



Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinin Mikroalbuminüri Düzeylerine Etkisi

The Effects of Low Molecular Weight Heparin on Microalbuminuria in Patients with Type II Diabetes Mellitus

Meltem Sertbaş,¹ Mutlu Niyaz,² Güven Çetin,³ Nalan Okuroğlu,¹ Yaşar Sertbaş¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Fatih Sultan Mehmet Eğitim
ve Araştırma Hastanesi,
Dahiliye Kliniği, İstanbul
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Hamidiye Tıp Fakültesi,
Haydarpaşa Numune Sağlık
Uygulama ve Araştırma
Merkezi, Endokrinoloji
Anabilim Dalı, İstanbul
³Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Endokrinoloji
Anabilim Dalı, İstanbul

Atıf için yazım şekli: Sertbaş
M, Niyaz M, Çetin G, Okuroğlu
N, Sertbaş Y. Tip II Diabetes
Mellituslu Hastalarda Düşük
Molekül Ağırlıklı Heparinin
Mikroalbuminüri Düzeylerine
Etkisi. Bosphorus Med J
2020;7(2):58–62.

Başvuru tarihi: 08.05.2020
Kabul tarihi: 20.05.2020

Yazışma Adresi:

Dr. Meltem Sertbaş, Sağlık
Bilimleri Üniversitesi Fatih
Sultan Mehmet Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Dahiliye
Kliniği, İstanbul, Turkey

Tel:

+90 532 376 58 09

e-posta:

msertbas68@gmail.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a
Creative Commons Attribution-
NonCommercial 4.0 International
License.

ÖZET

Amaç: Diyabetik nefropati %20-40 arasında değişen sıklıkla ve yüksek mortalitesi ile diyabetin major komplikasyonlarından biridir. Bilinen klasik tedavi yaklaşımları dışında nefropatinin ilerlemesi ve önlenmesi amacıyla değişik tedavi modaliteleri gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı düşük molekül ağırlıklı heparin olan nadroparinin mikroalbuminüri üzerine etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya dahiliye polikliniği ve servisinden takipli 30-70 yaşları arasında 44 Tip II Diabetes Mellituslu hasta dahil edildi. Bunlardan rastgele seçilen 22 hastaya 1 ay süreyle LMWH olan nadroparin 3075 IU dozunda günde iki kez deri altı verildi. Diğer 22 hasta kontrol grubu olarak herhangi bir tedavi almadan takip edildi.

Bulgular: Nadroparin kullanan hastaların bazal ve 1 aylık tedavi sonrasında üre (43.2 ± 18.3 ve 34.9 ± 7.9) ve kreatinin (1.13 ± 0.32 ve 0.9 ± 0.3) değerlerinde anlamlı oranlarda azalma saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu arada kontrol grubunda bazal ve bir ay sonraki değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hastaların 1 aylık tedavi süresi sonrasında kreatinin klirensi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde hafif bir artış saptandı ($p > 0.05$). Nadroparin tedavisi sonrasında hastalarda %15'lik bir düşüş sağlansada mikroalbuminürideki değişimde (137.6 ± 99.3 ve 116.4 ± 114.1) anlamlı düzeylerde değildi.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da LMWH olan nadroparin uygulaması sonrasında mikroalbuminüri seviyelerinde belli oranlarda düşüş sağlanmış olup mikroalbuminürisi bulunan hastalarda standart tedavinin bir parçası olmasa bile tedavinin yetersiz kaldığı durumlar da dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Düşük molekül ağırlıklı heparin; mikroalbuminüri; Nadroparin.

ABSTRACT

Objectives: Diabetic nephropathy is one of the major complications of diabetes, with a frequency of 20-40% and high mortality. Different treatment modalities are required for the progression and prevention of nephropathy apart from the conventional treatment approaches. The present study aims to investigate the effects of low molecular weight heparin, Nadroparin on microalbuminuria.

Methods: Forty-four Type II diabetic patients between the ages of 30-70 who were followed up from the internal medicine outpatient clinic and service were included in this study. Nadroparin, an LMWH for one month, was administered subcutaneously at a dose of 3075 IU to randomly selected 22 patients. The other 22 patients were followed up without any treatment as a control group.

Results: There was a significant decrease in urea (43.2 ± 18.3 and 34.9 ± 7.9) and creatinine (1.13 ± 0.32 and 0.9 ± 0.3) values between basal and after 1-month treatment of Nadroparin ($p < 0.05$). Meanwhile, there was not any significant difference between the basal values and values after in the control group ($p > 0.05$). There was a slight increase

in creatinine clearance values after one month of treatment, which was not statistically significant ($p>0.05$). Although a 15% decrease in patients was achieved after treatment with Nadroparin, the change in microalbuminuria (137.6 ± 99.3 and 116.4 ± 114.1) was not significant.

Conclusion: As a result, in our study, although it was not statistically significant, there were a decrease of microalbuminuria levels after the application of Nadroparin with LMWH, and our findings suggest that it should be considered in patients with microalbuminuria, even if it is not a part of standard treatment.

Keywords: Low molecular weight heparin; Microalbuminuria; Nadroparin.

Diyabetik nefropati, yeni tanımıyla diyabetik böbrek hastalığı, diyabetlilerde %20-40 oranında görülmesi yanında son dönem böbrek hastalarının da %50 den fazlasını oluşturan diabetin major komplikasyonlarından biridir.^[1-3] Bu kadar sık olarak görülmesi yanında morbidite ve mortalitesinin de yüksek olması nedeni ile tedavisi de önem kazanmaktadır.^[4] Tanım olarak diyabetik böbrek hastalığı albuminüri ve/veya azalmış glomerüler filtrasyon hızı olarak tanımlanmaktadır. Albuminüri de kendi arasında normal veya hafif artmış (<30 mg/24 saat), orta düzeyde artmış (mikroalbuminüri) (30-300 mg/24 saat), ve şiddetli derecede artmış (makroalbuminüri) (>300 mg/24 saat) olarak sınıflandırılır.^[4]

Tedavide öncelik; kan şekerinin regülasyonu, hipertansiyon, dislipidemi ve hayat tarzı değişikliklerine yönelik tedavi yaklaşımları olmakla birlikte primer önlemede en önemli yaklaşım albuminürinin önlenmesi veya yüksek ise normal düzeylere getirilmesidir.^[5, 6]

Diyabetik nefropatinin bir parçası olarak albuminüri ve tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar sonrasında, renin anjiotensin aldesteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu diyabetik nefropati tedavisinin en önemli köşe taşlarından biri haline gelmiştir. Çeşitli çalışmalarda da anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEi) ve anjiotensin reseptör bloke edici ajanların mikroalbuminüri üzerine etkileri belirgin şekilde gösterilmiştir.^[7, 8] Tüm bunların yanında yeni tedavi modaliteleri üzerine çalışmalar yapılmış olup, Myrup ve ark.^[9] tarafından düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ve anfraksiyone heparinin mikroalbuminüri üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Bunun aksine diğer bir LMWH olan tinazaprin ile yapılan bir çalışmada tinazaprinin mikroalbuminüri üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.^[10]

LMWH'nin mikroalbuminüri üzerine etkileri konusunda çok fazla çalışma olmaması ve değişik moleküllerin değişik etkileri olabileceği düşünüldüğünden çalışmamızda LMWH olan nadroparinin Tip II Diabetes Mellitus'lu (DM) hastalarda mikroalbuminüri üzerine etkisini göstermeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışmaya dahiliye polikliniği ve servisinden takipli 30-70 yaşları arasında 44 tip II DM'li hasta dahil edildi. Bunlardan rastgele seçilen 22 hastaya 1 ay süreyle LMWH olan nadroparin 3075 IU dozunda günde iki kez deri altı verildi. Diğer 22 hasta kontrol grubu olarak herhangi bir tedavi almadan takip edildi.

Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı. Dışlama kriteri olarak Tip I DM'si olan hastalar, bilinen kronik renal yetmezliği, hipertansiyonu, periferik vasküler hastalığı, tam idrar tahlilinde 300 mg/24 saat üzerinde proteinürisi olan Tip II diyabetik hastalar çalışmaya alınmadılar.

Hastaların tedavi öncesi ve bitiminden sonra sistolik ve diastolik kan basınçları, parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kan şekeri, üre, kan kreatinin, kreatin klirensi tayini yapıldı. Hastaların idrar tetkikleri clintek 100 cihazı, kan şekeri ve üre düzeyleri RA-XT otoanalizöründe enzimatik yöntemle, kreatinin kinetik kalorimetrik yöntemle (Jaffe yöntemi), aPTT Stago'nun ST4 cihazı ile çalışıldı.

Çalışmamız Helsinki deklarasyonu prensipleri ile uyumlu olarak yürütülmüş ve yerel etik kurul tarafından onaylanmış ve işlem öncesinde hastalardan onamları alınmıştır. İstatistiksel analizler SPSS for windows istatistik paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar kantitatif değişkenler için ortalama±standard deviasyon ve kalitatif değerlendirmeler için sayı ve yüzde olarak verildi. Tedavi öncesi ve sonrası niceliksel veriler non parametrik bir test olan Wilcoxon testiyle çalışma ve kontrol grubu arasındaki veriler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi uygulandı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahiliye servisi ve polikliniğinden takipli 44 hasta dahil edildi. Yirmi iki hasta (15 kadın ve 7 erkek) çalışma grubu ve 22 hasta (14 kadın ve 8 erkek) kontrol grubu olarak

alındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.75$).

Çalışmaya katılanların tedavi öncesi ve sonrasında sistolik ve diastolik tansiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Diastolik tansiyon değerleri LMWH tedavisi ile değişim göstermezken kontrol grubunda normal sınırlarda fakat istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme görülmüştür (Tablo 1).

aPTT değerleri gerek gruplar arasında gerekse de kendi aralarında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklikler göstermemiştir ($p>0.05$). Açlık kan şekerleri tedavi sonrasında her iki grupta da anlamlı derecede ($p<0.05$) düşmekle beraber gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Kan üre değerleri çalışma grubunda tedavi sonrasında belirgin olarak düşmüştür ($p<0.05$). Kontrol grubunda da bir düşme görülmekle beraber anlamlı derecede değildi ($p>0.05$). Bunun yanında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2'de görüldüğü üzere serum kreatinin değerleri, üre değerlerinde olduğu gibi tedavi sonrasında çalışma grubunda belirgin olarak azalmış ve aynı zamanda tedavi sonrası çalışma grubu değerleri kontrol grubu değerlerinden belirgin olarak düşük gelmiştir ($p<0.05$). Serum kreatinin kli-

rensinde her iki grupta da tedavi sonrası değerleri yüksek gelse de anlamlı derecede değildi ($p>0.05$). Mikroalbuminüri seviyeleri özellikle çalışma grubunda tedavi sonrasında belirgin olarak düşüş göstermiş fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşamamıştır ($p>0.05$). Çalışma ve kontrol grupları arasında da tedavi öncesi ve sonrası değerler bakımından herhangi bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

Tartışma

Mikroalbuminüri diyabetik böbrek hastalığının ilk klinik belirteci olarak görülüp genelde geri dönüşümlü bir hastalık olarak düşünülse de, Hovind ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 18 yılın sonunda tip I DM'li hastalarda %35 gibi belirgin oranda mikroalbuminüriden makroalbuminüri gelişimi görülmüştür. HOPE çalışmasında da benzer bir şekilde 3577 Tip II DM'li hastanın %31.8'inde mikroalbuminüri görülmüş olup 4,5 yıllık takip sonrasında mikroalbuminürisi bulunan hastaların %20'sinde belirgin geri dönüşümsüz nefropati bulguları saptanmıştır.^[11, 12] Çeşitli otoritelerce mikroalbuminüri ileri dönem böbrek hastalığına geçiş dönemi olarak kabul edilmesi dışında yapılan çalışmalarda tek başına kardiyovasküler hastalık belirteci olarak gösterilmiştir. Gerstein ve ark.^[13] yaptıkları çalışmada primer sonlanım noktası olarak aldıkları kalp krizi, inme ve kardiyovasküler ölümler, mikroalbuminürisi olan hastalarda belirgin olarak fazla görülmüştür. PREVEND çalışmasında da ST değişikliği

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diastolik tansiyon değerleri (mmHg)

	Nadroparin		Kontrol	
	Bazal	4 hafta	Bazal	4 hafta
Sistolik tansiyon (mm Hg)	126.8±15.8	128.1±16.2	125.9±17.9	129.1±17.7
Diastolik tansiyon (mm Hg)	79.09±7.5	78.41±10.9	75.23±10.9	78.64±10.8

^a $p<0.05$ bazal ile karşılaştırıldığında; ^b $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; SD: Standart sapma.

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

	Nadroparin		Kontrol	
	Bazal	4 hafta	Bazal	4 hafta
aPTT (sn)	126.8±15.8	128.1±16.2	125.9±17.9	129.1±17.7
AKŞ (mg/dL)	294.4±96.4	189.2±49.1 ^a	246.1±105.8	206.7±53.1 ^a
BUN (mg/dL)	43.2±18.3	34.9±7.9 ^a	37.4±15.3	34.0±10.9
Kreatinin (mg/dL)	1.13±0.32	0.9±0.3 ^{a, b}	1.14±0.25	1.1±0.18
Kreatinin klirensi (mL/dk)	77.73±47.5	79.38±41.7	67.00±28.1	68.97±27.8
İdrar albumin (mg/24 saat)	137.6±99.3	116.4±114.1	172.9±141.6	172.9±141.6

^a $p<0.05$ bazal ile karşılaştırıldığında; ^b $p<0.05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; SD: Standart sapma.

yanında mikroalbuminüri bulunan hastalar ile sadece ST değişikliği bulunan hastaları karşılaştırdıklarında mikroalbuminüri bulunan grupta tüm nedenlere bağlı mortalite %7.2 iken diğer grupta %1.1 olarak bulunmuştur.^[14] LIFE çalışmasının post-hoc analizlerinde de albumin-kreatinin oranlarının artmasına bağlı kardiyovasküler nedene bağlı ölümlerde ve inmede artışlar gösterilmiştir.^[15]

Mikroalbuminürinin nedeni olarak, böbrekte meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olan mezengial genişleme, glomerüler ve tübüler bazal membran kalınlaşması ve glomerüler skleroz ile bunların oluşumuna neden olan hemodinamik değişiklikler, oksidatif stress, meydana gelen inflamatuvar olaylar, elektriksel aktivitede değişiklikler ile RAAS'nin aşırı aktivasyonu tedavinin ana unsurlarını oluşturmuştur.^[16]

Diyabetik nefropatide idrarda glukozaminoglikan atılımının artışı ve glomerüler heparin sülfat sülfasyonunun bozulması çeşitli hayvan deneylerinde gösterilmiştir.^[17] LMWH yüksek derecede sülfatlanmış glukozaminoglikan olup heparin sülfat ile belirgin yapısal ve fonksiyonel benzerlikler gösterir. Tamsma ve ark.'nın^[18] yaptığı çalışmada nefropatisi bulunan 6 hastaya LMWH olarak enoxaparin 1 ay uygulamaları sonrasında albumin atılım hızlarında belirgin bir azalma meydana gelmiştir.

Moleküllerin ana filtrasyon bariyerinden geçmeleri molekülün büyüklüğüne ve elektrik yüküne bağlıdır. Elektriksel yönden negatif filtrasyon bariyeri albumin gibi negatif yüklü polianyonik makromoleküllerin geçişini kısıtlar. Glomerüler filtrasyon bariyerinde meydana gelen herhangi bir hasar elektrik yükünde azalmaya ve sonuç olarak albumin gibi moleküllerin hiperfiltrasyonuna neden olur.^[19] Gambio ve ark.^[20] fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada LMWH olan parnaparin ile negatif elektriksel yükün arttığı gibi mezengial hücre çoğalmasının ve matriks genişlemesininde azaldığını göstermişlerdir.

Makino ve ark.^[21] diyabetik nefropatiyi 3 basamakta sınıflandırmışlardır: (i) glomerüler hipertrofi ve hiperfiltrasyon (ii) glomerüllerin ve tübulo-interstisiyel bölgenin inflamasyonu, (iii) apoptozis ile hücrelerin azalması ve ekstrasellüler matriks akümüasyonu. Çeşitli çalışmalar ile LMWH'in gerek TNF-alfa ve IL-4 inhibisyonu üzerinden inflamatuvar yolağa etkileri ve gerekse de caspaz-3, Bax ve Bcl-2 üzerinden apoptozu engellemesi ile nefropati üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.^[22, 23] Hayvan deneyleri yanında 25 erişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da LMWH olan para-

naprinin mikroalbuminüride belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.^[24] Yi-chih Lin ve ark.'nın^[16] derlemesinde de diyabetik böbrek hastalıkları tedavisinde kullanılan geneleneksel ilaçlar listesinde de oral LMWH olan sulodexide'in mikroalbuminüriyi azalttığı ve eGFR üzerinde de olumlu etkileri olduğundan bahsedilmektedir.

Tüm bu olumlu etkileri dışında LMWH'lerden sadece tinzaparin ile yapılan bir çalışmada mikroalbuminüri üzerine olumlu bir etki gösterilmemiş olup bunun moleküler ağırlığının diğer LMWH lere kıyasla daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir.^[10]

Bizim çalışmamızda tansiyon değerlerinde LMWH kullanımı ile belirgin bir değişim görülmemiştir. Bunun yanında gerek kontrol gerekse LMWH grubunda kan şekerlerinde düşme görülmüştür. Bu bulgular daha önceden bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak gelmiştir. Böbrek fonksiyonlarından kreatin ve üre değerlerinde nadroparin grubunda belirgin azalma görülmekte iken kontrol grubunda bir değişim saptanmamıştır. Kreatin klirensinde hafif bir artış saptansada istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nadroparin kullanan grupta mikroalbuminüri seviyelerinde %15'lik bir azalma görülsede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Çalışmanın sonucunda üre ve kreatinin değerlerindeki istatistiksel anlamlı azalmanın aksine mikroalbuminüri seviyelerindeki azalmanın istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması literatürde aynı molekül ağırlığındaki heparinler ile yapılan çalışmalar ile uyumsuz gibi görülsede bize vaka sayısının azlığından olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç

Sonuç olarak LMWH'lerin, mikroalbuminüri üzerine ve nefropati gelişiminin hemen her basamağına gösterdikleri olumlu etkileri ile standart tedavinin bir parçası olmasa bile tedavi sırasında yetersiz kaldığı durumlarda dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Açıklamalar

Ethics Committee Approval: SSK İstanbul Eğitim Hastanesi.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – M.S.,G.Ç.; Dizayn – M.S., G.Ç.; Meteryal – M.S., M.N.; Veri toplama veya işleme – M.S.; Analiz ve yorumlama – M.S., Y.S., N.O.; Literatür arama – M.S., Y.S., N.O.; Yazan – M.S.; Kritik revizyon – N.O., Y.S.

Kaynaklar

1. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225–32. [\[CrossRef\]](#)
2. 2018 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2018. Available at: <https://www.usrds.org/2018/view/Default.aspx>. Accessed July 16, 2019.
3. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephropharmacol* 2015;5:49–56.
4. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl* 2018;8:2–7.
5. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013;83:517–23. [\[CrossRef\]](#)
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37:S14–80. [\[CrossRef\]](#)
7. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. The Microalbuminuria Captopril Study Group. *Diabetologia* 1996;39:587–93. [\[CrossRef\]](#)
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–60. [\[CrossRef\]](#)
9. Myrup B, Hansen PM, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A, Feldt-Rasmussen B, Gram J, et al. Effect of low-dose heparin on urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1995;345:421–2. [\[CrossRef\]](#)
10. Nielsen S, Schmitz A, Bacher T, Rehling M, Ingerslev J, Mogensen CE. Transcapillary escape rate and albuminuria in Type II diabetes. Effects of short-term treatment with low-molecular weight heparin. *Diabetologia* 1999;42:60–7. [\[CrossRef\]](#)
11. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004;328:1105. [\[CrossRef\]](#)
12. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253–9. [\[CrossRef\]](#)
13. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, et al; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–6. [\[CrossRef\]](#)
14. Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Kors JA, Crijs HJ, Grobbee DE, et al. Microalbuminuria modifies the mortality risk associated with electrocardiographic ST-T segment changes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1401. [\[CrossRef\]](#)
15. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901–6. [\[CrossRef\]](#)
16. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc* 2018;117:662–75. [\[CrossRef\]](#)
17. Gambaro G, Venturini AP, Barbanti M, Nassuato MA, Bertaglia G, Baggio B. Urinary excretion of glycosaminoglycans and albumin in experimental diabetes. *Contrib Nephrol* 1993;101:109–13. [\[CrossRef\]](#)
18. Tamsma JT, van der Woude FJ, Lemkes HH. Effect of sulphated glycosaminoglycans on albuminuria in patients with overt diabetic (type 1) nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:182–5. [\[CrossRef\]](#)
19. Torffvit O, Rippe B. Size and charge selectivity of the glomerular filter in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: urinary immunoglobulins and glycosaminoglycans. *Nephron* 1999;83:301–7. [\[CrossRef\]](#)
20. Gambaro G, Cavazzana AO, Luzi P, Piccoli A, Borsatti A, Crepaldi G, et al. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats. *Kidney Int* 1992;42:285–91. [\[CrossRef\]](#)
21. Makino H, Yamasaki Y, Haramoto T, Shikata K, Hironaka K, Ota Z, et al. Ultrastructural changes of extracellular matrices in diabetic nephropathy revealed by high resolution scanning and immunoelectron microscopy. *Lab Invest* 1993;68:45–55.
22. Baram D, Rashovsky M, Hershkovitz R, Drucker I, Reshef T, Benshitrit S, et al. Inhibitory effects of low molecular weight heparin on mediator release by mast cells: Preferential inhibition of cytokine production and mast-cell-dependent cutaneous inflammation. *Clin Exp Immunol* 1997;110:485–91. [\[CrossRef\]](#)
23. Zhang Y, Liu F, Chen S, Zhong M. Low-molecular-weight heparin protects kidney through an anti-apoptotic mechanism in a rat pre-eclamptic model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;188:51–5. [\[CrossRef\]](#)
24. Aggarwal H, Jain D, Sindhu S, Yadav R. Evaluation of role of Low Molecular Weight Heparin and Vitamin E on renal functions in patients with diabetic nephropathy. *Dicle Tıp Dergisi* 2011;38:129–33. [\[CrossRef\]](#)