



Stanowisko grupy eksperckiej w zakresie stosowania sulodeksydu jako terapii wspomagającej w łagodnej oraz średnio zaawansowanej retinopatii cukrzycowej

Jacek Szaflik¹, Marta Misiuk-Hojło², Bożena Romanowska-Dixon^{3,4}, Ewa Mrukwa-Kominek⁵, Joanna Adamiec-Mroczek⁶, Marcin Stopa⁷, Jerzy Mackiewicz⁸, Jerzy Szaflik⁹, Bartłomiej Kopczyński¹, Filip Szymański¹⁰, Janusz Gumprecht¹¹, Jakub Kałużny¹²

¹Katedra i Klinika Okulistyki Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

³Katedra Okulistyki Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum*

⁴Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

⁵Klinika Okulistyki Katedra Okulistyki Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁶Katedra i Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁷Klinika Chorób Oczu, Katedra Chorób Oczu i Optometrii, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklonego, Katedry Okulistyki UM w Lublinie

⁹Centrum Mikrochirurgii Oka Laser Warszawa

¹⁰Katedra Chorób Cywilizacyjnych, Wydział Medyczny, *Collegium Medicum* Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

¹¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

¹²Katedra Badania Narządów Zmysłów, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wytyczne towarzystw naukowych (w tym wytyczne PTO) nie stanowią obowiązującego prawa i nie określają jedynego właściwego postępowania, a są jedynie wyrazem poglądów grupy ekspertów z danej dziedziny, które to poglądy odzwierciedlają aktualny stan wiedzy oparty na dostępnych wynikach badań naukowych.

Wytyczne nie zwalniają od osobistej odpowiedzialności pracowników opieki zdrowotnej w zakresie podejmowania właściwych decyzji dotyczących poszczególnych pacjentów.

Na każdej z osób praktykujących medycynę spoczywa osobista odpowiedzialność za stosowane metody lecznicze, których użycie powinno być oparte na gruntownej wiedzy i umiejętnościach praktycznych z zachowaniem niezbędnych warunków bezpieczeństwa własnego i pacjenta.

Czytelnik niniejszej publikacji jest zobowiązany do zapoznania się z aktualnymi wiadomościami na temat przedstawionych sposobów postępowania i farmakoterapii ze szczególnym uwzględnieniem informacji producentów na temat dawek, czasu i drogi podawania oraz efektów ubocznych stosowanych leków.

Wydawcy oraz redaktorzy niniejszego opracowania nie ponoszą odpowiedzialności za żadne szkody, które mogłyby być w jakikolwiek sposób związane z materiałem zawartym w tej publikacji.

RETINOPATIA CUKRZYCOWA – EPIDEMIOLOGIA

Retinopatia cukrzycowa (*diabetic retinopathy* – DR) pozostaje najczęstszą przyczyną utraty wzroku w populacji osób aktywnych zawodowo [1]. Liczba chorych na cukrzycę wzrasta lawinowo, a Światowa Organizacja Zdrowia uznała tę chorobę za epidemię XXI wieku. Obecnie szacunkowo 415 mln ludzi (8,8% populacji) cierpi na to zaburzenie metaboliczne, czyli co jedenasta dorosła osoba. W Polsce, według raportu

NFZ z 2019 roku, z cukrzycą żyje blisko 3 mln osób (9,1% populacji) [2]. Średnio u co trzeciego chorego dojdzie do rozwoju retinopatii cukrzycowej. Częstość jej występowania zwiększa się wraz z czasem trwania choroby podstawowej. Czynniki zwiększającymi ryzyko rozwoju DR są: brak wyrównania metabolicznego choroby podstawowej, nieprawidłowy profil lipidowy, a także nadciśnienie tętnicze. Niestety, u części chorych na cukrzycę, pomimo prawidłowych parametrów wymienionych badań, dojdzie do rozwoju mikroan-

AUTOR DO KORESPONDENCJI

prof. Jacek P. Szaflik, Katedra i Klinika Okulistyki, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. W. Lindleya 4, 02-005 Warszawa, e-mail: jacek@szaflik.pl

giopatii. Dlatego coraz częściej zwraca się uwagę na znaczenie częściowo zidentyfikowanych uwarunkowań genetycznych predysponujących do wystąpienia powikłań naczyniowych cukrzycy.

RETINOPATIA CUKRZYCOWA – KLASYFIKACJA

Klasyfikacja stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej opiera się przede wszystkim na analizie obrazu oftalmoskopowego dna oka, a także wyniku badania optycznej koherentnej tomografii siatkówki oraz angiografii fluoresceinowej (tabela I) [1].

Do typowych objawów nieproliferacyjnej postaci DR zalicza się: mikrotętniaki, krwotoczki śródsiatkówkowe, wysięki twarde (skupiska lipidowo-białkowe), kłębki waty (zastój aksoplazmy w warstwie komórek zwojowych wtórny do niedokrwienia siatkówki), poszerzenie i paciorkowatość naczyń żylnych oraz śródsiatkówkowe nieprawidłowości naczyniowe. **Towarzyszące DR wysięki twarde wskazują na wzrost przepuszczalności naczyń wtórnie do ich uszkodzenia. Ich obecność wskazuje na obecny lub przebyty cukrzycowy obrzęk płamki.**

W zaawansowanym stadium DR, jaką jest postać proliferacyjna (*proliferative diabetic retinopathy* – PDR), w obrazie chorobowym dominuje neowaskularyzacja. Tego typu zmiany wynikają z obecności dużych obszarów niedokrwionej siatkówki wtórnie do zamknięcia obwodowych uszkodzonych naczyń kapilarnych. Obserwowane nowotwórstwo naczyniowe w zależności od lokalizacji dzieli się na dwie grupy: neowaskularyzacja na tarczy nerwu II (*new vessels on the disc* – NVD) lub nowe naczynia poza tarczą nerwu II (*new vessels elsewhere* – NVE). Typowo NVE pojawia się na styku prawidłowo ukrwionej i niedokrwionej siatkówki.

Cukrzycowy obrzęk płamki (*diabetic macular edema* – DME) jest odrębną postacią omawianej mikroangiopatii występującą bądź w formie izolowanej, czyli bez towarzyszących zmian typowych dla DR, lub towarzysząc postaci nieproliferacyjnej/proliferacyjnej DR. Przebieg DME jest niezależny od stadium DR. Typowe dla cukrzycowego obrzęku płamki zmiany w badaniu oftalmoskopowym to krwotoczki śródsiatkówkowe, wysięki twarde, „kłębki waty”, a także wzrost centralnej grubości siatkówki. Obserwowane objawy DME wynikają z przerwania bariery krew-siatkówka.

SULODEKSYD – MECHANIZM DZIAŁANIA

Komórki śródbłonna (*endothelium*) wyściełają wewnętrzną powierzchnię wszystkich naczyń krwionośnych, w tym naczyń kapilarnych siatkówki. Prawidłowe *endothelium* warunkuje utrzymanie homeostazy wewnątrznaczyniowej, zapewniając płynność krwi, reguluje wielkość jej przepływu przez naczynia, a także stanowi dynamiczną barierę umożliwiającą wymianę pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i wewnątrznaczyniową (element bariery krew-siatkówka). Powierzchnia śródbłonna jest pokryta mieszaniną glikoprotein i proteoglikanów, czyli przytwierdzonych do błon komórkowych rdzeni białkowych połączonych z łańcuchami wielocukrów (glikozaminoglikanów – GAGs), glikolipidów i wolnych

łańcuchów wielocukrowych, określanymi jako glikokaliks o działaniu przeciwzakrzepowym. Ta ujemnie naładowana powierzchnia (GAGs to polianiony) stanowi elektrostatyczną i mechaniczną ochronę komórek *endothelium*, warunkuje odporność na ich uszkodzenie, zapewnia zachowanie szczelności ściany naczyniowej oraz odpowiada za komunikację między przepływającą krwią a komórkami śródbłonna – mechanotransdukcja [15].

W przebiegu cukrzycy jeszcze przed wystąpieniem widocznych w badaniach diagnostycznych/obrazowych wykładników morfologicznych uszkodzenia ciągłości i funkcji śródbłonna dochodzi do ścięczenia warstwy glikokaliks w łożysku naczyniowym w tym naczyniach siatkówki [9]. Upośledzenie czynności opisywanych komórek *endothelium* skutkuje utratą jego aktywności przeciwzakrzepowej, profibrynolitycznej i wazodylatacyjnej. Dodatkowo spowodowane hiperglikemią i najczęściej współwystępującymi zaburzeniami lipidowymi pogorszenie właściwości reologicznych krwi (zwiększona lepkość) prowadzi do spowolnienia jej przepływu w drobnych naczyniach siatkówki i do indukcji miejscowego odczynu zapalnego (ułatwiona adhezja leukocytów do śródbłonna – *leukostasis*), co w połączeniu ze stresem oksydacyjnym (wtórnym do hiperglikemii) jest przyczyną uszkodzenia naczyń kapilarnych siatkówki typowego dla retinopatii cukrzycowej. Stosowanie na wczesnych etapach cukrzycy suplementów o właściwościach antyoksydacyjnych poprawia nieco stan metaboliczny, ale nie ma wpływu na odbudowę struktury glikokaliks, co skutkuje jego postępującym ścięciem i upośledzeniem funkcji. Zatem rozpoznanie w badaniu okulistycznym wczesnych zmian o charakterze retinopatii cukrzycowej to nie „pierwszy dzwonek” do rozpoczęcia terapii, a raczej jeden z ostatnich pozwalających zatrzymać czy spowolnić destrukcyjny dla naczyń siatkówki postęp choroby.

Obecnie poszukuje się środków i sposobów zapobiegania opisywanym zjawiskom już na wczesnych etapach cukrzycy. Do czynników działających protekcyjnie w stosunku do komórek śródbłonna zalicza się sulodeksyd, będący mieszaniną naturalnie występujących w organizmie glikozaminoglikanów: szybko wędrującej frakcji heparyny (80%) i siarczanu dermatanu (20%) [3]. Skutkiem działania preparatu jest zdolność hamowania wewnątrznaczyniowego odczynu zapalnego poprzez obniżenie stężenia we krwi cytokin prozapalnych i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz działanie protekcyjnie w stosunku do *endothelium*, m.in. poprzez zmniejszenie podatności komórek na cytotoksyczność hiperglikemii, hamowanie wewnątrzkomórkowego stresu oksydacyjnego i odczynu zapalnego [4–6]. Istotna jest również zdolność sulodeksydu do redukcji poziomu lipidów krwi wskutek aktywacji lipazy lipoproteinowej, co zmniejsza cytotoksyczność osocza w stosunku do śródbłonna, a właściwości profibrynolityczne leku skutkujące obniżeniem poziomu fibrynogenu zmniejszają lepkość krwi pełnej, poprawiając właściwości reologiczne i przepływ krwi w drobnych naczyniach krwionośnych [12, 13]. Niezwykle korzystnym czynnikiem jest fakt, że sulo-

Tabela I. Klasyfikacja stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej

Stadium powikłania	Zmiany oftalmoskopowe
Retinopatia cukrzycowa (DR)	
brak cech retinopatii	brak nieprawidłowości
łagodna nieproliferacyjna DR ryzyko rozwoju retinopatii proliferacyjnej w ciągu 1 roku wynosi 5%, w ciągu 5 lat 15%	jedynie mikrotętniaki
średnio zaawansowana retinopatia nieproliferacyjna ryzyko rozwoju retinopatii proliferacyjnej w ciągu 1 roku wynosi 12 do 27%, w ciągu 5 lat 33%	mikrotętniaki oraz inne zmiany, takie jak: krwotoczki śródsiatkówkowe, wysięki twarde , „kłębki waty” w liczbie mniejszej niż kryteria rozpoznania zaawansowanej postaci nieproliferacyjnej DR
ciężka retinopatia nieproliferacyjna ryzyko rozwoju retinopatii proliferacyjnej w ciągu 1 roku wynosi 52%, w ciągu 5 lat 60%	występowanie któregośkolwiek z poniższych objawów: • krwotoczki śródsiatkówkowe (≥ 20 w każdym kwadrancie) • przewężenia naczyń żylnych (w 2 kwadrantach) • śródsiatkówkowe nieprawidłowości naczyniowe (w 1 kwadrancie) brak cech proliferacyjnej DR
bardzo ciężka retinopatia nieproliferacyjna ryzyko rozwoju retinopatii proliferacyjnej w ciągu 1 roku wynosi 75%	więcej zmian wymienionych powyżej, liczne okluzje naczyniowe, kłębki waty, a zwłaszcza IRMA (<i>intraretinal microvascular anomalies</i>)
proliferacyjna retinopatia cukrzycowa wczesna	ciężka nieproliferacyjna DR oraz jedna lub więcej z następujących zmian: • neowaskularyzacja na powierzchni siatkówki • krwawienie przedsiatkówkowe
proliferacyjna retinopatia cukrzycowa zaawansowana	jak wyżej oraz ograniczone odwarstwienie siatkówki, neowaskularyzacja na tarczy nerwu II, krwawienia do ciała szklistego
Cukrzycowy obrzęk plamki (DME)	
brak DME	brak pogrubienia siatkówki oraz wysięków twardych w polu plamkowym
obecny cukrzycowy obrzęk plamki	pogrubienie siatkówki lub wysięki twarde w tylnym biegunie
łagodna postać DME	pogrubienie siatkówki lub wysięki twarde w tylnym biegunie poza centralnym polem plamkowym (średnica 1000 μm)
umiarkowana postać DME	pogrubienie siatkówki lub wysięki twarde w obrębie centralnego pola plamkowego (średnica 1000 μm) niezajmujące centrum plamki
ciężka postać DME	pogrubienie siatkówki lub wysięki twarde zajmujące centrum plamki
Klasyfikacja uwzględniająca lokalizację obrzęku w DME	
DME nieobejmujące centralnej części plamki	pogrubienie siatkówki w obszarze pola plamkowego nieobejmujące centralnej strefy o średnicy 1 mm
DME obejmujące centralną część plamki	pogrubienie siatkówki w obszarze pola plamkowego obejmujące centralną strefę o średnicy 1 mm

deksyd w swoim składzie zawiera naturalnie występujące w organizmie cząsteczki glikozaminoglikanów, obecne w glikokaliksie komórek śródbłonka. Wiążąc się z powierzchnią komórek śródbłonka, sulodeksyd modyfikuje strukturę i właściwości glikokaliksu, a jednocześnie wpływa na czynność tych komórek. Wielkość i struktura glikokaliksu mogą ulegać zaburzeniu w różnych stanach patologicznych, takich jak niedokrwienie/reperfuzja, hipoksja czy w warunkach hiper-glikemii [7, 8]. W cukrzycy wykazano ścięczenie warstwy glikokaliksu w śródbłonku naczyń krwionośnych, co powodowało większą przepuszczalność ich ściany dla makrocza-

stek [9]. Stosowanie przez okres dwóch miesięcy sulodeksydu w dawce 200 mg/dzień spowodowało pogrubienie warstwy glikokaliksu na powierzchni śródbłonka naczyń siatkówki z jednoczesnym zmniejszeniem jej przepuszczalności [9, 10]. Autorzy stwierdzili także zmniejszenie osoczowej aktywności hialuronidazy po stosowaniu sulodeksydu. Potwierdza to jego działanie protekcyjne w stosunku do glikokaliksu wynikające nie tylko z dostarczania substratu do odnawiania tej struktury, ale także z blokowania aktywności enzymów ją degradujących. Inne istotne klinicznie cechy leku to jego wpływ na zwiększanie w trakcie leczenia poziomu HDL cholesterolu

oraz spadek poziomu trójglicerydów nie do pominięcia w trakcie leczenia pacjentów z cukrzycą [14].

BADANIE DRESS (DIABETIC RETINOPATHY SULODEXIDE STUDY)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sulodeksydu potwierdzono w wielu kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją. W przypadku retinopatii cukrzycowej korzystny efekt działania omawianego preparatu potwierdzono w badaniu zespołu pod kierownictwem Ji Hun Song [11]. To wieloosrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie obejmowało chorych z postacią nieproliferacyjną retinopatii cukrzycowej o łagodnym do umiarkowanego nasileniu i stosunkowo dobrą ostrością wzroku w przebiegu cukrzycy typu I i II ($n = 130$). Celem pracy badawczej była ocena skuteczności sulodeksydu w leczeniu twardych wysięków w nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej. Badanych podzielono na grupę otrzymującą placebo oraz pacjentów leczonych sulodeksydem w dawce 2 razy po jednej kapsułce 25 mg (250 LSU) przez 12 miesięcy. Punktem końcowym badania było określenie odsetka chorych, u których w rocznej obserwacji nastąpiła poprawa, mierzona spadkiem zaawansowania twardych wysięków przynajmniej o 2 stopnie w 10-stopniowej skali ich ciężkości (zdjęcie barwne dna oka). Klasyfikację ciężkości twardych wysięków (*hard exudates* – HE) oparto na wielkości obszaru zajętej siatkówki i ilości obserwowanych HE. Za skuteczną terapię uznano poprawę w zakresie nasilenia lub zmniejszenie HE o co najmniej dwie kategorie ciężkości w opracowanej skali. Tak zdefiniowaną redukcję wysięków twardych stwierdzono u 39,0% chorych leczonych sulodeksydem oraz 19,3% wśród pacjentów z grupy kontrolnej otrzymujących placebo ($p = 0,005$). Równocześnie wykazano istotny negatywny wpływ wysokiego poziomu cholesterolu i znaczny pozytywny wpływ wysokiego poziomu HDL. Inne zmienne analizowane w badaniu związane ze zmianami nasilenia HE, a mianowicie poziom glukozy we krwi, HbA_{1c}, LDL i TG, nie zostały uznane za znaczące w prognozowaniu skuteczności terapii w tym badaniu.

Liczba zdarzeń niepożądanych w obu badanych grupach była zbliżona.

Zbliżone wyniki do badania DRESS uzyskał zespół pod kierownictwem prof. Grabskiej-Liberek. Przeprowadzono retrospektywną analizę skuteczności stosowania sulodeksydu (12 miesięcy) w grupie 190 pacjentów z retinopatią cukrzycową nieproliferacyjną. Oceniano ostrość wzroku, liczbę wysięków twardych oraz wysięków miękkich na kolejnych wizytach kontrolnych (w schemacie: 0, 3, 6, 9 i 12 miesięcy od włączenia). Po roku stosowania sulodeksydu odnotowano zmienną statystycznie poprawę ostrości wzroku (z 0,5 do 0,58 wg tablic Snellena, $p < 0,005$) oraz istotnie statystyczny spadek liczby wysięków twardych (z 21,9 do 13,1, $p < 0,001$). Równocześnie stwierdzono spadek liczby wysięków miękkich (nieistotny statystycznie).

Na podstawie przedstawionych powyżej danych Zespół Ekspertów przy Polskim Towarzystwie Okulistycznym rekomenduje stosowanie sulodeksydu, jako terapii uzupełniającej w leczeniu łagodnej oraz średnio zaawansowanej retinopatii cukrzycowej.

Zalecane dawkowanie sulodeksydu

1 kapsułka (250 LSU) 2 razy na dobę między posiłkami.

Przeciwwskazania do stosowania preparatu

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, heparynę lub leki heparynopodobne. Jednoczesne stosowanie heparyny lub doustnych antykoagulantów. Skaza krwotoczna i choroby przebiegające z krwawieniami.

Uwaga:

Sulodeksyd ma budowę cząsteczkową zbliżoną do heparyny, dlatego może nasilać działanie podawanej jednocześnie heparyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Podczas jednoczesnego podawania innych leków przeciwzakrzepowych niezbędna jest regularna kontrola parametrów krzepnięcia krwi.

W trakcie obecności leku na rynku (do lecznictwa po raz pierwszy wprowadzony we Włoszech w 1974 roku) nie odnotowano w aktualizowanej systematycznie charakterystyce produktu leczniczego Vessel Due F (sulodeksyd) przez cały okres obecności leku na rynku żadnych powikłań krwotocznych w obrębie narządu wzroku.

PODSUMOWANIE

Cukrzyca to choroba społeczna obejmująca znaczącą część populacji. Prowadzi ona do wielu powikłań narządowych w tym cukrzycowej choroby oczu. Jej destrukcyjny wpływ na narząd wzroku występuje już na wczesnych etapach, a strukturalne zmiany w naczyniach siatkówki, obejmujące m.in. ścięczenie ochronnej warstwy glikokaliks, często poprzedzają dostrzegalne w badaniach dna oka zmiany o charakterze retinopatii cukrzycowej. Retinopatia cukrzycowa już od jej najwcześniejszych stadiów wskazuje na postępujące uszkodzenie naczyń siatkówki, tym trudniejsze w leczeniu, im później zastosuje się właściwą terapię. Sulodeksyd z jego unikatowym wpływem na odbudowę glikokaliks, działanie przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, profibrynolityczne, antyoksydacyjne i reologiczne dodany do właściwej terapii cukrzycy może hamować, a często odwracać te wczesne zmiany w naczyniach siatkówki. Zostało to potwierdzone w badaniu na modelach doświadczalnych oraz klinicznych, w tym badaniu DRESS. Długa obecność leku na rynku i przeprowadzenie z jego użyciem dziesiątek badań klinicznych potwierdziły również bezpieczeństwo jego stosowania.

Piśmiennictwo

1. Wong TY, Sun J, Kawasaki R i wsp. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology* 2018; 125: 1608-1622.
2. Raport „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”. Dostępne na: https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf
3. Lauer DA, Lucchesi BR. Sulodexide: A renewed interest in this glycosaminoglycan. *Cardiovasc Drug Rev* 2006; 24: 214-226.
4. Połubinska A, Staniszewski R, Baum E i wsp. Sulodexide modifies intravascular homeostasis what affects function of the endothelium. *Adv Med Sci* 2013; 58: 304-310.
5. Ciszewicz M, Połubinska A, Antoniewicz A i wsp. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Trans Res* 2009; 153: 118-123.
6. Bręborowicz A. Sulodeksyd – mieszanina glikozaminoglikanów o protekcyjnym działaniu w stosunku do komórek śródbłonna naczyniowego. *Acta Angiol* 2019, 20: 112-118.
7. Crepaldi G, Fellin R, Calabrò A i wsp. Preliminary results of sulodexide treatment in patients with peripheral arteriosclerosis and hyperlipidemia. A multicentre trial. *Monogr Atheroscler* 1986; 14: 215-221.
8. Ward BJ, Donnelly JL. Hypoxia induced disruption of the cardiac endothelial glycocalyx: implications for capillary permeability. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 384-389.
9. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL i wsp. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53: 2646-2655.
10. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013; 34: 2436-2443.
11. Song JH, Chin HS, Kwon OW, Lim SJ, Kim HK; DRESS Research Group. Effect of Song JH, Chin HS, Kwon OW, Lim SJ, Kim HK; DRESS Research Group. Effect of sulodexide in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: diabetic retinopathy sulodexide study (DRESS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 829-837.
12. Gaddi AV, Cicero AF, Gambaro G. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 99-105.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vessel Due F.
14. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res* 1996; 24: 389-406.
15. Zeng Y, Zhang XF, Fu BM, Tarbell JM. The Role of Endothelial Surface Glycocalyx in Mechanosensing and Transduction. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1097: 1-27.
16. Kurt F, Arkan H, Karadoğanet S i wsp. Pathogenesis and Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ahi Evran Medical Journal* 2017; 1: 1-7.