

ORIGINALES

Perfil bioquímico de ratas urémicas tratadas con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH)

F. Santos, E. García, A. Cobo, J. Rodríguez, M. F. Rivas-Crespo y S. Málaga

Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias y Universidad de Oviedo. Oviedo, (Asturias).

RESUMEN

Los efectos que la administración de hormona de crecimiento humana recombinante (rhCH) ejerce sobre el metabolismo hidroelectrolítico, calciofosfórico y de los principios inmediatos de niños hipocrecidos con fallo renal crónico (FRC) son en su mayor parte desconocidos. Se investigó el perfil bioquímico sérico de ratas con FRC, inducido por exéresis en dos tiempos de los .5/6 de la masa renal, tratadas con rhGH. Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley agrupadas en: FRC (NX n = 29), FRC + tratamiento con rhGH (NXGH, n = 12), función renal normal recibiendo alimentación ad libitum (SHAMAL, n = 17). La rhCH se administró por vía intraperitoneal a dosis de 10 UI/kg/día durante un período de 13 días después de la segunda intervención quirúrgica. El FRC se constató por concentraciones séricas (X+ EEM) de nitrógeno ureico y creatinina en las ratas NX (62 + 7 y 0,7 + 0,1 mg/d/) y NXGH (73 + 9 y 0,8 + 0,1 mg/dl) superiores ($p = 0,0001$) a las de las ratas SHAMAL (20 + 1 y 0,5 + 0,0 mg/dl). Los niveles séricos de sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y triglicéridos no difirieron entre los grupos de animales. Con respecto a las ratas SHAMAL, los grupos NX y NXGH tuvieron concentraciones más altas de CO total, fosfatasas alcalinas y colesterol. Estas diferencias fueron independientes de la dieta ya que se mantuvieron al comparar ratas NX y NXGH con otras con función renal normal que recibieron la misma cantidad de alimento. Las ratas NXGH fueron más hipercolesterolémicas (139 + 9 mg/dl, y su glucemia fue menor (155 + 8 mg/dl) que las ratas NX (120 + 4 y 176 + 4 mg/dl, $p = 0,02$ y $0,01$, respectivamente). Así, el tratamiento con rhGH agravó la hipercolesterolemia de las ratas urémicas. Este efecto indeseable debe vigilarse estrechamente en el seguimiento de los niños con FRC tratados con altas dosis de rhGH.

Palabras clave: Hormona de crecimiento. Fallo renal crónico. Crecimiento. Colesterol.

Recibido: 2-IV-93.
En versión definitiva: 19-VII-93.
Aceptado: 21-VII-93.

Correspondencia: Dr. Fernando Santos
Pediatría. Facultad de Medicina.
Calle Julián Clavería, 6.
33006 Oviedo. (Asturias).

SERUM BIOCHEMICAL PROFILE OF UREMIC RATS TREATED WITH RECOMBINANT HUMAN GROWTH HORMONE

ABSTRACT

The effects of recombinant human growth hormone administration on water, electrolyte, calcium-phosphate, carbohydrate, and lipid metabolisms of stunted children with chronic renal failure (CRF) are mostly unknown. Serum biochemical profile was investigated in Sprague-Dawley male rats with CRF, induced by 5/6 nephrectomy, treated with rhGH. Five groups of animals were studied: CRF (NX n = 29), CRF + rhGH treatment (NXGH, n = 12), sham-operated receiving food ad libitum (SHAMAL, n = 17), sham-operated pair-fed with NX (SPFNX, n = 16) or NXGH (SPFNXGH, n = 8) rats. Intraperitoneal rhGH was given at 10 IU/kg-day over a 13 day period following second stage nephrectomy. Serum urea nitrogen and creatinine concentrations ($X \pm SEM$) of NX (62 ± 8 and 0.7 ± 0.1 mg/dl) and NXGH (73 ± 9 and 0.8 ± 0.1 mg/dl) rats were higher ($p = 0.0001$) than those of SHAMAL (20 ± 1 y 0.5 ± 0.0 mg/dl). No differences were found in serum concentrations of sodium, potassium, chloride, calcium, phosphate, and triglycerides among the groups of animals. NX and NXGH rats had higher serum concentrations of CO₂, alkaline phosphatase, and cholesterol than SHAMAL. These differences were diet independent because they persisted when NX and NXGH rats were compared with their SPFNX and SPFNXGH pairs receiving identical amount of food. NXGH rats were more hypercholesterolemic (139 ± 9 mg/dl) and their glycemia was lower (155 ± 8 mg/dl) than NX rats (120 ± 4 and 176 ± 4 mg/dl, $p = 0.02$ and 0.01 , respectively). Thus, rhGH treatment aggravated hypercholesterolemia of uremic rats. This undesirable effect should be carefully monitored in the follow-up of CRF children treated with high doses of rhGH

Key words: **Somatotropin. Renal Failure Chronic. Growth. Cholesterol.**

Introducción

La actual disponibilidad de hormona de crecimiento humana sintetizada por técnicas de ácido desoxirribonucleico recombinante (rhGH) ha llevado al empleo cada vez más extendido de esta hormona en el tratamiento de niños con fallo renal crónico (FRC) y otras nefropatías inductoras de hipocrecimiento. En los últimos años ha aparecido un número reducido de publicaciones que parecen demostrar inequívocamente que, al menos a corto plazo, la administración de rhGH acelera el crecimiento de animales¹⁻⁴ y niños,⁵⁻⁷ con FRC, siendo posiblemente la única terapéutica ensayada hasta la fecha que no sólo detiene el progresivo deterioro en el crecimiento de estos niños sino que además induce una recuperación de la talla.

Sin embargo, la hormona de crecimiento (GH) tiene diversos efectos metabólicos no directamente relacionados con su acción promotora del crecimiento longitudinal del hueso⁸. Algunos de estos efectos podrían ser especialmente nocivos y acusados en niños con FRC y, sin embargo, los estudios publicados hasta la fecha sobre la utilización de rhGH en el FRC se han centrado primordialmente sobre la respuesta observada en el crecimiento de los individuos tratados y han prestado escasa atención a las modificaciones inducidas por la administración de rhGH a dosis farmacológicas en el

metabolismo de los principios inmediatos o en el equilibrio hidroelectrolítico y calcio-fosfórico.

En el presente estudio se analiza la repercusión del tratamiento con rhGH sobre el perfil bioquímico de ratas urémicas en comparación con animales no tratados con similar reducción de la función renal y con ratas sin afectación de la función renal con un estado nutricional normal o semejante al de los animales urémicos.

Material y métodos

Se estudiaron ratas macho Sprague-Dawley criadas en el animalario de la Facultad de Medicina de Oviedo y con peso en el momento de la primera intervención quirúrgica de 95 ± 5 g. Durante el período de estudio las ratas se alojaron en jaulas individuales, con ciclo luz oscuridad de 12 horas y temperatura ambiente constante de 22° C. Todas las ratas recibieron pienso estándar comercial con contenido proteico del 23,9%. Se clasificaron en cinco grupos: FRC (NX, n = 29), FRC+tratamiento con rhGH (NXGH, n = 12), función renal normal recibiendo alimentación *ad libitum* (SHAMAL, n = 17), función renal normal recibiendo la misma cantidad de pienso que ratas NX (SPFNX, n = 16) o NXGH (SPFNXGH, n=8).

El fallo renal se indujo por nefrectomía de aproximadamente los 5/6 de la masa renal según métodos

previamente publicados ⁴. Básicamente, en un primer tiempo quirúrgico se extirparon los dos tercios del riñón izquierdo tras su decapsulación (día 0) y una semana más tarde (día 7) se extrajo el riñón derecho. Los animales de los grupos con función renal normal fueron sometidos a cirugía «sham» decapsulándose ambos riñones, pero sin extirpación de parénquima renal.

Las ratas NXGH recibieron tratamiento con 10,0 UI/kg/día de rhGH (Saize®) administrada por vía intraperitoneal en dos dosis diarias a las 9,00 y 17,00 horas desde el día 8 al 20 del estudio. Los animales del resto de los grupos recibieron el mismo volumen de suero salino al 0,9 % en idéntica pauta de administración.

El peso de las ratas y la cantidad de pienso que consumieron se midieron diariamente desde los días 7 al 21 con una balanza electrónica Ohaus® modelo Gt 2001 con programa de pesaje de animales. Las ratas de los grupos SPFNX y SPFNXGH fueron emparejadas con ratas NX y NXGH, respectivamente, de forma que cada rata recibía cada día la misma cantidad de alimento que el ingerido el día anterior por su pareja urémica. La longitud de los animales desde el hocico al extremo distal de la cola se midió bajo anestesia general aprovechando el momento de las intervenciones quirúrgicas (días 0 y 7) y el del sacrificio (día 21), siempre por el mismo investigador, desconocedor del grupo al que pertenecían los animales. Con el fin de recoger orina, parte de los animales de cada grupo (16 NX, 11 NXGH, 13 SHAMAL, 8 SPFNX y 7 SPFNXGH) se alojaron en jaulas metabólicas desde el día 19 al 21. La ganancia de peso de los animales durante el período de estudio se calculó restando el peso en el momento de la segunda nefrectomía (día 7) del peso correspondiente al día 19 para evitar el efecto del traslado de algunos animales a jaulas metabólicas. La eficacia de la alimentación ingerida se calculó dividiendo la ganancia de peso en gramos entre los gramos de pienso consumido durante el mismo período de tiempo, desde los días 7 al 19.

El día 21 las ratas se sacrificaron y se obtuvo sangre para determinar las concentraciones séricas de nitrógeno ureico (SUN), creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina (FA), cloro, sodio, potasio, CO₂ total, colesterol, triglicéridos y glucosa. En la orina recogida se calculó el volumen minuto y se midieron las concentraciones de nitrógeno ureico y creatinina. Con los datos de sangre y orina se calcularon los aclaramientos (ml/min/100 g de peso) de nitrógeno ureico y creatinina. Todas las determinaciones analíticas se llevaron a cabo en un analizador Kodak Ektachem®.

Los resultados se expresan como media ± error estándar de la media (X ± EEM). La comparación de los datos obtenidos se realizó entre los grupos NX, NXGH y SHAMAL mediante ANOVA y «t» de Student para datos no pareados. Los datos de las ratas SPFNX y SPFNXGH se compararon mediante «t» de Student pareada con aquellos de las ratas pareja correspondiente de los grupos NX y NXGH, respectivamente. Un valor

de p igual o inferior a 0,05 se consideró como indicativo de significación estadística.

Resultados

Las ratas NX y NXGH tuvieron similar reducción de la función renal, como se deduce de las concentraciones séricas y aclaramientos de SUN y creatinina, siendo sus valores diferentes de los encontrados en ratas SHAMAL (fig. 1).

La ganancia en peso de las ratas NX y NXGH fue $36,4 \pm 5,1$ y $41,3 \pm 9,7$ g significativamente menor ($p = 0,0001$ y $0,0003$, respectivamente) que la de los animales SHAMAL ($75,3 \pm 3,1$ g). El incremento en longitud de las ratas NX ($4,5 \pm 0,3$ cm) y NXGH ($5,2 \pm 0,7$ cm) fue también menor ($p = 0,0001$ y $p = 0,012$) que el observado en el grupo SHAMAL ($6,6 \pm 0,2$ cm). Los animales NX y NXGH consumieron una cantidad similar de alimento ($217,6 \pm 8,4$ y $207,6 \pm 17,0$ g), menor ($p = 0,0005$ y $p = 0,003$) que la ingerida por los animales SHAMAL ($266,0 \pm 10,5$ g), siendo la eficacia de la alimentación de los animales NX ($0,162 \pm 0,021$ g/g) y NXGH ($0,170 \pm 0,038$ g/g) también inferior ($p = 0,0002$ y $p = 0,0036$) a la de las ratas SHAMAL ($0,277 \pm 0,011$ g/g). No existieron diferencias significativas en el crecimiento en peso y longitud, consumo de pienso ni eficacia de la alimentación entre ambos grupos de ratas con FRC.

Las concentraciones séricas del resto de los parámetros analíticos estudiados se representan gráficamente en las figuras 2 y 3. Existieron diferencias en los valores séricos de colesterol, glucosa, CO₂ total, FA y calcio, teniendo las ratas NXGH niveles más elevados de colesterol ($p = 0,0178$) y más bajos de glucosa ($p = 0,0099$) que las ratas NX.

Las ratas SPFNX y SPFNXGH consumieron la misma cantidad de pienso ($216,2 \pm 10,2$ y $210,3 \pm 9,5$ g) que sus parejas pertenecientes a los grupos NX y NXGH, respectivamente, siendo significativamente menores sus concentraciones séricas de SUN (17 ± 1 vs 61 ± 9 mg/dl, $p = 0,0002$, y 15 ± 2 vs 66 ± 7 , $p = 0,0002$) y creatinina ($0,5 \pm 0,0$ vs $0,8 \pm 0,1$ mg/dl, $p = 0,0005$, y $0,4 \pm 0,0$ vs $0,8 \pm 0,1$ mg/dl, $p = 0,002$), así como mayores los aclaramientos de SUN ($0,64 \pm 0,18$ vs $0,16 \pm 0,03$ ml/min/100g, $p = 0,0211$, y $0,83 \pm 0,13$ vs $0,12 \pm 0,04$ ml/min/100 g, $p = 0,0015$) y creatinina ($0,51 \pm 0,05$ vs $0,27 \pm 0,03$ ml/min/100 g, $p = 0,0037$, y $0,53 \pm 0,06$ vs $0,23 \pm 0,03$ ml/min/100 g, $p = 0,006$). Los hallazgos concernientes al crecimiento en peso y longitud y a la eficacia de la alimentación de estos animales se pormenorizan en la tabla I.

En la figura 4 se representan los datos de las ratas SPFNX y SPFNXGH y de sus parejas urémicas que ingirieron la misma cantidad de comida, de los valores del resto de variables bioquímicas estudiadas en las que se habían encontrado diferencias entre los grupos SHAMAL, NX y NXGH (colesterol, glucosa, CO₂ total y FA).

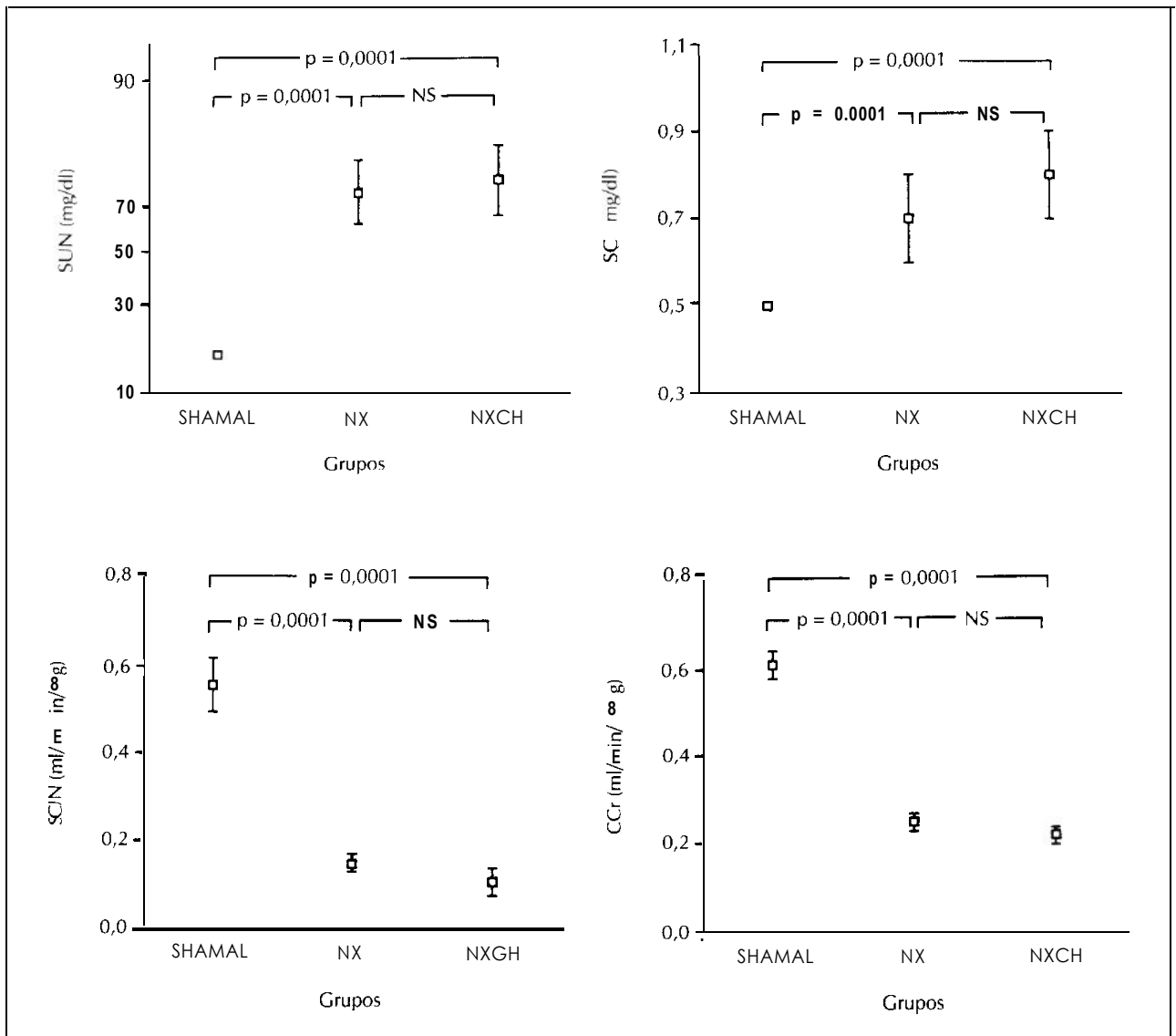


Fig. 1.—Concentraciones séricas ($X \pm EEM$) de nitrógeno ureico (SUN), y creatinina (SCr) y aclaramientos de nitrógeno ureico (CSUN) y creatinina (CCr) en ratas operadas «sham» alimentadas «ad libitum» (SHAMAL), nefrectomizadas sin (NX) y con (NXGH) tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante. NS: no significativo.

Tabla I. Ganancia (A) de peso y longitud y eficacia de la alimentación en ratas con fallo renal crónico sin (NX) y con (NXGH) tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante y sus parejas «sham» que ingirieron la misma cantidad de pienso (SPFNX y SPFNXGH, respectivamente). Los datos se dan como $X \pm EEM$. Sólo existieron diferencias significativas para Δ longitud entre NX y SPFNX ($p=0,05$).

	SPFNX	NX	SPFNXCH	NXGH
A peso (g)	33,2 ± 8,8	36,8 ± 7,3	37,2 ± 12,3	44,2 ± 11,8
A longitud (cm)	4,9 ± 0,4	4,5 ± 0,5	4,9 ± 0,7	5,2 ± 0,8
Eficacia alimento (g/g)	0,138 ± 0,044	0,153 ± 0,032	0,153 ± 0,053	0,189 ± 0,048

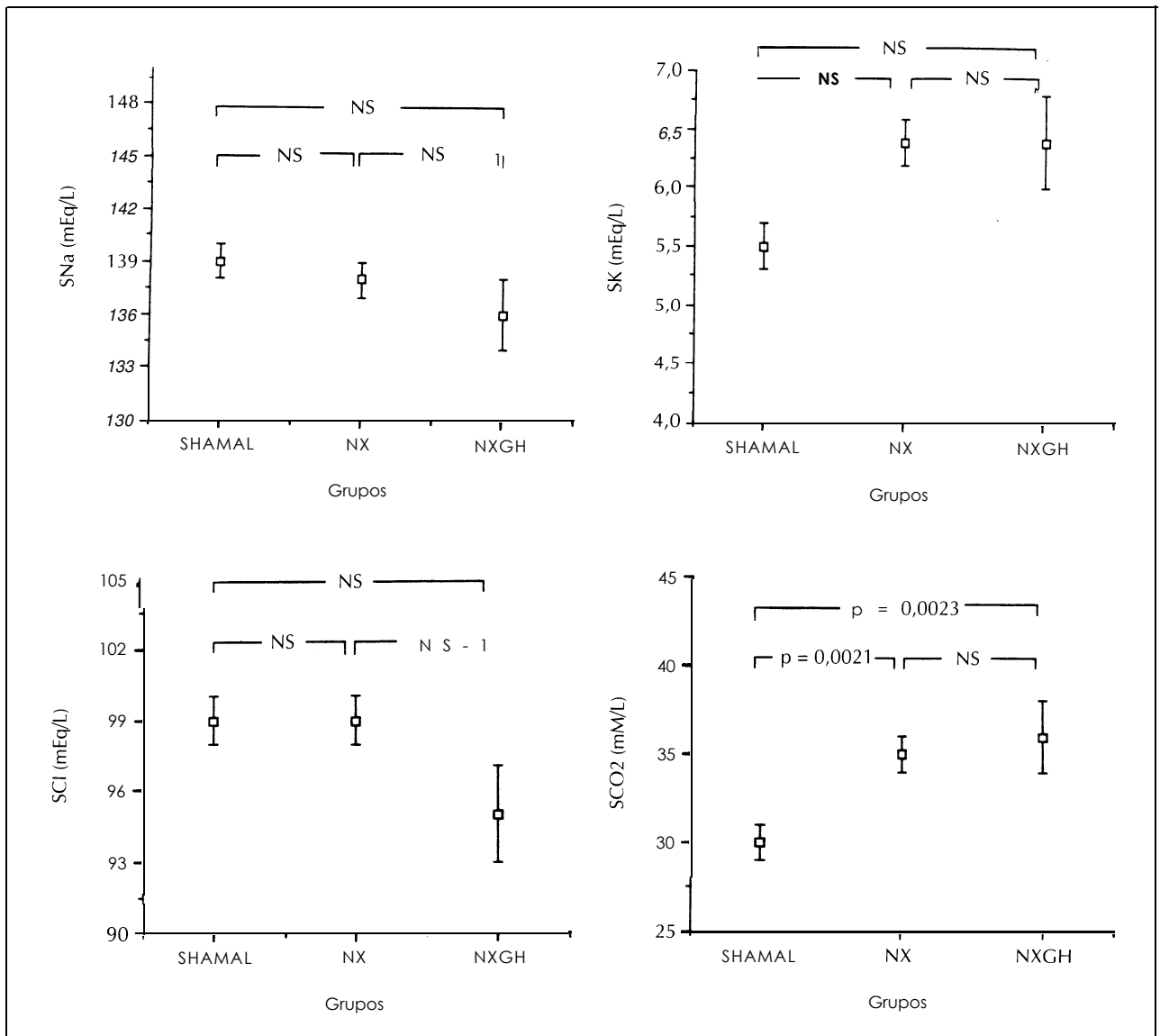


Fig. 2.-Concentraciones séricas ($\bar{X} \pm EEM$) de sodio (SNa), potasio (SK), cloro (SCl) y CO_2 (SCO₂) en ratas operadas «sham» alimentadas «ad libitum» (SHAMAL), nefrectomizadas sin (NX) y con (NXGH) tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante. NS: no significativo.

Discusión

Como se observa en la figura 1, la nefrectomía subtotal practicada en las ratas NX y NXGH indujo una reducción significativa de la función renal con cifras de aclaramiento de creatinina que oscilaron entre un 30-50 % del observado en el grupo SHAMAL. El rápido crecimiento del organismo de las ratas en esta fase de su desarrollo se acompaña de una gran hipertrofia compensadora del parénquima renal residual, lo que explica que el FRC no fuera más acusado. Sin embargo, la uremia alcanzada con valores de SUN tres veces superiores

al normal fue suficiente para interferir con el apetito y normal crecimiento de los animales. Aunque las ratas tratadas con rhGH tendieron a ganar más peso y longitud que las ratas NX, la mejoría del crecimiento no fue estadísticamente significativa. Este hecho podría estar relacionado con el moderado grado de insuficiencia renal obtenida, ya que, como observaron Santos y cols.⁴, el efecto beneficioso de la rhGH sobre el crecimiento parece ser especialmente relevante en ratas con FRC avanzado. El patrón de crecimiento de las ratas estudiadas se analiza detalladamente en otra publicación⁹.

Las ratas NX y NXGH tuvieron valores similares de

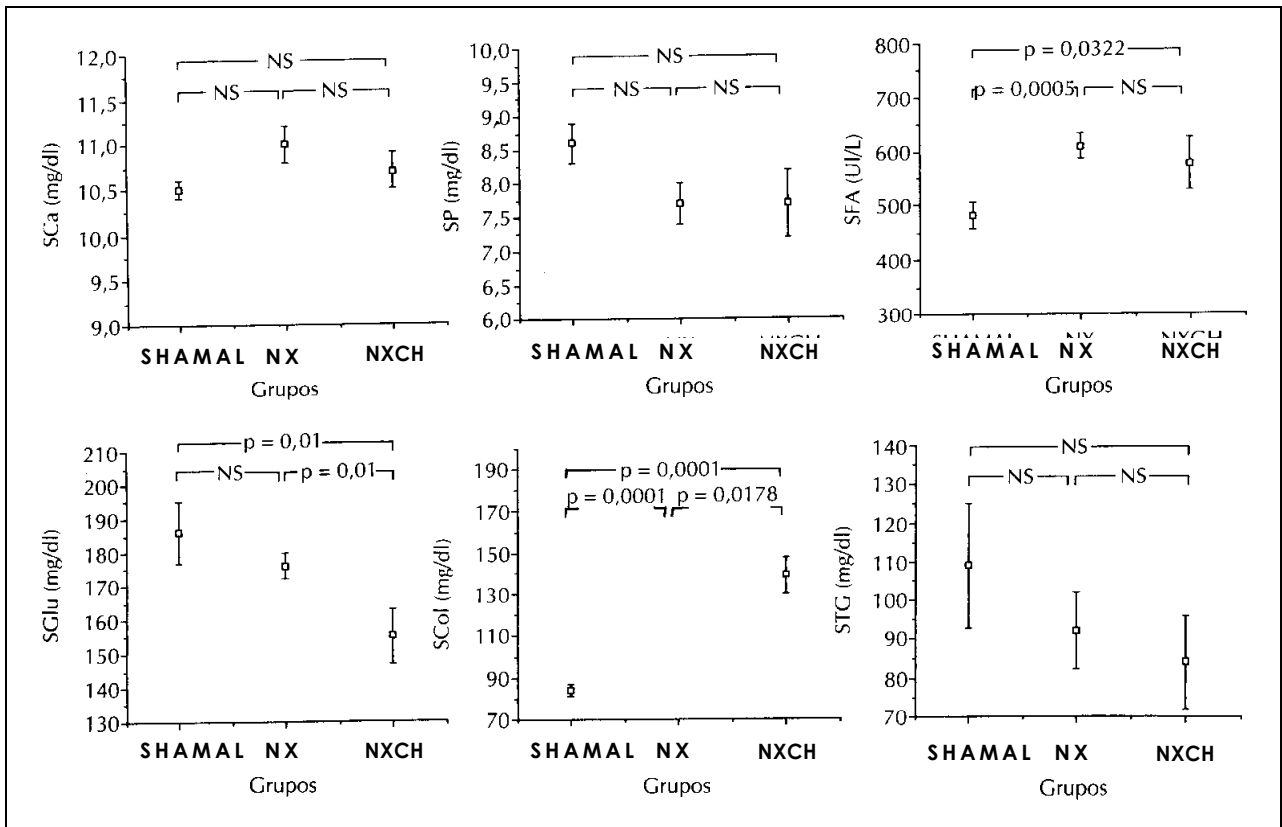


Fig. 3.—Concentraciones séricas ($\bar{X} \pm EEM$) de calcio (SCa), fosfatos (SP), fosfatasa alcalinas (SFA), glucosa (SGlu), colesterol (SCol) y triglicéridos (STC) en ratas operadas «sham» alimentadas «ad libitum» (SHAMAL), nefrectomizadas sin (NX) y con (NXGH) tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante. NS: no significativo.

aclaramiento de creatinina y nitrógeno ureico, lo que sugiere que, en el presente estudio, la administración de rhGH no indujo un aumento de la filtración glomerular. Este dato es coincidente con estudios clínicos⁶ en los que no se han encontrado modificaciones en la progresión del deterioro de la filtración glomerular de niños con FRC tratados con rhGH. No obstante, la estimación de la filtración glomerular por el aclaramiento de creatinina endógena no es posiblemente lo suficientemente sensible para detectar la hiperfiltración glomerular inducida por la GH¹⁰ y mediada por el insulin-like growth factor I (IGF-I)¹¹⁻¹². Así pues, se precisan más estudios que delimiten si el tratamiento con rhGH en individuos urémicos provoca un estado mantenido de hiperfiltración glomerular que acelere la aparición de glomeruloesclerosis y la progresión hacia el fracaso renal terminal.

El túbulo proximal es un órgano diana para la acción de la GH. La GH estimula la gluconeogénesis en las células tubulares proximales, habiéndose detectado, en riñones de perro, receptores para GH e IGF-I en la membrana basolateral de estas células¹³⁻¹⁴. Así pues, la GH es una hormona estimulante de los mecanismos de

transporte activo en la nefrona proximal. En el caso de los individuos con FRC tratados con rhGH, es de particular interés la acción sobre la retención de sodio y agua⁸ y sobre la reabsorción de fosfatos¹⁵, ya que estos efectos podrían inducir o agravar la hipertensión y el hiperparatiroidismo secundario. En las ratas NXGH las concentraciones séricas de sodio no fueron diferentes de las encontradas en los animales NX y SHAMAL (fig. 2) y el contenido tisular de agua y la presión arterial tampoco sufrieron modificaciones (datos no mostrados). Asimismo, los niveles circulantes de fosfato y calcio fueron similares en los tres grupos de ratas (fig. 3). Aunque no disponemos de las concentraciones de paratohormona sérica, las ratas NX y NXGH tuvieron cifras elevadas de FA y un aumento de los valores de CO₂ total que podría estar relacionado con el aumento de la reabsorción proximal de bicarbonato inducido por estados crónicos de hiperparatiroidismo¹⁶.

Como se muestra en las figuras 3 y 4, las ratas tratadas con rhGH tuvieron concentraciones elevadas de colesterol sérico y su glucemia fue inferior a los otros grupos. Estas diferencias no pueden atribuirse a la dieta, ya que se mantuvieron al comparar las ratas

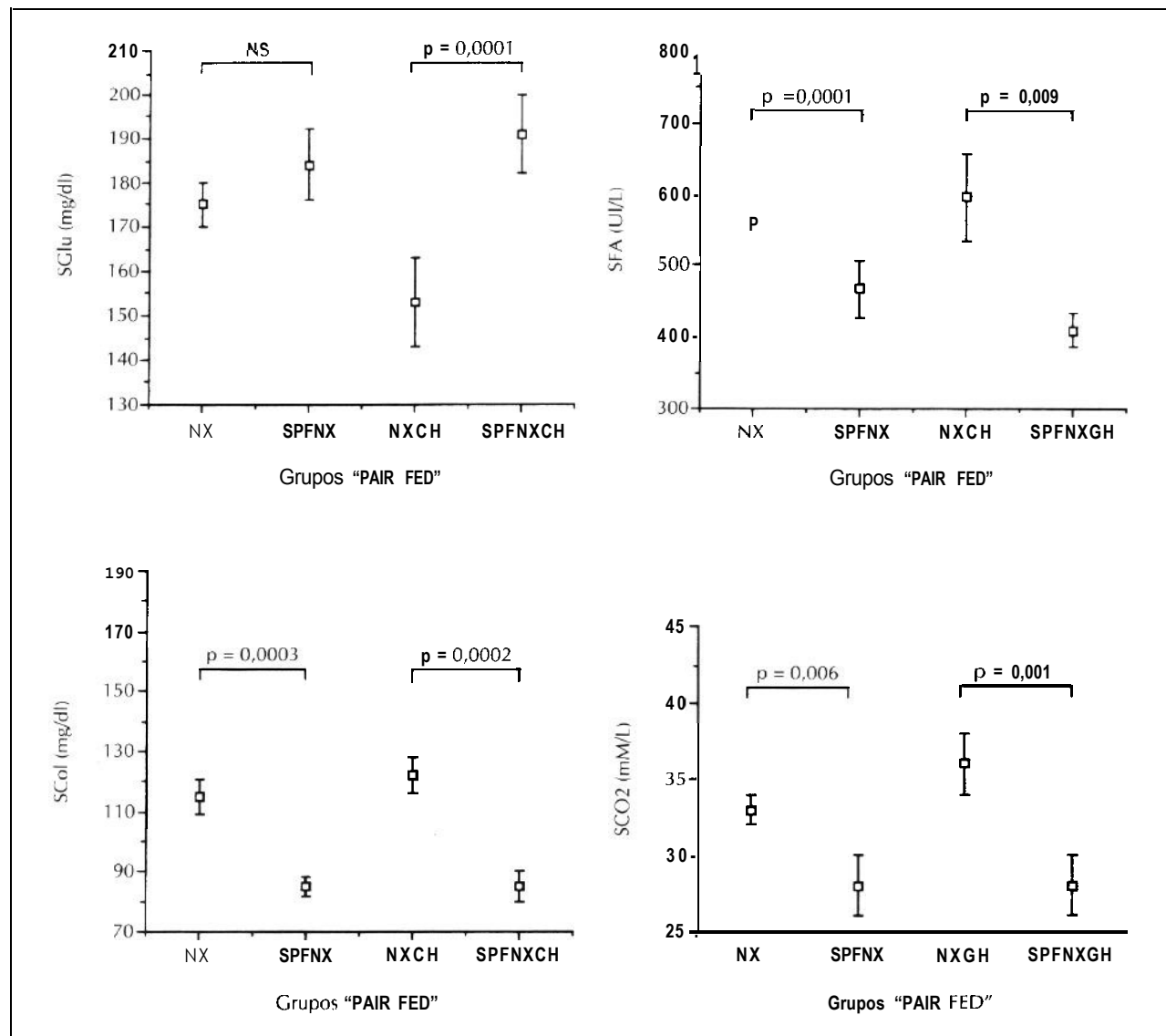


Fig. 4.—Concentraciones séricas ($\bar{X} \pm EEM$) de glucosa (SGlu), fosfatasas alcalinas (SFA), colesterol (SCoL) y CO_2 (SCO₂) en ratas nefrectomizadas sin (NX) y con (NXGH) tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante en comparación con las ratas «sham» recibiendo la misma cantidad de alimentación que las ratas NX (SPFNX) y NXGH (SPFNXGH). NS: no significativo.

NXGH con sus parejas SPFNXGH, con función renal normal y la misma ingesta de alimentación, y tampoco son exclusivamente debidas al FRC, ya que también existieron entre los grupos NXGH y NX. Por lo tanto, estos efectos parecen estar causados por la administración de la hormona y posiblemente guardan estrecha relación con la dosis empleada. La GH ejerce acciones similares y antagónicas a la insulina¹⁷ sobre el metabolismo de los principios inmediatos. En condiciones fisiológicas, su efecto final es hiperglucemiante; sin embargo, se ha demostrado que dosis altas de IGF-I son hipoglucemiantes al ocupar el péptido los receptores

insulínicos y estimular la captación intracelular de glucosa¹⁸. Por otra parte, publicaciones previas^{1,19} sobre la utilización de rhCH en ratas urémicas han encontrado también una tendencia de la administración de dosis farmacológicas de rhCH a provocar hipoglucemia.

El efecto hipercolesterolemia puede tener más trascendencia desde el punto de vista clínico, ya que hasta un 20 % de los niños con FRC avanzado son hipercolesterolemicos²⁰ y este porcentaje es aún mayor en adultos²¹. La GH juega un papel relevante en la regulación de los niveles séricos de lipoproteínas y en su síntesis hepática²² y es bien conocido que ejerce una

acción lipolítica no mediada por **IGF-I**, ya que los adipocitos no tienen receptores para este péptido²³. **No se** ha observado hipercolesterolemia en niños con FRC⁶ y pacientes ancianos²⁴ tratados con rhGH y no existen apenas datos sobre los niveles de colesterol en ratas urémicas tratadas con GH. En nuestra experiencia, las ratas nefrectomizadas tratadas con rhGH tienden consistentemente a tener concentraciones séricas de colesterol más elevadas que las no tratadas, aunque la diferencia no siempre alcanza significancia estadística¹⁹. Sin embargo, la hipercolesterolemia es un hallazgo característico de individuos con concentraciones muy elevadas de GH, tales como ratas portadoras de tumor secretante de GH²⁵, ratones GH transgénicos²⁶ y humanos acromegálicos²⁷. En base a lo anteriormente expuesto puede deducirse que el efecto hipercolesterolemiante de la GH parece dosis-dependiente y presentarse sólo en presencia de altas concentraciones circulantes de la hormona. Es preciso destacar que los niños con FRC tienen niveles circulantes normales de GH y que en estos enfermos el tratamiento con rhGH implica la administración de dosis farmacológicas de rhGH durante largos períodos de tiempo y en ocasiones a dosis progresivamente crecientes, a medida que la acción beneficiosa sobre el crecimiento se atenúa con el tiempo. Así pues, el tratamiento con rhGH entraña en estos pacientes un alto riesgo de aparición o agravamiento de su hipercolesterolemia que es preciso vigilar cuidadosamente.

Bibliografía

- Mehls O, Ritz E, Hunziker EB, Eggli P, Heinrich U y Zapf J: Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia. *Kidney Int* 33:45-52, 1988.
- Powell DR, Rodenfeld RG, y Hintz RL: Effects of growth hormone therapy and malnutrition on the growth of rats with renal failure. *Pediatr Nephrol* 2:425-430, 1988.
- Nakano M, Kainer G, Foreman JW, Ko D y Chan JCM: The effects of exogenous rat growth hormone therapy on growth of uremic rats fed an 8 % protein diet. *Pediatr Res* 26:204-207, 1989.
- Santos F, Chan JCM, Hanna JD, Niimi K, Krieg RJ Jr y Wellons MD: The effect of growth hormone on the growth failure of chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 6:262-266, 1992.
- Tonshoff B, Mehls O, Heinrich U, Blum WF, Ranke MB y Schauer A: Growth-stimulating effects of recombinant human growth hormone in children with end-stage renal disease. *J Pediatr* 116:561-566, 1990.
- Fine RN, Pyke-Grimm K, Nelson PA, Boechat ML, Lippe BM y Yadin O: Recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure: long-term (1- to 3-year) outcome. *Pediatr Nephrol* 5:477-481, 1991.
- Hokken-Koega ACS, Stijnen T, De Muinck Keizer-Scharama SMPF, Wit JM, Wolff ED, De Jong MCJW, Doncerwolcke RA, Abbad NCB, Bot A, Blum WF y Drop SLS: Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet* 338:585-590, 1991.
- Henneman PH, Forbes AP, Moldawer M, Dempsey EF y Carroll EL: Effects of human growth hormone in man. *J Clin Invest* 39:1223-1238, 1960.
- Orejas G, Santos F, Rey C, Martínez V, García-Vicente S y Rivas F: Crecimiento de ratas urémicas. Efecto del tratamiento con hormona de crecimiento. *An Esp Pediatr* (en prensa).
- Hirschberg R, Rabb H, Bergamo R y Kopple JD: The delayed effect of growth hormone on renal function in humans. *Kidney Int* 35:865-870, 1989.
- Hirschberg R y Kopple JD: Evidente that insulin-like growth factor I increases renal plasma flow and glomerular filtration rate in fasted rats. *J Clin Invest* 83:326-330, 1989.
- Guler HP, Eckardt KU, Zapf J, Bauer C y Froesch R: Insulin like growth factor I increases glomerular filtration rate and renal plasma flow in man. *Acta Endocrinol* (Copenh) 121:101-106, 1989.
- Hammerman MR y Rogers SA: Distribution of IGF receptors in the plasma membrane of proximal tubular cells. *Am J Physiol* 253:F841-F847, 1987.
- Rogers SA y Hammeman MR: Growth hormone activates phospholipase C in proximal tubular basolateral membranes from canine kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:6363-6366, 1989.
- Corvilain J y Abramow M: Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. *J Clin Invest* 41:1230-1235, 1962.
- Licht JH y McVicker K: Parathyroid hormone-induced metabolic alkalosis in dogs. *Miner Electrolyte Metab* 8:78-91, 1982.
- Casanueva FF: Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol Metab Clin Nort Am* 21:483-517, 1992.
- Lieberman SA, Bukar J, Chen SA, Celniker AC, Compton PG, Cook J, Albu J, Perlman AJ y Hoffman AR: Effects of recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF-I) on total and free IGF-I concentrations, IGF-binding proteins, and glycemic response in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 75:30-36, 1992.
- Santos F, Chan JCM, Krieg RJ Jr, Niimi K, Hanna JD, Foreman JW y Perkins AH: Hypercholesterolemia in rats with chronic renal insufficiency not aggravated by recombinant human growth hormone. *Child Nephrol Urol* 12:182-185, 1992.
- Chan JCM: Late complications of long-term hemodialysis in children: Clinical aspects and some measurable variables concerning parathyroid hormone, divalent ions, acid-base metabolism, anemia, nutrition, growth and survival data. *J Urol* 120:578-585, 1978.
- Chan MK, Varghese Z y Moorehead JF: Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int* 19:625-637, 1981.
- Davidson MB: Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr Rev* 8:115-131, 1987.
- Lowe WJ, Adamo M, Werner H, Roberts CT y LeRoith D: Regulation by fasting of insulin-like growth factor I and its receptor: Effects on gene expression and binding. *J Clin Invest* 84:619-626, 1989.
- Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW y Mattson DE: Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl Med* 323:1-6-1990.
- Kawaguchi H, Itoh K, Mori H, Hayashi Y y Makino S: Renal pathology in rats bearing tumour-secreting growth hormone. *Pediatr Nephrol* 5:533-538, 1991.
- Dio T, Striker LJ, Quaife C, Conti FG, Palmiter R, Behringer R, Brinster R y Striker GE: Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone and growth hormone releasing factor but not in those expressing insulin like growth factor-I. *Am J Pathol* 131:398-403, 1988.
- Nikkila EA y Pelkonen R: Serum lipids in acromegaly. *Metabolism* 24:829-838, 1975.