

EFFECT OF GLYCOSAMINOGLYCAN SULODEXIDE ON ALBUMINURIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

OKSA A, PONTUCH P, KRATOCHVILOVA H

ÚČINOK GLYKOZAMINOGLYKANU SULODEXIDU NA ALBUMINÚRIU U PACIENTOV S DIABETES MELLITUS

Abstract

Oksa A, Pontuch P, Kratochvilova H:
Effect of glycosaminoglycan sulodexide on albuminuria in patients with diabetes mellitus
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (9): 486–489

Background: Experimental and clinical studies showed a decrease in albuminuria, a marker of diabetic nephropathy after administration of heparin or other glycosaminoglycans (GAG).

Objectives: To study the effect of sulodexide on albumin excretion rate (AER) in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus (DM).

Methods: Twenty patients (12 of type 1 DM) aged 33–63 yrs (median 45) with microalbuminuria (AER 20–200 µg/min) or macroalbuminuria (AER >200 µg/min) were enrolled in open study and received sulodexide 60 mg/day i.m. for 3 weeks with further 6-week follow-up without treatment. In the 2nd phase, sulodexide 100 mg/day was given p.o. for 8 weeks with further 8-week follow-up. Albuminuria in overnight urine samples was analyzed by the RIA method and results (medians with lower and upper quartiles) were compared by the Wilcoxon test.

Results: In the 1st phase, AER (µg/min) decreased from 167 (54–378) at baseline to 118 (78–220) at week 1 ($p < 0.05$), 105 (68–341) at week 2 ($p < 0.05$), and to 114 (56–354) at week 3 (NS). After stopping the treatment, AER gradually raised to baseline values. During the oral phase, AER decreased from 253 (37–961) to 137 (35–323) after 1 month ($p < 0.05$) and to 144 (47–588) after 2 months (NS). This effect was prolonged for further 2 months after treatment withdrawal (AER 110 (65–363) µg/min, $p < 0.05$). In both phases, the decrease in AER was shown only in patients with macroalbuminuria, but not in those with microalbuminuria. Blood pressure, glomerular filtration rate and metabolic compensation of DM were not changed.

Conclusion: A short-term treatment with sulodexide i.m. or p.o. significantly decreased albuminuria in DM patients.

Abstrakt

Oksa A., Pontuch P., Kratochvílová H.:
Účinok glykozaminoglykanu sulodexidu na albuminúriu u pacientov s diabetes mellitus
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 9, s. 486–489

Pozadie problému: Experimentálne i klinické štúdie dokázali zníženie albuminúrie ako markera diabetickej nefropatie po podaní heparínu a iných glykozaminoglykanov (GAG).

Cieľ: Sledovať účinok sulodexidu, prírodného sulfonovaného GAG, na albuminúriu u pacientov s diabetes mellitus (DM) 1. aj 2. typu.

Metódy: Do otvorenej štúdie sme zaradili 20 pacientov s DM (z toho 12 typu 1) vo veku 33–63 rokov (medián 45) s mikroalbuminúriou (20–200 µg/min) alebo makroalbuminúriou (viac ako 200 µg/min). V prvej fáze sme sulodexid podávali i.m. v dávke 60 mg/d 3 týždne s ďalším sledovaním 6 týždňov bez liečby, v druhej fáze p.o. 100 mg/d 8 týždňov s ďalším sledovaním 8 týždňov. Albuminúriu sme určovali v 8-hodinovom nočnom moči metódou RIA a výsledky (medián a kvartily) porovnali Wilcoxonovým testom.

Výsledky: Počas i.m. podávania sulodexidu sa albuminúria (µg/min) znížila zo 167 (54–378) na 118 (78–220) po 1. týždni, 105 (68–341) po 2. týždni (oboje $p < 0,05$) a 114 (56–354) v 3. týždni (NS). Po skončení liečby sa albuminúria postupne zvýšila na pôvodné hodnoty. Pri p.o. podávaní sme zaznamenali zníženie albuminúrie z 253 (37–961) na 137 (35–323) po 1. mesiaci ($p < 0,05$) a 144 (47–588) po 2. mesiaci (NS); tento efekt trval aj ďalšie 2 mesiace po skončení liečby (110 (65–363) µg/min, $p < 0,05$). V oboch fázach sa pokles albuminúrie pozoroval len u pacientov s makroalbuminúriou, nie u chorých s mikroalbuminúriou a závisel lineárne od východiskovej hodnoty. Krvný tlak, glomerulová filtrácia a metabolická kompenzácia DM sa nezmenili.

Záver: Krátkodobá liečba sulodexidom i.m. aj p.o. významne znížila albuminúriu u pacientov s DM a tento účinok trval najmenej 2 mesiace po ukončení p.o. podávania. Výsledky pouka-

Department of Pharmacotherapy, Institute of Clinical and Preventive Medicine, Bratislava, IVth Department of Internal Medicine and Ist Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: A. Oksa, MD, PhD, Dpt of Pharmacotherapy UPKM, Limbova 14, SK-833 01 Bratislava, Slovakia.

Phone: +421.7.5936 9306, Fax: +421.7.5477 3906, Internet: oksa@upkm.sk

Klinika farmakoterapie Ústavu preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave, IV. interná klinika a I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Adresa: MUDr. A. Oksa, CSc., Klinika farmakoterapie ÚPKM, Limbova 14, 833 01 Bratislava.

This effect was prolonged for further 2 months after oral administration. Therefore, sulodexide could be useful in the treatment of diabetic nephropathy. (Tab. 3, Ref. 20.)

Key words: glycosaminoglycans, sulodexide, albuminuria, diabetes mellitus.

V patogenéze diabetickej nefropatie majú okrem hemodynamických zmien (hyperfiltrácia) významnú úlohu aj zmeny v zložení bazálnej membrány glomerulov a tubulov a extracelulárnej matrix. Ide najmä o neenzýmovú glykáciu bielkovín, zvýšenú syntézu niektorých zložiek matrix, napr. kolagénu typu IV a znížené odbúranie iných (1, 2). Porucha metabolizmu glykozaminoglykanov (GAG), látok polyanionického povahy, sa prejavuje zníženým obsahom heparansulfátu a poklesom negatívneho náboja glomerulovej bazálnej membrány (GBM) (3, 4, 5). Uvedené zmeny majú za následok stratu selektivity GBM, ktorá vedie k mikroalbuminúrii a neskôr ku klinickej proteinúrii. V prevencii a liečbe diabetickej nefropatie sa okrem dôrazu na dôslednú kontrolu glykémie a krvného tlaku hľadajú postupy, ktoré by cielene zasiahli patogenetické mechanizmy na úrovni glomerulu. Experimentálne aj pilotné klinické štúdie ukázali možný priaznivý účinok heparínu alebo iných GAG na albuminúriu pri diabetickej nefropatii (6, 7, 8, 9). Sulodexid je prírodný sulfonovaný GAG, ktorý obsahuje heparínovú a dermatanovú frakciu. Pre svoj antitrombotický, antiokoagulačný a profibrinolytický účinok sa indikuje pri liečbe aterosklerotických makroangiopatií. Navyše sa preukázal jeho lipolytický, endotelprotektívny a antiproliferatívny efekt (10).

Cieľom našej štúdie bolo sledovať vplyv sulodexidu, podávaného intramuskulárne (i.m.) aj per os (p.o.), na albuminúriu u diabeticov 1. a 2. typu s mikroalbuminúriou alebo klinickou proteinúriou a normálnou až ľahko zníženou glomerulovou filtráciou.

Pacienti a metódy

Otvorená terapeutická štúdia prebehla v 2 fázach. Do prvej sme zaradili 12 ambulantných pacientov s diabetom 1. typu a 8 pacientov s diabetom 2. typu vo veku 33—63 (medián 45) rokov, z toho 12 mužov a 8 žien, u ktorých sa opakovaným vyšetrením našla mikroalbuminúria (AER 20—200 $\mu\text{g}/\text{min}$) alebo makroalbuminúria (klinická proteinúria, AER 200—2400 $\mu\text{g}/\text{min}$). Medián trvania diabetu bol 15,5 roka. Kreatinínémia nepresahovala 150 $\mu\text{mol}/\text{l}$ a koncentrácia glykovaného hemoglobínu (HbA1c) bola menej ako 9,5 %. Pacienti mali v posledných 6 mesiacoch stabilizovaný krvný tlak (TK) do 160/90 mmHg, a to spontánne alebo pri antihypertenzívnej liečbe, ktorá sa počas štúdie nemenila. Žiadny zo zaradených chorých nemal prejavy srdcového, či pečeneového zlyhávania, nádorové ochorenie, uroinfekt, hematúriu a neužíval kortikoidy ani imunosupresíva. Pred zaradením do štúdie všetci podpísali informovaný súhlas a protokol schválili etické komisie Ústavu preventívnej a klinickej medicíny a Fakultnej nemocnice v Bratislave.

V 1. fáze sme pacientom podávali sulodexid i.m. v dávke 1x60 mg denne, 5 dní v týždni, počas 3 týždňov. Albuminúriu sme sledovali počas liečby v týždňových intervaloch a ďalej 3 a 6 týždňov po skončení liečby. Na začiatku a na konci liečby sme vyšetrili klírens kreatinínu (Ckr), glykémiu nalačno, celkový cholesterol a triacylglyceroly (TAG) v krvi a základné parametre hemokoagulácie.

zujú na možnosť uplatnenia sulodexidu a iných GAG v liečbe diabetickej nefropatie. (Tab. 3, Ref. 20.)

Kľúčové slová: glykozaminoglykany, sulodexid, albuminúria, diabetes mellitus.

Do 2. fázy (6 mesiacov po skončení prvej) sme zaradili 17 pacientov z predchádzajúceho sledovania a 11 nových s rovnakými kritériami výberu. V tomto súbore bolo 12 chorých s diabetom 1. typu a 8 s diabetom 2. typu vo veku 34—68 (medián 46) rokov, z toho 12 mužov a 7 žien. Medián trvania diabetu bol 17 rokov. Pacientom sme podávali sulodexid p.o. v dávke 2x50 mg denne po dobu 2 mesiacov. Albuminúriu sme sledovali počas liečby v mesačných intervaloch a ďalej 1 a 2 mesiace po vysadení liečby. Na začiatku a na konci liečby sme vyšetrili rovnaké premenné ako v 1. fáze, navyše Ckr v 4. mesiaci a HbA1c na začiatku, v 2. a 4. mesiaci sledovania.

Albuminúriu sme stanovovali RIA metódou (Immunotech, Česká republika) vo vzorke 8-hodinového nočného moču. Hodnoty albuminúrie na začiatku a po skončení liečby sú priemerom z 2 meraní vo vzorkách z 2 nasledujúcich dní. Ostatné biochemické a hematologické premenné sa vyšetrili rutinnými metódami.

Hodnoty albuminúrie počas sledovania sme pre ich neparametrické rozdelenie porovnali párovým Wilcoxonovým testom. Biochemické a hematologické premenné s normálnou distribúciou sme porovnali párovým t-testom. Vplyv kvantitatívnych faktorov na zmenu albuminúrie behom liečby sme hodnotili korelačnou analýzou, pre kvalitatívne parametre sme použili Kruskalov—Wallisov test.

Výsledky

Počas liečby sulodexidom i.m. sa albuminúria v celom súbore znižovala (tab. 1). Rozdiely oproti východiskovej hodnote boli významné v 1. (-29 %) a 2. (-37 %) týždni liečby, kým rozdiel v 3. týždni (-31 %) nebol signifikantný. Po vysadení sulodexidu sa albuminúria v 6. a 9. týždni postupne zvyšovala až k východiskovej hodnote. U pacientov s mikroalbuminúriou (n=12) sa táto počas sledovania významne nemenila, kým u chorých s makroalbuminúriou (n=8) bolo zníženie v 2. týždni signifikantné. Pokles albuminúrie bol v priamej závislosti od jej východiskovej hodnoty ($y=48-0.38x$, $r=-0.78$, $p<0,001$).

Aj pri podávaní sulodexidu p.o. sa albuminúria znížila, a to v 1. mesiaci o 46 % ($p<0,05$), v 2. mesiaci o 43 % (NS) (tab. 2). Na rozdiel od i.m. liečby boli hodnoty albuminúrie znížené aj 1 mesiac (-19 %, $p<0,05$), resp. 2 mesiace (-57 %, $p<0,05$) po vysadení sulodexidu p.o. Tento pokles sa pozoroval len u pacientov s makroalbuminúriou (n=11), nie u chorých s mikroalbuminúriou (n=8) a podobne ako v predchádzajúcej fáze závisel lineárne od začiatkovej hodnoty ($y=72-0,51x$, $r=-0,64$, $p<0,01$).

V priebehu i.m. ani p.o. liečby sa hodnoty Ckr, glykémie nalačno, HbA1c, sérového albumínu, cholesterolu, TAG ani základných hemokoagulačných parametrov významne nezmenili (tab. 3). Zníženie albuminúrie pri i.m. ani p.o. liečbe sulodexidom nebolo ovplyvnené typom diabetu, trvaním diabetu, vekom, hmotnosťou, "body mass index" (BMI), TK, prítomnosťou retinopatie, súčasným užívaním inhibítorov ACE, Ckr ani koncentráciou glukózy, cholesterolu alebo TAG v krvi.

Tab. 1. Albuminúria (AER) pri intramuskulárnej liečbe sulodexidom.
Tab. 1. Albuminuria (AER) during intramuscular treatment with sulodexide.

Týždeň Week	SULODEXID				BEZ LIEČBY WITHOUT TREATMENT	
	0	1	2	3	6	9
AER	167	118*	105*	114	132	164
μg/min	(54-378)	(78-220)	(68-341)	(56-354)	(54-244)	(50-268)
μAER	92	84	84	68	75	62
μg/min	(34-146)	(40-118)	(49-105)	(42-115)	(37-159)	(33-147)
mAER	386	323	367*	395	228	328
μg/min	(363-1060)	(157-916)	(217-539)	(236-864)	(139-389)	(214-523)

Hodnoty uvedené v mediánoch s dolným a horným kvartilom.

μAER – mikroalbuminúria (n=12); mAER – makroalbuminúria (n=8)

* p<0,05 pri porovnaní so začiatkom

Values are given as medians with lower and upper quartiles.

μAER, microalbuminuria (n=12); mAER, macroalbuminuria (n=8)

* p<0.05 compared to baseline

Diskusia

V otvorenej terapeutickej štúdií sulodexid znižoval albuminúriu u diabetikov 1. a 2. typu, a to pri i.m. aj p.o. podávaní. Kým po trojtýždňovej i.m. terapii bol tento efekt len prechodný, po dvojmesačnej p.o. liečbe pretrvával aj po vysadení sulodexidu počas ďalších 2 mesiacov sledovania. Pri oboch spôsoboch liečby sa zníženie albuminúrie pozorovalo len v podskupine diabetikov s klinickou proteínúriou, nie u mikroalbuminurických pacientov. Hoci štúdia nebola placebo kontrolovaná, premenné, ktoré najvýraznejšie ovplyvňujú albuminúriu — metabolická kompenzácia diabetu, glomerulová filtrácia (Ckr) a TK sa počas i.m. ani p.o. liečby nemenili. Navyše pacienti užívali v priebehu sledovania rovnakú farmakoterapiu a zachovávali tie isté diétne a režimové opatrenia ako predtým.

Naše výsledky sú v súlade s nálezmi iných prác, v ktorých GAG (najmä klasický alebo nízkomolekulový heparín) znižovali

albuminúriu u diabetikov (8, 9, 11). Dizajn týchto štúdií, spôsob podávania GAG a ich dávkovanie sa dost výrazne líši, čo sťažuje vzájomné porovnanie. Perušičová a Škrha (11) podávali sulodexid i.m. diabetikom 1. a 2. typu s albuminúriou podľa rovnakého protokolu ako v našej štúdií a zistili podobné výsledky: znížila sa makroalbuminúria, resp. mikroalbuminúria v hornom rozsahu (AER 100–200 μg/min), kým mikroalbuminúria v dolnom rozsahu (AER<100 μg/min) nebola liečbou významne ovplyvnená. Navyše u pacientov s makroalbuminúriou jej zníženie pretrváva-

Tab. 3. Biochemické a hematologické premenné počas liečby sulodexidom.

Tab. 3. Laboratory parameters during treatment with sulodexide.

Liečba Treatment	I.M.		P.O.		16
	0	3	0	8	
Týždeň Week	0	3	0	8	16
Kr μmol/l	94±5	94±6	102±7	99±7	
Ckr ml/s	1.66±0.13	1.50±0.16	1.34±0.16	1.51±0.14	1.47±0.13
Glu mmol/l	12.7±1.2	11.3±1.0	11.9±1.2	10.7±1.5	
HbA1c %			7.8±0.3	7.8±0.3	8.2±0.3
Alb g/l	42±1	42±1	39±1	39±1	
Chol mmol/l	5.6±0.2	5.9±0.3	5.5±0.2	5.4±0.2	
TAG mmol/l	2.1±0.3	2.3±0.4	1.9±0.3	2.5±0.5	
PTT s	30±0.5	31±1			
Fbg g/l	3.3±0.2	3.3±0.3	3.0±0.2	3.2±0.3	
Tr x10 ⁹ /l	228±17	229±16	232±11	226±11	

Hodnoty uvedené ako priemer ± SEM.

Kr – sérový kreatinín, Ckr – clearance kreatinínu, Glu – glykémia nalačno, HbA1c – glykovaný hemoglobín, Alb – sérový albumín, Chol – celkový cholesterol, TAG – triacylglyceroly, PTT – parciálny tromboplastínový čas, Fbg – fibrinogén, Tr – trombocyty.

Values are means ± SEM.

Kr, serum creatinine; Ckr, creatinine clearance; Glu, fasting glucose; HbA1c, glycated hemoglobin; Alb, serum albumin; Chol, total cholesterol; TAG, triglycerides; PTT, partial thromboplastin time; Fbg, plasma fibrinogen; Tr, thrombocytes count

Tab. 2. Albuminúria (AER) pri liečbe sulodexidom per os.
Tab. 2. Albuminuria (AER) during oral treatment with sulodexide.

Týždeň Week	SULODEXID			BEZ LIEČBY WITHOUT TREATMENT	
	0	4	8	12	16
AER	253	137*	144	204*	110*
μg/min	(37-961)	(35-323)	(47-588)	(92-446)	(65-363)
μAER	36	32	46	44	52
μg/min	(23-46)	(10-96)	(23-59)	(9-110)	(33-80)
mAER	643	306**	442	348*	328*
μg/min	(286-1292)	(161-825)	(206-1029)	(204-552)	(197-992)

Hodnoty uvedené v mediánoch s dolným a horným kvartilom.

μAER – mikroalbuminúria (n=8); mAER – makroalbuminúria (n=11).

* p<0,05, ** p<0,01 pri porovnaní so začiatkom

Values are given as medians with lower and upper quartiles.

μAER, microalbuminuria (n=8); mAER, macroalbuminuria (n=11)

* p<0.05, ** p<0.01 compared to baseline

lo i ďalšie 3 týždne po skončení liečby. Podobný trend sme pozorovali aj u našich pacientov, i keď zníženie makroalbuminúrie 3 a 6 týždňov po vysadení sulodexidu nebolo pre väčší rozptyl hodnôt štatisticky významné.

Skúsenosti s účinkom p.o. podávaného sulodexidu na albuminúriu sú obmedzené. Velussi a spol. (12) zaznamenali zníženie mikroalbuminúrie u pacientov s diabetom 2. typu po 6 mesiacoch liečby sulodexidom v dávke 100 mg/d p.o. a návrat k pôvodným hodnotám 6 mesiacov po skončení liečby. Aj keď sa medzitým albuminúria nesledovala, hodnoty boli určené ako priemer z 3 vzoriek, a môžu teda odrážať skutočný trend. V ďalšej malej placebom kontrolovanej štúdií sulodexid v rovnakej dávke p.o. znižoval behom 4 mesiacov mikroalbuminúriu aj makroalbuminúriu u diabetikov 2. typu (13). Tento pokles trval aj 4 mesiace po skončení liečby a nebol spojený so zmenou glomerulovej filtrácie, či metabolickej kontroly diabetu. V našej štúdií sa albuminúria pri p.o. liečbe sulodexidom znižovala len v pásme makroalbuminúrie, kým mikroalbuminúria sa významne nemenila. Trvanie tohto účinku aj 2 mesiace po vysadení liečby naznačuje, že sulodexid môže priaznivo ovplyvniť štruktúru a funkciu glomerulovej filtračnej bariéry.

Experimentálne práce potvrdili, že GAG znižujú proliferáciu buniek mezangia glomerulov (14, 15), modulujú syntézu a zloženie extracelulárnej matrix a GBM znížením tvorby kolagénu typu IV, zvýšením obsahu heparansulfátu, inhibíciou niektorých proteáz a rastových faktorov (6, 7, 16, 17, 18). Tieto účinky GAG sa premietajú do spomalenia progresie nefropatie u potkanov po 5/6 nefrektómii (19, 20), resp. bránia vzniku morfológických a funkčných zmien typických pre nefropatiu potkanov so streptozotocínovým diabetom (6, 7). Výsledky uvedených prác poskytujú nádej na klinické uplatnenie sulodexidu a iných GAG v prevencii a liečbe diabetickej nefropatie. Ďalšie štúdie by mali objasniť mechanizmy účinku týchto látok na úrovni glomerulu, určiť terapeutické dávky a dobu trvania liečby, prípadne možnosti kombinácie s inými terapeutickými postupmi.*

Literatúra

- Sowers J.R., Epstein M.:** Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease and nephropathy. An update. *Hypertension*, 26, 1995, part 1, s. 869—879.
- Chappey O., Dosquet C., Wautier M.P., Wautier J.L.:** Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Europ. J. Clin. Invest.*, 27, 1997, s. 97—108.
- Rohrbach R.:** Reduced content and abnormal distribution of anionic sites (acid proteoglycans) in the diabetic glomerular basement membrane. *Virchows Arch. (Cell. Pathol.)*, 51, 1986, s. 127—135.
- Kanwar Y.S., Rosenzweig L.L., Linker A., Jakubowsky M.L.:** Decreased de novo synthesis of glomerular proteoglycans in diabetes: Biochemical and autoradiographic evidence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80, 1983, s. 2272—2275.
- Cohen M.P., Klepser H., Wu V.Y.:** Undersulfation of glomerular basement membrane heparan sulfate in experimental diabetes and lack of correlation with aldose reductase inhibition. *Diabetes*, 37, 1988, s. 1324—1327.
- Gambaro G., Cavazzana A.O., Luzi P. et al.:** Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int.*, 42, 1992, s. 285—291.
- Gambaro G., Venturini A.P., Noonan D.M. et al.:** Treatment with a glycosaminoglycan formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, 46, 1994, s. 797—806.
- Myrup B., Hansen P.M., Jensen T. et al.:** Effect of low-dose heparin on urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 345, 1995, s. 421—422.
- Tamsma J.T., van der Woude F.J., Lemkes H.H.P.J.:** Effect of sulphated glycosaminoglycans on albuminuria in patients with overt diabetic (type 1) nephropathy. *NDT*, 11, 1996, s. 182—185.
- Penka M.:** Sulodexidum. *Remedia*, 6, 1996, s. 206—211.
- Perušičová J., Škrha J.:** Vliv glykosaminoglykanu sulodexidu na albuminurii u diabetických pacientů. *Vnitř. Lék.*, 43, 1997, s. 748—752.
- Velussi M., Cernigoi A.M., Dapas F., De Monte A.:** Glycosaminoglycans oral therapy reduces microalbuminuria, blood fibrinogen levels and limb arteriopathy clinical signs in patients with NIDDM. *Diab. Nutr. Metab.*, 9, 1996, s. 53—58.
- Solini A., Vergnani L., Ricci F., Crepaldi G.:** Glycosaminoglycans delay the progression of nephropathy in NIDDM. *Diabet. Care*, 20, 1997, s. 819—823.
- Castellot J.J., Hoover R.L., Harper P.A., Karnowsky M.J.:** Heparin and glomerular epithelial cell-secreted heparin-like species inhibit mesangial cell proliferation. *Amer. J. Pathol.*, 120, 1985, s. 427—435.
- Coffey A.K., Karnowsky M.J.:** Heparin inhibits mesangial cell proliferation in Habu venom-induced glomerular injury. *Amer. J. Pathol.*, 120, 1985, s. 248—255.
- Tan E.M.L., Dodge G.R., Sorger T. et al.:** Modulation of extracellular matrix gene expression by heparin and endothelial cell growth factor in human smooth muscle cells. *Lab. Invest.*, 64, 1991, s. 474—482.
- Vijayagopal P., Ciolino H.P., Radhakrishnamurthy B., Berenson G.S.:** Heparin stimulates proteoglycan synthesis by vascular smooth muscle cells while suppressing cellular proliferation. *Atherosclerosis*, 94, 1992, s. 135—146.
- Nader H.B., Buonassisi V., Colburn P., Dietrich C.P.:** Heparin stimulates the synthesis and modifies the sulfation pattern of heparan sulfate proteoglycan from endothelial cells. *J. Cell. Physiol.*, 140, 1989, s. 305—310.
- Olson J.L.:** Role of heparin as a protective agent following reduction of renal mass. *Kidney Int.*, 25, 1984, s. 376—382.
- Purkerson M.L., Tollefsen D.M., Klahr S.:** N-Desulfated/acylated heparin ameliorates the progression of renal disease in rats with subtotal renal ablation. *J. Clin. Invest.*, 81, 1988, s. 69—74.

Received May 17, 1999.

Accepted July 9, 1999.

*Ďakujeme firme Medicom za poskytnutie sulodexidu na uvedenú štúdiu.