

СТРЕПТОЦИАЗИНЛИ ҚАНДЛИ ДИАБЕТЛИ ФОНИДА ТУҒИЛГАН КАЛАМУШЛАР АВЛОДИ БУЙРАК ТЎҚИМАСИНИНГ МОРФОЛОГИК ХОС ЎЗГАРИШЛАРИ

Усманов Р.Ж.

Тилъбов И.А.

Тошкент тиббиёт академияси

Аннотация: Қандли диабет фонида туғилган авлод каламушларида жуда мураккаб метаболик бузилишлар кузатилади. Ушбу бузилишларнинг характерли жиҳатлари шундаки, айриш тизими аъзоларига таъсир этиб, аксарият дистрофик некротик ва склеротик ўзгаришлар билан тугалланади. Айни тадқиқот ишимизда, стрептоциазинли қандли диабетли онадан туғилган авлод каламушлари буйракларининг динамикада 3 кундан 10 кунгача бўлган муддатда морфологиюк ўзгаришлари ўрганилди. Ўрганишимиз мобайнида буйрак коптокчаларида атрофик ва склеротик ўзгаришларни ривожланганлиги аниқланди.

Калит сўзлар: Стрептозотосин, диабет, морфология, буйрак, коптокча, атрофия, склероз.

Мавзунинг долзарблилиги: Қандли диабетнинг Стрептозотосин (СТЗ) модели одатда диабетик нефропатияни ўрганиш учун ишлатилади, аммо буйракнинг гистологик шикастланишлари энгил ва диабетик беморларда кузатилганларга ўхшамайди. II турдаги диабетнинг каламуш модели ўз-ўзидан буйрак гистологиясида аниқ анормалликларни ривожлантиради

Диабетик нефропатия, асосан II турдаги диабет Фарб мамлакатларида охирги босқичдаги буйрак касаллигининг асосий сабабидир[1]. II-тоифа, яни инсулинга боғлиқ бўлмаган қандли диабет аниқ белгиланган касаллик эмас. Бу битта умумий хусусиятга эга бўлган турли хил метаболик бузилишларни ифодалайди: нотўғри сурункали гипергликемия ва глюкоза интолеранти[2]. Иккинчи турдаги қандли диабет ва микроалбуминурия билан оғриган кўплаб беморлар Киммелстиел-Вилсон типдаги классик морфологияга эга бўлсалар ҳам, уларнинг катта қисми қон томир ва интерститсиал шикастланишлар билан минимал гломеруляр ўзгаришларга эга ёки умуман ё'қ[3]. Гломеруляр ҳажмнинг ортиши II турдаги диабетда очик нефропатия ривожланишини тахмин қилади. Аксинча, ба'зилар III турдаги қандли диабетда гломеруляр ҳажмнинг ўзгарганлигини аниқлашган[4] лекин ҳамма муаллифлар эмас[5].

Ҳозирги кунга қадар диабетик нефропатия патогенезини ўрганувчи кўпгина тадқиқотлар СТЗ моделидан фойдаланган. Ушбу моделда протеинкиназа С фаоллашуви, билан ривожланган гликатсиянинг якуний маҳсулотининг мезангиал хужайра фаоллашиши ва подотситлар шикастланиши каби бир қатор патологик хусусиятлар тасвирланган, аммо узоқ муддатли морфологик кузатувдан кейин ҳам гломеруларнинг шикастланиш

ҳолати чуқур ўзгаришларга олиб келмади, бу қўшимча моделларга бўлган эҳтиёжни та'кидлайди[6].

Мақсад Стрептозотсинли қандли диабет билан касалланган каламушларнинг авлодларида буйрак нефронларининг морфологик ўзгаришларини ўрганиш.

Материал ва усуллар: Олдимизга қўйилган мақсадга эришиш, ҳамда вазифаларни бажариш учун тадқиқотнинг объекти сифатида постнатал даврларида бўлган 60 та Вистар зотига мансуб оқ лаборатор каламушлардан фойдаланилди.

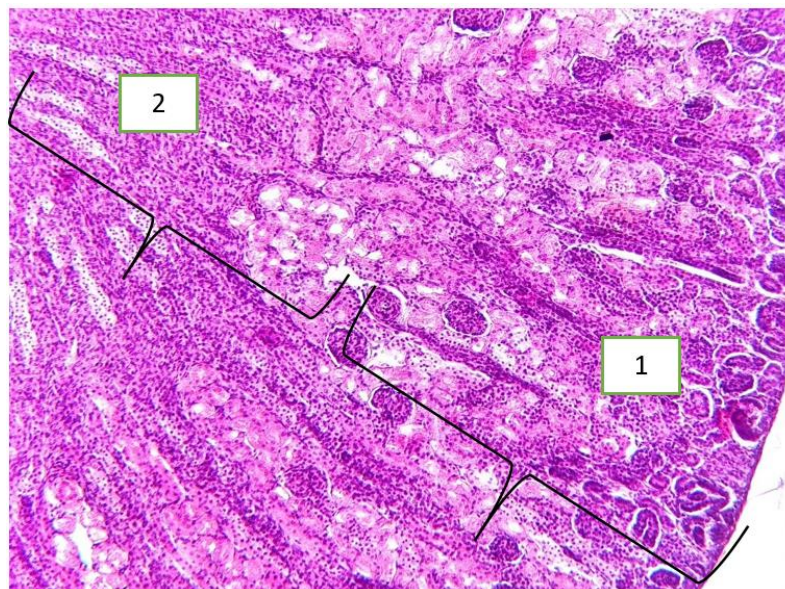
Каламушлар 2 та гуруҳга ажратилди. Биринчи гуруҳни тажриба гуруҳи ташкил этди. Тажриба гуруҳида ҳомилдор оқ лаборатор каламушларига Ситрат тампонида (Ситратебуфферсолутион, 0,09М, Сигма) стрептозотсинни (Стрептозосин, Сигма) 40 мг/кг дозада, инектсия ҳажми 0,5 мл бўлган бир марта қорин бўшлиғига юбориш орқали қандли диабетнинг тажрибавий моделини чақирилди.

Иккинчи гуруҳ назорат гуруҳи бўлиб, бунда каламушларнинг қорин бўшлиғига 0,9 % ли физиологик эритма юборилди. Назорат ва тажриба гуруҳидаги каламушлардан даврий равишда режа асосида дум венасидан қон олиниб қон ва сийдикдаги глюкоза даражасини автоматик биокимёвий ва фермент иммуноассай анализатори ЧемВелл 2910 Сомби да таҳлил қиламиз.

Каламушлар постнатал онтогенезнинг турли даврларида декапитатсия усулида жонсизлантирилди. Постнатал онтогенезнинг қуйидаги муддатларида: 3 кунлик, 60 кунлик, 90 кунликда онтогенезни даврларида ўргандик.

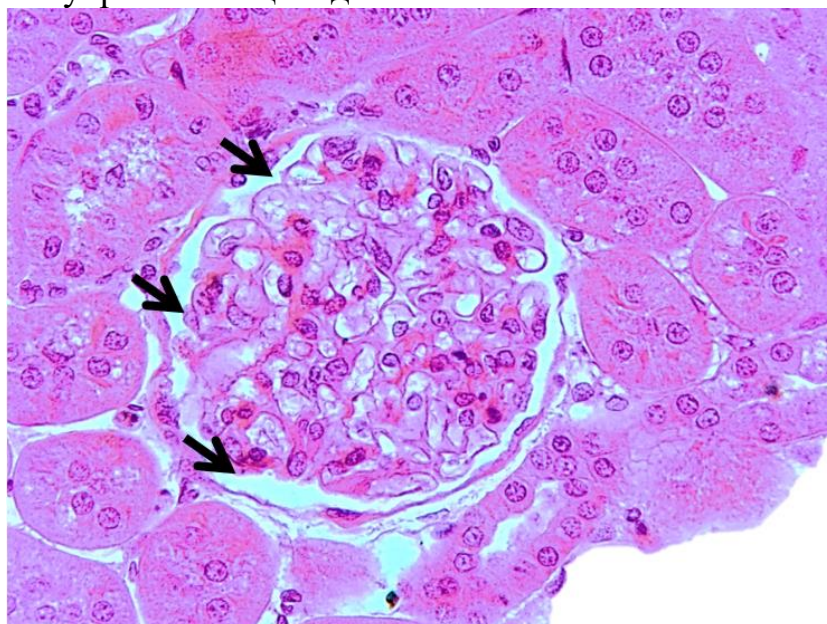
Ишда морфологик тадқиқот усуллари мажмуасидан фойдаланилади: умумий гистологик, морфометрия тадқиқот усуллари.

Тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси: 3-кун Тажриба шароитида каламушлар қорин бўшлиғига жўнатишган стрептозацин эритмаси қонда қанд миқдорини ошириши, қоннинг реологик кўрсаткичларини ошириши сабали қон айланишининг бузилиши кўринишидаги типик патологик жараён ривожланишига олиб келади. Ушбу эксперимент орқали чақирилган гипергликемия дастлабки 3-кун давомида кўзга кўринарли ўзгаришларни чақирмаганлиги 1 ва 2 расмларда ўз аксини топади. 3-кунда каламушлар буйрагида асосан коптокчалардаги капиллярлар “ажойиб тўрда” тўлақонлик белгилари намоён бўлди. Бунда асосан проксимал каналча эпителийларининг кучли реабсорбцияси натижасида цитоплазмасида ШИК-мусбат тузилмаларнинг тўпалниши кузатилади.



1-Расм. Буйракнинг гистологик тузилиши умумий кўриниши. Буйракнинг пўстлоқ (1) ва мағиз қаватлари (2) кўрсатилган. Коптокчалар аксарияти бир хил юмалоқ ва овалсимон шаклда. Мағиз қаватида каналачилар йиғиндисдан иборат. Бўёқ Гематоксилин эозин. Катталик 4x10.

Параканаликуляр томирларда тўлақонлик ва кам даражадаги интерстициал шишларнинг ривожланиши билан кечади. Айни ишимизда 3-суткада коптокчалар қон томирларининг тўлақонлиги, Боумен бўшлиғида суст шаклланган шиш, асосий ўзгаришлар проксимал каналча эпителийларида гиалин томчили ва гидропик дистрофиянинг ривожланиши кузатилганлиги ўз аксини топган. Шу билан бирга дистал каналчаларда қисман тўрсимон оқсил структураларининг учраани аниқланди.



2-Расм. Буйрак коптокчаларининг умумий кўриниши. Коптокчалар тузилиши ўзгаришсиз. Боумен бўшлиғи деярлик бир хил кенгликда (стрелка билан кўрсатилган). Коптокча бўшлиғида аксарият мезангиал хужайраларнинг кўплиги аниқланади (1), атрофидаги проксимал ва дистал каналчалар эпителийлари тўқ ва оч бўялган, ўзгаришлар аниқланмайди. Бўёқ гематоксилин

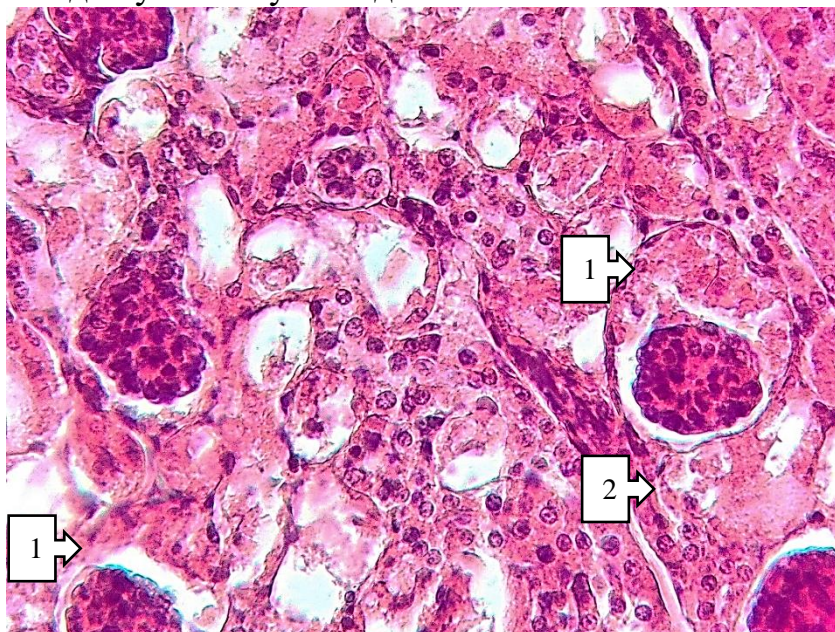
эозин. Катталик 20x10.

60-кун. Тажриба шароитида каламушлар қорин бўшлиғига экспериментал йўл билан жўнатилгандан кейинги буйраклар нефрон тизими ва пўстлоқ қаватининг морфологик ўзгариши.

Экспримент шароитида жараённинг узокроқ муддат давом этиши ва ривожланиши кўйидаги морфологик ўзгаришлар билан намоён бўлади.

Жумладан чақирилган қандли диабетда буйрак коптокча ва проксимал каналча атрофидаги томирларда ривожланган ангиопатиялар паренхиматоз эпителий хужайраларида дистрофик жараённинг узок вақт давом этиши ва функционал жиҳатдан камайиши билан намоён бўлиши ўз исботини 3 ва 4 расмларда топган. Айтишимизда шу проксимал каналча эпителийларининг метаплазияси, призматик кўринишдан кубсимон ва нисбатан ясси кўринишга келиши, дистрофик ўзгаришларни яққол ривожланганидан дарак беради. Дистал найчалар соҳасида сийрак толали бириктирувчи тўқималарнинг пайдо бўлиши аниқланади.

Коптокчалар “ажойиб тўри” эндотелийсининг пролифератив фаоллиги натижасида ангиосклероз ва подоцитларнинг кескин камайиши, мезангиал хужайраларда ҳам пролифератив фаолликни ошиши натижасида Боумен бўшлиғида қалпоқча кўринишида мезангио-пролифератив сийрак толали тузилмаларнинг пайдо бўлиши кузатилади.

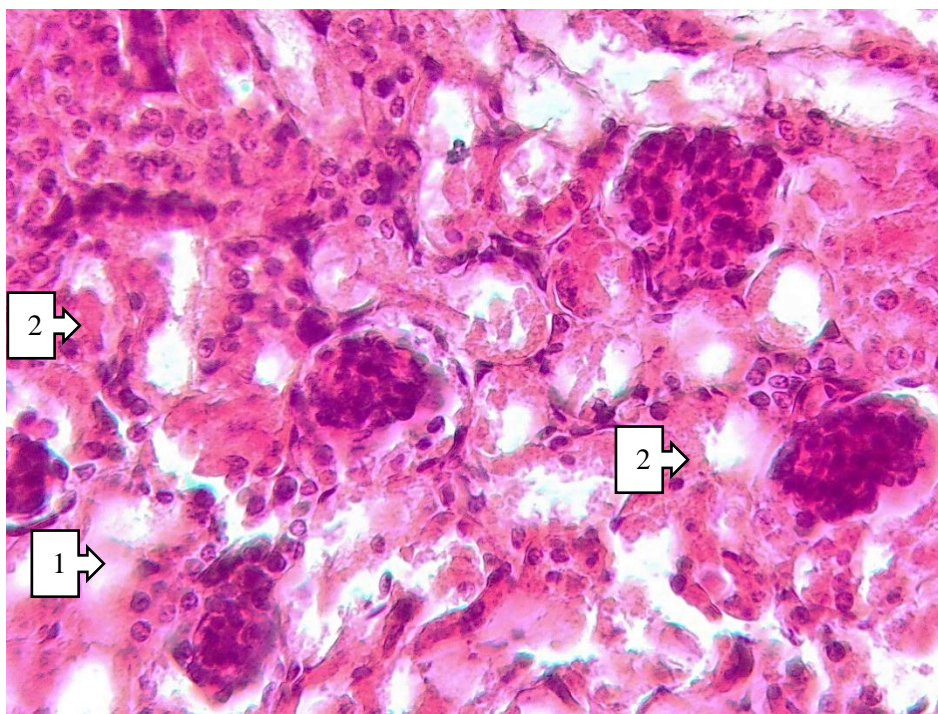


3-Расм. Пўстлоқ қавати коптокчалари Боумен бўшлиғида яримойсион фибринли қалпоқча кўринишидаги гломерулосклероз ўчоғи (1), гломерулосклерозга учраган коптокчалар атрофидаги проксимал каналча эпителийларид сегментар некроз (2), дистал каналча бўшлиқларида тўрсимон оқсил структуралари аниқланади. Бўёқ Г-Э.40x10.

Ушбу ўзгаришлар 3-4 расмларда ўз аксини топган. Ажойиб тўр оралиғида мезангиал хужайраларнинг пролиферацияси натижасида капиллярларнинг периферияга силжиши, коптокчаларда деформациянинг ривожланишига ва бу жараён ўз навбатида, бирламчи сийдик хосил бўлишини кескин камайишига

олиб келиши мумкин. Клиник жиҳатдан қандли диабет касаллигининг охириги финал босқичларида диабетик гломерулосклерознинг ривожланиши, аксарият паренхиматоз аъзоларда эндоген уремик интоксикациянинг ривожланишига ва хар хил даражадаги фибринозли яллиғланиш жараёнларининг ривожланишига олиб келади.

Коптокча эпителийларида гиалин томчили дистрофиянинг ривожланиши, коагуляцион некроз жараённинг ривожланишига олиб келади. Бу ўзгаришлар асосан жараённинг узок давом этишига боғлиқдир. Проксимал каналча эпителийлари цитоплазмасида гиалин томчили дистрофиянинг ривожланиши, каналча гистиоархитектоникуси кескин бузилишга ва бирламчи сийдикдаги оксиллар реабсорбциясини кескин издан чиқишига ва клиник жиҳатдан протеинурия ривожланиши билан намоён бўлади.



4-Расм. Аксарият проксимал канала эпителийлари атрофида такомил топаётган дағал толали бириктирувчи тўқима структуралари аниқланади (1), коптокчалар атрофик ўзгарган (2). Бўёқ Г-Э.40x10.

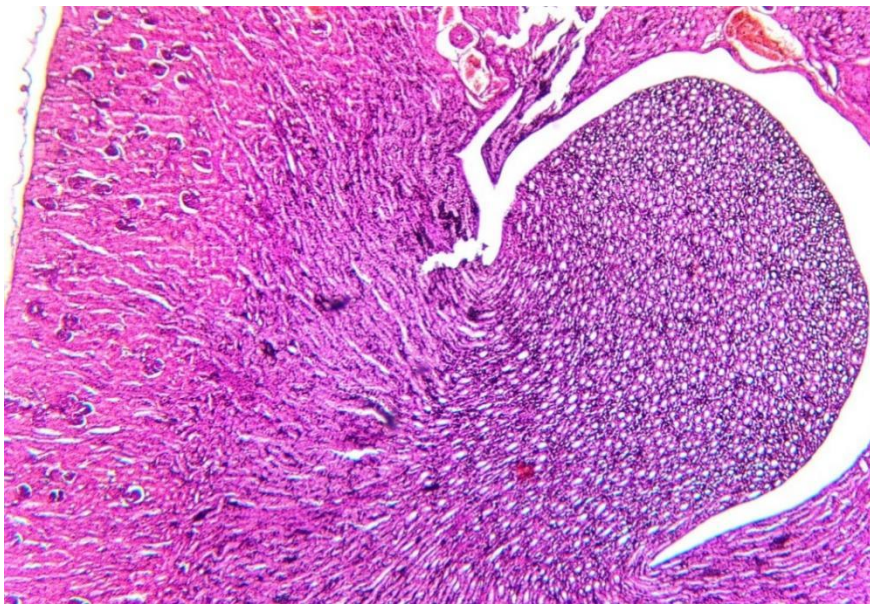
Айни ишиимизда 4-расмда проксимал ва дистал найчалар бўшлиғида тўрсимон гомоген пушти рангли оксил тузилмаларнинг иккиламчи сийдикда бўлиши фикримизни яққол исботи хисобланади. Бу жараён ўз навбатида дистал каналчалар бўшлиғида иккиламчи сийдикнинг харакат динамикусини бузилишга ва агар минерал алмашинувининг бузилиши билан биргаликда давом этса, буйрак тош касаллигининг ҳосил бўлиши билан давом этади. Натижада дистал каналчаларнинг бир томонида минерал киритмалар билан тикилиб қолиши натижасида ретенцион кистоз кенгайган ўчоқлар аниқланади. Коптокчаларда аксерият хажман кичрайиш тартибида такомил топаётган ўчоқларни аниқлаймиз. Буйрак капсуласини қалинлашиши ўз навбатида жараённинг чуқур ривожланган ўчоқлари атрофида кузатилиб, тмоирларида нотекис тўлақонлик, сийрак толали тузилмалари атрофида дағал толали тузилмаларга алмашаётган жараёнини

динамик морфология текширувларида анаикланди. Кўплаган фокал ўчоқларда проксимал каналчалар эпителийсида сегментар некроз ўчоқлари аниқланади. Ушбу некроз ўчоқлари асосан чуқур дистрофик ўзгарган гиалин томчили дистрофия ҳолатида турган эпителий хужайраларида яққол ривожлангани 4-расмда ўз исботини топган. Демак айни ишимизни 60 суткасида буйракларда специфик ўзгаришлар, яққол намоён бўлмасдан, балки шикастланган тўқиманинг репаратив регенерацияси ва кўплаган адаптация механизмлари ишга тушётган шаклда бўлиши билан ифодаланди. Ишимизда адаптация жараёнларининг морфологик субстрати бўлиб, гипертрофия, гиперплазия ва атрофик ўзгарган ўчоқлар хизмат қилади. Айни ишимизда коптокча эпителийларида ва проксимал каналча эпителийларида атрофик ўзгаришларнинг кескин ривожланиши аниқланади. Шу билан бирга гиперпластик жараёнларг мисол қилиб, коптокчалар бўшлиғида мезангиал хужайраларнинг фаол пролиферацияси ва қон томирлар эндотелийсининг пролифератив фаоллиги ошиши натижасида юзага келган ангиосклероз мисол бўлиб хизмат қилади. 60 суткада буйракларда яққол склеротик ўзгаришларнинг типик кўриниши камроқ кузатилиб, энди такомил топаётган буйрак фибрози ривожланиши кузатилди. Буйрак фибрози асосан, паренхиматоз хужайралар атрофида кўплаган сийрак шаклланмаган толали тузилмаларнинг ҳосил бўлиши билан борадиган жараён бўлиб, касалликни даволаш жараёнида хали кўп имкониятлар борлигидан дарак беради. Агар жараённи коррекциялаш (нефропротекторлар билан даволаш) амалиёти амалга оширилса жараён қайтар бўлиши мумкин. Натижада периферияга силжиган капилляр тармоқлари қайтап рецентрализацияга учрашиши, ҳосил бўлган сийрак толали тузилмалар эластаза ферментлари таъсирида лизисга учраши ва йўқотилган функционал етишмовчиликларнинг қайта тикланиши рўй беради. Шу билан бирга периферияга силжиган ажойиб тўр тузилмаларида тугунчали склеротик ўчоқлар оптокчаларнинг тўлиқ ёпилиши ва ниҳоят гломерулосклероз билан тугалланади. Каналчалар атрофида тубулоинтер-стициал фиброз ўчоқларининг пайдо бўлиши ва шаклланиши билан давом этади.

Натижада дистал каналчалар бўшлиғида тўрсимон гомоген оқсил тузилмаларининг пайдо бўлиши кузатилади. Холбуки тўрсимон гомоген оқсил тузилмалари иеёрий морфологик кўкринишларда учрамайди. Натижада коптокчалар ва проксимал дистал каналчалар бўшлиғининг ҳар хил даражадаги кенгайиши натижасида кистоз ўзгарган каналча бўшлиқларининг ҳосил бўлиши кузатилади. Бу ўзгаришлар айнан қандли диабетнинг 2 типига хос бўлиб, бирламчи сийдик фильтрацияси таркибидаги қанд моддасининг кўп бўлиши уродинамик бузилишга ва реабсорбция жараёнининг камайишига олиб келади. Натижада дистал каналчалар цитоплазмасида кўплаган углеводли ва оқсилли киритмаларнинг пайдо бўлиши эпителий хужайраларида ўчоқли коагуляцион некрознинг ривожланишига олиб келади. Натижада клиник жиҳатдан сурункали буйрак етишмовчилиги ривожланади.

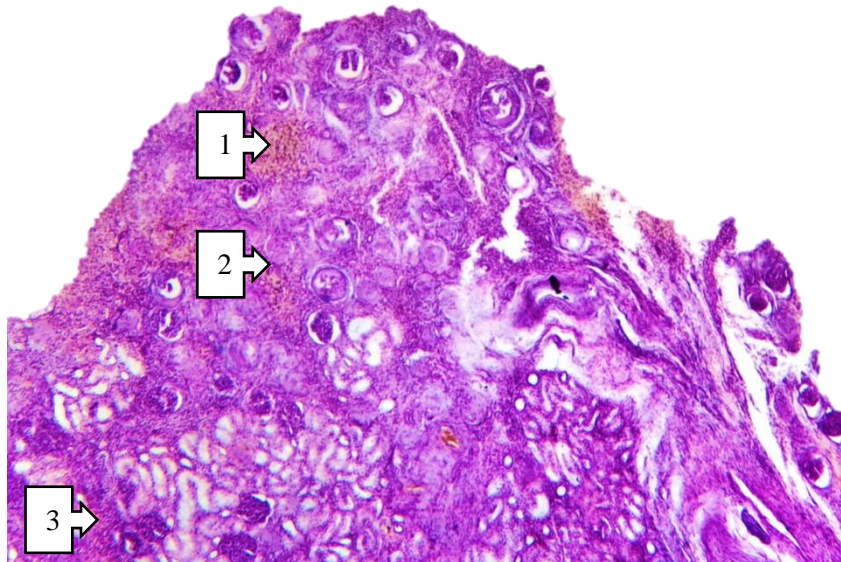
90-кун Тажриба шароитида каламушлар қорин бўшлиғига экспериментал йўл билан жўнатилгандан кейинги буйраклар нефрон тизими ва пўстлоқ қаватининг морфологик ўзгариши.

Экспримент шароитида жараённинг 90 суткасида сийрак толали тузилмаларнинг дағал толали тузилмаларга айланиши, коллаген толали тузилмаларнинг кескин синтезланиши билан давом этади. Бунда коптокчаларга кирувчи афферент артериолалар деворида гиалиноз ва фибриниоид бўкиш жараёни баъзида фибриниоид некроз ўчоқларининг пайдо бўлиши билан давом этади. Айти ишимизда 90 кундан кейин қуйидаги морфологик ўзгаришлар намоён бўлди.

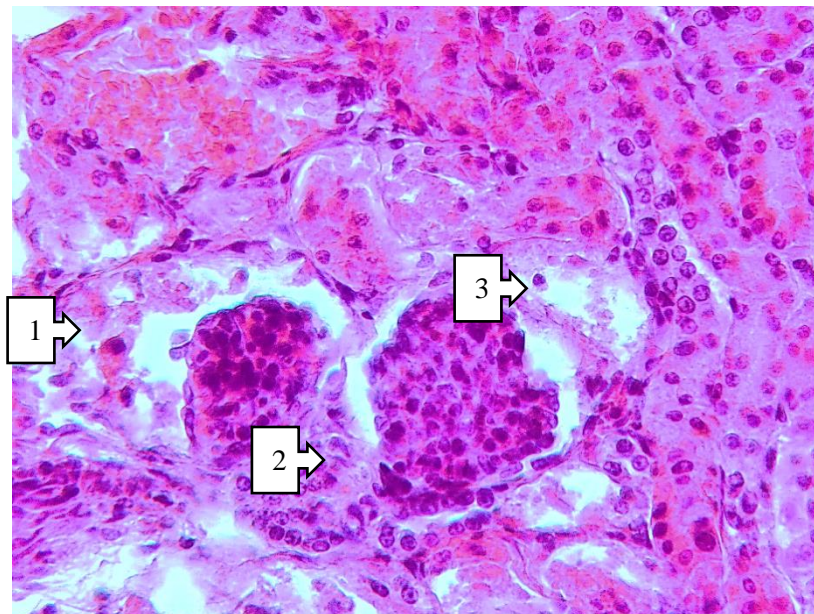


5-Расм. Буйрак кесимида умумий кўриниши. Пўстлоқ қавати коптокчалари аксарияти атрофик ўзгарган. Проксимал каналчалар контурлари ва рельефи деярлик аниқланмайди. Бўёқ Г-Э.4x10.

Пўстлоқ қавати коптокчалар шаклан бироз деформацияланган, катталашган ажойиб тўр оралиғи кенгайган, коптокча пернифериясида нодуляр ва диффуз кўринишдаги склероз ўчоқларининг пайдо бўлиши билан намоён бўлди. Айниқса субкапсуляр коптокчалар шаклан мағизга яқин жойлашган коптокчаларга нисбатан катталашгани, шаклан тўрсимон коптокчаларда периферияга силжиган капилляр тўпламининг шаклланиши билан давом этди. Мезангиал хужайралар подоцитларни чеккага итариши, шу соҳада Боумен бўшлиғининг кенгайиши, афферент томири кириш йўлида компрессион сиқилиш, ва артериола деворида гиалиноз ўчоқларининг ривожланиши аниқланди. Мағиз қаватга яқин турган коптокчаларда кўплаган фокал гломерулосклерозга учрагани аниқланади (5-расмга қаранг). Ажойиб тўр оралиғини кенгайиши подоцитларни яққол кўзга ташланиши билан давом этиб, шу коптокчалардан тарқалган проксимал каналчалар бўшлиғида бирламчи сийдикнинг кам фильтрацияга учраганлиги аниқланади (6-расмга қаранг). Бу жараён ўз навбатида Боумен капсуласи деформациясига ва ясси эпителий хужайраларининг метапластик ўзгаришларига олиб келиши аниқланади. Айниқса Боумен бўшлиғида капиллярлараро ШИК мусбат тузилмаларнинг тўпланиши билан характерланади (7-расмга қаранг).



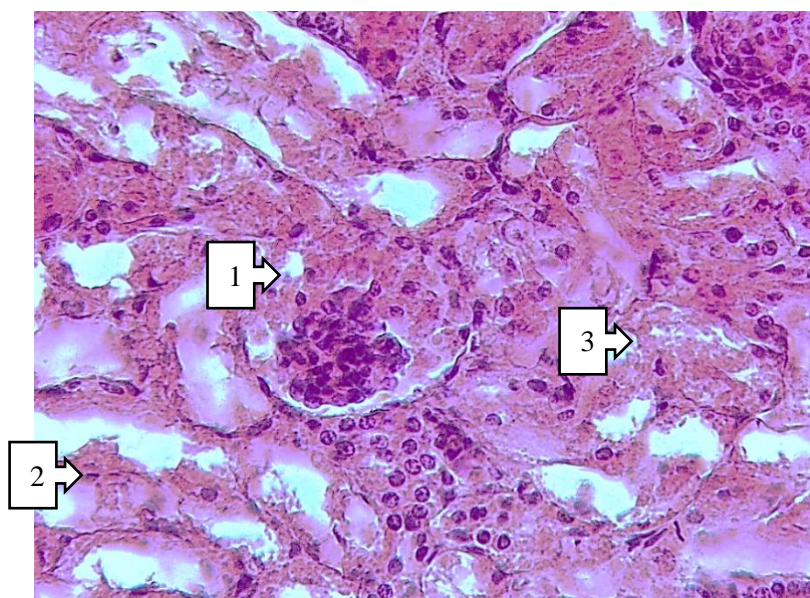
6-Расм. Пўстлоқ сохасидаги коптокчаларнинг чегаралари деярлик йўқолган (1), кўплаган гломерулосклерозга учраган коптокчалар аниқланади (2), проксимал каналчаларнинг аксарияти бўшлиғида тўрсимон гомоген оқсил структураларнинг борлиги аниқланади (3),магиз қавати каналчалари эпителийларида йириклашган, метаплазияга учраган. Бўёқ Г-Э. 10x10.



7-Расм. “Ажойиб тўр” бўшлиғида хар хил даражадаги такомил топаётган мезангиал хужайралар пролиферацияси (1), подоцитларнинг аксарияти катташлаган бўлиб, капиллярлар юзасида зич жойлашганлиги учун томирлар рельефи аниқланмайди (2), Боумен бўшлиғи хар хил даражада кенгайган (3). Бўёқ Г-Э. 40x10.

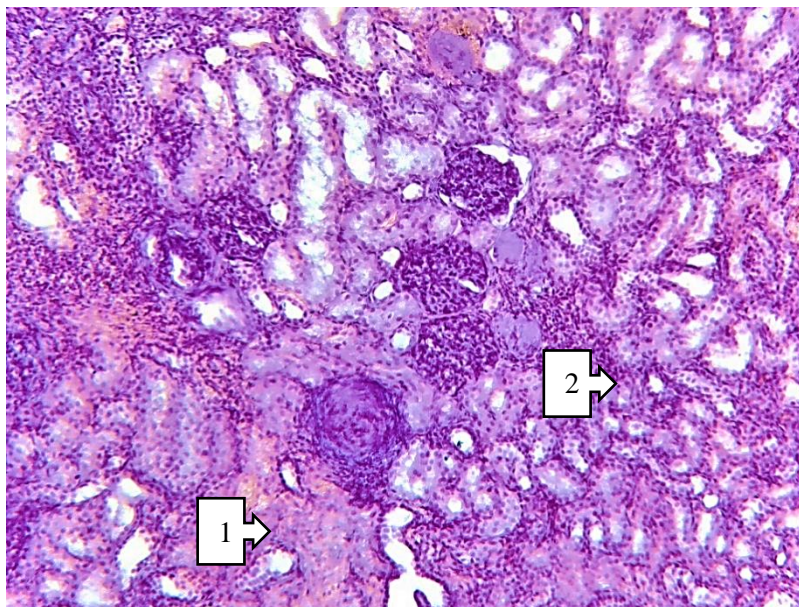
Натижада ШИК мусбат тузилмалар диабетик нефропатияга хос бўлган нодуляр склероз (Киммельстиль – Вильсон) тугунчаси хосил бўлиши билан характерланади. Боумен капсуласи базал мембранаси оралиғида эозинофил киритмали гомоген “интрамембраноз капсуляр томчи” ларнинг хосил бўлиши характерлидир (7-Расмга қаранг). Шу билан бирга коптокчаларда капилляр бўшлиғининг камайиши, подоцитларни сон жиҳатдан камайиши, ажойиб тўр

капиллярларини суммар жиҳатдан камайиши (битта коптокчада 50 та капилляр бўлади, ДН да бу кўрсаткич 3 бараваргача камаяди), капиллярлараро бўшлиқларнинг кескин камайиши, бунга қарама қарши тарзда Шумлянский Боумен капсуласини катталаши, аксарият ҳолатларда гломерулосклероз ўчоқларининг шаклланиши билан тугалланади. Гломерулосклерозга учраган коптокчалар атрофидаги проксимал каналчаларда хажман кичрайган, бўшлиғида тўқ пушти рангли кам миқдордаги филтрат аниқланади. Проксимал каналча эпителийларида кўплаган гиалин томчили дистрофия ўчоқларининг учраши кузатилади. Гиалин томчили дистрофия қайтмас жараён бўлиб, даставвал сегментар некроз, сўнгра некротик нефроз ўчоқларининг пайдо бўлиши буйрак пўстлогининг коагуляцион некроз билан тугалланади. Натижада клиник жиҳатдан жараённинг узок вақт давом этиши сурункали буйрак етишмовчилиги кўринишда: олигоанурия, протеинурия, глюкозурия, анурия кўринишида намгоён бўлади. Ўлимга асосан уремик интоксикация: уремик пневмония, уремик энцефалопатия, уремик бронхит, уремик гастроэнтероколит ва бошқалар кузатилиб, асосан полиорган етишмовчилиги сабали летал оқибат билан тугалланади. Гломерулосклерозга учраган коптокчалар атрофида дистал каналча эпителийларининг метаплазияси, гиалин ва гидропик дистрофияси кузатилади. Шу билан бирга дистал каналчалар бўшлиғи хар хил даражадаги кенгайишлар билан давом этади. Каналчалар бўшлиғида тўрсимон гомоген оқсил тузилмари аниқланади (8-9-расмларга қаранг).



8-Расм. 90-кун *Такомил топган гломерулосклероз “Киммельстиль –Вильсон тугунчаси” (1), атрофидаги проксимал каналча эпителийларида сегментар некроз ўчоқлари (2), проксимал каналча эпителийларида тўрсимон оқсил структуралари аниқланади (3) Бўёқ Г-Э.40x10.*

Периканаликуляр вена қон томирларнинг тўлақонлиги сабабли, кичик ўлчамли текширишларда буйрак пўстлок қаватида ўчоқли диапедез қон қуйилиш ўчоқлари аниқланади. Шу билан бирга мағиз қаватида тубулоинтрестициал фиброз ва склероз жараёнининг ривожланиши билан давом этади (20- расмга қаранг).



9-Расм. 90-кунлик. Магиз қавати каналча эпителийларида аксарият галин томчили дистрофияга учраган (1), проксимал каналча бўшлиқлари торайган (2). Бўёқ Г-Э.40x10.

Буйрак тўқимасини морфометрияси.

Буйрак пўстлоқ сохаси, буйрак проксимал ва дистал тубуляр сохасининг морфометрик кўрсаткичлари (1-2-3-жадвал).

1-жадвал

3-кунлик оқ калмуш буйрак таначаси	Қиймат (M ± m)		
Капсуланинг париетал варағининг қалинлиги Шумлянский-Боумен, мкм		±	
	0,375092	0,075533	0,364167
Шумлянский-Бовман капсуласи билан гломерулус майдони, мкм ²	4630,537	720,3992	4495,667
Буйрак таначасидаги сийдик бўшлиғининг майдони, мкм ²	1343,807	295,3525	1304,667
Гломеруляр капилляр ҳалқаларнинг майдони, мкм ²	3323,553	501,2667	3226,75

2-жадвал

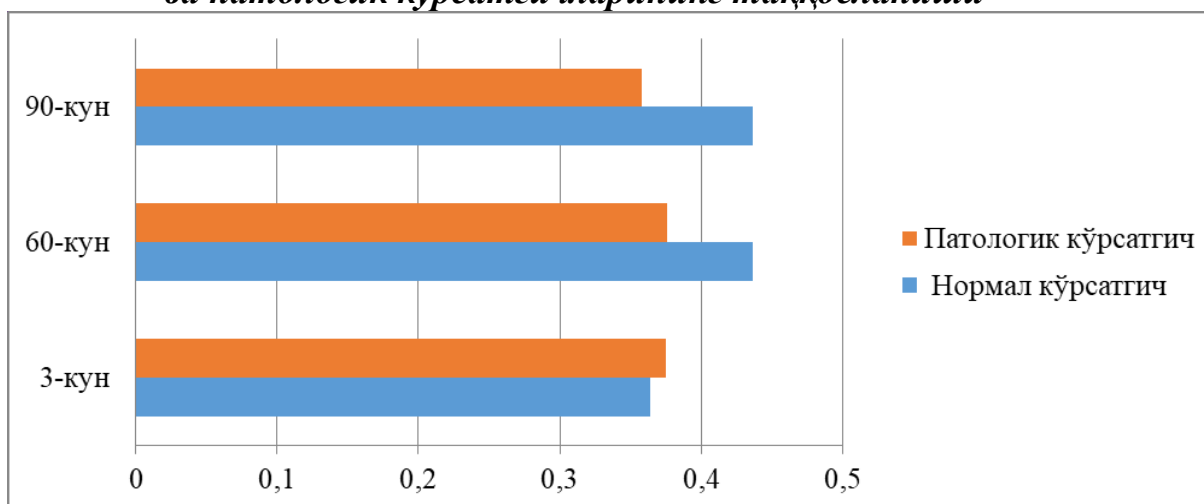
60-кунлик оқ калмуш буйрак таначаси	Қиймат (M ± m)		
Капсуланинг париетал варағининг қалинлиги Шумлянский-Боумен, мкм		±	
	0,37582	0,07568	0,437
Шумлянский-Бовман капсуласи билан гломерулус майдони, мкм ²	4639,528	721,798	5394,8
Буйрак таначасидаги сийдик бўшлиғининг майдони, мкм ²	1346,416	295,926	1565,6
Гломеруляр капилляр ҳалқаларнинг	3330,006	502,24	3872,1

майдони, мкм ²			
---------------------------	--	--	--

3-жадвал

90-кунлик оқ калмуш буйрак таначаси	Қиймат (М ± м)		
Капсуланинг париетал варағининг қалинлиги Шумлянский-Боумен, мкм	0,35834	0,07216	0,437
Шумлянский-Бовман капсуласи билан гломерулус майдони, мкм ²	4423,736	688,226	5394,8
Буйрак таначасидаги сийдик бўшлиғининг майдони, мкм ²	1283,792	282,162	1565,6
Гломеруляр капилляр ҳалқаларнинг майдони, мкм ²	3175,122	478,88	3872,1

Капсуланинг париетал варағининг қалинлигининг 3-10-кунларда нормал ва патологик кўрсаткичларининг таққосланиши



Фойдаланилган адабиётлар

1. Ritz E, Orth SR . Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2009;**341**:1127–1133.
2. Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, et al. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2003;**3**:1458–1466.
3. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;**39**:1569–1576.
4. Gundersen HJ, Osterby R . Glomerular size and structure in diabetes mellitus. II. Late abnormalities. *Diabetologia* 2007;**13**:43–48.
5. Schmitz A, Gundersen HJ, Osterby R . Glomerular morphology by light microscopy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lack of glomerular hypertrophy. *Diabetes* 2008;**37**:38–43.
6. Carpenter L, Cordery D, Biden TJ . Inhibition of protein kinase C delta protects rat INS-1 cells against interleukin-1beta and streptozotocin-induced apoptosis. *Diabetes* 2002;**51**:317–324.