

ORIGINALES

Respuesta contráctil glomerular en un modelo de nefropatía diabética experimental

E. Saiz*, A. Benito*, M. González Rubio***, M. P. Ruiz Torres***, J. Lucio***, R. Martos***
y D. Rodríguez Puyol**

*Servicio de Medicina Interna y **Sección de Nefrología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias. ***Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares. Madrid.

RESUMEN

La nefropatía diabética, en sus estadios iniciales, se caracteriza por un síndrome de hiperfiltración y proteinuria. Los mecanismos subyacentes a esta hiperfiltración no se conocen con precisión en el momento actual, pero es posible que sea debida, al menos parcialmente, a una respuesta disminuida de las estructuras glomerulares a determinados estímulos vasoconstrictores. Por otra parte, se ha sugerido que el captopril podría disminuir la proteinuria relacionada con la diabetes, mejorando la hiperfiltración. En los presentes experimentos se evaluó la respuesta contráctil de los glomérulos aislados procedentes de ratas controles, diabéticas y diabéticas tratadas con captopril, en presencia de diferentes agonistas vasoconstrictores (angiotensina II, factor activador de las plaquetas y factor de crecimiento epidérmico), así como con un estimulador directo de la proteína kinasa C (acetato miristato de forbol). En todos los casos se observó una respuesta contráctil disminuida de los glomérulos de rata diabética con respecto a los controles. En los animales tratados con captopril se observó una tendencia a la reversión de esta hiporespuesta, si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística. En resumen, el análisis de nuestros resultados indica que existe una respuesta contráctil/defectuosa de los glomérulos de rata diabética a diferentes vasoconstrictores, que parece depender de una alteración en los mecanismos intracelulares de contracción, y que podría relacionarse con la hiperfiltración característica de los estadios iniciales de la diabetes. El efecto beneficioso del captopril en estas circunstancias podría radicar en una mejoría parcial de este defecto, aspecto que habrá que evaluar cuidadosamente en estudios adicionales.

Palabras clave: *Diabetes, hiperfiltración, proteinuria, glomérulos, vasoconstricción.*

Correspondencia: Dr. Diego Rodríguez Puyol.
Jefe de Sección de Nefrología.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Ctra. Alcalá-Meco, s/n.
Alcalá de Henares.
28806 Madrid.

Recibido: 13-VII-93.
En versión definitiva: 14-III-94.
Aceptado: 17-III-94.

CONTRACTIL GLOMERULAR RESPONSE IN EXPERIMENTAL DIABETIC NEPHROPATHY

SUMMARY

Diabetic nephropathy, in the initial stages, is characterized by hyperfiltration and proteinuria. The mechanism underlying this hyperfiltration is not fully understood, but it is possible that it could be due, at least partially, to a decreased response of glomerular structures to some vasoconstrictor mediators. It has been suggested that captopril can decrease the diabetes-related proteinuria by lowering the hyperfiltration. In our experiments, we tried to assess the contractile response of glomeruli from control rats, diabetic rats and diabetic rats receiving captopril, in the presence of some vasoconstrictor agonists (Angiotensin II, Platelet Activating Factor, Epidermal Cell Growth Factor and Phorbol Myristate Acetate). In all cases we observed a smaller contractile response in diabetic glomeruli than in controls. Likewise, we saw a trend of captopril treatment to normalize this smaller response, but differences did not reach statistical significance in all cases. In summary, our results show that the smaller contractile response of diabetic glomeruli, seems to be due to an alteration in the intracellular mechanisms of contraction. At least partially, the beneficial effect of captopril under these circumstances, could lie in a partial improvement of this defect.

Key words: Diabetes, hyperfiltration, proteinuria, glomeruli, vasoconstriction.

Introducción

La nefropatía diabética es una patología que se caracteriza por un cuadro clínico bien definido: comienza por una fase inicial de hiperfiltración de duración incierta, seguida de una fase prolongada de microalbuminuria y proteinuria persistente subclínica hasta llegar a una etapa final de síndrome nefrótico y progresión a insuficiencia renal terminal ¹. Si bien no está demostrado de forma contundente, la hiperfiltración podría ser una de las alteraciones precoces de los pacientes diabéticos, que a la larga podría condicionar la aparición de daños funcionales y estructurales severos ².

Los mecanismos de hiperfiltración en la diabetes no se conocen adecuadamente. Se piensa que la hiperglucemia, en sí misma, puede ser un factor fundamental, ya que la hiperfiltración mejora con un control glucémico estricto ³. No obstante, no parece ser la única responsable de la filtración excesiva, habiéndose propuesto también un papel significativo para las hormonas conraínsulares, algunas de las cuales aumentan directamente el filtrado glomerular ⁴. Por otra parte, existen una serie de evidencias experimentales, en absoluto definitivas, que apuntan la posibilidad de que la hiperfiltración se deba a un exceso de metabolitos vasodilatadores o a un defecto de

vasoconstrictores en el entorno periglomerular ^{5,6}, produciendo así una filtración incrementada.

No se conocen terapéuticas eficaces para modificar la hiperfiltración, salvo el estricto control glucémico ³. No obstante, la utilización de inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA), en particular el captopril, ha demostrado su utilidad para reducir la proteinuria de algunos pacientes diabéticos ⁷ y para prevenir el desarrollo de la glomerulopatía diabética en animales de experimentación ⁸. Esto hace pensar que, entre otros posibles mecanismos, la inhibición del enzima de conversión de la angiotensina, a través de una disminución de la presión hidrostática intraglomerular ⁸, podría mejorar la proteinuria y, a largo plazo, enlentecer el curso de progresión de la nefropatía diabética.

El presente trabajo se diseñó para evaluar la hipótesis de que la hiperfiltración, uno de los mecanismos patogénicos más importantes de la nefropatía diabética, podría ser debida, al menos parcialmente, a una cierta insensibilidad de los elementos contráctiles intraglomerulares a los efectos de las posibles sustancias vasoconstrictoras normalmente existentes en el medio que los baña. Por otra parte, el papel de los inhibidores del enzima conversor de angiotensina (IECA) en la mejoría de la hiperfiltración podría residir en la reversión de este posible defecto.

Material y metodos

Animales de experimentación y recogida de muestras

Se utilizaron ratas Wistar macho de 200-300 g de peso. Los animales se mantuvieron en condiciones estándar de luz, temperatura y dieta, con libre acceso al agua. Además del sodio contenido en la dieta, recibieron diariamente 2 mmol/día de ClNa en el agua de bebida. La diabetes se indujo mediante la inyección intraperitoneal (65 mg/kg de peso) de estreptozotocina (Sigma, St. Louis, MO, USA) ⁹. A los siete días de la inyección se determinó la glucemia de todos los animales tratados en una muestra de sangre de la cola, según procedimientos reflectométricos habituales (Glucometer II, Miles Inc., Elkhart, IN, USA), desechándose aquellos animales con glucemias inferiores a 300 mg/dl. Como controles se utilizaron ratas de las mismas características, tratadas con el vehículo de la estreptozotocina (ácido cítrico, 0,1 M; CLNa, 0,145 M; pH, 4,5). Inmediatamente después de la determinación de la glucemia en sangre periférica, parte de los animales diabéticos comenzaron a ser tratados con captopril (15 mg/kg/día) en el agua de bebida, tratamiento que continuó durante todo el período experimental.

A las cuatro semanas después de la inyección intraperitoneal se procedió a pesar y sacrificar a los animales, tras haber recogido la orina de las 24 últimas horas y obteniendo muestras de sangre (punción aórtica) para las determinaciones bioquímicas. El número final de animales incluidos en cada grupo fue el siguiente: 25 animales controles (C), 25 animales diabéticos sin tratamiento (D) y 25 animales diabéticos tratados con captopril (DC).

Aislamiento de glomérulos

El método empleado ha sido el de Misra ¹⁰ con ligeras modificaciones ¹¹. Tras la anestesia y exanguinación de los animales, se extrajeron los riñones y se decapsularon, se separó la corteza de la médula mediante disección macroscópica, sometiéndose la primera a un tamizado diferencial (105 y 75 μm de diámetro de poro). Tanto la recogida como el lavado de los riñones, así como el aislamiento de los glomérulos, se realizó en frío con Tampón Tris-CIH conteniendo glucosa (TG) (Tris 20 mM, ClNa 130 mM, CLK 5 mM, acetato sódico 10 mM, glucosa 5 mM, pH 7,4).

Experimentos de microfotografía

En cada experimento, los glomérulos fueron resuspendidos en 1 ml de TG con cloruro cálcico (2,5

mM), manteniéndose a temperatura ambiente durante 15 minutos. Pasado este tiempo, se tomó una alícuota de 100 μl de la suspensión, que se depositó en un porta excavado, realizándose la primera microfotografía (tiempo 0). En ese instante se añadía el agonista vasoconstrictor al resto de los glomérulos en suspensión mantenidos a temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos se tomó una segunda alícuota de 100 μl y se realizó una nueva microfotografía (tiempo 30). Como agonistas vasoconstrictores se utilizaron angiotensina II (All 100 nM), factor activador de las plaquetas (PAF 1 μM), factor de crecimiento epidérmico (EGF 5 nM) y acetato miristato de forbol (PMA 300 nM). Todos los productos fueron adquiridos a Sigma (St. Louis Mo., USA). En todos los casos se introdujeron como control glomérulos incubados con el tampón de trabajo (TG) y con las diferentes sustancias utilizadas como vehículo de los agonistas (agua bidestilada o etanol a una concentración final de 0,01 %). Tras revelar las fotografías se procedió a efectuar una medida computarizada de las áreas de sección glomerular (ASG), eligiendo campos conteniendo entre 25 y 40 glomérulos ^{11,12}

Métodos estadísticos

Todos los resultados se expresan como media \pm error estándar de la media ($\bar{x} \pm \text{e.e.m.}$). Cuando se compararon dos medias de los mismos elementos experimentales en dos momentos diferentes, se utilizó la t de Student para datos pareados. Cuando se compararon varias distribuciones de valores, se utilizó un análisis de varianza, seguido de una prueba de comparación múltiple de medias (Scheffé). Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Resultados

En la **tabla I** se muestran los principales parámetros bioquímicos evaluados en sangre y orina en los tres grupos de estudio. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los valores sanguíneos entre los distintos grupos experimentales, a excepción de la glucosa, que experimentó un considerable aumento en el grupo de animales diabéticos, cuantitativamente similar en los tratados y no tratados con captopril. Con respecto a los parámetros urinarios, se observó un incremento estadísticamente significativo en la glucosuria, proteinuria y aclaramiento de creatinina, sin modificaciones en la natriuresis, de los animales diabéticos con respecto a los controles. El tratamiento de los animales diabéticos con captopril indujo una discreta reducción del filtrado glomerular, que no alcanzó diferencias estadísti-

Tabla I. Parámetros séricos y urinarios en los distintos grupos experimentales

	C	D	D-C
Glucosa P. (mg/dl)	189 ± 27	615 ± 52*	558 ± 32*
Creatinina P. (mg/dl)	0,60 ± 0,01	0,60 ± 0,03	0,60 ± 0,01
Sodio P. (mmol/l)	132 ± 4	130 ± 2	132 ± 3
Glucosa O. (mg/día)	75 ± 14	8.858 ± 654*	7.584 ± 502*
Sodio O. (mmol/día)	2,2 ± 0,4	4,6 ± 1,2	2,5 ± 0,4
Proteínas O. (mg/día)	2,4 ± 0,6	28,7 ± 3,3*	20,8 ± 6,4*
C _{cr} (ml/min/100g peso)	0,38 ± 0,02	1,05 ± 0,10*	0,80 ± 0,20*

C: ratas control, n = 25. D: ratas diabéticas n = 25. D-C: ratas, diabéticas tratadas con captopril, n = 25. P: determinaciones plasmáticas. O: determinaciones Urinarias. C_{cr}: aclaramiento creatinina *p < 0.05 vs grupo control.

camente significativas respecto a las ratas diabéticas no tratadas. Durante el período de estudio, el peso de los animales controles aumentó significativamente, sin observarse cambios en este parámetro en los animales diabéticos (fig. 1 A). En la figura 1 B se muestran las superficies glomerulares iniciales, en valor absoluto y corregidas en función del peso, en los tres grupos de estudio, no existiendo diferencias significativas

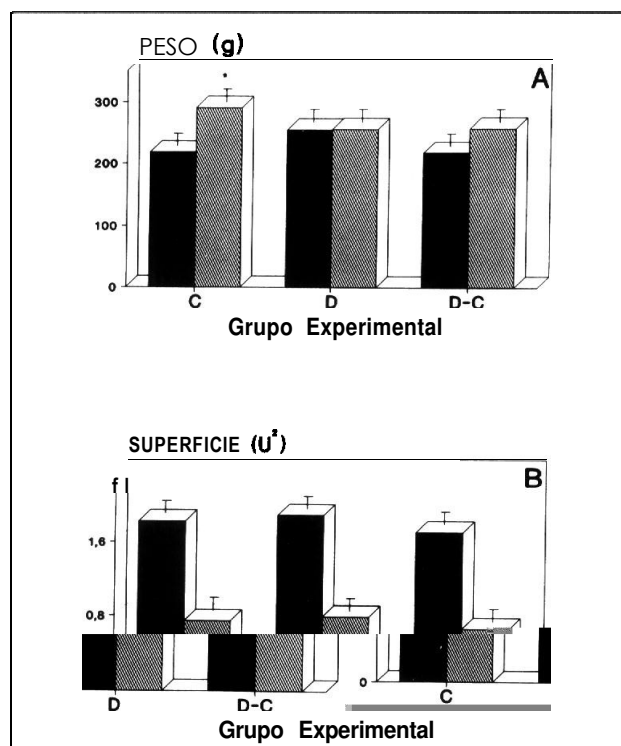


Fig. 1.- Peso de los animales (panel A) y superficies iniciales de los glomerulos (panel B) en los 3 grupos experimentales de ratas. Los pesos se muestran en el momento de comenzar el estudio (barras vacías) y al finalizar el mismo (barras rellenas). La superficie glomerular se muestra en valores absolutos (barras vacías) y corregida para 700 g de peso (barras rellenas). C: Grupo control (n = 25). D: Grupo de animales diabéticos (n = 25). D-C: Grupo de animales diabéticos tratados con captopril (n = 25). U²: Unidades cuadradas arbitrarias de superficie. * p < 0,05 vs peso inicial.

La All indujo una reducción significativa del ASG con respecto a los valores basales, en los glomerulos de los animales control (fig. 2). Aunque un efecto similar también pudo ser observado en las ratas diabéticas, la reducción en el ASG fue mucho menos acusada, resultando los valores medios al cabo de 30 min de incubación con All mayores que los correspondientes de las ratas control, siendo las diferencias estadísticamente significativas (fig. 2). Los glomerulos de los animales diabéticos tratados con captopril muestra-

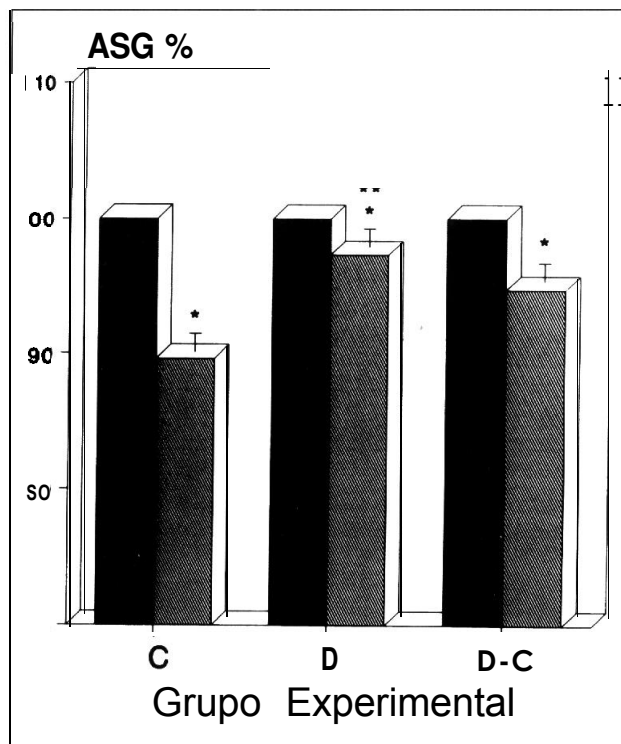


Fig. 2.- Modificaciones del área de sección glomerular IASCI, expresadas en % del valor basal, en glomerulos de los animales de los 3 grupos experimentales incubados con All 100 nM. Se muestran las superficies iniciales (barras vacías) y al cabo de 30 min (barras rellenas). C: Grupo control (n = 25). D: Grupo de animales diabéticos (n = 25). D-C: Grupo de animales diabéticos tratados con captopril (n = 25). * p < 0,05 vs tiempo 0 min. ** p < 0,05 vs C.

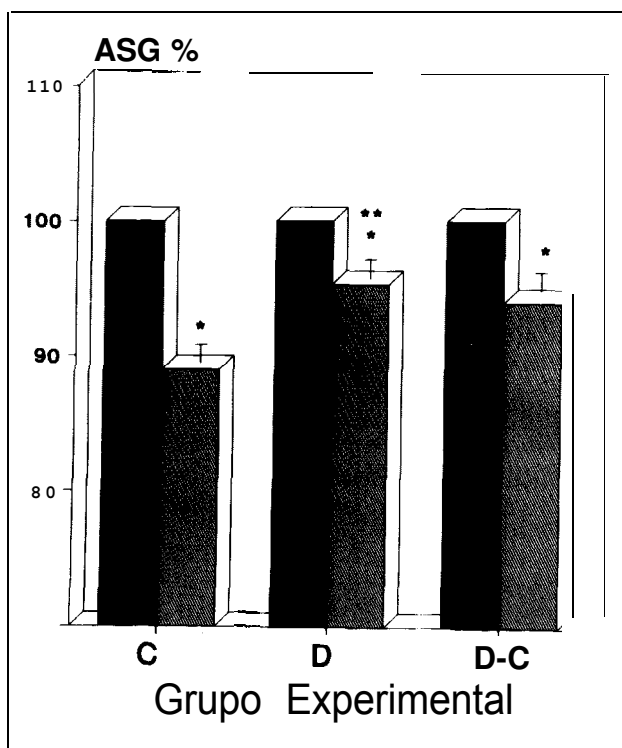


Fig. 3.-Modificaciones del área de sección glomerular (ASG), expresadas en % del valor basal, en glomérulos de los animales de los 3 grupos experimentales incubados con PAF 1 μ M. Se muestran las superficies iniciales (barras vacías) y al cabo de 30 min (barras rellenas). C: Grupo control (n = 25). D: Grupo de animales diabéticos (n = 25). D-C: Grupo de animales diabéticos tratados con captopril (n = 25). *p < 0,05 vs tiempo 0 min. ** p < 0,05 vs C.

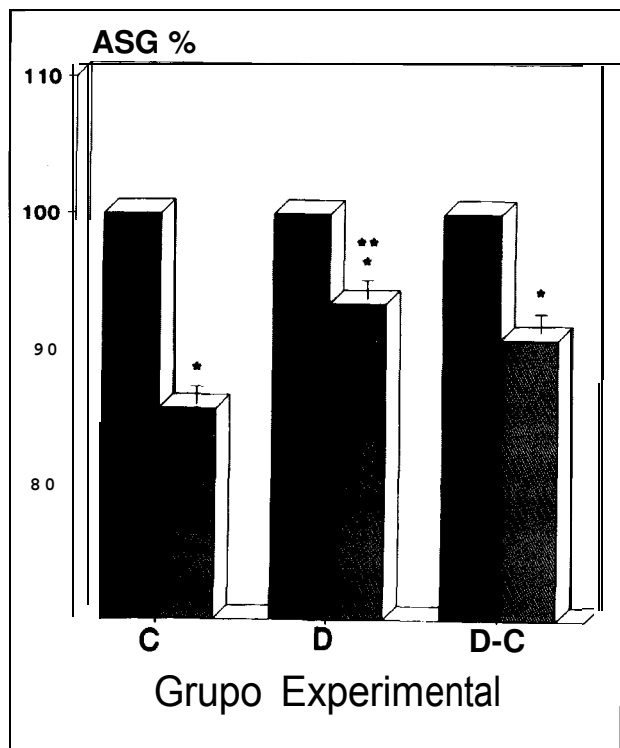


Fig. 4.-Modificaciones del área de sección glomerular (ASG), expresadas en % del valor basal, en glomérulos de los animales de los 3 grupos experimentales incubados con EGF 5 nM. Se muestran las superficies iniciales (barras vacías) y al cabo de 30 min (barras rellenas). C: Grupo control (n = 25). D: Grupo de animales diabéticos (n = 25). D-C: Grupo de animales diabéticos tratados con Captopril (n = 25). *p < 0,05 vs tiempo 0 min. ** p < 0,05 vs C.

ron una discreta disminución de la respuesta contráctil ante el estímulo con All, pero las diferencias entre este grupo experimental y el control no fueron estadísticamente significativas (fig. 2). Los resultados de experimentos similares, pero con otros mediadores extracelulares de distinta naturaleza, se muestran en las figuras 3 y 4. En la figura 3 se analiza la respuesta contráctil de los glomérulos de los distintos grupos experimentales en presencia de PAF, y en la figura 4 en presencia de EGF. Los datos fueron totalmente superponibles a los de la All: la respuesta contráctil de los glomérulos de las ratas diabéticas fue significativamente menor que la de los controles, mientras que el tratamiento con captopril determinaba una contracción intermedia, indistinguible estadísticamente de la de los animales controles y diabéticos no tratados.

En la figura 5 se analiza la respuesta contráctil glomerular ante un activador directo de la proteína quinasa C, el PMA. La acusada respuesta contráctil de los glomérulos controles fue prácticamente imperceptible en las ratas diabéticas, mientras que el captopril fue capaz de revertir parcialmente esa ausencia de respuesta.

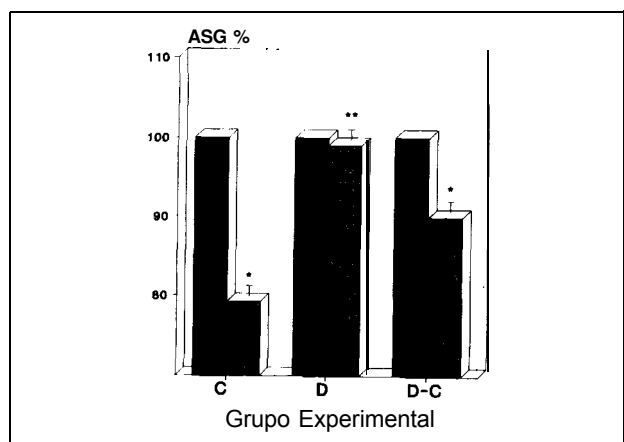


Fig. 5.-Modificaciones del área de sección glomerular (ASG), expresadas en % del valor basal, en glomérulos de los animales de los 3 grupos experimentales incubados con PMA 300 nM. Se muestran las superficies iniciales (barras vacías) y al cabo de 30 min (barras rellenas). C: Grupo control (n = 25). D: Grupo de animales diabéticos (n = 25). D-C: Grupo de animales diabéticos tratados con captopril (n = 25). *p < 0,05 vs tiempo 0 min. ** p < 0,05 vs C.

Discusión

Los mecanismos responsables de la hiperfiltración en las fases iniciales de la diabetes experimental son insuficientemente conocidos. Una posible explicación de este fenómeno fisiopatológico podría radicar en la incapacidad de determinadas estructuras renales implicadas en la regulación de la filtración glomerular, básicamente el propio glomérulo o sus componentes celulares, para responder adecuadamente a los estímulos constrictores de los reguladores biológicos habituales. Los resultados expuestos anteriormente tratan de responder a esta hipótesis.

Los experimentos fueron realizados en animales de experimentación, con el fin de poder analizar *in vitro* la contractilidad glomerular. La diabetes experimental fue inducida con estreptozotocina, que destruye las células β pancreáticas sin afectar la función renal⁹, y los estudios se realizaron en fases precoces tras la inducción de la diabetes, mucho antes de que aparezcan alteraciones estructurales renales¹. Los animales diabéticos incluidos en el estudio, que no recibieron insulina en ningún momento, presentaron hiperglucemia, hiperfiltración y proteinuria, características todas ellas de las fases iniciales de la nefropatía diabética¹. Al tratarse de un estudio realizado en fases muy precoces de evolución de la enfermedad, no se detectaron diferencias significativas en el tamaño glomerular entre los animales controles y los diabéticos, aunque existen referencias en la literatura demostrando un mayor tamaño de los glomérulos de los animales con diabetes¹³.

Un problema metodológico importante del presente estudio fue la necesidad de aumentar significativamente la ingesta de sodio de todos los grupos de animales, ya que la poliuria osmótica que presentaron los animales diabéticos podría haber interferido, al aumentar la actividad del sistema renina-angiotensina y producir una infrarregulación de los receptores glomerulares de AII¹⁴ con los resultados experimentales. Aunque no se realizaron mediciones hormonales específicas, las excreciones urinarias de sodio en los distintos grupos experimentales fueron comparables y superponibles a la ingesta.

Como estímulos contráctiles glomerulares se seleccionaron 3 mediadores bioactivos totalmente diferentes. En primer lugar, la **AII**, probablemente el mediador peptídico más conocido y probablemente también uno de los más importantes¹⁵ en la regulación de la función glomerular. En segundo lugar, un lípido derivado de los ácidos grasos de membrana, el PAF, cuya importancia, sobre todo fisiopatológica, en la regulación de la filtración glomerular es bien conocida¹⁶. Finalmente, el factor de crecimiento epidérmico, uno de los primeros factores de crecimiento identificado, y que además de sus importantes pro-

iedades tróficas es capaz de regular activamente la función glomerular¹⁷. Pues bien, los glomérulos de las ratas diabéticas prácticamente no modificaron su superficie en respuesta a los estímulos citados anteriormente, mientras que el efecto contráctil de los mismos en los animales controles era muy evidente. Estos resultados demuestran una marcada hipocontractilidad de las estructuras glomerulares de las ratas diabéticas, que es independiente del estímulo utilizado para inducir la contracción.

Los mecanismos de esta hipocontractilidad no pueden ser correctamente definidos con los presentes experimentos. No obstante, hay una serie de hechos importantes que merecen ser comentados. En primer lugar, no parece que la falta de respuesta contráctil dependa específicamente de un determinado mediador o de los mecanismos celulares de respuesta al mismo. En este sentido, los estudios que han intentado poner en relación la hiperfiltración con una disminución del número de receptores celulares de angiotensina II y/o de la afinidad de los mismos^{5,6} parece que sólo han analizado parcialmente el problema. En segundo lugar, resulta evidente, por la falta de respuesta generalizada ante distintos estímulos, que la hipocontractilidad de los glomérulos de los animales diabéticos debe radicar en un defecto celular intrínseco de los mecanismos de contracción. Este defecto, según demuestran los resultados obtenidos con el PMA, debe afectar a los mecanismos celulares distales a la protein kinasa C¹⁸, de forma que la actividad de esta proteína o bien su acción sobre determinados sustratos metabólicos sea inadecuada en la diabetes mellitus.

Uno de los planteamientos más ambiciosos del presente estudio consistía en evaluar la capacidad del captopril para revertir las alteraciones funcionales renales, en este caso concreto la hipocontractilidad glomerular, de las primeras fases de la diabetes. No se observaron diferencias significativas en función de la utilización o no de este IECA, si bien el captopril determinó una cierta tendencia a la reducción de la hiperfiltración, proteinuria e hipocontractilidad glomerular observadas en los animales diabéticos. Esta tendencia quizá podría hacerse evidente en un estudio más amplio y ser una explicación parcial de la mejoría de la proteinuria que se observa en pacientes con nefropatía diabética tratados con captopril^{7,8}.

En resumen, los presentes datos experimentales sugieren que la hiperfiltración que caracteriza las fases iniciales de la nefropatía diabética puede estar en relación con una falta de respuesta contráctil de las estructuras glomerulares ante sus estímulos habituales, probablemente en relación con defectos intracelulares intrínsecos de los mecanismos de contracción. Este defecto puede mejorar parcialmente con la administración de captopril. Los mediadores responsa-

bles de la inducción de la hipocontractilidad glomerular, los defectos celulares específicos y los mecanismos de acción del captopril deben ser evaluados cuidadosamente en planteamientos experimentales futuros.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con una Ayuda de Investigación del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (N.º 1230/88).

Bibliografía

- Hogensen CE, Christensen CR y Vittinghus E: The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient nephropathy. *Diabetes* 32 (suppl. 2):64-78, 1983.
- Zatz R, Meyer TW, Rennke HG y Brenner BM: Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82 (17):5963-7, 1985.
- Jensen PK, Christiansen JS, Steen K y Parving HH: Strict metabolic control and renal function in the streptozotocin diabetic rat. *Kidney-Int* 31 (1):47-51, 1987.
- Christiansen JS, Gammelgaard J, Orskov H, Andersen AR, Telmer S y Parving HH: Kidney function and size in normal subjects before and during growth hormone administration for one week. *Eur J Clin Invest* 11:487-490, 1981.
- Schambelam M y Blake S: increased prostaglandin production by glomeruli isolated from rats with Streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Clin Invest* 75:404-412, 1985.
- Ballerman BJ, Skorecki KL y Brenner BM: Reduced glomerular angiotensin II receptor density in early untreated diabetes mellitus in the rat. *Am J Physiol* 247:F110-F116, 1984.
- Taguma Y, Ritamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H y Sasaki Y: Effect of Captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 313:1617-20, 1985.
- Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacologic amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:1925-1930, 1986.
- Evan AP, Hong SA, Gattone VH, Connors BA, Aronoff GR y Luft FC: The effect of streptozotocin and streptozotocin-induced diabetes on the kidney. *Renal Physiol* 7 (2):78-89, 1984.
- Misra RP: Isolation of glomeruli from mammalian kidneys by graded sieving. *Am J Clin Pathol* 58:135-139, 1972.
- Duque I, García-Escribano C, Rodríguez-Puyol M, Díez-Marqués ML, López-Novoa JM, Arribas I, Hernando L y Rodríguez-Puyol D: Effects of reactive oxygen species on cultured rat mesangial cells and isolated rat glomeruli. *Am J Physiol* 263:F466-F473, 1992.
- García-Escribano C, Díez-Marqués ML, González Rubio M, Rodríguez-Puyol M y Rodríguez-Puyol D: Somatostatin antagonizes angiotensin II effects on mesangial cell contraction and glomerular filtration. *Kidney Int* 43:324-333, 1993.
- Kunjara S, Beardsley SJ y Greenbaum AL: Renal hypertrophy in experimental diabetes. *Biochem J* 249:911-914, 1988.
- Rathaus M, Podjarny E, Pomeranz A y Bernheim J: NaCl modulates captopril effects on glomerular prostaglandin synthesis and glomerular filtration. *Am J Physiol* 258:F382-F387, 1990.
- Schor N, Ichikawa I y Brenner BM: Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. *Kidney Int* 20:442-451, 1981.
- Schlondorff D y Neuwirth R: Platelet-activating factor and the kidney. *Am J Physiol* 251 (1 pt 2):F1-11, 1986.
- Harris RC, Hoover RL, Jacobson HR y Badr KF: Evidente for glomerular actions of epidermal growth factor in the rat. *J Clin Invest* 82:1028-1039, 1988.
- Troyer DA y González OF: Phorbol ester inhibits arginine vasopressin activation of Phospholipase C and promotes contraction of, and prostaglandin production by, cultured mesangial cells. *Biochem J* 251 (3):907-2, 1988.