

Jak nie było, a jak powinno być – nowe podejście do leczenia nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej

The way it was and the way it should be – the new approach to the treatment of nonproliferative diabetic retinopathy

Marta Misiuk-Hojło^{1,2}, Julia Kręcicka²

¹ Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

² Oddział Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło



NAJWAŻNIEJSZE

Sulodeksyd, związek o właściwościach profibrynolitycznych, przeciwzapalnych, wazoregulujących i ochronnych dla śródbłonna naczyń, stanowi obiecujący czynnik wspomagający w terapii łagodnej i średnio zaawansowanej retinopatii cukrzycowej.

HIGHLIGHTS

Sulodexide, with its profibrinolytic, anti-inflammatory, vasoregulatory properties and protective potential toward vascular endothelium, is a promising factor in the treatment of mild and moderate diabetic retinopathy.

STRESZCZENIE

Cukrzyca została uznana przez Światową Organizację Zdrowia za epidemię XXI w. Retinopatia cukrzycowa należy do głównych komplikacji cukrzycy i wiodących przyczyn utraty wzroku wśród aktywnych zawodowo dorosłych. Jest to mikroangiopatia, w której dochodzi do uszkodzenia głównie drobnych naczyń, ponieważ są one najbardziej wrażliwe na hiperglikemię. W ramach działań prewencyjnych kluczowe są adekwatne monitorowanie metaboliczne cukrzycy, w tym wyrównane wartości hemoglobiny glikowanej, ciśnienia tętniczego oraz lipidogramu. Niezwykle ważne są również regularne kontrole okulistyczne i okresowe badania obrazowe siatkówki. Od lat naukowcy poszukują terapii umożliwiającej zahamowanie zmian naczyniowych w cukrzycy. W maju 2021 r. Polskie Towarzystwo Okulistyczne opublikowało stanowisko grupy eksperckiej w zakresie stosowania sulodeksydu jako leczenia wspomagającego w łagodnej oraz średnio zaawansowanej retinopatii cukrzycowej. Sulodeksyd chroni śródbłonek naczyń, wpływa na czynność jego komórek, ma właściwości profibrynolityczne, przeciwzapalne i wazoregulujące. Cechy te czynią go obiecującym czynnikiem protekcyjnym w pierwszych fazach retinopatii cukrzycowej.

Słowa kluczowe: sulodeksyd, cukrzyca, retinopatia cukrzycowa, mikroangiopatia, glikokaliks

ABSTRACT

Diabetes has been declared an epidemic of the XXIst century by the World Health Organisation. Diabetic retinopathy, one of its main complications, is a leading cause of vision impairment among professionally active adults. Diabetic retinopathy is a microangiopathy that affects mainly small vessels, due to their highest vulnerability to hyperglycemia. Preventive measures involve mainly strict diabetic follow-ups, balanced level of glycated hemoglobin, blood pressure values and analysis of lipids. Regular ophthalmological check-ups and imaging tests of the retina are also extremely significant. For many years scientists have searched for a therapy to suppress vascular changes in diabetes. In May 2021 a stance on sulodexide use as a supporting treatment in mild and intermediate diabetic retinopathy was published by the Polish Society of Ophthalmology. Sulodexide protects vascular endothelium, contributes to endothelial cells' function and has profibrinolytic, anti-inflammatory and vasoregulatory properties. These features make it a promising protective agent in the early stages of diabetic retinopathy.

Key words: sulodexide, diabetes, diabetic retinopathy, microangiopathy, glycoalyx

WSTĘP

W maju 2021 r. zostało opublikowane *Stanowisko grupy eksperckiej w zakresie stosowania sulodeksydu jako terapii wspomagającej w łagodnej oraz średnio zaawansowanej retinopatii cukrzycowej* [1]. Już w 2014 r. zostało przeprowadzone badanie DRESS (*Diabetic Retinopathy Sulodexide Study*), oceniające efektywność sulodeksydu wśród pacjentów z nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową [2]. Jakkolwiek działanie sulodeksydu zostało udowodnione w początkowych fazach retinopatii cukrzycowej, wydaje się, że wdrożenie leczenia sulodeksydem może się przyczynić do zwiększenia bezpieczeństwa pacjenta i spowolnić destrukcyjny dla naczyń siatkówki postęp choroby.

ZASTOSOWANIE SULODEKSYDU W LECZENIU NIEPROLIFERACYJNEJ RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

Sulodeksyd (łac. *Sulodexidum*) jest związkiem zbudowanym z mieszaniny naturalnie występujących w organizmie glikozaminoglikanów: szybko wędrującej frakcji heparyny (80%) oraz siarczanu dermatanu (20%). Charakteryzuje się właściwościami przeciwzakrzepowymi w obrębie naczyń tętniczych i żylnych. Dotychczas lek ten był stosowany w leczeniu owrzodzeń żylnych podudzi jako uzupełnienie terapii miejscowej oraz w leczeniu objawowym przewlekłej obturacyjnej choroby tętnic kończyn dolnych i umiarkowanym nasileniu (II stopień klasyfikacji Fontaine'a). Na rynku polskim sulodeksyd jest dostępny od 1993 r. (na świecie od 1974 r.) [3].

Mechanizm działania sulodeksydu opiera się na hamowaniu niektórych czynników krzepnięcia, głównie aktywowanego czynnika X (Xa). Lek hamuje adhezję płytek krwi oraz pobudza układ fibrynolityczny, co dodatkowo wzmacnia jego działanie przeciwzakrzepowe. Poprzez zmniejszenie stężenia fibrynogenu normalizuje parametry lepkości krwi, zmienione zwykle u pacjentów z zaburzeniami naczyniowymi i ryzykiem zakrzepicy. Sulodeksyd przyczynia się

również do normalizacji stężenia lipidów we krwi dzięki aktywowaniu lipazy lipoproteinowej [4].

Do przeciwwskazań stosowania sulodeksydu należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, heparynę lub leki heparynopodobne, jednoczesne przyjmowanie heparyny lub doustnych antykoagulantów oraz występowanie u pacjenta skazy krwotocznej albo innej choroby przebiegającej z krwawieniami. Należy pamiętać o regularnych kontrolach parametrów krzepnięcia krwi u chorych przyjmujących jednocześnie inne leki przeciwkrzepliwe. Ze względu na budowę cząsteczkową zbliżoną do heparyny sulodeksyd może nasilać działanie podawanej jednocześnie heparyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych [4]. Lek jest metabolizowany w wątrobie i wydalany głównie przez nerki. Ze względu na niewystarczającą ilość dostępnych danych nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania sulodeksydu u dzieci i młodzieży.

Cukrzyca (DM, *diabetes mellitus*), uważana obecnie za globalną epidemię, dotyka zarówno populacje krajów rozwijających się, jak i tych o wysokim poziomie rozwoju, niezależnie od obecnych systemów ochrony zdrowia [5]. Retinopatia cukrzycowa (DR, *diabetic retinopathy*) jest jedną z głównych komplikacji DM i należy do wiodących przyczyn ślepoty wśród osób aktywnych zawodowo, dotykając 2–5% całej populacji. Częściej występuje w cukrzycy typu 1. Retinopatia proliferacyjna (PDR, *proliferative diabetic retinopathy*) dotyka 5–10% pacjentów z cukrzycą. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest czas trwania cukrzycy. U pacjentów, u których rozpoznano cukrzycę przed 30. r.ż., częstość występowania retinopatii cukrzycowej po 10 latach choroby wynosi 50%, a po 30 latach aż 90%. Do pozostałych czynników ryzyka należą: nieskuteczna kontrola cukrzycy (podwyższony poziom hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} ma związek z zwiększonym ryzykiem PDR), ciąża, nadciśnienie tętnicze, choroby układu sercowo-naczyniowego, przebyty udar, nefropatia,

hiperlipidemia, palenie papierosów, otyłość i niedokrwistość [6].

Retinopatia cukrzycowa to mikroangiopatia, w której dochodzi do uszkodzenia przede wszystkim drobnych naczyń, w związku z ich największą wrażliwością na hiperglikemię. Uszkodzenie komórek zachodzi poprzez: nagromadzenie w nich sorbitolu, stres oksydacyjny (związany z nadmiarem wolnych rodników), nagromadzenie końcowych produktów glikacji oraz zaburzenia funkcjonowania kanałów jonowych. Zmiany w kapilarach, które objawiają się przeciekaniem i zamknięciem ich światła, są związane ze śmiercią perycytów, pogrubieniem błony podstawnej kapilar, utratą włókien mięśniowych naczyń i proliferacją komórek śródbłonka. Do zmian histologicznych dołączają się patologie hematologiczne (nieprawidłowości erytrocytów i leukocytów) oraz reologiczne (wzmoczona agregacja płytek krwi i wzmoczona lepkość surowicy). Neowaskularyzacja obserwowana w kolejnych etapach retinopatii jest spowodowana zamknięciem drobnych naczyń, które prowadzi do niedotlenienia siatkówki. Uznano, że do powstawania nowych naczyń przyczyniają się zaburzenia między wytwarzaniem czynników angiogennych i hamujących angiogenezę, produkowanych w związku z niedotlenieniem siatkówki. Czynniki stymulujące angiogenezę to m.in.: naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), płytkowy czynnik wzrostu i hepatocytowy czynnik wzrostu [6].

Do najwcześniejszych zmian mikroskopowych DR należą pogrubienie błony podstawnej siatkówkowych kapilar oraz degeneracja perycytów.

W praktyce klinicznej powszechnie jest stosowany podział kliniczny na: retinopatię cukrzycową prostą (BDR, *background diabetic retinopathy*), makulopatię cukrzycową, retinopatię cukrzycową przedproliferacyjną (PPDR, *proliferative diabetic retinopathy*), retinopatię cukrzycową proliferacyjną i zaawansowaną retinopatię cukrzycową.

Retinopatia cukrzycowa przedproliferacyjna charakteryzuje się występowaniem takich nieprawidłowości, jak: ogniska waty, zmiany w naczyniach żylnych, śródsiatkówkowe anomalie mikronaczyniowe (IRMA, *intraretinal microvascular abnormalities*) czy wylewy siatkówkowe. Osiągnięcie stadium PPDR świadczy o postępującym niedokrwieniu siatkówki i ryzyku rozwoju neowaskularyzacji oraz w konsekwencji przejściu do fazy proliferacyjnej retinopatii [6].

W niedalekiej przeszłości rekomendowanym leczeniem obrzęku siatkówki była laseroterapia typu *grid* i ogniskowa. Obecnie leczenie makulopatii prowadzi się przy użyciu dozsklistkowych iniekcji preparatów anty-VEGF lub glikokortykosteroidów (zgodnie z wynikami wielośrodkowego badania *The Diabetic Retinopathy Research Network Laser-Ranibizumab-Triamcinolone Study* [7]). Uzupełniającą rolę odgrywa laseroterapia mikropulsowa. Terapia

cukrzycowego obrzęku siatkówki jest od niedawna możliwa w ramach programu lekowego: są stosowane iniekcje be-wacyzumabu, afliberceptu lub deksametazonu w postaci implantu. Wytyczne programu DME są odzwierciedleniem współcześnie obowiązującej teorii o pierwotnej roli zapalenia i przerwania bariery wewnętrznej krew-siatkówka w inicjowaniu retinopatii cukrzycowej.

Panfotokoagulacja siatkówki (PRP, *panretinal photocoagulation*), której efekty i charakterystykę opisano w badaniu DRS (*Diabetic Retinopathy Study*) [8], pozostaje wiodącą metodą leczenia PDR. Powodując regresję nowych naczyń, PRP zapobiega utracie widzenia, może mieć jednak negatywny wpływ na pole widzenia oraz daje ryzyko upośledzenia widzenia centralnego i w ciemności. Jako terapię wspomagającą leczenie laserowe w PDR stosowane jest podawanie iniekcji dozsklistkowych preparatów anty-VEGF. Witrektomia *pars plana* może być konieczna w sytuacji wystąpienia trakcji szklistkowo-siatkówkowych. W zaawansowanej cukrzycowej chorobie oczu wskazania do wykonania witrektomii *pars plana* stanowią masywny niewchłaniający się wylew do komory ciała szklistego, postępujące trakcyjne odwarstwienie siatkówki, mieszane i trakcyjne odwarstwienie siatkówki, przedplamkowy wylew przedsiatkówkowy (w niektórych przypadkach można wykonać hialotomię z wykorzystaniem lasera YAG) [6].

Co możemy zrobić, by opóźnić w czasie rozwój retinopatii proliferacyjnej? Kluczowe są adekwatna kontrola metaboliczna cukrzycy, wyrównane wartości hemoglobiny glikowanej, ciśnienia tętniczego krwi oraz lipidogramu. Należy się zastanowić, na jakie jeszcze elementy patomechanizmu wczesnych stadiów retinopatii możemy mieć wpływ. Poza regularnymi kontrolami z poszukiwaniem zmian na dnie oka i okresowymi badaniami obrazowymi siatkówki, takimi jak optyczna koherentna tomografia (OCT, *optical coherence tomography*) i angiografia fluoresceinowa, warto zwrócić uwagę na jakość przepływu krwi przez jej naczynia.

Wewnętrzna powierzchnia naczyń krwionośnych, w tym naczyń kapilarnych siatkówki, jest wyściełana komórkami śródbłonka (*endothelium*). Jego powierzchnia jest pokryta żelopodobną strukturą o nazwie glikokaliks zbudowaną głównie z glikoprotein i proteoglikanów. Glikokaliks charakteryzuje się właściwościami przeciwzakrzepowymi. Ze względu na swój ujemny ładunek elektryczny stanowi on elektrostatyczną i mechaniczną ochronę komórek *endothelium*. Warunkuje również ich odporność na uszkodzenie, zapewnia zachowanie szczelności ściany naczyniowej i umożliwia komunikację między przepływającą krwią a komórkami śródbłonka [1, 9].

Prawidłowy stan śródbłonka jest niezbędny do utrzymania płynności krwi i regulacji wielkości przepływu krwi przez naczynia. *Endothelium* stanowi również ważny element bariery krew-siatkówka [9].

Ścieńczenie warstwy glikokaliksu w łożysku naczyniowym, m.in. naczyń siatkówki, jest jednym z najwcześniejszych patologicznych procesów zachodzących w cukrzycy. Zaburzenia śródbłonkowego glikokaliksu przyczyniają się do zwiększenia przepuszczalności naczyń [10], a dysfunkcja komórek śródbłonka – do utraty jego właściwości przeciwzkrzepowych, profibrynolitycznych i wazodylatacyjnych. Hiperglikemia i zaburzenia lipidowe zwiększają lepkość krwi, spowalniają jej przepływ w naczyniach siatkówki i indukują miejscowy odczyn zapalny. Wraz z nakładającym się na to zjawisko stresem oksydacyjnym związanym z hiperglikemią doprowadza to do cukrzycowego uszkodzenia naczyń kapilarnych siatkówki.

Od lat są wykonywane badania nad wprowadzeniem terapii umożliwiającej zahamowanie zmian naczyniowych w cukrzycy. Obecnie uwagę naukowców przykuwają właściwości sulodeksydu. Związek ten, obniżając stężenie cytokin prozapalnych oraz VEGF, hamuje wewnątrznaczyniowy odczyn zapalny. Ponadto działa on protekcyjnie w stosunku do *endothelium*, m.in. poprzez zmniejszenie podatności komórek na cytotoksyczność hiperglikemii, hamowanie wewnątrzkomórkowego stresu oksydacyjnego i odczynu zapalnego [11–13]. Dzięki sulodeksydowi następuje również obniżenie poziomu lipidów we krwi wskutek aktywacji lipazy lipoproteinowej – zmniejsza to cytotoksyczność osocza w stosunku do śródbłonka. Sulodeksyd przyczynia się również do zwiększenia stężenia HDL-cholesterolu oraz spadku stężenia triglicerydów. Należy również podkreślić właściwości profibrynolityczne związku, których skutkiem jest obniżenie poziomu fibrynogenu, zmniejszenie lepkości krwi, poprawienie właściwości reologicznych i przepływu krwi w drobnych naczyniach krwionośnych [4, 14]. Znaczące jest także to, że w skład sulodeksydu wchodzi naturalnie występujące glikozaminoglikany, obecne w glikokaliksie komórek śródbłonka. Sulodeksyd modyfikuje strukturę i właściwości glikokaliksu, wpływa na czynność komórek śródbłonka. Dochodzi do pogrubienia warstwy glikokaliksu na powierzchni śródbłonka naczyń siatkówki (warstwa glikokaliksu może ulec ścieńczeniu w warunkach hiperglikemii [15, 16]) z jednoczesnym zmniejszeniem jej przepuszczalności [10, 17].

Ocenie efektywności sulodeksydu wśród pacjentów z nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową (NPDR, *non-proliferative diabetic retinopathy*) zostało poświęcone badanie DRESS (*Diabetic Retinopathy Sulodexide Study*) [2]. To

randomizowane, kontrolowane, wielośrodkowe badanie kliniczne dotyczyło dwóch 65-osobowych grup osób z NPDR i wysiękami twardymi w polu plamkowym – jedna z grup była leczona 50 mg sulodeksydu dziennie, druga otrzymywała placebo. Badanie trwało 12 miesięcy. Wykazało ono znamienne większą redukcję liczby wysięków twardych w grupie pacjentów otrzymujących sulodeksyd (39,0% vs 19,3%). Profil bezpieczeństwa okazał się porównywalny w obu grupach. W badaniu przeprowadzonym przez Broekhuizenę i wsp. opublikowanym na łamach „Diabetologii” w 2010 r. wykazano, że 8-tygodniowa terapia doustna sulodeksydem prowadzi do statystycznie istotnego wzrostu grubości warstwy glikokaliksu śródbłonka naczyniowego siatkówki u chorych na cukrzycę typu 2 [10, 3]. Kolejne randomizowane, podwójnie maskowane badanie prowadzone przez zespół prof. Iwony Grabskiej-Liberek z Warszawy, dotyczące efektywności sulodeksydu w leczeniu wysięków twardych w NPDR, wykazało pozytywny efekt doustnej terapii sulodeksydem wśród pacjentów w 12-miesięcznej obserwacji [18].

W oparciu o zgromadzone doniesienia Zespół Ekspertów przy Polskim Towarzystwie Okulistycznym rekomenduje stosowanie sulodeksydu jako terapii uzupełniającej w leczeniu łagodnej i średnio zaawansowanej retinopatii cukrzycowej. Zalecana dawka to jedna kapsułka (250 LSU) 2 razy dziennie [1].

PODSUMOWANIE

Przełomowa wydaje się możliwość terapii wcześniej nieleczonych postaci retinopatii cukrzycowej. Przeciwzkrzepowe, profibrynolityczne, przeciwzapalne, wazoregulujące i chroniące śródbłonek właściwości sulodeksydu [19] są nieocenione w pierwszych fazach DR. Zastosowanie sulodeksydu, wraz z sumiennym kontrolowaniem stanu okulistycznego oraz parametrów wyrównania metabolicznego cukrzycy, w tym poziomu hemoglobiny glikowanej, oraz lipidogramu i wartości ciśnienia tętniczego, może skutkować spowolnieniem zmian typowych dla dalszych stadiów retinopatii. Zaangażowanie chorego i współpraca interdyscyplinarna lekarzy mogą zaowocować sukcesem terapeutycznym. Problemem społecznym w Polsce pozostaje zapewnienie odpowiedniego poziomu edukacji pacjenta z cukrzycą na temat choroby oraz dostępu do opieki diabetologicznej i okulistycznej.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Julia Kręcicka

Oddział Okulistyki,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213, budynek A, II piętro
e-mail: julia.kręcicka@gmail.com

ORCID

Marta Misiuk-Hojło – ID – <http://orcid.org/0000-0002-4020-3203>
Julia Kręcicka – ID – <http://orcid.org/0000-0003-3895-3096>

Piśmiennictwo

1. Szaflik J, Misiuk-Hojło M, Romanowska-Dixon B et al. Stanowisko grupy eksperckiej w zakresie stosowania sulodeksydu jako terapii wspomagającej w łagodnej oraz średniozaawansowanej retinopatii cukrzycowej. <https://pto.com.pl> (access: 28.05.2021).
2. Song JH, Chin HS, Kwon OW et al; 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(6): 829-37. <http://doi.org/10.1007/s00417-014-2746-8>. Epub 2014.
3. Misiuk-Hojło M, Jędrzejczyk R, Wodzisławska M. Farmakoterapia w leczeniu wczesnych stadiów retinopatii cukrzycowej – przypadki pacjentów. *Przegląd Okulistyczny*. 2020; 2(90): 8-10.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Vessel Due F.
5. Wong TY, Sun J, Kawasaki R et al. 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(10): 1608-22. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>. Epub 2018.
6. Kański JJ, Bowling B. *Okulistyka kliniczna*. 7th ed., Edra Urban & Partner / Elsevier, 2013: 531-7.
7. Bressler SB, Glassman AR, Almutkhar T et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2016; 164: 57-68. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.12.025>. Epub 2016.
8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group; Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: A short report of long range results., Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report Number 4. *Proceedings of the 10th Congress of the International Diabetes Federation* 1979.
9. Zeng Y, Zhang XF, Fu BM et al. The Role of Endothelial Surface Glycocalyx in Mechanosensing and Transduction. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1097: 1-27. http://doi.org/10.1007/978-3-319-96445-4_1.
10. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010; 53(12): 2646-55. <http://doi.org/10.1007/s00125-010-1910-x>. Epub 2010.
11. Połubinska A, Staniszewski R, Baum E et al. Sulodexide modifies intravascular homeostasis what affects function of the endothelium. *Adv Med Sci*. 2013; 58: 304-10.
12. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A et al. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Trans Res*. 2009; 153: 118-23.
13. Bręborowicz A. Sulodeksyd – mieszanina glikozaminoglikanów o protekcyjnym działaniu w stosunku do komórek śródbłonna naczyniowego. *Acta Angiol*. 2019; 20(3): 112-8.
14. 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.
15. Crepaldi G, Fellin R, Calabrò A et al. Preliminary results of sulodexide treatment in patients with peripheral arteriosclerosis and hyperlipidemia. A multicentre trial. *Monogr Atheroscler*. 1986; 14: 215-21.
16. Ward BJ, Donnelly JL. Hypoxia induced disruption of the cardiac endothelial glycocalyx: implications for capillary permeability. *Cardio-vasc Res*. 1993; 27: 384-9.
17. Paneni F, Beckman JA, Creager MA et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013; 34(31): 2436-43. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd149>. Epub 2013.
18. Serwatka A, Grabska-Liberek I, Tesla P. Sulodeksyd – możliwości zastosowania u pacjentów z retinopatią cukrzycową. *Okulistyka*. 2017; 1: 74-6.
19. Carroll BJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(1): 31-8. <http://doi.org/10.1111/jth.14324>. Epub 2018.

Wkład autorów:

Marta Misiuk-Hojło: 70%; Julia Kręcicka: 30%.

Konflikt interesów:

Nie występuje.

Finansowanie:

Nie występuje.

Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:

Marta Misiuk-Hojło: 70%; Julia Kręcicka: 30%.

Conflict of interest:

None.

Financial support:

None.

Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.