

Andrzej Więcek, Teresa Nieszporek

Katedra i Klinika Nefrologii Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

# Sulodeksyd — miejsce w leczeniu cukrzycowej choroby nerek

## The place of sulodexide in the management of diabetic kidney disease

### ABSTRACT

Diabetic kidney disease is currently the most common cause of chronic renal failure in the developed countries. The current management of diabetic kidney disease aimed to slow down the progression of this condition to end-stage renal disease involves, first of all, an optimal control of diabetes, dyslipidaemia and hypertension with the view to reducing albuminuria and proteinuria with the use of antihypertensives, statins and agents affecting the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system, such as angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. For years glycosaminoglycans, such as sulodexide, have been used in the treatment of renal complications of diabetes mellitus. The mechanisms of renal protection provided by this agent remain unclear. It is believed to restore the physiological negative charge in the glomerular

basal membrane and to reduce the secretion of growth factors and cytokines. Clinical trials have shown that several months of treatment with sulodexide in patients with diabetic kidney disease significantly reduces albuminuria. Two recently published large clinical trials have not, however, unequivocally proved the beneficial effects of sulodexide, especially when given at low doses, on urinary elimination of albumin in patients with diabetic kidney disease. Of particular interest for the future uses of the drug will be the results of the ongoing SUN-Macro trial because of the large number of patients to be included, long follow-up period and the endpoints, such as the occurrence of end-stage renal disease, serum creatinine doubling and overall mortality.

Forum Nefrologiczne 2010, vol. 3, no 1, 1–6

**Key words:** diabetic kidney disease, sulodexide, albuminuria, renal protection

Cukrzyca jest przewlekłą chorobą metaboliczną, która coraz częściej występuje na całym świecie, a zwłaszcza w krajach rozwiniętych ekonomicznie. Cukrzycowa choroba nerek należy do częstych powikłań cukrzycy i występuje u ponad 40% chorych na cukrzycę typu 1 i około 20% chorych na cukrzycę typu 2 [1]. Obecnie choroba ta jest najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego w większości krajów, w tym również w Polsce. Pato-

geneza cukrzycowej choroby nerek jest złożona i wiąże się ze współistnieniem predyspozycji genetycznej, hiperglikemii, zaburzeń gospodarki lipidowej oraz zmian hemodynamicznych w krążeniu nerkowym, będącym następstwem hiperglikemii [2]. W wyniku hiperglikemii powstaje tak zwane „środowisko cukrzycowe”, które sprzyja powstawaniu zmian czynnościowych i strukturalnych w kłębuszkach nerkowych u większości chorych na cukrzycę, a u niektórych chorych predyspo-

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek  
Katedra i Klinika Nefrologii Endokrynologii  
i Chorób Przemiany Materii SUM  
ul. Francuska 20–24, 40–027 Katowice  
tel.: (32) 255 26 95  
faks: (32) 255 37 26  
e-mail: awiecek@spskm.katowice.pl

▶▶ Leczenie cukrzycowej choroby nerek obecnie polega przede wszystkim na optymalnym wyrównaniu cukrzycy, zaburzeń gospodarki lipidowej oraz ciśnienia tętniczego ◀◀

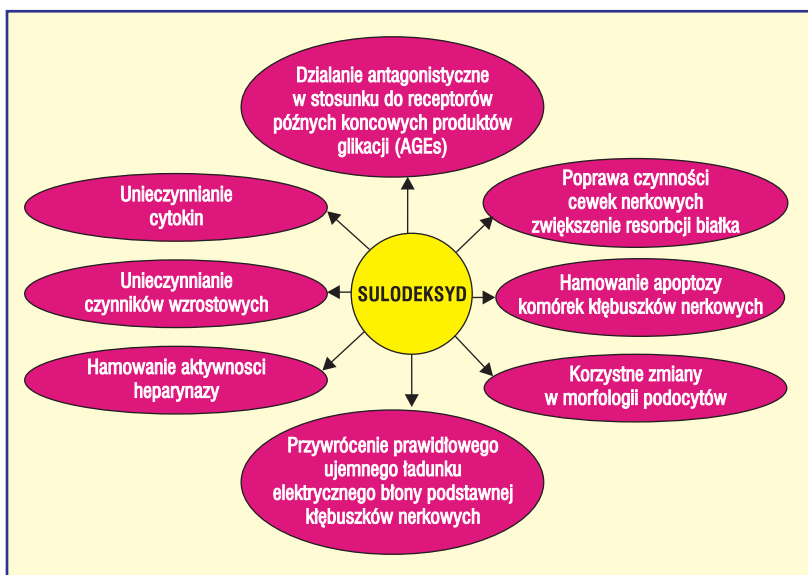
nowanych genetycznie rozwija się w pełni i postępuje nefropatia, która prowadzi stopniowo do schyłkowej niewydolności nerek. Hiperglikemia aktywuje lokalny wewnątrznerkowy układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*) oraz indukuje wydzielanie przez komórki kłębuszków nerkowych licznych czynników wzrostowych, takich jak transformujący czynnik wzrostowy  $\beta$  (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor-beta*), czynnik wzrostowy fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), czynnik wzrostowy pochodzenia płytkowego (PDGF, *platelet-derived growth factor*) oraz cytokin [czynnik martwicy guza (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), interleukina 1], co powoduje zwiększone wytwarzanie macierzy pozakomórkowej i zmiany strukturalne w kłębuszkach nerkowych [2]. Hiperglikemia prowadzi również do nieenzymatycznej glikacji białek i powstawania tak zwanych późnych końcowych produktów glikacji białek (*AGE-products*), które wiążą się z receptorami na powierzchni komórek kłębuszków nerkowych i pobudzają syntezę i wydzielanie wyżej wymienionych cytokin. Przewlekła hiperglikemia powoduje zaburzenie syntezy kolagenu i glikozaminoglikanów w kłębuszkach nerkowych. Stała ekspozycja na „środowisko cukrzycowe” zmniejsza zawartość siarczanu heparanu w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych na skutek zwiększenia aktywności heparynazy — enzymu degradującego siarczan heparyny w komórkach nabłonkowych kłębuszków nerkowych [3]. Prowadzi to do zmniejszenia ujemnego ładunku elektrycznego proteoglikanów bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych i tym samym zwiększenia jej przepuszczalności dla białek osocza. Proces nieenzymatycznej glikacji białek przyczynia się również do zaburzeń hemodynamicznych w mikrokrążeniu nerkowym, zwiększenia przepuszczalności naczyń oraz dalszej aktywacji wewnątrznerkowego układu RAA i nadciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego. Angiotensyna II, wydzielana lokalnie, jest istotnym czynnikiem mitogennym, stymuluje wytwarzanie wielu cytokin prozapalnych oraz nasila rozwój zmian czynnościowych i strukturalnych w kłębuszkach nerkowych i tkance śródmiąższowej nerek. Drugim, pośrednim mechanizmem rozwoju cukrzycowej choroby nerek, pobudzany przez hiperglikemię, jest aktywacja szlaku poliolowego przemiany glukozy powodująca nagromadzenie sorbitolu i mioinozytolu w komórkach kłębuszków nerkowych.

Proces ten może również przyczyniać się do zwiększenia ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i zaburzeń hemodynamicznych charakterystycznych dla cukrzycowej choroby nerek. Klinicznie cukrzycowa choroba nerek początkowo objawia się albuminurią, a następnie jawnym białkomoczem i podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Na dalszym etapie tej choroby dochodzi do postępującego upośledzenia czynności wydalniczej nerek.

Leczenie cukrzycowej choroby nerek obecnie polega przede wszystkim na optymalnym wyrównaniu cukrzycy, zaburzeń gospodarki lipidowej oraz ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu leków przeciwnadciśnieniowych i statyn oraz leków hamujących układ RAA, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora angiotensyny II. Wykazano jednak, że takie leczenie uzupełnione modyfikacją stylu życia, które stosowano już we wczesnym okresie cukrzycowej choroby nerek w przebiegu cukrzycy typu 2, nie może zapobiec progresji przewlekłej choroby nerek u około 20% chorych [4]. Ostatnio wykazano, że podawanie już we wczesnym okresie cukrzycy typu 1 inhibitora konwertazy angiotensyny — enalaprylu — nie wpływa na zwolnienie progresji cukrzycowej choroby nerek u tych chorych [5, 6]. Poszukuje się zatem innych metod leczenia cukrzycowej choroby nerek, które pomogłyby zwolnić postęp tej choroby. Wyniki pierwszych prób klinicznych badania *Aliskiren in the eValuation of prOteinuria In Diabetes (AVOID)*, oceniających leczenie pacjentów z cukrzycową chorobą nerek za pomocą inhibitora reniny — aliskirenu — wykazały zmniejszenie albuminurii po półrocznym stosowaniu tego leku [7]. W badaniu tym nie oceniano jednak czynności wydalniczej nerek [stężenie kreatyniny w surowicy lub wyliczone przesączanie kłębuszkowe (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*)]. Wyniki ostatnio opublikowanego badania *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)* wskazują, że zmniejszenie albuminurii nie jest jednoznaczne ze zwolnieniem tempa progresji nefropatii [8]. W 2012 roku zostaną przedstawione wyniki badania *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints (ALTITUDE)*, oceniającego wpływ leczenia aliskirenem na przebieg cukrzycowej choroby nerek w dłuższym okresie [9]. Stosowanie tiazolidynodionów może również być pomocne w zapobieganiu cukrzycowej chorobie nerek. Wykazano, że u chorych na cukrzy-

cę typu 2 stosowanie tych leków zmniejsza albuminurię [10]. Wśród innych leków o potencjalnym działaniu zwalniającym progresję cukrzycowej choroby nerek należy wymienić pyrydoksaminę — inhibitor późnych końcowych produktów glikacji i ruboksytaurynę — białkowy inhibitor kinazy C. Obydwa te leki są obecnie w fazie badań klinicznych [11]. Od kilkunastu lat w leczeniu nerkowych powikłań cukrzycy stosuje się glikozaminoglikany, których przedstawicielem jest sulodeksyd [11, 12].

Sulodeksyd uzyskiwany z błony śluzowej jelit wieprzowych jest glikozaminoglikanem zawierającym 80% szybko wędrującej frakcji heparyny (o masie molekularnej  $7000 \pm 2000$  D) oraz 20% siarczanu dermatanu [12, 13]. Lek można podawać pozajelitowo i doustnie. Sulodeksyd wykazuje działanie przeciwzakrzepowe, które wiąże się głównie z hamowaniem czynnika Xa i agregacji płytek. Działanie to jest silniejsze i dłuższe w porównaniu z niefrakcjonowaną heparyną. Sulodeksyd poprawia także reologiczne własności krwi, zmniejszając stężenie fibrynogenu w osoczu. Ponadto wpływa korzystnie na stężenie lipidów w surowicy na skutek aktywacji lipazy lipoproteinowej [12]. Stymuluje uwalnianie ze śródbłonna naczyń prostacykliny, tlenku azotu, zmniejsza aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor-1*) oraz nasila wydzielanie tkankowego aktywatora plazminogenu. Ze względu na swoje własności sulodeksyd znalazł liczne zastosowania kliniczne, do których należą: leczenie miażdżycy kończyn dolnych, zakrzepów żyły środkowej siatkówki, przewlekłej niewydolności żylniej, zespołów pozakrzepowych oraz powikłań cukrzycy, w tym stopy cukrzycowej, retinopatii cukrzycowej i cukrzycowej choroby nerek [12]. Dotychczas nie wyjaśniono dokładnego mechanizmu działania sulodeksydu prowadzącego do zmniejszenia białkomoczu i hamowania przebiegu cukrzycowej choroby nerek [14]. W badaniach *in vitro* wykazano, że sulodeksyd hamuje aktywność heparynazy w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych, co powoduje zwiększenie w niej zawartości siarczanu heparanu i przywrócenie ujemnego ładunku elektrycznego [15]. Wykazano również, że sulodeksyd zmniejsza indukowane hiperplikemią wydzielanie transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor-beta*) przez komórki kłębuszków nerkowych [16]. Potencjalne mechanizmy działania nefroprotekcijnego sulodeksydu przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Potencjalne mechanizmy działania nefroprotekcijnego sulodeksydu [14]

W badaniach doświadczalnych wykazano, że podawanie heparyny i innych glikozaminoglikanów u zwierząt doświadczalnych zapobiega rozwojowi cukrzycowej choroby nerek [17]. Było to podstawą do zastosowania glikozaminoglikanów u chorych na cukrzycę ze współistniejącą albuminurią lub białkomoczem. Wykazano również, że stosowanie kilkutygodniowego leczenia sulodeksydem podawanym domięśniowo lub doustnie u chorych na cukrzycę typu 1 z towarzyszącą albuminurią istotnie zmniejsza albuminurię [18, 19]. Stwierdzono ponadto, że leczenie pacjentów z cukrzycową chorobą nerek przez 4 miesiące za pomocą sulodeksydu w dawce 100 mg/d. nie tylko zmniejsza wydalanie albumin z moczem, ale również wpływa korzystnie na filtrację kłębuszkową (zwiększa filtrację kłębuszkową indukowaną dopaminą) i poprawia czynność cewek nerkowych (zmniejsza wydalanie z moczem N-acetylo- $\beta$ -D-glukozaminidazy), najprawdopodobniej poprzez poprawę czynności śródbłonna naczyń okołocewkowych [20]. W innym badaniu potwierdzono również zmniejszenie albuminurii u chorych na cukrzycę w wyniku dłuższego leczenia sulodeksydem. Lek ten w dawce 50 mg/dobę doustnie stosowano przez 12 miesięcy u 30 pacjentów z cukrzycową chorobą nerek (w przebiegu cukrzycy typu 1 i 2), obserwując istotne zmniejszenie wydalania albumin z moczem w stosunku do grupy placebo. W tym czasie nie obserwowano istotnych zmian czynności wydalniczej nerek w obu grupach, a na uwagę zasługuje bardzo dobra tolerancja leku [21]. Skuteczność sulodeksydu

►► Sulodeksyd wykazuje działanie przeciwzakrzepowe, które wiąże się głównie z hamowaniem czynnika Xa i agregacji płytek◀◀

w leczeniu cukrzycowej choroby nerek oceniono w badaniu *Diabetic Nephropathy and Albuminuria Sulodexide Study* (DiNAS) [22]. W tym randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby uczestniczyło 223 pacjentów z cukrzycową chorobą nerek w przebiegu cukrzycy typu 1 i 2. Chorych losowo przydzielono do grupy osób leczonych doustną postacią sulodeksydu w dawkach 50, 100 i 200 mg oraz do grupy placebo. Oceniano wydalanie albumin z moczem przed 4 miesiącami leczenia oraz po 4 miesiącach leczenia, jak również w okresie 4 miesięcy po zaprzestaniu leczenia. Po 4 miesiącach leczenia sulodeksydem stwierdzono zmniejszenie albuminurii we wszystkich grupach chorych leczonych tym lekiem. Zmniejszenie albuminurii było istotnie zależne od dawki leku, a znamienność statystyczną osiągnięto jedynie w grupie chorych stosujących sulodeksyd w dawce 200 mg/d. Na podkreślenie zasługuje bardzo dobra tolerancja leku. U chorych w grupie placebo nie obserwowano istotnych zmian albuminurii. Po 4 miesiącach od zaprzestania leczenia stwierdzono, że u chorych leczonych wcześniej sulodeksydem w dawce 200 mg/d. nadal utrzymywała się niższa albuminuria w porównaniu z wynikiem albuminurii wyjściowej. Podczas badania nie obserwowano istotnych zmian w zakresie wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz czynności wydalniczej nerek. Autorzy zwracają uwagę na korzystny wpływ jednoczesnego stosowania sulodeksydu w dawce 200 mg/d. i inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz sugerują, że sulodeksyd wywiera trwały wpływ na strukturę bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego [22]. Z podsumowania 12 badań klinicznych II fazy dotyczących zastosowania sulodeksydu w leczeniu cukrzycowej choroby nerek wynika, że w trakcie leczenia dochodzi do istotnego zmniejszenia albuminurii, zwłaszcza gdy jednocześnie stosuje się leki hamujące układ RAA [23, 24]. Na uwagę zasługuje fakt, że grupy chorych uczestniczące w większości tych badań nie były zbyt liczne, a czas obserwacji nie był zbyt długi. Spośród 12 badań 8 trwały krócej niż 2 miesiące. Sposób podawania leku i dawka były również dość zróżnicowane. W niektórych badaniach lek podawano domięśniowo, w innych doustnie, a dawki sulodeksydu wahały się w zakresie 50–400 mg/d. Należy również podkreślić, że „punktem końcowym” tych badań było wydalanie albumin z moczem, a zbyt krótki czas obserwacji nie pozwolił na ocenę progresji przewlekłej choroby nerek w tych badaniach [23, 24]. Ostatnio opublikowano

wyniki pilotowego badania, w którym uczestniczyło 149 chorych z cukrzycową chorobą nerek i albuminurią [25]. Chorzy zostali losowo przydzieleni do trzech grup: leczonej sulodeksydem w dawce 200 mg/d, leczonej sulodeksydem w dawce 400 mg/d. i do grupy placebo. Wszyscy chorzy stosowali jednocześnie leki hamujące układ RAA. Punktem końcowym badania było zmniejszenie albuminurii o 50% lub całkowite ustąpienie albuminurii po 6 miesiącach leczenia. W grupie stosującej sulodeksyd w dawce 200 lub 400 mg przez 6 miesięcy nie osiągnięto punktu końcowego znamiennej częściej niż w grupie placebo. Należy jednak zaznaczyć, że w grupie placebo zmniejszyła się także częstość występowania albuminurii. Autorzy sugerują, że należy przeprowadzić dłuższe badania z zastosowaniem sulodeksydu u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek, za pomocą których można ocenić nie tylko albuminurię, ale również progresję tego schorzenia. Jak wykazano w badaniu ONTARGET, u chorych w starszym wieku, obciążonych dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora angiotensyny zmniejszało albuminurię w większym stopniu niż przyjmowanie każdego leku osobno, lecz powodowało jednocześnie pogorszenie czynności wydalniczej nerek [8]. Celem badania *SUN-Micro-Trial* była ocena nefroprotekcyjnego wpływu 26-tygodniowego leczenia sulodeksydem u 1000 chorych na cukrzycę typu 2 współistniejącą z albuminurią i nadciśnieniem tętniczym. W badaniu tym oceniano nie tylko albuminurię pod wpływem leczenia sulodeksydem, ale również czynność wydalniczą nerek na podstawie wartości przesączania kłębuszkowego (wyliczonego wg wzoru MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*]), lecz nie osiągnięto założonych punktów końcowych [11, 26]. Zaplanowano również drugie badanie *SUN-Macro-Trial*, w którym weźmie udział 2240 chorych na cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze z białkomoczem wynoszącym powyżej 0,9 g/d. W badaniu tym zostanie oceniony wpływ leczenia sulodeksydem przez 2 lata na czynność wydalniczą nerek, śmiertelność całkowitą i powikłania sercowo-naczyniowe [26].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że mechanizm, w którym sulodeksyd powoduje zmniejszenie białkomoczu, jest złożony i nie do końca wyjaśniony. W badaniach doświadczalnych i pierwszych badaniach klinicznych wskazywano na korzystny wpływ sulodeksydu na zmniejszanie białkomoczu u pacjentów



z cukrzycową chorobą nerek. Spośród dwóch opublikowanych niedawno największych badań w jednym nie potwierdzono korzystnego wpływu małych dawek sulodeksydu (50 i 100 mg) na wydalanie albumin z moczem [22]. W drugim badaniu stwierdzono, że zmniejszenie albuminurii u osób leczonych sulodeksydem nie występowało istotnie częściej niż w grupie placebo [25]. Stosowanie sulodeksydu od wielu lat oraz wyniki dotychczasowych badań klinicznych potwierdzają, że lek ten jest le-

kiem bezpiecznym, niepowodującym istotnych działań niepożądanych. Miejsce sulodeksydu w leczeniu cukrzycowej choroby nerek powinny wyjaśnić przede wszystkim wyniki dużego badania *SUN-Macro-Trial* [26]. Wyniki tego badania są szczególnie ważne dla dalszych zastosowań tego leku ze względu na dużą liczbę chorych, długi czas obserwacji oraz punkty końcowe, takie jak wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek, podwojenie kreatyninemia i śmiertelność całkowita.

## STRESZCZENIE

Obecnie cukrzycowa choroba nerek jest najczęstszą przyczyną przewlekłej niewydolności nerek w krajach rozwiniętych ekonomicznie. Aktualnie leczenie cukrzycowej choroby nerek, mające na celu zwolnienie progresji tej choroby do stadium krańcowej niewydolności nerek, polega przede wszystkim na optymalnym wyrównaniu cukrzycy i zaburzeń gospodarki lipidowej oraz ciśnienia tętniczego w celu zmniejszenia albuminurii lub białkomoczu przy zastosowaniu leków przeciwnadciśnieniowych i statyn oraz leków hamujących układ RAA, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny i antagonisty receptora angiotensyny II. Od kilkunastu lat w leczeniu nerkowych powikłań cukrzycy stosuje się także glikozaminoglikany, których przedstawicielem jest sulodeksyd. Dotychczas nie wyjaśniono ostatecznie działania nefroprotekcijnego sulodeksydu. Uważa się, że ten lek przywraca prawidłowy, ujemny ładunek elektrycz-

ny w błonie podstawnej kłębuszków nerkowych oraz zmniejsza wydzielanie czynników wzrostowych i cytokin. W badaniach klinicznych wykazano, że kilkumiesięczne leczenie sulodeksydem osób z cukrzycową chorobą nerek powoduje istotne zmniejszenie albuminurii. W dwóch opublikowanych niedawno większych badaniach klinicznych nie potwierdzono jednak jednoznacznie korzystnego wpływu zwłaszcza małych dawek sulodeksydu na wydalanie albumin z moczem u osób z cukrzycową chorobą nerek. Zatem szczególnie ważne dla dalszych zastosowań tego leku będą uzyskane wyniki aktualnie trwającego badania *SUN-Macro-Trial* ze względu na dużą liczbę chorych, którzy zostaną włączeni do tego badania, długi czas obserwacji oraz punkty końcowe, takie jak: wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek, podwojenie kreatyninemia i śmiertelność całkowita.

**Forum Nefrologiczne 2010, tom 3, nr 1, 1–6**

**Słowa kluczowe: cukrzycowa choroba nerek, sulodeksyd, albuminuria, nefroprotekcja**

1. Locatelli F., Pozzoni P., Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (supl. 1): S25–S29.
2. Czekalski S. Cukrzycowa choroba nerek (nefropatia cukrzycowa). W: Choroby nerek. Myśliwiec M. (red.). PZWL, Warszawa 2008.
3. Lewis E.J., Xu X. Abnormal glomerular permeability characteristics in diabetes nephropathy. *Diabetes Care* 2008; supl. 2: S202–S207.
4. Gaede P., Vedel P., Larsen M. i wsp. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *New Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
5. Mauer M., Zinman B., Gardiner R. Renal and retinal effects of enalapril and losartan on type 1 diabetes. *New Engl. J. Med.* 2009; 362: 40–51.
6. Perkins B.A., Aiello L.P., Krolewski A.S. Diabetes complications and renin-angiotensin system. *New Engl. J. Med.* 2009; 361: 83–85.
7. Parving H.H., Persson F., Lewis B.J. i wsp. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433–2446.
8. Mann J.E.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp. on behalf of the ONTARGET onvestigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
9. Gaddam K.K., Oparil S. Renin inhibition: should it supplant ACE inhibitors and ARBs in high risk patients? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17: 484–490.
10. Miyazaki Y., Cersosimo E., Triplitt C., DeFronzo R.A. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2007; 72: 1367–1373.
11. Burney B.O., Kalaitzidis R.G., Bakris G.L. Novel therapies of diabetic nephropathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2009; 18: 107–111.
12. Kostka-Trąbka E., Trąbka-Janik E., Woron J. Sulodeksyd — lek skuteczny i bezpieczny w profilaktyce i terapii powikłań naczyniowych miażdżycy, cukrzycy i niewydolności żyłnej. *Prob. Terapii Monit.* 2002; 13: 193–203.
13. Dane nieopublikowane, dokumentacja rejestracyjna ALFA WASSERMANN S.p.A.
14. Wijnhoven T.J.M., Lensen J.F.M., Rops A.L. i wsp. Anti-proteinuric effects of glycosaminoglycan-based drugs. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2007; 9: 364–377.
15. Maxhimer J.B., Somenek M., Rao G. i wsp. Heparanase-1 gene expression and regulation by high glucose in renal epithelial cell: a potential role in the pathogenesis of proteinuria in diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 2172–2178.
16. Ceol M., Gambaro G., Sauer U. i wsp. Glycosaminoglycan therapy prevents TGF-beta1 overexpression and pathologic changes in renal tissue of long-term diabetic rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 2324–2336.
17. Gambaro G., Venturini A.P., Noonan D.M. i wsp. Treatment with glycosaminoglycan formulation ameliorates experimental diabetes nephropathy. *Kidney Int.* 1994; 46: 797–806.
18. Poptawska A., Szelachowska M., Topolska J. i wsp. Effect of glycosaminoglycans on urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetic patients with micro- or macroalbuminuria. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1997; 38: 25–31.
19. Dedov I., Shestakova A., Vorontzov A., Palazzini E. A randomized, controlled study of sulodexide therapy for treatment of diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 2295–2300.
20. Sulikowska B., Olejniczak H., Muszyńska M. i wsp. Effect of sulodexide on albuminuria, NAG excretion and glomerular filtration response to dopamine in diabetic patients. *Am. J. Nephrol.* 2006; 26: 621–628.
21. Achour A., Kacem M., Dibej K. i wsp. One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J. Nephrol.* 2005; 18: 568–574.
22. Gambaro G., Kinalska I., Oksa A. i wsp. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di. N. A. S. Randomized trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1615–1625.
23. Weiss R., Nicestro R., Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Drugs* 2007; 67: 2681–2696.
24. Abaterusso C., Gambaro G. The role of glycosaminoglycans and sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Treat. Endocrinol.* 2006; 5: 211–222.
25. Lambers Heerspink H.L., Greene T., Lewis J.B. i wsp. Effects of sulodexide in patients with diabetes type 2 and persistent albuminuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1946–1954.
26. Lambers Heerspink H.L., Fowler M.J., Volgi J. i wsp. Rationale for study design of the sulodexide trials in type 2 diabetic, hypertensive patients with microalbuminuria or overt nephropathy. *Diabet. Med.* 2007; 24: 1290–1295.