

Böbrek yetersizliğinde karbonhidrat metabolizması insülin ve glukagon

Eski tarihlerde redüksiyon metoduyla üremi vak'alarında hiperglisemi oranı olduğundan daha fazla bildirilmiştir. Nedeni, üremide glikoz dışı redüktan maddelerin varlığıdır. Spesifik enzimatik glukoz tayin metodlarının kullanılmasına rağmen üremi vak'alarında yine oldukça yüksek oranda, hatta % 50'ye yakın glikoz intoleransı görülmektedir.

Üremi vak'alarında karbonhidrat metabolizmasında ilk bakışta paradoks gibi gözükten iki ayrı durum saptanmaktadır:

1- Diyabetik olmayan üremiklerde glikoz intoleransı. Buna, üremik psödiabetes denmektedir.

2- Diyabetik üremiklerde insülin ihtiyacının azalması, kan şekeri kontrolünün daha az insülin sağlanması.

Bu bulguların patogenezi aydınlatan çeşitli incelemeler yapılmıştır.

Prof. Dr. Perihan HALLAÇ

İstanbul Tıp Fakültesi Fizyopatoloji Bilim Dalı

Üremik psödiabetes testinde saptanan bulguları şöyle özetleyebiliriz:

Açlık glisemisi genellikle normal ketozis yok

Yüklemede diabetik değer glikoz intoleransı

Hiperinsülinemi veya normal insülin düzeyi

Glikoz intoleransı

İncelemelerin sonuçlarından görüldüğü üzere üremide oral ve intravenöz glikoz yüklemesinde % 50 vak'ada glikoz intoleransı saptanmaktadır. Kan şekeri hızla yükselir, normal yükselme değerlerinin üzerine çıkar ve geç düşer. Diyabetik bir eğri tipi elde edilir.(Fig.1,2)

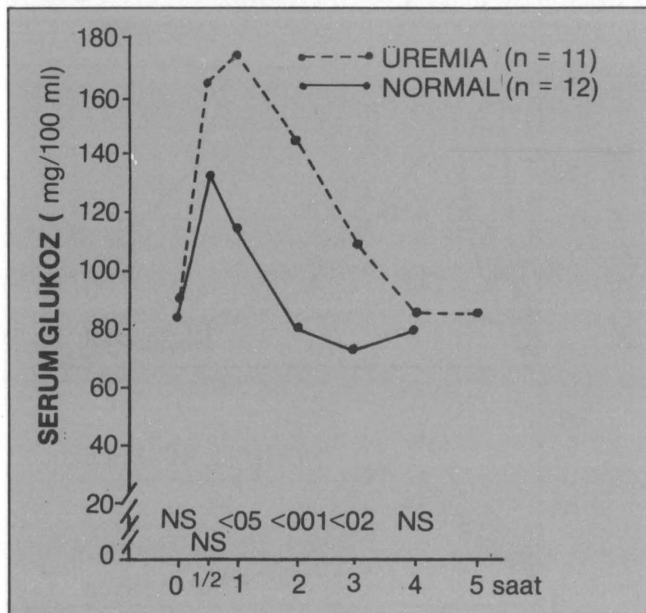


Fig.-1: Normal ve üremiklerde oral glukoz yükleme testi (Cerletty J.M., Engbring N.H.) (lit.8)

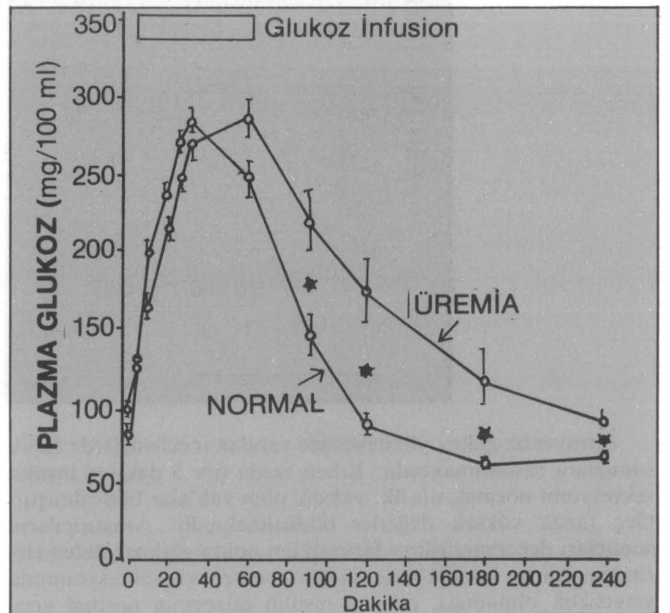


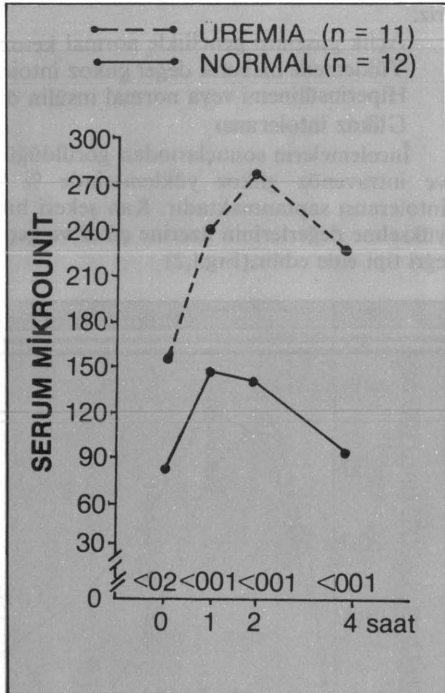
Fig.-2: Normal ve üremiklerde i.v. glukoz infüzyonu (Knochel J.P., Seldin D.W.) (lit.9)

Birkaç hafta hemodializden sonra glikoz intoleransı düzelmektedir(1-9,14) Dializata üre eklemesi intoleransın düzelmesini engellememiş ve glukoz intoleransından ürenin sorumlu olmadığı görülmüştür (2).

Diabet olmayan fakat glikoz intoleransı görülen üremikte, başka bir deyimle üremik psödodiyabete, insülin sekresyonunda bozukluk olmadığı saptanmıştır.

Plazmada bazal insülin seviyesi normal veya yüksektir (2-6,10) Oral glikoz yüklemesinde insülin sekresyonu erken ve geç fazda normal veya yüksek bulunmuştur. Bazal seviyeye düşüş de normalden geç olmaktadır. Şişman diabetiklerdekine benzer bir kurb elde edilmektedir.(Fig.3)

Fig.-3: Normal ve üremiklerde oral glukoz yüklemesinden sonra, plazma insülin aktivitesi.
(Cerlety J.M., Engbring N.H.I) (lit.8)



İntravenöz glikoz yüklemesiyle yapılan incelemelerde farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Erken fazda (ilk 3 dakika) insülin sekresyonu normal, düşük, yüksek olan vak'alar bildirilmiştir. Geç fazda yüksek değerler bildirilmektedir. Araştırmacıların sonuçları değerlendirilirse birleştikleri nokta glukoz yüklemelerinden sonra üremiklerde insülin sentez ve sekresyonunda yetersizlik olmaması, plazma insülin düzeyinin normal veya yüksek olması ve bazal seviyeye geç düşmesidir.(3,6,8,9,II)(Fig 4,5). Vak'aların çoğunluğunda hemodializden sonra, glikoz infüzyonunu takip eden hiperinsülinemi kaybolmaktadır. (Fig.6) Tolbutamid'e normal cevap alınmıştır(14).

İnsülin'e karşı rezistans

İnsülin sekresyon ve sentezinin normal olmasına ve hiperinsülinemiye karşı glikoz intoleransı, insülin'e karşı rezistansı göstermektedir. İnsülin'e karşı rezistansı gösteren çeşitli bulgular vardır.

Bazı araştırmacıların saptadığı gibi açlıkta plazma insülin düzeyi yüksek olan vak'alarda da hiperinsülinemiye karşı kan şekeri düzeyi normaldir. İnsülin ve sulfanilüre verilmesi halinde hipoglisemi geç olarak görülmektedir. Westenvelt F.B., üremiklerde insülin'e karşı periferik rezistansı direkt olarak gösteren incelemeler yapmıştır. İntraarteriel insülin infüzyonu yapmış, ön kolda arterio-venöz glikoz konsantrasyon farkını

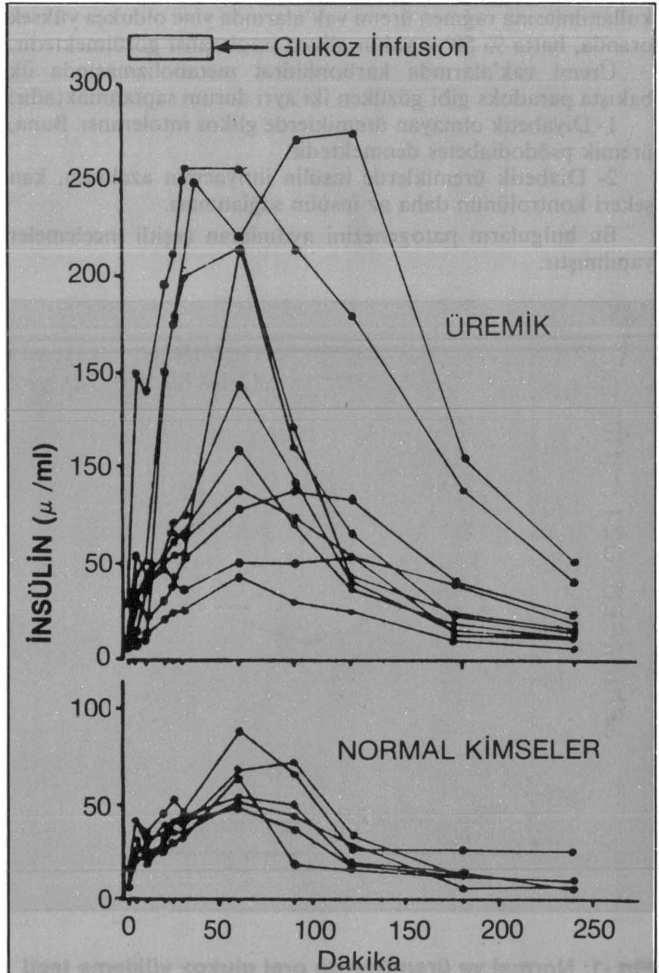


Fig.-4

Araştırmacıların sonuçları değerlendirilirse birleştikleri nokta glukoz yüklemelerinden sonra üremiklerde insülin sentez ve sekresyonunda yetersizlik olmaması, plazma insülin düzeyinin normal veya yüksek olması ve bazal seviyeye geç düşmesidir.

saptayarak glikoz tutulmasını incelemiş, üremiklerde tutulan glikozun normallerin % 25'i kadar olduğunu saptamıştır (normal kimselerde 0,6 g/dak. üremiklerde 0,11 g/dak.)(12). Başka bir grup incelemesinde de 45 dak. içerisinde 100 mikro ünite/kg insülin infüzyonundan sonra arterio-venöz glukoz farkı tayini ile tutulan glukoz'un normallerde 8,3 mikromol/dak., üremiklerde 1,6 mikromol/dak. olduğunu saptamıştır(13).

Üremide görülen endojen ve eksojen insülin'e karşı rezistansın nedeni tam olarak açıklanmamıştır.

Hemodializden sonra glikoz intoleransının düzelmesi(1,6,9,11, 14,15)insülin rezistansında, üremide serumda toplanan dializabl faktörlerin

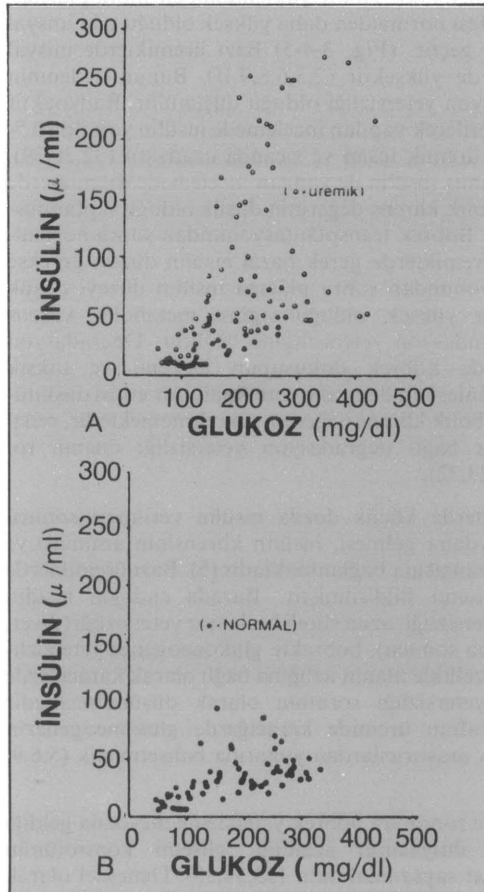
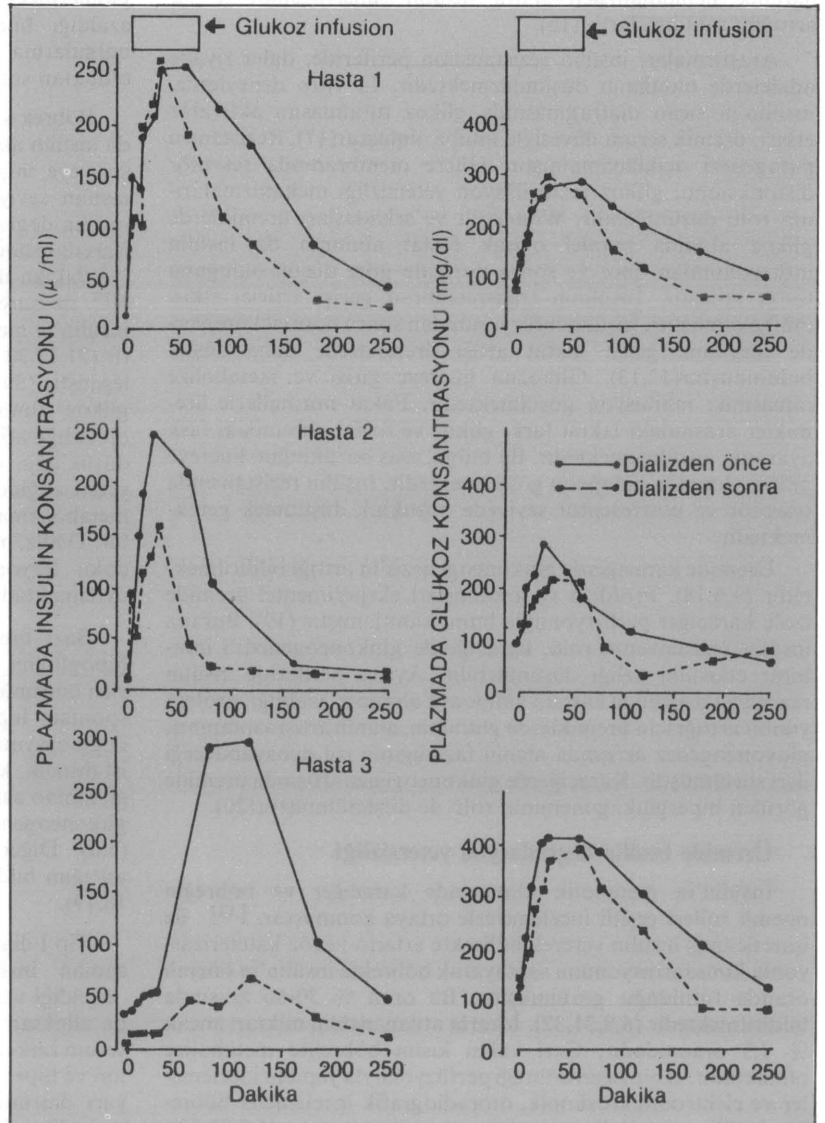


Fig-5: Normal ve üremiklerde i.v. glukoz infüzyonundan sonra plazma insülin aktivitesi

(Cerletty J.M., Engbring N.H.) (lit.9)

Fig-6: Üremik kimselerde hemodializden önce ve sonra glukoz infüzyonu sonucu plazma insülin aktivitesi

(Knocel J.P., Seldin D.W.) (lit.9)



rolünü düşündürür. Bazı araştırmacılar dializden sonra belirgin fark bulmadıklarını bildirmişlerdir(6,15). Ancak 2 haftalık ve daha uzun dializden sonra glukoz intoleransının düzeldiğini bildiren bulgular ekseriyettedir. İnsülin rezistansına neden olan dializabl maddeler arasında özellikle, üremiklerde plâzma artmış olan glutathio üzerinde durulmuştur. Metabolik asidoz'un da insülin etkisini inhibe ettiği saptanmıştır(9). De Franço ve arkadaşları 10 vak'a üzerindeki incelemelerinde 10 haftalık hemodializden sonra insülin sansivitesinin % 92 arttığını saptamışlardır(16).

Araştırmalar, insülin rezistansının periferide, daha ziyade adalelerde olduğunu düşündürmektedir. İn vitro deneylerde, insülin'in sıçan diafragmasında glikoz tutulmasını aktivatör etkisi, üremik serum ilâvesiyle inhibe olmuştur(17). Rezistansın patogenezi açıklanamamıştır. Hücre membranında reseptör disfonksiyonu, glikoz fosforilasyon yetersizliği mekanizmasının rolü düşünülebilir. Westervelt ve arkadaşları üremiklerde glikoz alımına paralel olarak fosfat alımının da insülin infüzyonundan önce ve sonra normale göre düşük olduğunu tesbit etmiştir. İnsülinin transmembran geçişi artırıcı etkisi inhibe olmuştur. İnsülin infüzyonundan sonra normal kimselerde meydana gelen laktat artışı üremiklerde daha düşük bulunmuştur(12,13). Glikozun hücreye girişi ve metabolize olmasında inhibisyon görülmektedir. Fakat normalerle üremikler arasındaki laktat farkı glikoz ve fosfat alımındaki fark ayarında görülmemektedir. Bu bulgu, esas bozukluğun hücreye glikoz alımında olduğunu göstermektedir. İnsülin rezistansında reseptör ve postreseptör seviyede bozukluk düşünmek gerekmektedir.

Üremide karaciğerde glukoneogenesis'in arttığı bildirilmektedir (9,6,18). Fröhlich ve arkadaşları eksperimental üremide izole karaciğer perfüzyonuyla bunu kanıtlamıştır (19). Burada insülin rezistansının rolü, karaciğerde glukoneogenesis'i inhibitör etkisinin azlığı düşünülebilir. Ayrıca periferide insülin rezistansı nedeniyle kaslara aminoasit alımının azaldığı, protein yıkımı arttığı için üremiklerde glutamin, alanin artışı saptanmış, glukoneogenez artışı alanin fazlalığının rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Karaciğerde glukoneogenez artışı üremide görülen hiperglukagoneminin rolü de düşünülmüştür(20).

Üremide insülin degradasyon yetersizliği

İnsülin'in metabolik klirensinde karaciğer ve böbreğin önemli rolleri çeşitli incelemelerle ortaya konmuştur. I^{131} ile işaretlenmiş insülin vererek böbrekte arterio-venöz kateterizasyonla konsantrasyonunu saptayarak böbrekte insülin'in önemli oranda tutulduğu görülmüştür. Bu oran % 30-60 arasında bildirilmektedir (6,9,31,32). İdrarla atılan insülin miktarı ancak % 1,5 oranındadır. Geri kalan kısım böbrekte metabolize olmaktadır. İzole sıçan böbreği perfüzyonuyla yapılan incelemeler ve elektronmikroskopik, otoradiografik incelemeler böbreğin insülin metabolizasyonunu ortaya koymuştur (6,9,22,32).

Plâzmadan insülin çekilişi iki yoldan olmaktadır: I-Glomerülden filtre olarak tübüler yüzden hücreye girmektedir. 2-Peritübüler damarlardan tubulus hücrelerine girmektedir. Filtrasyondan sonra proksimal tubulus hücrelerine protein geri emilimi gibi alınmaktadır veya intralüminal siliyalı yüzeyde bulunan enzimlerle parçalanmaktadır. Bazı araştırmacılara göre damardan çekilme de glomerüler filtrasyon kadar önemli bulunmuş ve deneysel olarak iki taraflı üreter ligasyonu ile glomerüler filtrasyon durdurulsa ekstraksiyonun ancak % 50 azaldığı bildirilmiştir(9,24,32). Bourdeau ve arkadaşlarının bulgularına göre ise esas önemli olan, glomerülden filtre oluktan sonra tübüler yüzden tutulandır (22).

Böbrek yetersizliğinde glikoz yüklemesinden sonra plâzma da insülin aktivitesi normalden daha yüksek olduğu gibi inisyel seviyeye iniş de geçtir. (Fig. 3-4-5) Bazı üremiklerde inisyel insülin seviyesi de yüksektir (2,3,6,8,9,II). Bunun nedeninin insülin degradasyon yetersizliği olduğu düşünülür. Radyoaktif işaretli insülin verilerek yapılan incelemede insülin yarı ömrü 5-7,5 dakika iken üremik insan ve sıçanda uzamıştır (32,36,39). I^{125} ile işaretlenmiş insülin ile yapılan incelemede üremiklerde insülin'in metabolik klirens değerinin düşük olduğu saptanmıştır (21,23,30,32). Böbrek transplantasyonundan sonra normalleşmiştir (39). Üremiklerde gerek bazal insülin düzeyi gerekse glikoz stimülasyonundan sonra plâzma insülin düzeyi düşük olmadığına(hatta yüksek olduğuna)göre metabolik klirens düşüklüğü, degradasyon yetersizliğine bağlıdır. Degradasyon yetersizliğinde de böbrek dokusunun lezyonu ve toksik metabolizma ürünlerinin degradasyonu inhibitör etkisi düşünülür. Dializ, metabolik klirens değerini yükseltmemektedir, renal doku lezyonuna bağlı degradasyon yetersizliği önemli rol oynamaktadır (23,32).

Bazı üremiklerde küçük dozda insülin verilmesi sonucu hipoglisemi meydana gelmesi, insülin klirensinin azalması ve yarı ömrünün uzamasına bağlanmaktadır (5). Bazı üremiklerde spontan hipoglisemi bildirilmiştir. Burada endojen insülin degradasyon yetersizliği, uzun süreli beslenme yetersizliği (diyet, iştahsızlık, kusma sonucu), böbrekte glukoneogenez yetersizliği, amino asit, özellikle alanin azlığına bağlı olarak karaciğerde glukoneogenez yetersizliği sorumlu olarak düşünülmektedir (5,6). Diğer taraftan üremide karaciğerde glukoneogenezin arttığını bildiren araştırmacılar yukarıda bahsettiğimiz (5,6,9, 18,19).

Tip I diabette sonradan böbrek yetersizliği meydana geldiği zaman insülin ihtiyacının azaldığı, glisemi kontrolünün düzeldiği vak'alar saptanmaktadır (33,34,35). Deneysel olarak da alloxan diabetli ve pankreatektomili sıçanlara nefrotoksik serum zerkederek böbrek lezyonu meydana getirilmiş glukozüri'nin ve hipergliseminin azaldığı (36,37), injekte edilen glukoz'un yarı ömrünün azaldığı saptanmıştır (37). İntravenöz olarak zerkedilen işaretli insülin de böbrek lezyonu olan sıçanlarda

B

azı üremiklerde küçük dozda insülin verilmesi sonucu hipoglisemi meydana gelmesi, insülin klirensinin azalması ve yarı ömrünün uzamasına bağlanmaktadır.

serumda daha uzun süre ve daha yüksek konsantrasyonda kalmış, üremik hayvanların böbrek ve karaciğerlerinde in vitro incelemede daha az insülin degradasyonu meydana geldiği saptanmıştır (40). Başlangıçta insüline karşı duyarlık artmıştır (38). (İşaretili insülin verilen böbrek yetersizliği olan deney hayvanı ve insanda insülin'in yarı ömrünün uzadığı saptanmıştır (36,39). Burada insülin degradasyonu ve metabolik klirensinin azalması sonucu yarı ömrünün uzaması rol oynamaktadır.

Böbrek yetersizliğinde glukagon

Üremik hastalarda ve bilâteral nefrektomi yapılan veya üreter bağlanmasıyla üremi meydana getirilen deney hayvanlarında hiperglukagonemi saptanmıştır (5,6,9,25,26). Hiperglukagonemi ile azotemi derecesi arasında korrelasyon saptanmıştır (9). (Fig.7,8) İdrar otöinfüzyonu yaparak üremi meydana getirilen fakat böbreği morfolojik olarak normal olan ve normal süzen deney hayvanlarında hiperglukagonemi meydana gelmiştir (6). Hemodializden sonra glikoz intoleransı, insülin rezistansı düzelmiş, insülin seviyesi düşmüş fakat glukagon seviyesi

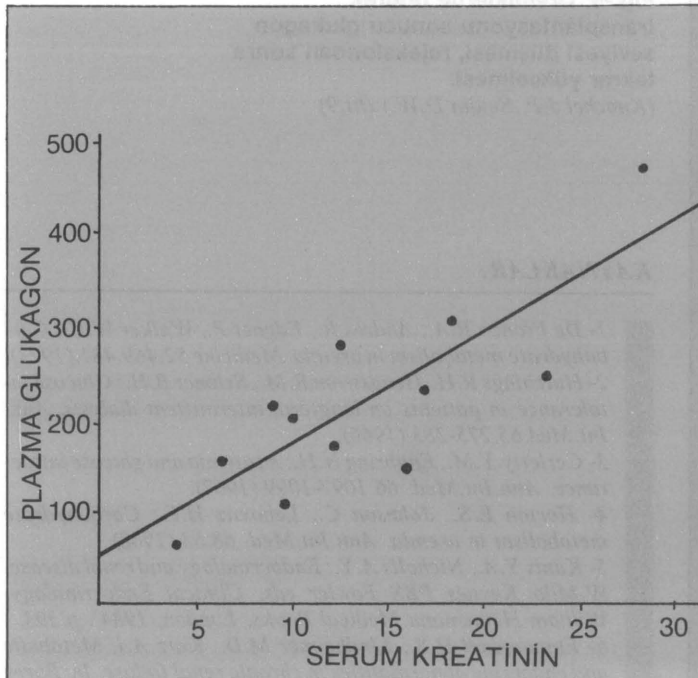


Fig-7: Üremiklerde plazma kreatinin ve glukagon konsantrasyonları arasındaki ilişki. (Knockel J.P., Seldin D.W.) (lit.9)

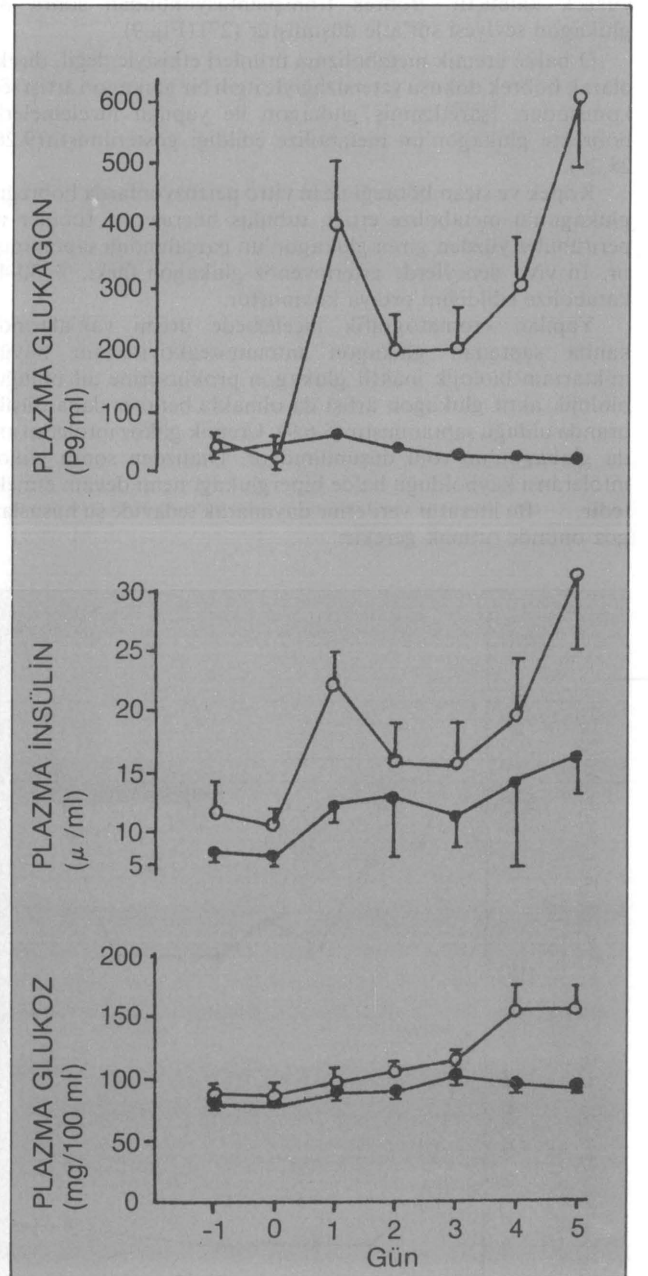


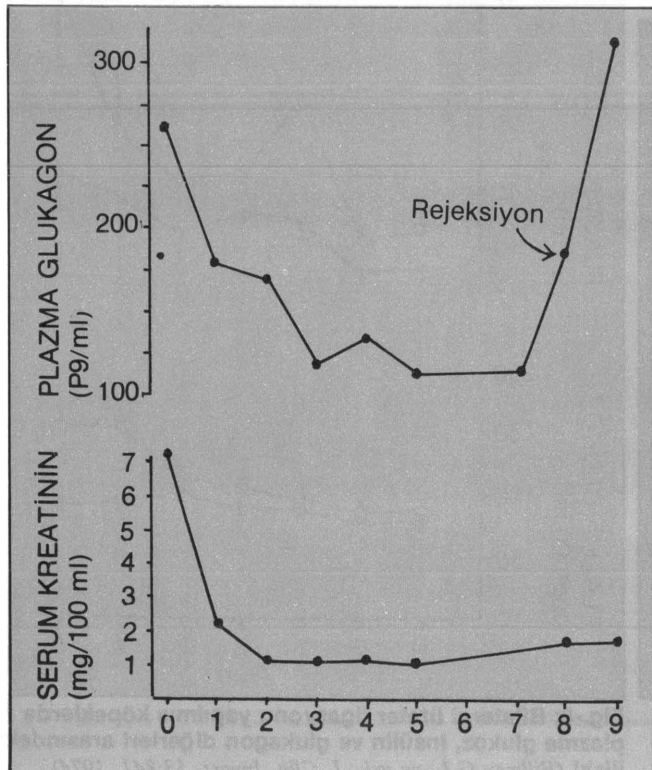
Fig-8: Bilateral üreter ligasyonu yapılmış köpeklerde plazma glukoz, insülin ve glukagon değerleri arasındaki ilişki. (Bilbrey G.L. ve ark. J. Clin. Invest. 53:841, 1974)

yüksek kalmıştır. Böbrek transplantasyonundan sonra ise glukagon seviyesi sür'atle düşmüştür (27).(Fig.9)

O halde üremik metabolizma ürünleri etkisiyle değil, direkt olarak böbrek dokusu yetersizliğiyle ilgili bir glukagon artışı söz konusudur. İşaretlenmiş glukagon ile yapılan incelemelerle böbrekte glukagon'un metabolize edildiği gösterilmiştir(9,26, 28,29).

Köpek ve sıçan böbreği ile in vitro perfüzyonlarda böbreğin glukagon'u metabolize ettiği, tubulus hücrelerine tübüler ve peritübüler yüzden giren glukagon'un parçalandığı saptanmıştır. İn vivo deneylerde arteriovenöz glukagon farkı, % 30-40 katabolize edildiğini ortaya koymuştur.

Yapılan kromatografik incelemede üremi vak'alarında kanda saptanan glukagon immunoreaktivitesinin büyük miktarının biyolojik inaktif glukagon prokürserine ait olduğu, biyolojik aktif glukagon artışı da olmakla beraber daha düşük oranda olduğu saptanmıştır (5,6,9). Üremik glikoz intoleransında glukagon'un rolü düşünülüyor. Dializden sonra glikoz intoleransı kaybolduğu halde hiperglukagonemi devam etmektedir. Bu literatür verilerine dayanarak tedavide şu hususları göz önünde tutmak gerekir:



1- Böbrek yetersizliğinde görülen psödodiyabete açlık kan şekeri normaldir. Ancak glikoz yüklemesinden sonra intolerans ve diabetik değerler elde edilmektedir. Bu esnada kanda insülin seviyesi normalin üzerine çıkmaktadır, sekresyon bozukluğu yoktur. İnsüline karşı periferik direnç vardır. Uzun süreli hemodializden sonra bu direnç kalkmaktadır. Bu bulgulara göre

a-) Üremik psödodiyabete insülin tedavisine gerek yoktur. Yükleme tarzında fazla glikoz verilmemesi yeterli olur. Esasen periferik direnç olduğuna göre yüksek dozda insülin vermek gerekebilir. Bir yandan da verilen insülin az metabolize edilmektedir. Dozun tam ayarlanamaması ile hipoglisemi görülebilir.

b-) Etkin hemodializden sonra insülin'e direnç kaybolmaktadır, fazla glikoz'un kısıtlanmasına da gerek kalmaz.

II- Tip I diabetiklerde böbrek yetersizliği meydana gelirse insülin ihtiyacı azalmaktadır. Bu durumda insülin uygulamasında dikkatli olmak, insülin dozunu sık sık kontrol etmek, azaltmak gerekir. Böbrekteki morfolojik lezyon nedeniyle insülin degradasyonu azalmıştır. Aynı dozdaki insülin'e devam edilirse zaman zaman hipoglisemi görülebilir.

Fig-9: Üremiklerde böbrek transplantasyonu sonucu glukagon seviyesi düşmesi, rejeksiyondan sonra tekrar yükselmesi.

(Knochel J.P., Seldin D.W.) (lit.9)

KAYNAKLAR:

- 1- De Fronzo R.A., Andres R., Edgoer P., Walker W.C.: Carbohydrate metabolism in uremia. *Medicine* 52,469,481,(1973).
- 2- Hutchings R.H., Hengstrom R.M., Sribner B.H.: Glucose intolerance in patients on longterm intermittent dialysis. *Ann. Int. Med.* 65,275-285,(1966).
- 3- Cerletty Y.M., Engbring N.H.: Azotemia and glucose intolerance. *Ann. Int. Med.* 66,1097-1099,(1967).
- 4- Horton E.S., Johnson C., Lebovitz H.E.: Carbohydrate metabolism in uremia. *Ann. Int. Med.* 68,63,(1968).
- 5- Kanis Y.A., Nicholls A.Y.: Endocrinology and renal disease. W.Milo Keynes PBS Fowler eds, *Clinical Endocrinology*, William Heinemann Medical Books, London, 1984 . p.393.
- 6- Emmanouel D.S., Lindheimer M.D., Katz A.I.: Metabolic and endocrine abnormalities in chronic renal failure. In: Barry M.Brenner, Jay H.Stein eds., *Chronic Renal Failure*, Churchill Livingstone New York, Edinbourg, London, Melbourne, 1981 p.46.

Üremik glikoz intoleransında glukagon'un rolü düşünülüyor. Dializden sonra glikoz intoleransı kaybolduğu halde hiperglukagonemi devam etmektedir.

- 7- Westervelt F.B., Schreiner G.E.: The carbohydrate intolerance of uremic patients. *Ann.Int.Med.* 57,266,(1962).
- 8- Depner I.A., Gulyassy P.F.: Chronic Renal Failure. In: Strauss and Welt's Diseases of the Kidney, Little, Brown and Company, Boston (1977) p.236.
- 9- Knochel Y.P., Seldin D.W.: The pathophysiology of uremia. In: Brenner and Rector eds. The Kidney, W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto (1981).p.2156.
- 10- Samaars N., Freeman R.M.: Growth hormone levels in severe renal failure. *Metabolism* 19,102,(1970).
- 11- Hampers C.L., Soedner Y.S., Doak J.S., Merrill J.P.: Effect of chronic renal failure and hemodialysis on carbohydrate metabolism. *J.Clin. Invest.* 45,1719,(1966).
- 12- Westervelt F.B.: Uremia and insulin response. *Arch. Int.Med.* 126, 865-869,(1970).
- 13- Westervelt F.B.: Insulin effect in uremia. *J.Lab. Clin.Med.* 74,79-84,(1969).
- 14- Westervelt F.B., Schreiner E.G.: The carbohydrate intolerance of uremic patients. *Ann. Intern.Med.* 57, 266-276, (1962).
- 15- Hampers C.L., Lowrie G.E., Soeldner J.S., Merrill P.J.: The effect of uremi upon glucose metabolism. *Arch.Int.Med.* 126,870-874,(1970).
- 16- De Fronzo R.A., Tobin Y.D., Rowe J.W., Anders R.: Glucose intolerance in uremia: Qualification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J.Clin. Invest.* 62,425,(1978).
- 17- Dzurick R., Krajci-Lazdry B.: The effect of uremic serum on carbohydrate metabolism in rat diafragm. *Experientia* 23, 798,(1967).
- 18- Rubinfeld S., Garber A.J.: Abnormal carbohydrate metabolism in chronic renal failure. The potential role of accelerated glucose production, increased gluconeogenesis and impaired glucose disposal. *J. Clin. Invest.* 62,20,(1978).
- 19- Fröhlich J., Scholmerich J., Hoppe-Seyler G., Maier K., Talbe P., Scholmeyer P., Gerok W.: The effect of acute uremia on gluconeogenesis in isolated perfused rat livers. *Eur.J.Clin. Invest.* 4,453,(1974).
- 20- Clark M.G., Kneer N.M., Bosch A.L., Lardy H.A.: The fructose-1,6-diphosphatase-phosphofruktokinase substrate cycle. A site of regulation of hepatic gluconeogenesis by glucagon. *J.Biol.Chem.* 249,5696,(1974).
- 21- Ferrannini E., Pilo A., Navalesi R., Citti L.: Insulin kinetics and glucose-induced insulin delivery in chronically dialysed subjects: acute effects of dialysis. *J.Clin. Endocrinol.* 49, 15-22,(1979).
- 22- Bourdeau J.E., Carone F.A.: Protein handling by the renal tubule. *Nephron* 13, 22-34,(1974).
- 23- Navalesi R., Pilo A., Lenzi S., Donato L.: Insulin metabolism in chronic uremia and in the anephric state: Effects of diarytic treatment. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 40,70-82,(1975).
- 24- Spitz I.M., Rubenstein H.A., Bersohn I., Wright A.D., Lowy C.: Urine insulin in renal disease. *J.Lab.Clin.Med.* 75,998-1005,(1970).
- 25- Bilbrey G.L., Faloona G.R., White M.G., Knochel J.P.: Hyperglucagonemia of renal failure *J.Clin. Invest.* 53,841, (1974)
- 26- Emmanouel D.S., Jaspán J.B., Kulu S.F., Rubenstein A.H., Katz A.I.: Pathogenesis and characterization of hyperglucagonemia in the uremic rat. *J.Clin. Invest.* 58,1266,(1976).
- 27- Bilbrey G.L., Faloona G.R., White M.G., Atkins C., Hull A.R., Knochel J.P. Hyperglucagonemia in uremia. Reversal by renal transplantation. *Ann.Int.Med.* 82, 525-528,(1975).
- 28- Naraha H.P., Williams R.H.: Degradation of glucagon-1131 by rat tissues in vitro. *Endocrinology* 60, 285-288,(1957).
- 29- Le Febvre P.J., Luychx A.S.: Effect of acute kidney exclusion by ligation of renal arteries on peripheral plasma glucagon levels and pancreatic glucagon production in the anesthetized dog. *Metabolism* 24,1169-1171,(1974).
- 30- Swenson R.S., Silvers A., Peterson D.P., Kotaksu S., Reaven G.M.: Effect of nephrectomy and acute uremia on plasma insulin- I^{125} removal rate. *J.Lab.Clin.Med.* 77,829-837,(1971).
- 31- Chamberlain M.S., Stimmler L.: The renal handling of insulin. *J.Clin. Invest.* 46, 911-919,(1967).
- 32- Rubenstein A.H., Spitz I.: Role of the kidney in insulin metabolism and excretion. *Diabetes* 17, 161-169,(1968).
- 33- Zabrod C.G., Eversole S.L., Dana G.W.: Amelioration of diabetes and striking rarity of acidosis in patients with Kimmelstiel-Wilson lesions. *New Eng. J.Med.* 245, 518,(1951).
- 34- Hatch F.E., Parrish A.E.: Apparent remission of a severe diabetic on developing the Kimmelstiel-Wilson syndrome. *Ann.Int.Med.* 54, 544,(1961).
- 35- Runyan J.W., Hurwitz D., Robbins S.L.: Effect of Kimmelstiel-Wilson syndrome on insulin requirements in diabetes. *New Engl. J.Med.* 252, 388,(1955)
- 36- Ricketts H.T., Wildberger H.L., Regut L.: The role of the kidney in the disposal of insulin in rats. *Diabetes* 12, 155-158,(1963).
- 37- Kalant N., Clamen M., Hoffman M.M.: Effect of experimental nephrosis on alloxan diabetes in rats. *Diabetes* 7,140-145,(1958).
- 38- Kalant N., Clamen M., Hoffman M.M.: Carbohydrate metabolism in experimental nephrosis. *Proc.Exper.Biol.Med.* 95, 693-695,(1957).
- 39- O'Brien J.P., Sharpe A.R.: The influence of renal disease on the insulin I^{131} disappearance curve in man. *Metabolism* 16, 76-83,(1967).
- 40- Wildberger H.L., Ricketts H.T., Lidia Reput: Degradation of insulin by tissue extracts in normal and nephrotic rats. *Proc.Soc.Exper.Biol.Med.* 112, 168-170,(1963).