

ARTICOL DE CERCETARE

Tratamentul cu sulodexide al retinopatiei diabetice: studiu prospectiv, randomizat

Veronica Chișca^{1,4†*}, Angela Corduneanu^{1,4†},
Natalia Ciobanu^{2,3†}, Stanislav Groppa^{2,3†}

¹Catedra de oftalmologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de neurologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republica Moldova;

³Departamentul de neurologie, epileptologie și boli interne, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Secția de oftalmologie, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.10.2020

Data acceptării spre publicare: 05.12.2020

Autor corespondent

Veronica Chișca, student doctorand

Catedra de oftalmologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republic Moldova, MD-2004

e-mail: chisca_veronica@mail.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Există puține studii care să releve acțiunea sulodexidei în retinopatia diabetică în ceea ce privește îmbunătățirea acuității vizuale în apropiere și la distanță, sensibilității la contrast, deasemenea studierea parametrilor OCT (tomografia în coerența optică), grosimea maculară și PEV (potențialului evocat vizual).

Ipoteza de cercetare

Administrarea sulodexidei în tratamentul retinopatiei diabetice ar putea ameliora funcțiile vizuale.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Administarea tratamentului cu sulodexide la pacienții cu retinopatie diabetică a condus la îmbunătățirea acuității vizuale, s-au îmbunătățit semnificativ comparând vizita 1 și 3 la lotul Angioflux [+] funcțiile vizuale (pentru AV pentru apropiere $p=0,04$, sensibilitatea la contrast $p=0,38$). Examenul electrofiziologic a demonstrat o dinamică pozitivă a perioadei de latență și a amplitudei undei P100 ($p=0,0047$ și, respectiv, $p=0,018$) în grupul de bază până și după 60 zile de tratament.

Rezumat

Introducere. Diabetul zaharat (DZ) are efecte importante asupra vaselor sanguine, iar complicațiile majore, responsabile de creșterea morbidității și a mortalității, sunt în princi-

RESEARCH ARTICLE

Sulodexide treatment of diabetic retinopathy: a prospective, randomized study

Veronica Chisca^{1,4†*}, Angela Corduneanu^{1,4†},
Natalia Ciobanu^{2,3†}, Stanislav Groppa^{2,3†}

¹Chair of ophthalmology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of neurology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

³Department of neurology, epileptology and internal diseases, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴Department of ophthalmology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 01.10.2020

Accepted for publication on: 05.12.2020

Corresponding author:

Veronica Chisca, PhD student

Chair of ophthalmology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: chisca_veronica@mail.ru

What is not known yet, about the topic

There are few studies to reveal the action of sulodexide in diabetic retinopathy in terms of near and far vision and contrast sensitivity improvement, as well as the study of optical coherence tomography parameters, macular thickness and visual evoked potential.

Research hypothesis

Sulodexide in the treatment of diabetic retinopathy may improve visual function.

Article's added novelty on this scientific topic

The administration of sulodexide to patients with diabetic retinopathy led to improved visual acuity, during the 3rd visit, visual functions in Angioflux [+] group patients significantly improved as compared to the 1st visit (for near visual acuity $p=0.04$, for contrast sensitivity $p=0.38$). The electrophysiological examination showed a positive dynamics of the period of latency and P100 wave amplitude ($p=0.0047$, and $p=0.018$, respectively) in the angioflux group after 60 days of treatment.

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus (DM) has an important impact on blood vessels, while its major complications, responsible for increased morbidity and mortality, are mainly

pal, consecința afectării vasculare. Retinopatia diabetică este o complicație cu impact fatal previzibil. Unele preparate cu acțiune dezagregantă, ar putea influența evoluția și progresarea retinopatiei diabetice, dar există puține studii în această direcție.

Material și metode. A fost efectuat un studiu clinic randomizat. În studiu au fost incluși 48 pacienți (96 de ochi) cu retinopatie diabetică de divers grad, pacienții au fost separați în 2 loturi (Lotul experimental – Angioflux [+] și Lotul de referință – Angioflux [-]). Pacienților din lotul experimental li s-a administrat tratament cu preparatul sulodexid. Pacienții incluși în studiu au fost examinați oftalmologic și electrofiziologic prin potențiale evocate vizuale (PEV). Testul statistic aplicat a fost t-student, iar un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ. Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comisia de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” nr. 7 din 08.02.2016. Pacienții au semnat consimțământul informat.

Rezultate. Vârsta medie a pacienților din lotul Angioflux [+] este de $61,8 \pm 5,8$ ani, în lotul Angioflux [-] vârsta medie este de $60,2 \pm 11,0$ ani. Durata medie a diabetului zaharat în grupul experimental este de $13,2 \pm 7,0$ ani, iar în grupul de referință: $10,2 \pm 5,7$ ani. S-au îmbunătățit semnificativ comparând vizita 1 și 3 la lotul Angioflux [+] funcțiile vizuale (pentru AV pentru apropiere $p=0,04$, sensibilitatea la contrast $p=0,38$). La examenul OCT al retinei s-au înregistrat valori semnificativ statistice, prin micșorarea edemului macular la lotul ce a primit tratament cu sulodexid comparativ cu grupul de pacienți ce nu a administrat acest tratament ($p=0,02$). Deasemenea, în grupul Angioflux [+] până și după 60 zile de tratament, pentru perioada de latență și amplituda undei P100, s-a constatat o dinamică pozitivă ($p=0,0047$, și respectiv $p=0,018$).

Concluzii. Utilizarea preparatului sulodexid la pacienții cu retinopatie diabetică s-a soldat cu îmbunătățirea funcțiilor vizuale și creșterea transmiterii impulsurilor neuronale de-a lungul căilor vizuale.

Cuvinte cheie: retinopatie, diabet zaharat, potențiale evocate vizuale, sulodexid (angioflux).

Introducere

Diabetul zaharat (DZ) se caracterizează prin modificări specifice la nivel de microvase, provocând astfel microangiopatie diabetică, și anume nefropatia și retinopatia diabetică, precum și modificări la nivel de macrovase, conducând la dezvoltarea macroangiopatiei, o alta leziune cronică cauzată de hiperglicemie este neuropatia diabetică [1].

Studiile demonstrează că ocluzia capilară joacă un rol important în dezvoltarea retinopatiei diabetice. Retinopatia diabetică – constituie prima cauză a cecității la circa 5% din populația globului. Unele preparate cu acțiune dezagregantă, ar putea influența evoluția și progresarea retinopatiei diabetice, dar există puține studii în această direcție [2].

Sulodexidul este un glicozaminoglican înalt purificat – o combinație de heparin sulfat și dermatan sulfat, care prin multiple studii clinice, multicentrice, randomizate și-a dovedit eficiența atât în tratarea, cât și profilaxia angiopatiei

the consequence of vascular damage. Diabetic retinopathy is a complication with a predictable fatal impact. Some disaggregating action drugs could affect the course and progression of diabetic retinopathy, but studies in this sense are scarce.

Materials and methods. We conducted a randomized therapeutic study. The study included 48 patients (96 eyes) with diabetic retinopathy of various degrees who were divided into 2 groups (the study group Angioflux [+], the control group – Angioflux [-]). Angioflux [+] patients were treated with sulodexide (angioflux). The patients included in the study underwent ophthalmological and electrophysiological examination by means of visual evoked potential (VEP). The statistically applied test was Student's t-test, and a $p < 0.05$ was considered statistically significant. The research protocol was approved by the Research Ethics Commission of Nicolae Testemitanu SUMP under no 7 on 08.02.2016. Patients signed the informed consent.

Results. The average age of patients in Angioflux [+] group was 61.8 ± 5.8 years old, in Angioflux [-] group – 60.2 ± 11.0 years old. The average duration of DM in the Angioflux [+] group was 13.2 ± 7.0 years, in the Angioflux [-] group – 10.2 ± 5.7 years. During the 3rd visit, visual functions in Angioflux [+] group patients significantly improved as compared to the 1st visit (for near visual acuity $p=0.04$, for contrast sensitivity $p=0.38$). In retinal OCT, statistically significant values were registered at the end of the treatment, specifically decreased macular edema in the angioflux group compared to the group of patients who did not receive this treatment ($p = 0.02$). Also, in the Angioflux [+] group, up to and after 60 days of treatment, the latency period and the P100 waveform amplitude recorded positive dynamics ($p=0.0047$ and $p=0.018$, respectively).

Conclusions. The use of sulodexide (angioflux) in patients with diabetic retinopathy has resulted in improved visual function and increased transmission of neural impulses along visual pathways.

Key words: retinopathy, diabetes, visual evoked potentials, sulodexide (angioflux).

Introduction

Diabetes mellitus (DM) causes specific changes in microvessels, leading to diabetic microangiopathy, specifically diabetic nephropathy and retinopathy, as well as changes in macrovessels, leading to the development of macroangiopathy. Another chronic lesion caused by hyperglycemia is diabetic neuropathy [1].

Studies show that capillary occlusion plays an important role in the development of diabetic retinopathy. Diabetic retinopathy is the leading cause of blindness in about 5% of the world's population. Some disaggregating action drugs could affect the course and progression of diabetic retinopathy, but studies in this sense are scarce [2].

Sulodexide (angioflux) is a highly purified glycosaminoglycan – a combination of heparin sulfate and dermatan sulfate which, through multiple multicenter randomized clinical trials, has proven effective in both the treatment and prevention

diabetice [3]. Sulodexidul posedă proprietăți antitrombotice, anticoagulante, profibrinolitice și angioprotectoare. Activitatea anticoagulantă e determinată de afinitatea sa față de cofactorul heparinei II, care inhibă trombina. Acțiunea antitrombotică e determinată de inhibiția factorului activator X; intensificarea sintezei și secreției prostaciclinoi și scăderea nivelului fibrinogenului în sânge. Acțiunea profibrinolitică a preparatului se realizează prin creșterea nivelului activatorului tisular al plasminogenului și reducerea concentrației inhibitorului plasminogenului din sânge. Acțiunea angioprotectoare e determinată de restabilirea integrității structurale și funcționale a endoteliocitelor, restabilirea densității normale a sarcinii electrice negative a porilor membranei bazale a vaselor [3, 4].

La fel, sulodexidul ameliorează proprietățile reologice ale sângelui datorită scăderii concentrației trigliceridelor în sânge (prin mecanismul de activare a lipoproteinlipazei – enzima care hidrolizează trigliceridele) [3, 4]. Există puține studii care au studiat rolul sulodexidului în retinopatia diabetică, dar acesta ar putea avea un rol important precum este înregistrat în alte microangiopatii diabetice ca nefropatia diabetică, fenomen demonstrat și de alte studii [5, 6, 7, 8].

În această ordine de idei, s-a presupus că tratamentul cu sulodexid ar putea ameliora acuitatea vizuală la pacienții cu retinopatie diabetică.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu terapeutic randomizat. În studiu au fost incluși 48 pacienți (96 ochi) cu retinopatie diabetică de divers grad. Aprecierea gradului retinopatiei diabetice a fost efectuată conform clasificării Consiliului Internațional al Oftalmologiei din 2013, rectificat în 2017.

Criteriile de includere în cercetare au fost:

- acordul informat în formă scrisă al pacientului;
- pacienți cu retinopatie diabetică;
- vârsta cuprinsă între 18-70 ani.

Criterii de excludere a pacienților din studiu:

- lipsa acordului informat al pacientului;
- patologia mentală;
- patologii sistemice asociate (reumatismul, boala Behcet, lupus, artrita reumatoidă, aneurisme cerebrale, cancerul);
- vârsta mai mică de 18 ani și mai mare de 70 ani;
- patologii oftalmologice asociate (glaucom primar, anomalii oculare, patologii inflamatorii);
- graviditatea.

Datele au fost colectate în Institutul de Medicină Urgentă. Pacienții înrolați au fost separați în 2 loturi (Lotul experimental – Angioflux [+] și Lotul de referință – Angioflux [-]), în fiecare lot câte 24 pacienți (48 ochi în fiecare lot). Rata de alocare a pacienților din loturile de studii a fost de 1:1. Randomizarea a fost efectuată cu ajutorul metodei bilelor.

Pacienților din lotul experimental li s-a administrat tratamentul cu preparatul angioflux. Tratamentul cu angioflux s-a efectuat conform următorului protocol: primele 10 zile s-a administrat angioflux 600 ULS/2,0 ml i.m. o dată pe zi, iar ur-

of diabetic angiopathy [3]. Sulodexide possesses antithrombotic, anticoagulant, profibrinolytic and angioprotective properties. Its anticoagulant activity is determined by the affinity for the heparin II cofactor which inhibits thrombin. The antithrombotic action is determined by the inhibition of factor X, increased prostacyclin synthesis and secretion and decreased blood fibrinogen levels. The profibrinolytic action of the drug is achieved by increasing the level of tissue plasminogen activator and reducing the blood concentration of plasminogen inhibitor. The angioprotective action is determined by the restoration of structural and functional integrity of endotheliocytes and the recovery of normal density in the negative surface charge of the vascular basement membrane pores [3, 4].

Sulodexide also improves hemorheological properties due to a decrease in the concentration of blood triglycerides (through the activation of lipoprotein lipase – the enzyme that hydrolyzes triglycerides) [3, 4]. There are few studies that have studied the role of sulodexide in diabetic retinopathy, but it could have an important role as recorded in other diabetic microangiopathies such as diabetic nephropathy, a phenomenon demonstrated by other studies [5, 6, 7, 8].

In this connection, it has been suggested that sulodexide treatment may improve visual acuity in patients with diabetic retinopathy.

Material and methods

We conducted a randomized therapeutic study. The study included 48 patients (96 eyes) with diabetic retinopathy of varying degrees. The assessment of the degree of diabetic retinopathy was performed according to the classification of the International Council of Ophthalmology from 2013, rectified in 2017.

The inclusion criteria in the research were:

- informed written consent of the patient;
- patients with diabetic retinopathy;
- age between 18-70 years.

The excluding criteria from the study were:

- lack of informed consent of the patient;
- mental pathology;
- associated systemic pathologies; (rheumatism, Behcet's disease, Lupus, rheumatoid arthritis, cerebral aneurysms, cancer);
- age under 18 and over 70 years;
- associated ophthalmological pathologies (primary glaucoma, ocular abnormalities, inflammatory pathologies);
- pregnancy.

The patients data were collected at the IMSP Institute of Emergency Medicine. Enrolled patients were divided into 2 groups (Experimental group – Angioflux [+] and Reference group – Angioflux [-]) of 24 patients each (total 48 eyes). The allocation rate of patients in the study groups was 1:1. Randomization was performed using the bile method.

Experimental group patients were treated with angioflux. Angioflux treatment was performed according to the following protocol: 600 ULS/2.0 ml i.m. once a day for 10 days, and

mătoarele 60 zile câte o capsulă 250 ULS de 2 ori pe zi la un interval de 12 ore între mese.

Pacienții incluși în studiu au fost examinați oftalmologic și electrofiziologic prin potențiale evocate vizuale (PEV). Examenul oftalmologic a inclus evaluarea acuității vizuale (AV) în depărtare și în apropiere, sensibilității la contrast, examen oftalmoscopic și rezultatele tomografiei în coerența optică (OCT), grosimea maculară.

PEV reprezintă o explorare electrofiziologică cu sensibilitate înaltă pentru detectarea unor modificări de conducere pe căile vizuale, mai ales a leziunilor situate anterior chiasmei. Această investigație s-a dovedit a fi eficientă în depistarea retinopatiei diabetice. În timpul examenului PEV s-au aplicat stimuli monooculari, non-paterni de tip flash, utilizând ochelarii LED-goggles.

Testul statistic aplicat a fost t-student, iar un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ. Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comisia de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” nr. 7 din 08.02.2016. Pacienții au semnat consimțământul informat.

Rezultate

Vârsta medie a pacienților din lotul Angioflux [+] este de $61,8 \pm 5,8$ ani, în lotul Angioflux [-] vârsta medie este de $60,2 \pm 11,0$ ani, ($p=0,54$). În grupul de referință au predominat pacienții de sex feminin ($n = 19$; 79%), iar în grupul experimental cu o frecvență mai mare s-au întâlnit bolnavi de sex masculin ($n = 15$; 62,5%).

În ceea ce privește gradul retinopatiei diabetice, în grupul Angioflux [+] am observat următoarea distribuție: retinopatie diabetică neproliferativă forma ușoară – 18 ochi (37,5%), retinopatie diabetică neproliferativă forma medie – 11 ochi (22,9%), retinopatie diabetică neproliferativă formă severă – 5 (10,4%), retinopatie diabetică proliferativă (fără neovase active) – 14 (29,2%).

Iar în grupul Angioflux [-] s-a determinat următoarea repartizare a celor 48 de ochi: retinopatie diabetică neproliferativă formă ușoară s-a constatat la 9 ochi (18,7%), retinopatie diabetică neproliferativă formă medie – 12 ochi (25%), retinopatie diabetică neproliferativă formă severă – 10 ochi (20,8%), retinopatie diabetică proliferativă (fără neovase active) – 17 ochi (35,4%).

Durata medie a diabetului zaharat în grupul experimental este de $13,2 \pm 7,0$ ani, iar în grupul de referință: $10,2 \pm 5,7$ ani. Nu s-a observat o diferență semnificativă statistică în ceea ce privește durata diabetului zaharat la cele 2 grupe de studiu ($p=0,11$). În grupul Angioflux [-] au fost depistați doi pacienți cu DZ tip 1, iar în grupul Angioflux [+] – 1 pacient.

Pentru a demonstra eficacitatea tratamentului cu sulodexid (angioflux) pacienții au fost supuși examenului oftalmologic și examenului PEV în momentul includerii în studiu, la 10 zile și la 60 zile de tratament (Tabelul 1).

Conform datelor putem evidenția faptul că s-au înregistrat valori mai bune ale AV și datelor OCT la pacienții lotului experimental comparativ cu lotul de referință, cu toate că nu a existat o diferență semnificativă statistic între cele 2 loturi de studii la

then 1 capsule (250 ULS) twice a day every 12 hours between meals for 60 days.

Patients included in the study underwent ophthalmological and electrophysiological examination by means of visual evoked potential (VEP). The ophthalmological examination included assessment of near and far visual acuity (NVA and FVA) and contrast sensitivity, ophthalmoscopy, optical coherence tomography (OCT), and macular thickness measurement.

VEP is a high-sensitivity electrophysiological examination used to detect changes in visual pathways, especially antechiasmal lesions. This examination has shown to be effective in detecting diabetic retinopathy. Monocular non-pattern flash stimuli were applied during the VEP using LED goggles.

The statistically applied test was Student's t-test, and a $p < 0.05$ was considered statistically significant. The research protocol was approved by the Research Ethics Commission of Nicolae Testemițanu SUMP under no 7 on 08.02.2016. Patients signed the informed consent.

Results

The average age of patients from Angioflux [+] group was 61.8 ± 5.8 years old, and in Angioflux [-] group – 60.2 ± 11.0 years old ($p=0.54$). In the Angioflux [-] group, the dominant gender was female ($n = 19$; 79%), and in the Angioflux [+] group male patients were found in a higher rate ($n = 15$; 62.5%).

Regarding the degree of diabetic retinopathy, in the Angioflux [+] group we observed the following distribution: mild non-proliferative diabetic retinopathy – 18 eyes (37.5%), medium non-proliferative diabetic retinopathy – 11 eyes (22.9%), severe non-proliferative diabetic retinopathy – 5 (10.4%), proliferative diabetic retinopathy (without active neovascularization) – 14 (29.2%).

In the Angioflux [-] group (48 eyes) the following distribution was seen: mild non-proliferative diabetic retinopathy – 9 eyes (18.7%), medium non-proliferative diabetic retinopathy – 12 eyes (25%), severe non-proliferative diabetic retinopathy – 10 eyes (20.8%), proliferative diabetic retinopathy (without active neovascularization) – 17 eyes (35.4%).

The average duration of diabetes in the experimental group was 13.2 ± 7.0 years, and in the reference group – 10.2 ± 5.7 years. No statistically significant difference was observed in the duration of diabetes in the two study groups ($p=0.11$). Two patients were detected in the Angioflux [-] group with type 1 diabetes, and 1 patient – in the Angioflux [+] group.

To demonstrate the effectiveness of sulodexide treatment, the patients underwent an ophthalmologic examination and a VEP examination at the time of being enrolled in the study, after 10 days and after 60 days of treatment (Table 1).

The data clearly show that VA values and OCT results were better in patients in the Angioflux [+] group than in the Angioflux [-] group, although results suggested that there was no statistically significant difference between the two study groups during the 3 visits. Near VA was significantly improved between visits 1 and 3 in the Angioflux [+] group ($p=0.04$).

Table 1. Rezultatele examenului oftalmologic în cadrul celor trei vizite la lotul de bază și control (AV și OCT).
Table 1. Results of the ophthalmological examination during the three visits to the main and control group (VA and OCT).

Parametri Parameters	Angioflux [+]	Angioflux [-]
AV la apropiere la 1 vizită AV for near vision, the 1st visit	0,47	0,48
AV la apropiere la a 2-a vizită AV for near vision, the 2nd visit	0,51	0,49
AV la apropiere la a 3-a vizită AV for near vision, the 3rd visit	0,56	0,49
AV la depărtare la 1 vizită AV for distant vision, the 1st visit	0,41	0,42
AV la depărtare la a 2-a vizită AV for distant vision, the 2nd visit	0,44	0,43
AV la depărtare la a 3-a vizită AV for distant vision, the 3rd visit	0,48	0,45
OCT (microni) la 1 vizită OCT(microns) the 1st visit	332	333
OCT (microni) la a 2-a vizită OCT(microns) the 2nd visit	328	347
OCT (microni) la a3-a vizită OCT (microns) the 3rd visit	294	349

cele 3 vizite. S-a îmbunătățit semnificativ AV pentru apropiere comparând vizita 1 și 3 la lotul Angioflux [+] ($p=0,04$).

Este de remarcat faptul că OCT la a 3-ea vizită a înregistrat valori semnificativ statistic mai bune în lotul ce a primit tratament cu angioflux comparativ cu grupul de pacienți ce nu a administrat acest tratament ($p=0,02$), de asemenea s-a înregistrat o dinamică pozitivă a diminuării edemului macular (la OCT la vizita a treia comparativ cu vizita 1 la grupul Angioflux [+] ($p=0,0043$).

Rezultatele examenului oftalmologic în cadrul celor trei vizite la lotul experimental și lotul de referință în funcție de sensibilitatea la contrast este prezentată în Tabelul 2. Este de evidențiat faptul că în grupul de pacienți tratați cu sulodexid s-a remarcat o îmbunătățire moderată a sensibilității la contrast pe când în grupul de control sensibilitatea la contrast în cadrul celor 3 vizite a prezentat modificări minore (Tabelul 2).

Rezultatele examenului electrofiziologic în momentul includerii în studiu, peste 10 zile și peste 60 zile de tratament sunt prezentate în Tabelul 3.

În ceea ce privește dinamica perioadei de latență în grupul de bază până și după 10 zile de tratament nu s-a înregistrat vreo diferență semnificativă statistică pentru nici una din unde (pentru latența undei N2, $p=0,07$, pentru latența undei P2, $p=0,36$, pentru latența undei N3, $p=0,34$ și pentru amplitudă undei P100, $p=0,43$).

Peste 60 zile de tratament, s-au înregistrat modificări la nivel de traseu pentru unda P2 la lotul 1 de pacienți, deși nu au existat modificări semnificative statistic între undele înregistrate la grupul de bază și la cel de control (Tabelul 4).

Referitor la perioada de latență și amplituda undei P100, în grupul de bază până și după 60 zile de tratament, s-a constatat o dinamică pozitivă ($p=0,0047$, și respectiv $p=0,018$), iar pentru

It is noteworthy that OCT during the 3rd visit recorded statistically significantly better values in the angioflux group compared to the group of patients who did not receive this treatment ($p=0.02$), and also showed positive dynamics of macular edema decrease compared to visit 1 in the Angioflux [+] group ($p=0.0043$).

The results of the ophthalmological examination during the three visits to the Angioflux [+] and Angioflux [-] groups in terms of contrast sensitivity are given in Table 2. To be mentioned that the sulodexide (angioflux) group showed a moderate improvement in contrast sensitivity, while in the control group contrast sensitivity during the 3 visits showed minor changes (Table 2).

The results of the electrophysiological examination conducted at the time of inclusion in the study, after 10 and 60 days of treatment are presented in Table 3.

Regarding latency dynamics in the main group before the treatment and after 10 days of treatment, there was no statistically significant difference for any of the waves (for the N2 wave $p=0.07$, and for P2 amplitude, $p=0.36$; for N3 wave, $p=0.34$, nor for the P100 waveform amplitude $p=0.43$).

Over 60 days of treatment, there were changes in the P2 wave rout in the first group, although there were no statistically significant changes between the waves recorded in the main and the control group (Table 4).

Regarding the latency period and the amplitude of the P100 wave, in the main group until and after 60 days of treatment, a positive dynamic was found ($p=0.0047$, and $p=0.018$, respectively), but the latency period of the waves N2 and N3 did not register statistically changes ($p=0.09$ and $p=0.16$, respectively).

Analyzing the Pearson's correlation index between the

Tabelul 2. Repartizarea pacienților în funcție de sensibilitatea la contrast.**Table 2.** Patient distribution according to contrast sensitivity.

Grupul Angioflux [+] // the Angioflux [+] group			
Parametri Parameters	1-a vizită the 1st visit	a 2-a vizită the 2nd visit	a 3-a vizită the 3rd visit
sensibilitatea la contrast contrast sensitivity 25%-100%	9	9	9
sensibilitatea la contrast contrast sensitivity 10%-15%	16	16	9
sensibilitatea la contrast contrast sensitivity 5%-3,5%	12	8	15
sensibilitatea la contrast contrast sensitivity 1%-1,25%	11	15	15
Grupul Angioflux [-] // the Angioflux [-] group			
sensibilitatea la contrast contrast sensitivity 25%-100%	9	10	9
sensibilitatea la contrast contrast sensitivity 10%-15%	25	21	22
sensibilitatea la contrast contrast sensitivity 5%-3,5%	8	11	12
sensibilitatea la contrast contrast sensitivity 1%-1,25%	6	6	5

Tabelul 3. Traseul PEV în prima zi, peste 10 zile, peste 60 zile de studiu la cele 2 loturi.**Table 3.** VEP route on day 1, after 10 days, after 60 days of the study in the two groups.

Parametri Parameters	Angioflux [+]	Angioflux [-]	p
Latența (ms) în prima zi Latency (ms) on day 1	88,84 ± 19,24	87,04 ± 8,26	0,55
Latența P2 (ms) în prima zi Latency P2 (ms) on day 1	131,4 ± 18,29	123,42 ± 12,25	0,05
Latența N3 (ms) în prima zi Latency N3 (ms) on day 1	166,39 ± 25,5	158,53 ± 14,07	0,065
Amplituda undei P100 (μV) în prima zi Waveform amplitude P100 (μV) on day 1	9,05 ± 6,24	9,85 ± 8,55	0,6
Latența N2 (ms) peste 10 zile Latency N2 (ms) after 10 days	85,96 ± 16,23	84,95 ± 14,6	0,74
Latența P2 (ms) peste 10 zile Latency P2 (ms) after 10 days	125,44 ± 14,44	124,1 ± 11,58	0,61
Latența N3 (ms) peste 10 zile Latency N3 (ms) after 10 days	162,03 ± 21,6	156,55 ± 12,89	0,13
Amplituda undei P100 (μV) peste 10 zile Waveform amplitude P100 (μV) after 10 days	10,17 ± 5,25	9,96 ± 4,86	0,83
Latența N2 (ms) peste 60 zile Latency N2 (ms) after 60 days	83,32 ± 11,57	85,3 ± 7,68	0,32
Latența P2 (ms) peste 60 zile Latency P2 (ms) after 60 days	122,19 ± 12,28	124,66 ± 11,21	0,30
Latența N3 (ms) peste 60 zile Latency N3 (ms) after 60 days	159,62 ± 21,8	156,4 ± 12,09	0,37
Amplituda undei P100 (μV) peste 60 zile Waveform amplitude P100 (μV) after 60 days	11,79 ± 4,83	10,17 ± 4,51	0,09

Tabel 4. Valorile indicelui de corelație stabilit între latența și amplituda undei P100 cu indicatorii oftalmologici.**Table 4.** Correlation values between the P100 wave latency and amplitude based on ophthalmological exam data.

Parametri <i>Parameters</i>	Indicele de corelație între latența undei P100 (ms) <i>Correlation between P100 wave latency (ms)</i>	Indicele de corelație între amplituda undei P100 (ms) <i>Correlation between P100 wave amplitude (ms)</i>
AV depărtare la 1 vizită <i>Far VA, 1st visit</i>	0,09	0,06
AV depărtare la 2 vizită <i>Far VA, 2nd visit</i>	0,03	0,04
AV depărtare la 3 vizită <i>Far VA, 3rd visit</i>	0,05	0,07
AV apropiere la 1 vizită <i>Near VA, 1st visit</i>	0,17	0,14
AV apropiere la 2 vizită <i>Near VA, 2nd visit</i>	0,15	0,19
AV apropiere la 3 vizită <i>Near VA, 3rd visit</i>	0,16	0,14
OCT (microni) la 1 vizită <i>OCT (microns), 1st visit</i>	0,19	0,20
OCT (microni) la la 2 vizită <i>OCT (microns), 2nd visit</i>	0,18	0,15
OCT (microni) la 3 vizită <i>OCT (microns), 3rd visit</i>	0,24	0,16

Notă: AV – acuitatea vizuală, OCT– tomografia în coerență optică.

Note: VA – visual acuity, OCT– optical coherence tomography.

perioada de latență a undelor N2 și N3 nu s-a înregistrat vreo diferență semnificativă statistică ($p=0,09$, respectiv $p=0,16$).

Analizând indicii de corelație Pearson între valorile constatate pe traseul PEV (amplituda și latența undei P100) s-a constatat lipsa corelării cu AV la distanță, și prezența corelației cu AV în apropiere și cu datele OCT.

Discuții

În prezent există mai multe opțiuni de tratament disponibil pentru retinopatia diabetică, însă nu a fost definită nicio abordare farmacologică. Observațiile preliminare pe pacienții cu retinopatie diabetică care au fost tratați cu sulodexid au indicat reduceri semnificative ale edemului la nivel retinian, evidențiind astfel un beneficiu potențial la nivelul capilarelor retiniene [9-10]. În plus, incidența și severitatea evenimentelor adverse asociate sulodexidei nu au fost diferite de cele ale grupului tratat cu placebo, chiar și la doze mari, dar au fost raportate tulburări gastrointestinale ușoare [9]. În studiul nostru nu s-a înregistrat nici o reacție adversă la administrarea preparatului sulodexid.

Studiul DRESS a fost conceput pentru a evalua eficacitatea sulodexidei în tratamentul edemului retinian la pacienții cu DZ de tip 1 și 2 cu retinopatie diabetică forma neproliferativă. Complicațiile vasculare ale DZ sunt, în general, însoțite de dezvoltarea disfuncției endoteliale, iar în modele experimentale această disfuncție endotelială sau leziune se manifestă prin creșterea numărului de celule endoteliale circulante. Modelele *in vitro* și pe animale, la care s-a indus disfuncție endotelială,

values found on the VEP path (P100 wave amplitude and latency), we found there was no correlation with far VA but a certain correlation with near VA and OCT data.

Discussion

There are currently several treatment options available for diabetic retinopathy, but no pharmacological approach has been defined. Preliminary observations in patients with diabetic retinopathy who have been treated with sulodexide have indicated significant reductions in retinal edema, highlighting a potential benefit in retinal capillaries [9-10]. In addition, the incidence and severity of sulodexide-associated adverse effects were not different from those of the placebo group, even at high doses, but mild gastrointestinal disorders were reported [9]. No adverse reactions were reported in our study with sulodexide administration.

The DRESS study was designed to evaluate the efficacy of sulodexide in the treatment of retinal edema in patients with type 1 and 2 diabetes with non-proliferative diabetic retinopathy. Vascular complications of DM are generally accompanied by the development of endothelial dysfunction, and in experimental models this endothelial dysfunction is manifested through an increased number of circulating endothelial cells. *In vitro* and animal models with induced endothelial dysfunction reported that sulodexide was able to repair or prevent endothelial damage, reduce the number of circulating endothelial cells and improve vasodilation of small arteries [9-12]. Recently, oral administration of sulodexide in patients with type

au raportat că sulodexidul a fost capabil să repare sau să prevină leziunile endoteliale, să reducă numărul celulelor endoteliale circulante și să îmbunătățească vasodilatația arterelor de calibrul mic [9-12]. Recent, s-a demonstrat că administrarea sulodexidei orale la pacienții cu DZ de tip 2 îmbunătățește disponibilitatea precursorilor pentru sinteza glucozaminoglicanilor, îmbunătățind astfel dimensiunea glicocalixului endotelial în paturile vasculare sublinguale și retiniene. Sulodexidul a contribuit, de asemenea, la normalizarea permeabilității vasculare sistemice și a metabolizării glucozaminoglicanului [3, 4, 7].

Conform unui studiu, după administrarea orală, sulodexidul afișează proprietăți biologice noi, cum ar fi capacitatea de a regla interacțiunile celulelor sanguine în endoteliu, pentru a contracara schimbările vasculare inflamatorii și proliferative, și pentru a proteja și restabili structurile și funcțiile endotelului lezate, toate acestea menținând într-o măsură ușoară acele activități inerente antitrombotice și profibrinolitice care prevalează după administrarea parenterală [13].

Studiul nostru s-a realizat pe 48 pacienți care au fost repartizați în 2 grupuri de cercetare, a câte 24 pacienți cu divers grad de retinopatie diabetică. Obiectivul primar al acestui studiu a fost stabilirea eficacității sulodexidei (angiofluxului) în tratamentul retinopatiei diabetice. Astfel s-a evidențiat o îmbunătățire a unor parametri oftalmologici și electrofiziologici. Nu s-au constatat careva reacții adverse la pacienții supuși tratamentului cu acest preparat.

Cercetarea noastră demonstrează o îmbunătățire semnificativă statistic a indicatorilor acuității vizuale și sensibilității la contrast, precum și a celor înregistrați la OCT și a traseului PEV la pacienții cu diabet zaharat tratați cu sulodexid pe parcurs de 60 zile, comparativ cu pacienții din aceeași grupă de vârstă, cu același grad de retinopatie diabetică, dar care nu au primit tratament cu sulodexid. Traseul PEV la bolnavii din grupul de control nu s-a schimbat semnificativ în cele 60 zile de monitorizare oftalmologică. Din păcate, există puține studii în domeniul respectiv pentru a compara datele obținute din cercetarea noastră cu cele internaționale, majoritatea studiilor axându-se pe eficacitatea tratamentului cu sulodexid în nefropatia diabetică și utilitatea acestuia în tratamentul piciorului diabetic. Posibil că mecanismul de ameliorare a retinopatiei diabetice este același ca și cel înregistrat în alte microangiopatii diabetice precum este nefropatia diabetică, fenomen demonstrat și de alte studii [5, 6, 7, 8].

Concluzii

S-a constatat că terapia prin administrarea de compoziții farmaceutice care conțin cantități eficiente terapeutic de sulodexid (angioflux) la pacienții cu retinopatie diabetică a favorizat îmbunătățirea funcțiilor vizuale, a sensibilității la contrast, a contribuit la micșorarea edemului macular și la facilitarea neurotransmiterii oculare (traseul PEV).

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor

2 diabetes has shown to improve the availability of precursors for glucosaminoglycan synthesis, thus improving the size of endothelial glyocalix in the sublingual and retinal vascular beds. Sulodexide also improved systemic vascular permeability and glucosaminoglycan metabolism [3, 4, 7].

According to a study, after oral administration, sulodexide displays new biological properties, such as the ability to regulate blood cell interactions in the endothelium to counteract inflammatory and proliferative vascular changes, and to protect and restore damaged endothelial structures and functions, maintaining to a small extent those inherent antithrombotic and profibrinolytic activities which prevail after parenteral administration [13].

Our study was performed on 48 patients who were divided into 2 research groups, 24 patients each, with various degrees of diabetic retinopathy. The primary objective of this study was to determine the efficacy of sulodexide (angioflux) in the treatment of diabetic retinopathy. Thus, an improvement in some ophthalmological and electrophysiological parameters was highlighted. No adverse reactions were observed in patients treated with this drug.

Our research demonstrates a statistically significant improvement in visual acuity and contrast sensitivity, as well as OCT data and VEP pathway in patients with diabetes treated with sulodexide over 60 days, compared to patients of the same age, with the same degree of diabetic retinopathy, who have not received treatment with sulodexide. The VEP route in the control group patients did not change significantly during the 60 days of ophthalmological monitoring. Unfortunately, there are few studies in this area to compare the data obtained in our research with international ones, most of the studies focusing on the effectiveness of sulodexide treatment in diabetic nephropathy and its usefulness in the treatment of diabetic foot. It is possible that the mechanism of amelioration of diabetic retinopathy is the same as that recorded in other diabetic microangiopathies such as diabetic nephropathy, a phenomenon demonstrated by other studies [5, 6, 7, 8].

Conclusions

Therapy with pharmaceutical compositions containing therapeutically effective amounts of sulodexide (angioflux) in patients with diabetic retinopathy has been found to improve visual functions, contrast sensitivity, decrease macular edema and facilitate ocular neurotransmission (VEP route).

Author contributions

The authors contributed equally to the search of scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references, the writing of the manuscript and its peer review. All authors read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Mulțumiri

Aducem mulțumiri companiei SC TOP-FARM SRL pentru alocarea cantității necesare de preparat pentru efectuarea studiului.

Referințe / references

- Dakhli S., Khedher A., Borni Z., Achour A., Hachicha J. A clinical experience on sulodexide in the treatment of patients with diabetic nephropathy. *Journal of Nephrology & Therapeutics*. <https://www.omicsonline.org/open-access/a-clinical-experience-on-sulodexide-in-the-treatment-of-patients-with-diabetic-nephropathy-2161-0959-1000284.php?aid=86318&view=mobile>
- Lopes de Jesus C., Atallah A., Valente O., Moça Trevisani V. Pentoxifylline for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 2008 (2): CD006693.
- <http://www.medicinform.net/spravka/a/a1193.htm>
- <https://health.mail.ru/drug/angioflux/>
- Satirapoj B., Kaewput W., Supasyndh O., Ruangkanhasetr P. Effect of sulodexide on urinary biomarkers of kidney injury in normoalbuminuric type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Journal of Diabetes Research*, 2014; 2015: 1-6.
- Gambaro G. Discounting the efficacy of sulodexide in diabetic nephropathy is premature. *AJKD*, 2012; 60 (1): 169-170.
- Koblik T., Sieradzki J., Sendur R. *et al.* The effect of insulin and sulodexide (Vessel Due F) on diabetic foot syndrome: pilot study in elderly patients. *J. Diabetes Complications*, 2001; 15 (2): 69-74.
- Weiss R., Niecestro R., Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Drugs*, 2007; 67 (18): 2681-96.
- Ji Hun Song, Hee Seung Chin, Oh Woong Kwon *et. al.* Effect of sulodexide in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: diabetic retinopathy sulodexide study (DRESS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015; 253 (6): 829-837.
- Karimov K., Shakhmaliyeva A. Effect of sulodexide on non-proliferative diabetic retinopathy. *Research gate*, 2002: 72-76.
- Rubbi F., Boccia S., Caramazza R. The effects of sulodexide on diabetic retinopathy. *Minerva cardioangiologica*, 2000; 48 (1): 81-82.
- Ryden L., Standl E., Bartnik M. *et al.* Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007; 28: 88-136.
- Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug design, development and therapy*, 2013; 8: 49-65.

Acknowledgments

We thank the company SC TOP-FARM SRL for allocating the necessary amount of preparation for the study.