



UNIVERSIDAD CATÓLICA SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
TRABAJO DE GRADUACIÓN

TITULO: CÁMARA HIPERBARICA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE A LA TERAPIA
CONVENCIONAL EN PACIENTES CON PIE DIABÉTICO.

HIPERBARIC OXYGEN THERAPY AND THE DIABETIC FOOT

AUTORES: Milton García*, José Luis González*, Edwin Solano*

* Estudiantes Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

Abstract

Introduction: There are many therapeutics options for the treatment of diabetic wounds. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is one of these. Hyperbaric oxygen involves the inhalation of 100 percent oxygen at pressures greater than sea level. It can be used in diabetic patients, with venous, arterial and pressure ulcers.

Objectives: to evaluate de the effects of the treatment using the hyperbaric oxygen therapy in patients with diabetic chronic foot ulcers.

Design: Prospective observation study.

Methods: patients undergoing HBOT in Hospital Naval de Guayaquil, from the period of August 2010 to February 2011. Cases were analyzed in terms of outcome (wound healing) and were compared to a conventional therapy group (Non HBOT).

Results: a total of 35 cases were analyzed. 13 patients received conventional and HBOT and the remaining 22 only received conventional treatment. At the evaluation of the surface of the wounds we found a significant reduction of the ulcer size after a 2 month treatment with HBOT 2.3836 ± 0.1807 ($p < 0.0001$) compared to the control group . A significant improvement was seen in the time of healing of the ulcer de $1.3066 + 0.1479$ weeks ($p = < 0.0001$) in the group that received HBOT. At the end there was an increase in the ankle-wrist measures when ending the 40 sessions of treatment. No adverse effects of the HBOT were found during the study, compared with 4 amputations that were done with the control group.

Conclusion: HBOT is safe and effective in patients with diabetic foot ulcers.

Key words: Diabetic foot, Foot ulcer, Hyperbaric Oxygenation.

Resumen

Introducción: existen muchas alternativas en el tratamiento de pie diabético. La Oxígeno terapia hiperbárica (OTHB) es una de estas opciones. El oxígeno hiperbárico consiste en la inhalación de oxígeno al 100 por ciento a presiones mayores a la que se tiene a nivel del mar. Esta terapéutica puede ser usada en pacientes diabéticos, con problemas venosos, arteriales y úlceras por presión.

Objetivos: El principal objetivo de este estudio es evaluar los efectos del tratamiento con cámara hiperbárica en pacientes úlceras crónicas por Diabetes Mellitus tipo 2.

Diseño: Estudio observacional prospectivo

Metodología: pacientes en tratamiento con OTHB en el Hospital Naval de Guayaquil, durante el periodo de Agosto del 2010 a Febrero del 2011. Se analizaron los casos en cuanto a su resolución y se lo comparo con un grupo bajo tratamiento convencional (No OTHB).

Resultados: Un total de 35 pacientes fueron analizados. 13 de estos recibieron terapia convencional coadyuvante con TOHB, y 22 pacientes solo recibieron tratamiento convencional. Al evaluar la superficie de las heridas se encontró una reducción significativa del tamaño de la úlcera a los dos meses de tratamiento de 2.3836 ± 0.1807 ($p < 0.0001$) del grupo TOHB en comparación con el grupo control; así como una diferencia en el tiempo de mejoría de las ulceraciones de $1.3066 + 0.1479$ semanas ($p = < 0.0001$) en el grupo que recibió TOHB como coadyuvante. Además existió un incremento del índice brazo tobillo al finalizar las 40 sesiones de tratamiento evaluados mediante la escala de Wagner. No se encontraron efectos adversos con el tratamiento hiperbárico ni amputaciones en contraste con el grupo control en el que se realizaron 4 amputaciones.

Conclusión: El tratamiento convencional coadyuvante con cámara hiperbárica es efectivo y seguro en pacientes con pie diabético.

Palabras clave: pie diabético, úlcera diabética, oxígeno hiperbárico.

INTRODUCCIÓN:

El pie diabético constituye una de las principales causas de morbilidad y discapacidad en los pacientes con Diabetes Mellitus. Hay tres condiciones fisiopatológicas que contribuyen a la necrosis tisular y a la formación de úlceras en los diabéticos: neuropatía, isquemia e infección. La neuropatía simétrica distal que compromete vías sensitivas, motoras y autonómicas, es la forma más común de neuropatía diabética y factor patogénico más importante para su inicio (1). Determina una piel reseca, pérdida de sensación protectora de presión y del dolor y disminución de movilidad articular los que, en conjunto, determinan el riesgo de ulceración inducida por una lesión no percibida originada por el zapato u otro trauma menor. En presencia de los factores anteriores, aislados o en conjunto, la infección acelera y extiende el daño tisular. Las cifras de glucosa por arriba de 100 mg en ayunas o de 140 mg después de dos horas de haber ingerido alimento, y de hemoglobina glucosilada por arriba de 6.5%, potencian la vida intraneural del sorbitol provocando una disminución del mioinositol y ATPasa con la consecuente degeneración neuronal y el retardo en la velocidad de la conducción nerviosa (2). Y la misma hiperglucemia sostenida provoca alteración en la vasculatura endoneural disminuyendo el flujo y ocasionando hipoxia neuronal, siendo así como se genera el mecanismo fisiopatológico de la neuropatía, cuyo componente sensitivo motor ocasiona las manifestaciones vasculares y neurológicas, lo cual hace vulnerable al pie a traumatismos (3).

La interacción de los mecanismos fisiopatológicos, neuropáticos, microvasculares y macrovasculares forma la placa de ateroma con la consecuente progresión de la misma y la aparición precoz de estenosis, ocleración que ocasiona reducción del flujo, presión de perfusión e isquemia. Ocurren a la vez otras alteraciones bioquímicas en las proteínas plasmáticas y los factores de la coagulación, lo que aumentan la viscosidad plasmática hasta en 16% incrementado la resistencia al flujo sanguíneo. Se ha observado el incremento de los factores de coagulación V, VII, VIII, IX, X, XI, propiciando un estado de hipercoagulabilidad el cual está implicado en la evolución de las complicaciones vasculares (5). La

oxigenoterapia hiperbárica (OHB) posee un conjunto de efectos fisiológicos, que afectan a toda persona sometida al medio hiperbárico, junto a un amplio lote de efectos terapéuticos, fundamentados en el aumento del transporte de oxígeno plasmático junto a una mejor disponibilidad tisular, aplicables en determinados estados patológicos (2, 4). A nivel del mar la concentración de oxígeno sanguíneo (plasma) es de 0,3 ml por decilitro. Los tejidos en reposo utilizan 5 a 6 ml de oxígeno por decilitro de sangre, asumiendo una perfusión normal, para mantener un metabolismo celular adecuado (4). Si se administra oxígeno al 100% a presión ambiental, se incrementa la concentración de oxígeno sanguíneo a 1,5 ml por decilitro, y si se administra a una presión de tres atmósferas, el contenido de oxígeno-libre es de 6 ml por decilitro, uno mayor al requerimiento de una célula en reposo, sin contribución alguna del oxígeno ligado a la hemoglobina. La hiperoxigenación disminuye la distancia de difusión del oxígeno del espacio vascular hacia el tejido, en forma directamente proporcional a la presión que se está utilizando (3).

Estudios epidemiológicos indican que alrededor del 15 % de los pacientes con DM desarrollarán úlceras en los pies durante su vida y ellas preceden aproximadamente al 85 % de las amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores (3). Un rápido reconocimiento y adecuado manejo pueden prevenir o retardar la aparición de úlceras, amputaciones y otras complicaciones (2,5). El enfoque actual para su tratamiento implica una atención individualizada y multidisciplinaria para cada paciente; la profilaxis, desempeña un papel fundamental y unida a los adelantos terapéuticos especializados garantizará un mejoramiento en la calidad de vida de estos enfermos. En este estudio se busca comprobar la hipótesis que la cámara hiperbárica es efectiva y segura como coadyuvante del tratamiento convencional del pie diabético grado II a V según la escala de Wagner en contraste con el tratamiento convencional solo.

METODOLOGÍA:

El estudio a realizar es de tipo observacional longitudinal prospectivo desarrollado en el Hospital Naval de la ciudad de Guayaquil en el departamento de medicina hiperbárica, durante el periodo comprendido entre agosto del 2010 a febrero del 2011. Se usó la técnica de muestreo consecutivo para el reclutamiento de pacientes.

Un total de 36 pacientes con pie diabético fueron incluidos en el estudio. Previamente a la admisión todos los pacientes recibieron terapia convencional que consistió en antibioticoterapia empírica hasta esperar el resultado de los cultivos y el antibiograma para reajustar la pauta antibiótica; se realizó desbridamiento amplio con extirpación de los tejidos desvitalizados; y en caso de infecciones externas se realizó también drenaje purulento. Se recomendó también la inmersión del pie en una solución de suero salino con yodo y agua oxigenada durante 5 minutos 2 a 3 veces al día y recubiertas con crema colagenasa.

El control de la glicemia fue realizado con insulina cristalina aplicada de manera subcutánea diariamente en 3 dosis.

Los criterios de inclusión que debían reunir los pacientes para ser admitidos en el estudio fueron pacientes mayores de 35 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 definido como glicemia >200 mg/dl con clínica cardinal, glicemia >126 mg/dl en ayunas, glicemia >200 mg/dl a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa por al menos 6 meses antes del estudio. Pacientes con pie diabético grado II a V según la escala de Wagner, definida como grado 0: estado preulceroso, pie en riesgo por presencia de enfermedad vascular periférica, neuropatía, deformidades ortopédicas, pérdida de la visión, nefropatía, edad avanzada, grado 1: úlcera superficial, grado 2: úlcera profunda (cápsula y tendón), grado 3: úlcera penetrante (hueso y articulación), grado 4: gangrena de pie parcial (limitada antepie), grado 5: gangrena de pie total. Los pacientes incluidos presentaban además un índice tobillo brazo (ITB) de 0,3 - 1,3

Las úlceras en los pies se caracterizaron por la ausencia de evolución favorable de al menos 3 meses a pesar de la estabilización de la glucemia y la ausencia de infección local.

Los criterios de exclusión fueron: úlcera gangrenosa con sepsis grave, tuberculosis, enfisema, antecedente de neumotórax, hipersusceptibilidad a los episodios convulsivos, pacientes con retinopatía, embarazadas y pacientes con otro tipo de diabetes.

Para estudiar los efectos en ambos grupos de tratamiento se determinaron las siguientes medidas de resultado: evaluación de la superficie de la herida, tiempo de recuperación de las heridas; mejoría en los valores del índice brazo-tobillo de acuerdo a la escala de Wagner; necesidad de amputación, todo esto medido al inicio del estudio y después de dos meses de tratamiento; además las variables empleadas fueron, hemoglobina glicosilada, edad y sexo.

Procedimiento:

El tratamiento con cámara hiperbárica fue proporcionado 5 días a la semana por 8 semanas (40 sesiones), las sesiones incluyeron un periodo de compresión en aire de 5 minutos, seguidos por un periodo de tratamiento a 2.5 atmosferas absolutas (ATA) por 85 minutos, para después terminar con un periodo de descompresión de 5 minutos.

El ITB se determinó empleando una ecografía Doppler bidireccional con una frecuencia de emisión de 5-0 MHz y un manguito para la toma manual de la presión arterial. Se tomó la presión arterial sistólica mediante Doppler en ambos brazos, comenzando por el brazo derecho, y posteriormente la presión arterial sistólica en ambas arterias pedias, también comenzando por el lado derecho. El ITB se calculó dividiendo la tensión arterial sistólica obtenida en la arteria pedia entre el valor medido en la braquial. Se consideró patológico un ITB de igual o inferior a 0,9, y normales valores de ITB de entre 0,91 y 1,3.

Características basales de los pacientes con pie diabético		
	TOHB	Tratamiento Convencional
Número de pacientes	13	22
Edad	59 \pm 5.1	62 \pm 4.3
Sexo: hombres/mujeres	7/6	15/7
Hemoglobina glicosilada	7.8 \pm 2.1	8.0 \pm 2.4
Duración de la úlcera (semanas)	10.26 \pm 1.2	9 \pm 1.5
Tamaño de la úlcera	7.2 \pm 0.62	7.4 \pm 0.64

Tabla No 1 Características basales de los pacientes con pie diabético: Los datos fueron expresados con la media aritmética y sus respectivas desviaciones estándar

Como se indica en la tabla 1 las características basales de los pacientes no difieren significativamente entre los grupos de estudio (por ejemplo edad, sexo, duración del pie diabético, etc).

Las variables de las características basales se obtuvieron y compilaron mediante el uso de tablas en la hoja de datos Excel.

Las variables categóricas para el contraste de hipótesis fueron analizadas usando tablas de contingencia mediante el test T Student de variables cualitativas pareadas y no pareadas usando el software estadístico MedCalc, mediante el cual se obtuvieron los valores respectivos del IC 95%, p de significancia, desviación estándar, error estándar y la varianza.

RESULTADOS

De los 36 pacientes incluidos en el estudio, 14 pacientes fueron agrupados en el tratamiento convencional con cámara hiperbárica (TOHB) y 22 pacientes recibieron solo terapia convencional (grupo control). Un paciente en el grupo TOHB se retiró del estudio por no poder continuar con la terapéutica por presentar claustrofobia; dicho paciente no fue incluido en la evaluación comparativa de la efectividad de los grupos de tratamiento.

Los pacientes fueron analizados al inicio del estudio y a las 40 sesiones de tratamiento, es decir a los 2 meses.

Superficie de la herida:

El promedio de la superficie de la herida al comienzo del estudio en los pacientes que recibieron cámara hiperbárica fue de 7.269 ± 0.1845 (IC 95% 6.8673 a 7.6711); y al final del tratamiento fue de 4.7846 ± 0.08231 (IC 95% 4.6053 a 4.9640), lo cual determina una diferencia de la media de 2.4846 ± 0.6479 ($p = < 0.0001$). La media de la superficie de la herida al inicio del estudio en el grupo control fue de 7.4636 ± 0.1368 (IC 95% 7.1791 a 7.7482) y al final del tratamiento fue de 7.1682 ± 0.1295 (6.8989 a 7.4375), dando como resultado una diferencia de la media de 0.2955 ± 0.3443 ($p = 0.0006$), tal como se demuestra en los resultados expresados en la tabla No 2

Al determinar el contraste de la hipótesis mediante variables no apareadas independientes se obtuvo una diferencia entre los grupos de tratamiento de 2.3836 ± 0.1807 (IC 95% 2.0159 a 2.7512) con un valor $p < 0.0001$, lo cual indica una notable reducción de la superficie de la herida en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con cámara hiperbárica como lo indica el gráfico No. 1

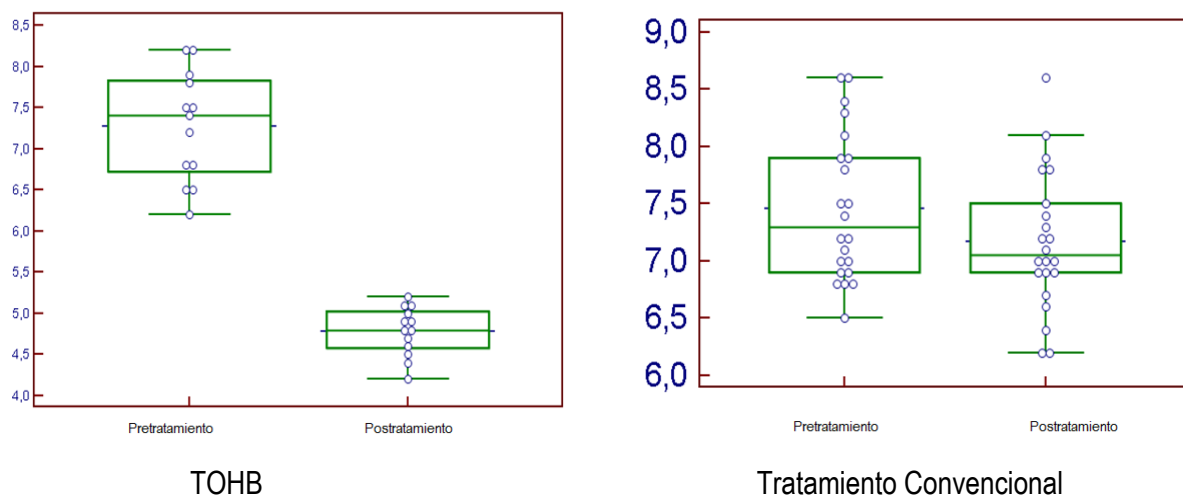


Gráfico No 1. Diferencia estadística de la superficie de la herida entre los grupos TOHB y grupo control al inicio del estudio y al finalizar las sesiones de tratamiento.

Tiempo de mejoría:

Se consideró que existía mejoría si una úlcera presentaba epitelio de regeneración y permaneció así hasta la siguiente visita del estudio. El promedio del tiempo de mejoría de la úlcera en el grupo tratado con cámara hiperbárica fue de $6.6615 + 0.1124$ semanas (IC 95% 6.4166 a 6.9064) y en el grupo que recibió terapia convencional fue de $7.9682 + 0.9220$ semanas (IC 95% 7.7764 a 8.1599); estos datos muestran una diferencia de la media de $1.3066 + 0.1479$ ($p = <0.0001$), lo cual indica que los pacientes que recibieron tratamiento con cámara hiperbárica mejoraron su pie diabético con mayor rapidez en contraste con el grupo control como lo demuestra el gráfico No 2 y tabla No 2

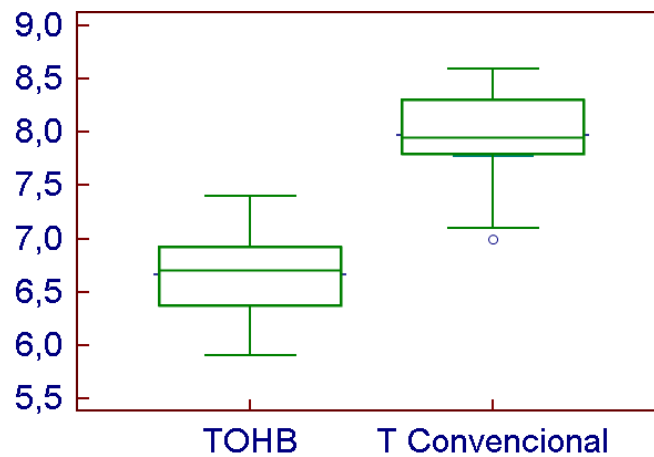


Gráfico No 2. Diferencia estadística del tiempo de mejoría expresado en semanas entre los grupos TOHB y grupo control.

Superficie de la herida				Tiempo de mejoría	
HTOB		T Convencional			
Pretratamiento (cm)	Postratamiento (cm)	Pretratamiento (cm)	Postratamiento (cm)	HTOB (semanas)	T Convenc (semanas)
6,5	4,5	7,4	7,2	6,2	8,1
6,8	4,2	7,8	7,1	6,4	7,5
6,8	4,4	7,2	6,2	6,5	8,2
7,5	4,6	8,1	7,5	6,8	8,3
7,8	4,8	8,3	7,9	5,9	8,4
7,9	4,9	7,5	7,3	6,6	7,5
7,5	5,1	7,9	7,8	6,3	7,6
7,4	4,9	8,4	8,1	6,8	7,9
8,2	4,7	8,6	7,4	6,7	8,2
6,5	5,2	7,5	7,2	6,9	7,1
8,2	5,1	7,9	7,8	7	8,4
7,2	5	8,6	8,6	7,1	7,9
6,2	4,8	7	6,9	7,4	7
-	-	7,1	7	-	7,9
-	-	6,8	6,9	-	7,8
-	-	6,5	6,4	-	8,3
-	-	6,9	6,6	-	8,5
-	-	7	7	-	8,4
-	-	6,9	6,2	-	8,6
-	-	6,8	6,7	-	8
-	-	7,2	7	-	7,9
-	-	6,8	6,9	-	7,8

Tabla No 2 Resultados de la superficie de la herida y el tiempo de mejoría de las ulceraciones en pacientes con pie diabético tanto del grupo que recibió tratamiento con cámara hiperbárica y terapia convencional.

Índice Brazo-Tobillo:

Los resultados de la medición con eco doppler del índice brazo tobillo demuestran que los pacientes sometidos a tratamiento con cámara hiperbárica mejoraron la perfusión sanguínea de los miembros inferiores significativamente en comparación con el grupo control como lo demuestra la tabla 3.

Se realizó el contraste de hipótesis a los pacientes Grado III y Grado IV según la escala de Wagner. En los pacientes grado III que recibieron tratamiento con cámara hiperbárica se observó una mejoría del ITB de 0.7580 ± 0.0086 (IC 95% 0.7341 a 0.7819); a diferencia de los pacientes que recibieron solamente terapia convencional, en ellos se observó un índice brazo tobillo de 0.6891 ± 0.003426 (IC

95% 0.6815 a 0.6967), determinando que los pacientes del grupo TOHB mejoraron la perfusión de los miembros inferiores en comparación con el grupo control ($p < 0.0001$)

En los pacientes grado IV del grupo TOHB; el índice brazo tobillo al final de las sesiones de tratamiento fue de 0.5825 ± 0.004787 (IC 95% 0.5673 a 0.5977); en contraste con los pacientes del grupo control en el que el índice brazo-tobillo fue de 0.5029 ± 0.005216 (IC 95% 0.4901 a 0.5156) a los dos meses de tratamiento siendo estos valores incluso inferiores al valor inicial, estos valores determinan así que existió una mejoría en el índice brazo tobillo en el grupo TOHB ($p < 0.0001$)

Índice Brazo Tobillo						
Escala de Wagner	Pacientes	ITB al inicio (media)	2 meses (media)	Pacientes	ITB al inicio (media)	2 meses (media)
Grado II	4	0.99	1.25	2	1.26	1.26
Grado III	5	0.70	0.75	11	0.67	0.68
Grado IV	4	0.53	0.58	7	0.54	0.50
Grado V	0	----	----	2	0.32	----

Tabla No 3. Índice brazo-tobillo mediante eco Doppler al inicio del estudio y al finaliza las sesiones de tratamiento según la escala de Wagner

Complicaciones y efectos adversos:

Se realizaron cuatro amputaciones en el grupo control y ninguna en el grupo TOHB; tres amputaciones mayores fueron hechas dentro del primer mes del tratamiento y una amputación menor al finalizar las sesiones. No se observaron efectos secundarios en el grupo que recibió tratamiento con cámara hiperbárica

DISCUSIÓN

Estudio prospectivo observacional analítico que propone evidencia significativa para apoyar la terapia con oxígeno hiperbárico ya que después de las 40 sesiones de tratamiento se obtuvo una reducción significativa de la superficie de la úlcera en un corto plazo de tiempo, e incrementos de los valores del índice brazo tobillo en el grupo que recibió tratamiento hiperbárico en comparación con el grupo control (tratamiento convencional), de estos datos se puede concluir que el tratamiento con cámara hiperbárica es muy superior que el tratamiento convencional, aceptando así la hipótesis alternativa y rechazando la hipótesis nula con una $p < 0.05$.

De los hechos novedosos del estudio se resalta el uso del índice brazo tobillo como medida de resultado fiable y no invasivo para determinar el flujo sanguíneo de la extremidad afecta, ya que presenta una sensibilidad de 95% y una especificidad de 99% respecto a un patrón de referencia de la angiografía.(6)

Muchos factores convergen en las úlceras crónicas particularmente en el paciente diabético, el edema la infección anemia, isquemia, la pobre perfusión son todos impedimentos para el proceso normal de cicatrización. La consecuencia de la mayoría de estos factores es la disminución en la tensión de oxígeno y el estado de hipoxia celular que afecta a los neutrófilos, macrófagos, y la función de los fibroblastos durante la inflamación(7) La hemoglobina glicosada que tiene una gran afinidad por el oxígeno y el aumento del consumo de oxígeno secundario a un estado hipermetabólico inducido por una inflamación concurrente o infección contribuyen a una hipoxia tisular a pesar de una aparente perfusión adecuada A las 25 atmósferas la cámara hiperbárica aumentó de 10 a 15 veces el transporte de oxígeno que es beneficioso para los tejidos con una microcirculación insuficiente(8).

Estudios clínicos controlados randomizados evaluaron el pie diabético con TOHB; en los cuales los autores demostraron que el TOHB es efectivo en la disminución de las amputaciones mayores en pacientes diabéticos con úlceras isquémicas. Un estudio prospectivo no randomizado (Zamboni)(9) evaluó la influencia del oxígeno hiperbárico en la curación de heridas en extremidades inferiores. El

grupo TOHB tuvo 30 sesiones en un periodo de 7 semanas, se demostró una gran reducción de la superficie de las heridas en el grupo de TOHB con una completa curación en los pacientes después del periodo de 7 semanas. En el estudio no ciego randomizado de Duzgun(10) el efecto del TOHB alcanzo una curación primaria del 66% comparada con 0% de la terapia convencional durante un periodo de seguimiento de 92 semanas. Baroni et al demostró que el TOHB acelera la curación de los pacientes con úlceras diabéticas, sin embargo el estudio tuvo una población heterogenea para realizar una conclusión significativa. Méchine (11) demostró que El TOHB parece ser efectivo para acelerar la tasa de curación en las úlceras diabéticas crónicas no isquémicas. En el Estudio Londahl(12) et al el análisis de intención a tratar la curación completa de las ulceras fue alcanzada en 37 pacientes después de un año de seguimiento en 25 de los 48 pacientes con TOHB y en 12 de 42 en el grupo placebo Abidia(13) evaluó el efecto de oxígeno hiperbárico en un estudio doble ciego en la escala isquémica de Wagner grado I y II de las úlceras, hubo un mejoramiento no significativo de la tasa de curación en los tiempos con TOHB después de 6 semanas, alcanzo significancia estadística luego de un año de seguimiento. En el estudio randomizado de Kessler(14) se comparo pacientes con escala neuropática de Wagner I – III. El efecto de 2 sesiones diarias de 90 minutos de duración de TOHB por 5 días a la semana por 2 semanas fue comparada con el tratamiento convencional, después de dos semanas de tratamiento la reducción del área de la úlcera fue el doble en el grupo TOHB, sin embargo la mejoría desapareció durante las 2 semanas de seguimiento.

De todo esto se puede evidenciar que existe gran debate en el uso de camara hiperbárica en pacientes con pie diabético, sin embargo el presente estudio puede corroborar con datos estadísticamente significativos que existe una mayor efectividad y seguridad de TOBH en contraste con el tratamiento convencional.

Las limitaciones del estudio se deben al periodo restringido en la recolección de los datos de los pacientes con pie diabético por el transcurso de 6 meses, debiendo ser un estudio con un periodo de

seguimiento más largo y que incluya mayor cantidad de pacientes para que el estudio logre alcanzar mayor validez externa.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Magnus Löndahl, Per Katzman, A Nilsson and C Hammarlund Hyperbaric Oxygen Therapy Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Patients With Diabetes; American Diabetes Association; January 12, 2010. vol. 33 no. 5 998-100
2. Majid Kalani, Gun Jörneskog, Nazanin Naderi, Folke Lind, Kerstin Brismar; Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers: Long-term follow-up; Journal of Diabetes and its complications; Volume 16, Issue 2, Pages 153-158 (March 2002)
3. Boulton AJ; The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. Diabete Metab Res Rev 2008; 24(Suppl. 1): S3– S6
4. Benjamin A. Lipsky, and Anthony R. Berendt; Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Wounds Has hope hurdled hype? American Diabetes Association. April 28, 2010 vol. 33 no. 5 1143-1145
5. Chin-En Chen, Jih-Yang Ko, Chin-Yeng Fong, Rei-Jahn Juhn; Treatment of diabetic foot infection with hyperbaric oxygen therapy; Foot and Ankle Surgery; Volume 16, Issue 2, Pages 91-95 (June 2010)
6. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcerrelated and person-related measures. Diabetes Care 2006; 29: 1784–1787.

7. International Working Group on the Diabetic Foot (2007) International Consensus on the Diabetic Foot and Practical Guidelines on the Management and the Prevention of the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot, 2007, Amsterdam, the Netherlands.
8. Almerud S, Alapack R, Fridlund B & Ekebergh M (2007) Of vigilance and invisibility – being a patient in technologically intense environments. *Nursing in Critical Care* 12, 151–158
9. Zamboni 1997 Zamboni WA, Wong HP, Stephenson LL, Pfeifer MA: Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb Med* 24:175-179
10. Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F.: Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg*; 47: 515– 519, 2008
11. Méchine A, Rohr S, Toti F, Aysoy C, Schneider F, Meyer C, Tempe JD, Bellocq JP: Wound healing and hyperbaric oxygen: experimental study of the angiogenesis phase in the rat. *Ann Chir* 53:307–313
12. Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armonstrong DG, Bakker K, Game FL, Hartemann-Heurier A, Londahl M, Price PE, van Houtum WH, Jeffcoate WJ. A systemic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 (Suppl. 1): S119-S144
13. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT.: The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 25: 513– 518, 2003
14. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003;

26: 2378–2382.