

성장호르몬 비의존성 신장 Insulin-like Growth Factor-I의 존재

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 이화대학교 의과대학 비뇨기과학교실*

한상원 · 최학룡* · 최승강

=Abstract=

Growth Hormone Non-dependent Insulin-like Growth Factor-I of Kidney

Sang Won Han, Hak Ryong Choi* and Seung Kang Choi

*From the Department of Urology, College of Medicine, Yonsei University and
Ewha Womans' University**

Recent studies have revealed that IGF-I produced in kidney are of two fractions; GH dependent and GH nondependent IGF-I. The role of GH nondependent IGF-I is interesting in renal hypertrophy and glomerulosclerosis because GH is clearly related with hypertrophy accompanying glomerulosclerosis is not seen in GH deficient animal. The relationship of the high protein diet and the IGF-I production under the deprivation of GH was studied. In hypophysectomized Sprague-Dawley rat, the level of serum IGF-I was measured using radioimmunoassay, and renal IGF-I production evaluated by immunohistochemistry during both normal and high protein diet. Serum IGF-I of rats on high protein diet was significantly higher than that fed normal protein diet. After unilateral nephrectomy, the level of serum IGF-I was significantly increased in both normal and high protein diet groups. Henle's loop, distal convoluted tubule and collecting duct were weakly stained with normal protein diet. With high protein diet, the staining intensities increased at these portion, and distal part of proximal convoluted tubule and straight tubule were weakly stained. After unilateral nephrectomy, distal convoluted tubule and collecting duct were densely stained with normal protein diet. With high protein diet, the staining intensities increased in distal part of proximal convoluted tubule and Henle's loop. Regardless of the types of protein diet, the specific difference between unilateral nephrectomized rats and sham-operated rats was immunoreactivity of the distal convoluted tubule. In conclusion, it is suggested that GH non-dependent IGF-I is mainly produced in distal convoluted tubule during compensatory renal hypertrophy, and protein diet mainly affect IGF-I production of distal part of proximal convoluted tubule and Henle's loop.

Key Words : GH, IGF-I, Immunohistochemistry, Hypophysectomy, Kidney

서 론

지속적인 신장질환에 의해 신실질의 일부가 소실되거나 신장의 일부가 제거되면 남은

이 논문은 1992년 한국 과학재단 연구비지원에
의하여 이루어졌다.
접수일자 1995년 3월 14일

신장에서는 이를 보상하려는 변화가 일어나며, 그 변화는 조직학적으로 세포비대(hypertrophy)와 세포증식(hyperplasia)으로 나타난다. 이 현상을 보상성신비대(compensatory renal hypertrophy)라고 하며 신장질환의 치료 후 신기능 회복의 조건이 된다. 그러나 사구체신엽의 완치판정을 받은 환자를 장기 추적한 결과 고혈압, 단백뇨 및 혈중 크레아

티닌치의 상승이 관찰되고¹, 폐쇄성신질환의 교정 후에 신기능의 회복이 관찰되었다가 장기추적을 해 보면 신장 기능의 점진적인 소실이 관찰된다는 사실²로 볼 때, 보상성신비대가 단기적으로는 소실된 신장 기능의 보상 역할을 수행하는 반드시 필요한 과정이지만 장기적으로는 반드시 사구체경화를 동반하여 궁극적으로 신기능부전으로 가는 것으로 인정되고 있다.

그러나 유전적으로 야기된 GH결핍상황에서는 사구체경화를 동반하지 않는 보상성 신비대가 유발된다는 최근의 보고들^{3~6}은 지금 까지 피할 수 없는 것으로 여겨지던 사구체경화를 예방할 수 있을 가능성을 보여준다고 할 수 있다. GH은 일반적으로 IGF-I를 증가시킴으로서 기관의 성장을 유도하는 것으로 알려졌으나^{7,8}, GH결핍 상황에서 나타나는 보상성신비대는 GH에 의존하지 않는 IGF-I의 생산과 작용이 있기에 가능한 것으로 추정되고 있다^{9~11}. 따라서 보상성신비대과정중에 GH에 의존하는 IGF-I와 의존하지 않는 IGF-I의 생산부위를 밝히는 것이 요구되나 현재까지 보고된 문헌에는 생체외실험을 했거나¹² 신피질과 수질을 분리하여 생화학적 결과로 해석한 것¹³ 뿐이다. 세포간에 상호 영향이 크고 신피질에서 수질까지 같은 구조가 이어지는 신장의 형태적 특성을 고려하면, 이들만으로 IGF-I와 신장과의 관계를 확실하게 이해하기 어렵다고 하겠다. 따라서 본 연구자들은 "GH의 증가를 억제하면서 IGF-I이 증가되는 여건을 조성할 수 있다면 사구체경화를 동반하지 않는 신장 비대를 유발시킬 수 있을 것"이라는 가설이 설정하고 GH에 의존하지 않는 IGF-I생산의 구체적 존재를 밝히고자 하였다.

여기에서 반드시 고려되어야 할 것은 보상성신비대와 사구체경화의 또 다른 중요영향인자인 단백식이이다. 보상성신비대와 사구체경화가 무엇보다도 단백식이에 의하여 가장 크게 영향을 받는다는 사실은 잘 알려져 있다. 즉 고단백식이의 흰쥐는 정상단백식이의 흰쥐보다 현저하게 큰 정도의 보상성신비대가 나타나며, 동시에 사구체경화의 정도도 고단백식이군에서 코며^{14~17} 실제 임상에서 신장 손상이 심한 환자에게 저단백식이를 절지하여 사구체경화를 방지하므로써 신기능의

악화를 예방하고 있다¹⁸. 그러나 보상성신비대과정중에서, GH에 의존하지 않고 IGF-I의 양이 증가되는 부분이 단백식이에 따라 영향을 받는지의 여부는 아직 밝혀지지 않았다. 이 과제는 사구체경화를 유발하는 가장 분명한 원인인 GH과 고단백식이가 IGF-I에 미치는 영향을 살펴보는 것으로서, 가설을 증명하고 응용하는데 기본적으로 구명되어야 할 것이다. 따라서 본 연구자는 GH의 효과가 배제된 상황에서 단백식이의 변화를 주면서 신장의 각 부위의 IGF-I의 면역반응도를 보고자 하였다.

재료 및 방법

GH의 효과를 배제하기 위하여 뇌하수체를 제거한 사춘기 이후 흰쥐에서, 보상성신비대의 조건을 만들어 주기 위하여 한쪽 신장을 적출하고, 청상단백식이와 고단백식이로 사육하여 혈중 IGF-I의 양과 신장의 각 부위의 IGF-I의 면역반응도를 관찰하였다.

1. 실험동물

연세대학교 의과대학 동물실에서 사육된 150~200 gr의 수컷 Sprague-Dawley 흰쥐를 사용하였으며 모든 흰쥐는 실험전과 뇌하수체제거후 한쪽신장을 적출할 때까지 정상단백식이로 사육되었다.

2. 뇌하수체 제거술

Smith의 인후부접근방법¹⁸에 따라 경한 에테르마취하에 목의 앞쪽에 시상면에 평행한 1.5cm 길이의 종절개를 하고 피하조직을 벗겨 이복근과 저작근을 노출시킨 후, 두 근육의 사이로 악설골의 미부를 기준으로 하고 근막을 따라 들어가서, 심부에 위치한 근육을 외부에 위치한 내익상근과 인후의 외벽을 구성하는 실골상근과 근전막을 분리하여 중익상돌기를 노출시켰다. 중익상돌기와 위의 근전막과의 연결부를 분리하고 근전막을 잡아당겨 시상하부 바로아래의 비강에 도달하였다. 끝이 고부라진 철사를 열린 구멍으로 넣고, 구개쪽으로 잡아당겨 구멍을 넓인 후, 1.5mm직경의 trephine으로 접형골기자를 조심스럽게 천공하여 뼈를 제거하였다. 천공의 위치는 뇌하수체가 위치하는 곳, 즉 횡정맥동이

접형골기저를 가로지르는 선, 접형골기저와 후두골이 접하는 봉합선, 익상돌기의 후연으로 구성되는 곳으로 하였다. 뼈조각의 제거 후 나타나는 뇌하수체 초막을 벗기고 흡입기에 연결된 가는 유리관으로 뇌하수체를 흡입 제거하였다.

3. 뇌하수체 제거의 확인

뇌하수체 제거 후 7일이 지난 다음부터 일일 체중증가가 0.5g이하인 환취를 뇌하수체가 제거된 것으로 확인하였다^{19,20}. 장기적으로는 체중증가의 실패회에도 성선위축등의 뇌하수체호르몬 결핍증후로 다시 확인이 가능하였다.

4. 한쪽 신장의 제거

뇌하수체 제거 후 30일에 에테르 마취하에 축복부를 절개하고 원쪽 신장을 부신과 주변 절체조직으로부터 분리하고 신장혈관을 결찰하고 신장을 제거하며 감염방지를 위하여 cephalothin을 30 mg씩 복강내에 주사하였다. 대조군에서는 축복부를 절개후 조작없이 봉합하였다.

5. 단백식이

한쪽 신장을 적출하기 전까지는 정상단백식으로 사육하다가 한쪽 신장을 적출한 다음부터 각각 식이균별로, 고단백식이 (제일제당)와 정상단백식으로 사육하였다. 각 식이는 같

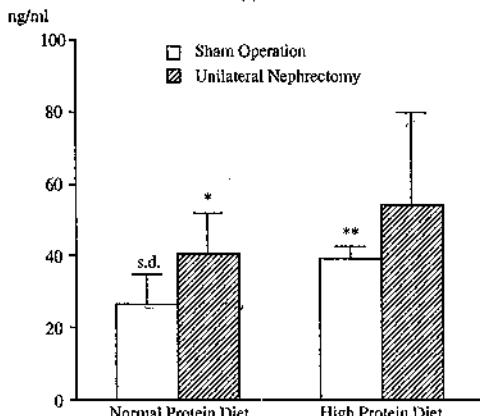


Fig. 1. Serum IGF-I at 7 days after unilateral nephrectomy on normal and high protein diet in hypophysectomized rats. *p<0.05, **p<0.01, compared with sham operation on normal protein diet in hypophysectomized rats.

은 양의 칼로리가 되도록 하였다.

6. 혈중 IGF-I의 측정

한쪽 신장을 제거한 후 7일, 신장을 적출하기 전에 심장으로부터 채혈하여 혈청분리 후 assay까지 -70°C에 보관하였다. 0.25ml의 혈청을 0.5N HCl 1mℓ에 넣고 섞는 후 isopropyl alcohol (reagent grade, Sigma Chemical Co., MO, USA) 5mℓ과 methanol (HPLC grade, Sigma Chemical Co., MO, USA) 5mℓ 그리고 4% acetic acid 5mℓ을 각각 동파시킨 ODS-silica column (Incstar Inc., MI, USA)을 통하여 추출하였다. 다음 methanol 4mℓ으로 column의 패티드를 3분간 용출시키고 37°C water bath에서 nitrogen gas로 전조시킨 후 IGF-I 방사성 동위원소 면역측정 kit (Incstar Inc., MI, USA)로 7계수기에서 측정하였다. Sensitivity는 2.0 ng/mL이다.

7. 신장 적출 및 절편의 준비

Pentobarbital의 복강내 주사로 마취하여 복부를 정중절개 후 신장내에 혈액의 양을 최소화하기 위하여 Krebs-Ringers-Phosphate 완충액 (pH 7.4, 125 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.5 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 10 mM Na₂HPO₄-HCl)으로 관류하였다. 신장동맥의 근위에 있는 대동맥을 막고, 대정맥을 절단한 후 대동맥에 삼관하여 37°C의 100 ml의 관류액을 신장이 완전하게 창배해질 때까지 관류하였다. 다음 신장을 제거하고 종절개 후 2% calcium acetate가 섞인 4% formalin(pH 7.4)용액에 하루밤동안 고정시켰다. 조직으로 파라핀 블록을 만들고 4μm의 두께로 절단하여 젤라틴 슬라이드에 포매하였다.

8. IGF-I 면역조직화학염색 (avidin-biotin immunoperoxidase technique)

절편을 자일렌과 알코홀로 파라핀제거와 탈수과정을 거친 후 중류수로 함수시켰다. 다음 내인성(endogenous) peroxidase 활동성을 중지시키기 위하여 1% hydrogen peroxide를 함유한 100% methanol에 10분간 담갔다. 다음 PBS로 20분간 세척 후 biotinylated goat anti-rabbit antibody의 비특이결합(nonspecific binding)을 줄이기 위해 1mg/ml의 goat γ-globulin (Vector Laboratories, CA, USA)으로

20분간 처리하였다. 다음 절편주위액을 흡입 기로 뺄아내고 1:500의 농도로 PBS에 희석 된 anti IGF-I 항혈청 (Peninsula Laboratories, CA, USA) 를 넣고 4°C에서 하룻밤 incubation시켰다. 같은 시기의 정상흰쥐의 신장을 위와 같은 방법으로 처리하여 anti IGF-I 항혈청처리를 끄고 negative control로 하였다. PBS에 10분씩 3차례 세척후 biotynylated goat anti-rabbit antibody (Vector Laboratories, CA, USA)와 peroxidase-avidin complex (Vector Laboratories, CA, USA)를 이용하여 Bortz (1988)의 방법에 따라 발색시켰다. 발색은 Tris 완충용액에 0.1% (1mg/mL)로 용해된 DAB (Sigma Chemical Co., MO, USA) 에 hydrogen peroxide 0.02%의 농도로 섞어 사용하였다. 다음 hematoxylin으로 얕게 대비 염색하고 전조시킨 후 덜개유리를 덮고 관찰하였다.

9. 통계 분석

정상단백식이군과 고단백식이군간 그리고 한쪽 신장의 제거군과 sham operation군간의 비교를 Student's t test를 이용하여 분석하였고, $p < 0.05$ 이하인 것을 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 혈중 IGF-I의 변화

뇌하수체를 제거한 흰쥐에서 한쪽 신장의 제거후 7일에 정상단백식이하 ($n=7$)에서는 혈중 IGF-I (ng/mL) 이 40.4 ± 11.5 로서 대조군 ($n=7$)의 26.0 ± 8.2 보다 유의하게 증가하였으며, 고단백식이하 ($n=8$)에서는 54.4 ± 25.7 로서 대조군 ($n=8$)의 39.4 ± 3.1 보다 증가하였으나 이 차이에 유의성은 없었다. 또한 대조군간의 비교에서 고단백식이하는 정상 단백식이보다 혈중 IGF-I를 유의하게 증가시켰으며, 한쪽 신장제거군간의 비교에서 고단백식이하는 정상단백식이보다 혈중 IGF-I를 증가시켰으나 차이에 유의성은 없었다 (Fig. 1).

2. 신장조직의 IGF-I 면역반응부위 및 면역 반응도의 차이

뇌하수체를 제거한 흰쥐에서 한쪽 신장의 제거 후 7일에 관찰한 IGF-I 면역반응부위는

Fig. 2 및 Table과 같다. Sham operation후 정상단백식이군은 IGF-I 면역반응도가 Henlc고리 (Henle's loop), 원위곱슬세관과 집합관에서 매우 약하게 나타났으나, 고단백식이군에서는 이를부위와 함께 근위곱슬세관의 원위부와 곧은세관에서도 약하게 면역반응을 보였다. 한쪽신장을 제거한 경우 정상단백식이군은 원위곱슬세관과 집뇨관에서 강한 면역반응을, Henle고리에서 중등도의 면역반응을, 그리고 근위곱슬세관과 곧은세관에서 약한 면역반응을 나타냈다. 고단백식이군은 정상단백식이군보다 근위곱슬세관과 Henle고리의 면역반응이 증가하였다. 단백식이의 유형에 관계없이 한쪽신장제거군과 sham operation군의 특징적인 차이는 원위곱슬세관의 면역반응도가 강하게 관찰되는 것이었다.

고 안

IGF-I의 신장에 대한 성장효과는 GH의 작용에 의하여 이루어지는 것으로 알려져 왔다. 즉 GH이 뇌하수체에서 분비되면, 증가된 GH이 직접 신장에 작용하기도 하지만 소위 "GH-IGF-I axis"라는 작용축을 통하여 IGF-I의 증가를 유도하여 증가된 IGF-I이 신장증식을 유도하거나, GH의 신장에 대한 작용을 항진시킨다^{7,8}. 이에 대한 실험적 근거는 한쪽 신장을 절출한 후 나타나는 보상성신비대는 뇌하수체가 온전히 존재해야 충분하게 일어난다는 것과^{10,21-25}, 뇌하수체가 제거된 흰쥐에게 GH를 투여하면 신장비대가 나타남과 동시에 신장조직내 IGF-I의 양이 증가한다는 것⁹⁻¹¹이다. 그러나 뇌하수체가 제거되어도 신장에서의 IGF-I생산은 지속되며 한쪽 신장 절출시 반대측의 신장조직에 IGF-I의 양이 증가한다는 사실^{10,26-28}은 GH에 의존하지 않는 GH 비의존성 IGF-I의 생산이 있다는 증거가 되며, 이는 본 연구에서도 확인되었다. 이와 같이 GH 비의존성 IGF-I이 강조되는 이유는 "GH를 표현하는 돌연변이 생쥐에서는 신비대가 나타나면서 사구체경화가 동반되나, GH가 없이 IGF-I를 표현하는 돌연변이 생쥐에서는 사구체경화는 없이 신비대가 나타난다"는 사실^{29,30} 때문이다. 또한 "성장호르몬이 선천적으로 결핍된 dwarf mice에서는 사구체경화가 없이 보상성신비대가 일어나고"^{3,31},

"GH을 결핍시키기 위해 뇌하수체를 제거한 흰쥐에서는 사구체경화가 방지된다"는 것이 보고되었다³².

IGF-I은 신사구체에서는 주로 사구체간질세포에서 생산되고^{12, 33, 34}, 신세관중에서는 집합관의 상피세포에서 생산된다고 한다²⁸. 본 연구에서는 IGF-I의 면역반응도만을 본 것이기에 사구체 간질세포의 생산여부는 확실히 언급할 수 없으나 신세관에서의 IGF-I에 대한 Lajara의 보고²⁸와는 다른 점이 있다. 즉 본 연구 결과에 의하면 뇌하수체를 제거했음에도 불구하고 IGF-I은 집합관 뿐 아니라 Henle 고리, 원위곱슬세관 및 근위곱슬세관의 원위부에서도 면역반응이 나타나고 특히 원위곱슬세관의 면역반응도는 강하게 관찰되었다. Lajara의 보고²⁸에서도 IGF-I의 면역조직화학염색을 통한 면역반응도로써 판단한 것 이므로 본 연구의 결과와는 상충된다고 할 수 있다.

생체실험결과 집합관상피세포에서의 IGF-I 생산은 GH의 지배를 받으나¹³, 생체외실험결과 사구체간질세포의 IGF-I생산은 GH에 의

존하지 않는다¹²고 보고된 바 있다. 본 연구결과에 의하면 뇌하수체제거를 통하여 GH의 효과를 차단하면 집합관, 원위곱슬세관 및 근위세관의 원위부 상피세포의 IGF-I의 면역반응도가 현저히 감소하지만 한쪽 신장의 제거를 통해 보상선신비대의 조건을 만들어주면 이를 IGF-I양성세포의 면역 반응도가 유지되고 근위세관의 원위부에서는 특히 면역반응도가 강하게 나타났다. 즉 본 연구자들로서는 신비대에 관여하는 IGF-I의 생산은 GH에 의존적인 부분도 관여할 수 있겠으나 GH에 비의존적인 부분에 의해서도 좌우되는 것으로 생각한다.

단백식이는 보상성신비대를 보이는 신장의 IGF-I생산을 좌우한다^{31, 35, 36}. 즉 한쪽 신장을 제거하고 고단백식이를 한 흰쥐는 저단백식이를 한 흰쥐보다 뚜렷한 보상성신비대와 함께 신장내 IGF-I의 양이 많이 증가하는 것이 관찰된다고 보고되었다. 본 연구에서는 뇌하수체를 제거하였는데도 불구하고 한쪽 신장의 제거후 고단백식이하에서는 정상단백식이에서보다 혈중 IGF-I이 유의하게 증가하는

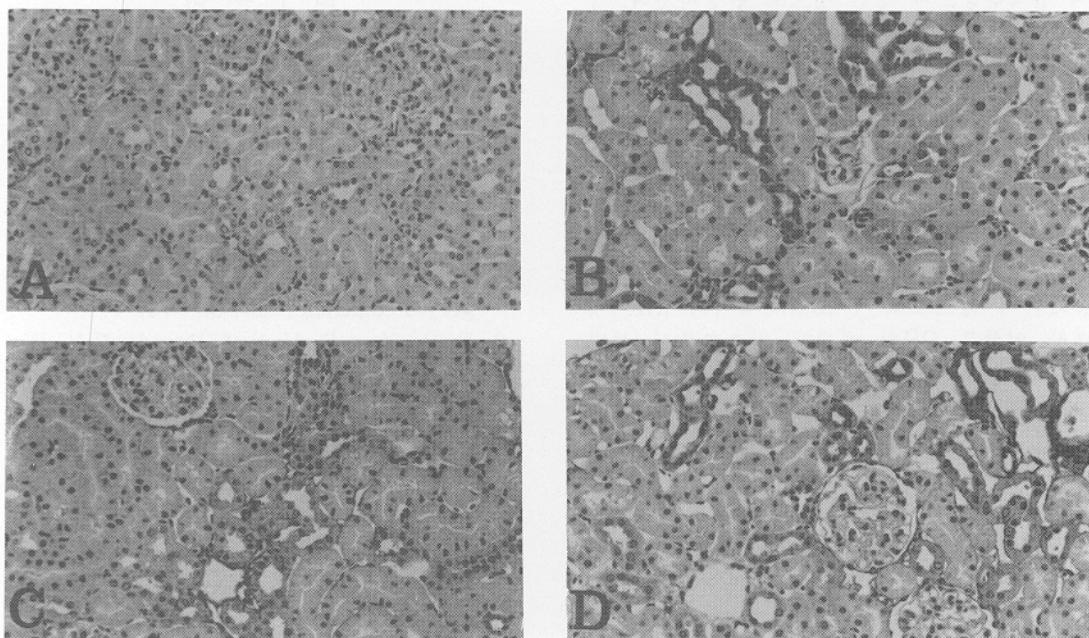


Fig. 2. IGF-I immunoreactivity of superficial renal cortex of kidney at 7 days after unilateral nephrectomy on normal and high protein diet in hypophysectomized rats. A, sham operation on normal protein diet. B, unilateral nephrectomy on normal protein diet. C, sham operation on high protein diet. D, unilateral nephrectomy on high protein diet. Immunoreactive cells contain brown colored dots. 1:500 dilution of IGF-I antiserum was used in these experiments.

Table. The degrees of IGF-I immunoreactivity of each kidney cell at 7 days after unilateral nephrectomy on normal and high protein diet in hypophysectomized rats

Location	Normal Protein Diet		High Protein Diet	
	Sham Operation	Unilateral Nephrectomy	Sham Operation	Unilateral Nephrectomy
Proximal convoluted tubule				
Proximal part	Negative	Negative	Negative	Negative
Distal part	Negative	Weak	Weak	Moderate
Proximal straight tubule	Negative	Weak	Weak	Weak
Henle's loop	Weak	Moderate	Moderate	Dense
Distal straight tubule	Negative	Weak	Weak	Weak
Distal convoluted tubule	Weak	Dense	Moderate	Dense
Collecting duct	Weak	Dense	Moderate	Dense

것으로 관찰되었다. 더욱이 한쪽 신장이 제거되지 않더라도 고단백식이는 혈중 IGF-I를 유의하게 증가시켰다. 또한 면역조직화학염색법을 사용한 실험에서도 뇌하수체와 한쪽 신장제거후 나타나는 보상성신비대에서 고단백식이군은 정상단백식이군보다 신장의 IGF-I의 면역반응도가 강한 것으로 관찰하였다. 즉 고단백식이는 GH이 없어도 신장의 IGF-I의 증가를 유발한다고 할 수 있으며, 이는 곧 GH에 의존하지 않는 신장 IGF-I 생산과정도 단백식이에 의해 영향받는다고 할 수 있다. 이는 영양결핍이 되면 GH의 기저혈중치가 높게 유지되는데에도 불구하고 IGF-I의 혈중치가 낮고^{37,38}, 단백질이 결핍된 동물에게 많은 양의 GH를 투여하더라도 IGF-I의 양은 증가하지 않으므로^{39,40} 고단백식이의 IGF-I에 대한 영향은 GH의 매개가 있으므로서 성립한다고 추정한 Hammerman의 의견¹³과 다르다.

결 론

흰쥐에서 뇌하수체를 제거하여 GH의 효과를 배제하더라도 보상성신비대의 조건으로서 한쪽 신장을 제거하면 신장 제거 후 7일에 반대쪽 신장에서의 IGF-I의 생산이 증가하였고, 이때 생산의 주된 신장내 부위는 원위곱술세관이다. 뇌하수체가 제거된 상태에서 고단백식이를 하면 신장의 IGF-I생산을 증가시키며, 한쪽 신장을 제거하면 신장 제거 후 7

일에 나타나는 반대쪽 신장에서의 IGF-I의 생산이 더욱 증가하였다. 이상과 같은 결과로서 GH이 없어도 신장내 GH 비의존성 IGF-I의 생산은 이루어지며 이는 보상성신비대에 관여하는 것으로 추정된다.

참 고 문 헌

- Bourgoignie JJ, Gavellat G, Martinez E. Glomerular function and morphology after renal mass reduction in dogs. *J Lab Clin Med* 1987; 109 : 380-8.
- Mayor G, Genton N, Torrado A. Renal function in obstructive nephropathy : Long-term effect of reconstructive surgery. *Pediatrics* 1980; 56 : 740-7.
- Buul-offers S, Ueda I, Brande JLV. Biosynthesis somatomedin (SM-C/IGF-I) increases the length and weight of snell dwarf mice. *Pediatr Res* 1986; 20 : 825-7.
- Doi T, Striker LJ, Quaife C, Conti FG, Palmiter R, Behringer R, et al. Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone releasing factor but not in those expressing insulin-like growth factor-I. *Am J Pathol* 1988; 131 : 398-403.
- Doi T, Striker LJ, Gibson C C, Agodoa LYC, Brinster R, Striker GE. Glomerular

- lesions in mice transgenic for growth hormone and insulin-like growth factor-I. Am J Pathol 1990; 137 : 541-51.
6. El Nahas AM, Le Carpenter JE, Bassett AH. Compensatory renal growth : Role of growth hormone and insulin-like growth factor-I. Nephrol Dial Transplant 1990; 5 : 123-9.
 7. Daughaday WH. Growth hormone : Normal synthesis, secretion, control, and mechanism of action. In : Endocrinology, edited by DeGroot LJ. Philadelphia, PA : Saunders, 1989 ; 318-29.
 8. Hammerman MR. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in kidney. Am J Physiol 1989; 257 : F503-14.
 9. D'Ercle AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentrations of somatomedin C : Further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. Proc Natl Acad Sci U S A 1984; 81 : 935-9.
 10. Stiles AD, Sosenko IR, Dercle AJ, Smith BT. Relation of kidney tissue somatomedin-C/insulin-like growth factor I to postnephrectomy renal growth in the rat. Endocrinology 1985; 117 : 2397-410.
 11. Bortz JD, Rotwein P, De Vol D, Bechtel PJ, Hansen VA, Hammerman MR. Focal expression of insulin-like growth factor I in rat kidney collecting duct. J Cell Biol 1988; 107 : 811-7.
 12. Conti FG, Striker LJ, Eliot D, Andreani D, Striker GE. Synthesis and release of insulin-like growth factor I by mesangial cells in culture. Am J Physiol 1988; 255 : F1214-9.
 13. Hammerman MR, Rogers S. Distribution of IGF receptors in the plasma membrane of proximal tubular cells. Am J Physiol 1987; 253 : F841-7.
 14. Hollyday MA. Nutritional therapy in renal disease. Kidney Int 1986; 30(suppl) : 3-6.
 15. Fine LG. The biology of renal hypertrophy. Kidney Int 1986; 29 : 619-34.
 16. Provoost AP, DeKeijzer MII, Molenaar JC. Effect of protein intake on lifelong changes in renal function of rats unilaterally nephrectomized at young age. J Lab Clin Med 1989; 114 : 19-26.
 17. Savin VJ, Seaton RD, Richardson WP, Duncan KA, Beason-Griffin C, Ahnemann J. Dietary protein and glomerular response to subtotal nephrectomy in the rat. J Lab Clin Med 1989; 113 : 41-9.
 18. Smith PE. Hypophysectomy and a replacement therapy in the rat. Am J Anat 1930; 45 : 205-73.
 19. Awoniyi CA, Sprando RL, Santuli R, Chandrashekhar V, Ewing LL, Zirkin BR. Restoration of spermatogenesis by exogenously administered testosterone in rats made azoospermic by hypophysectomy or withdrawal of luteinizing hormone alone. J Endocrinol 1990; 127 : 177-84.
 20. Vikman K, Isgaard J, Eden S. Growth hormone regulation of insulin-like growth factor mRNA in rat adipose tissue and isolated rat adipocyte. J Endocrinol 1991; 131 : 139-45.
 21. Astarabadi TM, Essex HE. Effect of hypophysectomy on compensatory renal hypertrophy after unilateral nephrectomy. Am J Physiol 1953; 173 : 526-34.
 22. Simpson DP. Hyperplasia after unilateral nephrectomy and role of excretory load in its production. Am J Physiol 1961; 201 : 517-22.
 23. Folgelman A, Goldman R. Effects of hypophysectomy and growth hormone on renal compensatory hypertrophy in rats. Proc Soc Exp Biol Med 1966; 122 : 568-73.
 24. Ross J, Goldman JK. Compensatory renal hypertrophy in hypophysectomized rats. Endocrinology 1970; 87 : 620-3.
 25. Dicker SE, Greenbaum AL, Morris CA. Compensatory renal hypertrophy in hypophysectomized rats. J Physiol 1977; 273 : 241-53.
 26. Fagin JA, Melmed S. Relative increase in

- insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid levels in compensatory renal hypertrophy. *Endocrinology*. 1987; 120 : 718-24.
27. Andersson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985; 76 : 612-9.
 28. Lajara RP, Rotwein JD, Bortz VA, Hansen JL, Sadow CR, Betts SA, et al. Dual regulation of insulin-like growth factor I expression during renal hypertrophy. *Am J Physiol* 1989; 257 : F252-61.
 29. Doi T, Striker LJ, Quaife C, Conti FG, Palmiter R, Behringer R, Brinster R, Striker GE. Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone releasing factor but not in those expressing insulin-like growth factor-1. *Am J Pathol* 1988; 131 : 398-403.
 30. Doi T, Striker LJ, Gibson C C, Agodoa LYC, Brinster R, Striker GE. Glomerular lesions in mice transgenic for growth hormone and insulin-like growth factor-1. *Am J Pathol* 1990; 137 : 541-51.
 31. El Nahas AM, Le Carpenter JE, Bassett AH, Hill DJ. Dietary protein and insulin-like growth factor-I content following unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 1989; 36 (Suppl 27) : S15-9.
 32. Meyer TW, Troy JL, Rennke HG, Brenner BM. Pituitary ablation preserves glomerular structure and function in rats with renal ablation. Proceedings IXth International Congress in Nephrology 1984 (Abstract) : 355.
 33. Conti FG, Striker LJ, Lesniak MA, MacKay K, Roth J, Striker GE. Studies on binding and mitogenic effect of insulin and insulin-like growth factor I in glomerular mesangial cells. *Endocrinology* 1988; 122 : 2788-95.
 34. Aron DC, Rosenzweig JL, Abboud HA. Synthesis and binding of insulin-like growth factor I by human glomerular mesangial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68 : 585-91.
 35. Kenner CH, Evans AP, Blomgren P, Arnoff GR, Luft FC. Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. *Kidney Int* 1985; 27 : 739-50.
 36. Daughaday WH, Parker KA, Borowsky S, Trivedi B, Kapadia M. Measurement of somatomedin-related peptides in fetal, neonatal, and maternal rat serum by insulin-like growth factor (IGF)-I radioimmunoassay (RRA), and multiplication-stimulating activity RRA after acid-ethanol extraction. *Endocrinology* 1987; 110 : 575-81.
 37. Grant DB, Hambley J, Becker D, Pimpstone BL. Reduced sulfation factor in undernourished children. *Arch Dis Child* 1973; 48 : 596-600.
 38. Hintz RL, Suskind R, Amatayakul K, Thanangkul O, Olson R. Plasma somatomedin and growth hormone values in children with protein calorie malnutrition. *J Pediatr* 1978; 92 : 153-6.
 39. Maes M, Amand Y, Underwood LE, Maiter D, Ketelslegers JM. Decreased serum insulin-like growth factor I response to growth hormone in hypophysectomized rats fed a low protein diet : Evidence for a postreceptor defect. *Acta Endocrinol* 1988; 117 : 320-6.
 40. Shapiro B, Waligora K, Pimston BL. Generation of somatomedin activity in response to growth hormone and insulin from isolated perfused liver of normal and protein-malnourished rats. *J Endocrinol* 1978; 79 : 369-73.