

HEMODİYALİZ HASTALARINDA İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE PARATHORMONUN ETKİSİ

THE EFFECT OF PARATHYROID HORMONE ON THE INSULIN RESISTANCE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Mustafa Güllülü, Alpaslan Ersoy, Hasan Çakır, Mahmut Yavuz, Kamil Dilek, Mustafa Yurtkuran

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı. BURSA

ÖZET

Bu çalışma paratiroid hormon (PTH) seviyelerinin hemodiyaliz hastalarında insülin direnci üzerine etkisinin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

28 hemodiyaliz hastası PTH seviyelerine göre normal, yüksek ve çok yüksek olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalara 120 dakikalık sık örneklemei intravenöz glikoz tolerans testi (IVGTT) yapıldı. Senim glikoz ve insülin değerleri ve insülin ve glikoz eğrilerinin altındaki total alanlar hesaplandı.

IVGTT'ne her üç grubun glikoz cevapları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. F.akat çok yüksek PTH düzeyli gruptaki insülin cevapları normal ve yüksek PTH seviyeli gruplara göre anlamlı yüksekti. Her üç grubun glikoz eğrileri altında kalan total alanlar arasında anlamlı bir fark olmamasına karşın, sadece çok yüksek PTH düzeyli grubun insülin eğrisi altında kalan alan diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksekti.

Bu sonuçlar, hemodiyaliz hastalarında orta derecede yüksek PTH düzeylerinin, kalsiyum, iyonize kalsiyum ve fosfat seviyelerinden bağımsız olarak insülin direncini ve pankreastan insülin salınımını etkilemediğini düşündürmektedir. Ayrıca, çok yüksek PTH düzeylerinin insülin seviyelerini yükselterek insülin direncini artırdığı kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, paratiroid hormon, insülin direnci, intravenöz glikoz tolerans testi

GİRİŞ

İnsulinin hipoglisemik etkisine periferik duyarlılığın azalması olan insülin direnci üremik diyaliz hastalarında sık görülür (1). Bu hastalarda insülin sekresyonunda da defektler bildirilmiştir. Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) insülin anormalliklerinin

SUMMARY

The purpose of this study was to investigate whether the parathyroid hormone (PTH) level affects insulin resistance in hemodialysis patients.

28 hemodialysis patients were divided into three groups according to their PTH levels as normal, high and very high groups. Intravenous glucose tolerance test lasting 120 minutes was applied to all patients. Glucose and insulin values were determined and the total areas under the curves of glucose and insulin were calculated.

We did not find a significant difference between the stimulated glucose levels of each group. But insulin responses of group with very high PTH levels were significantly higher than those of the groups with normal and high PTH levels. Although there was no difference between total areas under glucose curves of three groups, total area under insulin curve of the group with very high PTH level was higher than those of other groups.

The results suggest that the moderately high PTH level in hemodialysis patients does not affect insulin resistance and insulin release from the pancreas independent of the calcium, ionized calcium and phosphate levels. In addition, we came to the conclusion that the very high PTH levels increased insulin resistance by elevating the insulin levels.

Key words: Hemodialysis, parathyroid hormone, insulin resistance, intravenous glucose tolerance test

etiyojisi muhtemelen multifaktöriyeldir (2). KBY'nde glikoz metabolizmasındaki bozukluklar hemodiyaliz ile kısmen düzeltilebilir. Üremik serumda **insulinin** biyolojik etkilerini engelleyen faktörler diyaliz ile uzaklaştırılabilir (3).

KBY'nin erken dönemlerinde başlayan hormonal bozukluklardan birisi de PTH metabolizmasındaki değişikliklerdir (4). PTH'un insülin sekresyonunu azalttığı ve çevresel direnci artırdığı bildirilmektedir (5). Elektrolit değişikliklerinden ayrı olarak sekonder hiperparatiroidizmin ve/veya vitamin D eksikliğinin üremik glikoz intoleransı ve insülin direncinin etiyopatogenesinde majör bir rol oynadığı düşünülmektedir (6-8). Bununla birlikte altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. PTH seviyelerinin yükselmesinin insülin sekresyonu üzerindeki rolü hala tartışmalıdır (9). Bu nedenle, hemodiyaliz hastalarında PTH seviyeleri ve İVGTT ile değerlendirilen insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Diyabetes Mellitus, obezite ve hiperlipidemi gibi sistemik hastalıkları olmayan, Kt/V değerleri birbirine yakın, rezidüel renal fonksiyonsuz 28 stabil son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hemodiyaliz hastasında yapıldı. Hastalar ortalama 82 aydır (32-140 ay) haftada 3 kez düzenli olarak, 38 mEq/L asetat ve 1.5 mmol/L kalsiyum içeren diyalizatla 500 ml/dak akım hızında hemodiyaliz tedavisi altındaydılar. Tüm hastalarda selüloz triasetat diyalizer kullanıldı. Tüm hastalar yaklaşık 1.2 gr/kg protein, 1600 mg kalsiyum, 600 mg fosfor ve 4 gr sodyum kloride içeren 35 Cal/kg/günlük diyet alıyorlardı. Çalışma boyunca fosfat bağlayıcıları ve oral 1,25 dihidroksikolekalsiferol tedavilerine değişmeden devam edildi.

Serum intakt PTH seviyeleri tüm hastalarda aylık aralıklarla ölçüldü. Bu dönemde PTH düzeylerinin stabil seyrettiği hastalar son PTH konsantrasyonları dikkate alınarak 3 gruba ayrıldılar. Grup I normal PTH seviyeli 7 (ortalama: 27.7±18.2 pg/ml, sınırları: 10-51 pg/ml, nPTH), grup II yüksek PTH seviyeli 8 (ortalama: 237.1±84.9 pg/ml, sınırları: 113-350 pg/ml, yPTH) ve grup III çok yüksek PTH seviyeli 13 (ortalama: 986+415.1 pg/ml, sınırları: 447-1615 pg/ml, çyPTH) hastadan oluştu. Grupların karakteristikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm hastalarda 12 saat açlık sonrası haftabaşı diyaliz seansı öncesi İVGTT yapıldı. Bir kateter antekubital vene yerleştirildi. Bazal kan örnekleri (glikoz, insülin, kalsiyum, iyonize kalsiyum ve fosfor) alındı. Bu anda 0.5 g/kg dozunda glikoz 30 saniyede injekte edildi. Kontrateral antekubital venden 2., 4., 6., 8., 10., 15., 20., 30., 45., 60., 90. ve 120. dakikalarda ilave kan örnekleri elde edildi. Glikoz ve insülin çalışıldı. 0 ve 120. dakikalar arasında glikoz ve insülin eğrilerinin altında kalan total alanlar (Area Under The

Curve-AUC) trapezoidal integrasyonu kullanılarak hesaplandı.

Kan örnekleri hızla santrifüj edildi. Glikoz enzimatik metod ile mg/dl olarak hemen tayin edildi (Technicon autoanalyzer, Technicon Instruments Corp. Tarrytown, NY, USA). Kalan plazma-20 °C depolandı. Sonra topluca radioimmunoassay metod ile IU/ml olarak insülin seviyeleri (Coat-A-Count insülin, Diagnostic Products Corp. LA, USA) ölçüldü (normal sınırları: 3-35IU/ml). Proinsülinin çapraz reaksiyonu yaklaşık %40'dı. Paratiroid hormon seviyeleri solid-faz, two site chemiluminescent enzim immunometrik metod kullanılarak immulite otomatik analizör ile (IMMULITE Intact PTH, Diagnostic Products Corp. LA, USA) tayin edildi (normal sınırları: 12-72 pg/ml).

Bütün veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildiler. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar Student's t-test, nonparametrik Wilcoxon işaret veya Mann Whitney u-testi ve Pearson korelasyon testi ile yapıldılar. P değeri 0.05'den düşük ise anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Her üç grupta da açlık serum glikoz ve insülin değerleri birbirlerinden farklı bulunmadı (sırasıyla, grup I'de 89+25 mg/dl ve 44±27 mIU/ml, grup H'de 96±22 mg/dl ve 32±20 mIU/ml, ve grup IU'de 83±8 mg/dl ve 42+22 mIU/ml). Ayrıca, gruplar arası karşılaştırmalarda serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve fosfor değerleri arasında fark yoktu (p > 0.05) (Tablo 1).

İVGTT'nin erken ve geç döneminde grupların glikoz cevapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p > 0.05) (Şekil 1). Fakat, insülin cevaplarında farklılıklar tespit edildi. çyPTH seviyeli hastalarda insülin seviyeleri diğer gruplarınkinden anlamlı olarak yüksekti. nPTH seviyeli grupla karşılaştırıldığında 6., 8., 10., 15., 20., 30. ve 45. dakikalarda anlamlı yüksek bulundu, p değeri 15. ve 45. dakikalarda 0.01'den ve diğer dakikalarda 0.05'den daha anlamlıydı. yPTH seviyeli grupla karşılaştırıldığında 120. dakika dışında tüm dakikalarda anlamlı farklılık mevcuttu, p değeri 2. ve 90. dakikada 0.05'den ve diğer dakikalarda 0.01'den daha anlamlıydı. Grup I'in (nPTH) 2., 4., 15. ve 30. dakikalardaki insülin seviyeleri grup H'ninkilere (yPTH) göre anlamlı olarak yüksekti (p < 0.05) (Şekil 2).

Her üç grubun glikoz için elde edilen AUC değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulamadık (Grup I'de 18450 6392, grup IF de 19013 4881 ve grup III'de 18605 6567) (p > 0.05). İnsülin için elde edilen AUC değerleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Grup IH'ünkü grup I ve II'den anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, 7895

2599 ve 4545 1302'e karşılık 12821 6036, $p < 0.05$ ve $p < 0.001$). Grup I ve II arasında da anlamlı fark tespit edildi ($p < 0.05$).

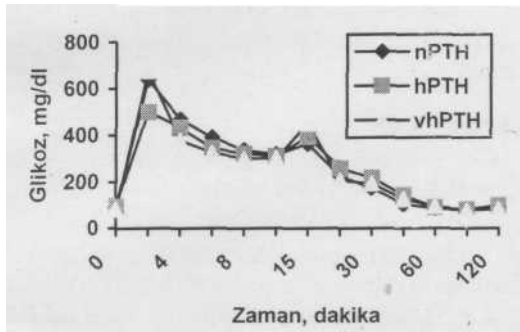
Grupların vücut kitle indeksleri, sistolik ve diastolik kan basınçları birbirleriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1). Her üç grubun her birinde de yaş, vücut kitle indeksi, açlık serum glikoz ve insülin düzeyleri ile paratiroid hormon seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 1: Her üç grubun karakteristikleri

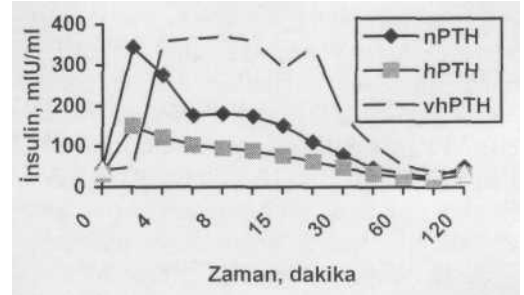
	Grup I (n:7)	Grup II (n:8)	Grup III (n:13)
Cinsiyet, E/K	4/3	4/4	7/6
Vaş, yıl	35±8	37±10	36±9
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	20.1±2.2	20.8±1.8	23.7±4.3
Diyaliz süresi, ay	72±27	70±30	74±3.2
PTH, pg/ml	27.7±18.2	237.1±84.9*	986*415.1**
İyonize Ca, mg/dl	0.67±0.3	0.68±0.4	0.68±0.3
Ca, mg/tl	9.5±1.4	9.6±1.3	10.0±L5
P, mg/tl	5.8±1.2	5.6±1.3	5.5±1.4
Kan basıncı, mmHg			
Sistolik	111±12	137±22	120±19
Diastolik	72±8	84±11	73±10
Primer Hastalıkları			
Glomerulonefrit	2	2	2
Pyelonefrit			1
Akut Tubuler Nekroz	1		
Amiloidoz		1	
Alport Sendromu		1	1
Hipertansiyon	1	1	1
Belirlenemeyen	3	3	8

* $p < 0.001$, grup I ile karşılaştırıldı

** $p < 0.0001$, diğer gruplarla karşılaştırıldı



Şekil 1: Her üç grubun IVGTT sırasında ortalama glikoz değerlerinin seyri



Şekil 2: Her üç grubun IVGTT sırasında ortalama insülin değerlerinin seyri

TARTIŞMA

Üremik hastaların insülin sekresyonunda, insülin metabolizmasında ve doku insülin duyarlılığında anormallikler gösterdiği iyi bilinmektedir (10). Hastaların yaklaşık yarısında glikoz toleransı normal kalır, çünkü pankreatik beta hücreleri insülin sekresyonunu çoğaltabilirler. Diğer yarısında ise insülin direncine ek olarak insülin sekresyon anormallikleri vardır. Bu nedenle, glikoz yüklemesine intolerans aşık olur. SDBY'li hastalarda glikoz insülin sekresyonu cevaplarında ve insülin duyarlılığındaki defektlere sekonder hiperparatiroidizmin katkıda bulunduğu dair kanıt vardır (11). Akmal ve ark. (9) paratiroidektomili üremik köpek modeli kullanarak yaptıkları bir çalışmada, PTH seviyelerinin yükselmesinin insülin sekresyonundaki azalma nedeniyle glikoz intoleransına neden olduğunu göstermişlerdir. Mak ve ark. (12), hiperparatiroidisi kontrol altında olmayan glikoz intoleranslı ve insülin dirençli hemodiyaliz hastalarını cerrahi işlem öncesi ve sonrası incelemişlerdir, insülin direnci değişmemesine rağmen insülin sekresyonundaki artışın glikoz toleransını normale döndürdüğünü tespit etmişlerdir. Bu raporların sonuçları üremik hastalarda hiperparatiroidizmin tedavi edilmesinin glikoz intoleransında düzelmeye ve insülin sekresyonunda bir artışa yol açtığını ama insülin duyarlılığını değiştirmediğini düşündürmektedir. Buna karşın, Amend ve ark. (13), paratiroidektominin hiperparatiroidili üremik hastalarda glikoz kullanımı, insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı üzerine etkisinin olmadığını gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızın sonuçları Akmal ve Mak'ınki ile paralellik gösteriyordu. Fakat, bu araştırmacılar çalışmamızdaki gibi çyPTH seviyeli bir grubu incelememişlerdi. Başka bir çalışmada, Bergesio ve ark. (14), normal (27-24 pg/ml) veya yüksek PTH (660-440 pg/ml) seviyeli iki grup hemodiyaliz hastasında

sekonder hiperparatiroidizmin insülin salınımı ve glikoz toleransı üzerine etkisini incelemişlerdir. Her iki grubun insülin sekresyonları arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ama altgrupları değerlendirdikleri zaman, daha şiddetli PTH (560-1500 pg/ml) seviyeli grupta erken ve geç insülin sekresyonunun, orta (87-341 pg/ml) ya da normal (5-32 pg/ml) PTH seviyeli hastalara göre azaldığını (anlamlı olmamasına karşın) tespit etmişlerdir. Bundan dolayı PTH seviyelerinin yanısıra insülin sekresyonunu ve glikoz toleransını etkilediği bilinen diğer faktörlerin de, aşırı PTH seviyelerinin diyaliz hastalarındaki karbonhidrat metabolizması üzerinde oynadığı rolü modüle edebileceğini düşünmüşlerdir. İnsülin duyarlılığını inceleyen tüm çalışmalarda açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmesine rağmen (15,16), çalışmamızda grupların açlık insülin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamadık. Gruplardaki hasta sayılarının küçük olması bu sonucu etkilemiş olabilir. Çalışmamızda grupların glikoz seviyeleri birbirinden farklı olmamasına karşın, çyPTH seviyeli grupta insülin salımının diğer gruplardan anlamlı yüksek seyretti. Bununla birlikte glikoz için elde edilen AUC değerleri benzer olmasına karşın, insülin için elde edilen AUC değerleri arasında da anlamlı farklılık (çyPTH > nPTH > yPTH) tespit ettik. Bu sonuçlar çyPTH seviyeli grupta insülin direncinin artması ile ilişkili olabilir. Apaydın ve ark. (17), henüz SDBY'i gelişmemiş GFR 10-50 ml/dak. arasında olan KBY'li hastalara OGTT uygulayarak karbonhidrat intoleransı ile PTH arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. PTH düzeyi ile birinci saat insülin yanıtı arasında negatif yönde bir ilişki göstermişler ve hiperparatiroidinin beta hücrelerinin insülin direncini yenmek için sekresyon kapasitelerini artırmalarını engellediği, geç insülin yanıtını bozarak glikoz intoleransına neden olduğunu düşünmüşlerdir. Fakat, PTH düzeyi ile toplam insülin yanıtı arasında ilişki tespit etmemişlerdir. Bizim çalışmamızda da PTH düzeyleri ile açlık insülin düzeyleri arasında korelasyon bulamadık. Üremik ortam insülin direncini PTH'a göre daha fazla artırıyor olabilir.

Vitamin D'nin pankreas adacıklarından insülin salınımının önemli bir modülatörü olduğu bildirilmektedir (18). Birkaç çalışmada, kalsitriol ve vitamin D'ye bağımlı kalbindine spesifik reseptörün pankreas beta hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (19,20). İki farklı çalışmada Kautzky Wilier ve ark. (21) ile Mak (22) intravenöz 1.25 (OH)2D3 tedavisinin hemodiyaliz hastalarında glikoz intoleransını düzelttiğini bulmuşlardır. Fakat, Kautzky-Wilier ve ark. (21) sekonder hiperparatiroidizmin mi yoksa vitamin D

eksikliğinin mi düşük insülin duyarlılığından sorumlu olduğunu ayırt edememişlerdir. Çünkü intravenöz 1.25 (OH)2D3 ile tedavi edilen hastalarda insülin direncindeki düzelmeye eşlik eden PTH konsantrasyonlarında anlamlı bir azalma vardı. Bunun yanısıra, Mak (11) hemodiyaliz hastalarında metabolik asidozun düzeltilmesinin insülin duyarlılığını ve sekresyonunu artırdığını bildirmiştir. Dolaşımdaki 1.25 (OH)2D3 seviyeleri artmasına karşın parathormon seviyeleri değişmemiştir. Bu çalışmada 1.25 (OH)2D3 konsantrasyonlarında^ artışı, metabolik asidozun düzeltilmesini takiben renal 1-alfa hidrosilaz üzerine PTH'un etkisinin artması nedeniyle olduğunu öne sürmüştür. Fakat, Hastalarımızın hepsinin oral vitamin D tedavisi almaları ve grupların serum kalsiyum, fosfor ve iyonize kalsiyum seviyeleri arasında fark olmaması nedeniyle, vitamin D'nin pankreas üzerine direkt etkisinin bizim sonuçlarımızda rol oynamadığını düşündük.

Yukarıda sunulan literatür verilerine karşın, birkaç yeni incelemede normal böbrek fonksiyonlu renal hastalarda üremi evresinden önce bile insülin direncinin mevcut olabileceği gösterilmiştir (23,24). Fliser ve ark. (24), PTH konsantrasyonları ile insülin duyarlılığı arasında anlamlı bir korelasyon kuramamışlardır. Aynı araştırmacılar daha önce yaptıkları bir çalışmada da öglisemik hiperinsülinemik şartlar altında sağlıklı gönüllülere PTH infüzyonunun insülin duyarlılığını değiştirmedeğini bildirmişlerdir (25). Bu gözlemler üremik hastalardaki karbonhidrat metabolizması bozukluklarında PTH'un rolü olmadığı anlamına gelmemekle beraber, katkısının sempatik aktivite artışı gibi diğer faktörlerle kıyaslandığında minör olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, hiperparatiroidizmin hemodiyaliz hastalarında insülin salınımı bir dereceye kadar baskılayabilir ama bu inhibitor etki belirli bir seviyenin üzerinde kaybolarak daha fazla insülin salınımına neden olabilir. Bu görüş literatürdeki farklılıkları açıklayabilir. Fakat bu konuda daha geniş hasta gruplarında ve insülin direncinin daha hassas metodlarla değerlendirildiği başka çalışmalar yapılmasının gerekli olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hcndler R, Hendler E, Wahren J. İnsülin resistance in uremia. J Clin Invest 1981; 67(2): 563-568.
2. Mak RHK, DeFronzo RA. Glucose and insülin metabolism in uremia. Nephron 1992; 61: 377-382.
3. Dzurik R, Hupkova V, Cernacek P. The isolation of an inhibitor of glucose utilization from the serum of uremic subjects. Clin Chim Acta 1983; 46:77.

4. Silver J, Moallem E, Kilav R, Epstein E, Sela A, Naveh-Many T. New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl 3): 2-5. / ' /
5. Fadda G Z, Massry SG. Glucose and insulin metabolism. In Massry SG and Glasscock RJ. *Textbook of Nephrology*. Williams & Williams, Baltimore, 1995, p: 1390-1396.
6. Fadda GZ, Akmal M, Premdas FH, Lipson LG, Massry SG. Insulin release from pancreatic islets: effects of CRF and excess PTH. *Kidney Int* 1988; 33(6): 1066-1072.
7. Graf H, Prager R, Kovarik J, Luger A, Schernthaner G, Pinggera WF. Glucose metabolism and insulin sensitivity in patients on chronic hemodialysis. *Metabolism* 1985; 34(10): 974-977.
8. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Williams C, Pederson JA, Llach F. The effects of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2(5): 1014-1020.
9. Akmal M, Massry SG, Goldstein DA, Fanti P, Weisz A, DeFronzo R. Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J Clin Invest* 1985; 75(3): 1037-1044.
10. Smith D, DeFronzo RA. Insulin resistance in uremia mediated by postbinding defects. *Kidney Int* 1982; 22(1):54-62.
11. Mak RHK. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int* 1998; 54: 603-606.
12. Mak RHK, Bertinelli A, Turner C, Haycock B, Chantler C. The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(2): 229-233.
13. Amend WJC, Steinberg SM, Lowrie EG. The influence of serum calcium and parathyroid hormone upon glucose metabolism in uremia. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 435.
14. Bergesio F, Bandini S, Cresci B, Monzani G, Rotella C, Conti A, Rosati A, Piperno R, Messeri G, Frizzi V, Salvadori M. Hyperparathyroidism: is it really the major factor affecting glucose tolerance in uremia? *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22 (1-3): 187-191.
15. Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond. Ç, Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med* 1994; 3: 286-292.
16. Mattheus DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor DA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
17. Apaydın S, Altıparmak MR, Uzunoğlu S ve ark. Kronik böbrek yetmezliğinde karbonhidrat metabolizması ve parathormon ilişkisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1998; 4: 192-196.
18. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209(4458): 823-825.
19. Clark SA, Stumf WE, Sar M, Deluca HF, Tanaka Y. Target cells for 1.25-dihydroxyvitamin D3 in pancreas. *Cell Tissue Res* 1980; 209(3): 515-520.
20. Roth J, Bonner-Weir S, Norman AW, Orci L. Immunocytochemistry of vitamin D dependent calcium binding protein in chick pancreas exclusive localization. *Endocrinology* 1982; 110(6): 2216-2218.
21. Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, Ludvik B, Strelci C, Graf H, Prager R. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int* 1995; 47: 200-206.
22. Mak RHK. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int* 1998; 53: 1353-1357.
23. Vareesangthip K, Tong P, Wilkinson R, Thomas TH. Insulin resistance in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997;52:503-508.
24. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franek E, Ritz E. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1343-1347.
25. Fliser D, Franek E, Fode P, Stefanski A, Schmitt CP, Lyons M, Ritz E. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 933-938.