

ASPECTS RÉCENTS DES LÉSIONS RÉNALES DU DIABÈTE

par

M. DALLA VESTRA, P. FIORETTO*

HISTOLOGIE DE LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Diabète de type 1

Dans le diabète de type 1, les lésions rénales touchent à la fois les glomérules, les artérioles, l'interstitium et les tubes [1-5], mais l'atteinte glomérulaire est la lésion la plus importante. Elle est caractérisée par un épaississement des membranes basales glomérulaires (MBG) et une expansion du mésangium. Cependant, les tubes, l'interstitium et les artérioles sont aussi le siège d'altérations notables [1].

L'épaississement de la MBG est la première modification quantifiable dans le diabète de type 1. Il peut être mis en évidence précocement, un an et demi à deux ans et demi après le début du diabète [6, 7]. L'expansion mésangiale se développe plus tardivement ; l'augmentation du matériel matriciel mésangial s'observe après un délai allant de 5 à 7 ans après le début du diabète [8-10]. Par la suite, ces anomalies de structure ne se développent pas à la même vitesse chez tous les patients [11]. Cependant, quand survient l'insuffisance rénale, une expansion mésangiale marquée et une augmentation d'épaisseur de la MBG sont présentes chez tous les patients ayant un diabète de type 1 [9, 10]. L'expansion mésangiale diffuse et généralisée, communément appelée glomérulosclérose diffuse diabétique, peut être associée à des lésions nodulaires correspondant à des zones où l'expansion mésangiale est marquée, formant des amas arrondis, larges, prenant un aspect fibrillaire, avec des noyaux disposés en palissade à la périphérie du nodule et un tassement extrême des capillaires glomérulaires (nodule de Kimmelstiel-Wilson). L'expansion mésangiale et l'épaississement des MBG sont la conséquence d'une accumulation de matériel extracellulaire (MEC) avec une augmentation de dépôts de collagène de

* Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padova Medical School, Italy.

types IV et VI, de laminine et de fibronectine [12,13]. On ne sait si ces modifications sont secondaires à l'augmentation de production de ces glycoprotéines ou au contraire à la diminution de dégradation de celles-ci ou à ces deux phénomènes.

En plus de ces lésions, il peut également exister une augmentation du diamètre des glomérules, un épaissement des membranes basales tubulaires (MBT), une atrophie tubulaire [3], une expansion interstitielle [4] et une hyalinose artériolaire touchant les artérioles préglomérulaires. Un épaissement des capsules de Bowman est également régulièrement observé. La hyalinose des artérioles afférente et efférente survient quelques années après le début du diabète [5]. Il s'agit de lésions exsudatives, principalement dues au remplacement des cellules musculaires par des protéines plasmatiques, en particulier immunoglobulines, complément, fibrinogène et albumine. La sévérité de la hyalinose artériolaire est corrélée de façon significative au pourcentage de glomérules scléreux [5], suggérant que ces lésions vasculaires pourraient contribuer au développement de la sclérose glomérulaire, du fait d'une mauvaise vascularisation de ceux-ci. Des lésions équivalentes sont parfois visibles dans les espaces sous-endothéliaux glomérulaires (*hyalin cap*) et le long de la surface pariétale des capsules de Bowman (*capsular drops*).

Récemment, Najafian et al. [14] ont étudié les connexions glomérulo-tubulaires chez les patients protéinuriques atteints de diabète de type 1. Les connexions glomérulo-tubulaires ont été classées en : 1) tubes normaux (TN) ; 2) tubes atrophiques (TA) avec épithélium plat dont les bordures en brosse ont disparu ou sont sans épithélium au contact des membranes basales tubulaires ou ; 3) glomérules atubulaires (GA) correspondant à des glomérules sans connexion avec des structures tubulaires. Les TA sont subdivisés en tubes atrophiques courts (TAC), caractérisés par une atrophie tubulaire à l'origine du tube proximal ; en tubes atrophiques longs (TAL) caractérisés par une atrophie tubulaire touchant un segment plus long du tube proximal et enfin ; en tubes atrophiques sans glomérule ouvert visible (TAG), c'est-à-dire sans connexion de l'espace urinaire glomérulaire avec la lumière d'un tube contourné proximal. Les glomérules atubulaires ont une circulation ouverte mais sont sans continuité avec une structure tubulaire et sont donc probablement non fonctionnels. Ainsi, 17 p. 100 des glomérules sont sans relation avec des tubes et 51 p. 100 sont liés à des tubes atrophiques. Ces anomalies de connexions glomérulo-tubulaires sont souvent associées à des lésions nommées « *tip lesions* ». Les « *tip lesions* » sont caractérisées par une dilatation des capillaires glomérulaires à proximité de la connexion glomérulo-tubulaire, avec ou sans mésangiolyse, parfois comblés par des cellules surchargées de lipide ou de matériel hyalin PAS positif et le tout adhérent à la capsule de Bowman. Ces lésions sont présentes dans tous les TAC, 64 p. 100 des TAL, 82 p. 100 des TAG et 9 p. 100 des TN, alors qu'elles ne sont jamais observées dans les reins normaux. Il est intéressant de noter que ces lésions situées à la connexion glomérulo-tubulaire sont fortement corrélées au débit de filtration glomérulaire (DFG) [14]. Par conséquent, ces lésions s'ajoutent à la constellation des lésions classiques décrites ci-dessus et contribuent à la perte de la fonction rénale au cours du diabète de type 1. On ne sait pas si ces lésions, situées dans une région cruciale du néphron, sont déjà présentes au stade précoce de la néphropathie diabétique.

La situation est plus complexe dans le diabète de type 2

Parving et coll. [15] ont observé une prévalence élevée de néphropathies glomérulaires non diabétiques chez des patients danois protéinuriques atteints de

diabète de type 2. En effet, 23 p. 100 des patients peuvent avoir des glomérulopathies diverses incluant des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes, des glomérulonéphrites chroniques et des glomérulonéphrites prolifératives mésangiales. Ces lésions glomérulaires peuvent être isolées ou au contraire, associées aux lésions décrites dans la néphropathie diabétique. Lipkin et coll. [16] ont rapporté que seulement 50 sur 82 patients diabétiques de type 2 avaient une néphropathie diabétique typique. De même, Gambarà et coll. [17] ont décrit que 33 p. 100 des patients diabétiques protéinuriques avaient des maladies glomérulaires surajoutées à la glomérulosclérose diabétique. Cependant, ce même groupe a récemment rapporté que les glomérulopathies non diabétiques survenaient chez seulement 18 p. 100 des patients protéinuriques atteints de diabète de type 2 [18]. Dans l'étude d'Olsen [19], seulement 12 p. 100 des patients protéinuriques ont des lésions rénales de type non diabétique. Par conséquent, la fréquence réelle des lésions rénales non diabétiques chez les sujets protéinuriques atteints de diabète de type 2 est difficile à évaluer. Cette grande variabilité de fréquence est probablement liée aux politiques de biopsies rénales qui sont différentes selon les centres, comme cela a été discuté par Mazzucco et coll. [20].

Nous avons étudié une grande cohorte de patients diabétiques de type 2 ayant une micro-albuminurie ou une protéinurie. Nous avons pu décrire une grande hétérogénéité des lésions rénales chez ces patients : de fait, seulement un sous-groupe de patients avait une glomérulopathie de type diabétique alors que les autres avaient une glomérulopathie discrète ou même absente, avec ou sans lésions tubulo-interstitielles ou artériolaires [21]. Parmi nos patients protéinuriques, moins de 10 p. 100 avaient une atteinte rénale non diabétique.

Nous avons alors proposé une classification qui distingue trois groupes principaux [21].

Catégorie C I : rein normal ou presque normal. Les biopsies de ces patients, dont 35 p. 100 avaient une microalbuminurie et 15 p. 100 une protéinurie, étaient presque normales ou ne montraient que de discrètes lésions touchant les glomérules, les tubes, l'interstitium et les vaisseaux.

Catégorie C II : glomérulopathie diabétique typique. Ces patients (30 p. 100 avec micro-albuminurie et 50 p. 100 avec protéinurie) avaient des lésions diabétiques établies avec une sévérité analogue des lésions glomérulaires, tubulo-interstitielles et vasculaires. Il s'agit de l'image caractéristique de la néphropathie diabétique, observée en microscopie optique, chez les patients diabétiques de type 1.

Catégorie C III : aspects atypiques de l'atteinte rénale. Ces patients (35 p. 100 avec micro-albuminurie ou protéinurie) avaient peu de lésions caractéristiques du diabète, mais des lésions importantes concernant les différents secteurs du parenchyme : a) atrophie tubulaire, épaississement des membranes basales tubulaires avec dédoublement de certaines d'entre elles et fibrose interstitielle (lésions tubulo-interstitielles) ; b) hyalinose artériolo glomérulaire avancée, associée fréquemment à une endartérite fibreuse des vaisseaux plus larges ; c) sclérose glomérulaire globale. Dans C III, ces différentes altérations sont présentes avec des combinaisons variables.

Ainsi, à la différence de ce qui existe dans le diabète de type 1, l'hyperglycémie peut être à l'origine de différents types d'atteinte rénale au cours du diabète de type 2. Les lésions tubulo-interstitielles et vasculaires pourraient aussi être liées à l'âge, à l'athérosclérose et à l'hypertension artérielle systémique. Cependant,

l'hypertension artérielle était présente chez presque tous les patients dans les trois catégories précitées, et elle ne peut donc expliquer à elle seule l'importance des altérations observées dans la catégorie C III. De plus, l'âge moyen des patients était identique dans les catégories II et III (60 ans) malgré les différents aspects de l'atteinte rénale dans ces deux groupes. Nos observations chez un grand nombre de patients de même âge, étudiés comme groupe contrôle, ont permis de montrer que l'âge ne pouvait expliquer à lui seul la plupart des anomalies rénales observées dans le groupe C III. En définitive, l'hypothèse proposée est que la grande diversité des lésions rénales refléterait la nature hétérogène du diabète de type 2.

ÉTUDE EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE ET RELATIONS STRUCTURE-FONCTION

Les relations entre les lésions rénales et la fonction du rein sont mieux précisées par la microscopie électronique avec analyse morphométrique. Dans le diabète de type 1, la lésion essentielle est l'expansion mésangiale, qui en terme de morphométrie s'exprime en volume mésangial fractionnel [$V_v(\text{més}/\text{glom})$]. Il correspond au pourcentage de la surface du flocculus glomérulaire occupé par le mésangium, sur une coupe transversale du flocculus. Dans le diabète de type 1, ce paramètre morphométrique est celui qui est le mieux corrélé à tous les paramètres fonctionnels connus [9, 22]. En effet, il existe une corrélation inverse, hautement significative, entre $V_v(\text{més}/\text{glom})$ et le DFG [9]. L'expansion mésangiale, lorsqu'elle existe, réduit ou déforme les capillaires glomérulaires en diminuant la surface de filtration capillaire. Cette expansion est directement corrélée au $V_v(\text{més}/\text{glom})$ et inversement corrélée au DFG [23]. Le $V_v(\text{més}/\text{glom})$ est également corrélé au taux de l'albuminurie (AU) et au niveau de la pression artérielle [24]. À l'inverse, l'épaississement de la membrane basale glomérulaire n'est pas corrélé au DFG ou à la présence d'hypertension artérielle mais seulement au taux d'albuminurie, suggérant que cette lésion joue un rôle dans le mécanisme de l'albuminurie plutôt que dans la perte de fonction du rein. Par ailleurs, la fibrose interstitielle et le pourcentage de glomérules scléreux sont corrélés à la protéinurie, à l'hypertension artérielle et à la diminution de la filtration glomérulaire [4, 5]. Cependant, nos résultats obtenus chez un petit nombre de patients diabétiques de type 1, ayant subi des biopsies rénales itératives aux stades initiaux de la néphropathie diabétique, indiquent que la progression de l'absence d'albuminurie à une microalbuminurie et d'une microalbuminurie à une néphropathie avérée est uniquement corrélée à la progression de l'expansion mésangiale [11]. En revanche, il n'est observé ni progression de la fibrose interstitielle, ni épaississement de la membrane basale glomérulaire. Ces résultats sont partiellement contradictoires avec ceux publiés récemment, décrivant que l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire, lors de la biopsie rénale initiale, permettait de prédire le niveau d'excrétion d'albumine après 6 ans de suivi [25].

L'expansion mésangiale et la fibrose interstitielle sont des déterminants indépendants de la dysfonction rénale chez des sujets atteints de diabète de type 1 et sont probablement la conséquence de mécanismes pathogéniques différents. En effet, l'expansion mésangiale est principalement due à une accumulation de matrice extracellulaire. À l'inverse, la fibrose interstitielle est initialement due à

une augmentation de la composante cellulaire, alors que c'est seulement tardivement, au stade de néphropathie diabétique avancée, qu'intervient une augmentation du collagène interstitiel [26]. En conséquence, chez les sujets atteints de diabète de type 1, les manifestations cliniques de la néphropathie sont toujours associées à des lésions glomérulaires avancées.

Nous avons étudié la structure glomérulaire dans quatre groupes de patients diabétiques de type 1, aux stades initiaux de la maladie, en fonction du taux croissant d'albuminurie (allant de l'absence d'albuminurie à un taux élevé de microalbuminurie). Tous les paramètres d'atteinte glomérulaire étaient anormaux dans le groupe normo-albuminurique, bien qu'environ la moitié de ces patients avaient une microalbuminurie à un taux physiologique. Aucun patient ayant une microalbuminurie $> 30 \mu\text{g}/\text{min}$ n'avait une épaisseur de la membrane basale glomérulaire et un $\text{Vv}(\text{més}/\text{glom})$ dans les limites de la normale [8]. Il est intéressant de noter que, chez plusieurs patients non albuminuriques, les valeurs du $\text{Vv}(\text{més}/\text{glom})$ et de l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire chevauchent celles trouvées chez les patients ayant une microalbuminurie pathologique [8]. Il est tentant de faire l'hypothèse que les patients non albuminuriques mais ayant des lésions établies ont un risque augmenté de progresser vers le stade de la microalbuminurie et de la protéinurie ; et qu'inversement les patients, ayant une albuminurie élevée mais des paramètres histologiques glomérulaires dans les limites de la normale, peuvent voir disparaître leur albuminurie. Cette hypothèse a récemment été confortée par une étude qui suggère que l'analyse de la structure glomérulaire permet de prévoir, chez les patients diabétiques de type 1 qui restent longtemps non albuminuriques, l'évolution de la fonction rénale à long terme [27].

Chez les sujets atteints de diabète de type 2, nos résultats indiquent que l'expansion mésangiale est également une modification de structure fondamentale, conduisant à une perte de la fonction rénale ; le taux de l'albuminurie était directement lié, aussi bien à l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire ($r = 0,47$) qu'au $\text{Vv}(\text{més}/\text{glom})$ ($r = 0,44$). Au contraire, le DFG était inversement corrélé au $\text{Vv}(\text{més}/\text{glom})$ ($r = 0,47$) mais pas à l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire [28]. Bien que ces corrélations structure-fonction fussent significatives, elles étaient imprécises et moins nettes que dans le diabète de type 1. Par ailleurs, les lésions glomérulaires étaient moins avancées dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1 et un nombre important de ces patients avaient des glomérules normaux malgré un taux d'albuminurie anormale. Cela confirme nos observations faites en microscopie optique [21]. Ces résultats sont conformes à ceux observés chez les indiens Pima, où la sclérose glomérulaire globale, le volume de l'interstitium et l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire étaient identiques chez les patients diabétiques de type 2 évoluant depuis longtemps sans albuminurie et chez ceux ayant une microalbuminurie pathologique. Dans cette étude, seul le $\text{Vv}(\text{més}/\text{glom})$ augmentait avec l'apparition d'une microalbuminurie chez les sujets ayant un diabète récent. Enfin, les paramètres glomérulaires ultrastructuraux n'étaient significativement anormaux que chez les patients ayant une néphropathie cliniquement avérée [29].

Chez des patients diabétiques de type 2, Hayashi et coll. [30] ont observé des corrélations structure-fonction rénale semblables à celles observées chez des patients diabétiques de type 1. À l'inverse, Østerby et coll. [31] ont décrit une grande variété de lésions glomérulaires chez les patients danois diabétiques de type 2 ayant une protéinurie. Ils ont aussi insisté sur le fait que les patients diabétiques

de type 2 ont tendance à avoir moins de lésions glomérulaires que les patients diabétiques de type 1, à fonction rénale identique.

D'un point de vue pronostique, il est intéressant de noter que l'hétérogénéité des lésions rénales observée est en rapport avec le risque de diminution progressive du DFG [32]. En effet, la diminution du taux de filtration glomérulaire, sur quatre ans, chez les sujets atteints de diabète de type 2 ayant une microalbuminurie ou une protéinurie, était significativement corrélée à l'importance de l'expansion mésangiale et à l'épaississement des membranes basales glomérulaires [32].

RÔLE DES PODOCYTES DANS LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

La barrière de filtration glomérulaire est composée d'un endothélium fenestré, d'une membrane basale glomérulaire (MBG), de pédicelles et de diaphragmes de fente. Cette barrière représente le principal filtre rénal sélectif selon la taille des molécules. Une barrière de filtration glomérulaire intacte est l'élément principal pour une fonction rénale normale, alors que des anomalies de la structure de filtration conduisent à une protéinurie. Le détachement des podocytes de la membrane basale glomérulaire, par apoptose, nécrose ou perte d'adhérence, peut jouer un rôle majeur dans les mécanismes conduisant à une maladie avec protéinurie ; de fait, la protéinurie est invariablement associée à un effacement des pédicelles, à leur aplatissement et à leur rétraction [33]. Les podocytes sont altérés dans de nombreux modèles expérimentaux et de nombreuses maladies humaines glomérulaires incluant la néphrose lipoïdique à lésions glomérulaires minimales, la glomérulonéphrite avec lésions segmentaires de type « hyalinose segmentaire et focale », la glomérulopathie avec « collapsus » du floculus, la néphropathie lupique et la néphropathie diabétique [33, 34].

La compréhension du rôle des podocytes dans la néphropathie diabétique a progressé récemment bien que des conclusions définitives n'aient pu être obtenues. White et coll. [35] ont observé un nombre identique de podocytes chez les sujets normaux et chez ceux atteints de diabète de type 1 avec une excrétion d'albumine anormale bien qu'il y ait une tendance à avoir moins de podocytes par glomérule chez les patients diabétiques. Par ailleurs, cette étude n'a pas montré de corrélation significative entre le nombre de podocytes et l'albuminurie. Ces résultats sont en contradiction avec une étude précédente [36] rapportant que le nombre des podocytes était diminué chez les patients diabétiques de type 1 sans protéinurie, comparé aux sujets normaux contrôles, suggérant que le diabète par lui-même pouvait altérer les podocytes. Bjorn et coll. [37] ont décrit une augmentation de la largeur des pieds des podocytes à la surface de la MBG, chez les patients diabétiques de type 1 ayant un niveau d'excrétion d'albumine anormale lorsqu'ils étaient comparés aux patients sans albuminurie, alors qu'il n'existait pas de différence significative entre les patients ayant une microalbuminurie et ceux ayant une protéinurie. En revanche, Ellis et coll. [38] ont trouvé que la structure podocytaire n'était significativement altérée que chez les patients diabétiques de type 1 ayant une protéinurie avérée. Ces auteurs ont aussi montré qu'il n'existait pas de différence de largeur des pieds des podocytes et de longueur du diaphragme de fente entre les patients ayant une microalbuminurie et ceux sans albuminurie ; cependant, si

l'ensemble des patients diabétiques était considéré, ces paramètres étaient corrélés avec l'albuminurie [38]. Une diminution du nombre de podocytes a aussi été décrite chez les indiens Pima diabétiques de type 2 ayant une protéinurie [29]. Chez ces patients, la disparition des podocytes et l'augmentation de la largeur des pieds des podocytes pourraient jouer un rôle dans la progression vers une néphropathie avérée. Ce concept a été récemment conforté par une étude longitudinale sur 4 ans, chez les indiens Pima diabétiques de type 2, ayant une microalbuminurie [39]. Le nombre de podocytes par glomérule, évalué au début de la maladie, était le meilleur élément prédictif des modifications de la protéinurie chez ces patients : un nombre faible de podocytes était corrélé à un risque supérieur d'évolution vers le stade de protéinurie abondante [39].

Nous avons étudié la structure des podocytes en fonction de l'abondance de la protéinurie dans une grande série de patients caucasoïdes diabétiques de type 2 [40]. La densité des podocytes par glomérule [$Nv(\text{épi}/\text{glom})$] était significativement diminuée chez tous les patients diabétiques par rapport aux sujets non diabétiques. De plus, cette densité était plus faible chez les patients ayant une microalbuminurie ou une protéinurie par rapport aux patients sans albuminurie (fig. 1). Le nombre absolu de podocytes par glomérules ($\text{Épi N}/\text{glom}$) était inférieur chez les patients ayant une microalbuminurie ou une protéinurie par rapport aux contrôles. Cependant, il n'était pas observé de différence significative entre les différents groupes de patients diabétiques. Par ailleurs, les patients ayant une microalbuminurie ou une protéinurie avaient une longueur des diaphragmes de

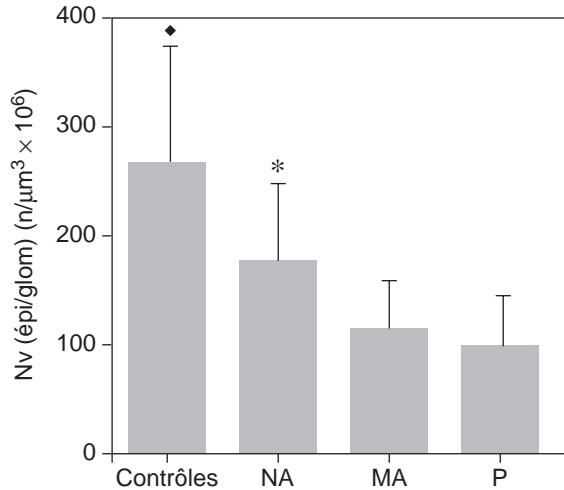


FIG. 1. — Paramètres morphométriques du podocyte. NA : normo-albuminurie, MA : microalbuminurie, P : protéinurie. Les barres représentent le taux moyen \pm une déviation standard. Densité numérique des podocytes par glomérule [$Nv(\text{épi}/\text{glom})$] chez les patients diabétiques de type 2 et chez les sujets contrôles. $P < 0,01$ patients sans protéinurie versus ceux ayant une microalbuminurie ou protéinurie (résultats décrits dans Dalla Vestra M et al. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy ? Studies in patients with type 2 diabetes. Diabetes, 2003, 52, 1031-1035, avec autorisation).

fentes diminuée en regard des MBG (LDFv/glom) et des pieds des podocytes plus larges que ceux des patients sans protéinurie ni diabète. L'albuminurie était inversement corrélée au Nv(épi/glom), à la LDFv/glom et était directement corrélée à la largeur des pieds des podocytes (LPP) (fig. 2), alors qu'il n'y avait pas de corrélation avec Épi N/glom. Le niveau de filtration glomérulaire n'était lié que faiblement à LDFv/glom. Étant donné que plusieurs patients ayant une excrétion d'albumine anormale avaient un Vv(més/glom) normal ($\leq 0,25$), nous avons comparé les structures podocytaires de ces patients à celles de patients sans albuminurie et ayant un Vv(més/glom) normal. Les patients ayant une albuminurie anormale avaient un nombre diminué de [Nv(épi/glom)] et de la LDFv/glom et une augmentation de la LPP par rapport aux patients sans protéinurie. Ces résultats suggèrent que, chez les patients caucasoïdes, diabétiques de type 2, les anomalies de la structure et de la densité des podocytes surviennent dès les stades initiaux de la néphropathie diabétique et pourraient alors contribuer à l'augmentation de l'albuminurie chez ces patients. De plus, les anomalies de structures du podocyte pourraient en partie expliquer l'albuminurie anormale chez les patients n'ayant pas de lésions de glomérulopathie diabétique. Ces résultats suggèrent aussi que chez les sujets diabétiques de type 2, la densité des podocytes peut être fonctionnellement plus importante que leur nombre absolu [40].

Les podocytes ont une capacité de multiplication limitée et ne peuvent pas être remplacés, après destruction, par de nouvelles cellules. Ainsi, il a été proposé que la perte des podocytes, associée à l'augmentation du volume glomérulaire liée au diabète, impose aux podocytes restants de couvrir une surface plus large de MBG. Cela pourrait causer un élargissement des pédicelles et réduire la capacité des podocytes à rester attachés à la MBG. Il existerait des zones de MBG dénudées, responsables d'une protéinurie. En effet, ces zones pourraient être à l'origine du développement d'une sclérose glomérulaire. De plus, dans des modèles expérimentaux d'hypertrophie glomérulaire secondaire à une réduction néphronique chez le rat [41], il a été montré que les podocytes subissent une agression progressive car ils sont contraints de couvrir une surface plus large. Initialement, ces rats ont développé une protéinurie avec effacement des pédicelles, puis par la suite, une sclérose glomérulaire. Des études de l'ultrastructure podocytaire et de l'expression des protéines du diaphragme de fente (néphrine, podocine, P-cadhérine, etc.) sont nécessaires pour mieux définir le rôle des podocytes dans la pathogénie des néphropathies diabétiques.

FACTEURS DE RISQUE DE DÉVELOPPEMENT D'UNE NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

Il est bien démontré qu'un contrôle métabolique de mauvaise qualité favorise le développement d'une néphropathie diabétique. Le DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group*) [42] a étudié les patients diabétiques de type 1 et le UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) [43] les patients diabétiques de type 2. Ces deux études ont montré que les patients ayant un contrôle métabolique excellent développaient moins souvent une microalbuminurie ou une protéinurie durant l'évolution. En revanche, il a été observé que plusieurs patients ne développaient pas de néphropathie malgré un contrôle métabolique médiocre durant

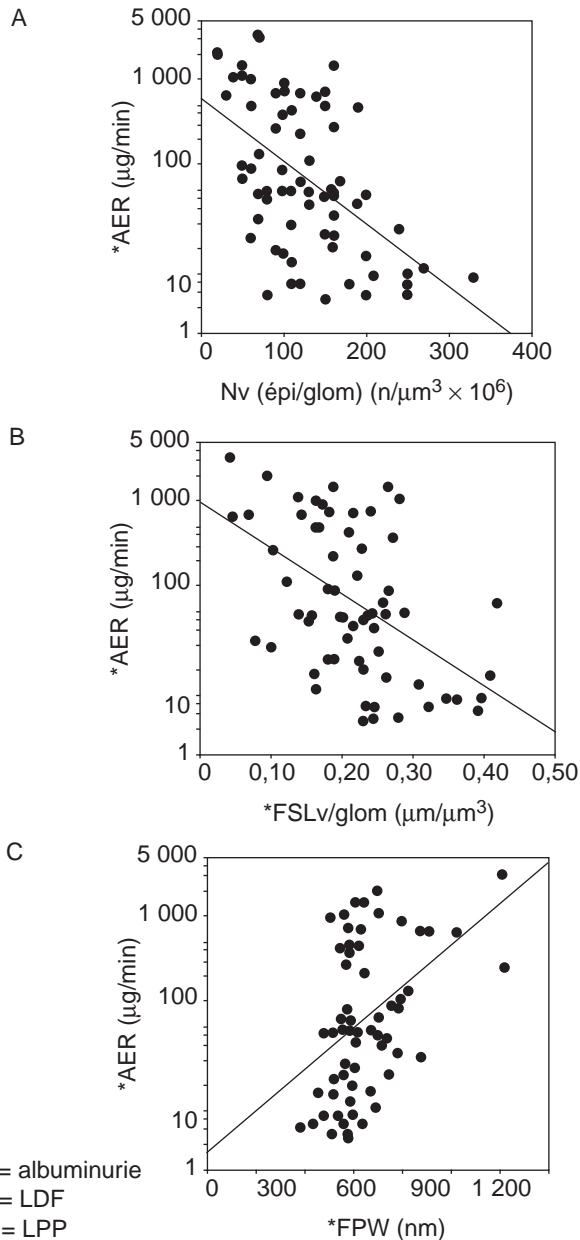


FIG. 2. — Corrélations entre les paramètres morphométriques du podocyte et le niveau d'excrétion d'albumine chez des patients diabétiques de type 2. A. Densité numérique des podocytes par glomérules [Nv(épi/glom)] et albuminurie, $r = -0,52$, $p < 0,0005$. B. Longueur du diaphragme de fente par glomérule (LDFv/glom) et albuminurie, $r = -0,50$, $p < 0,0005$. C. Largeur de l'effacement des pieds des podocytes (LPP) et albuminurie, $r = 0,44$, $p < 0,0005$ (résultats de Dalla Vestra M et al. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003, **52**, 1031-1035, avec autorisation).

des années [44]. Il apparaît donc que d'autres facteurs, indépendants du contrôle métabolique, comme les facteurs génétique ou environnementaux interviendraient et pourraient favoriser le développement d'une néphropathie diabétique. Ainsi, bien que l'hyperglycémie soit nécessaire pour le développement d'une néphropathie diabétique, elle n'est pas suffisante pour expliquer la susceptibilité et/ou la protection de certains patients diabétiques dans le développement d'une néphropathie.

Facteurs familiaux et génétiques

Plusieurs études ont montré que la néphropathie diabétique survient dans certaines familles. Seaquist et coll. [45] ont étudié le taux de concordance de la néphropathie diabétique dans deux types de familles dont les propositus et les apparentés avaient un diabète. Lorsque le propositus atteint de diabète de type 1 n'avait pas de néphropathie diabétique, la néphropathie ne survenait que dans deux des 12 fratries étudiées. En revanche, si les propositus avaient une néphropathie diabétique, 82 p. 100 des sujets apparentés diabétiques avaient une néphropathie évidente. Ces faits ont été largement confirmés, à la fois dans le diabète de type 1 et dans le diabète de type 2 [46-49]. Dans une étude faite chez les indiens Pima, sur deux générations de patients diabétiques de type 2, la protéinurie survenait chez 14 p. 100 des patients si aucun des parents n'avait de protéinurie, chez 23 p. 100 si un des parents au moins avait une protéinurie et chez 46 p. 100 si les deux parents avaient un diabète avec protéinurie [49].

Nous avons étudié la morphologie glomérulaire de sujets apparentés, diabétiques de type 1. Nous avons pu décrire des lésions rénales identiques, en particulier glomérulaires, lorsque les sujets d'une même famille étaient atteints. En effet, il existe non seulement une forte concordance dans la sévérité des lésions glomérulaires élémentaires mais aussi dans le type de distribution des lésions glomérulaires. Ainsi, par exemple, si un membre de la famille avait une MBG d'épaisseur augmentée, de façon excessive par rapport au volume fractionnel de la matrice mésangiale [Vv(MM/glom)], les autres membres avaient plus de chance d'avoir le même profil. De plus, le meilleur élément prédictif des anomalies de structure glomérulaire d'un apparenté était constitué par les anomalies de la structure glomérulaire observées chez le propositus [50]. Dans la même cohorte, l'activité de l'échangeur Na/H des fibroblastes cutanés en culture est fortement corrélée chez les membres d'une même famille [51]. Ces observations suggèrent clairement qu'il existe des facteurs de risque génétiques pour le développement d'une néphropathie diabétique.

Plusieurs gènes candidats ont été proposés : les gènes impliqués dans le métabolisme du glucose, ceux impliqués dans la synthèse de la matrice extracellulaire et dans sa dégradation et enfin ceux impliqués dans le système rénine-angiotensine (SRA). Le polymorphisme génétique des gènes SRA a été largement étudié. Ces études suggèrent que le SRA pourrait jouer un rôle dans l'initiation et la progression de la néphropathie diabétique. L'allèle D est associé de façon significative à la néphropathie diabétique, qu'elle survienne chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2 [52].

Récemment, nous avons étudié la relation entre le polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion (ACE) et la glomérulopathie diabétique, chez un grand nombre de patients diabétiques de type 2 ayant une excrétion urinaire d'albumine anormale [53]. Alors que la fonction rénale était identique chez les patients de génotype II, ID ou DD, la glomérulopathie diabétique était plus sévère chez les patients

DD. De plus, si les patients étaient subdivisés en trois groupes selon l'épaisseur de la membrane basale glomérulaire et le volume mésangial fractionnel, les porteurs DD avaient un risque supérieur d'appartenir au tertile III plutôt qu'au tertile I, avec des OR de 6,11 (IC : 1,84-20,3) et de 10,67 (IC : 2,51-45,36) respectivement. De façon superposable, les diabétiques de type 1, porteurs de l'allèle D, ont des lésions glomérulaires diabétiques plus sévères et une progression plus rapide. Ainsi, parmi les patients diabétiques ayant une excrétion d'albumine anormale, la présence du génotype DD est associée à un risque élevé de développement de lésions glomérulaires diabétiques avancées [53].

Nous avons aussi analysé les relations entre le polymorphisme PC-1 K121Q et les anomalies de structures glomérulaires des patients diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie ou une protéinurie [54]. La sévérité de la glomérulopathie était analogue chez les patients XQ ou KK. De plus, bien que les patients portant le génotype Q PC-1 avaient un taux de filtration glomérulaire plus bas, la diminution de la fonction rénale était semblable dans les deux groupes, suggérant que ce polymorphisme est plus impliqué dans les modifications hémodynamiques que dans le développement d'anomalies de structure du glomérule [54].

Les résultats discordants obtenus avec l'approche « gènes candidats » est probablement due à la complexité des facteurs génétiques de la néphropathie diabétique. En effet, de nombreux gènes sont impliqués comme facteur de susceptibilité et/ou de protection dans la néphropathie diabétique. Il est important de ne pas considérer uniquement les interactions gène-gène mais aussi les relations entre les facteurs génétiques et environnementaux. Parmi les facteurs de l'environnement, autres que le contrôle métabolique, l'intérêt se porte actuellement sur le tabac comme facteur de risque du développement d'une néphropathie diabétique. Ainsi, fumer apparaît comme un facteur de risque indépendant pour l'apparition d'une microalbuminurie, pour la vitesse de progression du stade de la microalbuminurie au stade de la protéinurie et pour le développement ultérieur d'une insuffisance rénale chez les patients diabétiques de type 1 et de type 2 [55]. Il est concevable que l'association documentée entre le fait de fumer et la néphropathie diabétique implique que la cigarette joue un rôle dans le développement de celle-ci. Pour tester cette hypothèse, nous avons étudié les relations entre les habitudes du fumeur, le taux de l'excrétion urinaire d'albumine, le taux de filtration glomérulaire et les anomalies glomérulaires ultrastructurales chez les patients caucasoïdes diabétiques de type 2. Si on compare ces données avec celles de non-fumeurs, les fumeurs ont des valeurs augmentées d'albuminurie, de DFG et d'épaisseur de la membrane basale glomérulaire. L'épaisseur de la membrane basale glomérulaire est particulièrement augmentée chez les grands fumeurs, suggérant un effet dose-dépendant des cigarettes sur l'épaisseur de la MBG [56].

RÉVERSIBILITÉ DES LÉSIONS DE NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

La transplantation pancréatique offre l'opportunité de tester l'effet de la normoglycémie à long terme sur la prévention, l'arrêt de la progression ou même la réversibilité des lésions de néphropathie diabétique. La transplantation du pancréas faite

dans le même temps qu'une transplantation rénale chez des sujets urémiques ou moins fréquemment après une transplantation rénale, prévient ou ralentit le développement des lésions précoces de glomérulopathie diabétique dans le rein transplanté [57-59].

La possibilité d'une réversibilité des lésions peut être étudiée à long terme chez des patients diabétiques de type 1 bénéficiant d'une transplantation pancréatique isolée (TPI), à un stade où ils ne sont pas urémiques. Nous avons étudié 13 patients ayant reçu une transplantation pancréatique isolée et observé que malgré 5 années de glycémies normales, il n'y avait pas d'amélioration des lésions de néphropathie diabétique [60]. Chez ces patients, l'épaisseur de la MBG était anormale avant la TPI et restait inchangée après 5 ans. Le Vv(més/glom) était augmenté par rapport aux biopsies initiales, en raison d'une diminution du volume glomérulaire (VG), alors que le volume total du mésangium par glomérule restait inchangé [60]. Huit des 13 patients ayant reçu une transplantation pancréatique ont pu être étudiés après dix ans de glycémie normale [61]. Ces patients étaient âgés de 33 ± 3 ans (moyenne \pm SD), avaient un diabète dont la durée était de 22 ± 5 ans et avaient une HbA_{1c} de $8,7 \pm 1,5$ p. 100 au moment de la transplantation pancréatique. Le niveau de la filtration glomérulaire était diminué de façon significative (environ de 30 p. 100) cinq ans après la transplantation pancréatique et ne s'est pas modifié par la suite. Le niveau d'excrétion d'albumine avait tendance à diminuer dix ans après la transplantation, mais de façon non significative. L'effet sur la fonction rénale de ces patients est cependant complexe à interpréter car il est difficile de préciser le rôle de la ciclosporine. Cependant, il existait une corrélation significative entre les modifications de la filtration glomérulaire, la dose reçue et le taux sanguin de ciclosporine, particulièrement lors de la première année après transplantation [62]. Comme cela a déjà été noté, il n'y avait pas d'effet bénéfique sur les lésions glomérulaires après cinq ans de transplantation alors que les lésions glomérulaires et tubulaires s'étaient largement améliorées chez les 8 patients, après dix ans de transplantation [61]. Ainsi, l'épaisseur des membranes basales glomérulaires et tubulaires, inchangée à 5 ans, diminuait 10 ans après la transplantation, récupérant des valeurs normales chez la plupart des patients. Le Vv(més/glom) et le volume fractionnel de la matrice mésangiale [Vv(MM/glom)], qui étaient augmentés initialement à 5 ans, étaient abaissés à 10 ans. Le volume glomérulaire (VG) diminuait entre la date de la transplantation et 5 ans après celle-ci et restait stable par la suite. Le volume mésangial total ou le volume total de matrice mésangiale par glomérule étaient inchangés à 5 ans mais diminuaient de façon significative à 10 ans. L'observation au microscope optique montrait une amélioration remarquable des lésions glomérulaires chez ces patients, notamment une disparition des lésions nodulaires de type Kimmelstiel-Wilson et la réouverture des capillaires glomérulaires, initialement comprimés par l'expansion mésangiale.

Les raisons qui expliquent le délai prolongé avant que l'on observe la réversibilité des lésions diabétiques sont inconnues. Néanmoins, cette observation est en accord avec le fait que ces lésions se développent lentement. En effet, la néphropathie diabétique se développe et progresse sans aucune anomalie fonctionnelle détectable pendant une dizaine d'années après le début du diabète. Indépendamment des mécanismes impliqués, les cellules glomérulaires et tubulaires modifient, après transplantation pancréatique, leur aptitude à dégrader la matrice extra-cellulaire et à remodeler l'architecture des tissus.

En conclusion, cette étude montre que les lésions glomérulaires et tubulaires diabétiques chez l'homme peuvent non seulement être prévenues mais sont aussi réversibles. Les effets bénéfiques peuvent être obtenus avec une glycémie normale prolongée, mais on ne sait pas actuellement si des résultats semblables peuvent être obtenus avec d'autres approches thérapeutiques. Ces observations conduisent à envisager d'autres études tentant d'identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réparation des lésions réversibles. La compréhension de ces mécanismes pourrait fournir d'autres voies de traitement de la néphropathie diabétique.

Remerciements

Nous remercions vivement Laure Hélène Noël et Philippe Lesavre d'avoir bien voulu se charger de la traduction de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAUER M, FIORETTO P, WOREDEKAL Y et al. Diabetic nephropathy. *In* : RW Schrier. Disease of the kidney and urinary tract, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001, 2083-2127.
2. BELL ET. Renal vascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes*, 1953, **2**, 376-389.
3. BRITO P, FIORETTO P, DRUMMUND K et al. Proximal tubular basement membrane width in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1998, **53**, 754-761.
4. LANE PH, STEFFES MW, FIORETTO P et al. Renal interstitial expansion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1993, **43**, 661-667.
5. HARRIS RD, STEFFES MW, BILOUS RW et al. Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin-dependent diabetes. *Kidney Int*, 1991, **40**, 107-114.
6. ØSTERBY R. Early phases in the development of diabetic glomerulopathy. *Acta Med Scand*, 1975, **475**, 1-7.
7. ØSTERBY R. Morphometric studies of the peripheral glomerular basement membrane in early juvenile diabetes I. Development of initial basement membrane thickening. *Diabetologia*, 1972, **8**, 84-92.
8. FIORETTO P, STEFFES MW, MAUER SM. Glomerular structure in non-proteinuric insulin-dependent diabetic patients with various levels of albuminuria. *Diabetes*, 1994, **43**, 1358-1364.
9. MAUER SM, STEFFES MW, ELLIS EN et al. Structural functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest*, 1984, **74**, 1143-1155.
10. ØSTERBY R, ANDERSEN AR, GUNDERSEN HJ. Quantitative studies of glomerular ultrastructure in type 1 diabetics with incipient nephropathy. *Diabet Nephropathy*, 1984, **3**, 95.
11. FIORETTO P, STEFFES MW, SUTHERLAND DER et al. Sequential renal biopsies in IDDM patients : structural factors associated with clinical progression. *Kidney Int*, 1995, **48**, 1929-1935.
12. FALK RJ, SCHEINMAN JL, MAUER SM et al. Polyantigenic expansion of basement membrane constituents in diabetic nephropathy. *Diabetes*, 1983, **32**, 34.
13. KIM Y, KLEPPEL MM, BUTKOWSKI R et al. Differential expression of basement membrane collagen chains in diabetic nephropathy. *Am J Pathol*, 1991, **138**, 413.
14. NAJAFIAN B, KIM Y, CROSSON JT, MAUER M. Atubular glomeruli and glomerulotubular junction abnormalities in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 908-917.
15. PARVING H-H, GALL M-A, SKOTT P et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int*, 1992, **41**, 758-762.
16. LIPKIN GW. More than one kind of type 2 diabetes with renal disease do not have diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1994, **5**, 37.

17. GAMBARA V, MECCA G, REMUZZI G et al. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 1993, **3**, 1458-1466.
18. RUGGENENTI P, GAMBARA V, PERNA A et al. The nephropathy of non insulin dependent diabetes : predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 2336-2343.
19. OLSEN S, MOGENSEN CE. Non-diabetic renal disease in NIDDM proteinuric patients may be rare in biopsies from clinical practice. *Diabetologia*, 1996, **39**, 1638-1645.
20. MAZZUCCO G, BERTANI T, FORTUNATO M. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus : a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kid Dis*, 2002, **39**, 713-720.
21. FIORETTO P, MAUER M, BROCCO E et al. Patterns of renal injury in type 2 (non insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, 1996, **39**, 1569-1576.
22. CHAVERS BM, BILOUS RW, ELLIS EN et al. Glomerular lesions and urinary albumin excretion rate in type 1 diabetic patients without overt proteinuria. *N Engl J Med*, 1989, **320**, 966-970.
23. ELLIS EN, STEFFES MW, GOETZ FC et al. Glomerular filtration surface in type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1986, **29**, 889.
24. MAUER SM, SUTHERLAND DER, STEFFES MW. Relationships of systemic blood pressure to nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1992, **41**, 736.
25. BANGSTAD HJ, ØSTERBY R, HARTMANN A et al. Severity of glomerulopathy predicts long-term urinary albumin excretion rate in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 314-319.
26. KATZ A, CARAMORI ML, SISSON-ROSS S et al. An increase in the cell component of the cortical interstitium antedates interstitial fibrosis in type 1 diabetic patients. *Kidney Int*, 2002, **61**, 2058-2066.
27. CARAMORI ML, FIORETTO P, MAUER M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients : an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*, 2003, **52**, 1036-1040.
28. FIORETTO P, MAUER M, BORTOLOSO E et al. Glomerular ultrastructure in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 114 A (Abs).
29. PAGTALUNAN ME, MILLER PL, JUMPING-EAGLE S et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type 2 diabetes. *J Clin Invest*, 1997, **99**, 342-348.
30. HAYASHI H, KARASAWA R, INN H et al. An electron microscopic study of glomeruli in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1992, **41**, 749-757.
31. ØSTERBY R, GALL MA, SCHMITZ A et al. Glomerular structure and function in proteinuric type 2 (non insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 1993, **36**, 1064-1070.
32. NOSADINI R, VELUSSI M, BROCCO E et al. Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes*, 2000, **49**, 476-484.
33. BARISONI L, MUNDEL P. Podocyte biology and the emerging understanding of podocyte diseases. *Am J Nephrol*, 2003, **23**, 353-360.
34. KRIZ W, GRETZ N, LEMLEY KV. Progression of glomerular disease : Is the podocyte the culprit ? *Kidney Int*, 1998, **54**, 687-697.
35. WHITE KE, BILOUS RW, MARSHALL SM et al. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes*, 2002, **51**, 3083-3089.
36. STEFFES MW, SCHMIDT D, MCCRERY R et al. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int*, 2001, **59**, 2104-2113.
37. BJORN SF, BANGSTAD H-J, HANSEN KF et al. Glomerular epithelial foot process and filtration slits in IDDM patients. *Diabetologia*, 1995, **38**, 1197-1204.
38. ELLIS EN, STEFFES MW, CHAVERS B et al. Observation of glomerular epithelial cell structure in patients with type I diabetes mellitus. *Kidney Int*, 1987, **32**, 736-741.
39. MEYER TW, BENNETT PH, NELSON RG. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia*, 1999, **42**, 1341-1344.
40. DALLA VESTRA M, MASIERO A, ROITER AM et al. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy ? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003, **52**, 1031-1035.
41. FRIES JWU, SANDSTROM DJ, MEYER TW et al. Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury modulate progressive glomerulosclerosis in the rat. *Lab Invest*, 1989, **60**, 205-218.

42. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-985.
43. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
44. KROLEWSKI AS, WARRAM JH, CHRISTLIEB AR et al. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med*, 1985, **78**, 785-794.
45. SEAQUIST ER, GOETZ FC, RICH S et al. Familial clustering of diabetic kidney disease : evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 1989, **320**, 1161-1165.
46. BORCH-JOHNSEN K, NORGAARD K, HOMMEL E. Is diabetic nephropathy an inherited complication ? *Kidney Int*, 1992, **41**, 719-722.
47. QUINN M, ANGELICO MC, WARRAM JH et al. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia*, 1996, **39**, 940-945.
48. FREEDMAN BI, TUTTLE AB, SPRAY BJ. Familial predisposition to nephropathy in African-Americans with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*, 1995, **5**, 710-713.
49. PETTITT DJ, SAAD MF, BENNETT PH et al. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1990, **33**, 438-443.
50. FIORETTO P, STEFFES MW, RICH SS et al. Is diabetic nephropathy inherited ? Studies of glomerular structure in type 1 diabetic sibling pairs. *Diabetes*, 1999, **48**, 865-869.
51. TREVISAN R, FIORETTO P, BARBOSA J et al. Insulin-dependent diabetic sibling pairs are concordant for sodium-hydrogen antiport activity. *Kidney Int*, 1999, **55**, 2383-2389.
52. FUJISAWA T, IKEGAMI H, KAWAGUCHI Y et al. Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia*, 1998, **41**, 47-53.
53. SOLINI A, DALLA VESTRA M, SALLER A et al. The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, **51**, 251-255.
54. DE COSMO S, TREVISAN R, DALLA VESTRA M et al. PC-1 amino acid variant Q121 is associated with a lower glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients with abnormal albumin excretion rates. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2898-2902.
55. ORTH SR. Smoking-A renal risk factor. *Nephron*, 2000, **86**, 12-26.
56. BAGGIO B, BUDAKOVIC A, DALLA VESTRA M et al. Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 2730-2736.
57. BOHMAN SO, TYDEN G, WILCZEK H et al. Prevention of kidney graft diabetic nephropathy by pancreas transplantation in man. *Diabetes*, 1985, **34**, 306-308.
58. WILCZEK HE, JAREMKO G, TYDEN G et al. Pancreatic graft protects a simultaneously transplanted kidney from developing diabetic nephropathy : A 1 to 6 year follow-up study. *Transplant Proc*, 1993, **1**, 1314-1315.
59. BILOUS RW, MAUER SM, SUTHERLAND DER et al. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med*, 1989, **32**, 80-85.
60. FIORETTO P, MAUER SM, BILOUS RW et al. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet*, 1993, **342**, 1193-1196.
61. FIORETTO P, STEFFES MW, SUTHERLAND DER et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 69-75.
62. FIORETTO P, STEFFES MW, MIHACH MJ et al. Cyclosporine associated lesions in native kidneys of diabetic pancreas transplant recipients. *Kidney Int*, 1995, **48**, 489-495.