

اختلالات عملی و نسجی کلیه در دیابت

دکتر عباس صفویان *

اختلالات و ضایعات کلیوی از مهمترین عوارض دیابت و از شایعترین علل مرگ دیابتی‌ها، مخصوصاً در سالهای اخیر، بشمار میروند.

پیدایش پروتئین در ادرار (پروتئینوری) و افزایش ازت خون و ازدیاد فشار خون نزد دیابتی‌ها از مدت‌ها پیش شناخته شده است. از ابتدای این قرن، کارهای تحقیقی فراوانی کثرت تظاهرات کلیوی را در ضمن پیشرفت دیابت به ثبوت رسانیده و نشان داده که اکثریت بیماران که دیابت آنها بیش از ده سال سابقه دارد، علائم کلیوی مختلفی را نشان میدهند و ضایعات آناتومیک کلیوی آنان تقریباً ثابت است.

در ۱۹۳۶ دو محقق آمریکائی Wilson و Kimmelstiel برای اولین مرتبه یک ماهیت آناتوموکلینیک مشخصی را در نزد دیابتی‌ها توصیف کردند.

در سالهای اخیر انجام پونکسیون بیوپسی کلیه نزد دیابتی‌ها و مطالعه نسج کلیوی با میکروسکوپ الکترونیک، شناخت دقیق‌تر این ضایعات را ممکن ساخته و زودرس بودن آنها را ثابت کرده است. بر مبنای این مطالعات تشریحی اکنون یک طبقه بندی منطقی ضایعات کلیوی دیابت ممکن شده است: (شکل ۱)

این طبقه بندی شامل سه گروه است که از لحاظ تشریحی و بالینی هر یک مشخصات علیجده دارند که بطور خلاصه آنها را مورد مطالعه قرار خواهیم داد:

۱- ضایعات گلومرولی دیابت که از کثیرالانتشارترین عوارض دژنراتیو دیابت بحساب می‌آیند.

۲- پیلونفریت‌های دیابتی که علت عفونی دارند.

۳- تظاهرات کلیوی که در ضمن اغمای دیابتی مشاهده میشوند و در حقیقت عبارتند از یک نارسائی حاد کلیوی.

* دانشکده پزشکی - دانشگاه ملی ایران.

مجله علمی نظام پزشکی

شماره ۶، صفحه ۵۰۵، ۱۳۴۹

۱	ضایعات گلومرولی دیابتی (عوارض «دژنراتیو»)
۲	پیلونفریت‌های دیابتی (عوارض عفونی)
۳	عوارض کلیوی اغمای اسیدوستوزی (نارسائی کلیوی حاد فونکسیونل)

شکل ۱- تقسیم بندی آناتوموکلینیک ضایعات و عوارض کلیوی دیابت

۱- ضایعات گلومرولی دیابت:

نکات زیر در پیدایش ضایعات گلومرولی شایان توجه است:

الف - زمینه پیدایش ضایعات گلومرولی.

میزان شیوع ضایعات گلومرولی را با دقت نمیتوان تعیین کرد، زیرا آمادهای مختلف باهم قابل مقایسه نیست و مصداقهای تشخیص نیز همیشه یکسان نیستند. ولی بطور خلاصه میتوان گفت که از وقتی انسولین و آنتی بیوتیکها تعداد و مخاطرات عوارض مربوط به اسیدوستوز و عفونت را نزد دیابتی‌ها بطور قابل ملاحظه‌ای کم کرده اند، ضایعات گلومرولی بصورت یکی از معمولیترین و خطرناکترین عوارض دیابت درآمده اند.

آمار Marble در این باره جالب توجه است. باجمع آوری

اما همین علامت بطور منفردهم یک پیش آگهی بدی را مطرح نمیکند و در اکثر موارد علامت اولیه یک عارضه کلیوی است که پیشرفت آن، هر قدر هم کند باشد، بالاخره بتدریج بطرف نارسائی کلیوی و ازدیاد فشار خون خواهد بود.

– نارسائی کلیوی – این عارضه پس از مدت زمانی کم و بیش طولانی پیش آمد میکند و با پروتئینوری توأم میشود. پیشرفت آن غالباً کند است و اجازه ادامه زندگی چندین ساله را میدهد. معذالک روزی بسرعت شدیدتر و خطرناکتر میشود و بطور غیر قابل بازگشتی بسوی مرگ پیشروی میکند.

نارسائی کلیوی در ضایعات گلو مریولی دیابت از نظر نشانه شناسی خصوصیتی ندارد و مثل دیگر نارسائی های کلیوی عام (Globale) اختلالات زیر را شامل میشود:

– سندرم احتباس ازت در خون: با افزایش اوره خون، ازدیاد ازت کلی غیر پروتئینی خون (N.P.N)، ازدیاد مقدار کراتینین، ازدیاد مقدار اسید اوریک و سایر عناصر ازت باقی مانده (Azote Résiduel)

– اختلالات آب و الکترولیت ها (Hydro-electrolytiques) شامل:
– اختلالات تعادل اسید – باز.
– اختلالات تعادل اسموزی.

– اختلالات بعضی الکترولیت های مخصوص مثل پتاسیم و کلسیم.
– سنجش عمل کلیه (Exploration Fonctionnelle) بوسیله روش کلرانس ها، تنزل کم و بیش عمیق کلرانس اوره و کراتینین را نشان میدهد. اندازه گیری جداگانه کلرانس های گلو مریولی و تو بولی نشان داده است که اختلالات عملی ضایعه گلو مریولی دیابت شامل مراحل زیر است:

– مرحله ابتدائی – در آن تنها کلرانس هیپوسولفیت دوسدیم تقلیل یافته است که معرف تقلیل پالایش گلو مریولی است.
– مرحله بعدی که در آن کلرانس P.A.H. هم پائین می آید که معرف تقلیل ترشح تو بولی و یا Flux Plasmatic reanl است. تقلیل این کلرانس همیشه کمتر از تقلیل کلرانس هیپوسولفیت است. بطوریکه نسبت بین کلرانس گلو مریولی و کلرانس تو بولی (Filtration-Fraction)، همیشه تنزل میکند.

این تقلیل انتخابی یا ترجیحی پالایش گلو مریولی باعث تعجب نیست، و قتی که به ضایعات نسجی گلو مریولی دیابت که قبل از هر چیز عبارت از یک هیالینوز گلو مریولی است، توجه شود.

– ازدیاد فشار خون – ازدیاد فشار خون بسیار فراوان دیده میشود. در بیش از ۶۰٪ موارد وجود دارد و این افزایش فشار، هم فشار سیستولیک و هم فشار دیاستولیک را شامل میشود. درجه شدت آن

۶۰۰ شرح حال از دیابتیهائی که بین ۱۸۹۸ و ۱۹۵۳ فوت کرده اند، این محقق نشان داده است که تا سال ۱۹۲۲ (سال کشف انسولین) هیچیک از آنها بعلت نارسائی کلیوی فوت نشده اند، در صورتیکه بین سالهای ۱۹۵۰ و ۱۹۵۳، علت مرگ ۶۳ درصد از بیماران بعلت ضایعات کلیوی بوده است.

سن بیمار در پیدایش ضایعات گلو مریولی نقش مهمی دارد. ضایعات گلو مریولی مخصوصاً نزد اشخاصی فراوان است که دیابت آنها از دوران بچگی یا نوجوانی شروع شده است.

قدمت دیابت یعنی مدت زمانی که از شروع دیابت میگذرد معمولاً بعنوان یک عامل مهم در پیدایش ضایعات گلو مریولی تلقی میشود. ضایعه گلو مریولی غالباً حدود ۱۰ تا ۱۵ سال بعد از شروع دیابت ظاهر میگردد. معذالک چنین بنظر میرسد که ضایعات نسجی خیلی زودتر تشکیل میشوند.

بیوپسی کلیه نزد دیابتیهائی که فاقد هر گونه علامت بالینی یا بیولوژیک کلیوی هستند نشان داده است که ضایعات گلو مریولی غیر قابل تردید نزد تعدادی از آنها که کمتر از ۲۰ سال سن دارند وجود دارد که گاهی دیابت آنها فقط از چند ماه پیش شروع شده است. حتی ضایعات مشابه در اشخاصی که فقط مبتلا به یک حالت پارا دیابتیک بوده اند مشهود شده است.

ب – تظاهرات بالینی و اختلالات بیولوژیک

تظاهرات بالینی ضایعات گلو مریولی دیابت هیچ گونه خصوصیات بارز نشانه شناسی (سمیولوژیک) ندارد و عملاً مشابه اختلالات کلیوی گلو مریولی و نفروتی های مزمن هستند.

گاهی اوقات تشخیص بالینی ضایعات گلو مریولی دیابت نزد مرضی مطرح میشود که دارای مشخصات کامل بالینی ضایعه گلو مریولی مزمن از قبیل وجود سندرم های مختلف با درجات مختلف پروتئینوری، خیز، افزایش فشار خون و نارسائی کلیوی است. این مشخصات شایع ترین علاماتی هستند که در بخش های بیماریهائی کلیه به آن بر میخوریم، اما چون عادت بر این است که در مراکز دیابت شناسی مرتباً ادرار بیماران دیابتی مورد آزمایش قرار گیرد و میزان پروتئینوری سنجیده شود، تشخیص بالینی عوارض گلو مریولی بیماران مذکور در مراحل زودتر صورت میگیرد.

– پروتئینوری – در اغلب موارد اولین اختلال، پروتئینوری است. ممکن است پروتئین در ادرار بمقدار فراوان دیده شود یا بمقدار کمی موجود باشد. حتی میزان کمتر از یک گرم آلبومین در ادرار ۲۴ ساعته هم باید جدی و بعنوان یک نمودار ضایعات کلیوی تلقی شود و جستجوی سایر علائم کلیوی را بدنبال بیاورد. گاهی پیدایش پروتئین در ادرار تنها علامت اختلال کلیوی است،

ب - اختلالات نسجی - ضایعات بافت شناسی:

تا سال ۱۹۳۶ تنها ضایعه کلیوی که همبستگی آن با دیابت شناخته شده بود و بعنوان يك ضایعه ویژه (Specifique) تلقی میشد، عبارت بود از ضایعه Ehrlich - Armanni یا وجود واکوئل‌های کوچک حاوی گلیکوژن در اپی تلیوم لوله‌ای هنله (Anse de Henle). در حقیقت اولین قدم در شناخت دقیق ضایعات کلیوی دیابت در ۱۹۳۶ بوسیله Wilson و Kimmelstiel برداشته شد که با ارائه ۸ مریض وجود ندولهای هیالین را در گلوومرلها نشان دادند و نام این ضایعات را گلوومرولواسکلروز انتر کاپیلر گذاشتند.

کارهای تحقیقی که بعداً انجام شد، ملاحظات محققین آمریکائی را کاملاً تأیید و توصیف ضایعات گلوومرلی کلیه دیابتی را دقیقتر و کاملتر کرد. بدین ترتیب بود که Bell نشان داد که در کنسار ضایعات (دژنرسانس هیالین) ندولی (Nodulaire) شکل که Kimmelstiel, Wilson توصیف کرده بودند ضایعات منتشره‌ای (Diffuses) وجود دارد که کثرت موارد آنها از ضایعات ندولی بیشتر است. بطوریکه اکنون رویه بر این است که ضایعات گلوومرولی اختصاصی دیابت را تحت نام گلوومرولواسکلروز دیابتی توصیف میکنند و این گلوومرولواسکلروز میتواند يك شکل منتشر و یا يك شکل ندولی بخود بگیرد.

در حقیقت در ادبیات طبی در این باره یک نوع آشفتگی ایجاد شده است، بطوریکه نام ضایعات کیملاستیل ویلسون اکثراً بهر دو نوع ضایعه اطلاق میشود و حال آنکه در واقع باید این نام منحصر بتوصیف شکل ندولی باشد.

در سالهای اخیر انجام وسیع پونکسیون بیوپسی کلیوی واستفاده از میکروسکوپ الکترونیک کمک زیادی به شناخت این ضایعات گلوومرولی دیابتی کرده است و کثرت فوق‌العاده این آسیب‌ها را نزد دیابتی‌ها، حتی در مراحل اولیه دیابت، نشان داده و اجازه داده است که جایگزینی صحیح این ضایعات در گلوومرول با دقت بیشتری تعیین شود و تصحیحی در مورد عقیده Wilson, Kimmelstiel درباره موقعیت انتر کاپیلر ضایعه گلوومرولی بعمل آید. در این بحث ابتدا ضایعات معروف گلوومرولواسکلروز را که مهمترین ضایعات گلوومرولوپاتی‌های دیابتی است مطالعه میکنیم، سپس بطور اجمال، دیگر ضایعات گلوومرولی و ضایعات قسمتهای دیگر کلیه را که گاهی با گلوومرولواسکلروز همراه هستند، از نظر میگذرانیم: (شکل ۲).

۱ - گلوومرولواسکلروز دیابتی

ضایعات منتشره Lesions diffuses - فراوانترین و زودرس‌ترین ضایعات گلوومرولواسکلروز دیابتی است. این ضایعات عبارتند از ضخیم شدن جدار رگهای مؤئینه

متفاوت است. در بین ضایعات عروقی مختلفی که این افزایش فشارخون بوجود می‌آورد، اغلب مصنفین روی ضایعات رتین اصرار زیاد کرده‌اند، ولی در حقیقت تشخیص این ضایعات از ضایعات رتین ناشی از دیابت، کار مشکلی است.

سندرم نفروتیک - بعضی‌ها بخلط سندرم نفروتیک دیابتی را سندرم Kimmelstiel - Wilson مینامند. ولی در حقیقت این سندرم نفروتیک یک نوع از تظاهرات ضایعات گلوومرولی دیابت است، همچنانکه در نفروپاتی‌های گلوومرولی دیگر هم تظاهر میکند.

این سندرم نفروتیک هیچگونه خصوصیت نشانه شناسی ندارد و مثل دیگر سندرمهای نفروتیک شامل خیز، پیدایش پروتئین فراوان در ادرار، هماتوری میکروسکوپی خفیف، افزایش چربی و کسترل خون، هیپوپروتئیدمی، هیپوسرمیمی، هیپوگاماگلوبولینمی و ازدیاد «آلفادو» و «بتا» گلوبلین است.

مطالعات ایمنوالکتروفورز (Immuno - electrophorese) پروتئین پلاسماهیچگونه ناهنجاری مخصوص برای این نوع سندرم نفروتیک نشان نداده است.

خصوصیات این سندرم نفروتیک یکی از نظر شرایط پیدایش و دیگری از نظر علائمی است که با آن همراه میباشد.

از نظر پیدایش، عامل اصلی قدمت دیابت است: زودتر از ۱۰ تا ۱۵ سال پس از شروع دیابت‌های اطفال و نوجوانان دیده میشود. غالباً عقیده بر این است که در نزد زنان شایعتر است.

از نظر علائم همراه کننده: خصوصیت این سندرم نفروتیک در اکثر موارد توأم بودن آن با فشارخون، سندرم نارسائی کلیه و ضایعه شدید رتین است.

در عارضه رتین، به اهمیت میکروآنورسم‌ها اصرار زیاد شده است. همچنین بعضی‌ها روی کثرت موارد نوروپاتی محیطی در این سیمای بالینی (تابلو کلینیک) تأکید کرده‌اند.

پیشروی - پیش آگهی ضایعه گلوومرولی دیابت بسیار بد و معالجه علامتی سندرم نفروتیک و نارسائی کلیوی آن مشکل است. بعلاوه نفروپاتی خود معالجه دیابت را مشکلتر میکند، احتیاج به انسولین کم و عوارض کاهش قند خون زیاد میشود. برعکس عوارض اسیدوز - ستوز نزد این بیماران نادر است. پیشرفت نفروپاتی بتدریج بطرف وخامت و نارسائی کلیوی میباشد. معذالك این پیشروی ممکن است کند باشد و چندین سال طول بکشد. گاهی اوقات بتدریج که سندرم نارسائی کلیوی شدیدتر میشود، خیز و علائم سندرم نفروتیک کاهش مییابد. مرگ غالباً بعلت نارسائی کلیوی فرا میرسد. گاهی هم پیش آمد مرگ بعلت يك عارضه عروقی است.

میرانند و بدین ترتیب لوله درونی مویرگ تنگ میشود و میتواند کاملاً مسدود گردد. تقریباً هیچوقت پرسلولی آندوتلیال وجود ندارد. سلولهای اپی تلیال ناهنجاری زیادی نشان نمیدهند. در یک مرحله پیشرفته، غالباً چسبندگی (fusion) پاهای Podocyte ها دیده میشود که تفاوتی با آنچه بطور کلی در پروتئین اوریهای شدید ملاحظه میشود، ندارد.

کپسول بومن هم همیشه یک ضخیم شدگی نشان میدهد که خواص هیستوشیمیک آن مثل ضخیم شدگی مامبران بازال است.

– ضایعات ندولی – (Lesions nodulaires) (شکل ۳ و ۲)

ضایعات ندولی عملاً نادرتر از ضایعات منتشره و دیررس تر از آنها هستند و وقتی که دیده شوند همیشه با ضایعات منتشره همراه میباشند. این ضایعات بصورت ندولهای مدوری جلوه گر میشوند که در پیرامون گلومرول قرار گرفته اند. خم موی رگ که یک ندول را احاطه میکند، اگر ندول کوچک باشد لوله آن اتساع پیدا کرده و اگر ندول بزرگ باشد لوله خم مویرگ غالباً مسدود شده است.



شکل ۳ – گلومرولواسکلروز دیابتی – شکل ندولی

ندولهای هیالینی درشت با موقعیت مرکز لو بولی دیده میشوند

– این ندولها ساختمان مطابق (Lamellaire) دارند، مرکز آنها هیالینی و معمولاً فاقد باقیماندههای هسته ای است، حال آنکه یک یا دوردیف هسته معمولاً در پیرامون آنها دیده میشود. – تعداد ندولها بسیار متغیر است، گاهی تعداد معدودی از گلومرولها دارای ندول هستند و گاهی اکثریت آنها. همچنین تعداد ندولها در هر گلومرول متغیر است. این ندولها مثل ماده هیالینی منتشر شدیداً اسیدوفیل و پاس مثبت هستند (شکل ۴)

گلومرولی که غالباً توسط میکروسکپ اپتیک دیدنی است، این ضخیم شدگی (Epaississement) نامنظم است و در یک گلومرول از یک خم مویرگی (Anse capillaire) تا خم دیگر و حتی از یک نقطه تا نقطه دیگر همان Anse Capillaire متفاوت است. این ضخیم شدگی غالباً در نزدیکی قطب عروقی گلومرول برتری دارد. بیشتر اوقات این ضایعات عموم گلومرولهای مختلف را در بر میگیرند، ولی بنظر میرسد که در مراحل اولیه، این ضخیم شدگی جدار در عین حال که در گلومرول ناحیه ای (Segmeotaire) دارد، در مجموع کلیه هم صورت کانونی (Focal) بخود میگیرد. (شکل ۵ و ۲)

– مطالعات هیستوشیمیک نشان میدهند که ماده هیالینی مسئول این ضخیم شدگی بشدت اسیدوفیل و P.A.S مثبت است و این موضوع ما را بفرمی اندازه که این ماده غنی از موکوپولی ساکاریدها است. – مطالعات میکروسکوپی الکترونیک – نشان میدهند که ضخامت جدار رگهای موئینه قبل از هر چیز مربوط میشود به ضخیم شدگی خود مامبران بازال. این ضخیم شدگی گاهی بسیار قابل توجه است بطوریکه ضخامت مامبران بازال تا ده برابر اندازه طبیعی اش میرسد، در بعضی نواحی، مامبران بازال ضخیم شده چین خوردگیهای پیدا میکنند که ممکن است به بهم چسبیدگی بعضی از قسمتهای آن منجر شود.



شکل ۲ – ضایعات گلومرولی دیابتی: در گلومرول بالا و راست: ضایعات ندولی. در پایین و مرکز: ضایعات منتشر.

در پایین و راست هیالینوز منتشر جدار یک سرخرگ کوچک

روی طرف آندوتلیال مامبران بازال رویش جوانه های نامنظم (Bourgeonnements) دیده میشود و این جوانه ها با مقداری از رسوبهای هیالینی (Depots Hyalins) به یک دیگر متصل هستند که این رسوبها دارای همان ساختمان و همان خواص هیستوشیمیک مامبران بازال می باشند. این رسوبها سلولهای آندوتلیال را بعقب

از مطالعه مطالعات محققین مختلف برمیآید این است که تفاوت مهمی بین ضایعات ندولی و ضایعات منتشره نیست و بیشتر مصنفین طرفدار وحدت (Unicité) دو نوع ضایعه گلومرولواسکلروزه هستند، ضایعات ندولی از پیشرفت ضایعات منتشر پیدا میشوند و ندول هیالینی شکل موضعی و خیلی پیشرفت کرده‌ای از رسوبهای (depots) هیالینی را که در قسمت قبل دیدیم تشکیل میدهد و بدین دلایل بعضیها از عقیده Kimmelstiel و Wilson که این ندولها را انتر کاپیلر نامیده‌اند انتقاد کرده و معتقدند که این ندولها هم مثل ضایعات منتشر در خود جدار مویرگ قرار دارند و داخل کاپیلری (Intracapillaires) هستند (شکل ۴)

این بود دو نوع ضایعه بافت شناسی گلومرولی - اکنون به بینیم ویژگی (Spécificité) این ضایعات گلومرولواسکلروز چیست؟ - در این باره عقاید کنونی هماهنگ است، هیچکس اختصاصی بودن ضایعات منتشر را، به دیابت، قبول ندارد، این ضایعات میتوانند در بیماریهای جز دیابت هم دیده شوند ولی برعکس آسیبهای نوع ندولی ویژه دیابت هستند و در مواردی غیر از این بیماری دیده نمیشوند. باید اضافه کرد که در دیابتها ثانویه، ضایعات گلومرولواسکلروز بطوری نادر هستند که برای اکثریت مصنفین وجود آنها مورد شک است و همچنین در همو کروماتوز این ضایعات دیده نمیشود.

۲- ضایعات دیگر

سایر ضایعات کلیوی دیابت اهمیت کمتری دارند .

- ضایعات اکسوداتیو عبارتند از رسوب ماده فیبرینوئید که بصورت هلال در اطراف خم موی رگ قرار میگیرند . این ضایعات از سایر ضایعات گلومرولی دیابت نادرترند و هیچگونه خصوصیتی ندارند. دیررس هستند و بیشتر به همراه ضایعات گلومرولواسکلروز پیشرفته منتشر شوند ولی، روی برداشت‌های اتوپسی دیده میشوند. - ضایعات سرخ رگهای کوچک، اهمیت بیشتری دارند. ضایعات آرتروواسکلروز تقریباً همیشه با ضایعات گلومرولواسکلروز همراه میباشد. این ضایعات نه تنها سرخ رگهای کوچک آفران (Afferentes) را در بر میگیرند ، بلکه البته با درجه کمتری سرخ رگهای کوچک آفران (Efferentes) را هم مبتلا میکنند. جدار سرخ رگهای کوچک بوسیله يك هیالینوز ضخیم شده و لوله درونی را تنگ کرده است. (شکل ۲)

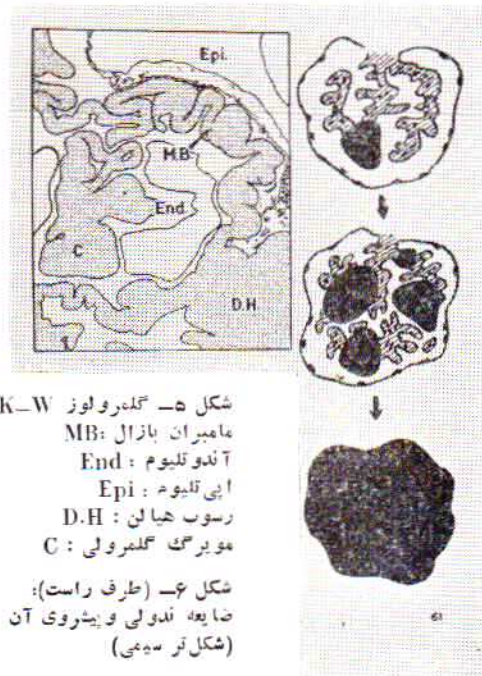
رسوبهای هیالن بلافاصله در خارج غشاء الاستیک درونی قرار میگیرند . این هیالینوز سرخ رگی ویژه دیابت نمیشود ولی در این بیماری باشدت بیشتری دیده میشود تا در نفروپاتیهای دیگر.

ضایعات توبولی، غالباً با گلومرولواسکلروز همراه هستند. مامبران بازال لوله‌های پیچ و واپیچ (contournés) غالباً بوسیله يك



شکل ۴- ضایعات گلومرولی دیابتی با میکروسکوپ الکترونیك : تراکم ماده هیالینی در فضای انتر کاپیلر شبیه ماده‌ای که مامبران بازال مویرگیهای گلومرولی را میسازد

وقتیکه چندین ندول در يك گلومرول وجود دارد میتوانند بهم ادغام شوند و جای گلومرول بوسیله يك توده هیالینی بزرگی که اطراف آن از باقیمانده فلوکولوس آتریک احاطه شده اشغال میشود. (شکل ۶) این توده هیالینی تغییر ماهیت هیستوشیمیک پیدا میکند، بطوریکه خاصیت اسیدوفیل خود را از دست میدهد و بازوفیل میشود و پاس را بزحمت بخود میگیرد .



شکل ۵- گلومرولوز K-W
MB: مامبران بازال
End: آندوتلیوم
Epi: اپی تلیوم
D.H: رسوب هیالن
C: مویرگ گلومرولی

شکل ۶- (طرف راست): ضایعه ندولی ویشروی آن (شکل تر سیمی)

- مطالعه ضایعات ندولی با میکروسکوپ الکترونی بعلت اندازه بزرگ ندولها، مشکل تر از مطالعه ضایعات منتشره است، آنچه که

برحسب فرضیه دیگر، ماده هیالین بوسیله دپولی مریزاسیون ماده اصلی غشاء پایه (Membrane basale) در محل ساخته میشود. این دپولی مریزاسیون تحت تأثیر عواملی است که هنوز شناخته نشده اند.

کارهای تحقیقی جدید تمایل به این دارند که این تغییر شکل موضعی (Transformation in-situ) را مربوط بیک فعل و انفعال ایمونولوژیک بدانند که انسولین در آن نقشی برعهده دارد. Berns و همکاران با استفاده از روش ایمونوفلورسانس نشان داده اند که ندولهای گلو مروسکلروز دیابتی، هم انسولین را جذب میکنند و هم سرمهای آنتی انسولین را.

همچنین مصنفین دیگری نشان داده اند که حضور باز دارنده (Inhibiteur) های سرمی انسولین نزد دیابتی هائیکه مبتلا به نفروپاتی هستند بیشتر دیده میشود تا نزد آنهایی که نفروپاتی ندارند.

این فرضیه البته بسیار جالب است ولی باید پرسید پس نفروپاتی دیابتی هائی را که هرگز انسولین دریافت نکرده اند چگونه تفسیر کنیم؟

دوم - سؤال دوم اینست که آیا ضایعات کلیوی تابع اختلال تنظیم قند (Glyco-regulation) هستند یا از آن مستقل میباشد. ارتباط پیدایش ضایعات کلیوی با اختلالات تنظیم قند تا مدت ها مورد قبول همه بود. از نظر بالینی بنظر میرسد که عوارض کلیوی بیشتر در دیابت های شدید قدیمی و بد متعادل شده دیده میشوند. از نظر تجربی هم توانسته بودند با ایجاد تغییرات شدید و طولانی قند خون، نزد موش ضایعات کلیوی نزدیک به گلو مروسکلروز دیابتی بوجود آورند.

ولی دلایل مهمی علیه این فرضیه موجود است: وجود ضایعات کلیوی از همان ابتدای پیدایش دیابت و حتی نزد بیماران پارادیا بئیک، وجود این ضایعات در دیابت های خفیف و متعادل شده، نادر بودن نفروپاتی در همو کروماتوز و دیابت های ثانوی.

بنابراین میتوان تصور کرد که اختلال تنظیم قند و نفروپاتی، دو نتیجه مستقل از هم، از یک ناهنجاری متابولیک اساسی هستند.

ج - معالجه -

- ۱- چون پاتوژنی مسلمی بر این نفروپاتی شناخته نیست هیچ معالجه پیشگیر حتمنی برای این عارضه دیابت وجود ندارد.
- ۲- پیدایش پروتئین اوری تنها، هیچ معالجه ای لازم ندارد.
- ۳- رژیم بدون نمک فقط در صورت وجود خنثی یا هیپر تانسینون لازم است.

ماده هیالین ضخیم شده است. همچنین غالباً، کم و بیش واضح، آتروفی اپی تلیوم توبولی وجود دارد. آسیب های اکسوداتیو شبیه به آسیب های گلمرولی گاهی در اطراف لوله ها دیده میشود.

- ضایعات بینابینی (Interstitielles) خفیف هستند، فقط یک فیبروز بینابینی بوسیله بعضی محققین مشاهده شده است، ولی وجود آسیب های پیلونفریت به همراه آسیب های گلو مروسکلروز مورد شک است و اکثریت مصنفین آنرا رد میکنند.

ت - ارتباط آناتومو کلینیکی - Correlations Anatomocliniques

مسأله مهمی که مطرح است اینست که آیا ارتباطی بین منظره های کلینیکی مختلف این نفروپاتی با نوع ضایعات تشریحی کلیه ها وجود دارد یا نه؟

Wilson و Kimmelstiel در مشاهدات اولیه خود ملاحظه کرده بودند که دیابتی های حامل گلو مروسکلروز ندولی، فشار خون شدید، پروتئین اوری زیاد، خیزهایی از نوع نفروتیک و نارسائی کلیوی دارند. درد نباله این توصیف تا مدتها تمایل بر این بود که ارتباطی بین آسیب های گلو مروسکلروز ندولی و وجود مدرم نفروتیک موجود است. ولی امروزه عکس این موضوع ثابت شده است و حتی خود Kimmelstiel هم اخیراً خلاف عقیده اولیه خود را قبول کرده است.

اگر ارتباط آناتومو کلینیکی موجود باشد بین شدت و وسعت ضایعات گلو مروسکلروز منتشر و ضایعات سرخ رگ های کوچک از یک طرف و درجه نارسائی کلیوی و زیادی فشار خون، از طرف دیگر است.

ث - بیماری زائی (Pathogenie)

در مورد پاتوژنی گلو مروسکلروپاتی های دیابتی فرضیه های بسیاری ارائه شده است، ولی هیچیک مورد تأیید همگان نیست و دو سؤال اصلی پیش می آید:

اول: - آیا ضایعات بافت شناسی گلمرولی نتیجه یک تغییر شکل موضعی (Transformation in situ) ماده اصلی (Substance fondamentale) هست یا اینکه بعلمت رسوب موادی که در پلاسمای خون جریان دارند، در جدار موی رگ ها، بوجود آمده اند؟ این مسأله هنوز حل نشده است. فرضیه رسوب یک ماده موجود در پلاسما از اینجا سرچشمه گرفته است که ساختمان هیستوشیمیک ضایعات گلو مروسکلروز شامل مخلوطی است از لیپوپروتئین ها و مو کوپولی ساکاریدها و موادی که حاوی آهن و پورفیرین است، وانگهی بعضی مطالعات، ازدیاد بتالیپوپروتئین ها و مو کوپولی ساکاریدها را در پلاسمای دیابتی ها نشان داده است.

مرتب و منظم ادرار، پیوری و باکتری میزی (Bacteriurie) را نشان میدهد. گاهی هم با تب و علائم فونکسیونل ادراری همراه است. ژرم‌های مسئول مختلف‌اند - کلی باسیل از دیگران فراوانتر دیده میشود.

عقونتهای ادراری با مبدأ Levures هم نزدیابتهای نسبتاً فراوان است. بسیاری از اوقات عقونتهای ادراری بوسیله کاتر ترسیم‌شده و مانورهای آندوسکوپي برآه می‌افتند، چنین اعمالی باید بخصوص نزدیابتهای با احتیاط زیاد و فقط در صورت لزوم واقعی انجام گیرند.

ب - پیلونفریت‌های واقعی: تعیین کثرت وقوع حقیقی پیلو-نفریت دیابتی کار مشکلی است چونکه در بعضی آمارها تشخیص پیلونفریت فقط مبتنی بر علائم کلینیک است و یا وجود ژرم در ادرار را به‌عنای پیلونفریت تلقی میکنند و این کافی نیست.

نتایج مطالعات تشریحی هم برحسب اینکه با اتوپسی یا بیوپسی انجام گرفته باشد متفاوت است. مطالعات اتوپسی نشان میدهد که پیلونفریت تقریباً ۲۰٪ از دیابتی‌ها وجود دارد. برعکس پونکسیون بیوپسی کلیه نزدیابتهای درموارد نادری به تشخیص پیلونفریت منتهی میشود و حال آنکه این تشخیص، در خیلی موارد، از نظر بالینی بسیار محتمل است. این امر بدلیل خاصیت فوکال ضایعات پیلونفریت است.

از نظر بالینی: پیلونفریت‌های دیابتی هیچ خصوصیتی نسبت به سایرین ندارند. گاهی حملات (کریزهای) واضح پیلونفریت حاد همراه با دردهای کمری، تب و سندرم عفونت ادراری وجود دارد. گاهی پیلونفریت مزمن بی‌سروصدا و بتدریج تشکیل میشود. عفونت ادراری طولانی بامشی تدریجی به نارسائی تدریجی کلیوی پیش میرود. در هر دو صورت پیشروی در مدت کم و بیش طولانی بطرف نارسائی کلیوی سیر میکند و غالباً یک هیپر و کلرومی در تابلوی این نارسائی کلیه وجود دارد. پیدایش از دیاد فشار شریانی بسیار فراوان است ولی حتمی نیست.

پ - Necrose papillaire: یک عارضه پیش رونده (Evolutif) کثیرالانتشار و خطیر پیلونفریت دیابتی است.

- از نظر تشریحی: این عارضه عبارت است از یک نکروز ایسکمیک در پایی‌های کلیوی در ماوراء خط برخورد پوسته و مغز کلیه (Cortico-medullaire) (شکل ۷). معمولاً پایی‌های متعددی در یک کلیه یا اغلب در دو کلیه مبتلا هستند. در ناحیه نکروز، سلولهای توبولی دچار تمام آثار ضایعه نکروتیک هستند ولی هیچگونه سلول التهابی وجود ندارد. برعکس در چندین سال یک عکس العمل التهابی (Inflammatoire) با (Infiltration) سلولی وجود دارد و بعد بتدریج عکس العمل فیبروز پدید آید. (شکل ۸)

۴- درمان هیپرتانسیون با داروهای معمولی ضد فشار خون انجام میشود.

۵- معالجه سندرم نفروتیک دیابتی‌ها بسیار مشکل و نومیدکننده است. کورتیکوتراپی قاعداً مجاز نیست. مدرهای سولفامیدی بوسیله بعضی‌ها با نتیجه خوبی تجویز شده، اما باید در این باره محتاط بود. اسپیرولاکتون نتایج بهتری میدهد.

۶- پیدایش یک نارسائی کلیه نزدیابتهای، مسائل درمانی و رژیم مشکلی را مطرح میکند. باید از یکطرف مقدار گلوکوسیدها و لیپیدها را در رژیم غذایی تقلیل داد و از طرف دیگر مقدار پروتیدها را.

در عمل مقدار لیپیدها را باید بسیار محدود کرد. جیره پروتیدی مربوط خواهد بود به ارزش عملی کلیه ولی اصولاً نباید از ۳۰ گرم در ۲۴ ساعت کمتر باشد. بنابراین برای تأمین مقدار کالری کافی اجباراً باید مقدار گلوکوسیدها را خیلی تقلیل داد. انسولین درمانی برحسب جیره گلوکوسیدی، مقرر خواهد شد.

ولی باید دانست که دیابت، همراه با نارسائی کلیوی، بسیار ناثابت و برقرار کردن تعادل آن، مشکل است. هیپوگلیسمی با آسانی پیش می‌آید. بطوریکه میدانیم پیش‌آمد نارسائی کلیوی غالباً میزان احتیاج به انسولین را کم میکند.

بهر حال چون نزد چنین بیمارانی، هیپوگلیسمی مخاطرات زیادی را بهمراه دارد عاقلانه تر اینست که یک درجه مختصر هیپوگلیسمی تحمل شود تا آنکه بخواهیم بهر قیمتی یک تعادل دقیق بدست آوریم. علاوه بر مسائل پر هیز و رژیم، نارسائی پیشرفته کلیه نزدیابتهای، مثل سایر نارسائی‌های کلیوی، متأسفانه بجز تعادل هیدرو-الکترولیتیک (تأحد ممکن) معالجه دیگری ندارد.

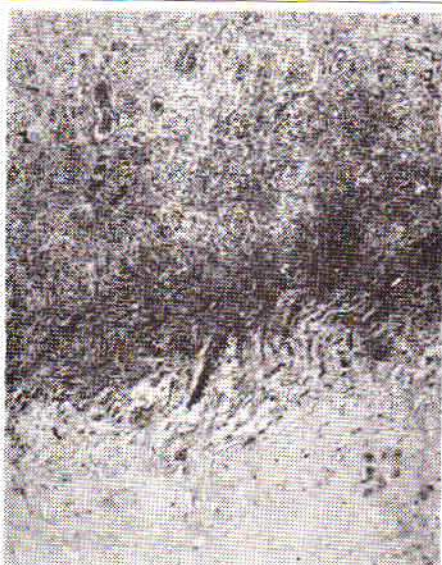
روایی یا ناروایی روشهای Epuzation Extrarénal بصورت برنامه‌های مستمر، که در دیگر نارسائیهای مزمن کلیه مطرح میشود، مورد بحث است، ولی در اینجا زمینه دیابتی و آسیب‌پذیری مخصوص این بیماران و بخصوص همه جاگیری ضایعات دژنراتیو، امکانات استفاده از این روش‌ها را بسیار محدود میکند.

۲- پیلونفریت‌های دیابتی

این عوارض کلیوی نادرتر از ضایعات گلوومرولی هستند و برخلاف آنها غیر قابل اجتناب نیستند. مبدأ آنها عفونی است و در سه قسمت میتوان آنها را خلاصه کرد:

الف - عفونت‌های ادراری ساده: این عوارض نزدیابتهای بسیار فراوان است. مخصوصاً نزد زنان زیاد مشاهده میشود. پیش‌آمد عفونت ادراری ظاهراً با قدمت دیابت رابطه‌ای ندارد، ولی با سن بیمار ارتباط دارد و پس از سن ۵۰ فراوانتر است.

بیشتر اوقات عفونت ادراری مخفی و بی‌سروصداست و فقط امتحان



شکل ۸- نکروز پاپیلر: وضع میکروسکوپی: در طرف چپ ناحیه نکروز - در وسط ناحیه التهابی - در طرف راست پارانشیم عباتی (مدولر) با ضایعات مختصر

- در بیماری زائی (Pathogenic) نکروز پاپیلر، نقش اساسی با فعل و انفعالات عروقی است. نزد شخص سالم هم، واسکولاریزاسیون پاپیل‌های کلیوی و پیرامیدها ضعیف است. نزد دیابتی ضایعات عروقی باعث کم خونی ناگهانی میشود که دوعامل تسهیل کننده نکروز یعنی عفونت ادرار از یکطرف و اختلالات متابولیک مدولر با پر باری مواد گلیکوپروتیدیک Glyco protidiques و استاتوز (Steatose) از طرف دیگر بر آن اضافه میشود.

ب- یک عارضه عفونی ادراری ندارد نزد دیابتی‌ها: عبارت

است از: Pneumaturie primaire

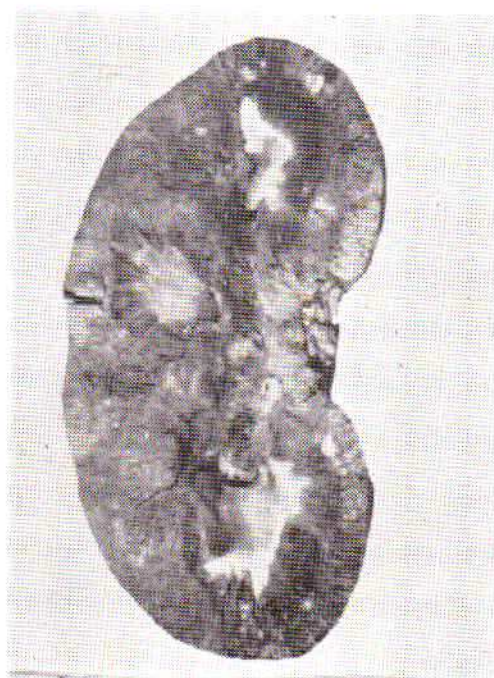
این عارضه مخصوصاً نزد دیابتی‌هایی دیده میشود که عفونت ادراری مزمن دارند بخصوص اگر یک عامل احتباس ادرار با آن همراه باشد.

پنوماتوری بصورت خروج گاز در آخر ادرار ریزی تظاهر میکند.



شکل ۹- تصاویر رادیولوژیک نکروز پاپیلر (U.P.R) در این شکل ضایعات نکروز در همه پاپی‌ها ولی در مراحل مختلف پیشروی دیده میشود

بعد از سقوط پاپی، حفره هرمی (pyramidal) که بجای میماند بتدریج از یک اپی تلیوم نازک پوشیده میشود، گاهی Thrombose های سرخ رگهای کوچک و بارگهای موئینه در نواحی نزدیک به نکروز مشاهده میشود.



شکل ۷- نکروز پاپیلر: ضایعات ماکروسکوپی

بهمراه ضایعات نکروتیک، غالب اوقات آسیب‌های پیلونفریت و نفریت بینابینی و ضایعات عروق مشاهده میشود.

- از نظر بالینی، منظره متنوع و تشخیص مشکل است.

بیشتر اوقات نکروز پاپیلر بصورت یک عارضه حاد نهایی پیلو-نفریت‌های شدید همراه با پوسه اولیگوآنوری تظاهر میکند و نکروز پاپیلر، یک کشف اتو پسی است.

ولی گاهی اوقات نکروز پاپیلر بصورت حملات مکرر پیلونفریت حاد همراه با تب شدید، دردهای کمری، چرک در ادرار، افزایش ناگهانی اوره خون و گاهی هموکولتور مثبت تظاهر میکند که در ضمن آنها وجود کولیک نفرتیک و یا هماتوری باید جلب توجه کند و مارا به جستجوی قطعات پاپی (Papille) در ادرار بیمار وادار سازد.

رادیولوژی مخصوصاً اوروگرافی داخل وریدی همراه با توموگرافی یا پیلوگرافی رتروگرا (که خالی از خطر نیست) گاهی کمک شایانی به تشخیص میکند. (شکل ۹)

مشخص‌ترین تصاویر، تصاویری هستند بصورت قوس (Arcade) یا حلقه بدور پاپی نکروزه (Forme Papillaire) و یا تصاویری بصورت لکه‌های مدور در وسط ناحیه مدولر که با پایه خود به انتهای کالیس متصل میشوند (Forme Medullaire).

باقی نمی‌ماند.

در موارد نادری با وجود پیشرفت مطلوب اسیدوستوز، نارسایی کلیه عقب‌نشینی نمی‌کند. اولیگوآنوری مستقر می‌شود و منظره يك نفروپاتی Tubulo - interstitielle حاد ظاهر می‌شود. اگر باتوسل به تصفیه خارج از کلیوی، بیمار مرحله حاد را پشت سر گذاشت، شفای کامل بدون داغ بیماری (Sequelle) بدست خواهد آمد. - از نظر بیماری‌زایی (پاتوژنی) این نارسایی کلیوی فونکسیونل نتیجه اختلالات جریان خون و بیولوژیکی است که اغه‌ای دیابتی به‌همراه دارد. کولاپس، دزیدراتاسیون خارج سلولی، هیپوکالیمی، اسیدوز با درجات مختلف تأثیر می‌گذارد. مخصوصاً دزیدراتاسیون خارج سلولی نقش اساسی بر عهده دارد.

ب - در نزد اشخاصیکه قبلاً مبتلا بیک نارسایی کلیوی مزمن بوده‌اند.

این نارسایی کلیه معمولاً در ضمن اغما، تشدید می‌شود. در اینجا بازم بيش از مورد قبل، تسخیم سریع اختلالات بیولوژیک مربوط به اسیدوستوز اهمیت فراوان دارد. در هر صورت سرانجام بیمار خوب نیست.

اگر هم پیشروی بلافاصله بسمت و خامت غیر قابل بازگشت نارسایی کلیه نباشد، در بسیاری از موارد وضع فونکسیونل کلیه پس از شفای اسیدوستوز دیابتی، يك درجه بدتر می‌شود.

خلاصه

طی يك بررسی اجمالی مسائل کلیوی دیابت، این اختلالات و ضایعات را در سه گروه بزرگ متمایز می‌کنیم:

۱- ضایعات گلومرولی دیابت ۲- پیلونفریتهای دیابت ۳- تظاهرات کلیوی ضمن اغماء دیابتی - مخصوصاً توجه را به کثرت موارد ضایعات گلومرولی و زودرس بودن پیش آمد آنها که گاهی ممکن است در مراحل پردیابیتی (Prédiabétiques) ملاحظه شوند، جلب می‌کنیم. از نظر بالینی و بیولوژیک بطور کلی خصوصیتی نسبت به سایر ضایعات گلومرولی ندارند و مخصوصاً روی این نکته باید اصرار شود که سندرم نفروتیک دیابتی مترادف با سندرم Kimmelstiel-wilson نیست بلکه یک نوع از تظاهرات ضایعات گلومرولی دیابتی است، همچنان که در ضایعات گلومرولی دیگر هم تظاهر می‌کند.

ضایعات آناتوموپاتولوژیک را از نظر اپتیک و الکترونیک مفصلاً مورد بحث قرار داده مخصوصاً توجه را به خاصیت Intracapillare بودن «رسوبات» (Dépôts) هیالینوز چه در نوع گلومرولو اسکرومنتشر (diffuse) و چه در نوع گلومرولو اسکروندولی، معطوف می‌داریم. از نظر پاتوژنی، تئوریهای مختلف و مخصوصاً

امتحان رادیولوژی با نشان دادن هوا در مثانه تشخیص تأیید می‌کند.

- چند مورد Pyonephrose gazeuse همراه با پنوماتوز رادیولوژیک کلیوی نزد دیابتی‌ها مشاهده شده است. پنوماتوری در هر حال محتملاً در اثر تخمیر ادرار غنی از گلوکز تحت تأثیر عوامل میکروبی ویا (Levure) ها بوجود می‌آید. د - درمان عوارض عفونی کلیوی: این مسأله در اطراف يك اصل کلی دور می‌زند.

معالجه صحیح عفونت ادراری خود شامل تعادل دقیق دیابت از یکطرف و مبارزه با عفونت بوسیله تجویز آنتی بیوتیک از طرف دیگر است. تجویز آنتی بیوتیک باید زود و بموقع انجام گیرد و ممتد و مبتنی بر مطالعه حساسیت این ویتروژرها باشد. در خارج از بدن (Invitro)

بجاست باردیگر خطر مانورهای آندوسکوپي و کاتتریسیم مثانه را نزد دیابتی‌ها یادآوری کنیم.

در صورت نارسایی کلیوی، دستورهای پرهیزی همانها هستند که در مورد ضایعات گلومرولی نام بردیم.

معالجه نکر و زپایلر جز درمان پیشگیرنده نیست، یعنی درمان زود و بهنگام و صحیح هر گونه عفونت ادرار و پیلونفریت.

۳ - عوارض کلیوی ضمن اسیدوستوز دیابتی.

وجود يك نارسایی کلیوی در ضمن اغماء دیابتی بسیار فراوان و شناخته شده است.

الف - نزد بیمارانی که اعمال کامیوی طبیعی داشته‌اند:

منظره بالینی بیشتر اوقات عبارت است از يك نارسایی حاد کلیوی (Fonctionnelle) که بزودی قابل بازگشت است.

ضعف اعمال کلیه بیشتر اوقات همراه با تظاهرات بالینی نیست و فقط بصورت يك ازدیاد خادوش مقدار اوره خون جلوه گر می‌شود. همپرازتمی پیشرس (غالباً در ۲۴ ساعت اول) و خفیف و غالباً حدود يك گرم در لیتر است. میزان رفع ادرار معمولاً کم نشده است (شاید بعلت اثر Osmotique همپر گلیسمی). فقط در اشکال همراه با کولاپس (Collapsus) شدید کم‌میزی (Oligurie) دیده می‌شود. پروتئین اوری خفیف غالباً موجود است. مطالعات فونکسیونل در ساعات اول اغما و قبل از معالجه، يك تنزل (Clearance) های گلومرولی و توبولی را (تقریباً بیک میزان) نشان داده‌اند.

Flux Plasmatique renal بوسیله بعضی‌ها اندازه گیری شده و همیشه پائین بوده است.

- پیشروی این عارضه در اکثر موارد، تحت اثر درمان Acido - cetose دیابتی بطرف بهبود پیش می‌رود. نارسایی کلیه بزودی عقب‌نشینی می‌کند. تستهای عملی بوضع طبیعی بر میگردند و هیچ داغ بیماری (Sequelle)

وجود دارد. پیشگیری آن بوسیله معالجه صحیح و منطقی و زودرس هر گونه عفونت ادراری نزد دیابتی هاست. در خاتمه بطور خلاصه تظاهرات کلیوی اغمای دیابتی که بصورت يك سندرم نارسائی کلیوی حاد فونکسیونل است و نقشی که این سندرم در پیش آگهی کلی اغمای دیابتی ایفا میکند، مورد مطالعه قرار گرفته است.

نتیجه تحقیقات جدید در مورد تغییر شکل موضعی (In-situ) ماده اصلی (fondamentale) غشاء پایه، تحت تأثیر تضاد انسولین-سرم آنتی انسولین مورد بحث قرار گرفته است. در مورد پیلونفریت های دیابتی مخصوصاً روی کثرت موارد آنها، روی روش کم سروصدای (Torpide) اغلب اشکال بالینی آنها و بویژه روی این عارضه بسیار خطیر آنها که نکروز پاپیلاست اصرار شده است. بهترین عاملی که در مبارزه علیه خطر اخیر

BLBLIOGRAPHIE

- 1- Baylon. H, Kreis. H, Kleinknecht. D et Coumel Ph. Syndrome néphrotique et syndrome de Kimmelstiel - Wilson. Rapport au 34e Congrès Français de Médecine. Paris-1963 Masson Ed.
- 2- Berns. A-W., Owens. C.T., Hirata Y., et Blumenthal H.T., The pathogenesis of diabetic glomerulosclerosis. Diabetes, 1962. II. 304
- 3- Blum E., Les infections urinaires gazeuses chez les diabétiques Presse médicale 1961-69.2283.
- 4- Croisat P. Traeger J., et Viala J.J., L'infection urinaire chez le diabétique-Le Rein des Diabétiques Rapports au 33e-Congrès Français de Médecine Paris-1961 Masson Ed.
- 5- Dérot M. et coll. Le rein dans le coma diabétique. Rapport au 33e-Congrès Français de Médecine. Paris-1961 Masson. Ed.
- 6- Dérot. M. Diabète et Maladies de la Nutrition. Ed. Med. Flammarion. Paris-1962.
- 7- Farpour A. Fonctions Rénale dans la Glomerulo - sclérose intercapillaire de Kimmelstiel-Wilson-Thèse Genève - 1956.
- 8- Hamburger J., Richet. G., Crosnier. J., Antoine. B. Ducrot. H., Funck-Brentano. J.L., Méry. J.P., et De Montera. H., Néphrologie. Ed Med. Flammarion Paris-1966.
- 9- Legrain. M. Le rein diabétique. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker. Flammarion Ed. Paris-1960.
- 10- Mériel. P., La glomerulose diabétique Les Monographies M.S. No- 100_1962.
- 11- Mériel. P. et coll. La glomerulose diabétique Etude ultrastructurale. Presse Medecale 1962. 70. 667.
- 12- Méry. J.P. et Josso. F. Indications et Limites de la corticothérapie dans les nephropathies glomerulaires - Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker-Ed. Med. Flammarion. Paris-1961.
- 13- Reubi. F. La glomerulo-sclérose diabétique de Kimmelstiel et Wilson. Rapport au 33e Congrès Français de Médecine Paris - 1961-Masson Ed.