



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3445>

## ¿Cómo actúa la sulodexida en la nefropatía diabética?

### How does sulodexide work in diabetic nephropathy?

Alberto C Frati-Munari,<sup>1,2</sup> Miguel Arturo Bautista-Alfaro<sup>2</sup>

#### Resumen

Recientemente se publicó un análisis de la bibliografía que apoya la utilidad de la sulodexida para reducir la micro y macroalbuminuria en pacientes con nefropatía diabética. Esta revisión discute los efectos biológicos de la sulodexida que intervienen en la reducción de la nefropatía diabética: restauración del glucocálix endotelial, mejoría de la función endotelial, recuperación del heparán sulfato en la membrana de filtración glomerular, disminución de mediadores inflamatorios y regulación de mediadores de fibrosis.

**PALABRAS CLAVE:** Sulodexida; nefropatía diabética; glucocálix; microangiopatía; heparán sulfato.

#### Abstract

A recently published bibliographic analysis supported the usefulness of sulodexide to diminish micro and macroalbuminuria in diabetic nephropathy. This paper discusses the biological effects of sulodexide in reducing diabetic nephropathy, namely: glycocalyx restoration, improvement of endothelial functioning, recovering of heparan sulfate in the glomerular filtration membrane, decreasing of inflammatory mediators and regulation of fibrosis mediators.

**KEYWORDS:** Sulodexide; Diabetic nephropathy; Glycocalyx; Microangiopathy; Heparan sulfate.

<sup>1</sup> Medicina Interna. Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Laboratorios Alfasigma México, SA de CV.

**Recibido:** 18 de agosto 2019

**Aceptado:** 19 de octubre 2019

#### Correspondencia

Alberto C Frati Munari  
afratim@hotmail.com  
Alberto.frati@alfasigma.com

**Este artículo debe citarse como:** Frati-Munari AC, Bautista-Alfaro MA. ¿Cómo actúa la sulodexida en la nefropatía diabética? Med Int Méx. 2021; 37 (5): 728-737.



## ANTECEDENTES

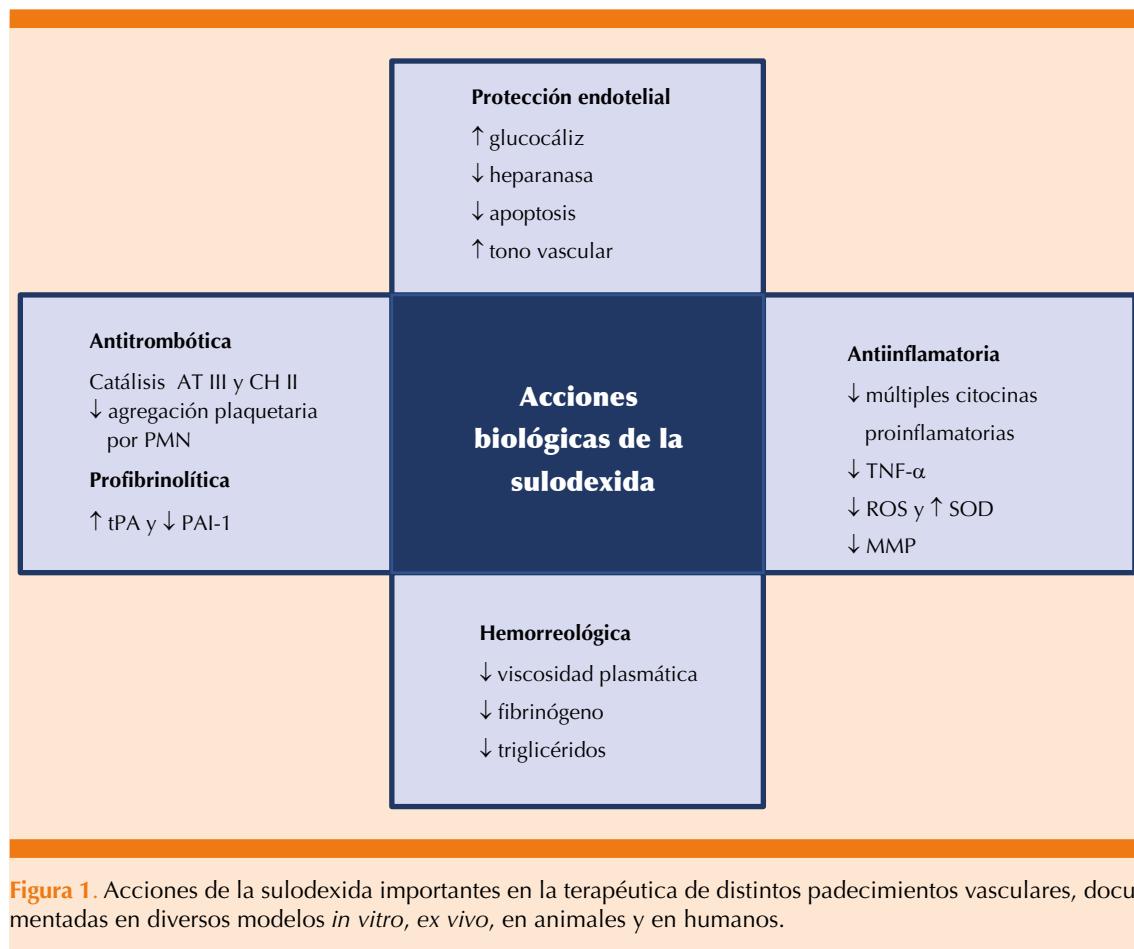
En todo el mundo la diabetes tipo 2 es la principal causa de enfermedad renal crónica, incluyendo la insuficiencia renal terminal y es el motivo más común de inclusión en los programas de diálisis. Por ejemplo, en una revisión de más de 31 mil pacientes en programas de diálisis en el Instituto Mexicano del Seguro Social, 48.5% tenían nefropatía diabética.<sup>1</sup> En México las defunciones por insuficiencia renal debida a la diabetes mellitus se han duplicado en las últimas dos décadas.<sup>2</sup> En términos clínicos, la nefropatía diabética inicia con hiperfiltración y microalbuminuria, que progresan a macroalbuminuria e insuficiencia renal.

No existen tratamientos específicos para combatir la nefropatía diabética. Una vez que ésta aparece suele progresar, pero su avance puede ser más lento con las medidas terapéuticas indicadas. Las estrategias terapéuticas eficaces son pocas: el control óptimo de la diabetes, reducción de la hipertensión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA) y dieta baja en proteínas.<sup>3</sup> La modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con IECA o BRA tiene efectos protectores renales, más allá de su acción en la presión arterial.<sup>4,5,6</sup> Estos medicamentos tienen efectos sinérgicos con la dieta baja en proteínas en la presión intraglomerular, ya que relajan la arteriola eferente, mientras que el bajo aporte proteico contrae la arteriola aferente, mejorando la hiperfiltración glomerular y reduciendo la proteinuria.<sup>7</sup> Sin embargo, el control óptimo de la glucemia puede ser difícil de conseguir<sup>8</sup> y la proteinuria continúa en una alta proporción de pacientes aun con el mejor tratamiento antihipertensivo y la dieta estricta.<sup>9</sup> Por ello, debe tenerse en cuenta cualquier medida terapéutica que pueda contribuir a reducir la nefropatía diabética.

Una revisión reciente del efecto de la sulodexida (SDX) en la nefropatía diabética aporta datos que sugieren que, aunada al tratamiento recomendado, dietético y antihipertensivo, el tratamiento con sulodexida es eficaz para disminuir la microalbuminuria y la macroalbuminuria, sin mayores efectos adversos.<sup>10</sup> Aunque no hay estudios a plazo suficientemente largo que permita valorar si la sulodexida puede reducir la progresión a la insuficiencia renal terminal, el cambio en la magnitud de la albuminuria es importante porque se ha considerado un marcador de la progresión de la enfermedad renal.<sup>11</sup>

La sulodexida es un glicosaminoglicano (GAG) purificado de la mucosa intestinal del cerdo. Los glicosaminoglicanos están formados por cadenas de dímeros de un ácido urónico y un aminoazúcar que están sulfatados en grado variable, cuando se combinan con proteínas forman proteoglicanos. Son componentes normales, principalmente de la matriz extracelular y del glucocálix endotelial y cumplen múltiples funciones.<sup>12</sup> La sulodexida está constituida en 80% por una fracción de heparina de rápido movimiento con cierta semejanza al heparán sulfato (ácido idurónico o glucurónico-N-glucosamina, peso molecular 7 kDa) y 20% de dermatán sulfato (ácido idurónico-N-galactosamina, peso molecular 25 kDa).<sup>13</sup> Recientemente se describió su estructura detallada.<sup>14</sup> La sulodexida puede administrarse por vía parenteral o por vía oral ya que, a diferencia de la heparina, se absorbe en el intestino. Su biodisponibilidad por vía oral es del 40% e intramuscular del 90%. La vida media si se administra por vía intravenosa es de 11-12 horas y por vía oral de 18 a 25 horas según la dosis.<sup>15</sup>

Las acciones farmacodinámicas de la sulodexida, especialmente en el ámbito vascular, son múltiples. **Figura 1**



## ¿CÓMO ACTÚA LA SULODEXIDA EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA?

La sulodexida tiene múltiples acciones farmacológicas: antitrombóticas, profibrinolíticas, hipolipemiantes, en la viscosidad plasmática, en las plaquetas, tiene propiedades protectoras de las células endoteliales, antiinflamatorias y reduce la liberación de metaloproteinasas de la matriz extracelular,<sup>16,17</sup> pero no están claros los aspectos farmacodinámicos que intervienen en la reducción de la nefropatía diabética.

Se han publicado varias revisiones tendientes a esclarecer los mecanismos de acción de la

sulodexida en la nefropatía diabética,<sup>18-21</sup> pero probablemente intervienen diversas acciones de la sulodexida en la protección del endotelio vascular.

### Alteraciones vasculares en la nefropatía diabética y sulodexida

Hace 30 años Deckert y su grupo postularon que la albuminuria reflejaba una disfunción vascular generalizada, en la que estaba implicado el metabolismo de componentes aniónicos de la matriz extracelular vulnerable a la hiperglucemia, como el heparán sulfato. Esto se llamó la hipótesis de Steno, por el Centro de Diabetes

Steno en Dinamarca.<sup>22</sup> De hecho, una revisión reciente confirma múltiples alteraciones del endotelio vascular en la diabetes, como adelgazamiento del glucocálix endotelial, disfunción endotelial asociada con estrés oxidativo y envejecimiento prematuro de las células endoteliales probablemente por productos de glucosilación avanzada, tal vez con la participación de sirtuina-1 y enzimas lisosomales.<sup>23</sup> Las alteraciones del endotelio vascular glomerular parecen explicar la microalbuminuria, aun antes de la existencia de alteraciones histológicas glomerulares evidentes al microscopio.<sup>24</sup>

La importancia del glucocálix endotelial en la filtración glomerular y en la proteinuria se ha considerado hace tiempo.<sup>25</sup> El glucocálix endotelial es una capa que cubre la superficie luminal de las células endoteliales, está constituida por proteoglicanos, glicosaminoglicanos (principalmente heparán sulfato, condroitín sulfato, dermatán sulfato y hialuronano) y glicoproteínas. Su daño causa disfunción endotelial, incremento de la permeabilidad vascular, mayor adherencia de leucocitos y plaquetas, así como otras alteraciones funcionales vasculares,<sup>26</sup> se ha propuesto que su alteración participa en la aterogénesis y en las complicaciones de la diabetes mellitus.<sup>27</sup>

Se ha observado que el glucocálix endotelial glomerular recubre el endotelio fenestrado tanto en las fenestras como en el espacio entre ellas, por tanto, el espacio de las fenestras de las células endoteliales glomerulares no está vacío, contiene glucocálix que contribuye a la barrera al paso de proteínas (**Figura 2**). En experimentos con cultivos de células endoteliales glomerulares, la remoción del glucocálix con neuraminidasa, o el tratamiento con heparanasa que descompone el heparán sulfato del glucocálix, incrementa el paso de albúmina por la monocapa celular.<sup>28</sup> Esto concuerda con la observación de un incremento en la actividad de la heparanasa en la orina, en los capilares



**Figura 2.** La membrana de filtración glomerular consta de tres capas: el endotelio de los capilares glomerulares, la membrana basal glomerular y los podocitos. Los solutos filtran atravesando las fenestras, la membrana basal y los espacios entre los procesos de los podocitos. En el glucocálix endotelial que cubre las fenestras, y en la membrana basal existe gran cantidad de proteoglucanos y glicosaminoglucanos, especialmente heparán sulfato que es rico en cargas eléctricas negativas.

glomerulares y en el epitelio tubular en pacientes con diabetes tipo 1<sup>29</sup> y con la disminución de la cantidad de heparán sulfato en la membrana basal glomerular en los diabéticos.<sup>30</sup>

*In vitro*, en monocapas de células endoteliales glomerulares inmortalizadas, se comprobó que altas concentraciones de glucosa causan disminución en la síntesis de glicosaminoglicanos, específicamente de heparán sulfato, sin modificar el cor proteico de los proteoglicanos, e incremento de la filtración de albúmina, sin modificar las uniones intercelulares.<sup>31</sup> Este estudio apoya el papel del heparán sulfato del glucocálix en la permeabilidad a la albúmina en las fenestras endoteliales.

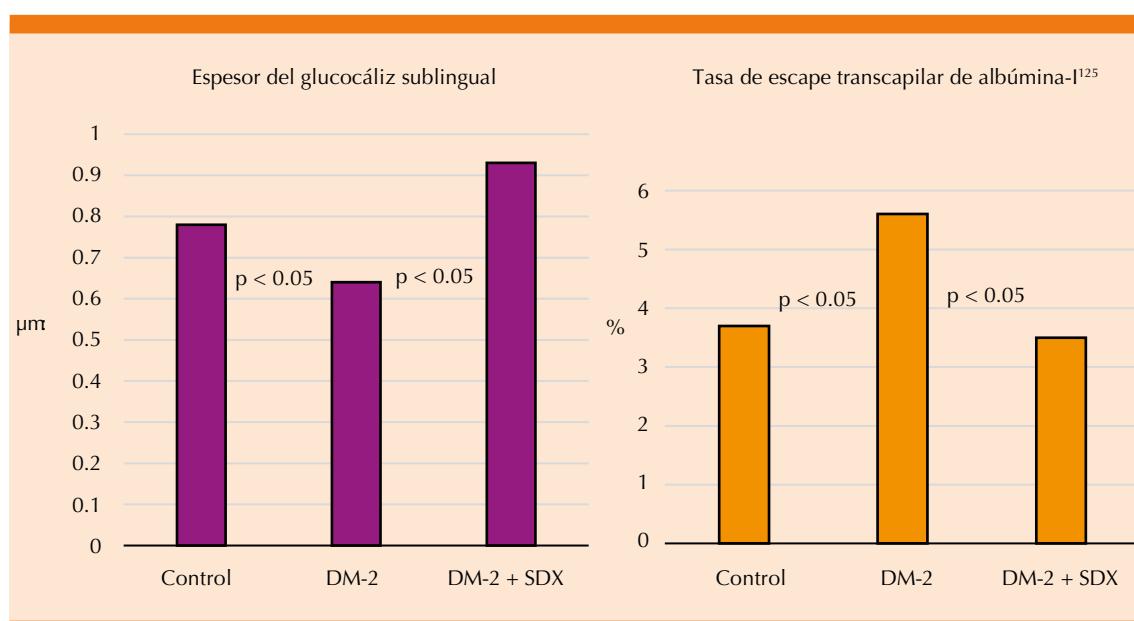
Se ha demostrado que la hiperglucemia reduce el volumen del glucocálix. En diabéticos tipo 1 la disminución del volumen del glucocálix es más marcada en los que tienen microalbuminuria.<sup>32</sup> En comparación con los individuos sanos, en diabéticos tipo 2 se ha observado que el glucocálix endotelial, medido en la retina y

en el área sublingual, tiene menor espesor, al mismo tiempo que están incrementados el escape transcapilar de albúmina y marcadores del catabolismo del hialuronano. La administración de sulodexida por vía oral durante dos meses en estos pacientes incrementó significativamente las dimensiones del glucocálix, redujo el escape transcapilar de albúmina y la hialuronidasa plasmática.<sup>33</sup> **Figura 3**

También se ha propuesto que el glucocálix dañado por la hiperglucemia causa fallas en la microcirculación en el control de la filtración de líquidos, en la protección de la adhesión celular y en la producción de óxido nítrico de las células endoteliales de las arteriolas, explicando así la relación entre la microalbuminuria y la enfermedad cardiovascular en la diabetes.<sup>34</sup> A este respecto se ha observado que la sulodexida normaliza la sintasa de óxido nítrico, que en el

rión de la rata diabética está disminuida, al mismo tiempo que reduce la albuminuria.<sup>35</sup>

En células endoteliales humanas sometidas a altas concentraciones de glucosa, se ha demostrado que la sulodexida inhibe la generación intracelular de radicales libres, la liberación de proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y de interleucina 6 (IL-6) que están aumentadas por la glucosa y restablece la capacidad de curación de una herida mecánica en la capa de células endoteliales.<sup>36</sup> La sulodexida también reduce los cambios relacionados con el envejecimiento en los cultivos de células endoteliales humanas<sup>37</sup> y las protege de estímulos proinflamatorios, como el suero de pacientes con insuficiencia venosa crónica<sup>38</sup> y de pacientes con enfermedad arterial periférica.<sup>39</sup> La sulodexida también previene la apoptosis de las células endoteliales sometidas a privación de oxígeno y glucosa, a través de



**Figura 3.** En los diabéticos tipo 2 existe disminución del glucocálix endotelial e incremento en la filtración capilar de albúmina. En este estudio se midió directamente el glucocálix en los vasos sublinguales (y también en los retinianos) y la tasa de escape de la albúmina marcada con I<sup>125</sup>. La administración de sulodexida por vía oral durante dos meses normalizó el espesor del glucocálix y la filtración de albúmina. Se ilustran los valores medios. Con datos de Broekhuisen, et al.<sup>33</sup>



moderar el estrés oxidativo,<sup>40</sup> previene el daño de las células endoteliales por activación de vías inflamatorias inducidas por productos finales de glicación avanzada (AGE),<sup>41</sup> incrementa la viabilidad de células endoteliales e inhibe la angiogénesis *in vitro*<sup>42</sup> e *in vivo*.<sup>43</sup>

En un modelo murino de lesión mecánica de la arteria carótida se demostró que sulodexida promueve la reconstrucción del glicocáliz dañado, a través de lo cual facilita la recuperación física y funcional del endotelio con reposición de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), atenúa la inflamación relacionada del endotelio y la infiltración leucocitaria de la pared arterial, así como la expresión de osteopontina y de VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular-1).<sup>44</sup>

También se ha planteado que, al mejorar la función endotelial, la sulodexida puede disminuir la presión arterial y de esa manera reducir la nefropatía diabética. Existe un metanálisis que incluyó ocho estudios de pacientes que recibieron sulodexida por motivos diversos, incluida la nefropatía diabética. En los estudios individuales se observa que en la mayor parte no se modifica significativamente la presión sanguínea, pero en conjunto hubo disminución estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica de 2.2 mmHg y diastólica de 1.7 mmHg respecto a los grupos control.<sup>45</sup> A este respecto en un análisis *post hoc* de las investigaciones en nefropatía diabética con micro y macroalbuminuria tratados con una sulodexida de Keryx Pharmaceutical, se observó que no hubo cambios significativos en los pacientes con microalbuminuria, aunque en los sujetos con macroalbuminuria hubo disminución de la presión arterial sistólica de 2.3-4.6 mmHg.<sup>46</sup> Hace poco se demostró que la sulodexida promueve la relajación arterial mediada por óxido nítrico dependiente del endotelio.<sup>47</sup>

### Inflamación y genética

Se ha sospechado cierta predisposición genética para la aparición de la nefropatía diabética, ya que algunos pacientes padecen nefropatía diabética más tempranamente que otros. La observación de una predisposición familiar ligada a la hipertensión esencial apoyaría esta idea,<sup>48</sup> pero los esfuerzos para encontrar genes predisponentes han sido infructuosos.<sup>49</sup> En cambio, en ratones se ha observado una susceptibilidad genética a padecer nefropatía diabética dependiente de la activación de vías inflamatorias.<sup>50</sup> La sulodexida tiene múltiples acciones antiinflamatorias, incluida la reducción de diversas interleucinas proinflamatorias y de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>16,17</sup>

### Factores de crecimiento y fibrogénesis

En la nefropatía diabética se observa expansión progresiva de la matriz mesangial y engrosamiento de las membranas basales glomerulares que a la larga llevan a la fibrosis glomerular y a la pérdida de la función renal. El factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) se produce en múltiples células, que incluyen macrófagos, linfocitos y células endoteliales, tiene múltiples efectos biológicos, entre ellos induce la síntesis de proteínas de la matriz y pueden estar implicados en el engrosamiento de la membrana basal glomerular y en depósitos de proteínas en la matriz mesangial.<sup>18</sup> En ratas con diabetes inducida por estreptozotocina se ha encontrado incremento en la expresión de TGF- $\beta$ , la sobreestimulación de este factor es inhibida con sulodexida.<sup>51</sup> Los glicosaminoglicanos, tanto la heparina modificada con escasa actividad anticoagulante como el dermatán sulfato, suprimen la sobreexpresión de mRNA-TGF- $\beta 1$  y su proteína bioactiva inducidas por altas concentraciones de glucosa, posiblemente a través de la proteincinasa C (PKC), la activación de ésta por glucosa también se previno

con los glicosaminoglicanos administrados. La expansión de la matriz extracelular y el depósito de colágena III y IV probablemente son el resultado de la sobreactivación del TGF.<sup>52,53</sup>

### Heparán sulfato

La permeabilidad de la membrana basal glomerular a las proteínas depende, al menos en parte, de cargas eléctricas negativas. La importancia del heparán sulfato que tiene carga aniónica gracias a sus grupos sulfato y carboxílicos se ha demostrado al degradar enzimáticamente el heparán sulfato o al bloquearlo inmunológicamente ya que en ambos casos aparece albuminuria.<sup>19</sup> En la membrana basal glomerular, los glicosaminoglicanos, incluida la heparina, sus derivados y sulodexida, pueden restaurar las cargas aniónicas e incrementar la síntesis de heparán sulfato que se encuentran disminuidos en la nefropatía diabética, inhibir la actividad de la heparanasa glomerular que está aumentada en la nefropatía diabética y normalizar la expresión de colágena IV en ratas diabéticas.<sup>54,55,56</sup> En experimentos *in vitro* se ha demostrado que la sulodexida inhibe la heparanasa 1, principalmente por su componente heparínico, y controla la fibrosis mediada por el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2) que transforma las células tubulares en fibroblastos favoreciendo la fibrosis tubular e intersticial.<sup>57</sup>

Diversas evidencias sugieren que la reducción o modificación del heparán sulfato contribuye a cambios morfológicos y al desprendimiento de los podocitos de la membrana basal, lo que puede ser contrarrestado por el tratamiento con glicosaminoglicanos.<sup>19</sup> En cultivos de podocitos sometidos a altas concentraciones de glucosa, la adición de sulodexida inhibe la liberación de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y de MAPK (proteín-cinasas activadas por mitógenos).<sup>58</sup> La activación de MAP/ERK se asocia con proliferación celular, el efecto anti-

proliferativo de células mesangiales que se ha observado con heparina y glicosaminoglicanos podría deberse a este mecanismo. También se ha demostrado la presencia de heparán sulfato en los túbulos proximales de pacientes con diabetes mellitus 1 y se ha especulado que podría participar en la reabsorción tubular de proteínas y esto podría modificarse con la administración de glicosaminoglicanos.<sup>59</sup>

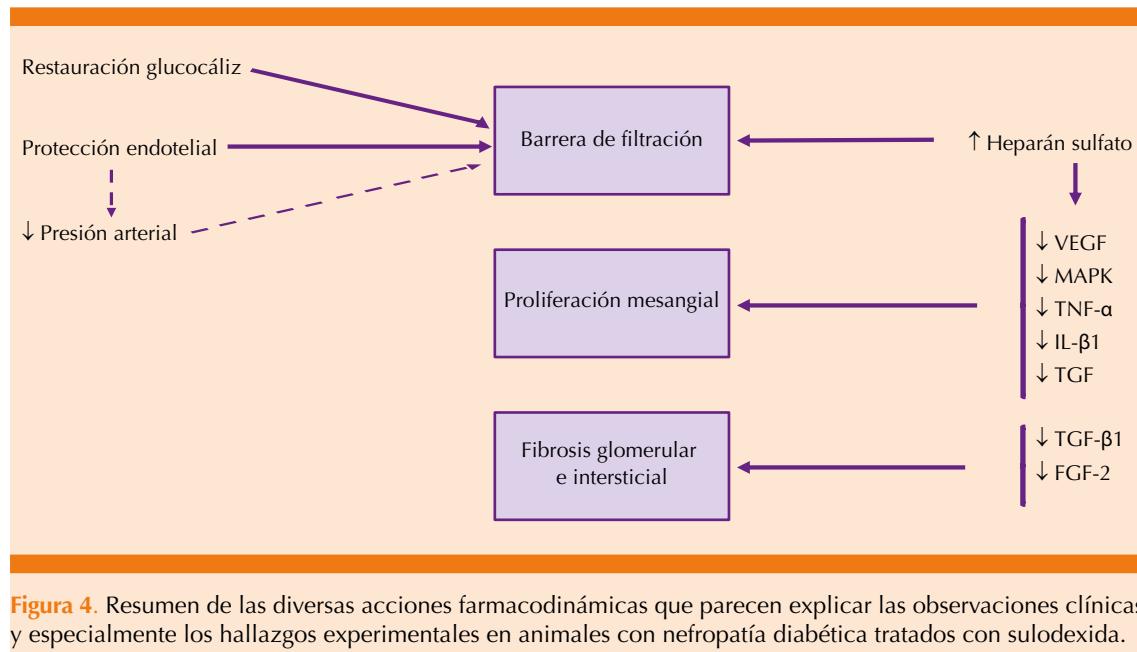
### Glicación de proteínas

La hiperglucemia prolongada resulta en la glicación irreversible de las proteínas formando los productos finales de glicación avanzada (AGE) que al unirse a sus receptores celulares (RAGE) dañan la función celular. En los riñones de individuos con diabetes los receptores celulares se concentran especialmente en los podocitos.<sup>60</sup> Los productos finales de glicación avanzada inducen la producción de factores inflamatorios (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) por los macrófagos. Al inhibir la heparanasa con un producto específico (HPA siRNA) o con sulodexida se atenúa el incremento de estos factores, así como la activación de la vía del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) y de los receptores celulares. La sulodexida reduce la adherencia y permeabilidad de las células endoteliales glomerulares inducidas por los productos finales de glicación avanzada.<sup>61</sup>

## CONCLUSIONES

La sulodexida actúa en la nefropatía diabética, en la que reduce la micro y macroalbuminuria, probablemente por mecanismos múltiples que se resumen en la **Figura 4**.

Esta revisión pretende ilustrar las diversas y complejas acciones de la sulodexida que explican su utilidad terapéutica en la nefropatía diabética<sup>10</sup> y adicionalmente en las enfermedades vasculares arteriales y venosas.<sup>13,15,27</sup>



**Figura 4.** Resumen de las diversas acciones farmacodinámicas que parecen explicar las observaciones clínicas y especialmente los hallazgos experimentales en animales con nefropatía diabética tratados con sulodexida.

### Conflictos de interés

Alberto C Frati es Director Médico de Laboratorios Alfasigma México y Miguel Bautista es Gerente del producto Vessel Due F (sulodexida) producido por Laboratorios Alfasigma SpA (Italia).

### REFERENCIAS

- Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal en México. *Dialisis Transpl* 2010; 31: 7-11. DOI: 10.1016/S1886-2845(10)70004-7.
- Aldrete-Velasco JA, Chiquete E, Rodríguez-García JA, Rincón-Pedrero R, Correa-Rotter R, Peña-García R, et al. Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México. *Med Int Mex* 2018; 34: 536-45. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i4.1877>.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes- 2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (suppl 1): S1-S135.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62. DOI: 10.1056/NEJM19931113292004.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane W, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9. doi: 10.1056/NEJMoa011161.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
- Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1765-76. DOI: 10.1056/NEJMra1700312.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311-20. doi: 10.1056/NEJMoa1002853.
- De Zeeuw D, Heerspink HJL. Unmet need in diabetic nephropathy: failed drugs or trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 638-40. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30045-6.
- Frati-Munari AC. La sulodexida disminuye la albuminuria en la nefropatía diabética. *Med Int Mex* 2020; 36 (4): 530-542. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3068>.
- Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomized clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 128-139. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30085-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30085-3).
- Frati-Munari AC. Glicosaminoglicanos en enfermedades vasculares. *Rev Mex Angiol* 2012; 40: 89-99.
- Haremburg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide.

- Med Res Rev 1998; 18: 1-20. doi: 10.1002/(sici)1098-1128(199801)18:1<1::aid-med1>3.0.co;2-4.
14. Veraldi N, Guerrini M, Urso E, Risi G, Bertini S, Bensi D, et al. Fine structural characterization of sulodexide. *J Pharm Biomed Anal* 2018; 156: 67-79. doi: 10.1016/j.jpba.2018.04.012.
15. Carroll BJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 31-38. doi: 10.1111/jth.14324.
16. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014; 33: 229-35.
17. Munari ACF, Cervera LFF. Inflammation, metalloproteinases, chronic venous disease and sulodexide. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2015; 3: 203-10. DOI:10.4172/2329-9517.1000203.
18. Gambaro G, Van der Woude FJ. Glycosaminoglycans use in treatment of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 359-68. DOI:10.1159/000017267.
19. Wijnhoven TJM, Lensen JFM, Rops AI, McCarthy KJ, Van der Vlag J, Berden JHM et al. Anti-proteinuric effects of glycosaminoglycan-based drugs. *Curr Opin Mol Ther* 2007; 9: 364-77.
20. Abaterusso C, Gambaro G. The role of glycosaminoglycans and sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Treat Endocrinol* 2006; 5: 211-22. doi: 10.2165/00024677-200605040-00002.
21. Gambaro G, Kong NCT. Glycosaminoglycan treatment in glomerulonephritis? An interesting option to investigate. *J Nephrol* 2010; 23: 244-252.
22. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26. doi: 10.1007/BF00285287.
23. Goligorsky MS. Vascular endothelium in diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312: F266-F275
24. Satchell SC, Tookey JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetología* 2008; 51: 714-25. doi: 10.1152/ajrenal.00473.2016.
25. Haraldsson B, Sörensson J. Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. *News Physiol Sci* 2004; 19: 7-10. doi: 10.1152/nips.01461.2003.
26. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocálix endotelial. *Arch Cardiol Mex* 2013; 83: 303-12. https://doi.org/10.1016/j.acmx.2013.04.015.
27. Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocálix endotelial. Parte 2. Su papel en enfermedades vasculares y complicaciones de la diabetes mellitus. *Arch Cardiol Mex* 2014; 84: 110-16. DOI: 10.1016/j.acmx.2013.10.006.
28. Singh A, Satchell SC, Neal C, McKenzie EA, Tookey JE, Mathieson PW. Glomerular endothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2885-93. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2007010119.
29. Katz A, Van-Dijk DJ, Aingorn H, Erman A, Davies M, Darmon D, et al. Involvement of human heparanase in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *IMAJ* 2002; 4: 996-1002.
30. Edge ASB, Spiro RG. A specific structural alteration in the heparán sulphate of human glomerular basement membrane in diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 1056-9. doi: 10.1007/s001250051489.
31. Singh A, Fridén V, Dasgupta I, Foster RR, Welsh GI, Tookey JE, et al. High glucose causes dysfunction of human glomerular endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F40-F48. doi: 10.1152/ajprenal.00103.2010.
32. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever H, Spaan JA, Ince C, et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1127-32. doi: 10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1619.
33. Broekhuisen LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2646-55. doi: 10.1007/s00125-010-1910-x.
34. Noble MIM, Drake-Holland AJ. Review: Hyperglycemia and the vascular glycocalyx: the key to microalbuminuria and cardiovascular disease in diabetes mellitus? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010; 10: 66-70. https://doi.org/10.1177%2F1474651409357035.
35. Mathison Y, Garrido MR, Israel A, Quero Z, Fernández H. Efecto del glicosaminoglicano sulodexida sobre la actividad de la sintasa de óxido en la corteza renal de ratas con diabetes tipo 1. *Rev Latinoamer Hipert* 2008; 3: 182-9.
36. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, Suminska-Jazinska K, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res* 2009; 153: 118-23. doi: 10.1016/j.trsl.2008.12.007.
37. Suminska-Jazinska K, Polubinska A, Ciszewicz M, Mistacki A, Antoniewicz A, Breborowicz A, et al. Sulodexide reduces senescence-related changes in human endothelial cells. *Med Sci Monit* 2011; 17: CR222-6. doi: 10.12659/msm.881719.
38. Urbanek T, Zbigniew K, Begier-Krasinska B, Baum E, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in patients with chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2015; 34: 589-96.
39. Sosinska P, Baum E, Mackowiak B, Maj M, Suminska-Jazinska K, Staniszewski R, Breborowicz A. Sulodexide reduces the proinflammatory effect of serum from patients with peripheral artery disease in human endothelial cells. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40: 1005-12. doi: 10.1159/000453157.
40. Gabryel B, Jarzabek K, Machnik G, Adamczyk J, Belowsky D, Obuchowicz E, Urbanek T. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc Res* 2016; 103: 26-35. doi: 10.1016/j.mvr.2015.10.001.



41. Giordanella G, Lazzara F, Caporarello N, Lupo G, Anfuso CD, Enandi CM, et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Mol Cell Pharmacol* 2017; 142: 145-154. doi: 10.1016/j.mcp.2017.06.130.
42. Niderla-Bielinska J, Bartowiak K, Ciszek B, Janowska-Steifer E, Krejner A, Ratajska A. Sulodexide inhibits angiogenesis via decreasing DII4 and Notch 1 expression in mouse proepicardial explant cultures. *Fundam Clin Pharmacol* 2018; doi:10.1111/fep12418.
43. Pletinck A, Van Landshoot M, Laukens D, Passlick-Deetjen J, Vanholder R, et al. Oral supplementation with sulodexide inhibits neo-angiogenesis in rat model of peritoneal perfusion. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 548-56. doi: 10.1093/ndt/gfr370.
44. Li T, Liu X, Zhao Z, Ni L, Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery. *Oncotarget* 2017; 8: 91350-61. doi: 10.18632/oncotarget.20518
45. Olde Engberink RHG, Rorije NMG, Lambers Heerspink HJ, De Zeeuw DD, van den Born BJH, Vogt L. The blood pressure lowering potential of sulodexide-a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 1245-53. doi: 10.1111/bcp.12722.
46. Olde Engberink RHG, Heerspink HJL, de Zeeuw D, Vogt L. Blood pressure lowering effects of sulodexide depends on albuminuria severity: post-hoc analysis of the sulodexide microalbuminuria and macroalbuminuria studies. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1351-7. doi: 10.1111/bcp.13062.
47. Raffetto JD, Calanni F, Mattana P, Khalil RA. Sulodexide promotes arterial relaxation via endothelium-dependent nitric oxide-mediated pathway. *Biochem Pharmacol* 2019; 66:347-356. https://doi.org/10.1016/j.bep.2019.04.021.
48. Fagerrud JL, Tarnov L, Jacobsen P, Stenman S, Nielsen FS, Petterson-Fernholm KJ, et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 439-44. doi: 10.2337/diabetes.47.3.439.
49. Demova H, Boleckova J, Rose D, Koeppl H, Prochazka B, Brunerova L, et al. Gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes and diabetes nephropathy. *Centr Eur J Biol* 2012; 7: 210-18. DOI: 10.2478/s11535-012-0003-x.
50. Gurley SB, Ghosh S, Johnson K, Azushima K, Sakban RB, George SE, et al. Inflammation and immunity pathway regulate genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *Diabetes* 2018; 67: 2096-2106. doi: 10.2337/db17-1323.
51. Ceol M, Nerlich A, Baggio B, Anglani E, Sauer U, Schleicher E, Gambaro G. Increased glomerular Alpha 1 (IV) collagen expression and deposition in long-term diabetic rats is prevented by chronic glycosaminoglycan treatment. *Lab Invest* 1996; 74: 484-95.
52. Ceol M, Gambaro G, Sauer U, Baggio B, Anglani F, Forino F, et al. Glycosaminoglycan therapy prevents TGF-β1 overexpression and pathologic changes in renal tissue of long-term diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 118: 2324-36. doi: 10.1681/ASN.V11122324.
53. Masola V, Zaza G, Gambaro G. Sulodexide and glycosaminoglycans in the progression of renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29: i74-i79. https://doi.org/10.1093/ndt/gft389.
54. Gambaro G, Cavazzana AO, Luzzi P, Piccoli A, Borsatti A, Crepaldi G, et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int* 1992; 42: 285-91. doi: 10.1038/ki.1992.288.
55. Gambaro G, Venturini AP, Noonan DM, Fries W, Re G, Garbisa S, et al. Treatment with glycosaminoglycan formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1994; 46: 797-806. doi: 10.1038/ki.1994.335.
56. Naggi A, Casu B, Perez M, Torri G, Cassinelli G, Penco S, et al. Modulation of heparanase-inhibiting activity of heparin through selective desulfation, graded N-acetylation, and glycol splitting. *J Biol Chem* 2005; 280: 12103-13. doi: 10.1074/jbc.M414217200.
57. Masola V, Onisto M, Zaza G, Lupo A, Gambaro G. A new mechanism of action of sulodexide in diabetic nephropathy: inhibits heparanase-1 and prevents FGF-2-induced renal epithelial-mesenchymal transition. *J Transl Med* 2012; 10: 213. doi: 10.1186/1479-5876-10-213.
58. Cha JJ, Kang YS, Hyun YY, Han SY, Jee YH, Han KH, et al. Sulodexide improves renal function through reduction of vascular endothelial growth factor in type 2 diabetic rats. *Life Sci* 2013; 82: 1118-24. doi: 10.1016/j.lfs.2013.04.008.
59. Wijnhoven TJ, Lensen JF, Rops AL, van der Vlag J, Kolset SO, Bangstad HJ, et al. Aberrant heparan sulfate profile in the human diabetic kidney offers new clues for therapeutics glycomimetics. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 250-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.05.003.
60. Wendt T, Tanji N, Guo J, Hudson BI, Bierhaus A, Ramasamy R, et al. Glucose glycation, and RAGE: implications for amplification of cellular dysfunction in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1383-95. doi: 10.1097/01asn.0000065100.17349.ca.
61. Xu G, Qin Q, Yang M, Qiao Z, Gu Y, Niu J. Heparanase-driven inflammation from the AGEs-stimulated macrophages changes the functions of glomerular endothelial cells. *Diab Res Clin Pract* 2017; 124: 30-40. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.016.