

FISIOLOGÍA RENAL Y EL ÓXIDO NÍTRICO. UNA REVISIÓN.

Miguel Rondón Nucete

Unidad de Nefrología, Diálisis y Transplante Renal. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

Resumen

Se hace una revisión de la fisiología del óxido nítrico y de su generación a partir de la L-Arginina por la acción de la sintasa del óxido nítrico y de su papel en la fisiología y fisiopatología renal. Se señalan aspectos relevantes de la participación del óxido nítrico en la hipertensión arterial, en las glomerulonefritis y en la progresión de la enfermedad renal.

Palabras claves: Óxido nítrico, sintasa del óxido nítrico, L-arginina, renina, hipertensión arterial, glomerulonefritis, progresión de la enfermedad renal.

Abstract

Kidney physiology and nitric oxide. A review.

The present paper reviews the physiology of nitric oxide and its generation from L-arginine through the action of nitric oxide synthase and its role in renal physiology and pathophysiology. Some relevant aspects of nitric oxide participation in renal hypertension, glomerulonephritis and renal disease progression are also reviewed.

Key words: Nitric oxide, nitric oxide synthases, L-arginine, renin, hypertension, glomerulonephritis, and progression of renal disease.

El óxido nítrico (NO), es un radical libre diatómico, potencialmente tóxico, relativamente inestable, que puede ser sintetizado por animales tan variados como percebes, moscas, caracoles, cangrejos, pollos, truchas y en los seres humanos (Feldman *et al.* 1993). Desempeña el papel de una nueva clase de mensajero en un importante número de procesos biológicos en seres humanos y en otros animales y así participa, por ejemplo, en la regulación del tono vascular, comunicación neuronal, en la actividad antimicrobiana, ventilación, secreción hormonal, inflamación y en la inmunidad (Feldman *et al.* 1993, Nitsch *et al.* 1997, Kone 1997). El propósito de este trabajo es el de revisar los efectos del NO, una de las entidades más estudiadas y fascinantes de la química biológica sobre la fisiología renal. Como se sabe el NO juega papel muy importante sobre la homeostasia del sodio y por tanto sobre la regulación de la presión arterial al controlar el tono de las arteriolas glomerulares y el mesangio, la circulación en la medula renal, la natriuresis, el "feedback" glomérulo-tubular, la secreción de renina y las funciones tubulares (Sadayoshi 1995). Se revisará además la participación del NO en las glomerulonefritis,

en la ingesta proteica y en el riñón lesionado. El NO fue originalmente descrito como el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) al observarse que el endotelio juega un papel clave en la vasodilatación (Furchgott *et al.* 1980). Posteriormente se descubrió que la vasodilatación producida por este factor relajante derivado del endotelio, que en la actualidad es el óxido nítrico (NO) se asociaba a un incremento de los niveles del guanosin monofosfato cíclico (cGMP) en las células del músculo liso por lo que tenía semejanzas con el mecanismo de acción de los nitrovasodilatadores, los cuales también son efectivos a través de la formación del cGMP pero no dependen de la presencia del endotelio intacto (Bachmann *et al.* 1994). De la misma manera actúa el nitroprusiato de sodio, un potente hipotensor que se utiliza en las crisis hipertensivas (Ganong 1994). El NO es sintetizado enzimáticamente a partir del aminoácido L-arginina, por acción de la enzima NO-sintasa (NOS), que depende de la calmodulina (Ganong 1994) este proceso puede ser bloqueado por derivados de la L-arginina tales como la L-arginina metilester-nitro-NG (L-NAME) y la L-arginina-monometil-NG (L-NNMA) y estas sustancias

inhiben la transformación de L-arginina en el NO (Furchgott *et al.* 1989). Hasta ahora de la enzima NO-sintasa (NOS) han sido identificadas en humanos cuatro isoformas que se localizan en las neuronas, células endoteliales, macrófagos y hepatocitos. Las NOS neuronales y de las células endoteliales son enzimas constitutivas (cNOS) y dependen de la calmodulina, mientras que las NOS de los macrófagos y de los hepatocitos son formas inducibles (iNOS) y pueden ser estimuladas por varias citoquinas (Lowenstein 1994, Sadayoshi 1995). La apoptosis de los miocitos cardiacos, esta estrechamente relacionada con la expresión de las iNOS en los macrófagos, miocitos y con la nitración de las proteínas de los miocitos por los peroxinitritos (Szabolcs *et al.* 1998). Estas isoformas de las NOS han sido localizadas en genes diferentes de los cromosomas 7, 12 y 17 (Bachmann *et al.* 1994, Wang *et al.* 1995, Dimitrov *et al.* 1997). En el riñón, la síntesis de L-arginina ocurre principalmente en el túbulo proximal, las cNOS han sido localizadas en los glomérulos, vasos y segmentos tubulares incluyendo la mácula densa y segmentos medulares profundos de los túbulos colectores y las iNOS se han encontrado principalmente en las células musculares lisas de los vasos, en la parte final de la arteriola eferente y en la porción medular de la rama ascendente del asa de Henle (Levillain *et al.* 1993, Mundel *et al.* 1992, Morrissey *et al.* 1994). Las citoquinas que estimulan las formas inducibles (iNOS) han sido localizadas en cultivos nitroglicerina, nitroprusiato de sodio, que ejercen un efecto vasodilatador independiente del endotelio al activar localmente el NO en la pared vascular (Furchgott *et al.* 1989). En condiciones basales existen evidencias de que el NO juega un papel importante en la regulación de la hemodinamia renal y así se conoce que la arteriola aferente pero no la eferente sintetiza y libera NO y ambas arteriolas liberan NO en respuesta a un vasodilatador dependiente del endotelio (Edwards *et al.* 1993). La administración de dosis presoras de los inhibidores de la síntesis del óxido nítrico disminuye el flujo sanguíneo glomerular, acompañado de un incremento en la resistencia de las arteriolas aferente y eferente y de una disminución del coeficiente de ultrafiltración (Kf), esperándose así una disminución del flujo sanguíneo renal (FSR) y de la tasa de filtración glomerular (TFG) lo cual no sucede; motivo por el cual se postula que otros mecanismos compensatorios son capaces de mantener el FSR en animales y humanos normales y de esta manera el NO no participa en la mediación de las respuestas intrínsecas autoregulatoras del FSR (Zatt *et al.* 1991, Bachmann *et al.* 1994, Sadayoshi *et al.* 1995). El flujo sanguíneo medular renal

celulares procedentes del túbulo proximal, los segmentos medulares profundos de los túbulos colectores y en el mesangio (Raij *et al.* 1993). Existen agentes fisiológicos que estimulan o inhiben la síntesis del NO. Así por ejemplo la acetilcolina y la bradiquinina estimulan la síntesis del NO en segundos o minutos al actuar sobre una cNOS preexistente y ha sido demostrado que la acetilcolina y la bradiquinina inducen la acumulación del cGMP en la parte interna de la médula renal y se sugiere así que la actividad del NO es muy importante en este segmento del riñón (Biondi *et al.* 1992). Además los neutrófilos localizados en sangre periférica así como algunas neuronas pueden originar una rápida y transitoria liberación del NO, en respuesta a los agonistas como la acetilcolina, bradiquinina, leucotrienos (Marletta 1993). Sobre los agentes fisiológicos que inhiben la síntesis del NO se puede citar el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) al disminuir la media vida del mRNA y el mismo NO puede inhibir la enzima NO-sintasa (NOS) del cerebelo (Nishida *et al.* 1992, Rengasamy *et al.* 1993). La supresión de las iNOS estimuladas por las citoquinas puede ser afectada por los glucocorticoides, y una serie de citoquinas como el factor-beta-transformador del crecimiento (TGF-beta), el factor derivado de los macrófagos, interleuquina-4 (IL-4), interleuquina-10 (IL-10) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (Pfeilschifter *et al.* 1993). Los efectos de la enzima NO-sintasa pueden ser imitados por la respuesta a la vasodilatación dependiente del endotelio y las células endoteliales de los vasos rectos son capaces de producir NO y por tanto el óxido nítrico puede influenciar el transporte en el túbulo colector (Mattson *et al.* 1992, Biondi *et al.* 1990, Stoos *et al.* 1992). Existen evidencias según las cuales el NO contribuye a la secreción de renina, hormona que participa en el control del balance del sodio y el agua en el organismo y la enzima responsable de la síntesis del NO se localiza en los vasos y los túbulos del riñón y particularmente en las células de la mácula densa, una estructura que juega un papel importante en el control de la secreción de renina (Reid 1994). La síntesis de renina es regulada por la concentración plasmática de la angiotensina II, las presiones intrarenales, la cantidad de sodio en el organismo y los mecanismos en el ámbito de la mácula densa. En el ámbito de las células yuxtglomerulares la síntesis de renina es regulada por el AMP cíclico, el NO y la concentración de calcio citosólico, el AMP cíclico y el NO estimulan la síntesis mientras que el calcio es un inhibidor de la síntesis de renina (Della Bruna *et al.* 1996). La mácula densa produce grandes cantidades de NO y prostaglandinas, los cuales también son

sintetizados en la parte gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, esto sugiere que tanto el NO como las prostaglandinas no solamente llegan a las células yuxtaglomerulares desde el endotelio sino también de los segmentos tubulares del riñón para influenciar el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la inhibición de la síntesis del NO y de las prostaglandinas atenúa la expresión del gen de la renina sobre todo en situaciones en las cuales esta aumentada la expresión del gen de la renina (Chatziantoniou *et al.* 1996, Ardaillou 1997). En consecuencia, el incremento de los niveles del mRNA de la renina durante la hipoperfusión, tratamiento con los antagonistas de la angiotensina II o durante el bloqueo de los mecanismos de la mácula densa, pueden ser disminuidos inhibiendo la formación del NO y en menor grado también por la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas (Johnson *et al.* 1996, Della Bruna *et al.* 1996). Existen evidencias que muestran que el NO modula la autorregulación del flujo sanguíneo renal, la superficie glomerular apta para la filtración, el feedback glomerulotubular y la liberación de renina y la inhibición de la síntesis del NO puede alterar todos estos mecanismos homeostáticos y por tanto modificar la natriuresis secundaria al aumento de las resistencias vasculares intrarenales y la reabsorción tubular de sodio (Romero *et al.* 1993). La administración aguda de los inhibidores de la síntesis del NO disminuye la capacidad de excretar sodio en condiciones normales o de expansión de volumen sin aumentar la presión arterial, mientras que la administración crónica de los análogos de la L-arginina aumentan la presión arterial quizás debido a una mayor acción de los sistemas vasoconstrictores como consecuencia de la disminución de la síntesis del NO (Lahera *et al.* 1997). La prolongada inhibición de la síntesis del óxido nítrico no sólo eleva la presión arterial sino que también produce lesión vascular renal y parenquimatosa, observándose proteinuria y esclerosis glomerular (Ribeiro *et al.* 1992), todo lo cual es decir la hipertensión arterial y el deterioro renal puede ser corregido con la terapia antihipertensiva (Lahera *et al.* 1997). La bradiquinina y la acetilcolina, al incrementar la síntesis del NO inducen vasodilatación renal y así se produce un aumento de la diuresis y la natriuresis y el bloqueo de la síntesis del NO conduce a una disminución del flujo sanguíneo renal y de la excreción de sodio (Bachmann *et al.* 1994). Se ha observado por otra parte que el NO estimula el transporte de Na⁺ y HC03⁻ en el túbulo proximal de la nefrona a través del cGMP (Wang 1997). Además se ha sugerido que la vasodilatación dependiente del NO impide el efecto vasoconstrictor de una carga de sodio (Gardes *et al.* 1994). La hipertensión arterial producida

por la inhibición de las enzimas que sintetizan el óxido nítrico se agrava en algunos casos luego de una carga sódica, mientras la restricción de sodio fue incapaz de prevenir la hipertensión arterial (Sadayoshi 1995). La mácula densa es un segmento especializado de las células epiteliales tubulares, localizada en la porción terminal del asa de Henle, controla la concentración de ClNa en el fluido tubular y participa en el control de la hemodinamia glomerular, en este mecanismo denominado feedback glomerulotubular, un aumento del ClNa en la mácula densa constriñe la arteriola aferente y así disminuye la TFG por nefrona (Sadayoshi 1995). Se ha demostrado que la producción local del NO, puede dilatar la arteriola aferente y aumentar la presión capilar glomerular y así el NO es un componente vasodilatador del mecanismo de “feedback” glomerulotubular (Bachmann *et al.* 1994) y por tanto el NO participa en el control de la resistencia de arteriola aferente por parte de la mácula densa (Ito *et al.* 1993). Si bien muchos de los aspectos señalados anteriormente sobre la fisiología del NO son de carácter experimental, hoy en día se conoce que el NO y su precursor la L-arginina pueden participar en la progresión de la enfermedad renal y que cuando se limita la ingesta de la L-arginina, aún con ingesta normal de proteínas, disminuye la proteinuria, así mismo disminuye la expresión de los factores de crecimiento como el TGF-beta y por tanto disminuye la producción y depósito de los componentes de la matrix extracelular, motivo por el cual la restricción dietética de la L-arginina puede ser un importante apoyo terapéutico en la prevención del daño renal agudo o crónico (King 1995, Narita *et al.* 1995). Se ha constatado por otra parte que la L-arginina disminuye el número de glomérulos esclerosados y así protege contra el daño glomerular aún cuando se ha sugerido que este mecanismo protector puede ser independiente del NO (Reckelhoff *et al.* 1997). Se sugiere además la participación del NO en la hipotensión que se presenta en algunos pacientes durante la hemodiálisis y se ha logrado determinar la producción del NO durante ese procedimiento médico la cual es marcadamente elevada (Yokokawa *et al.* 1995) sugiriéndose que la hipotensión asociada a la hemodiálisis es mediada por citoquinas inducidas por el NO en las células de la musculatura lisa vascular (Beasley *et al.* 1992, Yokokawa *et al.* 1996). Evidencias clínicas han demostrado que existe una deficiencia en la secreción del NO por el endotelio durante la hipertensión arterial y se ha sugerido que una disminución en la síntesis del NO puede constituir un factor importante en el desarrollo de la hipertensión arterial sistémica ya que el NO interfiere en la habilidad del riñón para excretar sodio y agua (Dominiczak *et al.*

1996, Baylis *et al.* 1990). El papel fisiológico fundamental del óxido nítrico de mantener el tono vascular aparece exagerado en el embarazo, el cual se caracteriza por vasodilatación y respuesta lenta a los vasoconstrictores, por el contrario en la pre-eclampsia existe un aumento de las resistencias vasculares periféricas, el cual puede ser debido a una disminución en la producción del NO por el endotelio y ha sido constatado que la actividad de las NOS se encuentra aumentada durante el embarazo normal y baja en las mujeres embarazadas con preeclampsia (Dominiczak *et al.* 1996, McCarthy *et al.* 1993, Delacrétaz *et al.* 1995). En las glomerulonefritis la producción del NO por el glomérulo inflamado ha sido confirmado y su síntesis ocurre a través de una forma inducible de una sintasa del óxido nítrico la cual ha sido localizada en los macrófagos y en muchas otras células y tejidos incluyendo las células mesangiales y estas juegan un papel clave en la regulación de la filtración glomerular así como la fisiopatología de ciertas formas de glomerulonefritis en las cuales las células mesangiales y los macrófagos producen grandes cantidades de óxido nítrico (Cattell *et al.* 1995; Nitsch *et al.* 1997) y ha sido puesto en evidencia que la apoptosis en las células mesangiales es mediada por el NO (Nitsch *et al.* 1997) y que la regulación de la apoptosis tiene influencia sobre los componentes estructurales de la circulación y que la regulación de la matriz extracelular es determinante en el desarrollo de la lesión fibrótica y esclerótica glomerular (Vallance *et al.* 1997). En las glomerulonefritis el NO y los radicales libres de oxígeno se producen en grandes cantidades debido a la acción de ciertas citoquinas como las interleuquinas-1 (IL-1) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) actúa sobre la producción del NO y así ejercer cierta influencia sobre el daño glomerular durante la inflamación del glomérulo en las glomerulonefritis mediadas inmunológicamente y en el rechazo crónico del riñón injertado (Jaimes *et al.* 1997, Kone 1997) considerándose así al NO como un factor no hemodinámico en la patogénesis de la lesión glomerular progresiva (Zatz 1996). En la insuficiencia renal crónica se han mostrado evidencias de que se acumulan varios inhibidores endógenos de la síntesis del óxido nítrico sugiriéndose que la síntesis del NO esta suprimida en estos pacientes (Vallance *et al.* 1992). Sin embargo otros estudios han mostrado incremento en lugar de disminución de la síntesis de óxido nítrico en las plaquetas de los pacientes urémicos y se implica la producción aumentada del NO en la patogenia de la tendencia al sangramiento y en la hipotensión inducida por la diálisis (Noris *et al.* 1993). La diabetes mellitus y la nefrectomía subtotal son caracterizadas por

hiperfiltración con disminución de la resistencia de la arteriola aferente y aumento de la presión capilar glomerular y tales cambios provocan glomeruloesclerosis con progresión de la insuficiencia renal y se sugiere que la producción del NO esta aumentada contribuyendo a la hiperfiltración (Bank *et al.* 1993). aún cuando esta acción no esta suficientemente aclarada y es controversial (Reyes *et al.* 1993). En la insuficiencia renal aguda (IRA) provocada por la gentamicina y en la glomerulonefritis por complejos inmunes se ha reportado un exceso en la producción del NO, siendo la fuente más importante de óxido nítrico los macrófagos que infiltran los glomérulos y el intersticio (Rivas-Cabanero *et al.* 1994, Jansen *et al.* 1994). Sin embargo esta acción del NO también aparece como controversial (Cattell *et al.* 1993) ya que por una parte el NO puede proteger al inhibir la vasoconstricción inducida por las endotelinas y los factores activados por las plaquetas, la trombosis, la adhesión e infiltración por leucocitos y macrófagos y la salida de macromoléculas a través del endotelio, la síntesis de proteínas en la matriz extracelular, la proliferación de células mesangiales y la expresión de varios factores de crecimiento vasoconstrictores (Raij *et al.* 1994, Lowenstein *et al.* 1994, Kerwin *et al.* 1994, Ferrario *et al.* 1994). Por otra parte, el NO puede ser citotóxico cuando se produce la generación del peróxido nítrico al relacionarse con los aniones superóxidos (Ketteler *et al.* 1993, Kerwin *et al.* 1994). De manera tal que los factores que influyen para determinar si el NO es beneficioso o citotóxico incluyen: (1) el sitio y la cantidad de óxido nítrico producido; (2) el estadio de la enfermedad y en consecuencia los niveles de las citoquinas que inhiben o estimulan la acción de las enzimas precursoras del NO (Ketteler *et al.* 1994); (3) la síntesis metabólica de la L-arginina (Jansen *et al.* 1992) el cual puede afectar la cantidad de L-arginina disponible para las NOS; y (4) la generación de radicales libres de oxígeno. En conclusión, el NO es un nuevo e importante mensajero que participa en numerosos procesos biológicos en humanos y cuyo conocimiento es necesario en el momento actual en consideración a su interés patogénico y terapéutico.

REFERENCIAS

Ardaillou R. 1997. Active fragments of angiotensin II: enzymatic pathways of synthesis and biological effects. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 6: 28-34.

- Bachmann S, Mundel P. 1994. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function. *Am. J. Kidney Dis.* 24: 112-129.
- Bank N, Aynedjian HS. 1993. Role of EDRF (nitric oxide) in diabetic renal hyperfiltration. *Kidney Int.* 43: 1306-1312.
- Baylis C, Harton P, Engels K. 1990. Endothelial derived relaxing factor controls renal hemodynamics in the normal rat kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1: 875-881.
- Beasley D, Brenner BM. 1992. Role of nitric oxide in hemodialysis hypotension. *Kidney Int.* 38: S96-S100.
- Biondi ML, Bolterman RJ, Romero JC. 1992. Zonal changes of guanidine 3'5' cyclic monophosphate related to endothelium-derived relaxing factor in dog renal medulla. *Renal Physiol. Biochem.* 15: 16-22.
- Biondi ML, Dousa T, Vanhoutte P, Romero JC. 1990. Evidences for the existence of endothelium-derived relaxing factor in the renal medulla. *Am. J. Hypertens.* 3: 876-878.
- Cattell V, Cook T. 1995. The nitric oxide pathway in glomerulonephritis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 4: 359-364.
- Chatziantoniou C, Pauti MD, Pinet F, Promeneur D, Dussaule JC, Ardaillou R. 1996. Regulation of renin release is impaired after nitric oxide inhibition. *Kidney Int.* 49: 626-633.
- Delacretaz E, De Quay N, Waeber B, Vial Y, Schulz PE, Burnier M *et al.* 1995. Differential nitric oxide synthase activity in human platelets during normal pregnancy and preeclampsia. *Clin. Sci (Colch).* 88: 607-610.
- Della Bruma R, Kurtz A, Schricker K. 1996. Regulation of renin synthesis in the juxtaglomerular cells. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 5: 16-19.
- Dimitrov Y, Petitjean P, Hannedouche T. 1997. Kidney and nitric oxide. *Nephrologie.* 18: 41-46.
- Dominiczak AF, Bohr DF. 1996. Nitric oxide and hypertension in 1995. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 5: 174-180.
- Edwards RM, Trizna W. 1993. Modulation of glomerular arteriolar tone by nitric oxide synthase inhibitors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 4: 1127-1132.
- Feldman P, Griffith OW, Stuehr DJ. 1993. The surprising life of Nitric Oxide. *Chem. Eng. News.* 71: 25-38.
- Ferrario R, Takahashi K, Fogo A, Badr KF, Munger KA. 1994. Consequences of acute nitric oxide synthesis inhibition in experimental glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 4: 1847-1854.
- Furchgott RF, Vanhoutte PM. 1989. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.*, 3: 2007-2018.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature (London)* 288: 373-376.
- Ganong WF. 1994. *Fisiología médica. El Manual Moderno.* México, p 632-633.
- Gardes J, Gonzalez MF, Alhenc-Gales F, Menard J. 1994. Influence of sodium diet on L-NAME effects on renin release and renal vasoconstriction. *Am. J. Physiol.* 267: F798-804.
- Ito S, Ren Y. 1993. Evidence for the role on nitric oxide in macula densa control of glomerular hemodynamics. *J. Clin. Invest.* 92: 1093-1098.
- Jaimes EA, Nath KA, Raij L. 1997. Hydrogen peroxide downregulates IL-1-driven mesangial iNOS activity: implications for glomerulonephritis. *Am. J. Physiol.* 272: F721-F728.
- Jansen A, Cook T, Taylor GH, Largen P, Riveros-Moreno V, Moncada S *et al.* 1994. Induction of nitric oxide synthase in rat immune complex glomerulonephritis. *Kidney Int.* 45: 1215-1219.
- Jansen A, Lewis S, Cattell V, Cook HT. 1992. Arginase is a mayor pathway of L-arginine metabolism in nephritic glomeruli. *Kidney Int.* 42: 1107-1112.
- Johnson DB, Dell'Italia LJ. 1996. Cardiac hypertrophy and failure in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 6: 186-191.

- Kerwin J, Heller M. 1994. The arginine-nitric oxide pathway: a target for new drugs. *Med. Res. Rev.* 14: 23-74.
- Ketteler M, Border WA, Noble NA. 1994. Cytokines and L-arginine in renal injury and repair. *Am. J. Physiol.* 267: F197-F204.
- Ketteler M, Marita I, Border WA, Noble NA. 1993. Nitric oxide prevents mesangial cell lysis in experimental glomerulonephritis. (Abstract). *J. Am. Soc. Nephrol.* 4: A610.
- King AJ. 1995. Nitric oxide and the renal hemodynamic response to proteins. *Semin. Nephrol.* 15: 405-414.
- Kone BC. 1997. Nitric oxide in renal health and disease. *Am. J. Kidney Dis.* 30: 311-333.
- Lahera V, Navarro-Cid J, Cachofeiro V, Garcia-Estaño J, Ruilope LM. 1997. Nitric oxide, the kidney, and hypertension. *Am. J. Hypertens.* 10:129-140.
- Levillain O, Hus-Citharel A, Morel F, Bankir L. 1993. Arginine synthesis and rabbit nephron: localization and functional significance. *Am. J. Physiol.* 264: F1038-F1045.
- Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. 1994. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann. Intern. Med.* 120: 227-237.
- MaCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston, L. 1993. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am. J. Obstet Gynecol.* 168: 1323-1330.
- Marletta MA. 1993. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J. Biol. Chem.* 268: 12231-12234.
- Mattson DL, Roman RJ, Cowley AW. 1992. Role of nitric oxide in renal papillary blood flow and sodium excretion. *Hypertension* 19: 766-769.
- Morrissey JJ, Mccracken R, Kaneto H, Vehaskari M, Montani D., Klahr S. 1994. Location of an inducible nitric oxide synthase mRNA in the normal kidney. *Kidney Int.* 45: 998-1005.
- Mundel P, Bachmann S, Bader M, Fischer A, Kummer W, Mayer B *et al.* 1992. Expression of nitric oxide synthase in kidney macula densa cells. *Kidney Int.* 42: 1017-1019.
- Narita I, Border WA, Ketteler M, Ruoslahti E, Noble NA. 1995. L-arginine may mediate the therapeutic effects of low protein diets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92: 4552-4556.
- Nishida K, Harrison DG, Navas JP, Fisher AA, Dockery SP, Uematsu M *et al.* 1992. Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthase. *J. Clin. Invest.* 90: 2092-2096.
- Nitsch DD, Ghilardi N, Muhl H, Nitsch C, Brune B, Pfeilschifter J. 1997. Apoptosis and expression of inducible nitric oxide synthase are mutually exclusive in renal mesangial cell. *Am. J. Pathol.* 150: 889-900.
- Noris M, Benigni A, Boccardo P, Aiello S, Gaspari F, Todeschini M *et al.* 1993. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int.* 44: 445-450.
- Pfeilschifter J, Kunz D, Muhl H. 1993. Nitric oxide: an inflammatory mediator of glomerular mesangial cells. *Nephron* 64: 518-525.
- Raj L, Shultz PJ. 1993. Endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide: effects on and production by mesangial cells and glomerulus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 3: 1435-1441.
- Reckelhoff JF, Kellum JA, Racusen LC, Hildebrandt DA. 1997. Long-term dietary supplementation with L-arginine prevents age-related reduction in renal function. *Am. J. Physiol.* 272: 1768-1774.
- Reid IA. 1994. Role of nitric oxide in the regulation of renin and vasopressin secretion. *Front. Neuroendocrinol.* 15: 351-383.
- Rengasamy A, Johns RA. 1993. Regulation of nitric oxide synthase by nitric oxide. *Mol. Pharmacol.* 44: 124-128.
- Reyes AA, Karl IE, Kissane J, Klahr S. 1993. L-arginine administration prevents glomerular hyperfiltration and decreases proteinuria in diabetic rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 4: 1039-1045.
- Ribeiro MO, Antunes E, De Nucci G, Lovisol SM, Zatz R. 1992. Chronic inhibition of nitric oxide

synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension* 20: 298-303.

Rivas-Cabanero L, Montero A, Lopez-Novoa JM. 1994. Increased glomerular nitric oxide synthesis in

gentamicin-induced renal failure. *Eur. J. Pharmacol.* 270: 119-121.

Romero JC, Strick DM. 1993. Nitric oxide and renal function. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2:114-121.

Sadayoshi I. 1995. Nitric oxide in the kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 4: 23-30.

Stoos BA, Carretero OA, Farhy RD, Scicli G, Garvin JL. 1992. Endothelium-derived relaxing factor inhibits transport and increases cGMP content in cultured mouse cortical collecting duct cells. *J. Clin. Invest.* 89: 761-765.

Szabolcs MJ, Ravalli S, Minanov O, Sciacca RR, Michler RE, Cannon PJ. 1998. Apoptosis and increased expression of inducible nitric oxide synthase in human allograft rejection. *Transplantation* 65: 804-812.

Vallance P, Baylis C. 1997. Circulation and hemodynamics. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 6: 49-50.

Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. 1992. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 339: 572-575.

Wang T. 1997. Nitric oxide regulates HCO₃⁻ and Na⁺ transport by a cGMP-mediated mechanism in the kidney proximal tubule. *Am. J. Physiol.* 272: F242-F248.

Wang Y, Marsden PA. 1995. Nitric oxide synthases: biochemical and molecular regulation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 4: 12-22.

Yokokawa K, Kohno M, Yoshikawa J. 1996. Nitric oxide mediates the cardiovascular instability of haemodialysis patients. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 5: 359-363.

Yokokawa K, Mankus R, Saklayen MG, Kohno M, Yasunari K, Minami M, *et al.* 1995. Increased NO production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann. Intern. Med.* 123: 35-37.

Zatz R. 1996. Haemodynamically mediated glomerular injury: the end of a 15-year-old controversy?. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 5: 468-475.