

POTENCIÁL HYPERBARICKEJ OXYGENOTERAPIE V LIEČBE DIABETICKEJ NEUROPATIE

POTENTIAL OF HYPERBARIC OXYGENOTHERAPY IN THE DIABETIC NEUROPATHIA TREATMENT

POLIAKOVÁ Nikoleta, HAVIAROVÁ Kristína

Fakulta zdravotníctva, Trenčianska Univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Trenčín

Abstrakt

Východiská: Diabetická neuropatia je najčastejšia komplikácia chronickej hyperglykémie. Predstavuje závažný problém s neustále sa zvyšujúcou prevalenciou. Tieto fakty nás nútia hľadať účinné metódy v jej liečbe. Hyperbarická oxygenoterapia zabezpečí dodávku 100% kyslíka a môže byť cennou doplnkovou metódou u pacientov s diabetes mellitus.

Ciele: Cieľom príspevku je prezentovať výsledky štúdie skúmajúcej potenciál hyperbarickej oxygenoterapie v liečbe diabetickéj neuropatie.

Vzorka: Do štúdie bolo zaradených 15 pacientov s diagnostikovanou diabetickou neuropatiou, ktorí podstúpili 20 expozícií pod tlakom 150kPa, v trvaní 90 minút. Pacienti vdychovali 100% kyslík, 5 dní v týždni počas 4 po sebe idúcich týždňov.

Metodika: Na zber údajov bol použitý štandardizovaný dotazník Michigan Neuropathy Screening Instrument I. a II.

Výsledky: Po 20 expozíciách sme pozorovali redukcii príznakov diabetickéj neuropatie. U každého pacienta sa znížil počet príznakov periférnej neuropatie a znížila sa aj miera subjektívnych obťažujúcich príznakov, ktoré poukazovali na zhoršenú funkciu autonómneho nervového systému. U pacientov boli v najväčšej miere redukované pocity páľivej bolesti rúk a nôh, pocity pichania a bodania v nohách, svalové kŕče v dolných končatinách a bolesť dolných končatín počas chôdze.

Záver: Hyperbarická oxygenoterapia je účinná doplnková terapia u pacientov s diabetickou neuropatiou.

Kľúčové slová: Diabetická neuropatia. Hyperbarická oxygenoterapia. Michigan Neuropathy Screening Instrument.

Abstract

Background: Diabetic neuropathy is the most common complication of chronic hyperglycemia and a serious problem with the ever increasing prevalence. These facts compel us to find effective methods in the treatment of diabetic neuropathy. Hyperbaric oxygen therapy ensures the delivery of 100% oxygen is a valuable complementary method in patients with diabetes mellitus.

Objectives: The aim of this study was to summarize the findings of diabetic neuropathy, the mechanism of hyperbaric oxygen therapy and demonstrate the efficacy of hyperbaric oxygen therapy on diabetic neuropathy.

Sample: The investigation included 15 patients with diabetic neuropathy who received 20 exposures under the pressure of 150kPa, for a period of 120 minutes. Patients breathed 100% oxygen, 5 days at week for 4 consecutive weeks.

Methods: Before and after treatment thoroughly filled in a standardized questionnaire Michigan Neuropathy Screening Instrument, which served to assess the symptoms of diabetic neuropathy.

Results: After 20 exposures we observed a reduction in the symptoms of diabetic neuropathy. Each patient was reduced symptoms of peripheral neuropathy and reduce the level of subjective annoying symptoms that pointed to impaired autonomic nervous system. The patients resolved most of these symptoms: feeling of burning pain of the hands and feet, feeling of pins and needles in the legs, muscle cramps in the legs and leg pain while walking.

Conclusion: Hyperbaric oxygen therapy is an effective therapy in patients with diabetic neuropathy.

Key words: Diabetic neuropathy. Hyperbaric oxygen therapy. Michigan Neuropathy Screening Instrument.

ÚVOD

Diabetická neuropatia patrí medzi najčastejšie mikrovaskulárne chronické komplikácie diabetu. Údaje o prevalencii diabetickéj neuropatie sa významne odlišujú, pohybujú sa v rozmedzí od 25 až do 90%. Tento veľký rozdiel súvisí s použitými diagnostickými metódami a zložením skúmanej populácie diabetikov. Štúdie udávajú 25% prevalenciu neuropatie už pri prediabete (Grofik et al., 2015, s. 43). Už porucha tolerancie glukózy je spojená so zvýšeným výskytom bolestivej formy senzitivnej neuropatie (Olšovský, 2015, s. 584).

Diabetická neuropatia môže byť akútna a chronická a môže prebiehať symptomaticky alebo asymptomaticky (Rybka, 2007, s. 107). Akútne neuropatie bývajú reverzibilné, chronické majú zvyčajne progresívny priebeh. Nárast neuropatie je spojený najmä s dobou trvania diabetu a s jeho zlou metabolickou kompenzáciou, keďže najzávažnejším rizikovým faktorom je dlhodobá hyperglykémia. Patogenéza diabetickéj neuropatie je multifaktoriálna a podieľajú sa na nej metabolické a cievne zmeny (Cibulčík, 2009, s. 2). K rizikovým faktorom patrí vek, fajčenie, albuminúria, alkohol, socioekonomický stav. Z metabolického hľadiska je rizikovým faktorom oxidačný stres (vedie k zvýšeným hladinám superoxidových aniónových radikálov a peroxidácií lipidov) a zníženie tvorby dôležitého neuromodulačného a vazodilatačného produktu - oxidu dusnatého (NO). Diabetickú neuropatiu môže

zapríčiť aj zvýšená aktivita polyolovej cesty pri zvýšenej aktivite enzýmu aldózoreduktázy s hromadením sorbitolu a fruktózy v nervoch, porucha rastových faktorov, nervového rastového faktoru a rastových faktorov podobných inzulínu (Rybka, 2007, s. 110).

Napriek rôznorodej etiológii má neuropatia charakteristické subjektívne znaky, a to bolesť, brnenie, pálenie, mravčenie, ktoré sa zhoršuje najmä v noci, ďalej sú to pocity chladu, poruchy citlivosti, zvýšená únava končatín, kŕče a svalová slabosť. Objektívne sa vyskytujú opuchy, svalové atrofie, zmeny na kĺboch, zmeny farby kože, ragády a poruchy reflexov v oblasti končatín (Rybka, 2007, s. 143 - 144). Bolesť býva sprevádzaná úzkostnými stavmi a depresiami (Černý, 2012, s. 32). Samotná diabetická neuropatia je rizikovým faktorom pre vznik ulcerácií a diabetickej nohy. V dôsledku necitlivosti, deštrukcii hlbokých tkaninových štruktúr a gangrény môže dospieť až do amputácie končatiny (Kopal, 2011, s. 16). Z foriem polyneuropatie je známejšia *periférna polyneuropatia*, prejavujúca sa zníženou citlivosťou na tlak, vibrácie, bolestivé podnety a to v oblasti prstov na dolných končatinách a v rukách. Býva senzitivne – motorická a symetrická. Neskôr vznikajú opuchy na dolných končatinách a ataxia v dôsledku povrchovej a hĺbkovej citlivosti. Periférna neuropatia je patofyziologickým podkladom nehojacích sa ulcerácií. *Autonómna neuropatia* sa vyvíja pri postihnutí vegetatívnych nervov. Diabetická autonómna neuropatia je závažná a najviac poddiagnostikovaná komplikácia diabetu (Kozárová et al., 2013, s. 96). Rozlišuje sa niekoľko foriem autonómnej neuropatie:

- Kardiovaskulárna forma sa prejavuje ortostatickou hypotenziou a poruchami rytmu srdca. Pri ischémií srdca sa vnímavosť na bolesť znižuje. Vtedy sa môže častejšie vyskytovať tichý infarkt myokardu (Mokáň et al., 2012, s. 4 - 5).
- Gastrointestinálna forma sa prejavuje diabeticou gastroparézou, čo znamená, že vyprázdňovanie žalúdka je spomalené, ďalej sa prejavuje pocitom plnosti, nauzeou, obstipáciou alebo diareou.
- Urogenitálna forma postihuje močový systém a spôsobuje infekcie a poruchy vyprázdňovania močového mechúra. U mužov sa môže prejaviť erektilná dysfunkcia a u žien pohlavná chladnosť.

- Sudomotorické a pupilárne poruchy sa prejavujú zvýšeným potením, najviac na horných partiách trupu a na hlave po jedení alebo naopak anhidrózou (Mokáň et al., 2012, s. 4 - 5).

Prevenencia a liečba

Pre prevenciu a liečbu je veľmi dôležitá metabolická kompenzácia. Základným predpokladom správnej terapie je zníženie dlhodobej hladiny glykémie. U diabetikov 1. typu je dokázané, že *intenzívna liečba cukrovky* odsúva rozvoj neuropatie a spomaľuje jej progresiu. *Symptomatická liečba* je zameraná na subjektívne ťažkosti pacienta. Ide o snahu ovplyvniť nepríjemné pocity, páľivé bolesti, parestézie, svalové kŕče. Okrem toho sa liečba zameriava na časté psychické príznaky ako sú anxieta a depresia. Farmakoterapia neuropatickej bolesti pri bolestivej forme nie je v súčasnosti uspokojivá a bežné analgetiká a opiáty bývajú spravidla málo účinné. Ako zlatý štandard sa na liečbu diabetickej neuropatie používajú tricyklické antidepresíva (TCA). Limitáciou použitia TCA sú nežiaduce účinky, predovšetkým suchosť v ústach, retencia moču, obstipácia, ortostatická hypotenzia a i. *K podpornej liečbe* patrí alfalipoová kyselina (ALA), ktorá znižuje výskyt makro a mikrovaskulárnych komplikácií, nazývaná aj ako vitamín B13. V neurologickej praxi je bežne používaný tiamín, keďže metabolizmus glukózy je závislý od tiamínu, zlepšuje endotelovú funkciu a redukuje oxidačný stres. Podľa medzinárodných smerníc patria medzi lieky na liečbu diabetickej neuropatie aj duálne inhibítory (SNRIS - inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu) duloxetín a venlafaxín. Ďalšia možnosť liečby prvej voľby je gabapentín a pregabalín (Hajaš, 2015, s. 41 - 47). Nefarmakologická liečba spočíva v podiatrickej starostlivosti a fyzioterapii, vhodné je plávanie (nie pri otvorených defektoch). Odporúča sa gymnastika nôh, zákaz alkoholu, fajčenia, poprípade zníženie hmotnosti (Minarčíková, 2011, s. 14 - 15).

Hyperbarická oxygenoterapia v liečbe diabetickej neuropatie

Cieľom hyperbarickej oxygenoterapie (HBOT) je zabezpečiť prísun dostatočnej koncentrácie voľných molekúl kyslíka do hypoxického tkaniva. Využívajú sa pritom biofyzikálne vlastnosti kyslíka, ktoré sú zmenené zvýšeným tlakom. Pozitívny účinok HBOT sa pri dýchaní 100% kyslíka prejavuje

na viacerých miestach organizmu. Uplatňujú sa pri tom viaceré efekty pôsobenia HBOT:

- difúziou sa zvyšuje dostupnosť kyslíka v miestach hypoxie,
- podporuje sa neovaskularizácia,
- zlepšuje sa fagocytóza,
- znižuje sa koncentrácia laktátu,
- reaktivujú sa spiace neuróny v periférnych zónach ischemických ložísk (Frišman et al., 2015, s. 101 - 102).

CIELE

Cieľom štúdie bolo:

- porovnať subjektívne príznaky periférnej diabetickej neuropatie pred a po HBOT,
- porovnať subjektívne príznaky zhoršenej funkcie autonómneho periférneho systému pred a po HBOT,
- zistiť prítomnosť faktorov zhoršujúcich priebeh diabetickej neuropatie.

SÚBOR A METÓDY

Vzorku tvorilo 15 participantov (3 ženy a 12 mužov) vo veku 55 – 80 rokov s potvrdenou diabeticou neuropatiou. Všetkým pacientom bol diagnostikovaný diabetes mellitus 2. typu. Priemerná dĺžka liečby diabetu bola 19,6 rokov. 12 pacientov bolo liečených inzulínoterapiou a 3 perorálnymi antidiabetikami.

Všetci participantí absolvovali 20 expozícií v hyperbarickej komore (1 expozícia / pracovný deň, dĺžka 1 expozície 90 minút, pracovný tlak 150kPa).

Metódami zberu údajov boli:

- *Štandardizovaný štruktúrovaný screeningový dotazník „Michigan Neuropathy Screening Instrument“* – Dotazník pozostával z dvoch častí. Prvá časť bola zameraná na zistenie periférnej diabetickej neuropatie. Obsahovala 15 jednoduchých dichotomických otázok typu áno – nie, z toho 13 bodovaných, zameraných na klinické symptómy periférnej diabetickej neuropatie. Viac ako 7 dosiahnutých bodov signalizovalo prítomnosť ochorenia. Druhá časť dotazníka bola zameraná na prítomnosť respektíve neprítomnosť jednotlivých príznakov

zhoršenej funkcie autonómneho nervového systému. Bola tvorená 12 položkami s možnosťou odpovede áno / nie. Pri odpovedi áno pacient zakrúžkoval hodnotu na škále 1 (vôbec) – 2 (trochu) – 3 (stredne) – 4 (dosť) – 5 (veľmi), ktorá vyjadrovala mieru, ako veľmi ho určitý symptóm trápi alebo obťažuje. Každá hodnota zodpovedala 20%, čo znamená, že pri miere obťažovania číslom 5, bolo obťažovanie v hodnote 100%.

- *Rozhovor* – prostredníctvom rozhovoru sme zisťovali životný štýl pacienta. Zameriavali sme sa na pohybovú aktivitu, dodržiavanie diabetickej diéty, fajčenie a príjem alkoholu.
- *Fyzikálne vyšetrenie* - pohľadom sme vyšetrovali stav nôh, chumáčikom vaty citlivosť, monofilamentom tlakovú citlivosť, studenou a teplou vodou vnem tepla a chladu.

Zber údajov sa uskutočnil v Centre pre hyperbarickú oxygenoterapiu Fakulty zdravotníctva Trenčianskej univerzity Alexandra Dubčeka v Trenčíne a vo Fakultnej nemocnici Trenčín v čase od septembra 2016 do februára 2017.

VÝSLEDKY

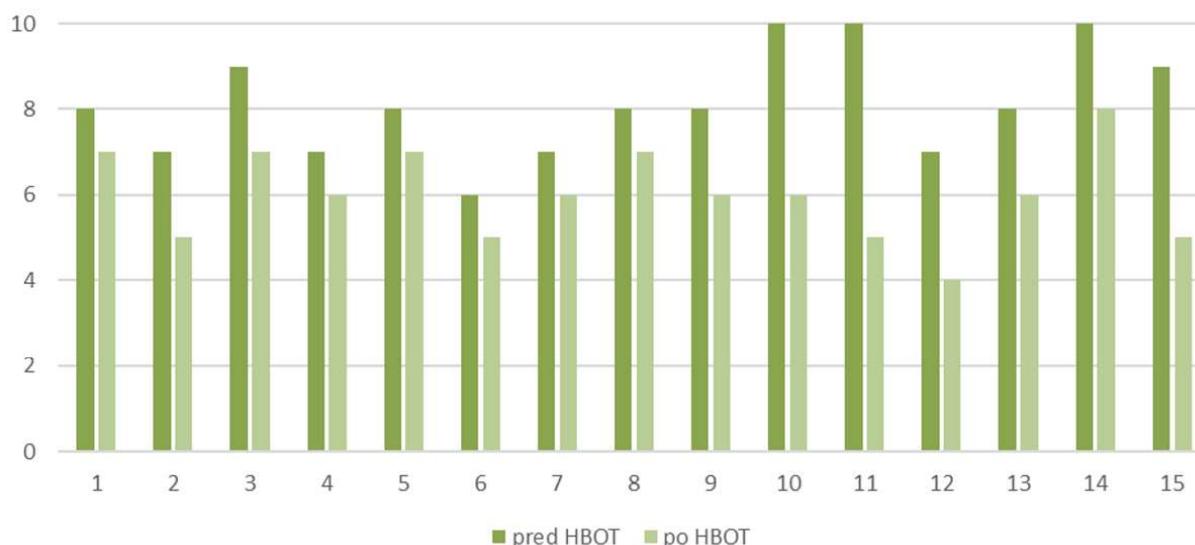
Subjektívne príznaky periférnej neuropatie

Tabuľka 1 prezentuje prítomnosť subjektívnych príznakov neuropatie u sledovaných participantov získaných pomocou dotazníka Michigan Neuropathy Screening Instrument I. Keďže sme chceli porovnať stav pacienta pred a po HBOT, dotazníkom sme posúdili stav pacienta pred liečbou HBOT a po 20 expozíciách v hyperbarickej komore.

Tabuľka 1 Priemerné skóre príznakov periférnej neuropatie podľa Michigan neuropathy screening instrument I.

	Pred HBOT	Po HBOT
Priemerné skóre	8,13	6,27

Hodnoty uvedené v tabuľke 1 prezentujú, že priemerné dosiahnuté skóre vypočítané z výsledkov dotazníka Michigan neuropathy screening instrument I. u všetkých 15 participantov bolo pred liečbou HBOT 8,13 a po liečbe HBOT 6,27 bodov, čo dokazuje pokles obťažujúcich príznakov.



Graf 1 Bodové hodnotenie periférnej neuropatie podľa Michigan neuropathy screening instrument I. pred a po HBOT

Graf 1 ilustruje, že u každého pacienta došlo k redukcii príznakov periférnej neuropatie minimálne o 1 bod, maximálne o 5 bodov.

V tabuľke 2 sú uvedené príznaky, pri ktorých sme pozorovali najväčšiu zmenu. Zistili sme, že pred expozíciou HBOT liečby najčastejšie pacientov trápila zhoršená citlivosť rúk a nôh a pocity pálivej bolesti rúk a nôh - výskyt u 14 (93,38%) participantov. K často sa vyskytujúcim príznakom patrili aj svalové kŕče v nohách a pocity pichania a bodania v nohách - výskyt u 11 (73,37%) participantov. Bolesť nôh počas chôdze udávalo 9 (60,03%) participantov. Po HBOT pocity pálivej bolesti udávalo o 7 (46,69%) participantov menej ako pred HBOT, čo znamená 50% pokles.

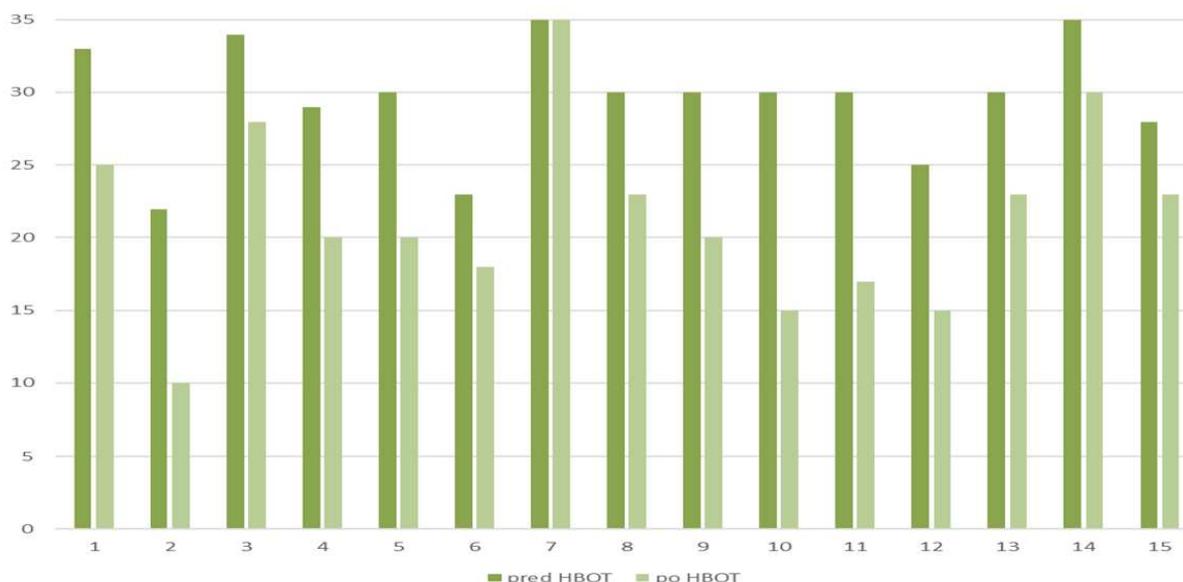
Pocit pichania a bodania v nohách po HBOT uviedlo o 5 participantov menej (6; 40,02%), bolesti nôh počas chôdze uviedlo o 4 participantov menej (5; 33,35%).

Hodnoty všetkých participantov poukazovali na zlepšenú funkciu autonómneho nervového systému. Z údajov v tabuľke 3 vyplýva, že miera obťažovania príznakov klesla po liečbe z 29,63% na 21,53%.

Graf 2 ilustruje, že u 14 participantov z celkovej vzorky N=15 došlo k poklesu intenzity obťažujúcich príznakov vyplývajúcich z autonómnej neuropatie minimálne o 5%, maximálne o 15%.

Tabuľka 2 Porovnanie výskytu príznakov periférnej neuropatie podľa Michigan Neuropathy Screening Instrument I. pred a po HBOT

Otázka	Pred HBOT		Po HBOT	
	N	%	N	%
Zhoršená citlivosť rúk, nôh	14	93,38	12	80,04
Pocit pálivej bolesti rúk, nôh	14	93,38	7	46,69
Svalové kŕče v nohách	11	73,37	8	53,36
Bolesť nôh počas chôdze	9	60,03	5	33,35
Precitlivenosť nôh na dotyk	5	33,35	3	20,01
Pocit pichania, bodania v nohách	11	73,37	6	40,02
Schopnosť určiť miesto bolesti	11	73,37	13	86,71
Schopnosť odlíšiť teplú a studenú vodu	10	66,70	10	66,70
Otvorená rana na nohe	10	66,70	10	66,70
Slabosť počas dňa	2	13,34	3	20,01
Príznaky horšie v noci	6	40,02	4	26,68
Suchá koža, praskliny na nohách	10	66,70	9	60,03



Graf 2 Intenzita obťažujúcich príznakov autonómnej neuropatie pred a po HBOT

Tabuľka 3 Priemerná miera obťažovania príznakmi autonómnej neuropatie pred a po HBOT podľa Michigan neuropathy screening instrument II.

Otázka	Pred HBOT	Po HBOT
Priemerná miera obťažovania	29,63%	21,53%

Tabuľka 4 poukazuje na ovplyvniteľné rizikové faktory, ktoré sa vyskytovali u participantov a mohli ovplyvniť efekt liečby. Fajčenie priznali iba 3 (20,00%) participant, no predpokladáme, že výsledok nezodpovedal realite. Alkohol nepriznal ani jeden participant. Nedostatočný pohyb bol zistený u 8 (53,33%) participantov. Nadváhou trpelo 6 (40,00%) participantov, obezitou 7 (46,67%) a na hypertenziu sa liečilo 8 (53,33%) participantov.

Tabuľka 4 Prítomnosť rizikových faktorov

Rizikové faktory	N	%
Fajčenie	3	20
Alkohol	0	0
Nedostatočný pohyb	8	53
Nadváha	6	40
Obezita	7	47
Hypertenzia	8	53

DISKUSIA A ZÁVER

Z výsledkov môžeme usudzovať, že u každého participanta sa znížil počet príznakov periférnej neuropatie a znížila sa aj miera subjektívnych obťažujúcich príznakov, ktoré poukazovali na zhoršenú

funkciu autonómneho nervového systému už po 20 expozíciách v hyperbarickej komore, a to napriek prítomnosti rizikových faktorov. U participantov vymizli najviac *pocity páľivej bolesti rúk a nôh, pocity pichania a bodania v nohách, svalové kŕče v nohách a bolesť nôh počas chôdze*. Taktiež bola redukovaná intenzita pociťovania príznakov vyplývajúcich z autonómnej neuropatie. Na podobne pozitívny efekt HBOT existuje viacero vedeckých dôkazov. Faglia et al.(1996) realizovali štúdiu u 68 pacientov s diabetickou neuropatiou. Do skupiny pacientov liečených HBOT bolo zaradených 35 pacientov, v kontrolnej skupine bolo 33 pacientov. HBOT skupina mala výrazne nižšie riziko vysokej amputácie: 8,6 vs. 33,3%, $p=0,016$. Ďalším významným dôkazom podporujúcim pozitívny efekt HBOT je štúdia od Abidia (2003), do ktorej bolo zaradených 16 pacientov. V HBOT skupine bolo zaradených 8 pacientov a rovnaký počet bol aj v kontrolnej skupine. Došlo k štatisticky významnému kompletnému zlepšeniu zdravotného stavu, zahojeniu defektov, ktoré trvalo i po roku s porovnaním s kontrolnou skupinou (5/8 vs. 1/8, $p=0,026$). Zároveň boli zaznamenané zmenšenia ulcerácií a dokázaná značná úspora nákladov na liečbu pacientov. Löndahl et al. (2010) publikoval štúdiu, ktorá preukazovala štatisticky významne väčšiu šancu na kompletné vyliečenie diabetickej neuropatie, pokiaľ pacient absolvoval liečbu HBOT. Zlepšenie zdravotného stavu bolo dosiahnuté u 25 zo 48 pacientov. U pacientov, ktorí absolvovali viac

ako 35 expozícií sa šanca zvýšila ešte viac (Stryja et al., 2011, s.100). Isguzar et al. (2001, s. 1 – 6) skúmal vplyv HBOT u 20 pacientov s diagnostikovanou diabetickou autonómnou neuropatiou, priemerný vek pacientov bol $61,7 \pm 8,2$ rokov, priemerná doba trvania diabetu bola $13,8 \pm 7,9$ rokov. Každý pacient bol stabilizovaný z hľadiska hladiny glykémie po dobu 3 mesiacov pred štúdiou. Pacienti podstúpili 20 expozícií, 120 minút za deň. Pozitívny efekt potvrdilo vyšetrenie EMG. Rozhodujúci bol rozdiel aj v testoch autonómnej neuropatie po HBOT. Löndahl (2011, s. 457 – 459) zaradil do štúdie zameranej na zisťovanie efektu HBOT 36 pacientov s diabetickou neuropatiou. Metódami boli transkutánna oxymetria na stanovenie transkutánneho parciálneho tlaku kyslíka a ABI index (členkovo - ramenný index). Výsledky dokázali priaznivý vplyv tejto podpornej liečby a Löndahl navrhoval hyperbaroxiu ako prídavný liečebný postup u diabetických pacientov.

U pacientov s diabetickou neuropatiou bola v roku 2014 v Taiwane skúmaná kvalita života po absolvovaní hyperbaroxie. Liečba bola vykonaná v hyperbarickej komore, 120 minút denne, 5 dní v týždni počas 4 po sebe idúcich týždňov. Chen Yu Chen v štúdií potvrdil pozitívny efekt a účinky HBOT u diabetikov (Chen Yu Chen, 2014).

V mnohých štúdiách boli hodnotené aj náklady na liečbu a následnú starostlivosť. V kanadskej štúdií Chuck et al. (2008) boli hodnotené náklady na liečbu v 12 ročnom období u pacientov liečených HBOT a neliečených pacientov. Úspora nákladov u pacientov s HBOT dosahovala takmer 10 000 kanadských dolárov (Stryja et al., 2011, s.100).

Diabetická neuropatia ako komplikácia ochorenia diabetes mellitus predstavuje závažný problém s neustále sa zvyšujúcou prevalenciou. Práve tento fakt spoločnosť núti hľadať nové metódy liečby. Prieskum odhalil redukciiu príznakov diabetической neuropatie po absolvovaní HBOT. Môžeme konštatovať, že HBOT je účinná, podporná terapia u pacientov s diabetickou neuropatiou. Redukuje príznaky periférnej neuropatie, ale aj príznaky, ktoré poukazujú na zhoršenú funkciu autonómneho nervového systému.

Pod'akovanie

Tento príspevok vyšiel s podporou projektu „Dobudovanie technickej infraštruktúry pre rozvoj vedy a výskumu na Trenčianskej univerzite Alexandra Dubčeka prostredníctvom hyperbarickej oxygenoterapie“ ITMS

kód 26210120019 Operačného programu Výskum a vývoj.

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

- ABIDIA, A. et al., 2003. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 25 (6): 513-518.
- CIBULČÍK, F., 2009. Symptomatická liečba diabetической neuropatie. *Súč Klin Pr.*, ISSN 1804-9427, 2009; 1: 21-24.
- CHEN-YU, CH. 2014 *Hyperbaric Oxygen Therapy in Diabetics With Chronic Foot Ulcers and Improvement of Quality of Life* [online]. 2014. [cit 2017-12-01]. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02328508>
- ČERNÝ, R. 2012. Novinky v liečbě neuropatické bolesti. *Interní medicína pro praxi*. ISSN: 1803-5256, 2012; 14 (1): 32.
- FAGLIA, E. et al, 1996. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care*. 1996; 19 (12): 1338-1343.
- FRIŠMAN, E. et al. 2015 Hyperbarická oxygenoterapia. *Slovenský lekár*. ISSN:1335-0234, 2015; 5: 100-102.
- GROFIK, M. et al. 2015. Skrining diabetической neuropatie v ambulantnej praxi. *Súčasná klinická prax*. ISSN: 1804-9427, 2015; 1: 43-48.
- HAJAŠ, G. 2015. Diabetická neuropatia – súčasné možnosti liečby. *Súčasná klinická prax*. ISSN: 1804-9427, 2015; 2: 41-48.
- ISGUZAR, M. et al. 2001 The Efficacy of Hyperbaric Oxygenotherapy for the Treatment of Diabetic Autonomn Neuropathy. *The Internet Journal of Neurology*. 2001; 1 (2): 1-6.
- KOPAL, T. - KOPALOVÁ, I. 2011. Diagnostika a liečba syndrómu diabetической nohy. *Dermatológia pre prax*. ISSN: 1339-4207, 2011; 5 (1): 16-21.
- KOZÁROVÁ, M. et al. 2013. Možnosti diagnostiky a liečby diabetической autonómnej neuropatie. *Neurologia pro praxi*. ISSN: 1803-5280, 2013; 14 (2): 96.
- LÖNDAHL, M. et al. 2011. Hyperbaric Oxygenotherapy Facilitate Shealing of Chronic Foot Ulcers in Patiens with Diabetes. *Journal of Wound Care*. ISSN: 1432-0428, 2011; 15 (10): 457-459.

- MINARČÍKOVÁ, I. 2011. Diabetická neuropatie. *Farmi New*. ISSN:1214-5017, 2011; 2: 14.
- MOKÁŇ, M. - GALAJDA, P. 2012. Diabetická neuropatia. *Via Dia: Chronické komplikácie cukrovky*. ISSN:978-80-89171-89-7, 2012; 4-8.
- OLŠOVSKÝ, J. 2015. Diabetická neuropatie. *Vnitřní lékařství*. ISSN: 1801-7592, 2015; 61 (6): 582-586.
- RYBKA, J. 2007. *Diabetes mellitus- komplikace a pridružená onemocnění*. Praha: Grada Publishing, a. s, 2007. 317 s. ISBN: 978-80-247-1671-8
- STRYJA, J. et al. 2011. *Repetitorium hojení ran 2*. Semily: Nakladatelství Geum, 2011. 400 s., ISBN: 978-80-86256-79-5