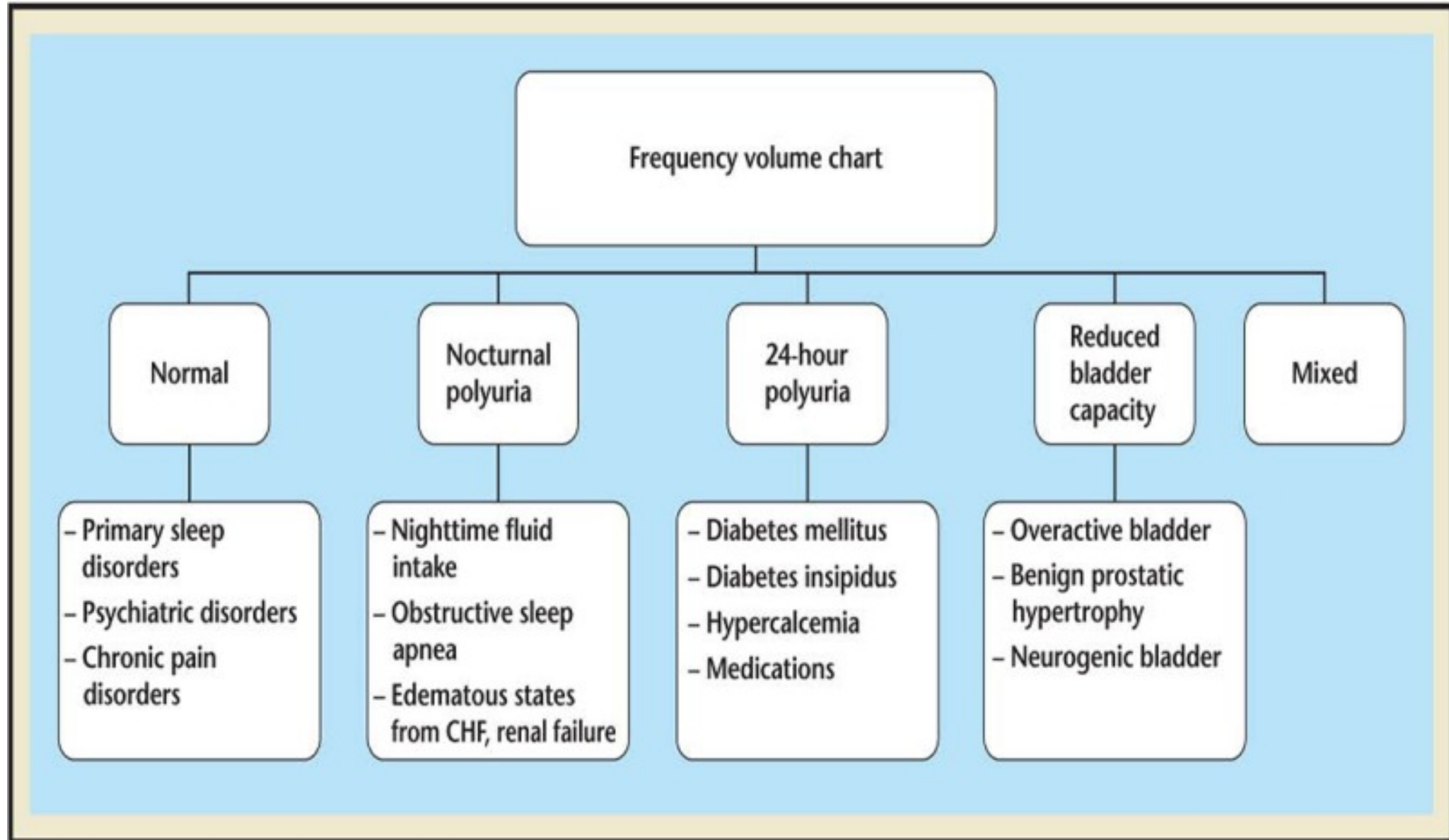
- «Ακρογωνιαίος λίθος» / «ανεκτίμητο διαγνωστικό εργαλείο» αρχικής διαγνωστικής προσέγγισης που :
 - παρέχει αντικειμενικές πληροφορίες ως προς την υποκείμενη παθοφυσιολογία (τύπος/ αίτια νυκτουρίας)
 - σκιαγραφεί τα χαρακτηριστικά ύπνου του ασθενούς (sleep pattern)
 - εκπαιδεύει τους ασθενείς ως προς την ορθή (χρόνος/ποσότητα) λήψη υγρών & διαχείριση της νυκτουρίας.
- Ανάλυση δεδομένων FVCs → διάγνωση / ταξινόμηση αιτίων νυκτουρίας σε τέσσερις κύριες κατηγορίες :

Μείωση μέγιστου όγκου ούρησης (maximum voided volume - MVV)	<ul style="list-style-type: none">• ↓ χωρητικότητα / αποθηκευτική ικανότητα κύστεως :➤ αποκλειστικά κατά τις ώρες ύπνου (low nocturnal bladder capacity [NBC])➤ ημέρα και νύκτα (bladder storage or prostate problems)
24ωρος όγκος ούρων >40 mL/kg	<ul style="list-style-type: none">• Υπερπαραγωγή ούρων ημέρα και νύκτα (καθολική [global] πολυουρία)
Νυκτερινή παραγωγή ούρων >20-33% 24ωρου (ολικού) όγκου ούρων	<ul style="list-style-type: none">• Υπερπαραγωγή ούρων κατά την νύκτα (νυκτερινή πολυουρία)
Συνδυασμοί	<ul style="list-style-type: none">• Μικτή αιτιολογία

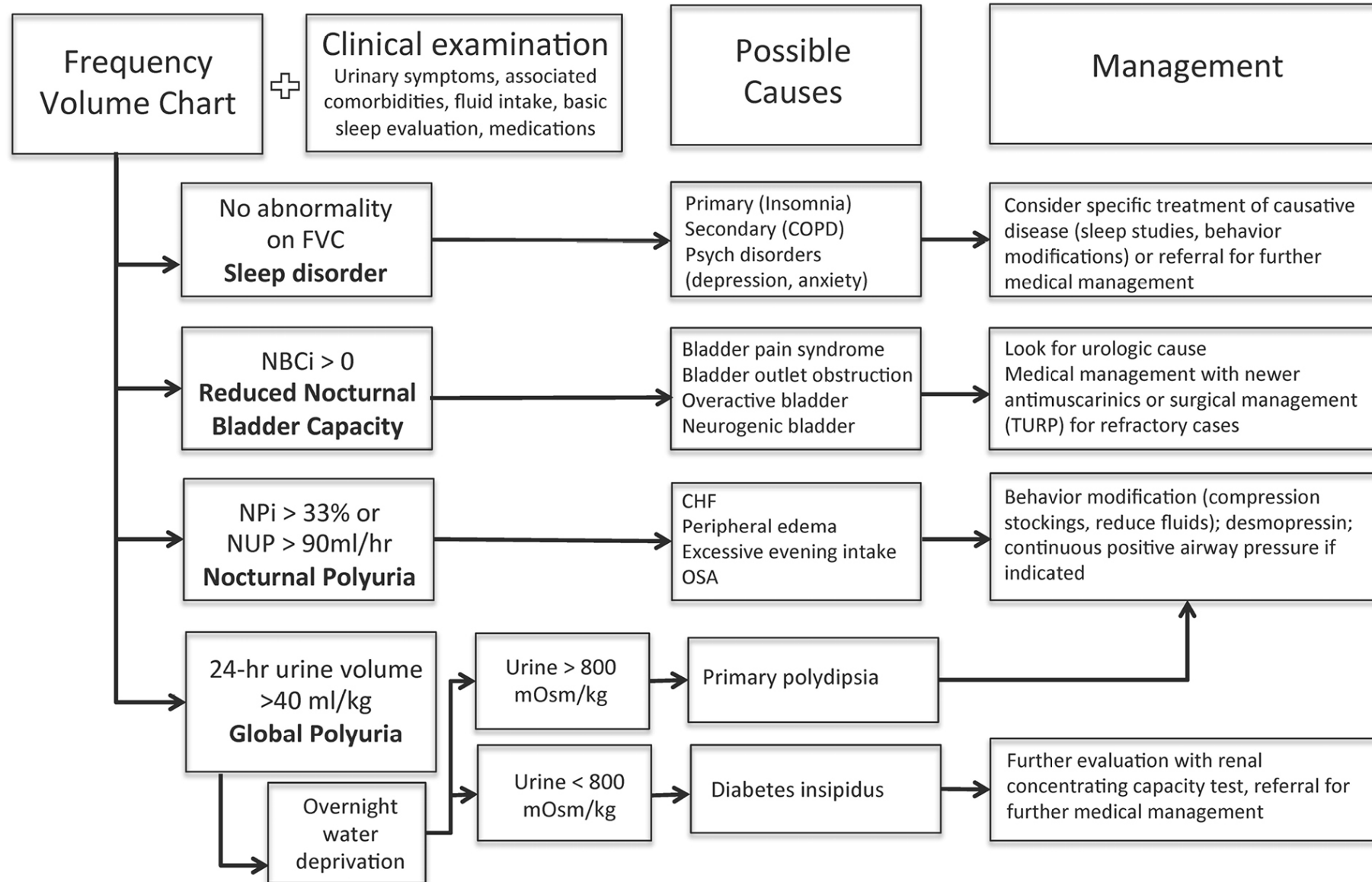
Simple mathematical analysis of the 24-hour FVC

Δείκτης Νυκτερινής Πολυουρίας Nocturnal polyuria index (NPI)	<ul style="list-style-type: none">• $NPI = \text{νυκτερινός όγκος ούρων (NUV)} / 24\text{ωρο όγκο}$• Μέτρο νυκτερινής υπερπαραγωγής ούρων• 24ωρη παραγωγή φυσιολογική + $NPI > 20-33\%$ → νυκτερινή πολυουρία
Νυκτερινή παραγωγή ούρων Nocturnal urine production (NUP)	<ul style="list-style-type: none">• $NUP = \text{ml/hour}$• $NUP > 90 \text{ ml/hr}$ → νυκτερινή πολυουρία
Δείκτης Νυκτουρίας Nocturia index (Ni)	<ul style="list-style-type: none">• $Ni = \text{NUV} / \text{MVV}$ (μέγιστος όγκος ούρησης [maximum voided volume])• nocturnal urine volume vs functional bladder capacity• $Ni > 1 : \text{MVV} < \text{NUV}$ → μειωμένη νυκτερινή χωρητικότητα κύστεως
Δείκτης Νυκτερινής Χωρητικότητας Κύστεως Nocturnal Bladder Capacity index (NBCi)	<ul style="list-style-type: none">• $NBCi = Ni - 1$• Δ-μεταξύ νυκτερινών όγκων ούρων και λειτουργικής χωρητικότητας κύστης• $NBCi > 0$ → ↓ αποθηκευτική ικανότητα κύστεως κατά την νύκτα.

Diagnosing the cause of nocturia based on the frequency volume chart



Evaluation and management of nocturia algorithm



Θεραπευτική αντιμετώπιση

specific guidelines for nocturia have not yet been published

should be tailored to the underlying causes where possible (EAU guidelines)

Στόχοι

- ↓/ εξάλειψη νυκτερινών ουρήσεων
- ↑ συνολικού χρόνου/ποιότητας ύπνου
- ↑/ βελτίωση ποιότητας ζωής (QoL)
- ↓/ θεραπεία συννοσηρότητας

Αξονες υλοποίησης

- Κατανόηση της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας του συμπτώματος
- Προσδιορισμό της σχετικής συμμετοχής των διαφόρων αιτίων.
- Ανάπτυξη / επεξήγηση των δυνατοτήτων στους ασθενείς.
- Αποφυγή αρχικών θεραπειών στοχευμένων στο ουροποιητικό, εκτός εάν υπερισχύουν αμιγώς ουρολογικά αίτια.
- Επιδείνωση συννοσηρότητας → συνεργασία ειδικοτήτων.

Τροποποιήσεις συμπεριφοράς/καθημερινών συνηθειών (behavior modification)

inexpensive and noninvasive; should be attempted before other interventions.

Περιορισμός λαμβανόμενων υγρών	<ul style="list-style-type: none">• < 2L/d (οταν το επιτρέπουν συννοσηρότητες)
Μείωση / αποφυγή υγρών πριν τον ύπνο	<ul style="list-style-type: none">• περιορισμός νερού/υγρών τουλάχιστον 2 ώρες πριν την κατάκλιση• αποφυγή λήψης αλκοόλ /αφεψημάτων (καφέ, τσάι) τις απογευματινές/βραδυνές ώρες
Κένωση κύστεως πριν την νυκτερινή κατάκλιση	
Διευκόλυνση πρόσβασης WC την νύκτα	<ul style="list-style-type: none">• φωτισμός, στηρίγματα, εξάλειψη εμποδίων
Βελτίωση φυσικής κατάστασης	<ul style="list-style-type: none">• τακτική σωματική άσκηση – ασκήσεις πυελικού εδάφους (επί ενδείξεων)
Μείωση προσλαμβανόμενου Na (αλάτι) με τις τροφές	
Ρύθμιση σωματικού βάρους	<ul style="list-style-type: none">• υπέρβαροι, παχύσαρκοι
Ασθενείς με περιφερικό οίδημα /κάτω άκρων	<ul style="list-style-type: none">• ανύψωση κάτω άκρων (above the heart level) 2-3 ώρες πριν τον ύπνο• εφαρμογή ελαστικής πίεσης (κάλτσες) στα κάτω άκρα (από το ύψος των μηρών)
Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά	<ul style="list-style-type: none">• αλλαγή χρόνου λήψης (απογευματινές ώρες και όχι πριν την κατάκλιση)• υπολογισμός χρόνου ημιζωής διουρητικών (furosemide: ~1.5 hrs /torasemide: ~3.5 hrs)

Φαρμακευτική θεραπεία

Επί αποτυχίας των συμπεριφορικών χειρισμών που, όμως, θα πρέπει να συνεχίζονται.

Ανάλογα με την υποκείμενη αιτιολογία, περιλαμβάνει:

- αντιδιουρητικά (vasopressin receptor agonists; desmopressin),
- ανταγωνιστές μουσκαρινικών υποδοχέων (αντιμουσκαρινικά),
- β3-αδρενεργικοί αγωνιστές (mirabegron),
- α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές (α1-blockers),
- αναστολείς 5α-αναγωγής [5ARIs] (finasteride, dutasteride),
- αναστολείς φωσφοδιεστεράσης type 5 (PDE5i)
- Φυτικά εκχυλίσματα
- αναστολείς κυκλο-οξυγενάσης-2 (COX-2) → ↓ GFR / ↓ παραγωγή ούρων
- Διουρητικά (grade C)
- Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά [SSRIs, imipramine] (grade E)
- Μελατονίνη (ανεπαρκή δεδομένα)

- Except for **desmopressin**, the strength of evidence for most of these agents has been classified as **low** (ICUD)
- **Antimuscarinics, β 3-agonists** (mirabegron) [OAB/LUTS] - **α ₁-blockers, 5ARIs, PDE-5i, plant extracts** [BPH/LUTS]:
 - Statistically significantly reduce nocturnal voiding frequency when the indicated condition is present,
 - albeit to **limited** clinical effects compared to placebo.

<p>Review of six trials with a-blockers or 5-ARIs or combination therapy for BPH</p> <p>5-alpha reductase inhibitors (5ARIs) alpha-blockers</p>	<ul style="list-style-type: none"> • significant reduction in nocturnal voids from baseline, • the maximum reduction in nocturnal voids was only 0.05 to 0.3 nocturnal voids vs placebo. ➤ have been shown to have a measurable, if modest, effect on nocturia. ➤ their role in the treatment of nocturia is controversial.
<p>Review of eight trials or groups of trials with antimuscarinics for OAB (oxybutynin, solifenacin, tolterodine ER, fesoterodine).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • significant reduction in nocturnal voids from baseline, no change in time to first void. • the maximum reduction in nocturnal voids was only 0.2 voids vs placebo • Fesoterodine showed promising results. • Further study of newer antimuscarinics/β3-agonists efficacy in nocturia treatment is needed

- **Diuretics** : release fluid built up during the day - induce diuresis before sleep (shift from night-time to daytime).
 - the overall evidence supporting the use of diuretic therapy is **low**.
 - Timing : in the mid-afternoon ; if taken too late in the day it may *increase* nocturnal polyuria.

Δεσμοπρεσίνη (Desmopressin)

Synthetic vasopressin analogue	acts on the V2 receptors of the distal collecting tubules concentrating urine at night
Indications	<ul style="list-style-type: none"> • idiopathic nocturnal polyuria (↓normal nocturnal increase in vasopressin levels) • central diabetes insipidus
Efficacious, long term durability, well-tolerated treatment.	
Once-daily formulation	<ul style="list-style-type: none"> • antidiuretic activity to a maximum of 3-5 hours during night sleep. • whilst also limiting the risk of hyponatraemia.
<p>In general, low risk of serious adverse event Mild to moderate hyponatremia: 5.0-7.6%</p> <p>Relevant factors that could affect sodium →</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Age (↑ >65), • Gender (women), • ↓ baseline Na , • ↓ renal function (eGFR <60 ml/min), • cardiac comorbidity, • polypharmacy with diuretics • injudicious liquid intake.
Hyponatremia : Symptoms/signs	<ul style="list-style-type: none"> • nausea, vomiting, headache, lethargy, confusion, decreased consciousness, muscle weakness, spasms or cramps, seizures, coma.
Preventive measures Monitoring policy	<ul style="list-style-type: none"> • should be taken one hour before sleeping • fluid restricted to a minimum until eight hours after dosing • serum Na monitoring: before starting treatment - after 4-8 days - 1 month later.

Συνδυαστική φαρμακευτική θεραπεία

Εφαρμογή επί μικτού τύπου νυκτουρίας (π.χ Νυκτερινή πολυουρία + ↓ χωρητικότητα κύστεως) :

- στόχευση των επί μέρους αιτίων με ≥ 2 φαρμακευτικούς παράγοντες
- παράλληλη/ταυτόχρονη εφαρμογή μέτρων τροποποίησης καθημερινών συνηθειών
- καλύτερη ανταπόκριση – βελτίωση συμπτωματολογίας.

Συνδυασμός χαμηλής δόσης Δεσμοπρεσσίνης + Ταμζουλοσίνη σε ασθενείς με BPO + νυκτερινή πολυουρία:

- μείωση νυκτερινής συχνουρίας κατά 64.3% vs 44.6% tamsulosin μονοθεραπεία.
- βελτίωση ποιότητας ύπνου
- συνολική ανοχή στην αγωγή συγκρίσιμη ως επί μονοθεραπείας με ταμζουλοσίνη.

Συνδυασμός χαμηλής δόσης Δεσμοπρεσσίνης + Τολτεροδίνη σε γυναίκες με OAB + νυκτερινή πολυουρία:

- Σημαντική μείωση νυκτερινού όγκου ούρησης και αύξηση χρόνου πρώτου επεισοδίου νυκτουρίας vs tolterodine μονοθεραπεία.

Παρεμβατικές – επεμβατικές Θεραπείες

Χειρουργική άρση υποκυστικού κωλύματος (TURP)	<ul style="list-style-type: none">• αποφυγή σε ασθενείς με κύριο σύμπτωμα την νυκτουρία• εφαρμογή επί αποτυχίας της συντηρητικής/φαρμακευτικής αγωγής• ασθενείς με BPO και νυκτουρία μπορεί να ωφεληθούν από TURP➤ ↓ νυκτερινών εγέρσεων κατά 34% πλέον vs tamsulosin
Θεραπεία αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	<ul style="list-style-type: none">• Χρήση συσκευής Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)➤ 75% των ασθενών ανέφεραν σημαντική βελτίωση του προβλήματος• σταφυλεκτομή / αμυγδαλεκτομή (Uvulo-palato-pharyngoplasty)
Botulinum toxin-A	<ul style="list-style-type: none">• Emerging evidence has indicated a role for onabotulinum toxin-A injections• ↓ νυκτουρίας σε ασθενείς με OAB χωρίς νυκτερινή πολυουρία
Capsaicin – Resiniferatoxin	<ul style="list-style-type: none">• Μη σημαντική βελτίωση παραμέτρων νυκτουρίας
Νευροδιέγερση (οπίσθιο κνημιαίο ν)	<ul style="list-style-type: none">• Ανεπαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - Νυκτουρία

- Συχνή κατάσταση που επηρεάζει εξίσου άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιών (ιδιαίτερα άνω των 40).
- Κύριο αίτιο διαταραχής του ύπνου με δυνητικά σοβαρή αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής, συνολική υγεία (↑νοσηρότητα) και συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, ιδιαίτερα στις νεώτερες ηλικίες.
- Μπορεί να σηματοδοτεί την παρουσία αδιάγνωστης ή ατελώς αντιμετωπιζόμενης παθολογικής κατάστασης.
- Η παθογένεση είναι πολυπαραγοντική, με αίτια ουρολογικά και εξω-ουρολογικά : η παρουσία ΚΥΠ δεν πρέπει να θεωρείται αρχικά ως η αποκλειστική αιτία στους άνδρες.
- Οι ιατροί συχνά υποεκτιμούν την βαρύτητα της διαταραχής και διενεργούν πλημμελή διαγνωστική προσέγγιση.
- Το ημερολόγιο ούρησης (FVC) και ο ενδεδειγμένος κλινικοεργαστηριακός έλεγχος αποτελούν κρίσιμα βήματα για την κατά το δυνατόν ακριβέστερη διάγνωση και στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - Νυκτουρία

- Σχήματα πολυτροπικής θεραπευτικής αντιμετώπισης επιτυγχάνουν βέλτιστο κλινικό αποτέλεσμα.
- Η τροποποίηση/προσαρμογή καθημερινών συνηθειών αποτελεί το πρώτο θεραπευτικό βήμα και συνιστάται να εφαρμόζεται από όλους τους ασθενείς.
- Επι αποτυχίας ή ανεπαρκούς κλινικής ανταπόκρισης, ακολουθεί φαρμακευτική θεραπεία με παράλληλη συνέχιση εφαρμογής συμπεριφορικών παρεμβάσεων.
- Θεραπείες με στόχο μόνο την αύξηση της χωρητικότητας κύστεως/ροής ούρων, έχουν γενικά περιορισμένη αποτελεσματικότητα.
- Η δεσμοπρεσσίνη έχει σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με νυκτερική πολυουρία, απαιτείται όμως προσεκτική παρακολούθηση προς αποφυγή κλινικά έκδηλης υπονατριάμιας.
- Η διουρηθρική προστατεκτομή έχει ενδειξη σε ασθενείς με τεκμηριωμένη προστατική απόφραξη και αποτυχία της προηγούμενης συντηρητικής/φαρμακευτικής αγωγής.

Κύρια Βιβλιογραφία

1. BJU Int. 2005 Sep;96(Suppl-1): 4-7.
2. BJU Int 2005(Suppl-1) 96: 15-21
3. European Urology Supplements,2007;6(9):585-593
4. European Urology Supplements 2006; 5(1):3-11
5. J.Urology 2007;177(4):1385-1389
6. Eur. Urol. Suppl. 2006;5(1):19-21
7. Reviews in Urology [Rev Urol. 2012;14(3/4):48-55 doi: 10.3909/riu0576] 2013 MedReviews®, LLC
8. Bladder, 2015; Vol. 2(2) | e13 (DOI: 10.14440/bladder.2015.42)
9. Int J Clin Pract. 2017;71:e13027. (wileyonlinelibrary.com/journal/ijcp | 1 of 11 <https://doi.org/10.1111/ijcp.13027>)
10. Australian family physician 2012;40(6): 399-402.

Σας ευχαριστώ
και καλή συνέχεια

