

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

**«ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΧΡΟΝΙΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ –
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: Η εφαρμογή της Ανακουφιστικής Φροντίδας σε ασθενείς με
Διαβητική Νευροπάθεια**

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΚΟΥΛΟΥΡΉ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ ΕΤΟΣ 2021

**Η εφαρμογή της Ανακουφιστικής Φροντίδας σε ασθενείς
με Διαβητική Νευροπάθεια**

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΧΡΟΝΙΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ»

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ –
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: Η εφαρμογή της Ανακουφιστικής Φροντίδας σε ασθενείς με
Διαβητική Νευροπάθεια

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΚΟΥΛΟΥΡΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ ΕΤΟΣ 2021

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Χρυσούλα Λεμονίδου: Καθηγήτρια του τμήματος Νοσηλευτικής, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Πατηράκη Ελισάβετ: Καθηγήτρια του τμήματος Νοσηλευτικής, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Κατσαραγάκης Στυλιανός: Επίκουρος καθηγητής του τμήματος Νοσηλευτικής,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:
«ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ ΧΡΟΝΙΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ»

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ – ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Η εφαρμογή της Ανακουφιστικής Φροντίδας σε ασθενείς με Διαβητική Νευροπάθεια

Κουλουρή Αναστασίας

ΚΟΥΛΟΥΡΉ ΑΝΑΣΤΑΣΊΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Ανακουφιστική Φροντίδα αποτελεί φιλοσοφία και προσέγγιση, η οποία είναι άγνωστη σε πολλούς ή συνδέεται αποκλειστικά με την αντιμετώπιση του καρκίνου και τη φροντίδα στο τελικό στάδιο της νόσου. Έτσι αγνοούνται η προσφορά της και η δυνατότητα ένταξής της σε οποιαδήποτε στιγμή της πορείας ενός χρόνιου νοσήματος, ακόμα και κατά τη διάγνωσή του. Παράδειγμα αποτελεί και ο σακχαρώδης διαβήτης, ένα από τα συχνότερα χρόνια νοσήματα παγκοσμίως, του οποίου επιπλοκή είναι η περιφερική διαβητική νευροπάθεια που επιβαρύνει την καθημερινότητα και την ποιότητα ζωής του εκάστοτε πάσχοντα.

Σκοπός της ανασκόπησης ήταν να αναδειχθεί η προσφορά της ανακουφιστικής στη φροντίδα ασθενών με διαβητική περιφερική νευροπάθεια, μέσω της συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, COCHRANE, Science Direct και BioMed Central, ενώ πληροφορίες αντλήθηκαν και από γκρίζα βιβλιογραφία. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται 68 άρθρων, επιλογή των οποίων έγινε βάσει του PRISMA, το οποίο αποτελεί ένα σύνολο τεκμηριωμένων στοιχείων, για τις αναφορές σε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις.

Αποτελέσματα: Παρόλο που δεν ανευρέθηκε βιβλιογραφία που να συνδυάζει συγκεκριμένα την ανακουφιστική φροντίδα με την περιφερική νευροπάθεια στο διαβήτη, συμπεριλήφθησαν 68 άρθρα, στα οποία περιγράφεται, η επιβάρυνση που επιφέρει ο σακχαρώδης διαβήτης και η περιφερική νευροπάθεια ως επιπλοκή του, σε όλα τα επίπεδα της ζωής των ατόμων και των οικείων τους.

Συμπεράσματα: Το άτομο με διαβητική περιφερική νευροπάθεια και η οικογένειά του υποφέρουν, αφού εξαιτίας της πλήττονται από όλες τις πτυχές του ολικού πόνου, ενώ συγκαταλέγεται στα χρόνια νοσήματα, τα οποία οι επαγγελματίες υγείας δείχνουν αδυναμία να αντιμετωπίσουν, ειδικά όσον αφορά, στον πόνο που τα συνοδεύει. Επομένως κρίνεται σημαντική η ενσωμάτωση της ανακουφιστικής φροντίδας, στη φροντίδα ασθενών με μη κακοήθη και μη απειλητικά για τη ζωή νοσήματα για να βοηθήσει περισσότερους χρόνιους πάσχοντες που την έχουν ανάγκη.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: ανακουφιστική φροντίδα, διαβητική νευροπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, συνήθης φροντίδα, διεπιστημονική ομάδα, κατάθλιψη, νευροπαθητικός πόνος, οπιοειδή, θεραπεία, γλυκαιμική ρύθμιση

SUMMARY

Introduction: Palliative Care constitutes a philosophy and approach, unknown to many or remains connected to cancer and the terminal stage of the disease. As a result, the possibility of implementing palliative care at any stage of a disease, even during the diagnosis, remains ignored. Diabetes mellitus constitutes a good example, since it is one of the most common chronic illnesses and one of its complications, peripheral neuropathy burdens the quality of everyday life of the patients.

Aim: To highlight the contribution of palliative care to the usual care of diabetic peripheral neuropathy, through a systematic review of the published literature.

Methods: Information was extracted through the following databases: PubMed, COCHRANE, Science Direct και BioMed Central as well as from grey literature. In this review, 68 articles were used, which were selected according to PRISMA, an evidence-based set of items for reporting in systematic reviews and meta-analyses.

Results: Though there was no bibliography found, linking palliative care to diabetic peripheral neuropathy, there were 68 articles which, analyze the burden that comes with diabetes and peripheral neuropathy as its complication, in the everyday life of patients and their relatives,

Conclusions: Diabetic patients and their families are affected by every aspect of total pain, due to diabetic peripheral neuropathy. It is a chronic disease, that many health professionals find hard to handle, especially when it comes to the pain. So the implementation of palliative care plus to the usual care of non-malignant and no life-threatening diseases, is of great importance, for the chronic patients in need.

Key words: palliative care, diabetic neuropathy, diabetes mellitus, usual care, interdisciplinary team, depression, neuropathic pain, opioids, treatment, glycemic control

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1) Εισαγωγή	σελ.1-2
2) Ανακουφιστική φροντίδα	σελ. 3-15
a) Ολιστική φροντίδα και διεπιστημονική ομάδα	σελ. 5-12
b) Αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου	σελ. 12-14
c) Ο ασθενής και η οικογένεια στο επίκεντρο	σελ. 14-15
3) Σακχαρώδης διαβήτης	σελ. 16-17
4) Διαβητική νευροπάθεια	σελ. 17-40
a) Ορισμός	σελ. 17
b) Παθοφυσιολογία	σελ. 17-24
c) Ταξινόμηση	σελ. 25-40
i) Κλινική ταξινόμηση διαβητικής νευροπάθειας	σελ. 25-26
ii) Κλινικές μορφές νευροπάθειας	σελ. 26
iii) Μονονευροπάθειες	σελ. 26-27
iv) Νευροπάθειες από πίεση	σελ. 27-28
v) Ειδικά σύνδρομα	σελ. 28-29
vi) Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (αυτόνομη νευροπάθεια)	σελ. 29-30
vii) Επώδυνη νευροπάθεια	σελ. 30-32
viii) Συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια (περιφερική νευροπάθεια)	σελ. 32-40
5) Μεθοδολογία	σελ. 41-43
a) Διάγραμμα ροής κατά PRISMA	σελ. 43
6) Η εμπειρία των ασθενών με διαβήτη και διαβητική νευροπάθεια	σελ. 44-54

a) Γενική εμπειρία.....σελ. 44-46
b) Κόστοςσελ. 47-48
c) Οργανική εμπειρίασελ. 48-50
d) Κατάθλιψη/ συναισθηματική εμπειρίασελ. 50-52
e) Κοινωνική/ διαπροσωπική εμπειρίασελ. 53-54
7) Περιορισμοίσελ. 55
8) Προτάσεις για μελλοντική έρευνασελ. 55
9) Συμπεράσματασελ. 56
10) Βιβλιογραφίασελ. 57-78

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο διαβήτης είναι το επικρατέστερο χρόνια νόσημα, επηρεάζει 463 εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο και η επίπτωσή του αναμένεται να διπλασιαστεί μέχρι το 2045 (International Diabetes Federation, 2019). Από τους υπάρχοντες τύπους διαβήτη, οι περισσότεροι άνθρωποι πάσχουν από Διαβήτη Τύπου 2 (T2DM) (International Diabetes Federation, 2013). Σοβαρό βάρος στη νόσο θεωρείται η διαβίου ανάγκη αυτοφρόντιδας, η οποία περιλαμβάνει άσκηση, υγιεινή διατροφή, έλεγχο της γλυκόζης του αίματος, τήρηση σχετικών συμβουλών και οδηγιών (Hunt and May 2017). Η ανακουφιστική φροντίδα (ΑΦ) μπορεί να επηρεάσει θετικά την ασθένεια και το βάρος της θεραπείας, τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των πασχόντων. Ο διαβήτης ως χρόνια νόσημα στη διαχείρισή του απαιτεί ανακουφιστική φροντίδα, δεδομένου μάλιστα ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των πασχόντων είναι ηλικιωμένοι με συνυπάρχοντα, άλλα χρόνια νοσήματα, όπως η καρδιαγγειακή νόσος και ο καρκίνος (Dybicz, Thompson et al. 2011), τα οποία ανήκουν επίσης στο φάσμα της ανακουφιστικής προσέγγισης. Ωστόσο, πολλά άτομα που μπορούν να επωφεληθούν από την ανακουφιστική φροντίδα, δεν τους προσφέρεται, ειδικά εκείνα με μη-κακοήθη χρόνια νοσήματα (Claessen, Francke et al. 2013), όπως άτομα με διαβήτη, τα οποία έχουν το δικαίωμα της επιλογής στην ανακουφιστική φροντίδα. Έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι η ανακουφιστική φροντίδα πρέπει να αποτελεί μέρος της φροντίδας και εκπαίδευσής τους, καθώς η λειτουργικότητά τους και η πορεία της νόσου μεταβάλλονται θετικά (Dunning, Savage et al. 2014).

Όπως έχει παρατηρηθεί, το ένα τρίτο των ατόμων με διαβήτη, αναφέρουν τον πόνο ως κύριο σύμπτωμα, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη νευροπάθειας (Abbott, Malik et al. 2011). Επιπλέον, οι επιπλοκές του διαβήτη πιθανόν προκαλούν θεραπεύσιμο υποφέρουν, όπως πόνο και δυσφορία, τα οποία μπορούν να ελεγχθούν αν η

ανακουφιστική φροντίδα ξεκινήσει νωρίς. Από τις γνωστές επιπλοκές, η νευροπάθεια έχει αναγνωρισθεί ως ο κύριος παράγοντας αναπηρίας στα άτομα με διαβήτη (Oliveira, Valente et al. 2009). Ο νευροπαθητικός πόνος στη διαβητική νευροπάθεια, και ειδικά στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια, περιγράφεται ως ‘κάψιμο’, ‘γαργαλητό’, ‘ηλεκτρικό ρεύμα’ ή ‘μαχαιριά’ και είναι ένα από τα πιο ανυπόφορα συμπτώματά της. Η επώδυνη διαβητική νευροπάθεια έχει σημαντικό και αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ατόμων και υποβαθμίζει τη φυσική και ψυχολογική λειτουργία, οδηγώντας σε ανησυχία και πιθανότατα σε διαταραχές στον ύπνο (Vinik, Emir et al. 2013). Επίπεδα ισχυρότερου πόνου στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια αντιστοιχούν σε εντονότερα συμπτώματα ανησυχίας και κατάθλιψης, περισσότερα προβλήματα στον ύπνο και στη φυσική και πνευματική λειτουργία, προκαλώντας σημαντική νοσηρότητα (Gore, Brandenburg et al. 2005).

Από όλα τα παραπάνω προκύπτει ότι πρόκειται για μια κατάσταση που επηρεάζει όλες τις διαστάσεις της ζωής του ασθενή και χρειάζεται ολιστική και εξατομικευμένη αντιμετώπιση. Εξάλλου έχει παρατηρηθεί, ότι εκβάσεις όπως ποιότητα ζωής (QOL) και λειτουργικότητα είναι καλύτερες, όταν τα άτομα λαμβάνουν πρώιμη ανακουφιστική φροντίδα, σε σχέση με εκείνους που λαμβάνουν ‘συνήθη’ φροντίδα. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης, ήταν η ενσωμάτωση της ανακουφιστικής στη φροντίδα των ασθενών με περιφερική διαβητική νευροπάθεια, με τη χρήση συνδυαστικής βιβλιογραφίας, εφόσον δεν υπάρχουν μελέτες που να περιλαμβάνουν ασθενείς με αυτή την επιπλοκή του διαβήτη και σε σχέση με την ΑΦ.

ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Η Ανακουφιστική Φροντίδα (ΑΦ) δεν αποτελεί μόνο μια ιατρική και νοσηλευτική ειδικότητα, αλλά πρόκειται για μια φιλοσοφία παροχής ολιστικής φροντίδας σε ασθενείς με απειλητικά για τη ζωή νοσήματα και την οικογένεια τους και συνήθως παρερμηνεύεται διότι συνδέεται μόνο με το τέλος της ζωής των ασθενών και αγνοείται η προσφορά της σε ασθενείς με οποιοδήποτε χρόνιο νόσημα ή σύμπτωμα. Στην Ανακουφιστική Φροντίδα, η ασθένεια αντιμετωπίζεται ως προσωπική και όχι ιατρική πραγματικότητα και ορίζεται συνήθως ως παραλλαγή του όρου 'υγεία' (Bircher 2005). Σε ένα τέτοιο πλαίσιο φροντίδας, οι έννοιες «πατερναλισμός», «γραμμικότητα» και «ασθενής» αντικαθίστανται από τις έννοιες «συμμετοχή», «ολισμός» και «άνθρωπος» αντίστοιχα . Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ΑΦ ορίζεται ως:

«Η προσέγγιση, η οποία βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους, οι οποίοι αντιμετωπίζουν απειλητικές για τη ζωή ασθένειες, δια της πρόληψης και ανακούφισης του υποφέρειν, μέσω έγκαιρης αναγνώρισης και άψογης αξιολόγησης και θεραπείας του πόνου και άλλων προβλημάτων, σωματικών, ψυχοκοινωνικών και πνευματικών. Η ανακουφιστική φροντίδα:

1. Παρέχει ανακούφιση του πόνου και των άλλων σωματικών συμπτωμάτων,
2. Δέχεται τη ζωή και θεωρεί το θάνατο σαν μια φυσιολογική διαδικασία,
3. Δεν επισπεύδει ή μεταθέτει το θάνατο,
4. Ενσωματώνει τη ψυχολογική και πνευματική πλευρά της φροντίδας των ασθενών,

5. Προσφέρει ένα σύστημα υποστήριξης για να βοηθήσει όσο ενεργά γίνεται τους ασθενείς ως το θάνατο,
6. Προσφέρει ένα σύστημα υποστήριξης για να βοηθήσει την οικογένεια να αντιμετωπίσει την νόσο του ασθενούς και το δικό της πένθος,
7. Χρησιμοποιεί μια ομάδα προσέγγισης, ώστε να κατευθύνει τις ανάγκες των ασθενών και των οικογενειών τους, συμπεριλαμβανόμενης της συμβουλευτικής για τα πένθος, εάν χρειάζεται,
8. Βελτιώνει την ποιότητα ζωής και επηρεάζει θετικά την πορεία της ασθένειας,
9. Εφαρμόζεται εγκαίρως στην πορεία της ασθένειας, σε συνδυασμό με ένα φάσμα άλλων θεραπειών που σκοπό έχουν να παρατείνουν τη ζωή, όπως η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και περιλαμβάνει τις έρευνες που απαιτούνται για να γίνει καλύτερη η κατανόηση και ο έλεγχος των οδυνηρών κλινικών επιπλοκών»

(World Health Organisation, 2002).

Όσον αφορά στο *υποφέρειν* στο οποίο αναφέρεται ο ορισμός, η κλινική παρατήρηση προτείνει τον ακόλουθο ορισμό:

«είναι συγκεκριμένη δυσφορία που υφίσταται όταν τα άτομα νιώθουν πως απειλείται η ακεραιότητά τους ως πρόσωπα και αυτό συνεχίζεται μέχρι να φύγει η απειλή ή να επανέλθει η ακεραιότητά τους»

(Walsh, 2009).

Επίσης αναφέρεται πως:

« η ανακουφιστική φροντίδα διευρύνει το μοντέλο-νόσου στις παραδοσιακές ιατρικές θεραπείες, ώστε να περιλαμβάνει ως στόχους, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενή και της οικογένειας, τη βελτιστοποίηση της λειτουργικότητας, τη βοήθεια στη λήψη αποφάσεων και την παροχή ευκαιριών για προσωπική ανάπτυξη»

(Pastrana, Jünger et al. 2008).

Η ανακουφιστική φροντίδα είναι κατάλληλη σε οποιοδήποτε στάδιο μίας εξελισσόμενης ή ανίατης ασθένειας, ειδικά όταν συνδυάζεται με πρακτικές που σκοπό έχουν την ίαση ή την επιμήκυνση της ζωής. Ενδιαφέροντα της δράσης της, αποτελούν η λειτουργική κατάσταση του ατόμου, ο πόνος και άλλα ψυχικά και σωματικά συμπτώματα, η πνευματικότητα, η κοινωνική υποστήριξη και ο θρήνος (National Consensus Project for Quality Palliative Care, 2018).

Ολιστική φροντίδα και διεπιστημονική ομάδα

Παρέχεται σε ασθενείς ανάλογα με τις ανάγκες και όχι με την πρόγνωση. Μπορεί να προσφέρεται σε κάθε πλαίσιο φροντίδας και επικεντρώνεται στο τι είναι απαραίτητο για τον ασθενή, τους οικείους και τους φροντιστές λαμβάνοντας υπόψη τους στόχους και τις προτιμήσεις τους και πως μπορούν αυτοί να επιτευχθούν, ενώ είναι διεπιστημονική για να καλύψει ολιστικά τις ανάγκες του ασθενή, των οικείων και των φροντιστών, δημιουργώντας μηχανισμούς υποστήριξης (Clinical practice guidelines for quality palliative care.2004, Walsh 2009).Οι δράσεις αυτές στηρίζονται στα εξής στοιχεία της ΑΦ, 1) η αποτελεσματική επικοινωνία μεταξύ επαγγελματιών υγείας με το άτομο και την οικογένεια, 2) η επανένταξη, 3) η αυτονομία, 4) η ποιότητα ζωής των

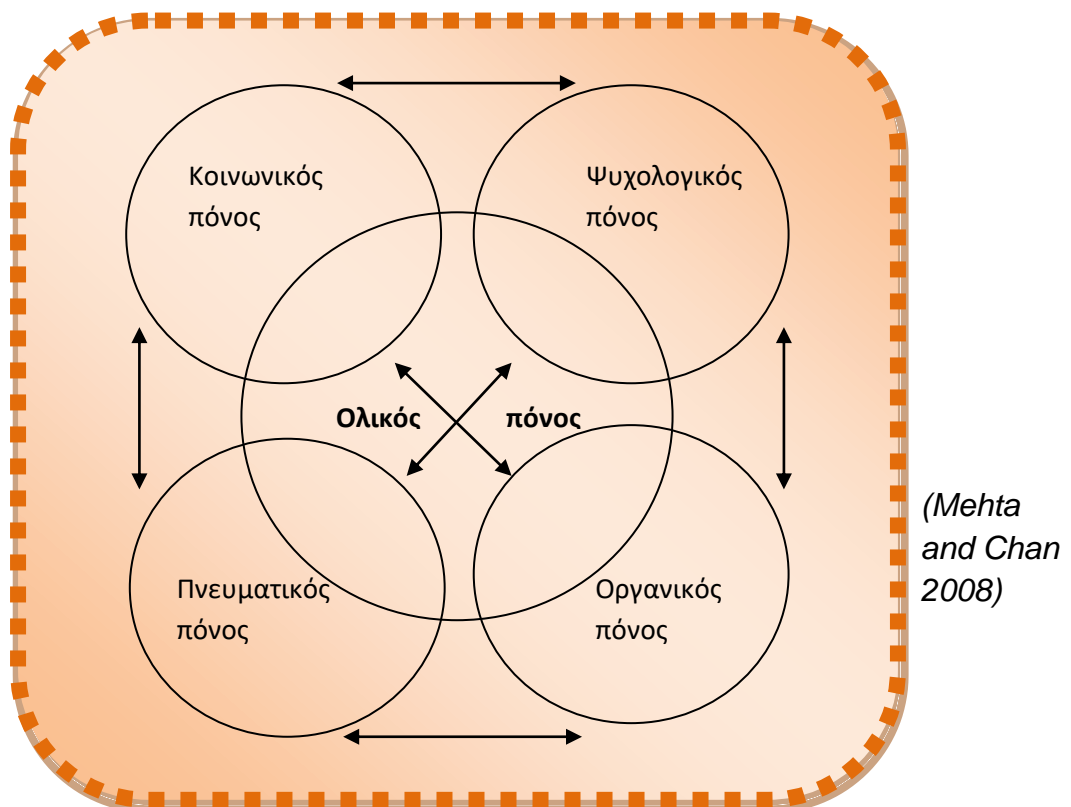
ασθενών, 5) η συνεχιζόμενη φροντίδα, 6) η υποστήριξη της οικογένειας, 7) η εκπαίδευση και η έρευνα, αλλά και 8) ο έλεγχος των συμπτωμάτων σωματικών, πνευματικών και κοινωνικών (O'Neill and Fallon 1997, Danis, Federman et al. 1999, Chopra and Centre for Aging 2001, Doyle and Woodruff 2013). Σύμφωνα με τους Regnard και Kindlen (2002) τα παραπάνω μπορούν να συνοψιστούν στις εξής βασικές αρχές για τον έλεγχο των συμπτωμάτων:

- *Η αποτελεσματική ανακουφιστική φροντίδα είναι δικαίωμα κάθε ασθενή / οικογένειας και υποχρέωση κάθε επαγγελματία υγείας*
- *Η εξασφάλιση ικανοποιητικών γνώσεων, δεξιοτήτων στάσεων και επικοινωνίας της ομάδας*
- *Η δημιουργία 'ασφαλούς' χώρου για να εκφράζεται το 'αίσθημα του υποφέρειν'*
- *Η καλλιέργεια κλίματος επικοινωνίας με τον ασθενή-οικογένεια*
- *Μην περιμένετε τον ασθενή να σας παραπνευθεί- Κάνετε ερωτήσεις και παρατηρήστε με προσοχή*
- *Διαγνώστε το/τα αίτιο/α του/των προβλήματος/των (πολλά & σύνθετα)*
- *Εξατομικεύσατε τη θεραπεία*
- *Μην καθυστερείτε την έναρξη της θεραπείας*
- *Η ΠΡΟΛΗΨΗ επανεμφάνισης συμπτωμάτων με συστηματική εξατομικευμένη χορήγηση φαρμάκων*
- *Οι ρεαλιστικοί στόχοι (αποδοχή των στόχων του ασθενή)*
- *Η συνεχής και συστηματική επαναξιολόγηση*

- Η ενσυναίσθηση, η κατανόηση, η αλλαγή κατεύθυνσης και η ενίσχυση του ηθικού αποτελούν την απαραίτητη επικουρική θεραπεία τους
- Η φαρμακευτική αγωγή είναι μια μόνο διάσταση της ολοκληρωμένης αντιμετώπισής τους.

(Regnard & Kindlen, 2002)

Η υλοποίηση και η αποτελεσματικότητα της Ανακουφιστικής Φροντίδας οφείλεται στις ιδιαιτερότητές της, με πιο σημαντική την παροχή Ολιστικής Φροντίδας. Η ΑΦ αναγνωρίζει πως ο πόνος που παρατηρείται σε ένα χρόνιο νόσημα, δεν περιορίζεται μόνο στο σώμα αλλά επηρεάζει και τις υπόλοιπες διαστάσεις της ανθρώπινης ζωής. Πρόκειται για τον Ολικό Πόνο,



ο οποίος πέρα από οργανικό χαρακτήρα, έχει και συναισθηματικό, κοινωνικό, και πνευματικό και καθορίζει τις σχέσεις των ατόμων που προσβάλλει (Carney and

Meier 2000, Mehta and Chan 2008). Επομένως, τα άτομα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε φροντίδα όχι μόνο για τον πόνο, αλλά και για τις ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις που βιώνουν ως χρόνιοι πάσχοντες. Είναι γνωστό ότι, τα παραπάνω είναι αλληλένδετα αφού, κανένας άνθρωπος δεν είναι δυνατόν να θεραπευτεί ψυχικά αν βιώνει οργανικό πόνο, όπως και καμία αναλγητική αγωγή δεν θα είναι αποτελεσματική αν δεν υποστηρίζονται οι ψυχολογικές ανάγκες του (Doyle and Woodruff 2013).

Επομένως οι επιπτώσεις ενός χρόνιου νοσήματος επηρεάζουν τη ζωή σε όλα τα επίπεδα, άρα είναι δύσκολο μία μόνο ειδικότητα να αντεπεξέλθει στις ανάγκες του ατόμου και της οικογένειας (Youngwerth and Twaddle 2011). Για την ιδιαιτερότητα αυτή η ΑΦ, χρησιμοποιεί τον θεσμό της Διεπιστημονικής ομάδας.

«Το διεπιστημονικό μοντέλο βασίζεται στη συνεργατική και αλληλοεξαρτώμενη αλληλεπίδραση των μελών της ομάδας, καθένα από τα οποία κατέχει μια εξειδίκευση. Τα μέλη της ομάδας δουλεύουν μαζί, μέσω ενεργητικής επικοινωνίας και ανταλλαγής πληροφοριών. Η ηγεσία εξαρτάται από τα καθήκοντα της ομάδας και καθορίζεται από την εκάστοτε κατάσταση. Η συνεργασία αναγνωρίζεται ως η κεντρική διαδικασία, στην αλληλεπίδραση μεταξύ των μελών. ».

(National Consensus Project for Quality Palliative Care, 2018)

Αυτή η μορφή ομάδας είναι και ένας από τους λόγους για τον οποίο ξεχωρίζει η ΑΦ στην υποστήριξη των ασθενών, διότι δεν χαρακτηρίζεται απλώς από πολυεπιστημονικότητα, κατά την οποία ο κάθε επαγγελματίας υγείας εργάζεται ανεξάρτητα, αλλά βασίζεται σε μια διεπιστημονική ομάδα, της οποίας τα μέλη συνεργάζονται, ανταλλάσσοντας γνώσεις και εμπειρίες για την καλύτερη φροντίδα του ασθενή και των οικείων του (Walsh 2009). Στην ΑΦ η διεπιστημονική ομάδα, έχει

διαφορετική μορφή και επεκτείνεται περιλαμβάνοντας ειδικότητες, οι οποίες καλύπτουν επιπλέον, το πνευματικό και κοινωνικό κομμάτι φροντίδας. Συνήθως αποτελείται από:

- Γιατρό (ή εξειδικευμένο στην ΑΦ νοσηλεύτη),
- Νοσηλεύτη,
- Ψυχολόγο,
- Κοινωνικό λειτουργό,
- Ιερέα
- Εθελοντές

(Wiebe and Von Roenn 2010).

Οι νοσηλευτές στην ομάδα, είναι οι πρώτοι που έρχονται αντιμέτωποι με τον ολικό πόνο που βιώνουν τα άτομα και καλούνται να δράσουν βάσει των ακόλουθων αρχών:

- *Κινητοποίηση έκφρασης της εξατομικευμένης σύνθετης κατάστασης 'πόνου' κάθε ατόμου.*
- *Κατανόηση των παραγόντων πέραν των αμιγώς οργανικών και ψυχολογικών που επιπλέκουν κάθε περίπτωση.*
- *Διερεύνηση του νοήματος που έχει ο 'ολικός πόνος' για το άτομο που τον βιώνει.*

(αναφέρεται στο Πατηράκη 2018)

Επίκεντρο της προσοχής τους, αποτελεί το άτομο και η οικογένεια και λειτουργούν ως συνήγοροί τους. Δεν εγκαταλείπουν το άτομο και μέσα από ένα κλίμα

εμπιστοσύνης και ειλικρίνειας το καθοδηγούν στην τήρηση της αγωγής και λοιπής αντιμετώπισης της νόσου. Επίσης, λόγω των δεξιοτήτων τους αντιλαμβάνονται τους προσωπικούς φόβους και ανησυχίες των ατόμων, τα οποία επικοινωνούν στην υπόλοιπη ομάδα και κατευθύνουν έτσι με βάσει τις ανάγκες του ασθενή τη φροντίδα που του παρέχεται, ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή ανακούφιση (Goldsmith, Ferrell et al. 2013, Dobrina, Tenze et al. 2014).

Οι κοινωνικοί λειτουργοί βοηθούν σε θέματα πρόνοιας, ανεργίας και ανεπάρκειας εισοδημάτων, τα οποία μπορεί να προκύψουν στην οικογένεια όταν υπάρχει χρόνιο νόσημα, αλλά και στην υποστήριξη της οικογένειας όταν αδυνατεί να φροντίσει τον άνθρωπό της (Otis-Green, Sidhu et al. 2014). Ακόμα, κάθε μέλος στη διεπιστημονική ομάδα της ΑΦ είναι καταρτισμένο να αντιμετωπίζει περιπτώσεις ασθενών, με ψυχικές και πνευματικές ανάγκες, πέραν του οργανικού πόνου (Steinhauser, Alexander et al. 2008), και πάντα περιλαμβάνει ψυχολόγο (Prato, Felton et al. 2005, Berkowitz, Eisenstat et al. 2018). Επομένως, το άτομο μπορεί να βρει και εσωτερική ανακούφιση, ενώ βάσει της ανακουφιστικής φροντίδας, τα συμπτώματα χρήζουν της ακόλουθης προσέγγισης:

- Αναγνώριση και άμεση εκτίμηση του συμπτώματος/ων ασθενούς.
- Ανίχνευση των ψυχολογικών και πνευματικών επιδράσεων στην αντίληψη και τη διαχείριση του συμπτώματος/ των.
- Αρχικά ανακούφιση του συμπτώματος στη διάρκεια της νύχτας, έπειτα στη διάρκεια της μέρας και τέλος κατά την κίνηση του ασθενή.
- Μεγιστοποίηση της ανεξαρτησίας και της καλύτερης δυνατής ποιότητας ζωής του ασθενή.
- Αναγνώριση και αντιμετώπιση των φόβων σχετικά με το σύμπτωμα.

- Πρόβλεψη και συζήτηση πιθανών ανησυχιών σχετικά με μελλοντικά επώδυνα επεισόδια και τις θεραπευτικές επιλογές αντιμετώπισής τους.
- Υποστήριξη και ενθάρρυνση των μελών της οικογένειας, των φίλων και των επαγγελματιών παροχής φροντίδας.
- Πρόσκληση για συμμετοχή του ασθενή, της οικογένειας και των άλλων ατόμων που μετέχουν στην παροχή φροντίδας.
- Υιοθέτηση συνεργατικής, διεπιστημονικής προσέγγισης.
- Προγραμματισμός για χορήγηση φαρμακευτικών σχημάτων. προσαρμοσμένων στις ανάγκες και την ανοχή του ασθενή.
- Περιοδικός επανέλεγχος.
- Έγκαιρη παραπομπή του ασθενή σε εξειδικευμένες υπηρεσίες ανακούφισης, όταν δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητικός έλεγχος του πόνου.

(αναφέρεται στο Πατηράκη 2018)

Η ομάδα πραγματοποιεί συναντήσεις, αφού καλλιεργηθεί με το άτομο σχέση εμπιστοσύνης και ανοιχτής επικοινωνίας, όπου το ίδιο μπορεί να εκφράσει ανησυχίες, φόβους και επιθυμίες που αφορούν στη νόσο και τη φροντίδα του, και έτσι γίνεται επικοινωνιακή αξιολόγηση του υποφέρειν και αποφεύγονται λανθασμένες αντιλήψεις και προσδοκίες (Bassam 2019). Ωστόσο ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για τα χαρακτηριστικά της προτεινόμενης αντιμετώπισης του πόνου, δηλαδή:

- Η θεραπεία θα φέρει ανακούφιση, όχι ίαση της νόσου
- Υπάρχει ανάγκη τιτλοποίησης (= ισορροπία μεταξύ αναλγησίας και ανεπιθύμητων ενεργειών) της δόσης των φαρμάκων, ανάλογα με τον ασθενή και την κατάσταση της υγείας του

- Προτείνεται ο συνδυασμός ουσιών με αναλγητικές δράσεις
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανές και μπορούν να αντιμετωπιστούν
- Η χρήση φυσικοθεραπείας και ψυχολογικής υποστήριξης προτείνεται να ξεκινάει από την αρχή της φροντίδας.

(Jones, Lawson et al. 2016)

Με τη χρήση της διεπιστημονικής ομάδας στο πλαίσιο της ανακουφιστικής φροντίδας, προσφέρεται αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και παρακολούθηση του ασθενή, βελτιώνεται η ποιότητα ζωής και μειώνεται το κόστος φροντίδας, ενώ παρατηρείται ικανοποίηση των επαγγελματιών και του ασθενή (Gagliardino and Etchegoyen 2001, Youngwerth and Twaddle 2011). Επίσης στο πλαίσιο αυτό γίνεται σαφές, πως ο πάσχων παίζει ενεργό ρόλο στη φροντίδα, έχει τον έλεγχο του εαυτού του και δεν είναι απλώς παθητικός δέκτης αποφάσεων που έχουν ληφθεί από άλλους για τον ίδιο (Mühlhauser and Berger 2000, Walsh 2009). Ακόμα με την ενσωμάτωση της ανακουφιστικής φροντίδας στη συνήθη φροντίδα μίας νόσου, βελτιώνεται η διαχείριση των συμπτωμάτων και αυξάνεται η ικανοποίηση των ασθενών και των οικείων τους (Gade et al.,2008).

Αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου

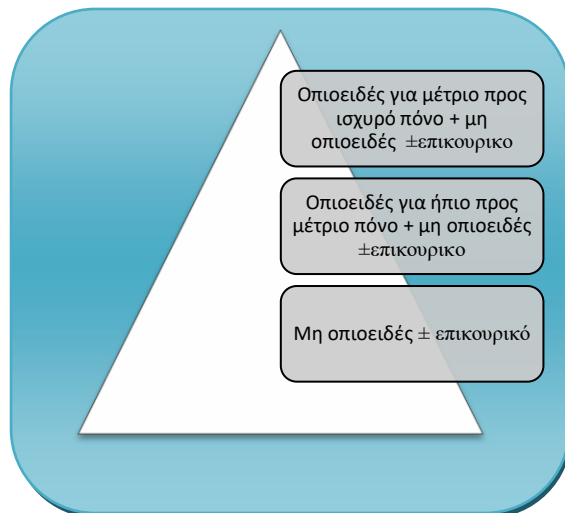
Η δράση της ΑΦ είναι γνωστή και για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του χρόνιου ολικού πόνου και υποστηρίζει πως πρέπει να αξιολογείται βάσει:

- Έντασης
- Οργανικών και ψυχικών λειτουργιών του ασθενή

- Ικανοποίησης του ασθενή
- Ανεπιθύμητων ενεργειών από την φαρμακευτική αγωγή
- Επιπέδου συμμόρφωσης στη θεραπεία

(Sumitani, Sakai et al. 2018)

Όσον αφορά στην αναλγητική φαρμακευτική αγωγή η ΑΦ δρα σύμφωνα με την κλίμακα που προτείνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας



(WHO, 1996)

και στηρίζεται στο ότι η αγωγή πρέπει να χορηγείται συστηματικά, από το στόμα και να μεταφέρεται στο επόμενο σκαλί στην κλίμακα, μόνο αν δεν επιτυγχάνεται η επιθυμητή αναλγησία (WHO 1996).

Στο πρώτο σκαλί δεν χορηγούνται οπιοειδή, χρησιμοποιείται η παρακεταμόλη μέχρι 4γρ ημερησίως και ανοσοενισχυτικά, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Το δεύτερο σκαλί ουσιαστικά αποτελείται από τις ουσίες του πρώτου με την προσθήκη ήπιων οπιοειδών, όπως η κωδεΐνη (μέχρι 240mg ημερησίως) και η τραμαδόλη (μέχρι 400mg ημερησίως) και στο τρίτο και τελευταίο σκαλί τοποθετούνται τα ισχυρά οπιοειδή όπως η μορφίνη, η οξυκοδόνη και η φαιντανύλη (Bassam 2019, Tredgett 2020).

Τα οπιοειδή όπως και κάθε φάρμακο, επιβαρύνουν και έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες στον ασθενή, όπως δυσκοιλιότητα και ναυτία, υπνηλία και παραισθήσεις, με ιδιαίτερη προσοχή να δίνεται στη νεφρική δυσλειτουργία για να μην προκληθεί

αναπνευστική καταστολή. Στα άτομα υπάρχει ο φόβος πως αν λάβουν οπιοειδή θα εθιστούν σε αυτά, για αυτό πρέπει να υπάρξει ανοιχτή συζήτηση με τη διεπιστημονική ομάδα, ώστε να λυθούν παρεξηγήσεις και παρανοήσεις ώστε το άτομο να νοιώθει άνετα ως προς την επιλογή αυτής της αγωγής (Tredgett 2020). Ενώ τα οπιοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί για το νευροπαθητικό πόνο (Teoh and Camm 2012), προτείνεται να χρησιμοποιούνται μόνο σε εξειδικευμένες δομές για ανακούφιση των συμπτωμάτων, όπως και το αυτοκόλλητο καψαϊκίνης. Για την αντιμετώπιση, αυτής της κατηγορίας πόνου προτείνονται καθιερωμένες ομάδες φαρμάκων, δηλαδή, των Τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, όπως τα 10mg αμιτριπυλίνης πριν τον ύπνο, των αντιεπιληπτικών ουσιών όπως η πρεγκαμπαλίνη και η γκαμπαπεντίνη, των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης όπως η ντουλοξετίνη. Επιπλέον, σύμφωνα με το National Institute for Health and Care Excellence (2013), προτιμάται η εναλλαγή και ο συνδυασμός μεταξύ των παραπάνω φαρμάκων, για πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση. Στις περιπτώσεις που η φαρμακευτική αγωγή δεν έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα, στη φροντίδα μπορούν να προστεθούν παρεμβατικές θεραπείες και τεχνικές αποθεραπείας (Sumitani, Sakai et al. 2018), χωρίς όμως να υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις υπέρ τους, ενώ σημαντική παραμένει η διερεύνηση ψυχολογικών, πνευματικών και κοινωνικών παραγόντων (Tredgett 2020).

Ο ασθενής και η οικογένεια στο επίκεντρο

Σημαντικότερο στοιχείο όμως στην ΑΦ είναι και εδώ το άτομο, διότι η επιλογή ακόμα και της θεραπευτικής αγωγής πρέπει να γίνεται βάσει των δικών του προτιμήσεων. Μόνο το ίδιο το άτομο μπορεί να αξιολογήσει την ποιότητα ζωής που του παρέχεται,

η οποία επιτυγχάνεται, μέσω της ενημέρωσης από τους παρόχους της ΑΦ, για τη σωστή χρήση των φαρμάκων και πως αυτά θα το επηρεάσουν. Επίσης είναι σημαντική η συνεχής επικοινωνία και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, ώστε να παρέχεται η μέγιστη δυνατή ανακούφιση, με τη λιγότερη επιβάρυνση στο άτομο και την οικογένεια (Bassam 2019, Tredgett 2020). Είναι πλέον γνωστό ότι η οικογένεια του ατόμου είναι σημαντική για την παροχή ΑΦ, διότι τα μέλη της μαζί με τον πάσχοντα αποτελούν μέρος της διεπιστημονικής ομάδας. Σημαντικό είναι να αναφερθεί πως στα πλαίσια της ανακουφιστικής φροντίδας, οικογένεια θεωρείται οποιοσδήποτε έχει αναπτύξει συναισθηματικούς δεσμούς και προτείνεται από τον ασθενή, ανεξάρτητα αν συνδέεται βιολογικά ή νομικά μαζί του (McDaniel et al., 2014). Συχνά κάποιος οικείος του ασθενή, πρέπει να διαχειριστεί τη θεραπεία και να τον στηρίξει κατά τη διάγνωση και αντιμετώπιση του χρόνιου νοσήματος, το οποίο διαταράσσει την καθημερινότητά τους και επιβαρύνει την ψυχολογική τους κατάσταση, διότι βιώνουν μεταβολή στους ρόλους, τις σχέσεις και σε οικονομικό επίπεδο (Becvar et al., 2000). Επίσης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι πολλές φορές, έχουν και οι ίδιοι προβλήματα υγείας και διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο επιδείνωσης της υγείας τους (Lynn 2001, World Health Organization 2002, Carey, Shah et al. 2014, Azevedo, Pessalacia et al. 2017). Η ΑΦ μπορεί να τους παρέχει βελτιωμένη ποιότητα ζωής, να ελαχιστοποιήσει το υποφέρειν και να διατηρήσει την αξιοπρέπεια του ασθενή (Krisman-Scott 2001, Choi and Billings 2002, Krisman-Scott and McCorkle 2002) διότι προσπαθεί να προσφέρει την ποιότητα ζωής (οργανική, κοινωνική, ψυχολογική), όπως την καθορίζει ο ασθενής και βάσει των αναγκών του ίδιου και των οικείων του. (Precepts of Palliative Care, 1998)

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (Διαβήτης των ενηλίκων), είναι ο επικρατέστερος τύπος διαβήτη παγκοσμίως, προκαλείται ουσιαστικά από τη μη αποτελεσματική χρήση της ινσουλίνης από τον οργανισμό, ενώ συμβάλουν στην εμφάνισή του, το παθολογικά αυξημένο σωματικό βάρος και η έλλειψη σωματικής άσκησης. Συνήθως παρουσιάζει πολυουρία και πολυδιψία, συμπτώματα κοινά με το Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1, τα οποία αρκετές φορές παραβλέπονται, με αποτέλεσμα οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς να υποφέρουν ήδη από επιπλοκές (International Diabetes Federation, 2019). Όπως είναι γνωστό ο συγκεκριμένος τύπος διαβήτη εμφανίζεται χαρακτηριστικά σε μεγάλες ηλικίες και με δεδομένες τις δημογραφικές αλλαγές που δείχνουν αύξηση του ηλικιωμένου πληθυσμού, προβλέπεται ότι θα υπάρξει και αύξηση της εμφάνισης του διαβήτη τύπου 2 (International Diabetes Federation, 2019). Οι Mathers and Loncar (2006) εκτιμούν πως στο έτος 2030 οι θάνατοι θα οφείλονται κυρίως σε μη μεταδιδόμενες ασθένειες όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης και σύμφωνα με την Παγκόσμια Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation, 2019), το ίδιο έτος τα άτομα με διαβήτη θα ανέρχονται παγκοσμίως στα 578 εκατομμύρια. Επίσης, εφόσον σε αρκετές περιπτώσεις η διάγνωση της νόσου είναι μεταγενέστερη της έναρξής της, αιτιολογείται η ύπαρξη επιπλοκών ακόμα και στα αρχικά στάδια αντιμετώπισής της. Οι επιπλοκές καθιστούν το άτομο λιγότερο λειτουργικό και μπορούν να αποβούν μοιραίες για τη ζωή του (Olivarius, et al. 2001, Adler, et al. 2003). Πιο συγκεκριμένα, οι επιπλοκές του διαβήτη ποικίλουν και χωρίζονται σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές όπως η περιφερική αγγειοπάθεια, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου (UK Prospective Diabetes Study, 1991). Στην πρώτη κατηγορία ανήκει η διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ), μαζί με τη νεφροπάθεια και την

αμφιβληστροειδοπάθεια (Amos, McCarty et al. 1997). Σύμφωνα με τις κλινικές δοκιμές UK Prospective Diabetes Study , (Bailey, C. J., & Grant, P. J. 1998, Adler, et al. 2003) και Diabetes Control of Complications Trial (DCCT), (Diabetes Control and Complications Trial Research Group DCCT 1993) η τριάδα των μικροαγγειακών επιπλοκών οφείλεται σε χρόνια υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, διότι εμφανίζουν βλάβη ιστοί όπως ο νεφρικός, ο αμφιβληστροειδής χιτώνας και το ενδοθήλιο των αγγείων (Goh and Tooke 2002).

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Ορισμός

Η διαβητική νευροπάθεια, στην οποία θα επικεντρωθεί η συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση, αναφέρεται σε έναν όρο στον οποίο ανήκει ένα σύνολο κλινικών οντοτήτων, που προκαλούν νευρικές βλάβες (Knuiiman, Welborn et al. 1986, Young, Boulton et al. 1993,). Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για:

«Την παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων δυσλειτουργίας των περιφερικών νεύρων σε άτομα με διαβήτη και μετά από αποκλεισμό άλλων αιτιών»

(Boulton, Gries et al. 1998).

Παθοφυσιολογία

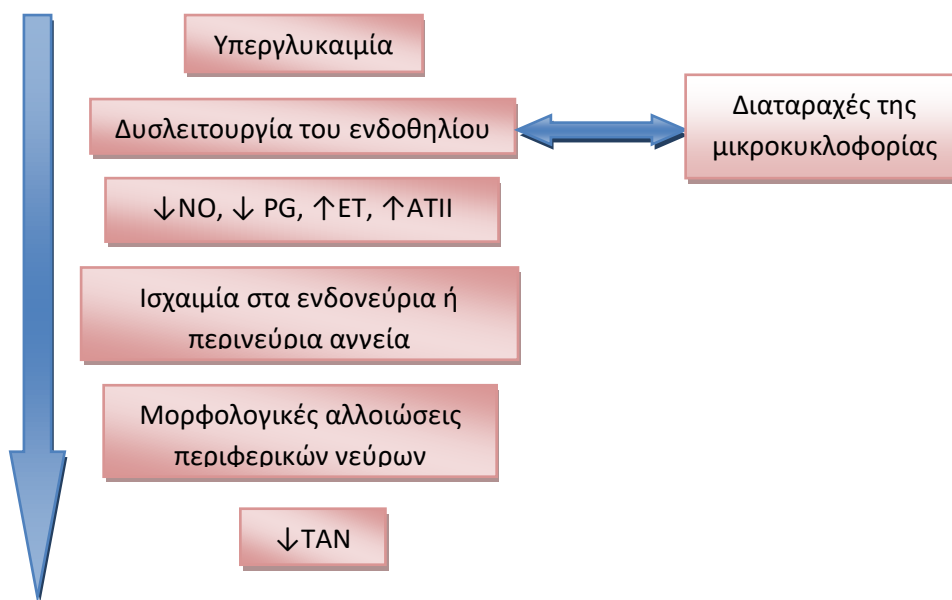
Η διαβητική νευροπάθεια και συγκεκριμένα η περιφερική, χαρακτηρίζεται από δομική και λειτουργική βλάβη των νευρικών κυττάρων (Johnson, e al., 1986, Thomas et al.,

1996, Malik 1997, Malik et al., 2001), η οποία μπορεί να προκληθεί από παθογένεια αγγειακής ή βιοχημικής φύσης.

1. *Αγγειακή*: Σε άτομα με διαβήτη προκαλείται βλάβη στο επίπεδο των τριχοειδών αγγείων και ειδικά στο ενδοθήλιο αυτών. Αρχικά παρατηρούνται αλλαγές στη βασική τους μεμβράνη, η οποία είναι πιο παχιά και πορώδης (Fagerberg, 1959, Malik, et al., 1989, Sima et al., 1991). Επίσης προσβάλλονται από αυξημένη αιματική ροή, ειδικά σε κατάσταση ηρεμίας (Jaap et al., 1993), φαινόμενο που επιβαρύνει τη λειτουργία των αναστομώσεων, μεταξύ αρτηριών και φλεβών. Στο νευροπαθητικό πόδι παρατηρείται επίσης, διαταραχή της αυτορρύθμισης της ροής στη μικροκυκλοφορία, με αποτέλεσμα την εμφάνιση οιδήματος στα κάτω άκρα (Shore et al., 1994, Stevens, et al., 1995). Πέρα από αυτές τις διαταραχές, στην επιδείνωση της νευροπάθειας συμμετέχουν και παράγοντες όπως ο EDRF (endothelium-derived relaxant factor), ουσία που προκαλεί αγγειοδιαστολή και αυξημένη αιματική ροή και η οποία κατά την επιδείνωση της μικροαγγειοπάθειας, σταματάει να ανταποκρίνεται σε φυσιολογικά ερεθίσματα (Parkhouse & Le Quesne, 1988, Fagrell, 1995, Hamdy 2001), εντείνοντας με τη σειρά της την παθογένεια.

Ένας ακόμα προδιαθεσικός παράγοντας είναι και η υπεργλυκαιμία, δηλαδή τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Επηρεάζει το ενδοθήλιο των αγγείων, περιορίζει την αιματική ροή και επιπλέον, μειώνει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο. Μαζί με το NO μειώνονται και οι προσταγλανδίνες (PG), υπεύθυνες για τη χάλαση των αγγείων στα νεύρα, ενώ παρατηρείται αύξηση σε αγγειοσυσπαστικούς

παράγοντες όπως η αγγειοτασίνη II (ATII) και η ενδοθηλίνη (ET). Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό πως το τμήμα του νευρικού συστήματος που επηρεάζεται δεν τροφοδοτείται επαρκώς, άρα αλλοιώνεται και δυσλειτουργεί. Πιο συγκεκριμένα μειώνεται η ταχύτητα αγωγής (TAN) του προσβαλλόμενου νεύρου με αποτέλεσμα οι βλάβες στα αγγεία να συνεισφέρουν στην εμφάνιση νευροπάθειας. Οι παραπάνω διεργασίες συνοψίζονται στο επόμενο σχήμα:



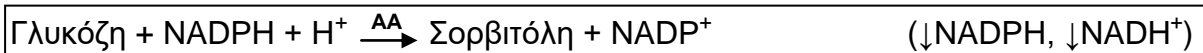
Σχήμα: Θεωρία της αγγειακής βλάβης. (Μυγδάλης, 2008)

2. **Βιοχημική:** Στην περίπτωση της βιοχημικής παθολογίας, λαμβάνουν μέρος διάφοροι παράγοντες, οι οποίοι αλληλεπιδρούν και αλληλεπικαλύπτονται μεταξύ τους, ενώ επιδεινώνουν την αγγειακή διαταραχή που προαναφέρθηκε. Η θεωρία αυτών των αντιδράσεων είναι αρκετά εκτενής και ξεπερνάει το πλαίσιο της παρούσας ανασκόπησης, οπότε θα ακολουθήσει σύντομη

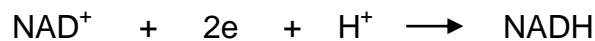
αναφορά στις κυριότερες βιοχημικές διεργασίες που ευνοούν την εμφάνιση νευροπάθειας.

A) Η οδός της πολυόλης ή της σορβιτόλης (Kinoshita et al., 1963):

πρόκειται για διενέργεια δύο ενζυμικών αντιδράσεων μετατροπής της γλυκόζης σε σορβιτόλη και της σορβιτόλης σε φρουκτόζη. Στην πρώτη αντίδραση ως ένζυμο δρα η αναγωγή της αλδόζης (AA) και ως δότης ηλεκτρονίων το NADPH, ενώ στη δεύτερη η οξειδωση πραγματοποιείται μέσω της δεϋδρογονάσης της σορβιτόλης (ΔΣ) και ένα άτομο υδρογόνου προστίθεται στο NAD^+ προς δημιουργία NADH (Nawroth, 2003).



(Μυγδάλης, 2008)



(Γιαλούρης, 2000)

Στην παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, η γλυκόζη αποικοδομείται και απορροφάται από το νευρικό ιστό, ο οποίος ανήκει στους ιστούς που δεν επηρεάζονται από τη δράση της ινσουλίνης (Greene et al., 1993).

Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με την οδό της πολυόλης, η οποία και

ενισχύεται στα παρατεταμένα υψηλά επίπεδα σακχάρου στον οργανισμό, παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση σορβιτόλης μέσα στα νευρικά κύτταρα. Ως εκ τούτου αυξάνεται η ενδοκυττάρια ωσμωτική πίεση, με αποτέλεσμα την εξοίδηση και πιθανή απομυελίνωση των κυττάρων Schwann. Στη δεύτερη αντίδραση της οδού, η φρουκτόζη προκαλεί οξείδωση βασικών κυτταρικών στοιχείων, προκαλώντας περαιτέρω δυσλειτουργία του κυττάρου (Μυγδάλης 2008). Επίσης οι δύο αντιδράσεις στην οδό της πολυόλης, προκαλούν μείωση στη δημιουργία του μονοξειδίου του αζώτου, λόγω των λανθασμένων μεταβολών στα συνένζυμα NADPH και NADH/NAD⁺.

Στη συνέχεια προστίθεται μια κυκλική πολυαλκοόλη, η μυοϊνσοιτολη. Είναι σημαντική στην περίπτωση της διαβητικής νευροπάθειας, διότι παρουσιάζει μεγάλη πυκνότητα στα περιφερικά νεύρα, είναι υπεύθυνη για τη μετακίνηση ιόντων δια της κυτταρικής μεμβράνης και προσλαμβάνεται μέσω της Na⁺K⁺-ATPάσης (Holub, 1986). Σε υπερβολικό μεταβολισμό των πολυολών, παρατηρείται μείωση της μυοϊνσοιτόλης, της μεταφοράς πρωτεϊνών και της δράσης της Na⁺K⁺-ATPάσης (Greene & Lattimer, 1984, Greene et al, 1993). Επακόλουθο της τρίτης μεταβολής είναι και μειωμένη απελευθέρωση NO, με αποτέλεσμα την ελαττωμένη ροή αίματος, τη διαταραχή στον τόνο των αγγείων και την ισχαιμία των νεύρων (Yasuda et al., 1989, Cameron 1994. Η διαταραγμένη δράση της Na⁺K⁺-ATPάσης, συμμετέχει ακόμα και στην κυτταρική δυσλειτουργία, εφόσον επιδρά στο μεταβολισμό των κυττάρων (Greene, 1992).

Β) Πρωτεϊνική κινάση C (PKC): Στα νευρικά κύτταρα, σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας, παρατηρούνται υψηλά επίπεδα του συμπαραγόντα της PKC, της λεγόμενης διακυλ-γλυκερόλης (DAG), η οποία προκαλεί τον μετασχηματισμό της πρωτεϊνικής κινάσης, παρουσία ασβεστίου. Οπότε σε αυξημένες τιμές γλυκόζης στον οργανισμό, η PKC ενεργοποιείται συνεχώς, με επακόλουθο την αναστολή της Na^+K^+ -ΑΤΡάσης, ενώ παράλληλα με τη μείωση της μυοϊνοσιτόλης, που αναφέρθηκε παραπάνω, επιβραδύνεται η δραστικότητα της PKC (Burg & Kador, 1988, Williamson et al., 1993, Τέγος 2007).

Γ) Τελικά προϊόντα προκεχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs): Πρόκειται για μοριακά προϊόντα, αντιδράσεων των αναγωγικών σακχάρων με αμινοπεπτιδία, λιπίδια και νουκλεϊνικά οξέα. Η παραγωγή τους πραγματοποιείται ταχύτερα όταν το άτομο παρουσιάζει σακχαρώδη διαβήτη με αποτέλεσμα να επηρεάζουν τη λειτουργία του NO και άρα να διαταράσσουν τη χάλαση των μυϊκών ινών, ενώ συμβάλλουν στους μηχανισμούς επιδείνωσης της προαναφερθείσας αγγειακής βλάβης (Murata et al., 1997, Fosmark et al., 2006).

Δ) Οξειδωτική καταπόνηση (οξειδωτικό στρες): Στη συγκεκριμένη περίπτωση η οξειδωτική κατάσταση του οργανισμού, υπερέχει της αντιοξειδωτικής και θεωρείται αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής και συσσώρευσης ελεύθερων ριζών (EPO), οι οποίες μέσω αντιδράσεων επηρεάζουν τη λειτουργία των κυτταρικών λιπιδίων, των πρωτεϊνών και της μεμβράνης. Αυτή η σχέση παρατηρείται και στην υπεργλυκαιμία, όπου οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου αυξάνονται μέσα και έξω από τα

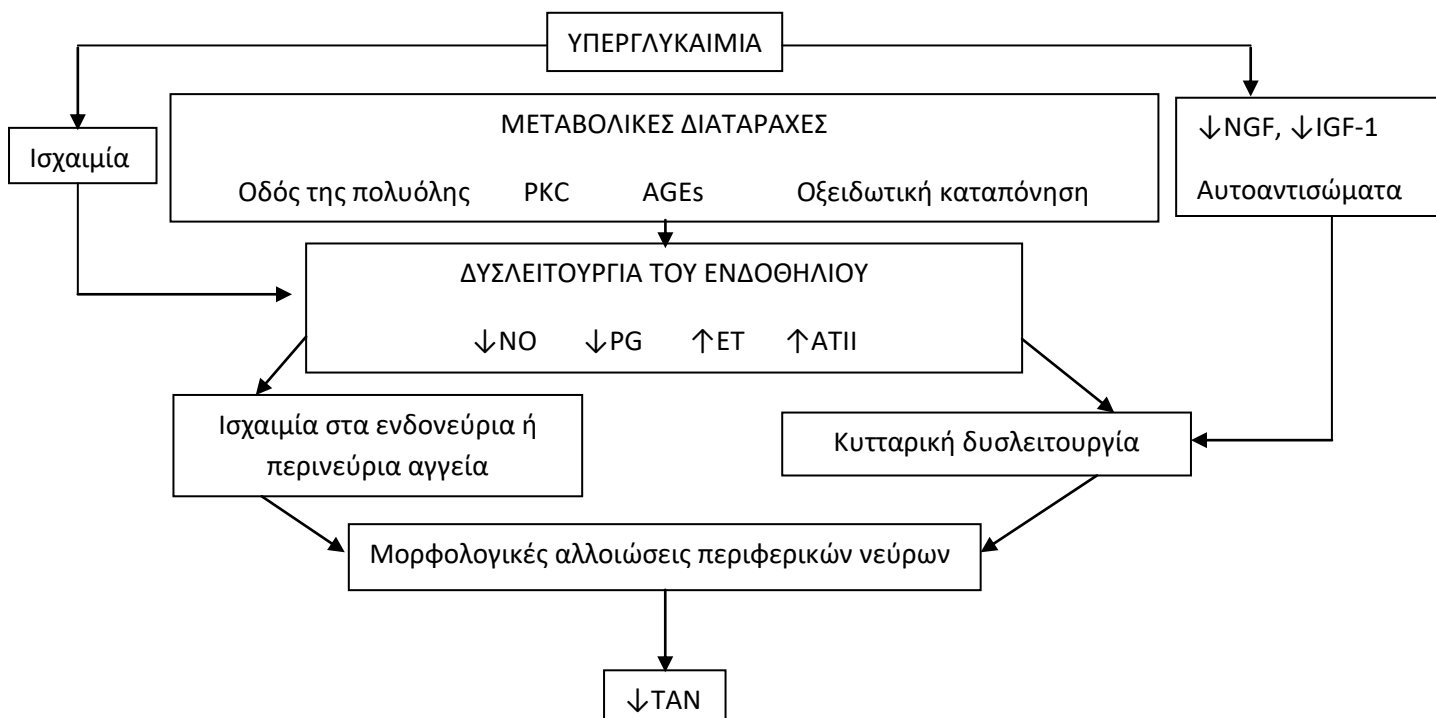
κύτταρα (Gries et al., 2003). Το οξειδωτικό στρες όμως ενισχύεται και από άλλες διεργασίες όπως:

- Μειωμένη αιματική ροή και ενδονεύρια υποξία: παρατηρείται πως πυροδοτούν το σύστημα της ξανθίνης, μέσω του οποίου παράγονται προϊόντα, τοξικά για τη λειτουργία των μιτοχονδρίων και που ευνοούν την απόπτωση των νευρώνων (Schmeltzer et al., 1989, Herbst et al., 1999).
- Αυτοοξείδωση της γλυκόζης
- Αυξημένη παραγωγή τελικών προϊόντων προκεχωρημένης γλυκοζυλίωσης: τα AGE όταν συνδεθούν με πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα διαταράσσουν τη δράση και τη μορφολογία τους, ενώ συνδεόμενοι με τα κύτταρα προκαλούν οξειδωτικό στρες και φλεγμόνη (Peppas, 2006), με αποτέλεσμα να επιφέρουν παθολογικές επιπτώσεις στον οργανισμό.
- Υπερδραστηριότητα της οδού της πολυόλης
- Ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C
- Οξείδωση των λιπών
- Έλλειψη αυξητικών παραγόντων

Ε) Άλλοι παράγοντες: Η νευροπάθεια έχει συσχετιστεί επίσης με την παρουσία ή μη ορισμένων άλλων παραγόντων. Αρχικά πρόκειται για την ύπαρξη αυτό-αντισωμάτων τα οποία συνδέονται με την εμφάνιση νευροπάθειας, ειδικά της αυτόνομης (Guy et al., 1984), επίσης έχει συσχετιστεί με την ανεπάρκεια νευροτροφικών αυξητικών παραγόντων, όπως ο IGF-1 (insulin growth factor-1) (Migdalis et al., 1995), οι οποίοι συμβάλλουν στη δημιουργία των νευρικών ινών. Στις υποθέσεις για την

εμφάνιση της νευροπάθειας, προστέθηκε και ότι η υπεργλυκαιμία συμβάλλει γενικά στην εμφάνιση επιπλοκών στο σακχαρώδη διαβήτη, μέσω της οδού της εξοζαμίνης, η οποία επηρεάζει τη μεταγραφή γονιδίων και τη λειτουργία των πρωτεϊνών (Kolm-Litty et al., 1998, Νικολόπουλος, 2006). Τέλος, σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών, η πιθανότητα εμφάνισης ή μη επιπλοκών, μπορεί να επηρεαστεί από τη ρύθμιση ή όχι του σακχάρου στο αίμα, διότι ο οργανισμός εμφανίζει μνήμη σύμφωνα με τις τιμές γλυκόζης με βάσει τις οποίες λειτουργεί και μεταγενέστερα μπορεί να εμφανίσει κάποια παθολογία, όπως είναι η νευροπάθεια (DCCT 1993, Colagiuri et al., 2002).

Η παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας, αποτελεί μία περίπλοκη διαδρομή η οποία περιλαμβάνει ένα τεράστιο αριθμό παραγόντων και αντιδράσεων, που αλληλεπικαλύπτονται, αλληλοεξαρτώνται και δρουν ταυτόχρονα, με αποτέλεσμα η περιγραφή της να γίνεται δύσκολα. Προς διευκόλυνση λοιπόν, της κατανόησής της, οι παραπάνω θεωρίες συνοψίζονται στο επόμενο διάγραμμα.



Ταξινόμηση

Η εμφάνιση διαβητικής νευροπάθειας διαφέρει στους δύο επικρατέστερους και πιο γνωστούς τύπους διαβήτη. Πιο συγκεκριμένα, στο διαβήτη τύπου 1 παρατηρείται ταχεία επιδείνωση της νευρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της νόσου, η οποία επιβραδύνεται μέσα στα επόμενα 2-3 χρόνια, ενώ στο διαβήτη τύπου 2 μειώνονται οι ταχύτητες αγωγής των νεύρων, παθολογία που υφίσταται ακόμα και στη διάγνωση της νόσου (Ziegler D., et al, 1988). Εξαιτίας του μεγάλου εύρους στις διαβητικές νευροπάθειες, έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες να ταξινομηθούν, εκ των οποίων οι πιο σημαντικές είναι του Ward (1990, 1998), των Low και Suarez (1995), του Boulton (Boulton and Ward 1986, Boulton and Malik 1998) και τέλος του Watkins (αναφέρεται στο Μυγδάλης 2008), με πιο διαδομένες και αποδεκτές τις δυο τελευταίες:

Κλινική ταξινόμηση διαβητικής νευροπάθειας

Πολυνευροπάθεια

Αισθητική

Οξεία αισθητική

Χρόνια αισθητικοκινητική

Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Καρδιαγγειακού

Γαστρεντερικού

Ουροποιογεννητικού

Άλλων συμπτωμάτων

Εγγύς κινητική (διαβητική μυατροφία)

Πολλαπλή νευροπάθεια των νεύρων του κορμού

Μονονευροπάθειες

Περιφερική νευροπάθεια

Πολλαπλή μονονευρίτιδα

Μονονευροπάθειων νεύρων του κορμού

Μονονευροπάθειες κρανιακών νεύρων

(*Boulton and Ward 1986, Boulton and Malik 1998*)

Κλινικές μορφές νευροπάθειας

1. Διάχυτη πολλαπλή νευροπάθεια
Συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια
Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος
2. Μονονευροπάθειες
Εγγύς κινητική (μηριαία νευροπάθεια)
Ριζιτικά σύνδρομα (ιδίως του κορμού)
Παραλύσεις κρανιακών νεύρων
3. Νευροπάθειες από πίεση
Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα
Πίεση ωλένιου νεύρου
Πίεση στην πλάγια ιγνυακή χώρα (πτώση άκρου πόδα)
Σύνδρομο ταρσιαίου σωλήνα
4. Ειδικά σύνδρομα
Νευροπάθεια από υπεργλυκαιμία
Νευροπάθεια από υπογλυκαιμία
Διαβητική νευροπάθεια κεντρικού τύπου

(*αναφέρεται στο Μυγδάλης 2008*)

Έτσι, στην κλινική πράξη είναι γνωστές, οι μονονευροπάθειες, οι νευροπάθειες από πίεση, τα ειδικά σύνδρομα, η διάχυτη πολλαπλή νευροπάθεια στην οποία ανήκουν, η συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια (περιφερική νευροπάθεια) μαζί με τη νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και τέλος η επώδυνη νευροπάθεια.

Μονονευροπάθειες (οξεία προσβολή κρανιακών ή περιφερικών νεύρων)

- Παραλύσεις κρανιακών νεύρων: Εμφανίζονται σπάνια, αλλά είναι πιο συχνές στα άτομα με διαβήτη συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό και σχετίζονται με την αυξημένη διάρκεια του διαβήτη (Rush and Younge 1981, Watanabe, Hagura et al. 1990, Richards, Jones Jr et al. 1992) και την ηλικία άνω των 50 ετών (Zorilla 1967, Richards, Jones Jr et al. 1992). Χαρακτηρίζονται από οξεία έναρξη, διάρκεια περίπου 3 μηνών και είναι ασυνήθεις οι υποτροπές (Μυγδάλης 2008).
- Ριζικά σύνδρομα: Αφορούν κυρίως τον κορμό, με πιο γνωστό το σύνδρομο της επώδυνης θωρακοκοιλιακής νευροπάθειας και προσβάλουν συνήθως άνδρες ηλικίας 50 με 60 ετών. Χαρακτηρίζονται από καυσαλγία που θυμίζει τον έρπητα ζωστήρα και συχνά υπάρχει σημαντική απώλεια βάρους (Chaudhuri, Wren et al. 1997, Μυγδάλης 2008).
- Εγγύς κινητική νευροπάθεια (μηριαία νευροπάθεια/ διαβητική μυατροφία): Πρόκειται για κλινική οντότητα η οποία δεν εξαρτάται από τη διάρκεια του διαβήτη και προσβάλλει κυρίως άνδρες άνω των 60 ετών. Χαρακτηρίζεται από απότομη έναρξη, συνήθως επηρεάζει πρώτα τον ένα μηρό και στη συνέχεια προσβάλλει και τον άλλο, ενώ προκαλεί σοβαρό πόνο, μυϊκή ατροφία και αδυναμία που μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις. Τέλος, το άτομο παρουσιάζει σοβαρή απώλεια βάρους (Casey and Harrison 1972, Williams and Mayer 1976, Subramony and Wilbourn 1982, Coppack and Watkins 1991).

Νευροπάθειες από πίεση (πιο συχνές στους ασθενείς με διαβήτη συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό)

- Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα: Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία εμφανίζεται τρεις φορές συχνότερα στα άτομα με διαβήτη (Herrmann and Logigian 2002, Karpitskaya, Novak et al. 2002, Perkins, Olaleye et al. 2002), κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και παχύσαρκα άτομα. Επηρεάζει το επικρατούν άκρο χέρι, το οποίο υποφέρει από παραισθησίες, αιμωδίες και άλγος κυρίως το πρωί κατά την έγερση και κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων του πάσχοντα (Μυγδάλης 2008).
- Πίεση ωλένιου νεύρου: Σύνδρομο που προκαλεί ελάχιστη ενόχληση, εμφανίζεται σε διαβητικά άτομα με υπάρχουσα νευροπάθεια και χαρακτηρίζεται από ατροφία μυών και αιμωδίες στον 4^ο και 5^ο δάκτυλο (Μυγδάλης 2008).
- Πίεση στην πλάγια ιγνυακή χώρα : Πρόκειται για κλινική οντότητα, η οποία δεν σχετίζεται πάντα με το διαβήτη, υποστρέφεται αυτόματα, ενώ έχει παρατηρηθεί κυρίως σε γυναίκες άνω των 60 ετών (Μυγδάλης 2008).
- Σύνδρομο ταρσαίου σωλήνα: Ουσιαστικά είναι αντίστοιχο σύνδρομο με αυτό του καρπιαίου σωλήνα, με τη διαφορά ότι προσβάλλει τον άκρο πόδα. Τα συμπτώματα του πόνου, των αιμωδιών και οι παραισθησίες εμφανίζονται κυρίως στην περιοχή της πτέρνας (Μυγδάλης 2008).

Ειδικά σύνδρομα

- Νευροπάθεια από υπεργλυκαιμία: Είναι απότοκος της επίμονης υπεργλυκαιμίας και γι' αυτό παρατηρείται σε άτομα με κακή ρύθμιση του σακχάρου και σε νεοδιαγνωσμένο διαβήτη. Χαρακτηρίζεται από ενοχλήσεις στα κάτω άκρα, ενώ υποχωρεί με επίτευξη ευγλυκαιμίας. Στην κατηγορία αυτή ανήκει και η εμφάνιση νευροπάθειας από κετοοξέωση, η οποία θα

υποστραφεί μόλις αποκατασταθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος του ασθενή (Johnson, Palumbo et al. 1980, Schneider, Quasthoff et al. 1993).

- Νευροπάθεια από υπογλυκαιμία: Πρόκειται για σπάνια κλινική μορφή, διότι δύσκολα το σύμπτωμα της υπογλυκαιμίας είναι τόσο σοβαρό και επίμονο ώστε να δημιουργήσει νευροπάθεια. Σε περίπτωση εμφάνισής της, χαρακτηρίζεται από ελλείμματα κινητικής φύσης και ίσως να εμφανιστεί μυϊκή ατροφία στα άνω και κάτω άκρα (Yasaki and Dyck 1990, Tintore, Montalban et al. 1994, Yasaki, Jakobsen et al. 1999).
- Διαβητική νευροπάθεια κεντρικού τύπου: Ο Διαβήτης ως μεταβολικό νόσημα επηρεάζει το μεταβολισμό και την αιμάτωση του κεντρικού νευρικού συστήματος, οπότε αν προκληθεί στον ελάχιστο βαθμό κάποια δυσλειτουργία, η οποία συνοδεύεται από περιφερική νευροπάθεια, ίσως επηρεαστεί η αντίληψη του ατόμου και ως εκ τούτου και η καθημερινότητά του (Biessels 1999).

Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (αυτόνομη νευροπάθεια)

Πρόκειται για μια μορφή νευροπάθειας η οποία έχει μικρό επιπολασμό και η εμφάνισή της στα άτομα με διαβήτη υπολογίζεται στο 0,5% (Neil, Thompson et al. 1989), με αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και την επιβίωση (Vinik & Erbas 2013). Οι κλινικές εκδηλώσεις της είναι πολυάριθμες και είναι οι ακόλουθες:

- Διαταραχές εφίδρωσης: γευστική εφίδρωση, διαταραχές περιφερικού τύπου (απώλεια εφίδρωσης στα πόδια)
- Διαταραχές στο κυκλοφορικό σύστημα: αυξημένη αιματική ροή άκρου πόδα, αποπιτάνωση μέσου χιτώνα αρτηριών (σκλήρυνση Moenckeberg)

- *Διαταραχές της κόρης:* μόνιμη μύση, ελαττωμένη αντίδραση στο φως, σημείο ίππου
- *Ουροποιογεννητικό:* στυτική δυσλειτουργία, νευρογενής ουροδόχος κύστη
- *Αναπνευστικό:* αναπνευστικές παύσεις, άπνοια κατά τον ύπνο, καταστολή αντανακλαστικού βήχα
- *Καρδιοαγγειακό:* ταχυκαρδία στην ηρεμία, μειωμένη ικανότητα για άσκηση, ορθοστατική υπόταση, σιωπηλή ισχαιμία του μυοκαρδίου, διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, περιεγχειρητική αστάθεια
- *Γαστρεντερικό:* διαταραχές οισοφάγου, γαστροπάρεση, διάρροια
- *Ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία*

Από όλα τα συμπτώματα, παθογνωμικό θεωρείται αυτό της γευστικής εφίδρωσης, δηλαδή σημαντική εφίδρωση στο πρόσωπο, την κεφαλή, το λαιμό και τους ώμους όταν καταναλώνεται τροφή πλούσια σε καρικεύματα. Επίσης, μπορεί να συνυπάρχει εικόνα περιφερικής νευροπάθειας, επίμονη ταχυκαρδία κατά την ανάπαυση, ορθοστατική υπόταση ή γαστρικός παφλασμός, συμπτώματα που επισημαίνουν την ύπαρξη αυτόνομης νευροπάθειας (Μυγδάλης 2008).

Επώδυνη νευροπάθεια

Η συγκεκριμένη μορφή έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να συνυπάρχει στο άτομο μαζί με κάποια από τις άλλες μορφές νευροπάθειας, όπως η μηριαία, η θωρακοκοιλιακή και η περιφερική νευροπάθεια. Στην τελευταία, η εξέλιξη σε επώδυνη περιφερική νευροπάθεια είναι σταδιακή, ενώ το άλγος χαρακτηρίζεται ως καυστικό, διαξιφιστικό,

εντονότερο τη νύκτα. Ο πόνος προσβάλλει και τα δύο κάτω άκρα, συνοδεύεται από παραισθησίες, ενώ ο ασθενής υποφέρει από υπερευαισθησία όταν έρχεται σε επαφή με κάποιο ύφασμα (Ward 1982, Karur 2003, Tesfaye and Kempner 2005).

Παρουσιάζει μεγαλύτερη εμφάνιση στο ανδρικό φύλο και διαφορές στην ένταση των συμπτωμάτων, τα οποία μπορεί να κυμαίνονται από μία απλή ενόχληση μέχρι και έντονο, αποσυντονιστικό πόνο, ο οποίος στη χρόνια μορφή του επιφέρει αδυναμία πραγματοποίησης δραστηριοτήτων και εργασίας, διαταραχές του ύπνου, απώλεια βάρους και κατάθλιψη (Watkins 1984, Mendell and Sahenk 2003, Krishnan and Rayman 2004). Πέραν όμως της χρόνιας περιφερικής νευροπάθειας, η επώδυνη νευροπάθεια μπορεί να έχει και οξεία μορφή, η οποία ουσιαστικά χαρακτηρίζεται από αναπάντεχα επεισόδια πόνου τα οποία υποχωρούν, αλλά λόγω της επαναλαμβανόμενης μορφής τους, αυξάνουν την ταλαιπωρία και μειώνουν την ποιότητα ζωής του πάσχοντα. Οι παράγοντες κινδύνου και τα χαρακτηριστικά της οξείας νευροπάθειας ποικίλουν, σε αντίθεση με τη χρόνια μορφή που παρουσιάζει παθογνωμονικά συμπτώματα και συγκεκριμένη κλινική εικόνα, όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί, ο οποίος παρουσιάζει την κλινικοεργαστηριακή διάκριση μεταξύ των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων.

	Οξεία επώδυνη νευροπάθεια	Χρόνια αισθητικοκινητική νευροπάθεια
Προδιαθεσικοί παράγοντες	Έναρξη ινσουλινοθεραπείας	Όχι
Εισβολή	Οξεία	Βαθμιαία
Διάρκεια διαβήτη	Οποιαδήποτε	Μεγάλη
Άλλες επιπλοκές διαβήτη	Καμία	Συχνά
Φύλλο	A>Γ	A=Γ
Συμπτώματα	Έντονο καυστικό άλγος	Αιμωδίες, μυρμηκιάσεις
Σημεία	Λίγα παθολογικά νευρολογικά σημεία	Υπαισθησία δίκην 'κάλτσας', κατάργηση αντανακλαστικών

Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος	Ελάχιστα ευρήματα	Μεικτές αισθητικές και κινητικές διαταραχές
Εξέλιξη	Αναστρέψιμη	Εξελισσόμενη

(Boulton, 2005)

Στη βιβλιογραφία σημασία δίδεται κυρίως στην εμφάνιση της απλής περιφερικής νευροπάθειας. Ωστόσο σε μια επιδημιολογική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν άτομα με Τύπου 1 και Τύπου 2 διαβήτη, βρέθηκε πως το 34% εμφάνισε νευροπαθητικά συμπτώματα, τα οποία ήταν ιδιαίτερα εμφανή σε κλινικά τεκμηριωμένη νευροπάθεια, ειδικά στους Τύπου 2 πάσχοντες, οι οποίοι συγκριτικά με τους Τύπου 1 είχαν και 83% μεγαλύτερο κίνδυνο να τα παρουσιάσουν. Όσον αφορά στο φύλλο, οι άνδρες παρουσίασαν κλινική νευροπάθεια συχνότερα από τις γυναίκες, οι οποίες όμως είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νευροπαθητικών συμπτωμάτων. Το γεγονός ότι παρατηρήθηκε μία απόκλιση μεταξύ σημείων και συμπτωμάτων νευροπάθειας, μπορεί να οδηγήσει στην παραμέλησή τους, κυρίως όταν δεν πληρούνται τα κριτήρια νευροπάθειας, με αποτέλεσμα να στερούνται απαραίτητης θεραπείας και να υποφέρουν (Abbott, Malik et al. 2011).

Συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια (περιφερική νευροπάθεια)

Πρόκειται για τη συνηθέστερη μορφή διαβητικής νευροπάθειας, δηλαδή εντοπίζεται στο 75% των περιστατικών νευροπάθειας συγκριτικά με τις άλλες μορφές (Davies, Brophy et al. 2006, Bansal et al., 2006, Dyck, Albers et al. 2011, Albers and Pop-Busui 2014), δεδομένο πως η νευροπάθεια εμφανίζεται σε περισσότερο από το 20% των ατόμων με διάρκεια διαβήτη τα 10 χρόνια (Abbott, Carrington et al. 2002,

Davies, Brophy et al. 2006). Μελέτες των τελευταίων 10 ετών, έχουν βρει διάφορα ποσοστά εμφάνισης νευροπάθειας στους πληθυσμούς τους, όπως στις κλινικές δοκιμές Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) (Ismail-Beigi, Craven et al. 2010) και Veteran Affairs Diabetes (Duckworth, Abraira et al. 2009). Η εμφάνιση διακυμάνθηκε στο 40% των περιπτώσεων και στην Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) (Pop-Busui, Lu et al. 2009) το 51% των ατόμων παρουσίασε ιστορικό νευροπάθειας.

Επίσης, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ποικιλία παραγόντων κινδύνου που συμβάλλουν στην περιφερική νευροπάθεια, με πιο κοινούς τη γλυκαιμική κατάσταση του ατόμου, το κάπνισμα, την αρτηριακή πίεση, το λιπιδαιμικό προφίλ, τα σωματομετρικά στοιχεία του ύψους και του βάρους που χρησιμοποιούνται για να υπολογιστεί ο δείκτης μάζας σώματος, ενώ προστίθενται η ηλικία του ατόμου και η διάρκεια του διαβήτη, όπως επίσης και η κατανάλωση αλκοόλ (Tefaye, Chaturvedi et al. 2005, Davies, Brophy et al. 2006, Deshpande, Harris-Hayes et al. 2008, Edwards, Vincent et al. 2008, Wiggin, Sullivan et al. 2009).

Η μορφή αυτή, νευροπάθειας προσβάλλει τα περιφερικά νεύρα και έχει ως παθολογικό χαρακτηριστικό την αμφοτερόπλευρη συμμετρική παθολογική αισθητικότητα στα κάτω άκρα, δηλαδή, τα πόδια παρουσιάζουν παθολογία σε κατανομή 'κάλτσας'. Το άτομο εμφανίζει διαταραχή στην αντίληψη του πόνου και της θερμότητας (Ziegler, Mayer et al. 1988, Kalter-Leibovici, Yosipovitch et al. 2001), γεγονός που το καθιστά επιρρεπές σε τραυματισμούς, οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση νευροπαθητικού έλκους και αρθροπάθεια Charcot, παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ακρωτηριασμού του άκρου (Μυγδάλης 2008) και καθιστούν το άτομο σε κατάσταση αναπηρίας, αυξάνοντας το υποφέρειν και μειώνοντας αισθητά την ποιότητα ζωής του (Oliveira, Valente et al. 2009). Η

νευρολογική διαταραχή των κάτω άκρων μπορεί να φέρει και αιμωδίες, οι οποίες ευθύνονται για δυσκολία στη βάδιση και κατ' επέκταση να οδηγήσουν σε πτώση και τραυματισμό (Vileikyte, Leventhal et al. 2005, Davies, Brophy et al. 2006, Olamoyegun, Ibraheem et al. 2016).

Όσον αφορά στη θεραπεία, είναι προληπτικής και υποστηρικτικής φύσεως. Επικεντρώνεται στο να μην εμφανιστεί η νευροπάθεια ή αν υπάρχει ήδη, να καθυστερήσει την εξέλιξή της. Η νευροπάθεια επηρεάζεται από τη ρύθμιση της γλυκόζης (DCCT Research Group, 1993, DCCT Research Group, 1995), οπότε η αντιμετώπιση της, ουσιαστικά περιλαμβάνει καλό έλεγχο της γλυκόζης του αίματος, μαζί με παράγοντες, όπως τα λιπίδια, τα ένζυμα, η PKC, το α-λιποϊκό οξύ, οι αναστολείς αναγωγής της αλδόζης, που δρουν σύμφωνα με την παθογένεια της νόσου, ώστε να την περιορίσουν (Inanir 2013, Villegas-Rivera 2015, Zhou 2018, Sekiguchi 2018, Papazafeiropoulou 2019,).

Γλυκαιμικός έλεγχος: Η καλή ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα, θεωρείται αμφιλεγόμενος παράγοντας για την εμφάνιση ή την καθυστέρηση της διαβητικής νευροπάθειας στα άτομα με διαβήτη τύπου 2. Στη μελέτη UKPDS (Bailey & Grant, 1998.) παρατηρήθηκε πως η εντατικοποιημένη θεραπεία πρόσφερε καλύτερη έκβαση συγκριτικά με τη συμβατική θεραπεία, δηλαδή ήταν παθολογική η αντίληψη της δόνησης VPT>25V στον έλεγχο του 15^ο έτους της μελέτης για την απλή αντιμετώπιση με δίαιτα. Βέβαια στο 15^ο έτος έφτασε περίπου το 5-6% του αρχικού πληθυσμού, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στη δοκιμασία έκκλησης των επιγονατιδικών και αχίλλειων αντανακλαστικών, όπως επίσης και στην καρδιακή συχνότητα έπειτα

από βαθιά αναπνοή. Τα παραπάνω δεδομένα θεωρείται πως επηρέασαν τα συμπεράσματα της μελέτης.

Σε κλινική δοκιμή, οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ινσουλίνη και στην δεκάχρονη πορεία της, αποδείχθηκε, πως η εντατικοποιημένη θεραπεία καθυστέρησε την εξέλιξη της νευροπάθειας, επίσης αύξησε το χρόνο χωρίς συμπτώματα νευροπάθειας, αποτελέσματα που συνεπακόλουθα μειώνουν και το κόστος της νόσου (Wake, Hisashige et al. 2000). Σε νεότερες μελέτες όπως των Nisar, Asad et al. (2015) μελετήθηκαν παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση της νευροπάθειας με στατιστικά πιο ευνοϊκούς τη διάρκεια διαβήτη άνω των 3 ετών και την αιμοσφαιρίνη A₁C πάνω από 6,5 %. Ενδιαφέρον έχει πρόσφατη μελέτη (Mayeda, Katz et al. 2020) στην οποία χρησιμοποιήθηκε συνεχής καταγραφή γλυκόζης και παρατηρήθηκε πως ο χρόνος εντός στόχου (Time in Range, TIR), δηλαδή ο χρόνος που το άτομο κυμαίνεται στο επιθυμητό εύρος τιμών σακχάρου, είναι αντιστρόφως ανάλογος της εμφάνισης νευροπάθειας. Σε TIR<70% νευροπάθεια εμφανιζόταν στο 74%, ενώ σε TIR>70% η εμφάνιση της νευροπάθειας περιοριζόταν στο 43%. Αρνητικό σε αυτή τη μελέτη, ήταν πως η νευροπάθεια δεν αξιολογούνταν με κλινικές δοκιμασίες, αλλά από τα λεγόμενα των συμμετεχόντων. Τέλος, υπάρχουν αρκετές μελέτες που δεν κατέληξαν σε αξιόλογη διαφορά μεταξύ εντατικής και συμβατικής θεραπείας του διαβήτη (Abraira, Colwell et al. 1995, Gæde, Vedel et al. 2003).

Στην περίπτωση που η περιφερική νευροπάθεια προχωρήσει στην επώδυνη μορφή της, η θεραπεία μετατρέπεται σε συμπτωματική, δηλαδή επικεντρώνεται στην ανακούφιση του πόνου. Δεν υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις που να υποστηρίζουν πως ο γλυκαιμικός έλεγχος ή ο τρόπος ζωής μπορούν να θεραπεύσουν το νευροπαθητικό πόνο, οπότε μένει η αντιμετώπισή του με φάρμακα (Sadosky, Schaefer et al. 2013). Οι πιο ασφαλείς επιλογές σε αναλγητική αγωγή είναι η πρεγκαμπαλίνη, η ντουλοξετίνη και η ταπεντανόλη μακράς αποδέσμευσης, σε συγκεκριμένες δοσολογίες ημερησίως και τα οποία ανήκουν στις κατηγορίες των αντιεπιληπτικών, των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης και των οπιοειδών, αντίστοιχα (National Institute for Health and Care Excellence 2013). Ακολουθεί περιγραφή των αναλγητικών φαρμάκων.

Αναλγητικά φάρμακα για την αντιμετώπιση του Νευροπαθητικού Πόνου

Πρεγκαμπαλίνη: Είναι GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ) παράγωγο, πρόκειται για το πιο μελετημένο φάρμακο για το νευροπαθητικό πόνο στο διαβήτη και έχει βρεθεί ότι τον περιορίζει κατά 30-50% όπως έδειξαν τρεις σχετικές μελέτες (Freeman, Durso-DeCruz et al. 2008, Tesfaye, Wilhelm et al. 2013, Raskin, Huffman et al. 2014). Τη βελτίωση του πόνου υποστηρίζουν, επίσης τα ευρήματα από διπλά-τυφλές placebo-ελεγχόμενες δοκιμές (Lesser, Sharma et al. 2004, Rosenstock, Tuchman et al. 2004, Richter, Portenoy et al. 2005, Arezzo, Rosenstock et al. 2008). Η πρεκαμπαλίνη παρουσιάζει ασφαλή και αποτελεσματική αναλγητική δράση, μεταξύ της κατώτερης δόσης των 150mg και της ανώτερης των 600mg ημερησίως, ενώ φαίνεται πως οι ασθενείς δεν είχαν ανάγκη για μεγαλύτερη δοσολογία (Guan, Ding et al. 2011). Επιπλέον, όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της θεραπείας με πρεγκαμπαλίνη, τόσο

πιο αποτελεσματική γίνεται. Δηλαδή, παρατηρήθηκε μείωση στο score και την ένταση του πόνου τη στιγμή της μέτρησης και κατά την προηγούμενη βδομάδα. Επίσης, εκτός από την ανακούφιση του πόνου, έχει βρεθεί ότι η πρεγκαμπαλίνη προάγει τον ύπνο, ιδιότητα σημαντική για την ποιότητα ζωής των ατόμων που υποφέρουν από νευροπαθητικό πόνο (Freynhagen, Strojek et al. 2005, Tölle, Freynhagen et al. 2008, Boyle, Eriksson et al. 2012, Vinik, Emir et al. 2013). Πέρα από τις παραπάνω δράσεις της, η πρεγκαμπαλίνη παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως περιφερικό οίδημα, λήθαργο, αύξηση βάρους, υπνηλία, διαταραχή της διάθεσης και συχνότερα ζάλη (Guan, Ding et al. 2011, Satoh, Yagihashi et al. 2011). Παρόλο που οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται γι' αυτές, καθώς και για τη σημασία να συνεχίζουν τη θεραπεία και να μην τη διακόπτουν απότομα, διότι υπάρχει κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων, εγκεφαλικού οιδήματος και εγκεφαλοπάθειας (Lee 2012). Όσον αφορά στο κόστος, παρατηρείται αύξηση λόγω χρήσης της πρεγκαμπαλίνης, παρόλο που σε μια μελέτη αυτό αντιρροπίστηκε από τη βελτίωση της κατάστασης του ασθενή, με επακόλουθο να μην απαιτείται χρησιμοποίηση επιπλέον νοσοκομειακών πόρων (Salas-Cansado, Pérez et al. 2012, Athanasakis, Petrakis et al. 2013). Τέλος, σε μια μελέτη ανάλυσης και σύγκρισης του κόστους μεταξύ της χρήσης της πρεγκαμπαλίνης και της γκαμπαπεντίνης βρέθηκε ότι η πρεγκαμπαλίνη σχετίζεται με μειωμένο κόστος περίθαλψης συγκριτικά με την γκαμπαπεντίνη (αντιεπιληπτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται επίσης για τον νευροπαθητικό πόνο), ένα ακόμα χαρακτηριστικό που καθιστά την πρεγκαμπαλίνη πρώτης επιλογής φάρμακο για το νευροπαθητικό πόνο (Sicras, Rejas et al. 2013).

Ντουλοξετίνη: Ενώ η πρεγκαμπαλίνη θεωρείται ως φάρμακο πρώτης επιλογής για τον νευροπαθητικό πόνο, η ντουλοξετίνη θεωρείται ισάξια ουσία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική επιλογή αν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται σε άλλα φάρμακα όπως η γκαμπαπεντίνη. Σε μια μελέτη έγινε σύγκριση μεταξύ των δόσεων 20mg, 60mg, και 120mg ντουλοξετίνης με ουσία placebo σε 457 ασθενείς, με τα 60 mg και 120 mg ντουλοξετίνης να δείχνουν αξιοσημείωτη βελτίωση στην ανακούφιση του πόνου εντός 24 ωρών (Goldstein, Lu et al. 2005). Στην ίδια μελέτη σε μία από τις ομάδες, ύστερα από καθημερινή χορήγηση 60 mg ντουλοξετίνης, εμφανίστηκαν υπνηλία και δυσκοιλιότητα με επιπολασμό, 20% και 14%, αντίστοιχα. Επίσης σε μελέτη σύγκρισης πρεγκαμπαλίνης, ντουλοξετίνης και συνδυασμού ντουλοξετίνης με γκαμπαπεντίνη, παρατηρήθηκε πως η ντουλοξετίνη προκαλεί ναυτία, κόπωση και αϋπνία, σε μεγαλύτερο βαθμό από την πρεγκαμπαλίνη και τον συνδυασμό της με την γκαμπαπεντίνη, ενώ μαζί με την γκαμπαπεντίνη προκαλεί ζάλη, δυσκοιλιότητα, αυξημένη εφίδρωση, μειωμένη όρεξη και εμετό από ότι μόνη της ή συγκριτικά με την πρεγκαμπαλίνη (Tanenberg, Irving et al. 2011). Ακόμα έχει παρατηρηθεί πως επηρεάζει αρνητικά τη φάση REM του ύπνου, δηλαδή μειώνει την ποιότητα και την ποσότητα του ύπνου, ενώ αυξάνει την αφύπνιση αμέσως αφότου αποκοιμηθεί το άτομο, δεδομένα που θεωρούνται ότι μειώνουν την ποιότητα ζωής (Boyle, Eriksson et al. 2012).

Ταπενταδόλη: Η μακροχρόνια χρήση οπιοειδών στη διαβητική περιφερική νευροπάθεια παραμένει αμφιλεγόμενη, εξαιτίας δεδομένων που αναφέρονται στη σχέση μεταξύ κινδύνου και οφέλους, δεδομένου ότι τα οπιοειδή σχετίζονται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα σε βάθος χρόνου όπως ναυτία, δυσκοιλιότητα, κνησμό, ζάλη, καταστολή του άξονα της υπόφυσης, ανοσολογικές αλλαγές και πιθανότατα εξάρτηση και κακή χρήση. Όντως τα οπιοειδή συγκαταλέγονται στα πιο κακώς

χρησιμοποιημένα συνταγογραφούμενα φάρμακα στις ΗΠΑ, προκαλώντας ανησυχία, γεγονός που περιορίζει την ευρεία χρήση τους. Στην περίπτωση αυτή, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να αξιολογούν τον κίνδυνο της ακατάλληλης χρήσης, χρησιμοποιώντας ένα επικυρωμένο εργαλείο, όπως το Opioid Risk Tool (ORT), ή το Diagnosis, Intractability, Risk, Efficacy (DIRE) score (Manubay, Muchow et al. 2011). Παρόλα αυτά ο FDA έχει εγκρίνει την Ταπενταδόλη μακράς αποδέσμευσης (tapentadol ER) για τον νευροπαθητικό πόνο σε άτομα με διαβήτη και υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν τη χρήση του οπιοειδούς αυτού. Για παράδειγμα, σε μελέτη χορηγήθηκε η ER για 3 εβδομάδες σε 588 ασθενείς από τους οποίους οι 395 ανέφεραν μείωση στην ένταση του πόνου, τουλάχιστον ένα βαθμό σε βαθμονομημένη κλίμακα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1, ώστε να λάβουν το placebo ή μια καθορισμένη δόση της ER σε μια διπλή τυφλή φάση 12 εβδομάδων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν την ταπενταδόλη παρουσίασαν μείωση του πόνου (Schwartz, Etropolski et al. 2010). Επιπλέον, ως οπιοειδές η ταπενταδόλη παρουσιάζει μικρότερη πιθανότητα να προκαλέσει εμετό στο άτομο, συγκριτικά με τη μορφίνη, η οποία τον προκαλεί ακόμη και με πολύ μικρότερη δοσολογία (Vadivelu et al. 2015).

Ωστόσο πέρα από τις τρεις αναγνωρισμένες ουσίες, υπάρχουν και άλλες ομάδες φαρμάκων οι οποίες αξίζει να αναφερθούν. Μια γνωστή κατηγορία είναι τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη (NSAIDs), τα οποία δεν συνιστανται για το νευροπαθητικό πόνο στο διαβήτη, διότι πιθανόν να προκαλέσουν αιμορραγία στο γαστρεντερικό σύστημα και να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, συνεχίζουν να συνταγογραφούνται, όπως έδειξε μία μελέτη η οποία εξέτασε τους φακέλους υγείας 16.690 ασθενών με περιφερική διαβητική

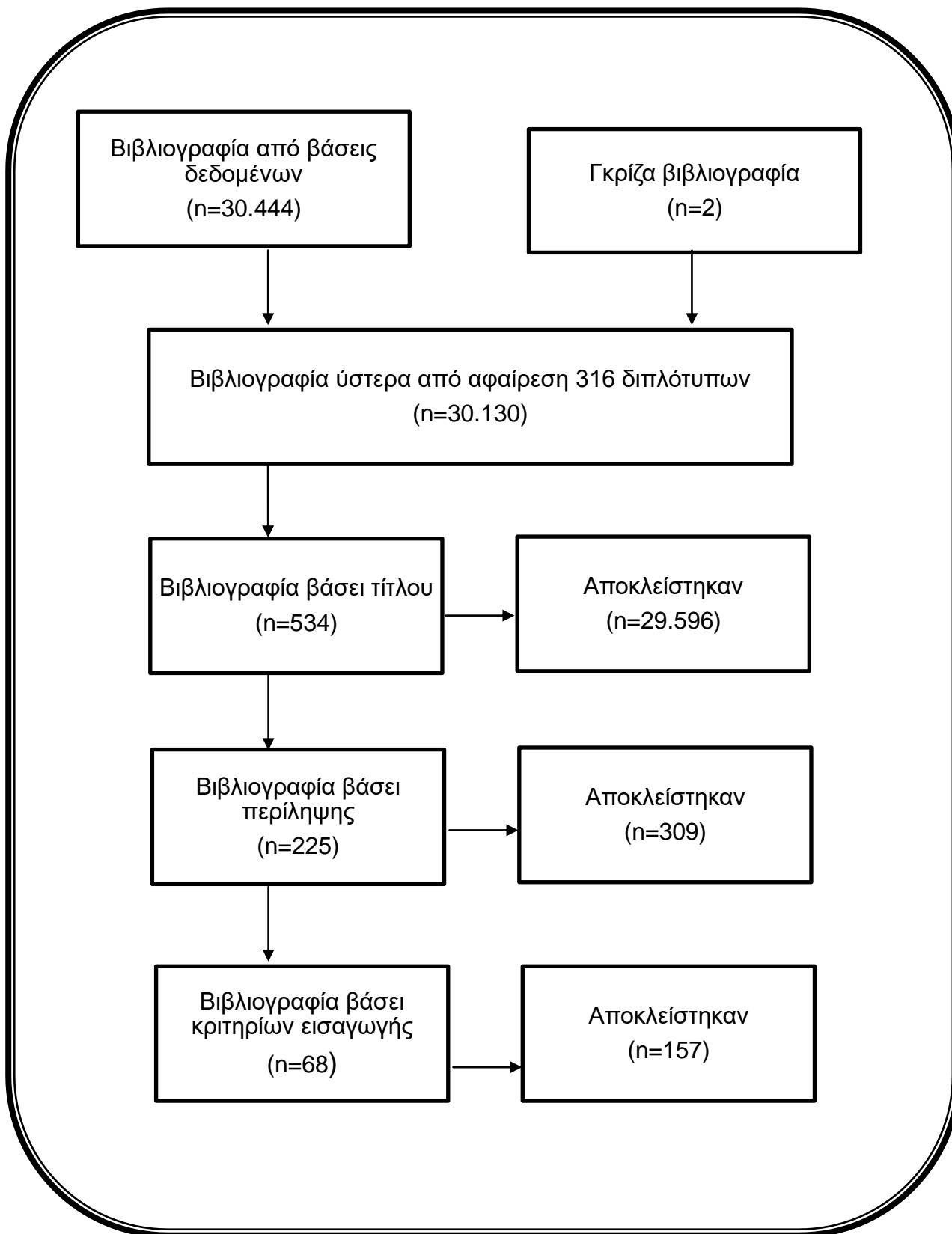
νευροπάθεια και μεθερπητική νευραλγία και βρήκε ότι το 43% των ασθενών ελάμβανε NSAIDs (Gore, Dukes et al. 2007).

Μια ακόμη κατηγορία είναι αυτή των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, η οποία επιλέγονταν για πολλά χρόνια, ιδιαίτερα για λόγους κόστους. Ωστόσο, στη σύγχρονη κλινική φροντίδα, χρησιμοποιούνται όλο και λιγότερο, εξαιτίας των συχνών και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών τους (Spallone 2012). Πιο συγκεκριμένα, η ακαταλληλότητα των αντικαταθλιπτικών υποστηρίζεται και από μελέτη, η οποία αναφέρει ότι η αμιτριπυλίνη είναι η λιγότερο ασφαλής και αποτελεσματική ουσία συγκριτικά με 6 άλλα αντικαταθλιπτικά και ανάλογα GABA για την αντιμετώπιση του DPN (Rudroju et al., 2013). Τέλος, γνωστή είναι και η τοπικά εφαρμοζόμενη ουσία, καπσαΐκίνη, η οποία αποδεδειγμένα παρουσιάζει θετικά αποτελέσματα στη μείωση του νευροπαθητικού πόνου (Scheffler, Sheitel et al. 1991, Low, Opfer-Gehrking et al. 1995). Υπήρξαν δεδομένα που την καθιστούν κατάλληλη για άτομα με διαβήτη, διότι δεν προκάλεσε μείωση της ευαισθησίας στις νευρικές απολήξεις, άρα δεν επηρεάζει την αισθητικότητα και δεν συμβάλλει στον κίνδυνο δημιουργίας διαβητικού έλκους (Vinik, Perrot et al. 2016). Οι μόνες παρενέργειες που παρουσιάζει είναι το ερύθημα ή το αίσθημα καύσου στην περιοχή της τοποθέτησης (Μυγδάλης 2008).

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την εκπόνηση της ανασκόπησης, έγινε αναζήτηση της βιβλιογραφίας στο διαδίκτυο. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων, PubMed, COCHRANE, Science Direct και BioMed Central, ενώ πληροφορίες αντλήθηκαν και από γκρίζα βιβλιογραφία, κατά το χρονικό διάστημα 1/1/2020-31/10/2020 και χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις κλειδιά: *palliative care, diabetic neuropathy, diabetes mellitus, usual care, interdisciplinary team, depression, neuropathic pain, opioids, treatment, glycemic control*. Ανευρέθηκαν 30.446 άρθρα, από τα οποία επιλέχθηκαν τα 65, βάσει του PRISMA, το οποίο αποτελεί ένα σύνολο τεκμηριωμένων στοιχείων, για τις αναφορές σε συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (PRISMA, 2020). Με δεδομένο ότι η βιβλιογραφία για το θέμα της ανασκόπησης ήταν περιορισμένη, δηλαδή ενώ υπήρχαν δημοσιευμένα δεδομένα που συνέδεαν την ανακουφιστική φροντίδα με το διαβήτη, δεν υπήρχαν αντίστοιχα δεδομένα, συγκεκριμένα για την επιπλοκή της διαβητικής νευροπάθειας. Οπότε τα 68 άρθρα επιλέχθηκαν για να περιγράψουν την εμπειρία του ατόμου που πάσχει από διαβήτη, με ή χωρίς διαβητική νευροπάθεια. Η επιλεγμένη βιβλιογραφία χρησιμοποιήθηκε για την συγγραφή 5 πτυχών της εμπειρίας του διαβητικού ατόμου, οι οποίες είναι: *η γενική εμπειρία, το κόστος, η οργανική εμπειρία, η κατάθλιψη/συναισθηματική εμπειρία και η κοινωνική/διαπροσωπική εμπειρία*. Τα κριτήρια επιλογής των άρθρων περιελάμβαναν όσα αναφέρονταν στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, είχαν πραγματοποιηθεί τα τελευταία 30 έτη, ο μελετώμενος πληθυσμός να ήταν ηλικίας άνω των 18 ετών και να γίνονταν αναφορά στην διαβητική περιφερική νευροπάθεια. Αποκλείστηκαν άρθρα που αναφέρονταν στην παιδιατρική ανακουφιστική φροντίδα, αποκλειστικά στον διαβήτη τύπου 1, όπως επίσης συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις, αλλά και ξενόγλωσση βιβλιογραφία

πέραν της αγγλικής. Ακολουθεί διάγραμμα ροής αποκλεισμού και επιλογής βιβλιογραφίας βάσει του PRISMA.



(Διάγραμμα ροής PRISMA)

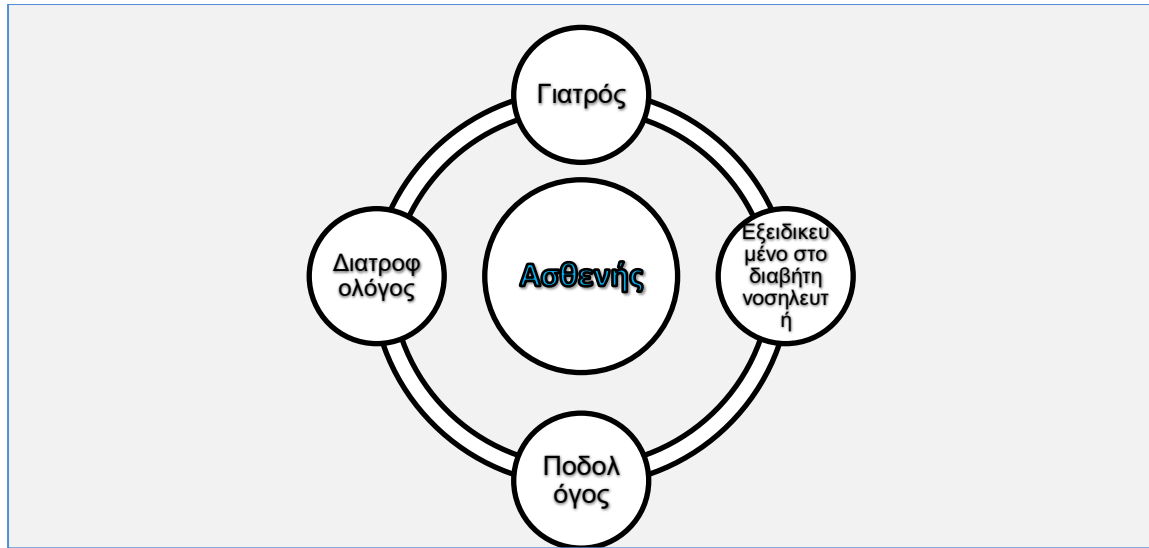
Η εμπειρία των ασθενών με διαβήτη και διαβητική νευροπάθεια.

Γενική εμπειρία

Ο διαβήτης συμπεριλαμβάνεται στα 6 χρόνια νοσήματα, τα οποία αποτελούν τις κύριες αιτίες θανάτου, μαζί με τον καρκίνο, την καρδιαγγειακή νόσο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τη χρόνια αναπνευστική νόσο και τη νόσο Alzheimer (National Center for Health Statistics, 2011). Όσον αφορά στη διαβητική περιφερική νευροπάθεια, αυτή αποτελεί επιπλοκή που προσβάλλει μεγάλο ποσοστό ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της νόσου (Abbott, Carrington et al. 2002, Davies, Brophy et al. 2006), ενώ η αντιμετώπιση της παραμένει αμφιλεγόμενη σε σχέση με τη ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα (Wake, Hisashige et al. 2000), αλλά και τη χορήγηση κατάλληλης αναλγητικής αγωγής (Sadosky, Schaefer et al. 2013).

Αν και αρκετοί πάσχοντες από διαβήτη, τον θεωρούν κομμάτι της ζωής τους, στην περίπτωση που η πορεία του, δεν είναι ομαλή, με καλό γλυκαιμικό έλεγχο, τα άτομα νιώθουν πως απειλούνται. Στην περίπτωση του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, τα άτομα, έρχονται αντιμέτωπα με την λήψη αποφάσεων, επιβαρύνονται με την αυτοφροντίδα, η οποία συνεπάγεται καλή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (φαρμακευτική αγωγή, διατροφή, άσκηση) και φροντίδα των κάτω άκρων (Nicklett and Liang 2010, Nishita et al., 2011, Munshi, Segal et al. 2012, Wu et al., 2019, Liu et al., 2020), αλλά και να επισκέπτονται τακτικά τον γιατρό τους και γενικά να προγραμματίζουν την καθημερινότητά τους, κάτι που πολλοί το βλέπουν ως «ρουτίνα» (Fort, Alvarado-Molina et al., 2013, van Smoorenburg et al., 2019), με στόχο την καλή ποιότητα ζωής και την αποφυγή επιπλοκών, όπως είναι και η

περιφερική νευροπάθεια. Η συνθήκη αυτή διαβίωσης επιβαρύνεται με το πέρασ της ηλικίας, αφού το γήρας συνδέεται με πολυφαρμακία και διαταραχές φυσικών και γνωστικών λειτουργιών, οι οποίες παρεμποδίζουν τον ασθενή στη διαχείριση της νόσου και τυχών συννοσηροτήτων (Munshi, Segal et al. 2012). Πιο συγκεκριμένα, η σύγχυση και η γνωστική δυσλειτουργία οδηγούν σε παράλειψη γευμάτων, άρνηση της αγωγής και του γλυκαιμικού ελέγχου, ενώ η σωματική αδυναμία επηρεάζει την άσκηση, ευνοεί την ανάπτυξη ελκών και περιορίζει τη σίτιση, με τη συνύπαρξη κατάθλιψης να αυξάνει την πρόσληψη τροφών με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη και την έλλειψη ενδιαφέροντος σε δραστηριότητες (Munshi, Florez et al. 2016). Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό πως για την ομαλή του εξέλιξη, ο διαβήτης, έχει ανάγκη την πλήρη προσοχή του ασθενή, ο οποίος από την δική του πλευρά χρειάζεται καθοδήγηση. Οπότε απαιτούνται παρεμβάσεις που για να είναι αποτελεσματικές, η φροντίδα πρέπει να περιλαμβάνει πτυχές της ζωής όπως η κοινωνική, η επαγγελματική και η συναισθηματική, πέραν της οργανικής (Kirk et al, 2019). Για αυτό, εφαρμόζεται η λειτουργία διεπιστημονικής ομάδας, στο διαβήτη (Prato, Felton et al. 2005), η οποία αποτελεί το υποστηρικτικό πλαίσιο, μέσα στο οποίο, το άτομο μπορεί να εκφράσει απορίες, φόβους και επιθυμίες, να διαπραγματευτεί με τους επαγγελματίες το πλάνο φροντίδας, ώστε να είναι αποτελεσματικό και εξατομικευμένο και να λαμβάνει πλήρη ενημέρωση για την εξέλιξη του νοσήματος. Οι ειδικότητες που την αποτελούν, καθορίζονται από τον ίδιο τον ασθενή, ο οποίος όπως υποστηρίζεται και στη βιβλιογραφία (Foundation of European Nurses in Diabetes, Berkowitz, Eisenstat et al. 2018). ,αποτελεί το επίκεντρο και βασικό μέλος της.



(Foundation of European Nurses in Diabetes, Berkowitz, Eisenstat et al. 2018)

Στα άτομα με διαβήτη, η φροντίδα, συνήθως παρέχεται από την εξής κύρια ομάδα επαγγελματιών, όπως φαίνεται και στο παραπάνω σχήμα :

- *Θεράπων γιατρός*
- *Νοσηλεύτρια/ής με ειδίκευση στον διαβήτη*
- *Ποδολόγος/ ποδίατρος*
- *Διατροφολόγος*

και μπορεί να εμπλουτιστεί και από άλλες ειδικότητες όπως οικονομικούς συμβούλους, γυμναστές και κοινωνικούς λειτουργούς, ώστε να προσφέρουν καθοδήγηση για το αυξημένο κόστος που επιφέρουν τα αντιδιαβητικά φάρμακα, η διατροφή και οι επισκέψεις σε επαγγελματίες υγείας (Berkowitz, Eisenstat et al. 2018).

Κόστος

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα επιπρόσθετο κόστος στη διαβίωση, τόσο του ασθενή όσο και της οικογένειάς του, διότι υποβάλλεται στη λήψη φαρμάκων, πραγματοποίηση εξετάσεων, επιλογή υγιεινής διατροφής και σε κάθε μορφή αναγκαίας φροντίδας, ενώ μπορεί να επηρεαστεί η δυνατότητά του για εργασία (Fort, Alvarado-Molina et al., 2013). Όσον αφορά στο κομμάτι της εργασίας, το άτομο με διαβήτη θα αναζητήσει ασφάλεια υγείας που να τον καλύπτει και επίσης επιβαρύνεται από το άγχος πρόωρης συνταξιοδότησης, άρα και μειωμένων απολαβών αν προκύψει κάποια επιπλοκή του διαβήτη (Nishita et al., 2011). Η διαβητική νευροπάθεια πρόκειται για επιπλοκή, η οποία επιβαρύνει τόσο τους πάσχοντες, όσο και το σύστημα υγείας, διότι απαιτεί τη χρήση πολλών πόρων και υπηρεσιών. Σύμφωνα με μελέτες, αφορά το 2% του κόστους της φροντίδας του διαβήτη, ενώ σε περίπτωση νοσοκομειακής περίθαλψης ανέρχεται στο 90%, με μέσο ημερήσιο κόστος τα 596\$ και διάρκεια νοσηλείας πάνω από μία εβδομάδα (Jacobs et al., 1991, Selby et al., 1997). Επίσης, ενδιαφέρον έχουν τα αποτελέσματα μελέτης, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα NTSS-6, σύμφωνα με την οποία, κάθε αύξηση της κλίμακας αντιστοιχούσε σε αύξηση κατά 6% και 3% του κόστους πρωτοβάθμιας/ δευτεροβάθμιας υπηρεσίας υγείας και φαρμακευτικής αγωγής αντίστοιχα (Bastyr et al., 2005, Currie et al., 2007) Επίσης η νευροπάθεια οδηγεί στην εμφάνιση διαβητικού έλκους, (Boulton et al., 1994, Edmonds et al., 2004), το οποίο είναι κυρίως νευροπαθητικής φύσης στο 50% των περιπτώσεων και η φροντίδα του σε εξειδικευμένο ιατρείο κοστίζει περίπου 10.000 \$, ενώ σε περίπτωση νοσηλείας, με επακόλουθο πιθανό ακρωτηριασμό και κατ' οίκον φροντίδα το κόστος ανέρχεται στα 16.100-26.700\$ (Apelqvist et al., 1994, Apelqvist et al., 1995). Ακόμα ο χρόνιος πόνος συνήθως συνοδεύει μια μεγάλη διάρκεια νόσου και είναι συχνά

γνώρισμα ασθενειών που προκαλούν αναπηρία, γεγονός που δυσκολεύει καθημερινά τον πάσχοντα. Ειδικότερα, στην περίπτωση του νευροπαθητικού πόνου το κόστος φροντίδας και η χρήση υπηρεσιών υγείας μπορεί να είναι 3 φορές υψηλότερα, συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό (Berger, Dukes et al. 2004, Berger, Toelle et al. 2009, Berger, Sadosky et al. 2012), με επακόλουθο το αυξημένο κόστος ζωής.

Οργανική εμπειρία

Τα άτομα με διαβήτη, υποφέρουν από πόνο, κόπωση, διάρροιες ως ανεπιθύμητη ενέργεια της αντιδιαβητικής αγωγής, απώλεια ισορροπίας, πτώσεις, διαταραχές του ύπνου και των γνωστικών λειτουργιών (Hernandez et al., 2019). Οπότε στην εμπειρία του ατόμου με διαβήτη, προστίθεται και ο σοβαρός χρόνιος πόνος. Χρόνιος ονομάζεται ο πόνος, ο οποίος είναι συνεχόμενος ή διαλείπων για πάνω από 3-6 μήνες (Mersky 1994). Επίσης έχουν δοθεί δύο ορισμοί, ένας για την κλινική πράξη και ένας πιο ανθρωποκεντρικός:

1. *«Ο πόνος ορίζεται ως, μία δυσάρεστη αισθητηριακή (sensory) και συναισθηματική εμπειρία, σχετιζόμενη με πραγματική ή πιθανή βλάβη των ιστών».* (Leeuw, Goossens et al. 2006, International Association for the Study of Pain 2017)
2. *«Ο πόνος είναι οτιδήποτε πει ο ασθενής ότι είναι και υπάρχει όταν ο ίδιος λέει ότι υπάρχει».* (Pasero 2018)

Χαρακτηριστικά ο πόνος είναι μια προσωπική εμπειρία, η οποία επηρεάζεται από βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες, όπως και από τις εμπειρίες του ατόμου, δεν είναι πάντα οργανικής αιτιολογίας και επηρεάζει τη ζωή σε όλα τα επίπεδα (International Association for the Study of Pain 2017). Διακρίνεται σε:

1. Αλγαισθητικό: «Πόνος που προκαλείται από μεταβολή της αλγαισθησίας, παρά τη μη εμφανή βλάβη των ιστών, η οποία προκαλεί την ενεργοποίηση των περιφερικών αλγοϋποδοχέων ή πρόκειται για ένδειξη νόσου/βλάβης του σωματοαισθητηριακού συστήματος που προκαλεί πόνο».
2. Νευροπάθητικό: «Πόνος που προκαλείται από νόσο/βλάβη του σωματοαισθητηριακού νευρικού συστήματος» (Jensen, Baron et al. 2011, International Association for the Study of Pain, 2017)

Ακόμα ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να είναι κεντρικού ή περιφερικού τύπου, δηλαδή να προέρχεται από το κεντρικό ή το περιφερικό νευρικό σύστημα, αντίστοιχα. Στην περίπτωση της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας, αναφερόμαστε κυρίως στον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο με χρόνια χαρακτηρισμό. Οι ασθενείς νιώθουν αυτό το είδος πόνου ως, 'κάψιμο', 'γαργαλητό', 'ηλεκτρικό ρεύμα', ή 'μαχαιριά', και τους είναι τρομερά ενοχλητικός. Η νευροπάθεια ήδη ως νόσημα είναι δύσκολη εμπειρία στην αντιμετώπιση, για επαγγελματίες και ιδιαίτερα για τους πάσχοντες (Kalso, Aldington et al. 2013, Moore, Derry et al. 2013), γιατί ο πόνος στη χρόνια μορφή του κουράζει τα άτομα σε οργανικό και ψυχολογικό επίπεδο, με αποτέλεσμα οι επισκέψεις για την αντιμετώπισή του, στην πρωτοβάθμια φροντίδα, να ανέρχεται στο 20% των συνολικών επισκέψεων (Mäntyselkä, et al.

2001), χωρίς όμως να τους παρέχεται αποτελεσματική αντιμετώπιση (Cheatle, Klocek et al. 2012, Roth, Geisser et al. 2011), επίσης όπως προαναφέρθηκε, ο πόνος μπορεί να δημιουργηθεί και από άλλους παράγοντες, πέραν της κλινικής αιτιολογίας, και μπορεί να εμπεριέχει στοιχεία, όπως διαταραχές ύπνου, έλλειψη ενέργειας, κατάθλιψη, άγχος, ξηροστομία, απώλεια όρεξης (Meyer-Rosberg, Kvarnström et al. 2001) και αίσθησης, και πιθανόν αδυναμία στην κίνηση (Jones, Lawson et al. 2016). Όλοι αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στο υποφέρειν που βιώνει το άτομο, και κατ' επέκταση προσβάλλουν την ποιότητα ζωής και την καθημερινότητά του. Επίσης έχει δειχθεί, πως όσο πιο έντονος είναι ο πόνος, τόσο μειώνεται η ποιότητα ζωής του πάσχοντα (Bouhassira, Lantéri-Minet et al. 2008, Attal, Lanteri-Minet et al. 2011) και σύμφωνα με τη βιβλιογραφία οι χρόνιοι πάσχοντες, βιώνουν συμπτώματα τα οποία δεν αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά, υποβάλλονται σε πιθανότατα περιττές νοσηλείες, ενώ πλήττονται σε οικονομικό και διαπροσωπικό επίπεδο (Steinhauser et al., 2000, Teno et al., 2004). Σημαντική παρατήρηση αποτελούν τα ευρήματα μιας μελέτης, η οποία διερεύνησε τη στάση γιατρών απέναντι στο χρόνια πόνο και κατέδειξε πως παρόλο που φρόντιζαν συχνά περιπτώσεις ασθενών με χρόνια πόνο, δεν παρείχαν τη βέλτιστη αντιμετώπιση, και δεν θεωρούσαν σοβαρά τα παράπονα των ασθενών για τις επιπτώσεις του πόνου (Green, Wheeler et al. 2003). Προκύπτει πως πιθανότατα το ένα τρίτο των ατόμων με διαβήτη, τα οποία αναφέρουν τον πόνο ως κύριο σύμπτωμα, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη νευροπάθειας (Abbott, Malik et al. 2011), στερούνται ουσιαστικής αναλγησίας, ώστε να μπορούν να είναι ενεργά στην καθημερινότητά τους.

Κατάθλιψη/ συναισθηματική εμπειρία

Όσον αφορά στο ψυχολογικό κομμάτι, σημαντικές είναι οι δύο οπτικές που έχουν οι ασθενείς. Κάποιοι θεωρούν πως ο διαβήτης και η διαχείρισή του, όπως οι μη

ικανοποιητικές τιμές σακχάρου (Liu et al., 2020), τους προκαλούν κατάθλιψη, ενώ άλλοι κατηγορούν την κατάθλιψη για τη διαταραχή της ομαλής πορείας του διαβήτη (Held et al, 2010). Παράλληλα, όσον αφορά στην ψυχική υγεία, η διαβητική νευροπάθεια σχετίζεται ισχυρά με την εμφάνιση κατάθλιψης (Dobrota, Hrabac et al. 2014, David, Dalton et al. 2019). Στη βιβλιογραφία υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν τη σύνδεση της κατάθλιψης με το διαβήτη, με την πιθανότητα εμφάνισή της να είναι 2,5 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με τους μη διαβητικούς (Egede, Zheng et al. 2002), κυρίως λόγω των επιπλοκών που επιφέρει (Vileikyte, Peyrot et al. 2009, Yoshida, Hirai et al. 2009). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνονται και με τη χρήση του Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) κατά το οποίο, έχει παρατηρηθεί διπλάσια εμφάνιση άγχους και κατάθλιψης σε άτομα με διαβήτη, ειδικά στις περιπτώσεις που εμφανίζουν κάποια επιπλοκή (Collins et al, 2009). Ιδιαίτερα η νευροπάθεια, η οποία στην επώδυνη μορφή της εμφανίζει υψηλή συννοσηρότητα με την κατάθλιψη (Vileikyte, Leventhal et al. 2005) εξαιτίας του πόνου (Gore, Brandenburg et al. 2005), θεωρείται ευνοϊκός παράγοντας ως προς την εμφάνιση της κατάθλιψης (D'Amato et al, 2016). Η κατάθλιψη, όπως προαναφέρθηκε επηρεάζει την αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου, από τα ίδια τα άτομα, τα οποία κατά συνέπεια (Ciechanowski, Katon et al. 2000), είναι πιο επιρρεπή σε επιπλοκές ή την επιδείνωσή τους, όπως συμβαίνει στη νευροπάθεια, ενώ προκαλεί και διαταραχές στον ύπνο (Gore, Brandenburg et al. 2005, Öztürk, Yesil et al. 2014). Στις περιπτώσεις που τελικά εμφανίζεται η νευροπάθεια, περίπου στο 50% των προσβληθέντων, η θεραπεία δεν αποδίδει τα επιθυμητά αποτελέσματα, ο ασθενής παγιδεύεται στην επιδείνωση του διαβήτη, η οποία προσβάλλει την καθημερινότητα και την ποιότητα της ζωής του, μη επιτρέποντάς του να ανταπεξέλθει στις απαιτήσεις του νοσήματος (Cocito, Paolasso et al. 2006).

Επίσης, βάσει του ερωτηματολογίου SF-36 βρέθηκε ότι η νευροπάθεια επηρεάζει παράγοντες που καθιστούν ποιοτική την καθημερινότητα του ατόμου, όπως η υγεία, η ισορροπημένη φυσική και συναισθηματική κατάσταση (Klein et al., 1998). Σε πιο πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε, πως τα ηλικιωμένα άτομα με μεγάλη διάρκεια διαβήτη παρουσίασαν αυξημένη εμφάνιση κατάθλιψης, η οποία επηρέασε αρνητικά τις διατροφικές συνήθειες και τις δραστηριότητές τους (Mut-Vitcu 2016), ευρήματα που είναι σύμφωνα με τα αποτελέσματα παλιότερης μελέτης που έδειξε την αρνητική επιρροή της διαβητικής νευροπάθειας στην καθημερινότητα των πασχόντων (Ahroni et al., 1994). Τέλος στην επώδυνη νευροπάθεια επηρεάζεται αρνητικά και η ποιότητα του ύπνου των νοσούντων, συνθήκη που επιφέρει μειωμένη ποιότητα και άρα ευχαρίστηση της ζωής και αυξάνει την αίσθηση του άγχους και περαιτέρω της κατάθλιψης (Benbow et al., 1998, Dobrota 2014). Πέρα των όσων αναφέρθηκαν, επίσης με την εμφάνιση της κατάθλιψης, έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνεται το κόστος της φροντίδας και η χρήση υπηρεσιών υγείας, ειδικά σε ομάδες με ήδη αυξημένες ανάγκες, όπως είναι τα άτομα με διαβήτη (Egede, Zheng et al. 2002). Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως, για την εύρεση αυτών των αποτελεσμάτων οι ερευνητές στηρίχτηκαν σε πιστοποιημένα εργαλεία όπως τα Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), SF-36 (Short Form Health Survey), PCS (Physical Component Summary), MCS (Mental Component Summary) και το Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), τα οποία αφορούν παραμέτρους που εστιάζουν στην επώδυνη εμπειρία που βιώνει ο ίδιος ο ασθενής και όχι απλά στην διάγνωση ενός νοσήματος. Συμπερασματικά ο διαβήτης είναι μια εξελισσόμενη νόσος, με ψυχολογικές μεταπτώσεις, οπότε η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών κρίνεται αναγκαία για να ανταπεξέλθουν στις απαιτήσεις του (Wu et al., 2019, Liu et al., 2020)

Κοινωνική/ διαπροσωπική εμπειρία

Για τα άτομα με διαβήτη, η οικογένεια παίζει καταλυτικό ρόλο στη ζωή τους ως πάσχοντες (Denham 2009). Σημαντικό είναι να αναφερθεί πως η συμπεριφορά του ατόμου προς την ασθένεια και όσων έχουν διατυπωθεί, επηρεάζεται από το αν υποστηρίζεται από την οικογένειά του, δηλαδή το πώς αντιμετωπίζει ο ίδιος το διαβήτη, πόσο στρες βιώνει στην καθημερινότητά του, και εάν συμμορφώνεται στη θεραπεία και τη φροντίδα του εαυτού του (Dalton and Matteis 2014, Mayberry, Rothman et al. 2014, Oftedal 2014, Mayberry, Egede et al. 2014). Συχνά μέλη της οικογένειας βοηθούν στη θεραπεία, από τη διάγνωση και σε όλη τη διάρκεια της χρόνιας νόσου, η οποία μεταβάλλει τους ενδοοικογενειακούς ρόλους και τις σχέσεις (Becvar et al., 2000). Σύμφωνα με μια συγχρονική μελέτη, όταν οι φροντιστές (σύντροφος/ παιδιά) βοηθούν το άτομο με τη διατροφή και τη φαρμακευτική του αγωγή, το συνοδεύουν σε επισκέψεις στο γιατρό και το στηρίζουν με οποιοδήποτε τρόπο, αυτό παρουσιάζει καλύτερη ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα και οι διαπροσωπικές του σχέσεις αποκτούν καλύτερη ποιότητα (David 2019), με επακόλουθο καλύτερη διαβίωση. Παρόλα αυτά, σε πολλές περιπτώσεις οι ασθενείς εξαιτίας του διαβήτη κάνουν αλλαγές στο σπίτι, στη δουλειά και στην κοινωνική τους ζωή (Porroia, 2005).

Η κόπωση που επιφέρει η χρόνια μορφή του διαβήτη εμποδίζει το άτομο από το να διεκπεραιώσει απλές καθημερινές εργασίες και υποχρεώσεις στο σπίτι, κάτι που δεν γίνεται κατανοητό από τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας, με επακόλουθο την διαταραχή των σχέσεων (Hernandez et al., 2019). Ακόμα σε μελέτη ατόμων με διαβήτη, παρατηρήθηκε πως οι γυναίκες ασθενείς δεν αφιέρωναν αρκετό χρόνο στο σπίτι και στην οικογένειά τους, διότι απασχολούνταν με την αυτοφροντίδα που επιβάλλει ο διαβήτης, ή την παραμελούσαν για να φροντίσουν κάποιο μέλος της

οικογένειας που το είχε ανάγκη (Fort et al., 2013). Ακόμα η κούραση και ο φόβος των επιπλοκών όπως η υπογλυκαιμία και οι διάρροιες αποθαρρύνουν το άτομο από το να συμμετέχει σε δράσεις κοινωνικοποίησης και έτσι να απομονωθεί, επιλέγοντας την ασφάλεια του σπιτιού του (Porroola, 2005). Τέλος στο πλαίσιο της εργασίας, οι ασθενείς μπορεί να απουσιάζουν εξαιτίας επιπλοκής της νόσου ή κάποιας επίσκεψης στο γιατρό, ενώ όταν είναι παρόντες να παρουσιάζουν νοητική και σωματική αδυναμία να εργαστούν (Nishita et al., 2011). Επίσης αρκετοί πιστεύουν πως δεν πρέπει να γνωστοποιούν το νόσημα τους, με αποτέλεσμα να το αμελούν κατά τη διάρκεια της εργασίας, ενώ άλλοτε, να προκαλούν υψηλές τιμές σακχάρου για να αποφύγουν πιθανή υπογλυκαιμία, συμπεριφορά που αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών (Ruston et al., 2013).

Συμπερασματικά ο σακχαρώδης διαβήτης και η διαβητική νευροπάθεια, ως επιπλοκή του, επηρεάζουν την καθημερινότητα του ατόμου και των οικείων του, σε όλες τις πτυχές της. Γίνεται κατανοητό ότι, καμία ειδικότητα δεν μπορεί να υποστηρίξει, από μόνη της το υποφέρειν του ατόμου με διαβήτη. Άρα κρίνεται απαραίτητη η χρήση του διεπιστημονικού μοντέλου, στην αντιμετώπιση του διαβήτη και των επιπλοκών του, ώστε να προσφέρεται στο άτομο η βέλτιστη ποιότητα ζωής. Σύμφωνα με τα παραπάνω, είναι αναγκαία η ένταξη της ανακουφιστικής φροντίδας, στη συνήθη φροντίδα του διαβήτη, αφού προσφέρει αποτελεσματική αντιμετώπιση σε όλες τις διαστάσεις του ολικού πόνου, ο οποίος προκαλείται από χρόνια μη θεραπεύσιμα νοσήματα (Precepts of Palliative Care, 1998).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Στους περιορισμούς της ανασκοπικής αυτής μελέτης περιλαμβάνεται η έλλειψη τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που να καταδεικνύουν, την ανάγκη συγκεκριμένα, των ασθενών με διαβητική νευροπάθεια για ανακουφιστική φροντίδα. Γι' αυτό άλλωστε η συγκεκριμένη ανασκόπηση έχει περιγραφικό χαρακτήρα και δεν πληροί όλους τους κανόνες μιας συστηματικής ανασκόπησης. Επίσης συμπεριλήφθηκε βιβλιογραφία μόνο στην αγγλική και ελληνική γλώσσα.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Κατά την εκπόνηση της ανασκόπησης παρατηρήθηκε έλλειψη τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, για τη συμβολή της ανακουφιστικής φροντίδας στη διαβητική νευροπάθεια. Προτείνεται η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της ανακουφιστικής φροντίδας στην αντιμετώπιση και διαχείριση αυτής της επιπλοκής του διαβήτη, ώστε να γίνει ευρύτερα γνωστό το αντικείμενο, στο χώρο του διαβήτη και να αναδειχθεί η σημαντική προσφορά όπως και στη φροντίδα άλλων χρόνιων πασχόντων, από τη στιγμή της διάγνωσης και σε όλη την πορεία της νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, ο διαβήτης και η επιπλοκή του, η περιφερική νευροπάθεια προκαλούν υποφέρειν στα άτομα με διαβήτη και τους οικείους τους, αφού εξαιτίας της πλήττονται από όλες τις πτυχές του ολικού πόνου. Προσβάλλουν πληθυσμούς σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ ο διαβήτης συγκαταλέγεται στα χρόνια νοσήματα, τα οποία οι επαγγελματίες υγείας δείχνουν αδυναμία να αντιμετωπίσουν, ειδικά όσον αφορά, στον πόνο που τα συνοδεύει. Σύμφωνα με τα παραπάνω είναι αναγκαία η εφαρμογή της ανακουφιστικής φροντίδας, αφού, ως γνωστό προσφέρει ολιστική αντιμετώπιση, μέσω της διεπιστημονικής ομάδας, σε ασθενείς με χρόνια μη θεραπεύσιμα νοσήματα. Επίσης είναι σύμφωνη με την αναγκαία ανθρωποκεντρική προσέγγιση ενός ατόμου με διαβήτη. Ένα από τα βασικά της χαρακτηριστικά είναι η άρση του οργανικού πόνου, οπότε μπορεί να αναδείξει την ορθή διαχείριση της αναλγητικής αγωγής και των ανεπιθύμητων ενεργειών της και ίσως να μειώσει τις προκαταλήψεις για τη χρήση των οπιοειδών, αφού προτιμούνται στο σύνολο των ασθενών στους οποίους παρέχεται. Τέλος, φαίνεται πως όντως, η ανακουφιστική φροντίδα μπορεί να εφαρμοστεί σε μη κακοήθη και μη απειλητικά για τη ζωή νοσήματα και άρα να βοηθήσει περισσότερους χρόνιους πάσχοντες που την έχουν ανάγκη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abbott, C. A., Carrington, A. L., Ashe, H., Bath, S., Every, L. C., Griffiths, J., Boulton, A. J. (2002). The North-West Diabetes Foot Care Study: Incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabetic Medicine*, 19(5), 377-384. doi:10.1046/j.1464-5491.2002.00698.x
- Abbott, C. A., Malik, R. A., Ross, E. R., Kulkarni, J., & Boulton, A. J. (2011). Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K. *Diabetes Care*, 34(10), 2220-2224. doi:10.2337/dc11-1108
- Abaira, C., Colwell, J. A., Nuttall, F. Q., Sawin, C. T., Nagel, N. J., Comstock, J. P., . . . Lee, H. S. (1995). Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes (VA CSDM): Results of the feasibility trial. *Diabetes Care*, 18(8), 1113-1123. doi:10.2337/diacare.18.8.1113
- Adler, A. I., Stevens, R. J., Manley, S. E., Bilous, R. W., Cull, C. A., Holman, R. R., & Group, U. (2003). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney International*, 63(1), 225-232. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x
- Ahroni JH, Boyko EJ, Davignon DR, Pecoraro RE. (1994) The health and functional status of veterans with diabetes. *Diabetes Care*.;17(4):318-21. doi: 10.2337/diacare.17.4.318. PMID: 8026289.
- Albers, J. W., & Pop-Busui, R. (2014). Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Emerging Treatments, and Subtypes. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(8). doi:10.1007/s11910-014-0473-5
- Amos, A., Mccarty, D., & Zimmet, P. (1997). The Rising Global Burden of Diabetes and its Complications: Estimates and Projections to the Year 2010. *Diabetic Medicine*, 14(S5). doi:10.1002/(sici)1096-9136(199712)14:5+3.3.co;2-i
- Apelqvist, J., Ragnarson-Tennvall, G., Larsson, J., & Persson, U. (1994). Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting An economic analysis of primary healing and healing with amputation. *Journal of Internal Medicine*, 235(5), 463-471. doi:10.1111/j.1365-2796.1994.tb01104.x
- Apelqvist, J., Ragnarson-Tennvall, G., Larsson, J., & Persson, U. (1995). Long-Term Costs for Foot Ulcers in Diabetic Patients in a Multidisciplinary Setting. *Foot & Ankle International*, 16(7), 388-395. doi:10.1177/107110079501600702
- Arezzo, J. C., Rosenstock, J., Lamoreaux, L., & Pauer, L. (2008). Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurology*, 8(1). doi:10.1186/1471-2377-8-33

- Athanasakis, K., Petrakis, I., Karampli, E., Vitsou, E., Lyras, L., & Kyriopoulos, J. (2013). Pregabalin versus gabapentin in the management of peripheral neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia and diabetic neuropathy: A cost effectiveness analysis for the Greek healthcare setting. *BMC Neurology*, *13*(1). doi:10.1186/1471-2377-13-56
- Attal, N., Lanteri-Minet, M., Laurent, B., Fermanian, J., & Bouhassira, D. (2011). The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain*, *152*(12), 2836-2843. doi:10.1016/j.pain.2011.09.014
- Azevedo, C., Pessalacia, J. D., Mata, L. R., Zoboli, E. L., & Pereira, M. D. (2017). Interface between social support, quality of life and depression in users eligible for palliative care. *Revista Da Escola De Enfermagem Da USP*, *51*(0). doi:10.1590/s1980-220x2016038003245
- Bansal, V., Kalita, J., & Misra, U. K. (2006). Diabetic neuropathy. *Postgraduate medical journal*, *82*(964), 95–100. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036137>
- Bassam, B. (2019). Pain management in palliative care: Art or science. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, *20*(10), 562-566. doi:10.1016/j.mpaic.2019.07.018
- Bastyr EJ 3rd, Price KL, Bril V; MBBQ Study Group. (2005) Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther.*;27(8):1278-94. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.08.002. PMID: 16199253.
- Becvar, D. (2000). Families experiencing death, dying and bereavement. In W. C. Nichols, M. A. Pace-Nichols, D. S. Becvar, & A. Y. Napier (Eds.), *Handbook of family development and intervention*, 453– 470. New York, NY: Wiley.
- Bailey, C. J., & Grant, P. J. (1998). The UK Prospective Diabetes study. *The Lancet*, *352*(9144), 1932. doi:10.1016/s0140-6736(98)00090-7
- Benbow, S. Wallymahmed M. E., McFarlane, I. A. (1998). Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *Qjm*, *91*(11), 733-737. doi:10.1093/qjmed/91.11.733
- Berger, A., Dukes, E. M., & Oster, G. (2004). Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *The Journal of Pain*, *5*(3), 143-149. doi:10.1016/j.jpain.2003.12.004
- Berger, A., Sadosky, A., Dukes, E., Edelsberg, J., & Oster, G. (2012). Clinical characteristics and patterns of healthcare utilization in patients with painful neuropathic disorders in UK general practice: A retrospective cohort study. *BMC Neurology*, *12*(1). doi:10.1186/1471-2377-12-8
- Berger, A., Toelle, T., Sadosky, A., Dukes, E., Edelsberg, J., & Oster, G. (2009). Clinical and Economic Characteristics of Patients with Painful Neuropathic Disorders in Germany. *Pain Practice*, *9*(1), 8-17. doi:10.1111/j.1533-2500.2008.00244.x

- Berkowitz, S. A., Eisenstat, S. A., Barnard, L. S., & Wexler, D. J. (2018). Multidisciplinary coordinated care for Type 2 diabetes: A qualitative analysis of patient perspectives. *Primary Care Diabetes*, 12(3), 218-223. doi:10.1016/j.pcd.2018.01.005
- Biessels, G. (1999). Cerebral complications of diabetes: Clinical findings and pathogenetic mechanisms. *The Netherlands Journal of Medicine*, 54(2), 35-45. doi:10.1016/s0300-2977(98)00134-x
- Bircher, J. (2005). Towards a Dynamic Definition of Health and Disease. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 8(3), 335-341. doi:10.1007/s11019-005-0538-y
- Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B., & Touboul, C. (2008). Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 136(3), 380-387. doi:10.1016/j.pain.2007.08.013
- Boulton, A. J. (2005). Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clinical Diabetes*, 23(1), 9-15. doi:10.2337/diaclin.23.1.9
- Boulton, A. J., & Malik, R. A. (1998). Diabetic Neuropathy. *Medical Clinics of North America*, 82(4), 909-929. doi:10.1016/s0025-7125(05)70029-8
- Boulton, A., & Ward, J. (1986). Diabetic neuropathies and pain. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 15(4), 917-931. doi:10.1016/s0300-595x(86)80080-9
- Boulton, A. J., Cavanagh, P. R., & Connor, H. (1994). The pathway to ulceration: Aetiopathogenesis. In *The foot in diabetes* (2nd ed., pp. 37-48). Chichester, .: J. Wiley & Sons.
- Boulton, A., Gries, F., & Jervell, J. (1998). Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine*, 15(6), 508-514. doi:10.1002/(sici)1096-9136(199806)15:63.0.co;2-l
- Boyle, J., Eriksson, M. E., Gribble, L., Gouni, R., Johnsen, S., Coppini, D. V., & Kerr, D. (2012). Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: Impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*, 35(12), 2451-2458. doi:10.2337/dc12-0656
- Burg MB, Kador PF. (1988) Sorbitol, osmoregulation, and the complications of diabetes. *J Clin Invest.*;81(3):635-40. doi: 10.1172/JC1113366. PMID: 3278002; PMCID: PMC442508.
- Cameron NE, Cotter MA, Dines KC, Maxfield EK, Carey F, Mirrlees DJ. (1994) Aldose reductase inhibition, nerve perfusion, oxygenation and function in streptozotocin-diabetic rats: dose-response considerations and independence from a myo-inositol mechanism. *Diabetologia*. 37(7):651-663. doi: 10.1007/BF00417688. PMID: 7958535.
- Carey, I. M., Shah, S. M., Dewilde, S., Harris, T., Victor, C. R., & Cook, D. G. (2014). Increased Risk of Acute Cardiovascular Events After Partner

Bereavement. *JAMA Internal Medicine*, 174(4), 598.

doi:10.1001/jamainternmed.2013.14558

- Carney, M. T., & Meier, D. E. (2000). Palliative Care And End-Of-Life Issues. *Anesthesiology Clinics of North America*, 18(1), 183-209. doi:10.1016/s0889-8537(05)70156-5
- Casey, E. B., & Harrison, M. J. (1972). Diabetic Amyotrophy: A Follow-up Study. *Bmj*, 1(5801), 656-659. doi:10.1136/bmj.1.5801.656
- Chaudhuri, K., Wren, D., Werring, D., & Watkins, P. (1997). Unilateral abdominal muscle herniation with pain: A distinctive variant of diabetic radiculopathy. *Diabetic Medicine*, 14(9), 803-807. doi:10.1002/(sici)1096-9136(199709)14:93.0.co;2-e
- Cheatle, M. D., Klocek, J. W., & Mcllellan, A. T. (2012). Managing pain in high-risk patients within a patient-centered medical home. *Translational Behavioral Medicine*, 2(1), 47-56. doi:10.1007/s13142-012-0113-z
- Choi Y, S, Billings J, A. (2002). Changing perspectives on palliative care. *Oncology (Williston Park)*. 16(4):515-22.
- Chopra A; Centre for Aging, New Jersey School of Osteopathic Medicine. (2001) Communicating effectively at the end of life. *The Journal of the American Osteopathic Association*.. 101(10):594-598.
- Ciechanowski, P. S., Katon, W. J., & Russo, J. E. (2000). Depression and Diabetes. : impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs *Archives of Internal Medicine*, 160(21), 3278-3285. doi:10.1001/archinte.160.21.3278
- Claessen, S. J., Francke, A. L., Engels, Y., & Deliens, L. (2013). How do GPs identify a need for palliative care in their patients? An interview study. *BMC Family Practice*, 14(1). doi:10.1186/1471-2296-14-42
- Clinical practice guidelines for quality palliative care.(2004). *The Kansas nurse*, 79(9), 16-20 .
- Cocito, D., Paolasso, I., Pazzaglia, C., Tavella, A., Poglio, F., Ciaramitaro, P., . . . Padua, L. (2006). Pain affects the quality of life of neuropathic patients. *Neurological Sciences*, 27(3), 155-160. doi:10.1007/s10072-006-0660-5
- Colagiuri, S., Cull, C. A., & Holman, R. R. (2002). Are Lower Fasting Plasma Glucose Levels at Diagnosis of Type 2 Diabetes Associated With Improved Outcomes?: U.K. Prospective Diabetes Study 61. *Diabetes Care*, 25(8), 1410-1417. doi:10.2337/diacare.25.8.1410
- Collins, M., Corcoran, P., & Perry, I. J. (2009). Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 26(2), 153-161. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02648.x
- Coppack, S. W., & Watkins, P. J. (1991). The Natural History of Diabetic Femoral Neuropathy. *QJM: An International Journal of Medicine*, 307-313. doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068551
- Currie CJ, Poole CD, Woehl A, Morgan CL, Cawley S, Rousculp MD, Covington MT, Peters JR. (2007). The financial costs of healthcare treatment

for people with Type 1 or Type 2 diabetes in the UK with particular reference to differing severity of peripheral neuropathy. *Diabet Med.*;24(2):187-94. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02057.x. PMID: 17257282.

- D' Amato, C., Morganti, R., Greco, C., Di Gennaro, F., Cacciotti, L., Longo, S., . . . Spallone, V. (2016). Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 13(6), 418-428. doi:10.1177/1479164116653240
- Dalton, J. M., & Matteis, M. (2014). The effect of family relationships and family support on diabetes self-care activities of older adults: A pilot study. *Self Care Depend Care Nurs*, 21(1), 12-22.
- Danis, M., Federman, D., Fins, J. J., Fox, E., Kastenbaum, B., Lanken, P. N., . . . Tulsky, J. (1999). Incorporating palliative care into critical care education: Principles, challenges, and opportunities. *Critical Care Medicine*, 27(9), 2005-2013. doi:10.1097/00003246-199909000-00047
- David, D., Dalton, J., Magny-Normilus, C., Brain, M. M., Linster, T., & Lee, S. J. (2019). The Quality of Family Relationships, Diabetes Self-Care, and Health Outcomes in Older Adults. *Diabetes Spectrum*, 32(2), 132-138. doi:10.2337/ds18-0039
- Davies, M., Brophy, S., Williams, R., & Taylor, A. (2006). The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 29(7), 1518-1522. doi:10.2337/dc05-2228
- DCCT, The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 329(14), 977-986. doi:10.1056/nejm199309303291401
- DCCT, The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1995). The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Annals of Internal Medicine*, 122(8), 561-568. doi:10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00001
- Denham, S. A. (2009). Diabetes: A family matter. *Journal of Family Nursing*, 15(3), 400-401. doi:10.1177/1074840709341529
- Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. (2008). Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Physical Therapy*, 88(11), 1254-1264. doi:10.2522/ptj.20080020
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan, D. M., Genuth, S., Lachin, J., Cleary, P., Crofford, O., . . . Siebert, C. (1993). The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 329(14), 977-986. doi:10.1056/nejm199309303291401

- Dobrina, R., Tenze, M., & Palese, A. (2014). An overview of hospice and palliative care nursing models and theories. *International Journal of Palliative Nursing*, 20(2), 75-81. doi:10.12968/ijpn.2014.20.2.75
- Dobrota, V. D., Hrabac, P., Skegro, D., Smiljanic, R., Dobrota, S., Prkacin, I., . . . Kes, V. B. (2014). The impact of neuropathic pain and other comorbidities on the quality of life in patients with diabetes. *Health and Quality of Life Outcomes*, 12(1). doi:10.1186/s12955-014-0171-7
- Doyle, D., & Woodruff, R. (2013). *Manual of Palliative Care - International Association for Hospice & Palliative Care*. Retrieved September 10, 2020, from <https://hospicecare.com/what-we-do/publications/manual-of-palliative-care/>
- Duckworth, W., Abaira, C., Moritz, T., Reda, D., Emanuele, N., Reaven, P. D., . . . Huang, G. D. (2009). Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 360(2), 129-139. doi:10.1056/nejmoa0808431
- Dunning T, Duggan N, Savage S. (2014) The McKellar Guidelines for Managing Older People with Diabetes in Residential and Other Care Settings. Centre for Nursing and Allied Health, Deakin University and Barwon Health, Geelong.
- Dybicz, S. B., Thompson, S., Molotsky, S., & Stuart, B. (2011). Prevalence of Diabetes and the Burden of Comorbid Conditions Among Elderly Nursing Home Residents. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 9(4), 212-223. doi:10.1016/j.amjopharm.2011.05.001
- Dyck, P. J., Albers, J. W., Andersen, H., Arezzo, J. C., Biessels, G., Bril, V., . . . Russell, J. W. (2011). Diabetic polyneuropathies: Update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27(7), 620-628. doi:10.1002/dmrr.1226
- Edmonds, M. E., Foster, A. M., & Sanders, L. J. (2004). The ucerated foot. In 1146296060 862373132 A. M. Foster & 1146296061 862373132 L. J. Sanders (Authors) & 1146296059 862373132 M. E. Edmonds (Ed.), *A practical manual of diabetic footcare* (pp. 62-101). Massachusetts, USA: Blackwell.
- Edwards, J. L., Vincent, A. M., Cheng, H. T., & Feldman, E. L. (2008). Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacology & Therapeutics*, 120(1), 1-34. doi:10.1016/j.pharmthera.2008.05.005
- Egede, L. E., Zheng, D., & Simpson, K. (2002). Comorbid Depression is Associated With Increased Health Care Use and Expenditures in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*, 25(3), 464-470. doi:10.2337/diacare.25.3.464
- Fagerberg, S. E. (1959) Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scand Suppl.*;345:1-97. PMID: 13821282.

- Fagrell B. Advances in microcirculation network evaluation: an update. (1995) *International journal of microcirculation, clinical and experimental*;15 (1):34-40. doi: 10.1159/000179093. PMID: 8748887.
- Freeman, R., Durso-Decruz, E., & Emir, B. (2008). Efficacy, Safety, and Tolerability of Pregabalin Treatment for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*, 31(7), 1448-1454. doi:10.2337/dc07-2105
- Freynhagen, R., Strojek, K., Griesing, T., Whalen, E., & Balkenohl, M. (2005). Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*, 115(3), 254-263. doi:10.1016/j.pain.2005.02.032
- Fort, M. P., Alvarado-Molina, N., Peña, L., Mendoza Montano, C., Murrillo, S., & Martínez, H. (2013). Barriers and Facilitating factors for Disease self-management: A qualitative analysis of perceptions of patients receiving care for type 2 diabetes AND/OR hypertension in San José, Costa Rica AND Tuxtla GUTIÉRREZ, Mexico. *BMC Family Practice*, 14(1). doi:10.1186/1471-2296-14-131
- Fosmark DS, Torjesen PA, Kilhovd BK, Berg TJ, Sandvik L, Hanssen KF, Agardh CD, Agardh E. (2006) Increased serum levels of the specific advanced glycation end product methylglyoxal-derived hydroimidazolone are associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*.;55(2):232-6. doi: 10.1016/j.metabol.2005.08.017. PMID: 16423631.
- Foundation of European Nurses in Diabetes. (n.d.). The Multidisciplinary Approach. Retrieved October 5, 2020, from <https://www.fend.org/projects/control-goal/downloads>
- Gade, G., Venohr, I., Conner, D., Mcgrady, K., Beane, J., Richardson, R. H., . . . Penna, R. D. (2008). Impact of an Inpatient Palliative Care Team: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Palliative Medicine*, 11(2), 180-190. doi:10.1089/jpm.2007.0055
- Gagliardino, J. J., & Etchegoyen, G. (2001). A Model Educational Program for People With Type 2 Diabetes: A cooperative Latin American implementation study (PEDNID-LA). *Diabetes Care*, 24(6), 1001-1007. doi:10.2337/diacare.24.6.1001
- Goh K, Tooke J. (2002) Abnormalities of the microvasculature. In: Wass J, Shalet S (eds). *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. Oxford: *Oxford University Press*;:1749–1755.
- Goldsmith, J., Ferrell, B., Wittenberg-Lyles, E., & Ragan, S. L. (2013). Palliative Care Communication in Oncology Nursing. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 17(2), 163-167. doi:10.1188/13.cjon.163-167
- Goldstein, D. J., Lu, Y., Detke, M. J., Lee, T. C., & Iyengar, S. (2005). Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, 116(1), 109-118. doi:10.1016/j.pain.2005.03.029

- Gore, M., Brandenburg, N. A., Dukes, E., Hoffman, D. L., Tai, K., & Stacey, B. (2005). Pain Severity in Diabetic Peripheral Neuropathy is Associated with Patient Functioning, Symptom Levels of Anxiety and Depression, and Sleep. *Journal of Pain and Symptom Management*, 30(4), 374-385. doi:10.1016/j.jpainsymman.2005.04.009
- Gore, M., Brandenburg, N., & Tai, K. (2005). Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): The patients' perspectives. *The Journal of Pain*, 6(3). doi:10.1016/j.jpain.2005.01.110
- Gore, M., Dukes, E., Rowbotham, D. J., Tai, K., & Leslie, D. (2007). Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. *European Journal of Pain*, 11(6), 652-664. doi:10.1016/j.ejpain.2006.10.004
- Green, C. R., Wheeler, J. R., & Laporte, F. (2003). Clinical decision making in pain management: Contributions of physician and patient characteristics to variations in practice. *The Journal of Pain*, 4(1), 29-39. doi:10.1054/jpai.2003.5
- Greene D. A, Lattimer S. A. (1984). Action of sorbinil in diabetic peripheral nerve. Relationship of polyol (sorbitol) pathway inhibition to a myo-inositol-mediated defect in sodium-potassium ATPase activity. *Diabetes*. 33(8):712-6. doi: 10.2337/diab.33.8.712. PMID: 6086432.
- Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Lattimer SA. (1992) Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care*;15(12):1902-25. doi: 10.2337/diacare.15.12.1902. PMID: 1464245.
- Greene DA, Sima AA, Stevens MJ, Feldman EL, Killen PD, Henry DN, Thomas T, Dananberg J, Lattimer SA. (1993) Aldose reductase inhibitors: an approach to the treatment of diabetic nerve damage. *Diabetes Metab Rev*. 9(3):189-217. doi: 10.1002/dmr.5610090304. PMID: 8187607.
- Gries, F. A., Cameron, N. E., Low, P. A., & Ziegler, D. (2003). *Textbook of diabetic neuropathy* (pp. 123-128). Stuttgart, .: Thieme.
- Guan, Y., Ding, X., Cheng, Y., Fan, D., Tan, L., Wang, Y., . . . Cui, L. (2011). Efficacy of Pregabalin for Peripheral Neuropathic Pain: Results of an 8-Week, Flexible-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in China. *Clinical Therapeutics*, 33(2), 159-166. doi:10.1016/j.clinthera.2011.02.007
- Guy, R. J., Richards, F., Edmonds, M. E., & Watkins, P. J. (1984). Diabetic autonomic neuropathy and iritis: An association suggesting an immunological cause. *Bmj*, 289(6441), 343-345. doi:10.1136/bmj.289.6441.343
- Gæde, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G. V., Parving, H., & Pedersen, O. (2003). Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 348(5), 383-393. doi:10.1056/nejmoa021778
- Hamdy O, Abou-Elenin K, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. (2001). Contribution of nerve-axon reflex-related vasodilation to the total skin

vasodilation in diabetic patients with and without neuropathy. *Diabetes Care*. 24(2):344-349. doi: 10.2337/diacare.24.2.344. PMID: 11213890.

- Held, R. F., DePue, J., Rosen, R., Bereolos, N., Nu'usolia, O., Tuitele, J., Goldstein, M., House, M., & McGarvey, S. (2010). Patient and health care provider views of depressive symptoms and diabetes in American Samoa. *Cultural diversity & ethnic minority psychology*, 16(4), 461–467. <https://doi.org/10.1037/a0020089>
- Herbst, U., Toborek, M., Kaiser, S., Mattson, M. P., & Hennig, B. (1999). 4-Hydroxynonenal induces dysfunction and apoptosis of cultured endothelial cells. *Journal of Cellular Physiology*, 181(2), 295-303. doi:10.1002/(sici)1097-4652(199911)181:23.0.co;2-i
- Herrmann, D. N., & Logigian, E. L. (2002). Electrodiagnostic approach to the patient with suspected mononeuropathy of the upper extremity. *Neurologic Clinics*, 20(2), 451-478. doi:10.1016/s0733-8619(01)00008-1
- Hernandez, L., Leutwyler, H., Cataldo, J., Kanaya, A., Swislocki, A., & Chesla, C. (2019). Symptom experience of older adults with type 2 diabetes and diabetes-related distress. *Nursing Research*, 68(5), 374-382. doi:10.1097/nnr.0000000000000370
- Holub B.J. (1986). Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids. *Annu Rev Nutr.*;6:563-97. doi: 10.1146/annurev.nu.06.070186.003023. PMID: 2425833.
- Hunt, K. J., & May, C. R. (2017). Managing expectations: Cognitive authority and experienced control in complex healthcare processes. *BMC Health Services Research*, 17(1). doi:10.1186/s12913-017-2366-1
- Inanir, A., Basol, N., Karakus, N., & Yigit, S. (2013). The importance of association between angiotensin-converting enzyme (ACE) Gene I/D polymorphism and diabetic peripheral neuropathy. *Gene*, 530(2), 253-256. doi:10.1016/j.gene.2013.07.051
- International Association for the Study of Pain, .. (2017, December 14). *Terminology*. Retrieved September 10, 2020, from <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>.
- International Diabetes Federation, .. (2013). IDF Diabetes Atlas : Sixth edition. Retrieved June 07, 2020, from www.idf.org/diabetesatlas
- International Diabetes Federation. (2019). Individual, social and economic impact. Retrieved June 05, 2020, from <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/individual-social-and-economic-impact.html>
- International Diabetes Federation. (2019). Worldwide toll of diabetes. Retrieved June 05, 2020, from <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
- Ismail-Beigi, F., Craven, T., Banerji, M. A., Basile, J., Calles, J., Cohen, R. M., . . . Hramiak, I. (2010). Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD

randomised trial. *The Lancet*, 376(9739), 419-430. doi:10.1016/s0140-6736(10)60576-4

- Jaap AJ, Shore AC, Gartside IB, Gamble J, Tooke JE. (1993) Increased microvascular fluid permeability in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 36(7):648-52. doi: 10.1007/BF00404075. PMID: 8359583.
- Jacobs J, Sena M, Fox N. (1991). The cost of hospitalization for the late complications of diabetes in the United States. *Diabet Med.*;8 23-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb02151.x. PMID: 1825950.
- Jensen, T. S., Baron, R., Haanpää, M., Kalso, E., Loeser, J. D., Rice, A. S., & Treede, R. (2011). A new definition of neuropathic pain. *Pain*, 152(10), 2204-2205. doi:10.1016/j.pain.2011.06.017
- Jones, R. C., Lawson, E., & Backonja, M. (2016). Managing Neuropathic Pain. *Medical Clinics of North America*, 100(1), 151-167. doi:10.1016/j.mcna.2015.08.009
- Johnson, D. D., Palumbo, P. J., & Chu, C. P. (1980). Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clinic Proceedings* 55(2):83-88.
- Johnson, P. C., Doll, S. C., & Cromey, D. W. (1986). Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Annals of Neurology*, 19(5), 450-457. doi:10.1002/ana.410190505
- Kalso, E., Aldington, D. J., & Moore, R. A. (2013). Drugs for neuropathic pain. *Bmj*, 347(Dec 19 1). doi:10.1136/bmj.f7339
- Kalter-Leibovici, O., Yosipovitch, G., Gabbay, U., Yarnitsky, D., & Karp, M. (2001). Factor analysis of thermal and vibration thresholds in young patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 18(3), 213-217. doi:10.1046/j.1464-5491.2001.00464.x
- Kapur, D. (2003). Neuropathic pain and diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 19(S1). doi:10.1002/dmrr.359
- Karpitskaya, Y., Novak, C. B., & Mackinnon, S. E. (2002). Prevalence of Smoking, Obesity, Diabetes Mellitus, and Thyroid Disease in Patients With Carpal Tunnel Syndrome. *Annals of Plastic Surgery*, 48(3), 269-273. doi:10.1097/00000637-200203000-00007
- Kinoshita, J., Futterman, S., Satoh, K., & Merola, L. (1963). Factors affecting the formation of sugar alcohols in ocular lens. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 74, 340-350. doi:10.1016/0006-3002(63)91377-5
- Kirk, J. K., Hunter, J. C., Mihalko, S. L., Danhauer, S. C., & Shumaker, S. A. (2019). Perspectives of pain in patients with type 2 diabetes. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 14(3), 215-219. doi:10.1080/17446651.2019.1592674
- Klein B. E., Klein R., Moss S. E. (1998). Self-rated health and diabetes of long duration. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. ;21(2):236-40. doi: 10.2337/diacare.21.2.236. PMID: 9539988.

- Knuiman, M. W., Welborn, T. A., Mccann, V. J., Stanton, K. G., & Constable, I. J. (1986). Prevalence of Diabetic Complications in Relation to Risk Factors. *Diabetes*, 35(12), 1332-1339. doi:10.2337/diab.35.12.1332
- Kolm-Litty, V., Sauer, U., Nerlich, A., Lehmann, R., & Schleicher, E. D. (1998). High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *Journal of Clinical Investigation*, 101(1), 160-169. doi:10.1172/jci119875
- Krishnan STM, Rayman G (2004). Symptomatic diabetic neuropathy: an update. *Int Diabet Monitor* 16: 2–9.
- Krisman-Scott, M. A. (2001). *The room at the end of the hall: Care of the dying 1945-1976*.
- Krisman-Scott, M. A., & Mccorkle, R. (2002). The Tapestry of Hospice. *Holistic Nursing Practice*, 16(2), 32-39. doi:10.1097/00004650-200201000-00006
- Lee, S. (2012). Pregabalin intoxication-induced encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsy & Behavior*, 25(2), 170-173. doi:10.1016/j.yebeh.2012.08.002
- Leeuw, M., Goossens, M. E., Linton, S. J., Crombez, G., Boersma, K., & Vlaeyen, J. W. (2006). The Fear-Avoidance Model of Musculoskeletal Pain: Current State of Scientific Evidence. *Journal of Behavioral Medicine*, 30(1), 77-94. doi:10.1007/s10865-006-9085-0
- Lesser, H., Sharma, U., Lamoreaux, L., & Poole, R. M. (2004). Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology*, 63(11), 2104-2110. doi:10.1212/01.wnl.0000145767.36287.a1
- Liu, S., Huang, J., Dong, Q., Li, B., Zhao, X., Xu, R., & Yin, H. (2020). Diabetes distress, happiness, and its associated factors among type 2 diabetes mellitus patients with different therapies. *Medicine*, 99(11). doi:10.1097/md.00000000000018831
- Low, P. A., Opfer-Gehrking, T. L., Dyck, P. J., Litchy, W. J., & O'brien, P. C. (1995). Double-blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain*, 62(2), 163-168. doi:10.1016/0304-3959(94)00261-c
- Low P. A., Suarez G. A. (1995). Diabetic neuropathies. *Baillieres Clin Neurol.*, 4(3):401-425. PMID: 8599718.
- Lynn, J. (2001). Serving Patients Who May Die Soon and Their Families. *Jama*, 285(7), 925. doi:10.1001/jama.285.7.925
- Malik, R.A., Newrick, P.G., Sharma, A.K. et al.(1989)Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy.*Diabetologia*32,92–102. <https://doi.org/10.1007/BF00505180>
- Malik, R. (1997). The Pathology of Human Diabetic Neuropathy. *Diabetes*, 46(Supplement_2), 50-53. doi:10.2337/diab.46.2.s50

- Malik, R. A., Veves, A., Walker, D., Siddique, I., Lye, R. H., Schady, W., & Boulton, A. J. (2001). Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: Relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. *Acta Neuropathologica*, 101(4), 367-374. doi:10.1007/s004010000287
- Manubay, J. M., Muchow, C., & Sullivan, M. A. (2011). Prescription Drug Abuse: Epidemiology, Regulatory Issues, Chronic Pain Management with Narcotic Analgesics. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 38(1), 71-90. doi:10.1016/j.pop.2010.11.006
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11). doi:10.1371/journal.pmed.0030442
- Mayberry, L. S., Rothman, R. L., & Osborn, C. Y. (2014). Family Members' Obstructive Behaviors Appear to Be More Harmful Among Adults With Type 2 Diabetes and Limited Health Literacy. *Journal of Health Communication*, 19(Sup2), 132-143. doi:10.1080/10810730.2014.938840
- Mayberry, L. S., Egede, L. E., Wagner, J. A., & Osborn, C. Y. (2014). Stress, depression and medication nonadherence in diabetes: Test of the exacerbating and buffering effects of family support. *Journal of Behavioral Medicine*, 38(2), 363-371. doi:10.1007/s10865-014-9611-4
- Mayeda, L., Katz, R., Ahmad, I., Bansal, N., Batacchi, Z., Hirsch, I. B., . . . Boer, I. H. (2020). Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1). doi:10.1136/bmjdr-2019-000991
- Mäntyselkä, P., Kumpusalo, E., Ahonen, R., Kumpusalo, A., Kauhanen, J., Viinamäki, H., . . . Takala, J. (2001). Pain as a reason to visit the doctor: A study in Finnish primary health care. *Pain*, 89(2), 175-180. doi:10.1016/s0304-3959(00)00361-4
- McDaniel, S. H., Doherty, W. J., & Hepworth, J. (2014). *Medical Family Therapy and Integrated Care 2nd Ed* (2nd ed.). Washington, DC: American Psychological Association.
- Mehta, A., & Chan, L. (2008). Understanding of the Concept of Total Pain: A Prerequisite for Pain Control. *Journal of Hospice and Palliative Nursing*, 10(1).
- Mendell, J. R., & Sahenk, Z. (2003). Painful Sensory Neuropathy. *New England Journal of Medicine*, 348(13), 1243-1255. doi:10.1056/nejmcp022282
- Mersky H, Bogduk N. eds .(1994). Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Seattle, WA: IASP Press*, 41–43
- Meyer-Rosberg, K., Kvarnström, A., Kinnman, E., Gordh, T., Nordfors, L., & Kristofferson, A. (2001). Peripheral neuropathic pain-a multidimensional burden for patients. *European Journal of Pain*, 5(4), 379-389. doi:10.1053/eujp.2001.0259

- Migdalis, I., Kalantzis, L., Samartzis, M., Kalogeropoulou, K., Nounopoulos, C., & Bouloukos, A. (1995). Insulin-like Growth Factor-I and IGF-I Receptors in Diabetic Patients with Neuropathy. *Diabetic Medicine*, 12(9), 823-827. doi:10.1111/j.1464-5491.1995.tb02086.x
- Moore, A., Derry, S., Eccleston, C., & Kalso, E. (2013). Expect analgesic failure; pursue analgesic success. *Bmj*, 346(May03 1). doi:10.1136/bmj.f2690
- Muhlhauser, I., & Berger, M. (2000). Evidence-based patient information in diabetes. *Diabetic Medicine*, 17(12), 823-829. doi:10.1046/j.1464-5491.2000.00383.x
- Munshi, M. N., Segal, A. R., Suhl, E., Ryan, C., Sternthal, A., Giusti, J., . . . Weinger, K. (2012). Assessment of Barriers to Improve Diabetes Management in Older Adults: A randomized controlled study. *Diabetes Care*, 36(3), 543-549. doi:10.2337/dc12-1303
- Munshi, M. N., Florez, H., Huang, E. S., Kalyani, R. R., Mupanomunda, M., Pandya, N., . . . Haas, L. B. (2016). Management of Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(2), 308-318. doi:10.2337/dc15-2512
- Murata T, Nagai R, Ishibashi T, Inomuta H, Ikeda K, Horiuchi S. (1997) The relationship between accumulation of advanced glycation end products and expression of vascular endothelial growth factor in human diabetic retinas. *Diabetologia*;40(7):764-9. doi: 10.1007/s001250050747. PMID: 9243096.
- Mut-Vitcu G, Timar B, Timar R, Oancea C, Citu IC. (2016). Depression influences the quality of diabetes-related self-management activities in elderly patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Clinical Interventions in Aging*. 26(11),471-479. doi: 10.2
- National Center for Health Statistics (US). Health, United States, 2010: With Special Feature on Death and Dying. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US); 2011 Feb.
- National Consensus Project for Quality Palliative Care. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care, 4th edition. Richmond, VA: National Coalition for Hospice and Palliative Care; 2018. <https://www.nationalcoalitionhpc.org/ncp>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54381/147/CIA.S104083>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), .. (2013, November 20). Overview: Neuropathic pain in adults: Pharmacological management in non-specialist settings: Guidance. Retrieved September 07, 2020, from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>
- Nawroth P. P. Παθοφυσιολογία των όψιμων διαβητικών βλαβών. Από: Nawroth P. P. (επιστ. Εκδ.): *Εγχειρίδιο διαβητολογίας*. Μετάφραση: Αλεξάνδρου Κ. Επιμέλεια: Μυγδάλης Η. Ν., Ψυρογιάννης Α. Ι. Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα 2003: 31-77.
- Neil, H. A., Thompson, A. V., John, S., Mccarthy, S. T., & Mann, J. I. (1989). Diabetic Autonomic Neuropathy: The Prevalence of Impaired Heart Rate

Variability in a Geographically Defined Population. *Diabetic Medicine*, 6(1), 20-24. doi:10.1111/j.1464-5491.1989.tb01133.x

- Nicklett, E. J., & Liang, J. (2009). Diabetes-Related Support, Regimen Adherence, and Health Decline Among Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 65B(3), 390-399. doi:10.1093/geronb/gbp050
- Nisar, M. U., Asad, A., Waqas, A., Ali, N., Nisar, A., Qayyum, M. A., Jamil, M. (2015). Association of Diabetic Neuropathy with Duration of Type 2 Diabetes and Glycemic Control. *Cureus*. doi:10.7759/cureus.302
- Nishita, C. M., Uehara, D. L., & Tom, T. (2011). Self-perceptions on the impact of diabetes among working adults: Insights into disability prevention. *The Journal of Primary Prevention*, 32(5-6), 299-309. doi:10.1007/s10935-011-0244-x
- O'Neill, B., & Fallon, M. (1997). ABC of palliative care: Principles of palliative care and pain control. *Bmj*, 315(7111), 801-804. doi:10.1136/bmj.315.7111.801
- Oftedal, B. (2014). Perceived support from family and friends among adults with type 2 diabetes. *European Diabetes Nursing*, 11(2), 43-48. doi:10.1002/edn.247
- Olamoyegun, M., Ibraheem, W., Iwuala, S., Audu, M., & Kolawole, B. (2016). Burden and pattern of micro vascular complications in type 2 diabetes in a tertiary health institution in Nigeria. *African Health Sciences*, 15(4), 1136-1141. doi:10.4314/ahs.v15i4.12
- Olivarius, N. D., Beck-Nielsen, H., Andreasen, A. H., Horder, M., & Pedersen, P. A. (2001). Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *Bmj*, 323(7319), 970-970. doi:10.1136/bmj.323.7319.970
- Oliveira, A. F., Valente, J. G., Leite, I. D., Schramm, J. M., Azevedo, A. S., & Gadelha, A. M. (2009). Global burden of disease attributable to diabetes mellitus in Brazil. *Cadernos De Saúde Pública*, 25(6), 1234-1244. doi:10.1590/s0102-311x2009000600006
- Otis-Green, S., Sidhu, R. K., Ferraro, C. D., & Ferrell, B. (2014). Integrating Social Work into Palliative Care for Lung Cancer Patients and Families: A Multidimensional Approach. *Journal of Psychosocial Oncology*, 32(4), 431-446. doi:10.1080/07347332.2014.917140
- Öztürk, Z. A., Yesil, Y., Kuyumcu, M. E., Savas, E., Uygun, Ö, Sayiner, Z. A., & Kepekçi, Y. (2014). Association of depression and sleep quality with complications of type 2 diabetes in geriatric patients. *Aging Clinical and Experimental Research*, 27(4), 533-538. doi:10.1007/s40520-014-0293-0
- Papazafeiropoulou, A., Xourgia, E., Papantoniou, S., Trikkalinou, A., & Melidonis, A. (2019). Effect of 3-month α -lipoic acid treatment on sural nerve conduction velocity and amplitude in patients with diabetic neuropathy: a pilot study. *Archives of Medical Science - Atherosclerotic Diseases*, 4(1), 141-143. <https://doi.org/10.5114/amsad.2019.86750>

- Parkhouse N, Le Quesne P. M. (1988) Impaired neurogenic vascular response in patients with diabetes and neuropathic foot lesions. *New England Journal of Medicine*. 318(20):1306-1309. doi: 10.1056/NEJM198805193182005. PMID: 3362188.
- Pasero, C. (2018). In Memoriam: Margo McCaffery. *AJN, American Journal of Nursing*, 118(3), 17-17.
- Pastrana, T., Jünger, S., Ostgathe, C., Elsner, F., & Radbruch, L. (2008). A matter of definition – key elements identified in a discourse analysis of definitions of palliative care. *Palliative Medicine*, 22(3), 222-232. doi:10.1177/0269216308089803
- Peppas M. P., Vlassara H. V. Oxidant stress, diabetes mellitus and its complications. Από: Μυγδάλης Η. Ν. (επιστ. εκδ.): *Στρατηγικές στο σακχαρώδη διαβήτη 2006*. Εκδ. ΖΗΤΑ, Αθήνα 2006: 31-41.
- Perkins, B. A., Olaleye, D., & Bril, V. (2002). Carpal Tunnel Syndrome in Patients With Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care*, 25(3), 565-569. doi:10.2337/diacare.25.3.565
- Popoola MM. (2005) Living with diabetes: The holistic experiences of Nigerians and African Americans. *Holist Nurs Pract*. Jan-Feb;19(1):10-6. doi: 10.1097/00004650-200501000-00006. PMID: 15736725.
- Pop-Busui, R., Lu, J., Lopes, N., & Jones, T. L. (2009). Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 14(1), 1-13. doi:10.1111/j.1529-8027.2009.00200.x
- Prato, S. D., Felton, A., Munro, N., Nesto, R., Zimmet, P., & Zinman, B. (2005). Improving glucose management: Ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. *International Journal of Clinical Practice*, 59(11), 1345-1355. doi:10.1111/j.1742-1241.2005.00674.x
- Precepts of Palliative Care. (1998). *Journal of Palliative Medicine*, 1(2), 109-112. doi:10.1089/jpm.1998.1.109
- PRISMA. (n.d.). Retrieved November 30, 2020, from <http://www.prisma-statement.org/>
- Raskin P, Huffman C, Toth C, Asmus MJ, Messig M, Sanchez RJ, Pauer L. (2014). Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. *The Clinical Journal of Pain*. 30(5):379-90. doi: 10.1097/AJP.0b013e31829ea1a1. PMID: 23887339.
- Regnard, C., & Kindlen, M. (2002). Supportive and Palliative Care in Cancer: An introduction (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315378596>
- Richards, B. W., Jones, F. R., & Younge, B. R. (1992). Causes and Prognosis in 4,278 Cases of Paralysis of the Oculomotor, Trochlear, and Abducens Cranial Nerves. *American Journal of Ophthalmology*, 113(5), 489-496. doi:10.1016/s0002-9394(14)74718-x
- Richter, R., Portenoy, R., Sharma, U., Lamoreaux, L., Bockbrader, H., & Knapp, L. (2005). Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with

pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Pain*, 6(4), 253-260. doi:10.1016/j.jpain.2004.12.007

- Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST, Gudala K, Hota D, Bhansali A, Ghai B. (2013). Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician*, 16(6), 705-714.
- Ruston, A., Smith, A., & Fernando, B. (2013). Diabetes in the workplace - diabetic's perceptions and experiences of managing their disease at work: A qualitative study. *BMC Public Health*, 13(1). doi:10.1186/1471-2458-13-386
- Rosenstock, J., Tuchman, M., Lamoreaux, L., & Sharma, U. (2004). Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 110(3), 628-638. doi:10.1016/j.pain.2004.05.001
- Roth, R. S., Geisser, M. E., & Williams, D. A. (2011). Interventional pain medicine: Retreat from the biopsychosocial model of pain. *Translational Behavioral Medicine*, 2(1), 106-116. doi:10.1007/s13142-011-0090-7
- Rush, J. A., & Younge, B. R. (1981). Paralysis of Cranial Nerves III, IV, and VI. *Archives of Ophthalmology*, 99(1), 76-79. doi:10.1001/archophth.1981.03930010078006
- Sadosky, A., Schaefer, C., Mann, R., Bergstrom, F., Baik, R., Parsons, B., . . . Anshel, A. (2013). Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: Results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 6, 79-92. doi:10.2147/dmso.s37415
- Salas-Cansado, M. D., Pérez, C., Saldaña, M. T., Navarro, A., González-Gómez, F. J., Ruiz, L., & Rejas, J. (2012). An economic evaluation of pregabalin versus usual care in the management of community-treated patients with refractory painful diabetic peripheral neuropathy in primary care settings. *Primary Care Diabetes*, 6(4), 303-312. doi:10.1016/j.pcd.2012.03.001
- Satoh, J., Yagihashi, S., Baba, M., Suzuki, M., Arakawa, A., & Yoshiyama, T. (2011). Efficacy and safety evaluation of pregabalin treatment over 52 weeks in patients with diabetic neuropathic pain extended after a double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation*, 2(6), 457-463. doi:10.1111/j.2040-1124.2011.00122.x
- Scheffler, N., Sheitel, P., & Lipton, M. (1991). Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 81(6), 288-293. doi:10.7547/87507315-81-6-288
- Schmelzer, J. D., Zochodne, D. W., & Low, P. A. (1989). Ischemic and reperfusion injury of rat peripheral nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(5), 1639-1642. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.5.1639>

- Schneider, U., Quasthoff, S., Mitrović, N., & Grafe, P. (1993). Hyperglycaemic hypoxia alters after-potential and fast K⁺ conductance of rat axons by cytoplasmic acidification. *The Journal of Physiology*, *465*(1), 679-697. doi:10.1113/jphysiol.1993.sp019700
- Schwartz, S., Etropolski, M., Shapiro, D. Y., Okamoto, A., Lange, R., Haeussler, J., & Rauschkolb, C. (2010). Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: Results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current Medical Research and Opinion*, *27*(1), 151-162. doi:10.1185/03007995.2010.537589
- Sekiguchi, K., Kohara, N., Baba, M., Komori, T., Naito, Y., Imai, T., . . . Hamatani, T. (2018). Aldose reductase inhibitor ranirestat significantly improves nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy: A randomized double-blind placebo-controlled study in Japan. *Journal of Diabetes Investigation*, *10*(2), 466-474. doi:10.1111/jdi.12890
- Selby JV, Ray GT, Zhang D, Colby CJ. (1997) Excess costs of medical care for patients with diabetes in a managed care population. *Diabetes Care*. ;20(9):1396-402. doi: 10.2337/diacare.20.9.1396. PMID: 9283786.
- Shore AC, Jaap AJ, Tooke JE. (1994) Capillary pressure in patients with NIDDM. *Diabetes*. *43*(10):1198-1202. doi: 10.2337/diab.43.10.1198. PMID: 7926288.
- Sicras, A., Rejas, J., Navarro, R., & Planas, A. (2013). Adding Pregabalin or Gabapentin for the Management of Community-Treated Patients with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Comparative Cost Analysis. *Clinical Drug Investigation*, *33*(11), 825-835. doi:10.1007/s40261-013-0131-8
- Sima AA, Nathaniel V, Prashar A, Bril V, Greene DA. (1991) Endoneurial microvessels in human diabetic neuropathy. Endothelial cell dysjunction and lack of treatment effect by aldose reductase inhibitor. *Diabetes*. ;40(9):1090-9. doi: 10.2337/diab.40.9.1090. PMID: 1936616.
- Spallone, V. (2012). Management of Painful Diabetic Neuropathy: Guideline Guidance or Jungle? *Current Diabetes Reports*, *12*(4), 403-413. doi:10.1007/s11892-012-0287-2
- Steinhauser, K. E., Alexander, S. C., Byock, I. R., George, L. K., Olsen, M. K., & Tulsky, J. A. (2008). Do Preparation and Life Completion Discussions Improve Functioning and Quality of Life in Seriously Ill Patients? Pilot Randomized Control Trial. *Journal of Palliative Medicine*, *11*(9), 1234-1240. doi:10.1089/jpm.2008.0078
- Steinhauser, K. E., Christakis, N. A., Elizabeth, C. C., McNeilly, M., McIntyre, L., & Tulsky, J. A. (2000). Factors Considered Important at the End of Life by Patients, Family, Physicians, and Other Care Providers. *Jama*, *284*(19), 2476. doi:10.1001/jama.284.19.2476
- Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. (1995) The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabet*

Med. 12(7):566-79. doi: 10.1111/j.1464-5491.1995.tb00544.x. PMID: 7554777.

- Subramony, S., & Wilbourn, A. (1982). Diabetic proximal neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 53(2), 293-304. doi:10.1016/0022-510x(82)90014-4
- Sumitani, M., Sakai, T., Matsuda, Y., Abe, H., Yamaguchi, S., Hosokawa, T., & Fukui, S. (2018). Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: Second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *Journal of Anesthesia*, 32(3), 463-478. doi:10.1007/s00540-018-2501-0
- Tanenberg, R. J., Irving, G. A., Risser, R. C., Ahl, J., Robinson, M. J., Skljarevski, V., & Malcolm, S. K. (2011). Duloxetine, Pregabalin, and Duloxetine Plus Gabapentin for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain Management in Patients With Inadequate Pain Response to Gabapentin: An Open-Label, Randomized, Noninferiority Comparison. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(7), 615-626. doi:10.4065/mcp.2010.0681
- Teno, J. M., Clarridge, B. R., Casey, V., Welch, L. C., Wetle, T., Shield, R., & Mor, V. (2004). Family Perspectives on End-of-Life Care at the Last Place of Care. *Jama*, 291(1), 88. doi:10.1001/jama.291.1.88
- Teoh, P. J., & Camm, C. F. (2012). NICE Opioids in Palliative Care (Clinical Guideline 140) – A Guideline Summary. *Annals of Medicine and Surgery*, 1, 44-48. doi:10.1016/s2049-0801(12)70013-4
- Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S. E., Ward, J. D., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., . . . Fuller, J. H. (2005). Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *New England Journal of Medicine*, 352(4), 341-350. doi:10.1056/nejmoa032782
- Tesfaye, S., & Kempler, P. (2005). Painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 48(5), 805-807. doi:10.1007/s00125-005-1721-7
- Tesfaye, S., Wilhelm, S., Lledo, A., Schacht, A., Tölle, T., Bouhassira, D., . . . Freynhagen, R. (2013). Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*, 154(12), 2616-2625. doi:10.1016/j.pain.2013.05.043
- Thomas, P. K., Beamish, N. G., Small, J. R., King, R. H., Tesfaye, S., Ward, J. D., . . . Boulton, A. J. (1996). Paranodal structure in diabetic sensory polyneuropathy. *Acta Neuropathologica*, 92(6), 614-620. doi:10.1007/s004010050569
- Tintore, M., Montalban, J., Cervera, C., Codina, A., Royo, I., Crespo, J., & Navarro, C. (1994). Peripheral neuropathy in association with insulinoma: Clinical features and neuropathology of a new case. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(8), 1009-1010. doi:10.1136/jnnp.57.8.1009
- Tölle, T., Freynhagen, R., Versavel, M., Trostmann, U., & Young, J. P. (2008). Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy:

- A randomized, double-blind study. *European Journal of Pain*, 12(2), 203-213. doi:10.1016/j.ejpain.2007.05.003
- Tredgett, K. M. (2020). Pain control in palliative care. *Medicine*, 48(1), 2-8. doi:10.1016/j.mpmed.2019.10.003
 - UK prospective diabetes study (UKPDS). (1991). *Diabetologia*, 34(12), 877-890. doi:10.1007/bf00400195
 - Vadivelu, N., Maslin, B., Kai, A., Legler, A., Kodumudi, G., & Berger, J. (2015). Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 95-105. doi:10.2147/tcrm.s32193
 - Van Smoorenburg, A. N., Hertroijs, D. F., Dekkers, T., Elissen, A. M., & Melles, M. (2019). Patients' perspective on SELF-MANAGEMENT: Type 2 diabetes in daily life. *BMC Health Services Research*, 19(1). doi:10.1186/s12913-019-4384-7
 - Villegas-Rivera, G., Román-Pintos, L. M., Cardona-Muñoz, E. G., Arias-Carvajal, O., Rodríguez-Carrizalez, A. D., Troyo-Sanromán, R., . . . Miranda-Díaz, A. G. (2015). Effects of Ezetimibe/Simvastatin and Rosuvastatin on Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 1-10. doi:10.1155/2015/756294
 - Vileikyte, L., Leventhal, H., Gonzalez, J. S., Peyrot, M., Rubin, R. R., Ulbrecht, J. S., . . . Boulton, A. J. (2005). Diabetic Peripheral Neuropathy and Depressive Symptoms: The association revisited. *Diabetes Care*, 28(10), 2378-2383. doi:10.2337/diacare.28.10.2378
 - Vileikyte, L., Peyrot, M., Gonzalez, J. S., Rubin, R. R., Garrow, A. P., Stickings, D., . . . Boulton, A. J. (2009). Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: A longitudinal study. *Diabetologia*, 52(7), 1265-1273. doi:10.1007/s00125-009-1363-2
 - Vinik, A. (2010). The Approach to the Management of the Patient with Neuropathic Pain. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(11), 4802-4811. doi:10.1210/jc.2010-0892
 - Vinik, A., Emir, B., Cheung, R., & Whalen, E. (2013). Relationship Between Pain Relief and Improvements in Patient Function/Quality of Life in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy or Postherpetic Neuralgia Treated With Pregabalin. *Clinical Therapeutics*, 35(5), 612-623. doi:10.1016/j.clinthera.2013.03.008
 - Vinik AI, Erbas T: (2013) Diabetic autonomic neuropathy. In Handbook of Clinical Neurology. 3rd ed. Buijs RM, Swaab DF, Eds. Elsevier, , p. 279-294
 - Vinik, A. I., Perrot, S., Vinik, E. J., Pazdera, L., Jacobs, H., Stoker, M., . . . Katz, N. (2016). Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: A randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurology*, 16(1). doi:10.1186/s12883-016-0752-7

- Wake, N., Hisashige, A., Katayama, T., Kishikawa, H., Ohkubo, Y., Sakai, M., . . . Shichiri, M. (2000). Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: A 10-year follow-up of the Kumamoto study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 48(3), 201-210. doi:10.1016/s0168-8227(00)00122-4
- Walsh, D. (2009). Palliative medicine. Philadelphia, PA: *Saunders/Elsevier*.
- Ward, J. (1982). The diabetic leg. *Diabetologia*, 22(3). doi:10.1007/bf00283741
- Ward, J. (1990). Clinical features of diabetic neuropathies. In: Ward JD, Goto Y., (eds): *Diabetic neuropathy*. J Wiley and Sons, Chichester, 281-296
- Ward, J. (1998). Diabetic peripheral neuropath. Από: Μυγδάλης HN (επιστ. εκδ.): *Χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη*. Εκδ. ΖΗΤΑ, Αθήνα, 41-47.
- Watanabe, K, Hagura R, Akanuma Y, Takasu T, Kajinuma H, Kuzuya N, Irie M. (1990) Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 10(1):19-27. doi: 10.1016/0168-8227(90)90077-7.
- Watkins P. J. (1984). Pain and diabetic neuropathy. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 288(6412), 168–169. <https://doi.org/10.1136/bmj.288.6412.168>
- Wiebe, L.A. and J. H. Von Roenn (2010). “Working with a palliative care team.” *The Cancer Journal* 16(5): 488-492.
- Wiggin, T. D., Sullivan, K. A., Pop-Busui, R., Amato, A., Sima, A. A., & Feldman, E. L. (2009). Elevated Triglycerides Correlate With Progression of Diabetic Neuropathy. *Diabetes*, 58(7), 1634-1640. doi:10.2337/db08-1771
- Williams, I. R., & Mayer, R. F. (1976). Subacute proximal diabetic neuropathy. *Neurology*, 26(2), 108-108. doi:10.1212/wnl.26.2.108
- Williamson J R, Chang K, Frangos M, Hasan K S, Ido Y, Kawamura T, Nyengaard J R, van den Enden M, Kilo C, Tilton R G. (1993) Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes*.;42(6):801-13. doi: 10.2337/diab.42.6.801. PMID: 8495803.
- World Health Organization, .. (1996). *Cancer pain relief* (2nd ed.). Geneva, Switzerland: World Health Organization. doi:https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896
- World Health Organization, .. (2002). *National cancer control programmes: Policies and managerial guidelines*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. doi:https://www.who.int/cancer/publications/nccp2002/en/
- Wu, F., Tai, H., & Sun, J. (2019). Self-management experience of middle-aged and older adults with type 2 diabetes: A qualitative study. *Asian Nursing Research*, 13(3), 209-215. doi:10.1016/j.anr.2019.06.002
- Yasaki S., Jakobsen J., Dyck P. J. Hypoglycaemic polyneuropathy. In: Dyck P. J., Thomas, P. K.,(eds): *Diabetic neuropathy*. WB Saunders Co, Philadelphia 1999 445-455.

- Yasaki, S., & Dyck, P. J. (1990). Duration and severity of hypoglycemia needed to induce neuropathy. *Brain Research*, 531(1-2), 8-15. doi:10.1016/0006-8993(90)90752-w
- Yasuda H, Sonobe M, Yamashita M, Terada M, Hatanaka I, Huitian Z, Shigeta Y. (1989) Effect of prostaglandin E1 analogue TFC 612 on diabetic neuropathy in streptozocin-induced diabetic rats. Comparison with aldose reductase inhibitor ONO 2235. *Diabetes*. ;38(7):832-8. doi: 10.2337/diab.38.7.832. PMID: 2525492.
- Yoshida, S., Hirai, M., Suzuki, S., Awata, S., & Oka, Y. (2009). Neuropathy is associated with depression independently of health-related quality of life in Japanese patients with diabetes. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(1), 65-72. doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01889.x
- Young, M. J., Boulton, A. J., Macleod, A. F., Williams, D. R., & Sonksen, P. H. (1993). A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*, 36(2), 150-154. doi:10.1007/bf00400697
- Youngwerth, J., & Twaddle, M. (2011). Cultures of Interdisciplinary Teams: How to Foster Good Dynamics. *Journal of Palliative Medicine*, 14(5), 650-654. doi:10.1089/jpm.2010.0395
- Zhou, Yf., Ying, Xm., He, Xf. *et al.* (2018) Suppressing PKC-dependent membrane P2X3 receptor upregulation in dorsal root ganglia mediated electroacupuncture analgesia in rat painful diabetic neuropathy. *Purinergic Signalling* 14, 359–369. <https://doi.org/10.1007/s11302-018-9617-4>
- Ziegler, D., Mayer, P., Wiefels, K., & Gries, F. A. (1988). Assessment of small and large fiber function in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without painful neuropathy. *Pain*, 34(1), 1-10. doi:10.1016/0304-3959(88)90175-3
- Ziegler, D., Cicmir, I., Mayer, P., Wiefels, K., & Gries, F. A. (1988). Somatic and autonomic nerve function during the first year after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Research*, 7(3), 123-127.
- Zorrilla, E. (1967). Ophthalmoplegia in Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 67(5), 968. doi:10.7326/0003-4819-67-5-968
- Γιαλούρης Π., Μποσινάκου Κ., Σιδέρης Δ. Βασικές αρχές μεταβολισμού. Από: Γιαλούρης Π.,
- Μποσινάκου Κ., Σιδέρης Δ.(επιστ. εκδ.): Βιοχημεία. Εκδ ΟΕΔΒ, Αθήνα 2000: 63-68.
- Μυγδάλης Η. Ν. (2008) Διαβητική Νευροπάθεια. *Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα*, Αθήνα
- Νικολόπουλος, Α., Τεντολούρης, Ν., Κατσιλάμπρος, Ν. (2006) Οι μηχανισμοί των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη. Νεότερες απόψεις. *Αρχ. Ελλ. Ιατρ.* 23: 131-139.
- Πατηράκη Ε., (2018). *Ολιστική Αντιμετώπιση Συμπτωμάτων Νοσηλευτική Θεώρηση*, Εκπαιδευτικό έντυπο, Τμήμα Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ, Αθήνα.

- Τέγος Κ. Ερυθροενζυμοπάθεια υπεροξειδάσης γλουταθειόνης. Από: Τέγος Κ. (επιστ. εκδ.): Ερυθροκυτταρικές ενζυμοπάθειες. Εκδόσεις Edilys, Αθήνα 2007: 173-175.