

*Prethodno saopštenje*

## **Efekti primjene hiperbarične oksigenoterapije na koncentraciju glukoze, triglicerida i holesterola u serumu oboljelih od tipa 2 dijabetes melitusa**

Dragana Puhalo Sladoje<sup>1,2</sup>, Siniša Ristić<sup>1,2</sup>, Veljko Marić<sup>1,2</sup>, Radmil Marić<sup>1,2</sup>, Snežana Mališ<sup>1,2</sup>, Dragana Pavlović<sup>1,2</sup>, Slavica Ristić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetna bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

### **Kratak sadržaj**

**Uvod.** Dosadašnja istraživanja ukazuju da hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) može da ispoljava povoljne efekte na parametre glikoregulacije i inflamacije. Cilj ovog istraživanja je da se utvrdi da li primjena hiperbarične oksigenoterapije utiče na koncentraciju glukoze, triglicerida i holesterola u serumu oboljelih od tipa 2 dijabetes melitusa (DM tip 2).

**Metode.** U studiju je uključen 41 bolesnik sa DM tip 2. Svi su podvrgnuti HBOT 100% kiseonikom pod povišenim pritiskom u trajanju od sat vremena, po pet dana nedjeljno, tokom dvije nedjelje. Pacijentima su određivane koncentracije glukoze, holesterola (ukupnog, HDL i LDL) i triglicerida u serumu, natašte, prije prvog tretmana HBOT i nakon desetog tretmana HBOT.

**Rezultati.** Poslije dvije nedjelje primjene HBOT kod bolesnika sa DM tip 2 zabilježeno je smanjenje glikemije (9,7 vs. 8,0 mmol/l;  $p = 0,022$ ) i koncentracije LDL holesterola (4,99 vs. 4,4 mmol/l;  $p = 0,013$ ) kao i ukupnog holesterola (6,62 vs. 6,06 mmol/l;  $p = 0,015$ ) u serumu. HBOT nije dovela do značajnih promjena koncentracije HDL holesterola (1,22 vs. 1,38 mmol/l;  $p = 0,66$ ) i triglicerida (1,76 vs. 1,58 mmol/l,  $p = 0,089$ ) u serumu.

**Zaključak.** Primjena HBOT smanjuje glikemiju i koncentraciju proaterogenih lipida u serumu što može da ima višestruko korisno dejstvo kod oboljelih od DM tip 2.

**Ključne riječi:** hiperbarična oksigenoterapija, tip 2 diabetes mellitus-a, glikemija, lipidemija

### **Uvod**

*Adresa autora:*  
Dr Dragana Puhalo Sladoje  
Univerzitetna bolnica Foča  
Studentska 5, 73 300 Foča  
sladojedragana@gmail.com

Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) podrazumjeva primjenu 100% kiseonika pod pritiskom koji je veći od onog u atmosferi.

Koristi se kao terapija kod različitih stanja: hronične rane koje teško zarastaju, infekcije (posebno one uzrokovane anaerobnim

uzročnicima), edem tkiva različite etiologije, ishemijska oštećenja tkiva, anemije i dr. [1-5].

Mehanizmi dejstva HBOT na ljudski organizam su kompleksni i nedovoljno istraženi. HBOT ispoljava antihipoksični efekat, budući da povećava dopremu kiseonika do bioloških struktura u kojima se on iskorištava. Antihipoksični efekat HBOT se postiže povećanjem njegove rastvorljivosti u tjelesnim tečnostima, a vjerovatno se postižu i određeni efekti preko kiseonik-vezujućih proteina u različitim tkivima. Osim poboljšanja tkivne oksigenacije, efekti HBOT mogu da uključuju i stimulaciju angiogeneze, aktivaciju fibroblasta sa stvaranjem kolagena (profibrotički efekat), povećanu fagocitoznu aktivnost makrofaga, čime se poboljšava antimikrobna zaštita tkiva, smanjenje edema tkiva, prevenciju lipidne peroksidacije i dr. [5-9].

Noviji radovi ukazuju i na moguće antiinflamatorne efekte HBOT koji se ostvaruju smanjenom produkcijom proinflamatornih citokina i/ili drugih medijatora inflamacije. [10,11]. Nekoliko studija ukazuje da HBOT ispoljava povoljne efekte i na glikoregulaciju. [12-16].

Istraživanja rađena na animalnim modelima ateroskleroze ukazuju da HBOT može da smanjuje progresiju ateroskleroze, odnosno da dovodi u određenoj mjeri i do njene regresije [12,13,17]. HBOT smanjuje ekspresiju ICAM-1 indukovanu hipoksijom i hipoglikemijom, pri čemu važnu ulogu može da ima NO sintaza [6,10].

Cilj ove studije je da se ispita da li se djelovanjem HBOT mijenja koncentracija glukoze, holesterola i triglicerida u serumu bolesnika sa tipom 2 dijabetesa (DM tip 2).

## Metode rada

U prospektivnoj, observacionoj studiji je praćen 41 bolesnik sa DM tip 2. Kod svih bolesnika primjenjen je istovjetan terapijski protokol od 10 terapija hiperoksigencije 100% kiseonikom pod pritiskom 2,4 x apsolutne atmosfere (ATA), jednom dnevno, pet dana u nedjelji, u trajanju od 60 min. u jednomjесnim, hiperbaričnim komorama u Centru za hiperbaričnu oksigenoterapiju Univerzitetske bolnice u Foči. U studiju nisu uključeni bolesnici sa kontraindikacijama za primjenu HBOT (tenzioni pneumotoraks,

uzimanje lijekova: doxorubicin, cisplatin, disulfiram, mafenide acetate, febrilnost, maligne bolesti, akutne respiratorne infekcije, kardijalna dekompenzacija, emfizem pluća, trudnoća). Pacijenti su liječeni oralnim antihiperglikemijским lijekovima kao i lijekovima koje su zahtjevala komorbidna stanja (antihipertenzivi, antilipemici), a nisu koristili insulin.

Prije početka primjene HBOT dobijen je pristanak od bolesnika, a istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Foči.

Na početku liječenja registrovani su osnovni demografski podaci bolesnika, izmjerena tjelesna masa, visina, obim trbuha, a podaci o toku bolesti uzimani su iz zdravstvenih kartona bolesnika.

Uzorak krvi za analizu je uzet neposredno prije prve i nakon posljednje (10) seanse HBOT. Koncentracija glukoze, holesterola i triglicerida određivane su kolorimetrijsko – enzimatskom metodom, gotovim testovima firme Abbott na aparatu Alcyon 300i.

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija. Rezultati su analizirani T-testom za vezane podatke, odnosno Wilcoxon-ovim testom sume rangova sa predznakom. Za statističku analizu je korišten SPSS 12.0 for Windows.

## Rezultati

U studiju je uključen 41 bolesnik sa DM tip 2, i to 8 žena i 33 muškarca, starosti od 34 do 72 godine. Prosječna dobna starost ispitanika iznosila je 59 godina. Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase (BMI) ispitanika iznosila je 28,3 kg/m<sup>2</sup>. BMI veći od 30 kg/m<sup>2</sup> imalo je 10 bolesnika. Srednja vrijednost obima trbuha ispitanika iznosila je 104,2 cm. Prosječno trajanje DM iznosilo je 8,5 godina, odnosno od 1 do 25 godina.

Vrijednost glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) ispitanika iznosila je 8,8  $\pm$  1,3%.

U tabeli 1 prikazane su koncentracije ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola, triglicerida i glukoze natašte, određivane prije prvog tretmana i nakon desetog tretmana HBOT kod ispitanih bolesnika.

Poređenjem rezultata laboratorijskih analiza urađenih prije prvog i nakon desetog tretmana HBOT pokazano je da su koncentracija

**Tabela 1.** Koncentracija ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola, triglicerida i glukoze u serumu određivane natašte prije prvog tretmana i nakon desetog tretmana hiperbaričnom oksigenacijom

	Prije HBOT	Poslije HBOT	Testiranje značajnosti hipoteze
Holesterol, mmol/L	6,61 ± 1,27	6,06 ± 1,03	<sup>1</sup> t = 2,55; p = 0,01
HDL holesterol, mmol/L	1,22 ± 0,22	1,37 ± 0,43	<sup>1</sup> t = 1,88; p = 0,66
LDL holesterol, mmol/L	4,98 ± 1,26	4,40 ± 1,04	<sup>1</sup> t = 2,59; p = 0,01
Trigliceridi, mmol/L	1,76 ± 1,01	1,58 ± 0,73	<sup>2</sup> Z = -1,70 ; P = 0,08
Glukoza, mmol/L	9,7 ± 4,4	8,0 ± 3,5	<sup>2</sup> Z = -2,28; P = 0,02

HBOT - hiperbarična oksigenoterapija

<sup>1</sup>T test za vezane parove<sup>2</sup>Wilcoxon test sume rangova sa predznakom

glukoze, ukupnog holesterola i LDL holesterola statistički značajno manje nakon završenog tretmana HBOT. Koncentracije HDL holesterola i triglicerida nisu se statistički značajno promijenile.

## Diskusija

DM predstavlja hroničnu hiperglikemiju koja je nastala kao posljedica apsolutnog ili relativnog nedostatka insulina. Pri tome dolazi do poremećaja metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina i ostećenja brojnih tkiva.

Krvni sudovi su glavno mjesto na kome se javljaju promjene usljed DM koje se ispoljavaju u vidu dijabetične makroangiopatije i mikroangiopatije. Dijabetična makroangiopatija, u formi akcelerisane ateroskleroze danas predstavlja najznačajniji komorbiditet kod ovih bolesnika i uzrok smrti za oko 50% bolesnika (koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest, periferna arterijska bolest). Longitudinalne studije su pokazale da je rizik od koronarne bolesti i periferne arterijske bolesti 2-4 puta veći kod oboljelih od dijabetesa u odnosu na zdrave osobe [12,13].

Loša kontrola glikemije jedan je od najvažnijih prediktora nastanka mikroangiopatskih komplikacija dijabetesa, ali je značajan faktor rizika i za nastanak makroangiopatskih komplikacija [12-14,17].

U ovoj studiji je pokazano da se kod oboljelih od DM tip 2 tokom primjene HBOT snižava glikemija natašte. Budući da vrijednost glikoliziranog hemoglobina predstavlja marker

dugotrajnije glikoregulacije, na čiju vrijednost utiču vrijednosti glikemije perioda dužeg od onoga u kome je trajalo ovo istraživanje, promjena ovog biomarkera glikoregulacije nije praćena.

U istraživanjima drugih autora uočeno je smanjenje glikemije nakon primjene HBOT. Al-Waili i saradnici [6] navode da primjena HBOT smanjuje vrijednost glukoze u krvi za 23% što dostiže statističku značajnost. Trytko i sar. navode da HBOT smanjuje glikemiju u insulin zavisnih i insulin nezavisnih dijabetičara [10].

DM prati dislipidemija, koja ima proaterogeno djelovanje i značajan je faktor u nastanku dijabetične makroangiopatije. Primjenjena HBOT kod naših ispitanika dovela je do smanjenja koncentracije proaterogenog LDL holesterola i ukupnog holesterola. U ispitivanju nije dokazan uticaj primjenjene terapije na koncentraciju antiaterogenog HDL holesterola i triglicerida. Ovi rezultati ukazuju da i dvonedeljna primjena HBOT ispoljava dobre terapijske efekte na proaterogenu dislipidemiju.

Kako se skoro svi faktori rizika za aterogenezu kod oboljelih od DM međusobno prepliću, potencijalni efekat HBOT na funkcije endotela mogao bi objasniti značajno poboljšanje vrijednosti markera aterogeneze, glikoregulacije i inflamacije koji pri tome nastaju. Povoljni efekti primjene HBOT na vrijednosti markera glikoregulacije i inflamacije kod oboljelih od DM tip 2 mogli bi dovesti do usporavanja aterogeneze ili do njene reverzibilnosti. Iako su ispitivani i diskutovani, mehanizmi kojim HBOT može da utiče na regresiju ateroskleroze

i poboljšanje kontrole glikemije nisu detaljno razjašnjeni [17-19].

## Zaključak

Primjena HBOT smanjuje koncentracije glukoze i proaterogenih lipida kod bolesnika sa DM tip 2, što može da ima višestruko korisne efekte. Objašnjenje mehanizama smanjenja

vrijednosti pomenutih parametara, koje se javlja pri primjeni HBOT, zahtjeva nastavak istraživanja.

Napomena: Ovo istraživanje je urađeno na Medicinskom fakultetu Foča, u sklopu projekta, koji sufinansira Ministarstvo nauke i tehnologije Republike Srpske, broj 19/6 - 020/961 - 217/10 od 27.12.2010. godine.

## Literatura

1. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2011;127 Suppl 1:131S-141S.
2. Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles. *J Vet Emerg Crit Care* 2010;20(3):284-288.
3. Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 2: application in disease. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2010;20(3):289-297.
4. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM* 2004;97:385-395.
5. Neuman TS, Thom SR. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy*. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
6. Al-Waili NS, Butler GJ, Beale J, et al. Influences of hyperbaric oxygen on blood pressure, heart rate and blood glucose levels in patients with diabetes mellitus and hypertension. *Arch Med Res* 2006;37:991-997.
7. Kranke P, Bennett M, Roeckl-Wiedmann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004123.
8. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg* 2005;92(1):24-32.
9. Flegg JA, Byrne HM, McElwain DL. Mathematical model of hyperbaric oxygen therapy applied to chronic diabetic wounds. *Bull Math Biol* 2010;72(7):1867-1891.
10. Trytko B, Bennett MH. Blood sugar changes in diabetic patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *SPUMS J* 2003;33(2):62-69.
11. Karadurmus N, Sahin M, Tasci C, et al. Potential benefits of hyperbaric oxygen therapy on atherosclerosis and glycaemic control in patients with diabetic foot. *Pol J Endocrinol* 2010;61(3):275-279.
12. Stettler C, Allemann S, Jüni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38.
13. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1167-1172.
14. Löndahl M, Landin-Olsson M, Katzman P. Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer. *Diabet Med* 2011;28(2):186-190.
15. Rose RE, Rice JH, Kraft KL. An ongoing study of plasma glucose measurement in diabetic patients during hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperbar Med* 2001;28(Suppl):32.
16. Chen SJ, Yu CT, Cheng YL, Yu SY, Lo HC. Effects of hyperbaric oxygen therapy on circulating interleukin-8, nitric oxide, and insulin-like growth factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2007;40(1-2):30-36.
17. Teshigawara K, Hosaka T, Yamaguchi M, et al. Long-term treatment with hyperbaric air improves hyperlipidemia of db/db mice. *J Med Invest* 2010;57(3-4):224-231.
18. Tepić S, Zivković M, Terzić N, Krivokuća R, Ljesević B, Jakovljević V. Uticaj hiperbarične oksigenacije na oksidacioni stres kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tip 2 *Med Pregl* 2009;62(5-6):225-230.
19. Gürdöl F, Cimşit M, Oner-Iyidoğan Y, Körpınar S, Yalçınkaya S, Koçak H. Early and late effects of hyperbaric oxygen treatment on oxidative stress parameters in diabetic patients. *Physiol Res* 2008;57(1):41-47.

## Hyperbaric oxygen therapy effects on glucose, triglycerides and cholesterol serum levels in diabetes mellitus type II patients

Dragana Puhalo Sladoje<sup>1,2</sup>, Siniša Ristić<sup>1,2</sup>, Veljko Marić<sup>1,2</sup>, Radmil Marić<sup>1,2</sup>, Snežana Mališ<sup>1,2</sup>,  
Dragana Pavlović<sup>1,2</sup>, Slavica Ristić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University Hospital Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

**Introduction.** Previous studies indicate a favourable effect of the hyperbaric oxygen therapy (HBOT) application on glycoregulation and inflammatory markers. The aforementioned effects of HBOT in patients with diabetes mellitus (DM) may mean decrease in atherogenesis progression. The results of this pilot study showed the effect of HBOT on fasting serum glucose, cholesterol and triglyceride levels in DM.

**Methods.** The study included 41 patients with diabetes mellitus type II. All patients underwent HBOT with 100% oxygen under high pressure for one hour during two weeks, five days a week. Fasting serum glucose, cholesterol and triglycerides levels were measured before the first HBOT treatment and after the tenth treatment.

**Results.** After two weeks of HBOT decrease of glucose (9.7 vs. 8.0 mmol/l;  $p = 0.022$ ), total cholesterol (4.99 vs. 4.4 mmol/l;  $p = 0.013$ ) and LDL cholesterol (6.62 vs. 6.06 mmol/l;  $p = 0.015$ ) serum levels were found in patients with DM type 2. At the same time the changes in HDL cholesterol (1.22 vs. 1.37 mmol/l;  $p = 0.66$ ) and triglycerides (1.76 vs. 1.58 mmol/l,  $P = 0.089$ ) serum levels were insignificant.

**Conclusions.** HBOT decreases fasting serum glucose levels as well as proatherogenic lipids levels, which might have multiple beneficial effects in patients with diabetes mellitus type 2.

**Keywords:** hyperbaric oxygen therapy, diabetes mellitus type 2, glycemia, lipids