

Efecto protector renal de los inhibidores de la ECA en la nefropatía diabética. ¿Está implicado el eje GH/IGF-1?

A. Yoldi¹, J. Salvador², J. Díez³

¹ Servicio de Endocrinología, Hospital Civil de Basurto, Bilbao; ² Departamento de Endocrinología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; ³ Unidad de Fisiopatología Vascul ar, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona.

INTRODUCCION

Es bien conocido que los pacientes con nefropatía diabética presentan un daño progresivo de la estructura glomerular y que el tratamiento de la hipertensión en estos pacientes enlentece la progresión de la insuficiencia renal¹⁻⁵. En concreto, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) han mostrado un efecto protector de la función renal en distintos ensayos clínicos realizados en pacientes con nefropatía diabética⁶⁻⁸.

Todavía no se ha dilucidado el mecanismo que media el efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA sobre el riñón de los pacientes diabéticos, aunque parece ser independiente del efecto antihipertensivo. En efecto, un reciente estudio efectuado en pacientes con nefropatía diabética tratados con captopril demostraba que el fármaco ejercía un efecto beneficioso sobre la evolución del aclaramiento de creatinina y de la proteinuria, a pesar de que no modificaba la presión arterial⁹.

En este sentido, los hallazgos de diversos estudios experimentales sugieren que los inhibidores de la ECA pueden reducir el daño glomerular en la diabetes a través de varios mecanismos: 1) Normalización de la hemodinámica glomerular, con disminución de la presión hidráulica transcápsular glomerular^{10, 11}. 2)

Interferencia con la capacidad de la angiotensina II para estimular la hipertrofia glomerular¹². 3) Disminución de la acumulación de matriz mesangial¹³. 4) Mejoría del control metabólico¹⁴.

LA HORMONA DE CRECIMIENTO Y LA GLOMERULOSCLEROSIS DIABETICA

Desde 1970 se sabe que los niveles sanguíneos de hormona de crecimiento (GH) se hallan elevados en la diabetes mellitus¹⁵. En estudios posteriores se ha comprobado que el exceso de GH de los pacientes diabéticos es secundario a una excesiva secreción de la hormona y no a un aclaramiento disminuido de la misma¹⁶. Interesantemente, en un estudio efectuado por Pan y cols.¹⁷ se observó que existía una correlación directa entre la concentración urinaria de GH y la excreción urinaria de microalbúmina en pacientes con nefropatía diabética.

Diversos estudios experimentales sugieren una posible relación patogénica entre la GH y el desarrollo de glomerulosclerosis diabética. En primer lugar, es conocido que el exceso de GH, inducido a través de inyecciones repetidas de la hormona¹⁸ o provocado en ratones transgénicos para el gen de la misma^{19, 20}, se asocia al desarrollo de glomerulosclerosis.

Por otra parte, la administración de ocreótido (un análogo de la somatostatina que inhibe la liberación de GH) impide el desarrollo del daño renal en ratas con diabetes inducida experimentalmente^{21, 22}. Además, la inducción de diabetes con estreptozotocina en ratones enanos deficitarios de GH no provoca las lesiones glomerulares producidas por la misma maniobra en ratones normales²³. Finalmente, en ratones transgénicos para una forma mutada de la GH, que actúa como un antagonista de la hormona, la inducción de diabetes

Correspondencia: Dr. J. Díez.
Unidad de Fisiopatología Vascul ar.
Facultad de Medicina.
Irunlarrea, s/n.
31180 Pamplona.

con estreptozotocina no produce el aumento del volumen glomerular y del depósito glomerular de colágena tipo IV que sí produce en los ratones control ²⁴.

¿A través de qué mecanismos podría mediar un exceso de GH el desarrollo de glomerulosclerosis en la diabetes? En general, las acciones tróficas de la GH están mediadas por el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1) ²⁵. La producción de este factor está regulada por la GH en diversos órganos, incluyendo el riñón ^{26,27}.

En condiciones normales, y a través de la interacción con receptores específicos ²⁸, el IGF-1 renal interviene en la regulación de la hemodinámica preglomerular ^{29,30}, de la reabsorción proximal de sodio ³¹, del crecimiento de las células mesangiales ³² y de la producción de sustancias de la matriz extracelular (colágenas de tipo III y IV, proteoglicanos y glicosaminoglicanos) por dichas células ³²⁻³⁴.

En la diabetes mellitus, los niveles circulantes de IGF-1 se hallan normales ³⁵. Además, en ratones transgénicos para el gen del IGF-1 no se desarrolla glomerulosclerosis, a pesar de que los niveles sanguíneos del factor están muy elevados ¹⁹. Por lo tanto, un exceso del factor circulante no parece ser necesario para el desarrollo de nefropatía.

Sin embargo, los datos experimentales disponibles sugieren que un exceso de la cuantía y de la actividad del IGF-1 renal podría participar en el desarrollo de la glomerulosclerosis de la diabetes. Así, se ha observado que en el tejido renal de modelos experimentales de diabetes aumentan la transcripción del gen del IGF-1 ³⁶, la traslación de su RNA mensajero ³⁷, la captación del IGF-1 circulante ³⁸ y la cuantía total de IGF-1 ³⁹. Además, también se ha observado que en el riñón de ratas con diabetes experimental están aumentadas la transcripción del gen y la concentración del receptor del IGF-1 ⁴⁰.

Por lo tanto, se podría hipotetizar que en la diabetes mellitus un exceso de GH induciría, a su vez, un exceso de IGF-1 en el riñón. El exceso de IGF-1 renal, a través de modificaciones de la hemodinámica glomerular y/o de la actividad biosintética de las células mesangiales, contribuiría al desarrollo de glomerulosclerosis.

ESTUDIO CLINICO DEL IMPACTO DE LOS INHIBIDORES DE LA ECA SOBRE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON NEFROPATIA DIABETICA

Planteamiento

Con el fin de evaluar si el efecto protector renal de los inhibidores de la ECA en los pacientes con nefro-

patía diabética podría estar relacionado con la normalización de la secreción de la GH, hemos investigado si existe alguna relación entre la misma y la excreción urinaria de albúmina en pacientes diabéticos tratados con captopril.

Para ello hemos estudiado dos grupos de pacientes con diabetes mellitus tipo I: Doce pacientes que recibieron captopril (25 mg dos veces al día) durante 8 meses (grupo tratado) y 6 pacientes que durante ese tiempo no recibieron el fármaco (grupo control).

Como se muestra en la [tabla I](#), los dos grupos de pacientes eran comparables desde el punto de vista demográfico y de la historia natural de su diabetes. Ningún paciente era hipertenso o presentaba insuficiencia renal. En todos los pacientes la excreción urinaria basal de microalbúmina era > 30 mg/24 h).

Tabla I. Parámetros generales basales

Parámetros	Controles	Tratados
Sexo (V/M).....	4/2	10/2
Edad (años).....	34 ± 4	30 ± 2
Tiempo de evolución..... diabetes (años)	12 ± 1	13 ± 1
IMC (Kg/m ²).....	22,47 ± 0,47	22,35 ± 0,71
HbA1c (%).....	8,30 ± 0,82	8,42 ± 0,61
Necesidades de..... insulina (U/kg)	0,49 ± 0,05	0,52 ± 0,05
Albúmina orina..... (mg/24 h)	107 ± 24	144 ± 25

V, varones; M, mujeres; IMC, índice de masa corporal; HbA1c, hemoglobina glicosilada.

Todos los pacientes siguieron la misma dieta, con un contenido idéntico de hidratos de carbono, grasas, proteínas (92 g/24 h) y sodio (2,04 mg/24 h). Las necesidades de insulina se mantuvieron inalteradas durante todo el tiempo del estudio en ambos grupos.

La determinación de los niveles urinarios de GH se efectuó mediante radioinmunoanálisis específico. El nivel sanguíneo de IGF-1 se determinó mediante radioinmunoanálisis específico. La determinación de albúmina en la orina se efectuó mediante nefelometría. Para la medición del flujo plasmático en las arterias interlobares se empleó un método basado en la ecografía doppler. El resto de las determinaciones bioquímicas se efectuaron mediante técnicas estándar de laboratorio. Todos los estudios se efectuaron basalmente, a los cuatro y a los ocho meses del período de seguimiento.

Todos los datos se expresan como media + EEM. Las comparaciones entre datos no pareados y datos pareados se efectuaron mediante los tests de Wilcoxon y de la U de Mann Withney, respectivamente.

RESULTADOS

La excreción urinaria basal de albúmina tendía a ser mayor en el grupo tratado que en el grupo control, aunque la diferencia no era significativa (tabla I).

La figura 1 muestra que la excreción de albúmina descendía significativamente con el tiempo de seguimiento ($p < 0,05$ a los 4 meses, $p < 0,01$ a los 8 meses) en el grupo tratado, pero permanecía invariable en el grupo control. A pesar del efecto favorable del captopril, al final del seguimiento el nivel de la microalbuminuria seguía siendo patológico en el grupo tratado.

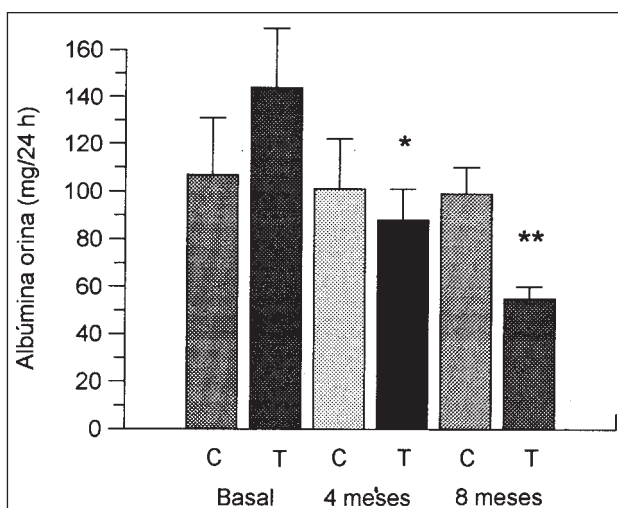


Fig. 1.—Excreción urinaria de albúmina en los pacientes del grupo control (C) y los pacientes del grupo tratado (T) en las tres determinaciones efectuadas durante el estudio. (* $p < 0,05$ respecto al valor basal; ** $p < 0,01$ respecto al valor basal).

La tabla II muestra que la presión arterial no varió significativamente en el grupo tratado, cuyos valores de presión arterial media durante el estudio eran similares a los del grupo control.

Ni la filtración glomerular (evaluada a partir del aclaramiento de creatinina corregido por la superficie corporal) ni la hemodinámica renal (evaluada mediante la determinación del flujo sanguíneo en las arterias intralobares) resultaron modificadas por el tratamiento (tabla II). Los valores de ambos parámetros fueron similares en los dos grupos en las tres determinaciones efectuadas.

Como se muestra en la figura 2, la excreción urinaria de GH superaba el límite superior de la normalidad (60 mg/24 h)⁴¹ en los dos grupos de pacientes, no apreciándose diferencias entre ambos.

Los niveles de GH en orina descendieron significativamente ($p < 0,01$) con el tiempo de seguimiento

Tabla II. Parámetros hemodinámicos, renales y metabólicos

Parámetro	Controles	Tratados
PAM (mm Hg)		
Basal	98 ± 3	100 ± 1
4 meses.....	98 ± 3	98 ± 1
8 meses.....	101 ± 2	98 ± 2
AcCr (ml/min/1,73 m ²)		
Basal	131 ± 11	113 ± 13
4 meses.....	113 ± 8	119 ± 7
8 meses.....	118 ± 11	109 ± 11
FPAi (ml/min/cm ²)		
Basal	23,3 ± 0,2	23,1 ± 0,2
4 meses.....	23,6 ± 0,2	23,1 ± 0,2
8 meses.....	23,8 ± 0,2	23,2 ± 0,2
IGF-1 (U/ml)		
Basal	0,21 ± 0,04	0,24 ± 0,04
4 meses.....	0,23 ± 0,03	0,28 ± 0,03
8 meses.....	0,19 ± 0,03	0,38 ± 0,05*

PAM, presión arterial media; AcCr, aclaramiento de creatinina; FPAi, flujo plasmático en arterias interlobares. * $p < 0,05$ con respecto a los controles.

en el grupo tratado, manteniéndose sin cambios en el grupo control (fig. 2). Tras los ocho meses del seguimiento, la excreción urinaria de GH era significativamente ($p < 0,01$) menor en el grupo tratado que en el grupo no tratado. Además, la excreción de GH se había normalizado en el grupo tratado y persistía anormalmente elevada en el grupo control.

Los niveles circulantes basales de IGF-1 eran similares en ambos grupos (tabla II). Mientras que el IGF-1 se mantuvo sin cambios en el grupo control, expe-

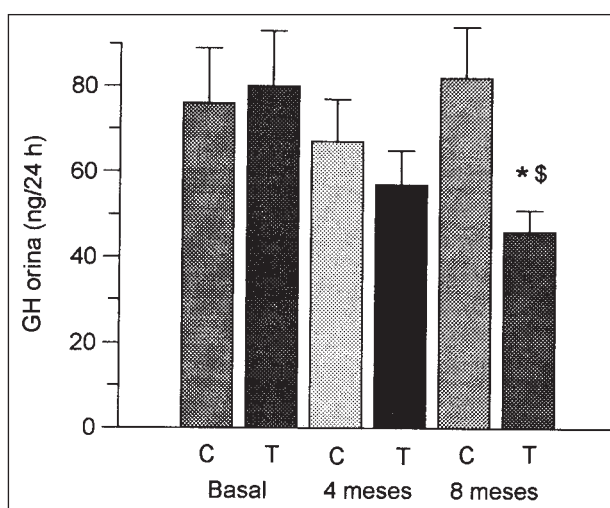


Fig. 2.—Excreción urinaria de hormona de crecimiento (GH) en los pacientes del grupo control (C) y los pacientes del grupo tratado (T) en las tres determinaciones efectuadas durante el estudio. (* $p < 0,01$ respecto al valor basal; \$, $P < 0,01$ respecto al valor del grupo control).

rimentó un incremento paulatino en el grupo tratado. Al finalizar el seguimiento, los pacientes tratados presentaban niveles de IGF-1 significativamente ($p < 0,05$) mayores que los pacientes no tratados.

DISCUSION

En este estudio se ha observado que el tratamiento crónico con captopril se asocia a una disminución importante (60 %) de la excreción urinaria de albúmina en pacientes con nefropatía diabética. Este hallazgo confirma datos previos⁶⁻⁹ que sugieren que el tratamiento con dicho inhibidor de la ECA ejerce un efecto protector sobre el riñón de los pacientes con nefropatía diabética.

Ese efecto parece ser independiente de cambios en la presión arterial, pues las dosis administradas del fármaco no modifican dicho parámetro. Tampoco parece estar relacionado con modificaciones relevantes de la hemodinámica renal-glomerular, aquí evaluada indirectamente mediante un método ecográfico. Por otra parte, la ausencia de variaciones significativas en el control metabólico en el grupo tratado excluiría este factor como mecanismo mediador del efecto renal del captopril. Finalmente, con los datos disponibles no se puede descartar que en el grupo tratado exista una menor producción renal de angiotensina II y que ello interfiera con el proceso local de daño glomerular¹².

Otra observación de este estudio es que en los pacientes tratados con captopril se produce una progresiva disminución de la excreción urinaria de GH, hasta alcanzar niveles normales. Diversos trabajos han demostrado previamente que la excreción urinaria de GH se correlaciona con la secreción integrada de la GH plasmática⁴²⁻⁴⁴.

Por lo tanto, dado que un exceso de GH podría estar contribuyendo al desarrollo de glomerulosclerosis en la diabetes mellitus¹⁷⁻²⁴, nuestros hallazgos sugieren que la normalización de la secreción de esta hormona constituiría un mecanismo adicional de protección renal del captopril en la diabetes mellitus.

¿A través de qué mecanismos normalizaría el captopril la secreción de GH en la diabetes? La secreción de GH está regulada fundamentalmente por dos péptidos hipotalámicos de efecto antagónico: La hormona liberadora de GH (GHRH) y la somatostatina. En la diabetes mellitus se ha descrito una hiperrespuesta de las células somatotropas a la GHRH⁴⁵ y una menor sensibilidad de las mismas a la somatostatina⁴⁶. Por lo tanto, cabe la posibilidad de que el captopril normalice ese desbalance y, como consecuencia, normalice la secreción de GH.

En apoyo de esa posibilidad están los hallazgos que sugieren que la angiotensina II participaría en la

regulación fisiológica de dicho balance. En efecto, en estudios efectuados *in vitro* con hipófisis⁴⁷ y con células somatotropas en cultivo⁴⁸ se ha observado que la angiotensina II estimula la secreción de GH. Por otra parte, la administración endovenosa de angiotensina II a voluntarios sanos se acompaña de un aumento significativo del nivel circulante de GH⁴⁹. Finalmente, los niveles de GH determinados tras la inducción de hipoglucemia insulínica descienden ligeramente en los sujetos a los que se les ha administrado previamente una dosis de captopril⁵⁰.

Independientemente de la interferencia con el sistema renina-angiotensina cerebral, el captopril también podría inhibir la secreción de GH en la diabetes, potenciando el retrocontrol negativo que normalmente ejerce sobre la misma el IGF-1²⁵. En apoyo de esta posibilidad estaría nuestro hallazgo de que los niveles circulantes de dicho factor aumentan significativamente en los pacientes tratados con captopril.

Sin embargo, es preciso señalar que el aumento del IGF-1 sólo se constata al octavo mes de tratamiento, mientras que la excreción de GH ya está descendida al cuarto mes de tratamiento. Por otra parte, en estudios previos efectuados en pacientes con hipertensión arterial esencial se ha observado que el tratamiento con captopril u otros inhibidores de la ECA se asocia a disminución de los niveles circulantes de IGF-1^{51,52}. Por lo tanto, no está claro qué papel desempeñaría el IGF-1 en la inhibición de la secreción de GH inducida por el captopril en los pacientes con nefropatía diabética.

CONCLUSIONES

Por la importancia sanitaria que hoy en día tiene la nefropatía diabética, prevenir su aparición y enlentecer su evolución consituyen dos de los objetivos prioritarios del tratamiento de los pacientes diabéticos. En este sentido, la prescripción de inhibidores de la ECA en esos pacientes, incluso en los normotensos, constituye un avance sustancial. Sin embargo, aún queda por precisar a través de qué mecanismo (s) protegen esos fármacos al riñón del paciente con diabetes mellitus.

Los resultados preliminares presentados en este trabajo abren una nueva vía de interpretación al impacto favorable de los inhibidores de la ECA sobre la nefropatía diabética. Una vía quizá extensible a otros estados hipersomatotrópicos distintos de la propia diabetes. En cualquier caso, se requieren estudios clínicos adicionales que permitan establecer con seguridad que la inhibición de la secreción hipofisaria de GH y, consecuentemente, la supresión de la estimulación del IGF-1 renal por la hormona constituye un

nuevo mecanismo de protección renal de los inhibidores de la ECA en la nefropatía diabética.

Bibliografía

1. Mogensen CE: Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 26:383-388, 1976.
2. Christlieb AR, Warram JH y Krolewski AS: Hypertension: The major risk factor in juvenile-onset insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 30 (suppl 2):90-96, 1981.
3. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 285:685-688, 1982.
4. Parving H-H, Andersen AR, Smidt UM y Svendsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1:1175-1179, 1983.
5. Parving H-H, Andersen AR, Hommel E y Smidt U: Effects of long-term antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Hypertension* 7 (suppl II):II-114-II-117, 1985.
6. Hommel E, Parving H-H, Mathiesen E, Edsberg B, Damkjaer Nielsen M y Giese J: Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *BMJ* 293:467-470, 1986.
7. Björck S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H y Aurell M: Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *BMJ* 293:471-474, 1986.
8. Parving H-H, Hommel E y Smidt UM: Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 297:1086-1091, 1988.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP y Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993.
10. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Renke HG y Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:1925-1930, 1986.
11. Anderson S, Renke HG, García DL y Brenner BM: Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int* 36:526-536, 1989.
12. Fogo A, Yoshida Y, Yared A e Ichikawa I: Importance of angiogenic action of angiotensin II in the glomerular growth of maturing kidneys. *Kidney Int* 38:1068-1074, 1990.
13. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T y Remuzzi G: Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest* 85:541-549, 1990.
14. Pollare T, Lithell H y Berne CA: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 321:868-873, 1989.
15. Hansen AP y Jhansen K: Diurnal patterns of blood glucose, serum free fatty acids, insulin, glucagon and growth hormone in normals and juvenile diabetics. *Diabetologia* 6:27-33, 1970.
16. Navalesi R, Pilo A y Vigneri R: Growth hormone kinetics in diabetic patients. *Diabetes* 24:317-327, 1975.
17. Pan FP, Stevenson J y Donaldson DL: Correlation of urinary albumin and beta-2-microglobulin and growth hormone excretion in patients with diabetes mellitus and short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 71:611-617, 1990.
18. Selye H: Role of somatotrophic hormone in the production of malignant nephrosclerosis, periarteritis nodosa and hypertensive disease. *BMJ* 1:263-267, 1951.
19. Doi T, Striker LJ, Quaife C, Conti FG, Palmiter R y Behringer R: Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone and growth hormone releasing factor but not insulin-like growth factor-1. *Am J Pathol* 131:398-403, 1988.
20. Quaife CJ, Mathews LS, Pinkert CA, Hammer RE, Brinster RL y Palmiter RD: Histopathology associated with elevated levels of growth hormone and insulin-like growth factor I in transgenic mice. *Endocrinology* 124:40-48, 1989.
21. Flyvberg A, Frystyk J, Thorlacius-Ussing O y Orskov H: Somatostatin analogue administration prevents increase in kidney somatostatin C and initial renal growth in diabetic and uninephrectomized rats. *Diabetologia* 32:261-265, 1989.
22. Flyvberg A, Marshall SM, Frystyk J, Hansen KW, Harris AG y Osterby R: Six months octreotide treatment in diabetic rats: effects on kidney growth and urinary albumin excretion. *Kidney Int* 41:805-812, 1992.
23. Muchaneta-Kubara EC, Sayed-Ahmed N, Besbas N, Zhang G, Cope GH y B Nahas AM: Experimental diabetic renal growth: role of growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Nephrol Dial Transplant* 9:1395-1401, 1994.
24. Liu ZH, Striker LJ, Phillips C, Chen N, Chen WY, Kopchick JJ y Striker GE: Growth hormone expression is required for the development of diabetic glomerulosclerosis in mice. *Kidney Int* 48 (suppl 51):S37-S38, 1995.
25. Froesch ER, Schmid C, Schwander J y Zapf J: Actions of insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 47:443-467, 1985.
26. Lajara R, Rotwein P y Bortz JD: Dual regulation of insulin-like growth factor I expression during renal hypertrophy. *Am J Physiol* 257:F252-F261, 1989.
27. Miller SB, Rotwein P y Bortz JD: Renal expression of IGF-I in hypersomatotropic states. *Am J Physiol* 259:F251-F257, 1990.
28. Pillion DJ, Haskell JF y Meezan E: Distinct receptors for insulin-like growth factor I in rat renal glomeruli and tubules. *Am J Physiol* 255:E504-E512, 1988.
29. Guler HP, Schmid C, Zapf J y Froesch ER: Effects of recombinant insulin-like growth factor I on insulin secretion and renal function in normal human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:2868-2872, 1989.
30. Hirschberg R y Kopple JD: Evidence that insulin-like growth factor I increases renal plasma flow and glomerular filtration rate in fasted rats. *J Clin Invest* 83:326-330, 1989.
31. Quigley R y Baum M: Effects of growth hormone and insulin like growth factor I on rabbit proximal convoluted tubule transport. *J Clin Invest* 88:368-374, 1991.
32. Feld SM, Hirschberg R, Artishevsky A, Nast C y Adler SG: Insulin-like growth factor I induces mesangial proliferation and increases mRNA and secretion of collagen. *Kidney Int* 48:45-51, 1995.
33. Haylor J, Stones S, Di Giovane FS, Duff GW y B Nahas AM: Induction of collagen type III by insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the isolated perfused rat kidney (IPRK). (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 3:469, 1992.
34. Watanabe Y, Kashihara N, Makino H y Kanwar YS: Modulation of glomerular proteoglycans by insulin-like growth factor-1. *Kidney Int* 41:1262-1273, 1992.
35. Wurzbürger MI, Prevelic GM, Sonksen PH, Balint-Peric LA y Wheeler M: The effect of recombinant human growth hormone on regulation of growth hormone secretion and blood glucose in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 77:267-272, 1993.
36. Bach LA y Jørum G: Effect of puberty on initial kidney growth and rise of kidney IGF-I in diabetic rats. *Diabetes* 39:557-562, 1990.
37. Flyvberg A, Bornfeldt KE, Marshall SM, Arnquist HJ y Orskov H: Kidney IGF-1 mRNA in initial renal hypertrophy in experimental diabetes in rats. 33:334-338, 1990.

INHIBIDORES DE LA ECA EN LA NEFROPATIA DIABETICA.

38. Phillip M, Werner H, Palese T, Kowarski AA, Stannard B, Bach LA, LeRoith D y Roberts J CT: Differential accumulation of insulin-like growth factor-I in kidneys of pre- and postpubertal streptozotocin-diabetic rats. *J Mol Endocrinol* 12:215-224, 1994.
39. Flyvberg A, Thortacius-Ussing O, Naeraa R, Ingerslev J y Orskov H: Kidney tissue somatomedin C and initial renal growth in diabetic and uninephrectomized rats. *Diabetologia* 31:310-314, 1988.
40. Werner H, Shen-Orr Z, Stannard B, Burguera B, Roberts CT y Le Roith D: Experimental diabetes increases insulin-like growth factor I and II receptor concentration and gene expression in kidney. *Diabetes* 39:1490-1497, 1990.
41. Winer LM, Shaw MA y Baumann G: Urinary growth hormone excretion rates in normal and acromegalic man: a critical appraisal of its potential clinical utility. *J Endocrinol Invest* 12:461-467, 1989.
42. Hashida S, Ishikawa E y Kato Y: Human growth hormone in urine and its correlation to serum GH examined by a highly sensitive sandwich enzyme immunoassay. *Clin Chim Acta* 162:229-235, 1987.
43. Albin CH, Quattrin T, Vandlen RL y MacGillivray H: Quantitation of urinary growth hormone in children with normal and abnormal growth. *Pediatric Res* 23:89-92, 1988.
44. Kohono H y Honda S: Low urinary growth hormone values in patients with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 74:619-622, 1992.
45. Krassowski J, Felbert JP, Rogala H, Jęske W y Zliczynski S: Exaggerated growth hormone response to growth hormone releasing hormone in type I diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 117:225-229, 1988.
46. Asplin CM, Faria ACS y Carlsen EC: Alterations in the pulsatile mode of growth hormone release in men and women with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 69:239-245, 1989.
47. Steele MK, Negro Vilar A y Mc Cann SM: Effect of angiotensin II on in vivo and in vitro release of anterior pituitary hormones in the female rat. *Endocrinology* 109:893-899, 1981.
48. Robberecht W y Deneef C: Stimulation and inhibition of pituitary growth hormone release by angiotensin II in vitro. *Endocrinology* 122:1496-1504, 1988.
49. Usberti M, Diminno G y Ungaro B: Effects of angiotensin II inhibition on plasma ADH, prostaglandin synthesis and renal function in humans. *Am J Physiol* 250:F986-F990, 1986.
50. Winer LM, Molteni A y Molicht E: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on pituitary hormone responses to insulin-induced hypoglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 71:256-259, 1990.
51. Díez J, Laviades C y Mayor G: Effects of antihypertensive therapy on left ventricular hypertrophy of essential hypertension: a role for insulin-like growth factor 1? *J Human Hypertens* 7:479-484, 1993.
52. Díez J y Laviades C: Insulin-like growth factor-1 and cardiac mass in essential hypertension: comparative-effects of captopril, lisinopril and quinapril. *J Hypertens* 12 (suppl 4):S31-S36, 1994.