



## La sulodexida disminuye la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética

### Sulodexide decreases albuminuria in patients with diabetic nephropathy.

Alberto C Frati-Munari

#### Resumen

Se revisaron las evidencias clínicas y experimentales de la administración de sulodexida en el tratamiento de la nefropatía diabética. Se incluyeron 15 estudios observacionales (n = 658) y 17 investigaciones controladas (n = 3473) en pacientes con diabetes tipo 1 o 2, con micro o macroalbuminuria. La sulodexida se administró por vía parenteral, oral o ambas durante un periodo desde dos semanas hasta un año. En todos los estudios con la sulodexida original se documentó disminución de la micro o macroalbuminuria, en las tres investigaciones controladas que administraron una sulodexida de otro origen no se observaron cambios. Algunas investigaciones sugieren que la eficacia guarda relación con la dosis y la duración del tratamiento. El efecto benéfico dura al menos cuatro meses después de suspender la sulodexida. Dos metanálisis concluyeron que el tratamiento de la nefropatía diabética con sulodexida es eficaz para disminuir la excreción urinaria de albúmina con efectos adversos similares a los grupos control. Cinco investigaciones en animales diabéticos muestran mejoría histológica, especialmente en los glomérulos renales. Un estudio experimental en animales que se realizó con la nefropatía diabética no original no mostró cambios. Se concluye que la sulodexida es útil en el tratamiento de la nefropatía diabética con micro o macroalbuminuria añadida al tratamiento habitual.

**PALABRAS CLAVE:** Nefropatía diabética; glicosaminoglicanos; sulodexida; albuminuria; heparina.

#### Abstract

Clinical and experimental evidences with sulodexide (SLDX) treatment in diabetic nephropathy were reviewed. Patients with type 1 or 2 diabetes and micro or macroalbuminuria in 15 observational (n = 658) and 17 controlled (n = 3473) studies were included. SLDX by parenteral and/or oral route was used during 2 weeks to one year. A decrease of micro or macroalbuminuria was noticed in all the studies performed with the original SLDX, while 3 controlled studies using a different SLDX did not show any change. Some controlled investigations suggested that SLDX efficacy is dose- and length-dependent. Several studies showed a sustained beneficial effect lasting up to 4 months after discontinuation of SLDX. Two meta-analysis concluded that SLDX is effective to diminish albumin excretion rate in diabetic nephropathy with similar adverse effects to control groups. Five experiments in diabetic animals showed histological improvement, mainly in renal glomerulus. One experimental study performed with a nonoriginal SLDX did not show any change. It is concluded that sulodexide is useful as an add on treatment of diabetic nephropathy with micro or macroalbuminuria.

**KEYWORDS:** Diabetic nephropathy; Glycosaminoglycans; Sulodexide; Albuminuria; Heparin.

Departamento de Medicina Interna,  
Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

**Recibido:** 1 de abril 2019

**Aceptado:** 10 de abril 2020

#### Correspondencia

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

#### Este artículo debe citarse como

Frati-Munari AC. La sulodexida disminuye la albuminuria en pacientes con nefropatía diabética. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 530-542.  
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3068>



## ANTECEDENTES

La nefropatía diabética aparece en 20-30% de los pacientes con diabetes de larga evolución. Al principio hay microalbuminuria, después macroalbuminuria y deterioro progresivo de la filtración glomerular.<sup>1</sup> Es la principal causa de insuficiencia renal terminal e inclusión en los programas de diálisis y frecuente causa de defunción.<sup>2</sup>

La microalbuminuria pronostica avance de la nefropatía diabética a la insuficiencia renal y morbilidad y mortalidad cardiovasculares.<sup>3</sup> Además, la proteinuria por sí sola puede contribuir a la inflamación tubulointersticial y a la progresión de la nefropatía diabética.<sup>4</sup>

El mantenimiento de euglucemia a largo plazo con trasplante pancreático ha logrado la regresión histológica de la nefropatía diabética,<sup>5</sup> pero, en general, debe considerarse progresiva, si bien la velocidad del deterioro renal puede modificarse con el tratamiento. Las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) respecto a la nefropatía diabética incluyen: control óptimo de la glucemia y de la presión arterial, especialmente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y dieta baja en proteínas (0.8 g/kg/día).<sup>6</sup> Sin embargo, la euglucemia a largo plazo puede ser difícil de conseguir<sup>7</sup> y aun con el tratamiento antihipertensivo óptimo en más de 20% de los casos hay progresión de la nefropatía.<sup>8,9</sup> Por tanto, la eficacia de otras medidas terapéuticas debe examinarse.

No existen fármacos específicos contra la nefropatía diabética, pero se ha propuesto a la sulodexida como apoyo terapéutico. Ésta es un glucosaminoglucano, formado por una fracción de heparina de rápido movimiento y otra de dermatán sulfato, que puede administrarse por

vía oral o parenteral.<sup>10</sup> Por sus propiedades protectoras del endotelio vascular y del glucocáliz endotelial, se ha propuesto en el tratamiento de complicaciones vasculares de la diabetes.<sup>11-13</sup>

En los últimos 25 años se ha ensayado la sulodexida en la nefropatía diabética para disminuir la micro y macroalbuminuria, añadida al resto de las medidas terapéuticas, pero su prescripción es aún controvertida. Esta revisión pretende analizar las evidencias que puedan esclarecer su papel en la nefropatía diabética. Para ello se analizaron las publicaciones en idioma inglés, italiano, español o al menos con resumen en inglés, hasta agosto de 2018.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

Existen múltiples investigaciones en pacientes con nefropatía diabética con micro o macroalbuminuria, en pocos había disminución de la filtración glomerular. Los pacientes podían tener diabetes mellitus tipo 1 o 2. A continuación, se revisan 32 investigaciones referentes a 4131 pacientes con nefropatía diabética.

### Investigaciones observacionales no controladas<sup>14-28</sup>

Estas observaciones clínicas analizan los parámetros de laboratorio antes y después de la administración de sulodexida. Son los estudios iniciales, se incluyen en esta revisión porque la nefropatía diabética no suele aliviarse espontáneamente, de modo que, si no se modificaron otras medidas terapéuticas, los cambios observados podrían atribuirse al tratamiento con sulodexida (**Cuadro 1**).

Fueron 15 estudios abiertos que incluyeron 658 pacientes, 75% con diabetes mellitus 1, 285 sujetos con microalbuminuria y 108 con macroalbuminuria, en el resto el grado inicial de la albuminuria no se especificó. En 255 indivi-

**Cuadro 1.** Sulodexida en nefropatía diabética. Estudios clínicos no controlados (Continúa en la siguiente página)

Autor, año	Núm.	Características de los pacientes (núm.)	Dosis de SLDX y duración	Tratamiento antihipertensivo	Resultado	Observaciones
Solini 1994 <sup>14</sup>	11	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria (6) y macroalbuminuria (5)	100 mg/d VO x 2 meses	IECA bloqueadores Ca	Microalbuminuria -18%. Macroalbuminuria -40%	4 meses postratamiento persistía ↓ albuminuria
	5	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria (3), macroalbuminuria (2)	60 mg/d IM x 3 semanas	IECA, bloqueadores Ca	Albuminuria -75% (p = 0-06)	
Skrha 1997 <sup>15</sup>	53	Diabetes mellitus 1 (26), diabetes mellitus 2 (27), microalbuminuria (24) y macroalbuminuria (19)	60 mg/d IM x 3 semanas	Bloqueadores Ca, IECA y otros	Albuminuria -65% (p > 0.001). Microalbuminuria AER -47%, macroalbuminuria AER -65%	↓ albuminuria por 3-6 semanas posterior al tratamiento
Szelachowska 1997 <sup>16</sup>	15	Diabetes mellitus 1, microalbuminuria	60 mg/d IM x 3 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg con o sin tratamiento	Albuminuria 95.4 ± 13.9 µg/min inicial, 26.5 ± 6 a las 3 sem (p = 0.0007)	↓ albuminuria 6 semanas posteriores al tratamiento
Perusicova 1997 <sup>17</sup>	35	Diabetes mellitus 1 (15), diabetes mellitus 2 (20), microalbuminuria o macroalbuminuria	60 mg/d IM x 2 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg con o sin tratamiento	Albuminuria 509 ± 127 µg/min inicial, 319 ± 85 final (p < 0.001)	↓ macroalbuminuria 3 semanas posteriores al tratamiento (p < 0.001) ↓ no significativa microalbuminuria
Poplawska 1997 <sup>18</sup>	14	Diabetes mellitus 1 microalbuminuria (7) o macroalbuminuria (7)	60 mg/d IM x 10 días, seguido por 50 mg/d VO x 3 semanas	Presión arterial < 140/90 mmHg sin tratamiento	AER inicial 349 mg (80-820), final 91.4 (2-306). (p < 0.001). Microalbuminuria normal en 3/7	↓AER (116 mg) 6 semanas posteriores al tratamiento (p = 0.03)
Shestakova 1997 <sup>19</sup>	18	Diabetes mellitus, microalbuminuria (9) y macroalbuminuria (9)	60 mg IM/d x 3 semanas		↓ albuminuria 89%	Microalbuminuria normal en seguimiento
Zalevskaya 1998 <sup>20</sup>	20	Diabetes mellitus 1 y 2, microalbuminuria o macroalbuminuria	60 mg/d IM 5 d/sem x 3 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg	Microalbuminuria inicial 101.5 ± 16.5 µg, final 59.4 ± 15 (p < 0.05), macroalbuminuria inicial 666.5 ± 108.6, final 278.8 ± 123.9 (p < 0.01)	A las 9 semanas, albuminuria similar a la inicial
Razovskii 1998 <sup>21</sup>	20	Diabetes mellitus 1, macroalbuminuria	60 mg/d IM x 19 d, seguido por 50 mg/d VO x 3 sem		↓ 90 % AER	↓albuminuria 3 sem postratamiento



**Cuadro 1.** Sulodexida en nefropatía diabética. Estudios clínicos no controlados (Continúa en la siguiente página)

Autor, año	Núm.	Características de los pacientes (núm.)	Dosis de SLDX y duración	Tratamiento antihipertensivo	Resultado	Observaciones
Meizhen 1999 <sup>22</sup>	36	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria (21), macroalbuminuria (15)	60 mg/d, 5 d/sem x 3 semanas		↓ AER microalbuminuria 44.5 ± 16% (p < 0.05), macroalbuminuria 50.1 ± 21% (p < 0.05)	
Oksa 1999 <sup>23</sup>	20	Diabetes mellitus 1 (12), diabetes mellitus 2 (8)	60 mg/d IM x 3 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg con o sin tratamiento	AER microalbuminuria inicial 92 µg/min, final 68 (p = NS) Macroalbuminuria inicial 386 (363-1060), a las 3 sem 367 (217-539) p < 0.05	A la semana 9 similar a la inicial
			100 mg/d VO x 8 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg con o sin tratamiento	AER microalbuminuria sin cambios, macroalbuminuria 643 µg/min inicial, final 442	8 sem postratamiento (semana 16), microalbuminuria sin cambios, macroalbuminuria AER 328 (p < 0.05)
Peterkova 1999 <sup>24</sup>	17	Diabetes mellitus 1 adolescentes, microalbuminuria (11), macroalbuminuria (6)	60 mg/d IM x 2 semanas, seguido por 50 mg/d VO x 2 semanas		Microalbuminuria ↓ 94 a 38 µg/min (p < 0.01), macroalbuminuria tendencia no significativa	4 semanas postratamiento permaneció ↓ microalbuminuria (p < 0.01) Macroalbuminuria sin cambios Sin respuesta en sujetos con HbA1c > 12.5%
Arcangeli 2000 <sup>25</sup>	10	Diabetes mellitus 2 Microalbuminuria	120 mg/d IM x 1 mes, seguido por 100 mg/d VO x 2 meses	Presión arterial normal sin tratamiento	↓ de 68 a 35 µg/min (p < 0.05 al mes y a los 3 meses)	↓ fibrinógeno TFG sin cambios
Lichiardopol 2001 <sup>26</sup>	39	Diabetes mellitus 1 (20) y diabetes mellitus 2 (19) microalbuminuria (20) y macroalbuminuria (19)	60 mg/d IM x 3 semanas	Presión arterial < 160/90 mmHg	↓ significativa albuminuria desde la primera semana en 88.6% de los pacientes. Microalbuminuria de 97.5 a 22.8 (p < 0.001), macroalbuminuria de 849.4 a 415.0 µg/min (p < 0.002)	

**Cuadro 1.** Sulodexida (SLDX) en nefropatía diabética. Estudios clínicos no controlados (Continuación)

Autor, año	Núm.	Características de los pacientes (núm.)	Dosis de SLDX y duración	Tratamiento antihipertensivo	Resultado	Observaciones
Trusov 2004 <sup>27</sup>	128	Diabetes mellitus 1 con diversos grados de disfunción renal	60 mg/d IM 5 d/sem x 2 semanas, seguido de 50 mg/d VO, total 6.5 semanas			Mejoría de función glomerular y tubular, microcirculación y hemodinámica renal
Blouza 2010 <sup>28</sup>	237	Diabetes mellitus 1 (211), diabetes mellitus 2 (26), microalbuminuria (159), macroalbuminuria (26)	50 mg/d VO x 6 meses	53% con antihipertensivos	↓ AER a los 3 y 6 meses: 63.7 y 42.7% (p < 0.0001) similar en microalbuminuria y macroalbuminuria	↓ de presión arterial, HbA1c, colesterol total y triglicéridos durante el estudio

AER: tasa de excreción de albúmina; IM: intramuscular; VO: vía oral; ↓: disminución; ↑: incremento. 10 mg de SLDX equivalen a 100 LRU (unidades de liberación de lipoproteinlipasa).

duos se administró sulodexida por vía parenteral 60 mg/día (600 LRU) durante tres semanas; se observó disminución de 27 a 89% de la excreción urinaria de albúmina respecto a la cifra inicial, en proporción similar en los casos con micro y macroalbuminuria.<sup>14-17,19,20,22,23,26</sup>

En 91 pacientes se administró inicialmente sulodexida por vía intramuscular durante dos a tres semanas y posteriormente por vía oral durante tres a ocho semanas, en tres de cuatro estudios se observó disminución significativa de la microalbuminuria y en dos de tres de la macroalbuminuria.<sup>18,21,24,25</sup> En uno<sup>27</sup> se analizaron otros aspectos de la función renal y no se dispone de los datos de albuminuria. En dos observaciones (248 pacientes) se administró sulodexida por vía oral durante dos a seis meses, se observó disminución significativa de la microalbuminuria y de la macroalbuminuria.<sup>14,23,28</sup>

Además, en nueve publicaciones se informó un efecto benéfico que duró entre tres semanas y cuatro meses después de terminado el tratamiento.<sup>14-21,23,24</sup> En dos no se observó este efecto y en los otros cuatro no se menciona.

En todas estas observaciones clínicas, los pacientes recibieron sulodexida de Alfa-Wassermann S.p.A.

#### Investigaciones controladas con distribución al azar<sup>29-45</sup>

Éstas se detallan en el **Cuadro 2**. Fueron 17 investigaciones en 3473 pacientes con micro o macroalbuminuria (aproximadamente la mitad cada una), solamente en un estudio<sup>41</sup> había pacientes con creatinina sérica elevada. La mayoría tenía diabetes mellitus 2, 381 pacientes tenían diabetes mellitus 1.

En 14 investigaciones se prescribió sulodexida de Alfa Wassermann S.p.A., en dos de ellas se administró por vía parenteral (60 mg/día) durante tres y cuatro semanas, en otras dos se inició por vía intramuscular y se continuó por vía oral, los demás la recibieron por vía oral, 50-200 mg/día durante 2 a 12 meses. En todos se observó disminución significativa de la albuminuria en comparación con la cifra inicial y con el grupo control. En la investigación de Gambaro y su grupo,<sup>32</sup> se exploraron tres dosis (50, 100, 200 mg/



**Cuadro 2.** Sulodexida (SLDX) en nefropatía diabética. Estudios clínicos controlados (Continúa en la siguiente página)

Autor, año	Núm.	Características de pacientes (n)	Dosis de SLDX y comparativo	Tratamiento anti-hipertensivo	Resultado	Observaciones
Velussi 1996 <sup>29</sup>	24	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria	Aleatorizado, cruzado: SLDX 100 mg/d x 6 meses, control sin SLDX 6 meses	Sin tratamiento	↓ albuminuria (p < 0.01) con SLDX	↓ fibrinógeno SLDX de Alfa-Wassermann
Solini 1997 <sup>30</sup>	12	Diabetes mellitus 2 con micro o macroalbuminuria	Aleatorizado, doble ciego, cruzado. SLDX 100 mg/d x 4 meses + placebo 4 meses, vs placebo seguido de SLDX	Nicardipino o enalapril, sin cambios durante el tratamiento	AER 128.3 inicial, 39.6 post SLDX (p = 0.033). ↓ de fibrinógeno (p < 0.001)	Efecto de SLDX persistió 4 meses después. ↓ paulatina de la presión arterial SLDX de Alfa Wassermann
Dedov 1997 <sup>31</sup>	36	Diabetes mellitus 1. Microalbuminuria (18), macroalbuminuria (18)	Aleatorizado 60 mg/d IM, 5 d a la semana x 3 semanas vs placebo	Presión arterial < 160/90 mmHg, estable con o sin tratamiento	↓ de microalbuminuria desde la sem 1 (p < 0.01) hasta la sem 9. ↓ de macroalbuminuria desde la sem 3 (p < 0.01) hasta la sem 9	Sin cambios en grupo placebo. SLDX de Alfa Wassermann
Gambaro 2002 <sup>32</sup>	233	Diabetes mellitus 1 (124), Diabetes mellitus 2 (99), microalbuminuria (146), macroalbuminuria (87)	Multicéntrico, aleatorizado, doble-cego, 4 grupos: placebo, SLDX 50 mg/d, 100 mg/d y 200 mg/d, x 4 meses y 4 meses más de seguimiento	TA <160/90 estable, 53% con IECA, misma dosis durante el estudio	↓ de AER a los 4 meses 30, 49 y 74% vs placebo con 50, 100, 200 mg/d (p < 0.03, 0.0001, 0.0001). A los 8 meses: 50 mg/d = placebo, 100 mg/d -29% (p = 0.07), 200 mg -62% (p < 0.0001)	Sin cambios de TA, HbA1c ni creatinina sérica durante el estudio SLDX de Alfa Wassermann
Achour 2005 <sup>33</sup>	60	Diabetes mellitus 1 (30), diabetes mellitus 2 (30, microalbuminuria (30), macroalbuminuria (30)	Aleatorizado, 50 mg/d VO por un año. Control sin SLDX	Presión arterial < 140/90 mmHg con o sin tratamiento	↓ AER 60% con SLDX (p < 0.0001), aumento 29% con placebo Mayor efecto a los 12 que a los 6 meses. Respuesta mayor en microalbuminuria	SLDX de Alfa Wassermann
Sulikowska 2006 <sup>34</sup>	41	Diabetes mellitus 1, microalbuminuria por > 5 años	Aleatorizado, SLDX 100 mg/d x 120 d, comparado con placebo	Presión arterial estable sin o con IECA, 3 con indapamida (18)	↓ albuminuria con SLDX (-32.5 mg/día, p < 0.01), ↑ con placebo (+ 20 mg/día)	↓ excreción de enzima tubular N acetilglucosaminidasa SLDX de Alfa Wassermann

**Cuadro 2.** Sulodexida (SLDX) en nefropatía diabética. Estudios clínicos controlados (Continúa en la siguiente página)

Autor, año	Núm.	Características de pacientes (n)	Dosis de SLDX y comparativo	Tratamiento antihipertensivo	Resultado	Observaciones
Chen 2008 <sup>35</sup>	60	Diabetes mellitus adultos, microalbuminuria	3 grupos: control, losartán 50 mg/d, SLDX 60 mg/d IM seguido por 50 mg/d VO, por 8 sem	Un grupo con losartán	↓ 34% y 33% de AER con losartán y SLDX, sin diferencia entre ambos, $p < 0.01$ vs control	SLDX de Alfa Wassermann
Heerspink 2008 <sup>36</sup>	149	Diabetes mellitus 2, albuminuria 20-300 mg/d	Multicéntrico, aleatorizado, 3 grupos: SLDX 200 mg/d, 400 mg/d, placebo por 6 meses	Dosis máxima tolerada de IECA o de ARA II	Normoalbuminuria o reducción albuminuria > 25%: placebo 15.4%, SLDX 200 mg 33.3%, SLDX 400 mg 18.4% ( $p = NS$ )	Sin cambios en presión arterial SLDX de Keryx Biopharmaceuticals
Hu 2009 <sup>37</sup>	65	Diabetes mellitus ancianos (edad media 81 años), albuminuria	SLDX + irbesartán, control con tratamiento usual	Grupo de estudio con irbesartán	↓ de proteinuria de 24 horas, de cistatina C, triglicéridos y fibrinógeno ( $p < 0.05-0.01$ ), sin cambios en grupo control	SLDX de Alfa Wassermann
Wang 2009 <sup>38</sup>	144	Diabetes mellitus 2, nefropatía temprana	4 grupos: SLDX, benazepril, benazepril + SLDX, control con tratamiento usual, por 12 semanas	Benazepril en dos grupos	↓ de AER en los 3 grupos de tratamiento ( $p < 0.01$ ), sin diferencia entre ellos. Grupo control sin cambios	SLDX de Alfa Wassermann
Ren 2010 <sup>39</sup>	41	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria	SLDX 60 mg/d IM por 4 sem, control con tratamiento usual		↓ AER SLDX $41.7 \pm 0.4\%$ ( $p < 0.01$ ), control $5.1 \pm 0.2\%$ ( $p = NS$ ) $p < 0.001$ entre grupos	SLDX de Alfa Wassermann
Lewis 2011 <sup>40</sup>	1056	Diabetes mellitus 2, microalbuminuria	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, SLDX VO 200 mg/d vs placebo, 26 semanas	Dosis máxima tolerada de IECA o ARA II, TA $\leq 130/90$ mmHg	Normoalbuminuria o reducción albuminuria > 25% similares en ambos grupos en cualquier tiempo de seguimiento	SLDX de Keryx Biopharmaceuticals Los autores manifestaron que no pudieron demostrar la absorción gastrointestinal del fármaco
Zhang 2011 <sup>41</sup>	52	Diabetes mellitus, nefropatía temprana	SLDX 200 mg/d VO por 4 meses, control con tratamiento usual		↓ de proteinuria de 24 horas y AER vs inicial y control ( $p < 0.01$ )	↓ de proteinuria en grupo con SLDX por 4 meses adicionales de observación SLDX de Alfa Wassermann

**Cuadro 2.** Sulodexida (SLDX) en nefropatía diabética. Estudios clínicos controlados (Continuación)

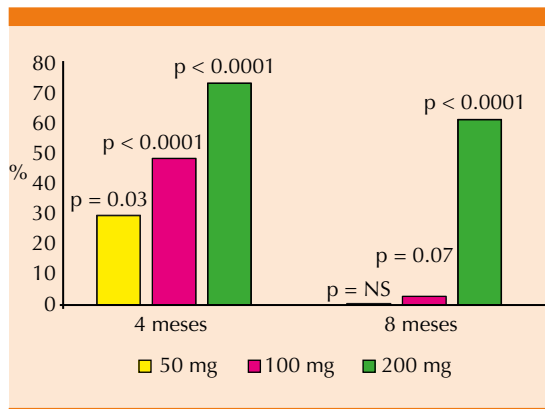
Autor, año	Núm.	Características de pacientes (n)	Dosis de SLDX y comparativo	Tratamiento anti-hipertensivo	Resultado	Observaciones
Packham 2012 <sup>42</sup>	1248	Diabetes mellitus 2 macroalbuminuria y creatinina sérica elevada (media 2 mg/dL)	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, SLDX 200 mg/d vs placebo, x 18 meses	Dosis máxima IECA o ARA II, presión arterial 138/73 mmHg promedio	Progresión de insuficiencia renal (creatinina sérica doble, o > 6 mg/dL o diálisis): 26 con SLDX, 30 placebo (p = NS)	SLDX de Keryx Biopharmaceuticals
Chen 2013 <sup>43</sup>	64	Diabetes mellitus 2. Proteinuria	Tres grupos: control con tratamiento usual, dosis baja de SLDX, dosis alta de SLDX, por 16 semanas		Proteinuria < 150 mg/dL o ↓ > 50% de la inicial en: control 10%, dosis baja 14%, dosis alta 63%	Observación 8 semanas adicionales: ↓ proteinuria con dosis alta 27% (p < 0.05 vs control). SLDX de Alfa Wassermann
Xiong 2014 <sup>44</sup>	65	Diabetes mellitus, nefropatía temprana	SLDX 60 mg/d IV 2 sem, seguido de 200 mg/d VO, control tratamiento de rutina, por 8 semanas	Losartán 50 mg/d en ambos grupos	↓ AER en ambos grupos, más con SLDX (-0.16 [CI 95% -0.23 a -0.09] vs control)	↑ BUN y creatinina en ambos grupos. SLDX de Alfa Wassermann
Dakhli 2016 <sup>45</sup>	123	Diabetes mellitus 1 (11), diabetes mellitus 2 (111), microalbuminuria (43) macroalbuminuria (76)	3 grupos: captopril 25 mg x2, SLDX 25 mg x2, Captopril + SLDX por 6 meses	Betabloqueadores, calcioantagonistas Presión arterial estable durante el estudio	↓ de AER: captopril 31%, SLDX 45%, captopril + SLDX 51%. (todos vs inicial p < 0.0001), grupos con SLDX vs captopril solo (p = 0.028)	↑ de creatinina en grupo con captopril solo (p < 0.005 vs SLDX) SLDX de Alfa Wassermann

AER: tasa de excreción de albúmina; IM: intramuscular; VO: vía oral; ↓: disminución; ↑: incremento.  
10 mg de SLDX equivalen a 100 LRU (unidades de liberación de lipoproteinlipasa)

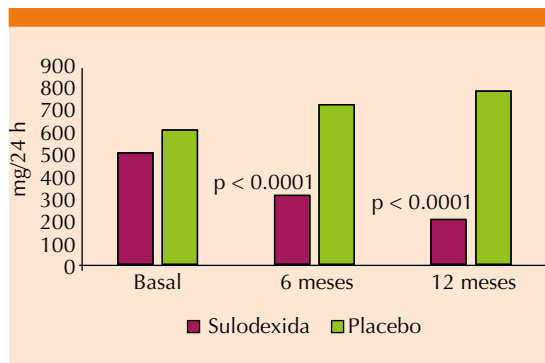
día), se observó disminución de la albuminuria dependiente de la dosis. El efecto persistió cuatro meses después de haber suspendido el tratamiento y fue estadísticamente significativo con la dosis mayor (**Figura 1**). En otros estudios también se comprobó mejor efecto con la dosis más alta,<sup>43</sup> así como el beneficio residual.<sup>41-43</sup> La importancia de la duración del tratamiento la analizaron Achour y su grupo, administraron 50 mg/día durante un año, a los seis meses la albuminuria había disminuido significativamente, pero el efecto fue mayor a 12 meses (**Figura 2**).<sup>33</sup>

En tres estudios se administró sulodexida de Keryx Biopharmaceuticals,<sup>36,40,42</sup> en dos de ellos los pacientes con diabetes mellitus 2 y microalbuminuria (n = 1205) recibían la dosis máxima tolerable de IECA o ARA-II, se trataron con 200 y 400 mg/día de sulodexida por vía oral durante seis meses. El tercer estudio evaluó sulodexida en la progresión de la nefropatía diabética con retención azoada. En ninguno de los tres estudios encontraron efectos benéficos de la sulodexida. Los autores anotaron que no estaban seguros si la sulodexida prescrita se absorbía por vía oral.<sup>40</sup>





**Figura 1.** Porcentaje de disminución de la albuminuria respecto a la cifra basal con las tres dosis administradas al terminar el tratamiento (4 meses) y 4 meses después de haberlo suspendido (8 meses). P vs la cifra basal. Con datos de Gambaro y col.<sup>32</sup>



**Figura 2.** Tasa de excreción de albúmina. La albuminuria a 6 y 12 meses con tratamiento con sulodexida fue significativamente inferior a la cifra basal ( $p < 0.0001$ ), mientras que con placebo se observó incremento. La disminución de la albuminuria fue más notable a 12 que a 6 meses. Con datos de Achour y col.<sup>33</sup>

El efecto de los antihipertensivos se exploró en cuatro investigaciones. En una se combinó sulodexida con irbesartán, el efecto favorable pudo ser por ambos medicamentos.<sup>37</sup> La segunda investigación combinó sulodexida con benazepril, el efecto fue igualmente benéfico con sulodexida (SLDX) sola o benazepril solo

vs el grupo control.<sup>38</sup> En la tercera, la reducción de la albuminuria con SLDX fue similar a la observada con losartán, ambos mejores que el control.<sup>35</sup> La última comparó captopril solo con SLDX sola y con captopril más sulodexida. En los tres grupos hubo disminución de la albuminuria, pero el efecto fue mayor en los dos grupos con sulodexida.<sup>45</sup> En el estudio de Gambaro y su grupo, las cifras de presión sanguínea y la dosis de antihipertensivos se mantuvieron estables durante el tiempo de observación y no hubo diferencias en la respuesta de la albuminuria entre los pacientes que recibieron IECA y los que no los recibieron.<sup>32</sup>

**Metanálisis**

Se publicaron dos metanálisis del efecto de la sulodexida para el tratamiento de la nefropatía diabética. El primero incluyó 10 investigaciones controladas, prospectivas, con un total de 2770 pacientes. La conclusión fue que el tratamiento con SLDX reduce la excreción urinaria de albúmina. La proporción de pacientes que logró reducción de al menos 50% de la albuminuria, en los 6 estudios que mencionaron este dato, fue significativamente mayor con sulodexida que en los grupos placebo. Las concentraciones de creatinina sérica y depuración de creatinina no se modificaron (tres estudios). Los efectos adversos fueron similares en los grupos con sulodexida y controles.<sup>46</sup>

El segundo metanálisis incluyó seis estudios adicionales a nuestra revisión, escritos en idioma chino sin resumen en inglés. Fueron en total 22 artículos controlados prospectivos con 3681 pacientes. Se concluyó que, en comparación con el grupo control, el tratamiento con sulodexida redujo significativamente la tasa de excreción de albúmina y la proteinuria de 24 horas. La presión arterial sistólica disminuyó -2.37 mmHg (diferencia media ponderada;  $p = 0.002$ ). La presión arterial diastólica y la glucemia no se modifica-



ron. La SLDX fue bien tolerada, la diferencia de eventos adversos con los grupos control no fue significativa.<sup>47</sup>

### Experimentos en animales<sup>48-53</sup>

Se resumen en el **Cuadro 3**. Al administrar sulodexida original, las fracciones heparínica o dermatán sulfato en animales con diabetes inducida por estreptozotocina o diabéticos-obesos, se demostró disminución de la albuminuria, mejoría de la función renal, disminución del engrosamiento de la membrana basal glomerular, del área del ovillo glomerular, del depósito de

colágena IV glomerular y en la matriz mesangial y del índice de esclerosis glomerular. Se encontró aumento de la carga iónica glomerular, de GAG glomerular (incorporación de sulfato, perlecana) y reducción de heparanasa glomerular y tubular, así como disminución de la activación de mediadores de inflamación o de fibrosis (PKC- $\alpha$ , ERK/MAPK, TGF- $\beta$ 1, VEGF) en los glomérulos y tubulointersticial.

En podocitos cultivados, las altas concentraciones de glucosa estimulan la producción de VEGF y MAPK p38, mientras que el pretratamiento con sulodexida las suprime.<sup>52</sup>

**Cuadro 3.** Sulodexida en nefropatía diabética. Estudios experimentales en animales

Características de los animales (referencia)	Sustancia utilizada	Respuesta funcional	Cambios histológicos comparados con control
Ratas, DM por estreptozotocina (Gambaro <sup>48</sup> )	Fracción heparina (AW), dermatán sulfato (AW) parenteral, 8 meses	↓ albuminuria con cada sustancia	Con cada sustancia: ↓ engrosamiento membrana basal glomerular ↑ carga aniónica glomerular
Ratas, diabetes mellitus por estreptozotocina (Gambaro <sup>49</sup> )	Fracción heparina (AW) Parenteral, 12 meses al iniciar la diabetes mellitus (preventiva) y a los 5 meses (curativa)	↓ albuminuria en ambos inicios de tratamiento	↓ engrosamiento de la membrana basal glomerular ↑ carga aniónica glomerular ↑ incorporación de sulfato <sup>35</sup> Normalización de colágena IV-mRNA
Ratas, diabetes mellitus por estreptozotocina (Ceol <sup>50</sup> )	Fracción heparina (AW) parenteral 12 meses	↓ albuminuria	↓ colágena IV glomerular ↓ colágena IV matriz mesangial
Ratones, diabetes mellitus por estreptozotocina con albuminuria (Yung <sup>51</sup> )	Sulodexida (AW) vía oral, 2, 4, 8 y 12 semanas	↓ albuminuria ↑ función renal	↓ esclerosis glomerular ↓ área de ovillo glomerular ↓ colágena I y IV glomerular y tubulointersticial ↑ perlecana glomerular ↓ heparanasa glomerular y tubular ↓ activación de ERK glomerular ↓ fosforilación de PKC $\alpha$ tubular ↓ TGF $\beta$ 1 glomerular y tubular ↑ colágena III glomerular ↑ fibronectina glomerular
Ratas, diabetes mellitus, obesas (Cha <sup>52</sup> )	Sulodexida (AW) vía oral desde semana 20 (al iniciar diabetes mellitus) a semana 56	↓ albuminuria ↓ VEGF urinario	↓ glomerulosclerosis ↓ VEGF glomerular ↓ activación de MAPKp38 glomerular
Ratones db/db con proteinuria (Rossini <sup>53</sup> )	Sulodexida (KB) parenteral	Sin cambios	Sin cambios

AW: Alfa-Wassermann; KB: Keryx Biopharmaceuticals; ERK/MAPK: cinasa regulada por señales extracelulares; PKC $\alpha$ : proteína cinasa C alfa; TGF $\beta$ 1: factor de crecimiento transformador beta 1; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; ↓: disminución; ↑: aumento.

En cambio, en ratones db/db con proteinuria, la administración subcutánea de sulodexida genérica no mostró algún beneficio.<sup>53</sup>

## DISCUSIÓN

En esta revisión, la mayor de los estudios clínicos que en conjunto incluyen varios miles de pacientes con nefropatía diabética, se observa que la administración sulodexida por vía parenteral o por vía oral es eficaz para disminuir la eliminación urinaria de albúmina, ya sea micro o macroalbuminuria, en pacientes con diabetes mellitus 1 o 2, sin afectar la función renal ni causar mayores efectos adversos. Dos metanálisis recientes confirman esta interpretación.<sup>46,47</sup> Sin embargo, hay tres investigaciones multicéntricas, controladas con placebo, con un número considerable de pacientes, que no muestran beneficios por la administración de sulodexida.<sup>36,40,42</sup> Estos tres estudios administraron sulodexida de Keryx Biopharmaceuticals, a diferencia de la de todos los demás. En estos protocolos, otra diferencia fue la dosis máxima de IECA o ARA-II, pero el aspecto más notable es el origen de la SLDX. En experimentos en animales esta SLDX tampoco fue eficaz.<sup>53</sup>

La sulodexida se desarrolló en Italia por Alfa-Wassermann S.p.A., se obtiene de la mucosa intestinal del cerdo a través de un proceso complicado. La sulodexida contiene dos fracciones de glucosaminoglucanos: uno: el iduronilglucosaminoglucano sulfato de bajo peso molecular (7000 Da) que se mueve electroforéticamente como heparina de rápido movimiento y una fracción de dermatán sulfato. A diferencia de la heparina, la sulodexida puede absorberse por vía oral. Su farmacocinética por esta vía se ha informado ampliamente.<sup>10</sup> La sulodexida de Keryx Biopharmaceuticals utilizó un principio activo obtenido por otro proveedor que se

identificó solamente por la comprobación de algunas características de una de las fracciones, como el grado de sulfatación de la heparina y su actividad anti-factor Xa, pero su identidad y bioequivalencia con la sulodexida original no se demostró apropiadamente.<sup>42</sup> Es más, la absorción por vía oral de esta sulodexida fue puesta en duda por los mismos investigadores.<sup>40</sup> Lo anterior demuestra la dificultad de obtener un genérico de un fármaco biológico complejo que sea útil clínicamente, como sulodexida.

La eficacia de sulodexida (de Alfa Wassermann S.p.A.) en la micro y macroalbuminuria depende de la dosis administrada, como lo muestran Gambaro y col.<sup>32</sup> y otros<sup>43</sup> y de la duración, como lo muestra claramente el estudio de Achour.<sup>33</sup> Además, el efecto terapéutico no termina de inmediato al cesar el tratamiento, sino que permanece durante al menos cuatro meses,<sup>32,41,43</sup> lo que sugiere que la acción de sulodexida produce cambios favorables en la estructura renal, como lo comprueban los experimentos en animales. Es probable que el tratamiento con sulodexida pueda contribuir a retrasar la aparición de insuficiencia renal en fase terminal; sin embargo, esto no se ha demostrado.

## CONCLUSIONES

Existen elementos teóricos, experimentales y clínicos que apoyan la administración de sulodexida como coadyuvante en el tratamiento de la nefropatía diabética, además de las otras medidas terapéuticas recomendadas. En la nefropatía diabética el tratamiento con sulodexida sería mejor iniciarlo tempranamente y continuarlo el mayor tiempo posible.

### Conflicto de intereses

Alberto C Frati Munari labora actualmente para Laboratorios Alfasigma SA de CV.



## REFERENCIAS

- American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl 1): s79-s83. doi.org/10.2337/diacare.27.2007.S79
- 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
- De Zeew D, Ramuzzi G, Parving HH. Proteinuria a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy. Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309-20. doi: 10.1111 / j.1523-1755.2004.00653.x
- Ramuzzi G, Benigni A, Ramuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 288-96. DOI: 10.1172 / JCI27699
- Fioretto P, Steffes MV, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75. DOI: 10.1056/NEJM199807093390202
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (suppl 1): S1-S135.
- Bergental RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailay G, Favis N 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
- 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/NEJM199311133292004
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Lewis JB, Ritz E 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
- Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014; 33: 229-35.
- Gambaro G, Skrha J, Ceriello A. Glycosaminoglycan therapy for long-term complications? *Diabetologia* 1998; 41: 975-79. DOI: 10.1007/s001250051016
- Broekhuizen LN, Mooij HL, Kastelein JJ, Stroes ES, Vink H, Nieuwdorp M. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 57-62. doi: 10.1097/MOL.0b013e328321b587
- Frati-Munari AC. Importancia médica del glucocáliz endotelial. Parte 2. Su papel en enfermedades vasculares y complicaciones de la diabetes mellitus. *Arch Cardiol Mex* 2014; 84: 110-16. doi.org/10.1016/j.acmx.2013.10.006
- Solini A, Carraro A, Barzon I, Crepaldi G. Therapy with glycosaminoglycans lower albumin excretion rate in non-insulin dependent diabetic patients with macroalbuminuria. *Diab Nutr Metab* 1994; 7: 304-7.
- Skrha J, Perusicova J, Pont'uch P, Oksa A. Glycosaminoglycan sulodexide decreases albuminuria in diabetic patients. *Diab Res Clin Pract* 1997; 38: 25-31. doi: 10.1016/s0168-8227(97)00076-4
- Szelachowska M, Poplawska A, Topolska J, Grimaldi M. A pilot study on the effect of the glycosaminoglycan sulodexide on microalbuminuria in type I diabetic patients. *Curr Med Res Opin* 1997; 13: 539-45. DOI: 10.1185/03007999709113327
- Perusicova J, Skrha J. Effect of glycosaminoglycan sulodexide on albuminuria in diabetic patients. *Vnitr Lek* 1997; 748-52.
- Poplawska A, Szelachowska M, Topolska J, Wysocka-Solowie B, Kinalska I. Effect of glycosaminoglycans on urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetic patients with micro- or macroalbuminuria. *Diab Res Clin Pract* 1997; 38: 109-14. doi: 10.1016/s0168-8227(97)00096-x
- Shestakova MV, Chugunova A, Vorontsov AV, Dedov II. Efficacy of sulodexide, low molecular heparin, in therapy of diabetic nephropathy. *Ter Ark* 1997; 69: 34-7. PMID: 9297270
- Zalevskaya AG, Astamirova KhS, Karpova IA, Popova SG. A trial of the use of the low-molecular heparin sulodexide in the therapy of diabetic nephropathy. *Ter Ark* 1998; 70: 71-4.
- Razovskii BA, Tarasov AV, Trel'skaia Nlu et al. Sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Klin Med (Mosk)* 1998; 76: 40-2.
- Meizhen S, Linhua T, Jiamin C. Clinical study on type II diabetic nephropathy treated with sulodexide. *Chin New Drugs J* 1999; 8: 408-10.
- Oksa A, Pontuch P, Kratochvilova H. Effect of glycosaminoglycan sulodexide on albuminuria in patients with diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy* 1999; 100: 486-89.
- Peterkova VA, Mishina II, Sherbacheva LN. Sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy in children. *Diabetes (Mosk)*1999; (3): 31-33.
- Arcangeli A, Pedone T, Crescenti C, Ianni L. Microalbuminuria e diabete tipo 2: efficacia clinica del sulodexide. *Dati preliminari. Minerva Cardioangiol* 2000; 48 (suppl 2 al N.11): 72-3.
- Lichiardopol R, Ionescu-Tirgoviste C, Serban V, Dumitrescu C, Mota M, Ghise G, et al. Eftul sulodexidului asupra eliminarii urinare de albumina la un grup de pacienti cu diabet zaharat. *J Rom Diabet Ntr Bol Metabol* 2001; 2: 28-31.
- Trusov VV, Yeremunskuna NG. Prolonged therapy of diabetic nephropathy with sulodexide. *Prob Endocrinol* 2004; 50: 11-6.
- Blouza S, Dakhli S, Abid H, Aissaoui M, Ardhaoui I, Abdallah NB et al. Efficacy of low-dose sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2010; 23: 415-24.
- Velussi M, Cernigoi AM, Dapas F, De Monte A. Glycosaminoglycans oral therapy reduces microalbuminuria, blood fibrinogen levels and limb arteriopathy clinical signs in

- patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diab Nutr Metab* 1966; 9: 53-8.
30. Solini A, Ricci F, Vergnani L, Crepaldi G. Glycosaminoglycans delay the progression of nephropathy in NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 819-23. DOI: 10.2337/diacare.20.5.819
  31. Dedov I, Shestakova M, Vorontzov A, Palazzini E. A randomized controlled study of sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2295-2300. DOI: 10.1093/ndt/12.11.2295
  32. Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, Pont'uch P, Hertlová M, et al. 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: 1615-25. DOI: 10.1097/01.asn.0000014254.87188.e5
  33. Achour A, Kacem M, Dibej K, Skhiri H, Bouraoui S, El May M. One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2005; 18: 568-74.
  34. Sulkikowska B, Olejnicza KH, Muszynska M, Odrowaz-Sypniewska G, Gaddi A et al. Effect of sulodexide on albuminuria, NAG excretion and glomerular filtration response to dopamine in diabetic patients. *Am J Nephrol* 2006; 26: 621-8. DOI: 10.1159/000098195
  35. Chen S, Wei M, Gao Y, Hu Y, Xiong Y, Zhang S et al. A randomized controlled trial of sulodexide for early diabetic nephropathy. *Chin J Evidence-Based Med* 2008; 8: 162-6.
  36. Heerspink HL, Greene T, Lewis JB, Raz I, Thode RD, Hunsicker LG et al. Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1946-54. doi: 10.1093/ndt/gfm893
  37. Hu M, Lu B, Meng Y, Zhou J, Xu X, Xiao X. Therapeutic effects of sulodexide combined with irbesartan on elderly patients with diabetic nephropathy. *Pract Geriatr* 2009; 23: 276-8.
  38. Wang T, Wang Z, Yang F. Clinical observation of sulodexide in treatment of type 2 diabetes with early nephropathy. *Med Pharmaceut World* 2009; 11: 769-71.
  39. Ren J, Su J, Huang C. Effect of sulodexide on microalbuminuria of the third stage of type 2 diabetic nephropathy. *Modern Med J China (MMJC)* 2010; 12: 31-33.
  40. Lewis EJ, Lewis JB, Green T, Hunsicker LG, Berl T, Pohl MA et al. Sulodexide for kidney protection in type 2 diabetes patients with microalbuminuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2001; 58: 729-36. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.06.020
  41. Zhang H, Kang P, Li J, Du J, Sun W, Xie C, et al. Study of the effect of Chulo on albuminuria in diabetic nephropathy. *Med J Integr Traditional Chin & West Med* 2011; 20: 405-6, 416.
  42. Packham DK, Wolfe R, Reutens AT, Berl T, Heerspink HL, Rohde R et al. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 123-130. DOI: 10.1681/ASN.2011040378
  43. Chen L, Yang R. Effect of sulodexide on urine protein excretion in type 2 diabetes with proteinuria. *Med J Wuhan Univ* 2013; 34: 450-2, 456.
  44. Xiong Y. Treatment of sulodexide on albuminuria in early diabetic nephropathy. *J Jiangnan Univ (Nat Sci Ed)* 2014; 42: 90-92.
  45. Dakhli S, Kheldher A, Borni Z, Achour A, Hachicha J. A clinical experience on sulodexide in the treatment of patients with diabetic nephropathy. *J Nephrol Ther* 2016; 7: 1-9. doi:10.4172/2161-0959.1000284
  46. Li R, Xing J, Mu X, Wang H, Zhang L, Zhao Y et al. Sulodexide therapy for treatment of diabetic nephropathy, a meta-analysis and literature review. *Drug Res Dev Ther* 2015; 9: 6275-83. doi: 10.2147/DDDT.S87973
  47. Shang HX, Zhao JY, Shen X, Cai T, Zhang DM, Dong JJ, Liao L. The efficacy and safety of sulodexide in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2016; 9: 12481-91.
  48. 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
  49. 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
  50. 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.
  51. Yung S, Chau MKM, Zhang Q, Zhang CZ, Chan TK. Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. *PLOS ONE* 2013; 8 (e54501): 1-19. doi: 10.1371/journal.pone.0054501
  52. 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
  53. Rossini M, Naito T, Yang H, Freeman M, Donnen E, Ma LJ, et al. Sulodexide ameliorates early but not late kidney disease in models of radiation nephropathy and diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1803-10. doi: 10.1093/ndt/gfp724