

Beneficios terapéuticos de la oxigenoterapia hiperbárica en la nefropatía diabética: Evidencia clínica y perspectivas

Therapeutic benefits of hyperbaric oxygen therapy in diabetic nephropathy: Clinical evidence and perspectives

Mitzi N.E. Gomez-Solis¹, Julio C. Ramírez-Nava², Omar I. Salas-Nolasco³, Bianca S. Romero-Martínez⁴, Edgar Flores-Soto^{4,*}

1. Escuela de Posgrado en Sanidad Naval, Universidad Naval, Secretaría de Marina de México, 04800 Veracruz, México.
2. Centro médico naval, Especialista en Medicina Subacuática e Hiperbárica, 04470 CDMX, México.
3. Hospital Naval de Especialidades de Veracruz, Especialista en Nefrología, 91700 Veracruz, México.
4. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 CDMX, México.

*Autor de correspondencia: Dr. Edgar Flores-Soto. Universidad Nacional Autónoma de México.

Av. Universidad 3004, Copilco Universidad, Coyoacán. C. P. 04510 Ciudad de México, CDMX.

Tel (55)56232279. Correo electrónico: edgarfloressoto@yahoo.com.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v13.n3.006>

Recibido 25 de agosto 2023, aceptado 23 de agosto 2023

RESUMEN

Objetivo: La nefropatía diabética (ND) representa una complicación grave de la diabetes mellitus (DM), caracterizada por la progresiva pérdida de la función renal. En los últimos años, la terapia de oxígeno hiperbárica (HBO2) ha emergido como una opción terapéutica innovadora para abordar esta compleja afección. Este artículo evalúa y analiza los efectos de la HBO2 sobre los marcadores claves de la ND, destacando sus implicaciones clínicas y perspectivas futuras. **Material y Métodos:** El estudio incluyó a pacientes en estadios 3 y 4 de ND y consistió en la administración de 20 sesiones de HBO2 a 2.3 ATA en una cámara hiperbárica. Se llevaron a cabo mediciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c), tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) y la relación albúmina/creatinina y se estratificaron los estadios clínicos antes y después del tratamiento con HBO2. **Resultados:** Antes de iniciar el tratamiento con HBO2, los pacientes presentaron valores iniciales de HbA1c, eGFR, creatinina y albuminuria sérica, y el índice de albuminuria/creatinina en orina de $8.12 \pm 0.29\%$, 38.68 ± 1.79 ml/min/1.73 m², 1.85 ± 0.09 mg/dL, 131.47 ± 11.78 mg/l, y 78.74 ± 8.17 mg/g, respectivamente. Posteriormente al tratamiento, los valores fueron de $7.2 \pm 0.25\%$, 53.16 ± 2.58 ml/min/ 1.73 m², 1.47 ± 0.07 mg/dL, 117.56 ± 11.35 mg/l y 82.12 ± 8.52 mg/g, respectivamente. **Conclusiones:** La HBO2 emerge como una terapia adyuvante prometedora para la ND, con efectos positivos demostrados en marcadores clave y un potencial para mejorar la atención de los pacientes brindando esperanzas y enfoques en el tratamiento.

Palabras claves: Nefropatía diabética, hemoglobina glicosilada, tasa de filtrado glomerular, terapia de oxigenoterapia hiperbárica.

Summary

Objective: Diabetic nephropathy (DN) represents a serious complication of diabetes mellitus (DM), characterized by the progressive loss of kidney function. In recent years, hyperbaric oxygen therapy (HBO2) has emerged as an innovative therapeutic option to address this complex condition. This article evaluates and analyzes the effects of HBO2 on key markers of ND, highlighting its clinical implications and future perspectives. **Material and Methods:** The study included patients in stages 3 and 4 of ND and consisted of the administration of 20 sessions of HBO2 at 2.3 ATA in a hyperbaric chamber. Measurement of glycosylated hemoglobin (HbA1c) estimated, glomerular filtration rate (eGFR) and albumin/creatinine ratio were carried out and clinical stages were stratified before and after treatment with HBO2. **Results:** Before starting treatment with HBO2, patients presented initial values of HbA1c, eGFR, serum creatinine and albuminuria, and the urine albuminuria/creatinine index of $8.12 \pm 0.29\%$, 38.68 ± 1.79 ml/min/1.73 m², 1.85 ± 0.09 mg/dL, 131.47 ± 11.78 mg/l, y 78.74 ± 8.17 mg/g, respectively. After treatment, the values were $7.2 \pm 0.25\%$, 53.16 ± 2.58 ml/min/ 1.73 m², 1.47 ± 0.07 mg/dL, 117.56 ± 11.35 mg/l y 82.12 ± 8.52 mg/g, respectively. **Conclusions:** HBO2 is emerging as a promising adjuvant therapy for ND, with demonstrated positive effects on key markers and the potential to improve patient care by providing new hope and approaches in treatment.

Key words: Diabetic nephropathy, glycosylated hemoglobin, glomerular filtration rate, hyperbaric oxygen therapy

INTRODUCCION

La nefropatía diabética (ND) representa una complicación crónica de la diabetes mellitus (DM) originada por la falta de control de los niveles de glucosa en sangre. Esta afección se

caracteriza por la presencia de albuminuria, hipertensión y una gradual disminución de la función renal¹. En los últimos años, la DM ha experimentado un notable aumento en su prevalencia, afectando a aproximadamente 537 millones de adultos entre las edades de 20 y 79 años en

2021. Se proyecta que estas cifras continúen en aumento y alcancen los 783 millones para el año 2045. Además, en 2021, la DM fue responsable de 6.7 millones de defunciones, lo que la convierte, junto con la enfermedad renal crónica (ERC), en la quinta causa de mortalidad a nivel mundial en 2019².

Los procesos patológicos que subyacen en el desarrollo de la ND son resultado de las alteraciones metabólicas y la lesión mecánica renal asociadas a la DM. La exposición a niveles elevados de glucosa conduce a la activación de diversas vías metabólicas, como la vía del poliol, hexosamina, myo-inositol, entre otras, lo que da lugar a la acumulación de productos secundarios del metabolismo, como los productos de glicación avanzada y especies reactivas de oxígeno. Estos procesos activan factores de transcripción y citosinas pro-inflamatorias que perturban procesos fisiológicos como la hiperfiltración, el crecimiento celular anómala, la apoptosis, la pérdida de néfrina, la proteinuria, la hiperpermeabilidad, la angiogénesis, entre otros. Además, inducen cambios hemodinámicos, como la sobre activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que generan daños subsiguientes en el tejido glomerular, tubulointersticial y vascular^{1,3}.

El manejo de la nefropatía diabética (ND) se enfoca principalmente en la prevención de su desarrollo, la preservación de la función renal y

la desaceleración de su progresión una vez que se manifiesta. Estos objetivos se logran a través de la corrección de la hiperglucemia, la hipertensión, la dislipidemia y la implementación de cambios en el estilo de vida³. El enfoque en el manejo del paciente dependerá de la clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC) ya que la ND tiende a ser asintomática. Siguiendo la clasificación de la Iniciativa de la Enfermedad Renal Crónica Global (KDIGO) de 2012, se dividen a los pacientes en cinco categorías según su tasa de filtración glomerular y en tres categorías según el grado de albuminuria. Estos dos parámetros permiten una estratificación efectiva de los pacientes y facilitan el pronóstico de la enfermedad⁴.

Cuando se establecen metas de tratamiento, especialmente en lo que respecta a los niveles de glucemia, es fundamental llevar a cabo una evaluación personalizada del paciente. Esto incluye considerar factores como los niveles de HbA1c, la gravedad de la ERC, la presencia de complicaciones macrovasculares, comorbilidades, esperanza de vida, riesgo de hipoglucemia y otros aspectos relevantes⁴.

Recientemente, ha suscitado interés la aplicación de la terapia de oxígeno hiperbárico (HBO2) en el tratamiento de la DM y sus complicaciones, como la úlcera de pie diabético, al promover la reparación tisular^{5,6}. Además, la implementación de HBO2 en conjunto a otras te-

rapias farmacológicas han presentado sinergismo e incrementan su eficacia^{5,7}. Esta terapia implica la administración de oxígeno al 100% a presiones atmosféricas superiores a 1, lo que resulta en un aumento de la oxigenación de los tejidos, incluso en aquellos con compromiso de oxigenación debido a procesos inflamatorios o disfunción vascular⁵. Se ha sugerido que los efectos antiinflamatorios y citoproliferativos de la HBO2 podrían mitigar los procesos perjudiciales asociados a la nefropatía diabética y promover la recuperación del daño tisular renal⁵.

Material y métodos

Un total de 40 pacientes con diagnóstico ND en estadio 3 o 4 establecido por KDIGO. (23 hombres y 17 mujeres; edad promedio, 57.3 ± 1.44 años), que habían recibido atención médica en el área de Nefrología del Hospital Naval de Especialidades (Veracruz, México) entre marzo de 2020 y septiembre de 2020, fueron remitidos al Servicio de Medicina Hiperbárica para determinar la eficacia del uso de HBO2 para ayudar a mejorar la función renal. Los pacientes fueron diagnosticados mediante una evaluación clínica previa a la intervención, incluyendo sonometría, análisis de sangre y orina. A todos los pacientes se les administró un tratamiento farmacológico estandarizado. Los pacientes con comorbilidades recibieron su tratamiento previamente establecido. El presente estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Bioética del Hospital Na-

val de Especialidades de Veracruz con la aprobación no. 645/2022 y se realizó de acuerdo con los principios descritos en la Declaración de Helsinki. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito antes del estudio.

Los beneficiarios de los servicios de salud del Hospital de Especialidades Naval son miembros activos, retirados del servicio naval y derechohabientes. Los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados con ND, independientemente de su sexo o edad. Además, algunos de los pacientes tenían hipertensión y eran fumadores. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: i) Negativa a participar y/o negativa a firmar un consentimiento informado para recibir HBO2; ii) pacientes diagnosticados con retinopatía diabética proliferativa (RDP); iii) pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca congestiva; iv) claustrofobia; v) pacientes diagnosticados con síndrome de apnea obstructiva del sueño; vi) pacientes con padecimientos del oído interno; vii) pacientes con amputación previa de una extremidad; viii) neumotórax. Los pacientes fueron excluidos del estudio si decidían abandonar o interrumpir el tratamiento.

El tratamiento comprendió 20 sesiones de HBO2 (cinco sesiones/semana, de lunes a viernes), respirando 60 minutos de oxígeno al 100% a 2,3 ATA. Se seleccionaron un total de 20 sesiones y 2.3 en base a resultados previos

de HBO₂, de 2.5 ATA⁶. Antes de la primera sesión, así como al final del tratamiento con HBO₂, se evaluaron los siguientes parámetros bioquímicos, que incluían biometría hemática, hemoglobina glicosilada, creatinina y albuminuria sérica, y muestra de orina al azar, los cuales fueron determinados en el Laboratorio Estatal de la Secretaría de Salud de Veracruz, México. Los métodos para los marcadores fueron: HbA1c (%), eFGR (ml/min/m²), creatinina sérica (mg/dL), albuminuria sérica (mg/g) e índice de albuminuria/creatinina en orina (mg/g). Se tomaron de referencia los siguientes valores normales: HbA1c (4.3 - 6 %), eFGR (Mayor o igual a 90 normal, 60-89 disminución leve, 45-69 disminución leve a moderada, 30-44 disminución moderada a grave, 15-29 disminución severa), creatinina sérica (0.55- 1.02 mg/dL), albuminuria sérica (menos 30 mg) e índice albuminuria/creatinina en orina (Hombres adultos menos de 17 mg/g y mujeres adultas menos de 25 mg/g).

Se llevaron a cabo los análisis estadísticos utilizando el software GraphPad Prism® versión 9.0 (GraphPad Software, Inc.). Para evaluar las diferencias antes y después del tratamiento con HBO₂ (20 sesiones), se empleó la prueba de t de Student pareada. Los resultados se expresan como la media ± error estándar de la media. Se consideró que existía una diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de $P < 0,05$.

Resultados

1. Perfil de los pacientes con nefropatía diabética en el estudio.

Un total de 60 participantes fueron evaluados por los servicios de nefrología y medicina hiperbárica durante el período de estudio, de los cuales se incluyeron 40 pacientes (66.66%) que cumplían con los criterios de selección.

De los pacientes que completaron el seguimiento, 17 (42.5%) eran mujeres y 23 (57.5%) hombres, con una edad promedio de 57.3 ± 1.44 años, dentro de un rango de 40 a 80 años y un índice de masa corporal (IMC) promedio de 28.16 ± 0.68 . De estos pacientes, 16 tenían un diagnóstico previo de hipertensión. Aquellos con hipertensión recibieron tratamiento como parte de su atención renal, con 8 (19.5%) pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), 8 (20%) con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) y 20 (50%) con inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), como se detalla en cuadro 1.

2. Medición de hemoglobina glicosilada y tasa de filtrado glomerular en pacientes con nefropatía diabética antes y después del tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica.

Al inicio del estudio, los pacientes con nefropatía diabética presentaron niveles iniciales de HbA1c y eFGR con un promedio de 8.15 ± 0.29

% y 38.68 ± 1.79 ml/min/1.73 m², respectivamente. Tras recibir el tratamiento con HBO₂, se procedió a una nueva medición de la HbA1c y de eFGR que arrojó valores de 7.22 ± 0.25 % (** p<0.01) y 53.16 ± 2.58 ml/min/ 1.73 m² (**p<0.01), como se ilustra en las figuras 1A y 1B. Estos resultados muestran una importante recuperación en los niveles de HbA1c y eFGR como respuesta al tratamiento con HBO₂ en pacientes con nefropatía diabética, subrayando el impacto positivo de esta terapia en el control metabólico de la glucemia y la función renal.

Cuadro 1. Datos sociodemográficos de los pacientes con Nefropatía Diabética. IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARAll: antagonistas de los receptores de angiotensina II y SGLT2: inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2.

Variables		Recuento	% del N de columna	
Sexo	F	17	42.5%	
	M	23	57.5%	
Diabetes Mellitus 2	SI	41	100.0%	
Hipertensión arterial sistémica	NO	24	60.0%	
	SI	16	40.0%	
	Estadio I	3 ^a	13	32.5%
		3 ^b	17	42.5%
	4	10	25 %	
Estadio F	1	2	5 %	
	2	11	27.5%	
	3 ^a	10	25 %	
	3 ^b	13	32.5 %	
	4	4	10 %	
Tabaquismo	NO	40	100.0%	
Amputación mayor	NO	40	100.0%	
IECAs	NO	33	80.5%	
	SI	7	19.5%	
ARA2	NO	32	78.0%	
	SI	8	22.0%	
SGLP2	NO	20	50 %	
	SI	20	50 %	

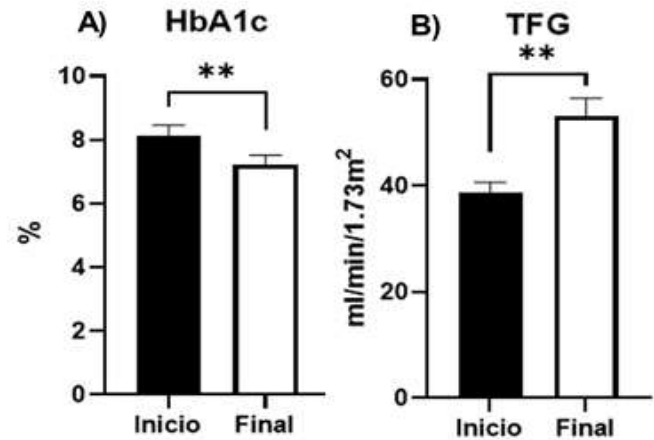


Figura 1. Medición de la A) Hemoglobina glicosilada (%) y la B) tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73 m²) en los pacientes con nefropatía diabética antes y posterior al tratamiento con oxígeno hiperbárico. n= 40 (** p 0.01). HbA1c: hemoglobina glicosilada, eFGR: tasa de filtración glomerular estimada.

3. Medición de creatinina y albuminuria sérica e índice albuminuria/creatinina en orina al azar en pacientes con nefropatía diabética antes y después del tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica.

Los pacientes presentaron niveles iniciales de creatinina, albuminuria e índice de albuminuria (albuminuria/creatinina en orina), los valores fueron de 1.85 ± 0.09 mg/dL, 131.47 ± 11.78 mg/l, y 78.74 ± 8.17 mg/g, en ese orden. Tras recibir el tratamiento con HBO₂, se observó una notable disminución en los niveles de creatinina sérica y albuminuria, registrando valores de 1.47 ± 0.07 mg/dL (** p<0.01), 117.5 ± 11.35 mg/l (++p<0.01). Por otro lado, el índice de albuminuria mostro un de 82.12 ± 8.52 mg/g, no se observaron diferencias significativas, ilustrados en las figuras 2A, 2B y 2C respectivamente.

En líneas generales, se observó una notable mejoría, particularmente en pacientes en estadios avanzados, como el estadio 4. Al inicio, había 10 pacientes en esta categoría, pero al concluir el tratamiento, solo cuatro de ellos se mantuvieron en ese estadio, lo que implicó una reducción del 25% al 10%. Además, se observaron mejoras significativas en el estadio 3a. Inicialmente, había 13 pacientes en esta condición, pero al término del tratamiento, solo tres

de ellos permanecieron en el mismo estadio, disminuyendo del 32.5% al 7.5%. En cuanto a las transiciones al estadio 3b, estas se redujeron de 17 pacientes a 7, lo que representó una disminución del 42.5% al 17.5%, según se detalla en el cuadro 2. Estos cambios destacan el efecto innegable de esta terapia en la función renal y el control de marcadores clave de la enfermedad renal diabética.

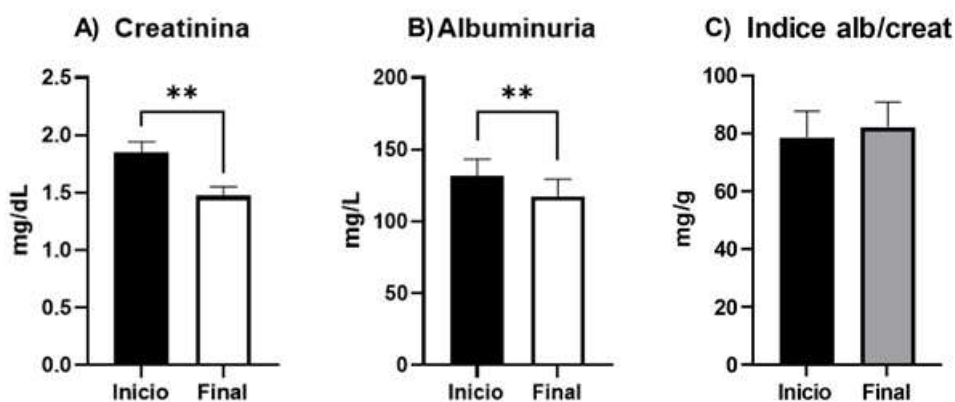


Figura 2. Medición de la A) creatinina sérica (mg/dL), B) albumina sérica (mg/L) y el C) índice de albuminuria/creatinina (mg/g) en los pacientes con nefropatía diabética antes y posterior al tratamiento con oxígeno hiperbárico. n= 40 (** p 0.01)

Cuadro 2. Comparaciones detalladas de los estadios según la clasificación de KDIGO de los pacientes antes y después del tratamiento con oxígeno hiperbárico, n= 40. KDIGO: Iniciativa de la Enfermedad Renal Crónica Global.

		Estadio Final									
		1		2		3a		3b		4	
		Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
Estadio Inicial	3a	2	100.0%	8	72.7%	3	30.0%	0	0.0%	0	0.0%
	3b	0	0.0%	3	27.3%	7	70.0%	7	53.8%	0	0.0%
	4	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	6	46.2%	4	100.0%

Discusión

Nuestros resultados revelaron mejoras significativas en varios marcadores clave de la ND en pacientes sometidos a HBO2. Los cuales inclu-

yen la HbA1c, eFGR la creatinina sérica y la albuminuria. La disminución en los niveles de HbA1c y eFGR después del tratamiento con

HBO2 es especialmente destacable, ya que refleja un mejor control glucémico y función renal en estos pacientes.

Efectos sobre los niveles glucémicos

Los niveles de HbA1c es un parámetro establecido como un factor de riesgo de la ND y un parámetro predictivo para la evolución de la patología⁸, por lo cual un adecuado control glucémico puede mitigar el daño renal ocasionado por la hiperglicemia. Existe evidencia de que la HBO2 puede ejercer una reducción en los niveles de HbA1c en combinación con terapia farmacológica de manera más eficaz que en pacientes sin intervención de HBO2^{9,10}. Aunque el beneficio de la terapia con HBO2, sobre todo en el control glicémico, parece requerir de una intervención crónica¹¹, ya que no se observó ninguna reducción en la terapia aguda con solo 1 sesión¹². De manera similar, Cardenas y cols⁶ no observo diferencias significativas en los niveles de HbA1c e índice albuminuria/creatinina entre el grupo control y el grupo con HBO2, aunque si hubo una tendencia a la disminución, lo cual puede ser debido a la muestra pequeña de pacientes⁶. La disminución observada en los niveles de HbA1c con HBO2 sugiere que esta terapia puede tanto abordar las consecuencias de la nefropatía diabética como contribuir en la prevención y detener la progresión de la enfermedad.

Efectos de la HBO2 sobre la tasa de filtración glomerular

La eGFR es de los principales marcadores utilizados para valorar la función renal, y la disminución de la eGFR es una indicación de la progresión en la ND. En un estudio realizado en ratones con DM2 sometidos a un régimen de HBO2 durante 20 semanas demostraron una mejoría significativa en los marcadores de función renal, incluyendo el índice de albuminuria/creatinina, albumina total en orina y de depuración de creatinina¹³. Se ha observado en modelos de lesión renal post-isquémica aguda en ratas que el pre-condicionamiento o terapia post-lesión con HBO2 mejora la tasa de filtrado glomerular en comparación con aquellos no sometidos a la terapia^{14,15}. También ha mostrado una mejoría significativa en la eGFR la terapia de HBO2 en modelos animales de sepsis¹⁶. El impacto positivo de la HBO2 sobre la eGFR sugiere un efecto renoprotector, que potencialmente retrase o detenga la disminución de la función renal en los pacientes con ND. Esta mejora en la eGFR puede traducirse en la reducción del riesgo a desarrollar ERC o en la necesidad a futuro de diálisis o trasplante renal.

Mecanismos de los efectos benéficos de la HBO2

Se han descrito múltiples mecanismos de acción de la terapia con HBO2, que han beneficiado a múltiples patologías, de las cuales ac-

tualmente existe indicación oficial para 14 enfermedades, incluyendo intoxicación por monóxido de carbono, embolias aéreas y gaseosas, úlceras del pie diabético, lesiones tisulares por radiación y otras heridas crónicas⁵. La HBO2 se basa en aumentar los niveles de oxígeno en los tejidos al saturar completamente la hemoglobina y mediante el aumento de la presión parcial del oxígeno disuelto en el plasma⁵. Esto permite la difusión del oxígeno a los tejidos comprometidos por estados de inflamación aguda y en patologías de disfunción microvasculares. Entre algunos de los efectos destacados de la HBO2 que podrían mitigar procesos patológicos de la ND se reporta una mejora de la oxigenación de los tejidos, también reduce el estrés oxidativo, la producción renal de lactato, producción de antioxidantes y modula las respuestas inflamatorias^{5,11}. Destacan entre los mecanismos antiinflamatorios la supresión de la expresión de NF- κ B y de la reducción de los niveles de TNF α , IL-6 y de IL-1B⁵. Estos mecanismos pueden contribuir colectivamente a mejorar el control glucémico y la preservación de la función renal. Además, HBO2 puede estimular la angiogénesis y promover la microcirculación en el tejido renal, ayudando en la reparación y regeneración de los riñones.

Cárdenas y cols. evaluaron el efecto de la HBO2 sobre parámetros de función renal en pacientes con ND, en donde se observó una mejoría en la eGFR, índice albuminuria/creatinina, así como la estratificación de los pacientes con

intervención de HBO2 en comparación con los controles⁶. Como limitante este estudio cuenta con una muestra de pacientes pequeña y se requieren de más estudios para corroborar los efectos de la HBO2 sobre la ND. Además, se ha observado que HBO2 mejora marcadores de daño renal, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial en pacientes con úlceras de pie diabético, lo cual puede traducirse a un beneficio en patogénesis de ND⁶. No obstante, es crucial destacar que, aunque los resultados son alentadores, es necesario abordar ciertas limitaciones de nuestro estudio. La muestra de pacientes fue relativamente pequeña y no se realizaron controles, se requieren investigaciones adicionales con cohortes más extensas para corroborar estos hallazgos. Además, se necesita una mayor comprensión de los mecanismos exactos mediante los cuales la HBO2 ejerce sus efectos benéficos en la ND.

Conclusión

Nuestros hallazgos respaldan la noción de que la HBO2 podría representar una opción terapéutica valiosa en el manejo de la ND. Sin embargo, se necesita una investigación adicional, ensayos clínicos incluidos a gran escala y estudios a largo plazo, para validar estos resultados y determinar las pautas óptimas de tratamiento con HBO2. Este tratamiento no farmacológico ofrece una perspectiva prometedora en el

campo de la ND y podría brindar nuevas expectativas a los pacientes que enfrentan esta complicación crónica de la diabetes mellitus.

Referencias

1. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(6):884-95.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Brussels 10th Ed.* Belgium: 2021. [Available from]: <https://www.diabetesatlas.org>.
3. Kanwar YS, Sun L, Xie P, Liu F-Y, Chen S. A Glimpse of Various Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *Annu Rev Pathol.* 2011;6(1):395-423.
4. De Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4):S1-S115.
5. Harrison LE, Giardina C, Hightower LE, Anderson C, Perdrizet GA. Might hyperbaric oxygen therapy (HBOT) reduce renal injury in diabetic people with diabetes mellitus? From preclinical models to human metabolomics. *Cell Stress and Chap.* 2018;23(6):1143-52.
6. Cárdenas-Ureña KG, Ramírez-Nava JC, Márquez-Celedonio FG, Salas-Nolasco OI, Villegas-Domínguez JE, Crespo-Cortés CN. Clinical efficacy of adjuvant therapy with hyperbaric oxygen in diabetic nephropathy. *Undersea Hyperb Med.* 2020;47(3):415–22.
7. Thom SR. Hyperbaric Oxygen: Its Mechanisms and Efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:131S-41S.
8. Jiang W, Wang J, Shen X, Lu W, Wang Y, Li W, et al. Establishment and Validation of a Risk Prediction Model for Early Diabetic Kidney Disease Based on a Systematic Review and Meta-Analysis of 20 Cohorts. *Diabetes Cr.* 2020;43(4):925–33.
9. Irawan H, Semadi IN, Widiana IGR. A Pilot Study of Short-Duration Hyperbaric Oxygen Therapy to Improve HbA1c, Leukocyte, and Serum Creatinine in Patients with Diabetic Foot Ulcer Wagner 3-4. *Sci Wrld J.* 2018;2018:1-6.
10. Estrada EJ, Decima JL, Bortman G, Roberti J, Romero EB, Samaja G, et al. Combination treatment of autologous bone marrow stem cell transplantation and hyperbaric oxygen therapy for type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Cell Transplant.* 2019;28(12):1632-40.
11. Nørlinger TS, Nielsen PM, Qi H, Mikkelsen E, Hansen K, Schmidt NH, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces renal lactate production. *Physiol Rep.* 2017;5(6):e13217.
12. Gün RD, Gümüş T, Kardaş ASY, Kardaş G. Acute effect of hyperbaric oxygen therapy on macular and choroidal thickness in patients with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers: Optical coherence tomography based study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;39:102926.
13. Verma R, Chopra A, Giardina C, Sabbisetti V, Smyth JA, Hightower LE, et al. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) suppresses biomar-

- kers of cell stress and kidney injury in diabetic mice. *Cell Stress and Chap.* 2015;20(3):495-505.
14. Nesovic Ostojic J, Ivanov M, Mihailovic-Stanojevic N, Karanovic D, Kovacevic S, Brkic P, et al. Hyperbaric Oxygen Preconditioning Upregulates Heme OxyGenase-1 and Anti-Apoptotic Bcl-2 Protein Expression in Spontaneously Hypertensive Rats with Induced Postischemic Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1382.
15. Rubinstein I, Abassi Z, Milman F, Ovcharenko E, Coleman R, Winaver J, et al. Hyperbaric oxygen treatment improves GFR in rats with ischaemia/reperfusion renal injury: a possible role for the antioxidant/oxidant balance in the ischaemic kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2): 428–36.
16. Edremitlioğlu M, Kiliç D, Öter Ş, Kisa Ü, Korkmaz A, Coşkun Ö, et al. The Effect of Hyperbaric Oxygen Treatment on the Renal Functions in Septic Rats: Relation to Oxidative Damage. *Surg Tdy.* 2005;35(8):653-61.