

· 综述 ·

女性糖尿病与压力性尿失禁研究进展

顾逸藜, 孙晓燕 综述; 谢臻蔚 审校

浙江大学医学院附属妇产科医院妇科, 浙江 杭州 310006

摘要: 女性压力性尿失禁 (SUI) 是全球重要的公共卫生问题, 不自主漏尿症状可严重影响患者生活质量。糖尿病引起的肌肉组织、结缔组织和神经组织的病理生理学改变与 SUI 的发生发展密切相关。本文对女性糖尿病与 SUI 发生发展的关联及相关病理生理学机制研究作一综述, 以为女性糖尿病患者预防 SUI 提供参考。

关键词: 压力性尿失禁; 糖尿病; 盆底支持组织

中图分类号: R587.1; R694.54 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2023) 02-0130-04

Progress of researches on the association between diabetes and stress urinary incontinence among women

GU Yili, SUN Xiaoyan, XIE Zhenwei

Department of Gynecology, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310006, China

Abstract: Female stress urinary incontinence (SUI) is a major global public health problem, and its involuntary urinary leakage may seriously affect patients' quality of life. The pathophysiological changes in muscle, connective and nerve tissues induced by diabetes have been found to be strongly correlated with the development and progression of SUI. This review summarizes the association between diabetes and SUI in women and the underlying pathophysiological mechanisms, so as to provide insights into prevention of SUI among female patients with diabetes.

Keywords: stress urinary incontinence; diabetes; pelvic support structure

压力性尿失禁 (stress urinary incontinence, SUI) 指腹压突然增加导致的尿液不自主流出, 是女性常见病, 我国女性 SUI 发病率为 13.1/1 000 人年^[1]。SUI 虽不致命, 但漏尿症状严重影响患者的生活质量^[2-3], 已成为重要的公共卫生问题^[4], 其病因及发病机制备受关注。糖尿病是常见慢性病, 我国女性糖尿病患病率高达 11.8%^[5]。越来越多的研究发现, 糖尿病是女性 SUI 发生发展的危险因素^[1, 6]。糖尿病可引起盆底骨骼肌、结缔组织和周围神经组织异常, 导致盆底支持结构受损, 诱发 SUI^[7-9]。检索 PubMed、中国知网等数据库, 收集 2008—2022 年国内外发表的关于女性糖尿病与 SUI 的综述、Meta 分析、临床研究和动物实验研究等, 就女性糖尿病与 SUI 发生发展的关联及相关病理生理学机制作一综述, 为女性糖尿病患者预防 SUI 提供参考。

1 糖尿病对 SUI 发生发展的影响

女性糖尿病患者较非糖尿病患者易发生 SUI。一项对 24 985 名中国女性的前瞻性研究证实糖尿病是新发 SUI 的危险因素 ($RR=1.33$, $95\%CI: 1.10 \sim 1.60$)^[1]。2020 年 WANG 等^[6]对 8 970 名产后女性资料进行 Meta 分析, 发现糖尿病是产后 SUI 的危险因素 ($OR=1.91$, $95\%CI: 1.53 \sim 2.38$)。

糖尿病患者的高血糖状态会加重尿失禁程度。丹麦一项纳入 417 例非孕产期女性 SUI 患者的研究显示, 患有糖尿病的女性 SUI 患者漏尿频繁、漏尿量大、尿失禁问卷简表 (International Consultation on Incontinence Questionnaires, ICIQ) 评分高^[10]。糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平反映糖尿病患者近 2~3 个月的平均血糖水平, 是临床评价血糖控制情况的重要指标。LENHERR 等^[11]的一项多中心临床试验显示, 血清 HbA1c 每增加 1%, 患者每周漏尿次数增加 41%。LIU 等^[12]对美国国家健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey,

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.02.009

基金项目: 浙江省医药卫生科研面上项目 (2021KY771)

作者简介: 顾逸藜, 硕士研究生在读

通信作者: 谢臻蔚, E-mail: xiezww@zju.edu.cn

NHANES)数据库中的女性研究对象进行横断面研究发现, HbA1c水平与SUI程度呈正相关。

2 糖尿病影响SUI发生发展的病理生理机制

盆底支持组织由骨骼肌、结缔组织和神经组织等组成, 这些组织互相协作, 发挥控尿功能, 一旦出现组织结构和功能异常, 可引发SUI^[13]。糖尿病可通过影响盆底各组织的结构和功能, 影响女性SUI发生发展。

2.1 糖尿病相关骨骼肌损害对SUI发生发展的影响

骨骼肌是盆底支持结构的主要组成部分, 是控尿的重要组织结构, 盆底骨骼肌肌电异常和肌力下降与女性SUI的发生发展密切相关^[14]。骨骼肌是糖尿病损害的主要靶器官之一, 机体高血糖状态直接干扰骨骼肌代谢^[15], 破坏肌肉的形态结构和生物功能。为研究糖尿病患者盆底骨骼肌的生物功能, SARTORÃO等^[16]采用3D超声检查法测量110例孕妇在孕24~28周和孕34~38周的肛提肌厚度和裂孔大小, 结果显示妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)孕妇肛提肌增厚和肛提肌裂孔增大的幅度明显低于非GDM孕妇, 可能导致GDM孕妇的盆底肌不能良好适应阴道分娩需求。PRUDENCIO等^[17]发现, 与血糖正常孕妇相比, GDM患者的盆底肌肌电图表现为静息状态肌电水平和持续收缩能力下降。此外, 糖尿病患者多合并胰岛素抵抗, MICUSSI等^[18]研究提示, 胰岛素抵抗组盆底肌的最大自主收缩(maximum voluntary contraction, MVC)水平显著低于非胰岛素抵抗组, 体内胰岛素水平与肌电活动强度呈负相关。有关糖尿病对骨骼肌影响的机制研究已证实, 骨骼肌长期处于高糖状态会导致电子传递链活性降低, 引起线粒体功能障碍和代谢紊乱, 肌肉收缩功能逐渐降低^[19]。因此, 糖尿病可通过影响肌肉代谢, 损害骨骼肌的正常生物功能, 导致盆底肌的支持和收缩功能异常。

在发现糖尿病患者骨骼肌功能异常的基础上, 有研究者进一步探索了骨骼肌的形态结构。结构异常的骨骼肌使盆底支持结构薄弱, 导致患者控尿能力减弱, 发生尿失禁。MARINI等^[7]对雌性大鼠的尿道和阴道组织进行形态学分析, 发现糖尿病组样本较非糖尿病组出现了变薄、破裂、肌肉重量减少等变化。既往研究提示, 1型糖尿病通过FoxO驱动的蛋白质降解途径诱导肌肉萎缩, 而2型糖尿病可以通过抑制IGF-1-PI3K-AKT/PKB-mTOR通路使蛋白质合成减少, 并通过IGF-1-AKT-FoxO信号通路激活泛素-

蛋白酶系统和自噬-溶酶体系统, 促进肌肉萎缩^[20]。另有研究观察了高糖状态下人和大鼠腹直肌样本的结构特征, 腹直肌均表现出肌节紊乱、各类型纤维排列无序、快肌纤维减少和慢肌纤维增加等特征^[21-23]。肌节作为肌细胞最基本的结构和功能单位, 在肌肉收缩中起重要作用, 糖尿病破坏了肌节的正常排列, 导致盆底肌收缩功能受损^[24]。MARINI等^[25]认为糖尿病引起的骨骼肌形态结构异常可能与氧化应激有关, 糖尿病引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高, 干扰肌肉的正常代谢过程, 出现以纤维类型转换为主要特征的肌肉重塑。

2.2 糖尿病相关结缔组织异常对SUI发生发展的影响

盆底结缔组织以盆底筋膜和韧带结构为主, 重要成分为胶原蛋白, 主要是I型和III型, 分别与组织强度和弹性密切相关^[26]。胶原蛋白异常引起的盆底支持结构弹性、韧性和抗压性下降是SUI发生的机制之一^[27]。糖尿病影响结缔组织中胶原蛋白的含量和结构, 增加SUI发生风险。MARINI等^[8]比较了高血糖孕鼠组和非高血糖孕鼠组的尿道组织, 发现高血糖组的尿道组织中I型/III型胶原蛋白比例升高, 胶原纤维在肌纤维周围沉淀增加。相关机制研究发现, 高血糖引起糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)增加, AGEs一方面激活ERK1/2和p38-MAPK细胞通路, 使I型胶原蛋白表达上升; 另一方面激活p38-MAPK细胞通路使III型胶原蛋白的表达下降^[28]; 同时, AGEs影响胶原蛋白的水合作用, 破坏其机械性能, 引起组织硬化^[29]。上述研究显示, 糖尿病对胶原蛋白代谢产生负面影响, 破坏了细胞外基质的正常结构, 引起盆底结缔组织刚度增加和支持力量减弱, 这可能是糖尿病导致SUI发生的病理生理机制之一。

2.3 糖尿病相关周围神经病变对SUI发生发展的影响

周围神经病变是糖尿病常见的并发症, SUI与神经病变存在相关性^[30-31]。SAKAKIBARA等^[32]发现糖尿病患者膀胱功能障碍与躯体周围神经病变相关, 高血糖可能影响阴部神经和骶丛神经的功能。肛提肌作为维持盆底支持功能的重要结构, 受阴部神经支配, 神经功能异常易导致肌肉营养不良、萎缩, 肌肉收缩能力下降, 发生尿失禁症状。NASIRY等^[33]在大鼠中应用链脲佐菌素诱导糖尿病后, 发现神经组织中caspase-3的表达显著升高, 可能在诱导神经元和施万细胞凋亡中起到关键作用。同时, 高糖状态通过激活细胞内糖代谢多元醇途径, 产生大量山梨糖醇, 导致细胞代谢紊乱, 引起周围神经结构和功能异

常^[34]。另有研究表明,糖尿病可以通过血液微循环障碍、炎性因子增加、神经营养缺乏等途径引起周围神经病变^[35],进而对周围神经所支配肌肉的正常生理功能产生负面影响。

2.4 糖尿病相关微血管损伤对 SUI 发生发展的影响
在糖尿病患者中,脉管损伤是另一种常见的并发症。RAJARAMAN 等^[36]发现 AGEs 的升高会引起 EGR-1 表达上调,导致血管炎症,破坏血管完整性。糖尿病可能通过相似的机制造成盆底微血管损伤,影响盆底肌、结缔组织和末梢神经的功能,最终导致盆底支持结构功能异常。但目前针对糖尿病引起 SUI 相关微血管损伤的研究较少。

3 小 结

女性糖尿病与 SUI 的发病和进展密切相关。女性糖尿病患者病程中出现的盆底骨骼肌损害、结缔组织异常、周围神经病变等均有可能破坏盆底支持结构的完整性和功能状态,导致 SUI。因此,建议对女性糖尿病患者加强健康教育,积极控制血糖,并督促盆底肌训练,以预防和控制 SUI。

参考文献

- [1] PANG H, LV J, XU T, et al. Incidence and risk factors of female urinary incontinence: a 4-year longitudinal study among 24 985 adult women in China [J]. BJOG, 2022, 129 (4): 580-589.
- [2] 卢永莉. 甘肃省成年女性尿失禁就医意向调查及生活质量评价 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [3] 来光华, 赫小龙, 张骁, 等. 杭州市成年女性尿失禁患病情况及对生活的影响 [J]. 预防医学, 2016, 28 (4): 328-331.
- [4] MILSOM I, COYNE K S, NICHOLSON S, et al. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review [J]. Eur Urol, 2014, 65 (1): 79-95.
- [5] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J/OL]. BMJ, 2020, 369 [2022-12-17]. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>.
- [6] WANG K, XU X, JIA G, et al. Risk factors for postpartum stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis [J]. Reprod Sci, 2020, 27 (12): 2129-2145.
- [7] MARINI G, PASCON BARBOSA A M, DAMASCENO D C, et al. Morphological changes in the fast vs. slow fiber profiles of the urethras of diabetic pregnant rats [J/OL]. Urogynaecologia, 2011, 25 (1) [2022-12-17]. <https://doi.org/10.4081/uij.2011.e9>.
- [8] MARINI G, PICULO F, VESENTINI G, et al. The influence of hyperglycemia on the remodeling of urethral connective tissue in pregnant rats [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 221: 81-88.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41 (5): 482-548.
- [10] LOWENSTEIN E P, ANDERSEN L L, MOLLER L A, et al. Urodynamic and questionnaire findings in urinary incontinent women with and without diabetes. Data from a health study [J]. Int Urogynecol J, 2021, 32 (10): 2847-2856.
- [11] LENHERR S M, CLEMENS J Q, BRAFFETT B H, et al. Glycaemic control and risk of incident urinary incontinence in women with type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study [J]. Diabet Med, 2016, 33 (11): 1528-1535.
- [12] LIU N, XING L, MAO W, et al. Relationship between blood glucose and hemoglobin A1c levels and urinary incontinence in women [J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 4105-4116.
- [13] AOKI Y, BROWN H W, BRUBAKER L, et al. Urinary incontinence in women [J/OL]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3 [2022-12-17]. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.42>.
- [14] WANG S, DONG S, LI W, et al. Physiology based stretchable electronics design method for accurate surface electromyography evaluation [J/OL]. Adv Sci, 2021, 8 (13) [2022-12-17]. <https://doi.org/10.1002/advs.202004987>.
- [15] AL-SOFIANI M E, GANJI S S, KALYANI R R. Body composition changes in diabetes and aging [J]. J Diabetes Complications, 2019, 33 (6): 451-459.
- [16] SARTORÃO FILHO C I, PINHEIRO F A, PRUDENCIO C B, et al. Impact of gestational diabetes on pelvic floor: a prospective cohort study with three-dimensional ultrasound during two-time points in pregnancy [J]. NeuroUrol Urodyn, 2020, 39 (8): 2329-2337.
- [17] PRUDENCIO C B, RUDGE M V C, PINHEIRO F A, et al. Negative impact of gestational diabetes mellitus on progress of pelvic floor muscle electromyography activity: cohort study [J/OL]. PLoS One, 2019, 14 (11) [2022-12-17]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223261>.
- [18] MICUSSI M T, FREITAS R P, ANGELO P H, et al. Evaluation of the relationship between the pelvic floor muscles and insulin resistance [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2015, 8: 409-413.
- [19] MONACO C M F, PERRY C G R, HAWKE T J. Diabetic myopathy: current molecular understanding of this novel neuromuscular disorder [J]. Curr Opin Neurol, 2017, 30 (5): 545-552.
- [20] SHEN Y, LI M, WANG K, et al. Diabetic muscular atrophy: molecular mechanisms and promising therapies [J]. Front Endocrinol, 2022, 13 [2022-12-17]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917113>.
- [21] VESENTINI G, BARBOSA A M P, DAMASCENO D C, et al. Alterations in the structural characteristics of rectus abdominis muscles caused by diabetes and pregnancy: a comparative study of the rat model and women [J]. PLoS One, 2020, 15 (4) [2022-12-17]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231096>.
- [22] VESENTINI G, BARBOSA A M P, FLORIANO J F, et al. Deleterious effects of gestational diabetes mellitus on the characteristics of the rectus abdominis muscle associated with pregnancy-specific

- urinary incontinence [J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 166 [2022-12-17]. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108315>.
- [23] VESENTINI G, MARINI G, PICULO F, et al. Morphological changes in rat rectus abdominis muscle induced by diabetes and pregnancy [J/OL]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51 (4) [2022-12-17]. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20177035>.
- [24] 董臣令. 骨骼肌收缩的多尺度研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [25] MARINI G, PICULO F, VESENTINI G, et al. Effects of short-term severe and long-term mild STZ-induced diabetes in urethral tissue of female rats [J]. *Neurourol Urodyn*, 2017, 36 (3): 574-579.
- [26] 陈春经, 林焕明. IGF-1、mtDNA 及胶原蛋白 I、III 水平在盆底器官脱垂患者组织表达研究 [J]. *中外医学研究*, 2020, 18 (9): 172-174.
- [27] YANG S J, WANG J, XU J, et al. miR-93 mediated collagen expression in stress urinary incontinence via calpain-2 [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (1): 624-629.
- [28] TANG M, ZHONG M, SHANG Y, et al. Differential regulation of collagen types I and III expression in cardiac fibroblasts by AGEs through TRB3/MAPK signaling pathway [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65 (18): 2924-2932.
- [29] ANDRIOTIS O G, ELSAYAD K, SMART D E, et al. Hydration and nanomechanical changes in collagen fibrils bearing advanced glycation end-products [J]. *Biomed Opt Express*, 2019, 10 (4): 1841-1855.
- [30] BAKRE S, HOLT S K, OERLINE M, et al. Longitudinal patterns of urinary incontinence and associated predictors in women with type 1 diabetes [J]. *Neurourol Urodyn*, 2022, 41 (1): 323-331.
- [31] HOTALING J M, SARMA A V, PATEL D P, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, sexual dysfunction, and urinary incontinence in women with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (9): 1587-1593.
- [32] SAKAKIBARA R, TAKAHASHI O, NISHIMURA H, et al. The relationship between bladder, periarterial and somatic neuropathy in diabetes [J]. *Intern Med*, 2018, 57 (15): 2165-2168.
- [33] NASIRY D, KHALATBARY A R, AHMADVAND H, et al. Protective effects of methanolic extract of *Juglans regia* L. leaf on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy in rats [J/OL]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17 (1) [2022-12-17]. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1983-x>.
- [34] TANG H Y, JIANG A J, MA J L, et al. Understanding the signaling pathways related to the mechanism and treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy [J]. *Endocrinology*, 2019, 160 (9): 2119-2127.
- [35] KOBAYASHI M, ZOCHODNE D W. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: new aspects of pathogenesis and their treatment implications [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9 (6): 1239-1254.
- [36] RAJARAMAN B, RAMADAS N, KRISHNASAMY S, et al. Hyperglycaemia cause vascular inflammation through advanced glycation end products/early growth response-1 axis in gestational diabetes mellitus [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 456 (1/2): 179-190.

收稿日期: 2022-11-02 修回日期: 2022-12-17 本文编辑: 徐文璐

(上接第129页)

- [32] 于凌. 针灸治疗胸腰椎骨折术后腹胀便秘的临床疗效 [J]. *中外女性健康研究*, 2018 (12): 28-29.
- [33] BAE S H. Diets for constipation [J]. *Pediatric Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2014, 17 (4): 203-208.
- [34] ROSENBAUM D P, YAN A, JACOBS J W. Pharmacodynamics, safety, and tolerability of the NHE3 inhibitor tenapanor: two trials in healthy volunteers [J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38 (4): 341-351.
- [35] CAMILLERI M, FORD A C, MAWE G M, et al. Chronic constipation [J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3 (1) [2022-12-02]. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.95>.

收稿日期: 2022-09-26 修回日期: 2022-12-02 本文编辑: 徐文璐