

# Filtración y excreción urinaria de óxido nítrico en diabetes.

## Modificación con dosis bajas de captopril

**RESUMEN**

Objetivo: medir los metabolitos de óxido nítrico en orina (EUmON) en forma basal, después de una carga aguda oral de proteínas (CAP) y después de un curso corto de captopril vía oral a 12.5 mg/día, en niños con nefropatía diabética estadio I o II.

Material y métodos: en 11 niños diabéticos tipo 1 de menos de siete años de evolución y pobre control metabólico, se midió EUmON y reserva funcional renal (RFR), esta última con la depuración de iodotalamato ( $^{131}\text{I}$ ), basales y posteriores a una CAP antes del tratamiento con captopril (pretratamiento), y basales y posteriores a una CAP después de 15 días de tratamiento con captopril (post-tratamiento).

Resultados: pretratamiento: EUmON basal de  $1113 \pm 797$  nmol/mL/minuto y después de CAP de  $1800.10 \pm 1329.07$  nmol/mL/minuto (ns); tasa de filtración glomerular (TFG) de  $159.5 \pm 42.1$  y después de la CAP, de  $149.3 \pm 41.2$  mL/minuto  $1.73 \text{ m}^2$  (ns). Posttratamiento: EUmON basal de  $2316.30 \pm 1392$  nmol/ml/minuto y después de CAP, de  $1514.49 \pm 685$  nmol/mL/minuto (ns); TFG basal de  $119.6 \pm 28.8$  mL/minuto  $1.73 \text{ m}^2$  ( $p < 0.03$ ) y después de CAP de  $135 \pm 15$  mL/minuto  $1.73 \text{ m}^2$  ( $p < 0.05$ ). El flujo plasmático renal y la fracción de filtración no tuvieron cambios significativos.

Conclusiones: la RFR se recuperó con el captopril a pesar del pobre control metabólico. En ausencia de valores normales de EUmON fue difícil establecer si existió aumento asociado al control inadecuado de la diabetes mellitus. Aun cuando el captopril disminuyó la TFG y aumentó la cuantificación de EUmON, no existió correlación entre presencia/ausencia de RFR y cambios en los EUmON.

**SUMMARY**

Objective: to measure the baseline urinary excretion of nitric oxide metabolites and their changes after an oral acute protein load (APL) and after a short-course with a low-dose captopril treatment in children with I-II stages of diabetic nephropathy.

Methods: eleven children with early diagnosis of insulin dependent diabetes mellitus and with poor metabolic control were studied. Urinary excretion of nitric oxide metabolites (UENO<sub>m</sub>) and renal functional reserve with iothalamate clearance were measured, before and after an APL both in baseline form and after 15 days with captopril treatment. Results: In pre-treatment period the UENO<sub>m</sub> was  $1113 \pm 797$  and after APL was  $1800.10 \pm 1329.07$  nmol/mL/minute (ns). Glomerular filtration rate (GFR) was  $159.5 \pm 42.1$  and post-APL was  $149.3 \pm 41.2$  mL/minute  $1.73 \text{ m}^2$  (ns). Post-captopril treatment, UENO<sub>m</sub>  $2316.30 \pm 1392$  and after APL was  $1514.49 \pm 685$  nmol/mL/minute (ns). GFR pre-APL was  $119.6 \pm 28.8$  mL/minute  $1.73 \text{ m}^2$ ,  $p < 0.03$  versus GFR baseline pre(captopril) and post-APL was  $135 \pm 15.0$  mL/minute  $1.73 \text{ m}^2$ ,  $p < 0.05$  versus GFR baseline post-captopril. The renal plasmatic flow and the filtration fraction did not have significative changes.

Conclusions: the renal functional reserve was restored with captopril despite the poor metabolic control. It is difficult to identify if the basal UENO<sub>m</sub> were elevated because, the normal values were unknown in association with the poor metabolic control. And it's interesting that the captopril decreases the GFR and the UENO<sub>m</sub> rises without correlation with or without renal functional reserve and changes in UENO<sub>m</sub>.

Departamento de  
Nefrología,  
Hospital de  
Especialidades, Centro  
Médico Nacional  
La Raza,  
Instituto Mexicano del  
Seguro Social, Distrito  
Federal, México

Comunicación con:  
María del Pilar  
Osorio-Bretón.  
Tel: (55) 5025 1421.  
Correo electrónico:  
pilarob13@hotmail.com

**Palabras clave**

- ✓ diabetes mellitus
- ✓ nefropatía diabética
- ✓ tasa de filtración glomerular
- ✓ óxido nítrico
- ✓ captopril

**Key words**

- ✓ diabetes mellitus
- ✓ diabetic nephropathies
- ✓ glomerular filtration rate
- ✓ nitric oxide
- ✓ captopril

Recibido: 11 de agosto de 2006

Aceptado: 12 de septiembre de 2007

## Introducción

La hiperfiltración renal ha sido identificada en pacientes diabéticos insulinodependientes (diabetes mellitus tipo 1) y en no insulinodependientes (diabetes mellitus tipo II), así como en modelos experimentales. El fenómeno corresponde a los estadios I y II de la historia natural de la nefropatía diabética (es decir, desde el momento de hacer el diagnóstico de la diabetes hasta seis a siete años después), evolución mejor estudiada en los diabéticos tipo 1.

Por un lado, la hiperfiltración se explica por una alteración en el mecanismo de autorregulación en la arteriola aferente mediada por diversos vasodilatadores como el óxido nítrico; y, por otro lado, por el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II en la arteriola eferente.<sup>1-3</sup> Este desequilibrio en el tono de la vasculatura pre y posglomerular resulta en hiperfiltración y, como consecuencia, en hipertensión intraglomerular, que desempeña un papel en el desarrollo de la glomerulopatía diabética.<sup>1-3</sup> La hiperfiltración renal se mide con la prueba de la reserva funcional renal (RFR),<sup>4,5</sup> que puede definirse como la capacidad de los riñones para aumentar la tasa de filtración glomerular (TFG) en respuesta a vasodilatación de la arteriola aferente, con la infusión intravenosa de aminoácidos o una carga oral de proteínas (abolición),<sup>5</sup> que en condiciones normales es de 25 a 35 %.

Además de estos mecanismos, también ha sido implicada la producción local de óxido nítrico.<sup>6</sup> Se ha demostrado que ocurre aumento en la reabsorción tubular proximal durante la infusión con glicina, y que después de inhibir el sistema renina-angiotensina con un bloqueador de la enzima convertidora de angiotensina se modifica la TFG, por lo que este efecto hace suponer el papel del óxido nítrico en la hiperfiltración glomerular.<sup>7</sup> Por otra parte, se ha observado elevación del óxido nítrico en la vena renal de ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina, así como excreción urinaria de sus metabolitos;<sup>8</sup> hallazgos que sugieren que el óxido nítrico puede tener un papel en la hiperfiltración.<sup>8,9</sup> Sin embargo, a pesar de haberse demostrado la participación de los metabolitos de óxido nítrico tanto en forma experimental<sup>8,9</sup> como en pacientes con nefropatía diabética en estadio III (más de siete años de evolución después del diagnóstico de diabetes)<sup>10</sup> y diabéticos

tipo II,<sup>11</sup> podría existir controversia si se toma en consideración lo demostrado por Kwon y colaboradores<sup>12</sup> en cuanto a que la estreptozotocina es una sustancia generadora de óxido nítrico, y que la producción directa de éste puede ser el mecanismo de toxicidad en la diabetogénesis. Lo anterior podría atenuar los resultados en los grupos experimentales respecto a la excreción urinaria de metabolitos de óxido nítrico; por otra parte, hasta el momento no se han determinado los niveles de metabolitos de óxido nítrico en pacientes diabéticos en estadio I o II, solo en estadio III de la nefropatía diabética.<sup>10</sup> Incluso en otros estudios<sup>13-15</sup> se indica que el óxido nítrico no tiene implicaciones en este mecanismo.

El óxido nítrico se considera un antagonista natural de la angiotensina II,<sup>16</sup> y el efecto benéfico en la hiperfiltración diabética se ha demostrado con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, sin embargo, el efecto sobre la cuantificación de los metabolitos de óxido nítrico en orina (EUMON) después de la inhibición de la angiotensina II con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no se ha reseñado en pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía diabética estadio I o II. Basados en estos estudios y sus resultados controvertidos en modelos experimentales, y puesto que no hay informes en pacientes con nefropatía diabética estadio I o II, los objetivos del presente estudio fueron:

- Conocer la cuantificación de EUMON en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y mal control metabólico, de manera basal (antes y después de una carga aguda oral de proteínas, CAP) y después del tratamiento con captopril (antes y después de una CAP).
- Confirmar la recuperación de la reserva funcional renal después de un tratamiento a corto plazo con captopril.

## Material y métodos

### Pacientes

Se incluyeron 11 pacientes de uno y otro sexo, con edades entre 10 y 15 años, y diagnóstico reciente de diabetes mellitus insulinodependiente o tipo 1 realizado por un endocrinólogo en for-

ma clínica (no más de siete años de evolución, con cuadro de cetoacidosis diabética como signo de inicio de la diabetes) y nefropatía diabética estadio I o II (sin microalbuminuria en dos mediciones con nefelometría). Todos los pacientes tenían presión arterial en rangos normales para su sexo y edad (entre los percentiles 50 y 95). La diabetes estaba bien controlada sólo en uno de los 11 pacientes (hemoglobina glucosilada Hba1c < 7 % y en el resto, Hba1c de 10 a 14 %). Se excluyeron pacientes con infección, hipertensión, falla renal (creatínina sérica  $\geq$  1.3 mg/dL), microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina > 20 mcg/minuto), hipoglucemia (glucemia capilar < 50 mg/dL) o hiperglucemia (glucemia capilar > 240 mg/dL) en el momento del estudio.

### Diseño del estudio

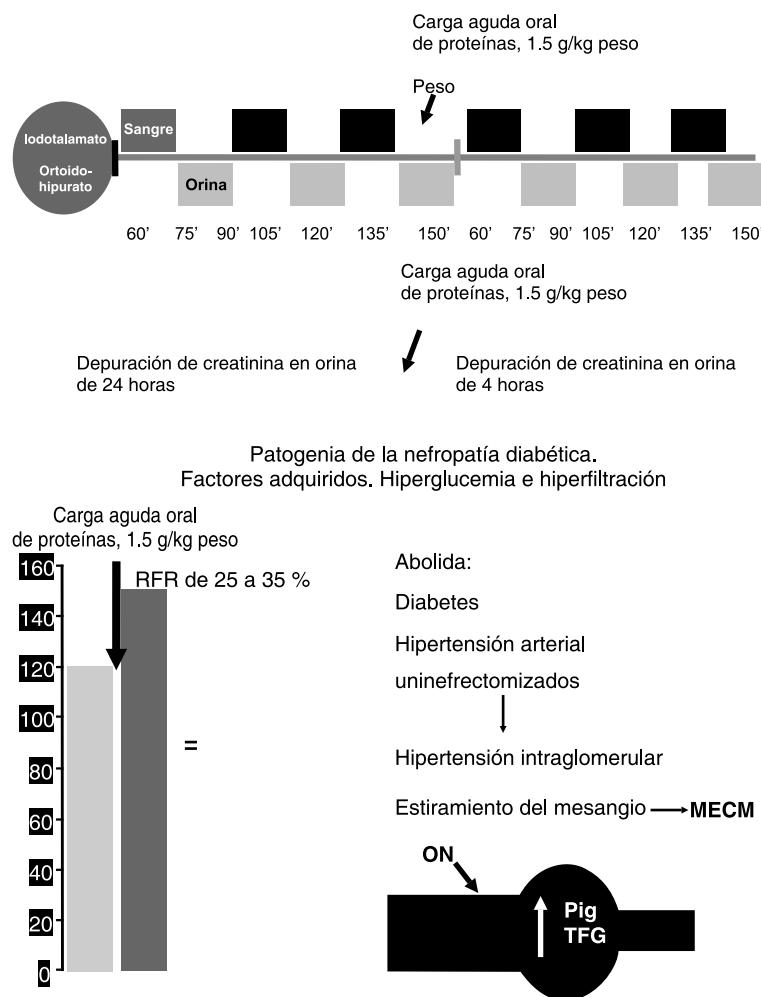
Los comités hospitalarios de ética e investigación aprobaron el protocolo. Los pacientes y familiares dieron su consentimiento para participar en el estudio. Después de aceptar participar en el estudio, los pacientes fueron hospitalizados por un día para la medición de la reserva funcional renal basal (figura 1); recibieron 15 mL/kg de peso de agua para asegurar una adecuada diuresis. A las 8:00 horas se iniciaron los estudios hemodinámicos; se canalizaron dos venas antecubitales para obtener muestras e infusión intravenosa. En tiempo cero se administró un bolo intravenoso de iodotalamato ( $I^{131}$ , 0.8 mCi/kg de peso) y iodohipurato ( $I^{125}$ , 0.7 mCi/kg de peso), seguidos de 0.24 mCi/kg/hora y 0.28 mCi/kg/hora, respectivamente, a infusión continua mediante una bomba de infusión. Las muestras de orina fueron obtenidas sin cateterización vesical. Después de 60 minutos se realizaron dos determinaciones basales de 30 minutos. Posteriormente los pacientes recibieron una CAP de 1.5 g/kg de peso, que consistió en carne de res, huevo y leche, ingeridos en 30 minutos, después de lo cual se tomaron tres determinaciones de depuración de 30 minutos. Al terminar el estudio hemodinámico los pacientes fueron egresados y recibieron una dosis de captopril de 12.5 mg/día. Se monitorizó la presión arterial en intervalos de 72 horas mediante visitas al domicilio. En uno de los pacientes la dosis de captopril tuvo que ser re-

ducida a 6.25 mg/día debido a hipotensión. Después de 15 días de tratamiento, los pacientes fueron hospitalizados de nuevo por un día y se repitió el estudio hemodinámico bajo el mismo protocolo.

**María del Pilar Osorio-Bretón. Captopril para modificar hiperfiltración renal y excreción de metabolitos ON**

### Estudios de laboratorio

Se calculó TFG y flujo plasmático renal (FPR) con la depuración de  $I^{131}$  (Laboratorios Amersham, Chicago, IL) y  $I^{125}$  (Laboratorio Médico Mallinkrodt, San Luis, MO), corregidas para  $1.73 \text{ m}^2$  de superficie corporal. Se obtuvieron muestras séricas en el punto medio de cada recolección de orina. Se midió la radiactividad en plasma y orina en un contador gamma automatizado. Se determinó la hemoglobina glucosilada con la prueba



**Figura 1. Prueba de reserva funcional renal. RFR = reserva funcional renal, ON = óxido nítrico, TFG = tasa de filtración glomerular**

Diatrac, así como la glucosa sérica, la creatinina y urea séricas y urinarias, con un espectrofotómetro (Beckman Instruments, Carlsbad, California, USA). Se midió microalbuminuria dos veces en la recolección de orina en 24 horas por nefelometría. Antes y después de la CAP se hicieron determinaciones de metabolitos del óxido nítrico en la orina, así como pre y postratamiento con captopril. Las concentraciones urinarias de nitritos fueron cuantificadas mediante reacción de Griess, con una reducción previa de nitratos a nitritos mediante un ensayo de la enzima bacteriana nitrato reductasa obtenido de Escherichia coli (ATCC25922).<sup>17,18</sup>

### Análisis estadístico

Ya que los datos no tenían una distribución normal, se hicieron comparaciones con la prueba no paramétrica de Wilcoxon. El coeficiente de Spearman se utilizó para ver la correlación entre los cambios de la TFG después de la carga de proteínas y la excreción urinaria de los metabolitos del óxido nítrico y la glucosa sérica. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

### Resultados

Los datos generales se muestran en el cuadro I. En la figura 2 se puede apreciar el comportamiento de la TFG pre y posCAP, así como pre

y postratamiento con captopril. La TFG fue mayor que la normal en la fase pretratamiento ( $159.49 \pm 42$  mL/minuto  $1.73\text{ m}^2$ ), y no hubo la elevación esperada posterior a la CAP ( $149.31 \pm 41.17$  mL/minuto  $1.73\text{ m}^2$ ,  $p = \text{ns}$ ) lo que traduce abolición de la RFR equivalente a un estadio de hiperfiltración. El flujo plasmático renal total (FPRT) fue de  $496.72 \pm 193.83$  mL/minuto), sin encontrar la elevación esperada pos-CAP ( $482.88 \pm 188.60$  mL/minuto). La fracción de filtración pre y posCAP fue de  $37.08$  ( $15.59-56.45$ ) y  $35.3$  ( $17.16-78$ ), respectivamente. Con el tratamiento de captopril, la TFG precarga mostró reducción significativa en comparación a los valores de TFG precarga antes del captopril ( $119.59 \pm 28.8$  mL/minuto  $1.73\text{ m}^2$ ,  $p < 0.03$ ). Después de la CAP hubo la elevación esperada respecto a la TFG precarga posterior al captopril ( $135.07 \pm 15.02$  mL/minuto  $1.73\text{ m}^2$ ,  $p < 0.05$ ), es decir, se reestableció la RFR. No así para el FPRT y la fracción de filtración pre y posCAP después del tratamiento con  $12.5$  mg de captopril, que mostró  $485.52 \pm 173.56$  mL/minuto y  $26.21$  ( $17.16-78$ ), y  $515.28 \pm 263.34$  mL/minuto, y  $29.29$  ( $12.86-55.86$ ), respectivamente, con resultados no significativos (figura 3). Los resultados de la determinación de EUmON durante el estudio cuasiexperimental (ns) se muestran en la figura 4. La diferencia entre la TFG basal y posterior a la CAP (RFR), después al tratamiento con captopril tuvo una correlación negativa significativa con la glucosa sérica ( $r = -0.852$ ,  $p < 0.01$ , figura 5). El tratamiento

**Cuadro I**  
**Datos generales de 11 pacientes pediátricos con diabetes de reciente diagnóstico**

Núm. paciente	Edad (años)	Sexo	Tiempo de evolución diabetes mellitus (meses)	Hemoglobina glucosilada (%)
1	13	Femenino	29	14.0
2	15	Masculino	43	7.1
3	15	Masculino	18	8.4
4	15	Masculino	72	10.2
5	12	Masculino	3	12.0
6	15	Femenino	36	13.0
7	10	Masculino	12	4.3
8	15	Masculino	15	10.8
9	15	Femenino	72	11.0
10	15	Masculino	20	10.0
11	15	Femenino	84	11.0
Promedio	$14 \pm 1.6$	4 femenino/7 masculino	$36.1 \pm 27.6$	$10.3 \pm 2.6$

con captoril no provocó un cambio significativo en las cifras de tensión arterial, con excepción de un paciente en el que se tuvo que reducir la dosis a la mitad.

## Discusión

En este grupo de pacientes con nefropatía diabética estadios I y II (confirmada con la abolición de la RFR y el tiempo de evolución de la enfermedad) no encontramos una correlación entre la hiperfiltración glomerular y la tasa de EUmON, como se ha demostrado en animales de experimentación y estudios clínicos sobre nefropatía estadio III,<sup>8,10,11</sup> aunque sí aumento posCAP antes y después del tratamiento con captoril, sin incremento significativo después de la CAP, probablemente porque se encontraban ya elevados predieta o se elevaron por otra vía como la de las cininas por el uso de captoril.<sup>21</sup> Sin embargo, hay que tener en consideración los siguientes aspectos:

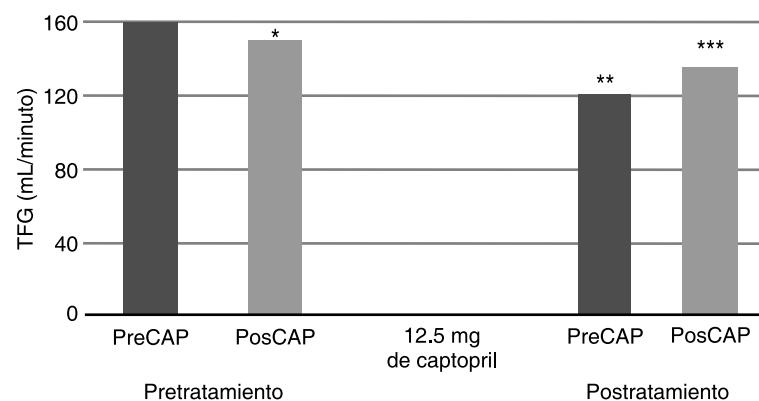
- La dificultad para la medición de los metabolitos de óxido nítrico.
- Los cambios en la reabsorción tubular, excreción con la dieta en carga proteica y estado metabólico tan cambiante en estos pacientes.
- La labilidad de los EUmON.
- El desconocimiento de los niveles normales de éstos, dificulta afirmar si la determinación basal está aumentada o no, y si existe o no correlación con la elevación en la TFG preCAP y pretratamiento con captoril.

Estos resultados, aunados a los de Ohishi y colaboradores —en los que demuestran una reducción en la actividad del óxido nítrico en las arteriolas aferentes de ratas diabéticas con hiperfiltración glomerular—<sup>13</sup>, o bien a los de Bank y colaboradores —en los que se considera al óxido nítrico como uno de los principales mediadores de la hiperfiltración en ratas diabéticas—<sup>3,8</sup>, pero con el posible debate sobre la producción de óxido nítrico a partir de estreptozotocina<sup>12</sup> y sobre la variabilidad en humanos por el tiempo de evolución,<sup>10,11</sup> tipo de diabetes y dieta administrada, hacen reflexionar acerca de si los valores de nitritos y nitratos en orina reflejan la actividad del óxido nítrico, y si realmente la diabetes se asocia a cambios en

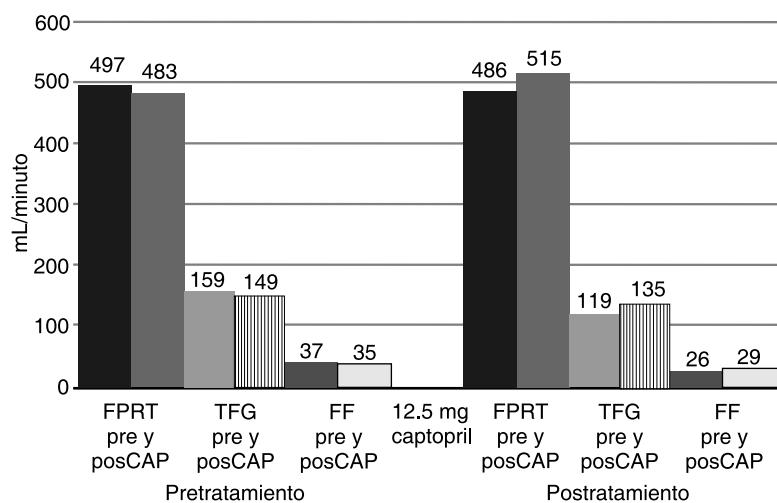
la actividad de las sintetasas del óxido nítrico, dado que en el presente trabajo la determinación de EUmON basal no se correlacionó con la TFG cuando los pacientes tenían hiperfiltración (antes del tratamiento con captoril) o después de la recuperación de la RFR posterior al tratamiento con captoril.

Lo anterior hace suponer que la causa de hiperfiltración glomerular en la diabetes no es la generación de óxido nítrico, como ya lo señalaron Schwartz y colaboradores.<sup>15</sup> El óxido ní-

**María del Pilar Osorio-Bretón. Captopril para modificar hiperfiltración renal y excreción de metabolitos ON**



**Figura 2. Cambios en la tasa de filtración glomerular (TFG) antes y después del tratamiento con captoril, y antes y después de una carga aguda oral de proteínas (CAP). \*p = ns TFG poscarga versus basal previa al tratamiento con captoril, \*\*p < 0.03 TFG basal poscaptopril versus TFG basal precaptopril, \*\*\*p < 0.05 TFG poscarga versus TFG basal poscaptopril**



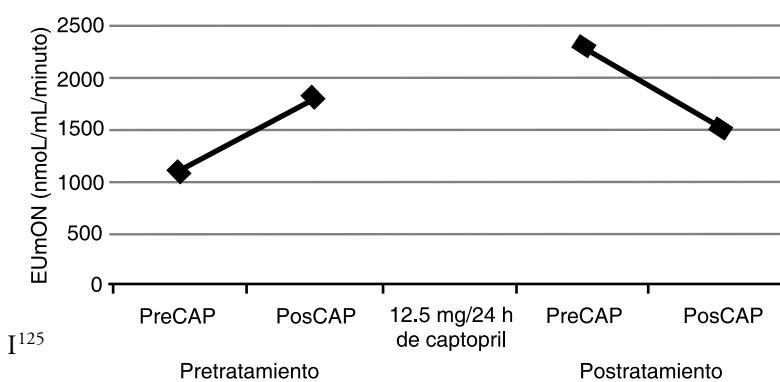
**Figura 3. Flujo plasmático renal total (FPRT), tasa de filtración glomerular (TFG) y fracción de filtración (FF) pre y posCAP, y después de 15 días de tratamiento con 12.5 mg/día de captoril. CAP = carga aguda oral de proteínas**

**Maria del Pilar Osorio-Bretón.  
Captopril para modificar hiperfiltración renal y excreción de metabolitos ON**

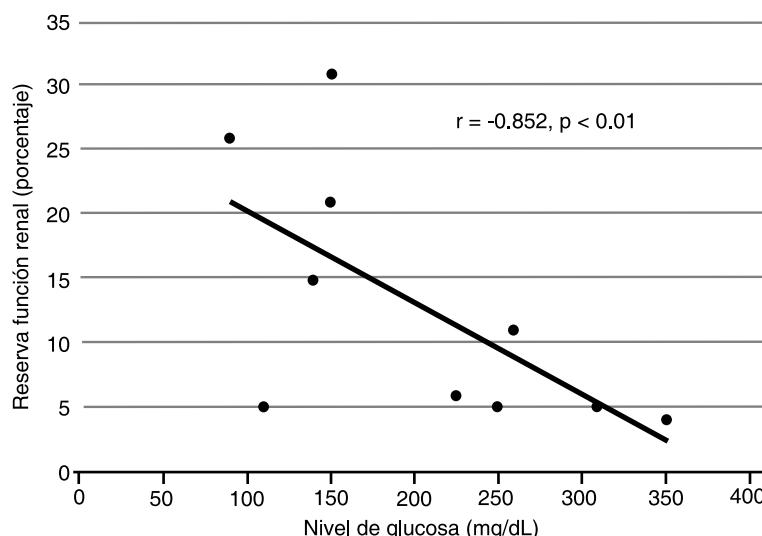
trico es un antagonista natural de angiotensina II<sup>16</sup> y esta relación explica el efecto vasoconstrictor observado cuando la hiperglucemia inhibe la síntesis del óxido nítrico. Después de la CAP, la retroalimentación túbulo-glomerular debe adaptarse para mantener el incremento en la TFG, en la que se involucra al sistema renina angiotensina y la producción local del óxido nítrico renal.<sup>19,20</sup> Estos eventos pueden explicar el aumento de la tasa de EUmON en nuestros pacientes después de la CAP previo al tratamiento con captopril. Por otra parte, el captopril reduce la producción de angiotensina II y aumenta

la acumulación de bradicinina,<sup>21</sup> ambas vías pueden aumentar la producción de óxido nítrico que explica nuestro hallazgo en que la tasa basal (antes de la CAP) de EUmON fue mayor posterior al tratamiento con captopril. La falta de elevación de la tasa de EUmON posterior a la CAP después del tratamiento con captopril puede explicarse porque ya estaba elevada antes de la carga.

Nuestros resultados confirman la recuperación de la RFR después del tratamiento con captopril.<sup>22-24</sup> Independientemente del inadecuado control metabólico, el captopril revirtió la hiperfiltración glomerular. Si bien los efectos benéficos del captopril se han demostrado en pacientes con estados más avanzados de nefropatía diabética (estadios III y IV),<sup>25</sup> no se han constatado en fases tempranas de nefropatía diabética (estadios I y II, también conocidos como de *nefropatía hiperdinámica*) ni al momento en que la diabetes se diagnostica antes de la aparición de microalbuminuria. Los resultados del presente estudio y los encontrados en otros<sup>21-24</sup> sugieren que dosis bajas de captopril cuando se diagnostica la diabetes, pueden tener efectos benéficos para los pacientes. Sin embargo, se necesitan más investigaciones que incluyan un mayor número de pacientes y por un periodo de seguimiento más largo, para confirmar los efectos benéficos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en estadios tempranos de nefropatía, así como más estudios con grupos controles y con determinación de metabolitos de óxido nítrico en sangre y orina en pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía en estadio I o II, para determinar si existe correlación entre óxido nítrico e hiperfiltración renal en diabéticos tipo 1.



**Figura 4. Valores de excreción urinaria de metabolitos del óxido nítrico antes y después de la carga aguda oral de proteínas (CAP), y antes y después de tratamiento con captopril. No hubo diferencia estadísticamente significativa**



**Figura 5. Despues del tratamiento con captopril, la diferencia entre la medición basal y posterior a la carga aguda oral de proteínas fue significativa y correlación negativamente con los niveles séricos de glucosa ( $r = 0.852$ ,  $p < 0.01$ )**

## Agradecimientos

Al doctor Rodrigo Muñoz Olvera, por sus conocimientos en las dosis de radioisótopos. Al químico Narciso Méndez Molina, que participó activamente en las mediciones de las hemodinámicas renales. A la doctora Gabriela García, quien realizó las mediciones de nitratos y nitritos. A todo el personal del Departamento de Endocrinología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, por las facilidades otorgadas para esta investigación.

## Referencias

1. Mauer M. Diabetic nephropathy. En: Schrier RW, Gottschalk CW, editors. Disease of the kidney. Boston, USA: Little Brown; 1993. p. 2153-2188.
2. De Fronzo RA. Diabetic nephropathy-histology. Eleventh Comprehensive Nephrology Review Course. Los Angeles, CA, USA: University of California; 1994. p. 159-170.
3. Bank N. Mechanism of diabetic hyper filtration. Kidney Int 1991;40:792-807.
4. Bosch J, Saccagi A, Lauer A. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. Am J Med 1983;75: 943-950.
5. Bosch J, Lew S, Glabman Sh, Lauer A. Renal homodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. Am J Med 1986;81:809-815.
6. King AJ, Levey AS. Dietary protein and renal function. J Am Soc Nephrol 1993;3:1723-1737.
7. Somowitz LA, Peterson OW, Thomson SC. Converting enzyme inhibition and the glomerular hemodynamic response to glycine in diabetic rats. J Am Soc Nephrol 1999;10:1447-1454.
8. Bank N, Aynedjian H. Role of EDRF (nitric oxide) in diabetic renal hyper filtration. Kidney Int 1993; 43:1306-1312.
9. Komers R, Allen TJ, Cooper ME. Role of endothelium-derived nitric oxide in the pathogenesis of the renal homodynamic changes of experimental diabetes. Diabetes 1994;43:1190-1197.
10. Chiarelli F, Cipollone F, Romano F, Tumini S, Constantini F, di Ricco L, et al. Increased circulating nitric oxide in young patients with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria. Relation to glomerular hyper filtration. Diabetes 2000; 49:1258-1263.
11. Apakkan AS, Ozmen B, Ozmen D, Paridar Z, Senol B, Habif S. Serum and urinary nitric oxide in type 2 diabetes with or without microalbuminuria: relation to glomerular hyperfiltration. J Diabetes Complications 2003; 17(6):343-811.
12. Kwon N, Lee S, Choi C, Lee HS. Nitric oxide generation from streptozotocin. FASEB J 1994;8: 529-533.
13. Ohishi K, Carmines PK. Decreased EDHF activity in yuxtamедullary arterioles during the hyperfiltration stage of diabetes mellitus. FASEB J 1993; 7:A220. (Abstract).
14. Arima Sh, Ito S, Omata K, Takeuchi K, Abe K. High glucose augments angiotensin II action by inhibiting NO synthesis in vitro microperfused rabbit afferent arterioles. Kidney Int 1995;48:683-689.
15. Schwartz D, Schwartz IF, Blantz RC. An analysis of renal nitric oxide contribution to hyper filtration in diabetic rats. J Nephrol 2001;137:107-114.
16. De Nicola L, Blantz R, Gabbai F. Nitric oxide and angiotensin II. J Clin Invest 1992;89: 1248-1256.
17. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] Nitrate in biological fluids. Anal Biochem 1982;126:131-138.
18. Bartholomew B. A rapid method for assay of nitrate in urine using the nitrate reductase enzyme of Escherichia coli. Food Chem Toxicol 1984;22: 541-543.
19. King AA, Troy J, Anderson JR. Nitric oxide: a potential mediator of amino acid-induced renal hyperaemia and hyper filtration. J Am Soc Nephrol 1991;2:1271-1277.
20. Tolins JP, Raij L. Effects of amino acid infusion on renal homodynamic: role of endothelium-derived relaxing factor. Hypertension Dallas 1991; 17:1045-1051.
21. Ashab I, Peer G, Blum M, Wollman Y, Chernihovsky T, Hassner A, et al. Oral administration of L-arginine and captopril in rats prevents chronic renal failure by nitric oxide production. Kidney Int 1995; 47:1515-1521.
22. Slomowitz L, Hirschberg R, Kopple J. Captopril augments the renal response to an amino acid infusion in diabetic adults. Am J Physiol 1988; 255:F755-F762.
23. Eisenhauer T, Jungmann E, Warneboldt D, Ansorge G, Scherberich J, Talartschik J. [Behaviour of the renal functional reserve in type I diabetic patients]. Klin-Wochenschr 1990;68:750-757.
24. Shestakova MV, Mukhin NA, Dedov II, Titov VN, Pomerantseva NV, Okunev DIu, et al. [The recovery of the kidney filtration functional reserve in diabetes mellitus patients on captopril treatment]. Ter Arkh 1991;63(6):50-55.
25. Lewis J, Hunsicker G, Bain R, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative Study Group. New Engl J Med 1993;329:1456-1462. **rm**

**María del Pilar Osorio-Bretón.**

**Captopril para modificar hiperfiltración renal y excreción de metabolitos ON**