

**Mecanismo de
acción de
glucocorticoides****

JESUS GUZMAN GARCIA*
ENRIQUE PIÑA GARZA*
SERGIO ESTRADA O.*
JOSE LAGUNA*

HASTA LA FECHA, NO se ha logrado dilucidar el mecanismo bioquímico íntimo de la acción de hormonas glucocorticoides.

El análisis de los datos disponibles muestra numerosas limitaciones y conflictos, debidos en parte al empleo de metodología y enfoques muy variados para abordar el problema. Las tres líneas generales de trabajo más exploradas son las siguientes: a nivel del animal íntegro; a nivel de órganos y tejidos aislados o de cultivos de células y a nivel de sistemas enzimáticos parcial o totalmente purificados.

Los efectos metabólicos generales de los glucocorticoides sobre el animal íntegro son: aumento del glucógeno hepático y muscular; fallas en la utilización de la glucosa, manifestadas principalmente por una disminución de la tolerancia a ésta y al mismo tiempo aumento de ella y de algunos de sus metabolitos en sangre; catabolismo proteico intensificado en el músculo, observándose una elevación de los niveles de aminoácidos libres en sangre, de compuestos nitrogenados en la orina, tanto de aminoácidos como de otros productos.

Los efectos sobre el metabolismo de lípidos son indudables; por ejemplo, se ha logrado inducir esteatosis hepática por tratamiento con glucocorticoides en algunas especies¹ y en cambio, es difícil lograr la producción de hígado graso en animales adrenalectomizados^{2,3}; además, la administración de glucocorticoides a ratas normales o adrenalectomizadas disminuye la movilización de grasas de los depósitos al hígado⁴ y evita la pérdida de grasas periféricas observadas en el ayuno⁵. También se ha encontrado disminución de lípidos sanguíneos en pacientes tratados con cortisona, prednisolona y HACT⁶ y en el síndrome de Cus-

* Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina, U. N. A. M.

** Trabajo presentado en el I Congreso Panamericano de Farmacología y Terapéutica. Guadalajara, Jal. 1961.

hing se observan acúmulos de grasas localizados en el tejido celular subcutáneo.

Los glucocorticoides naturales tienen también un marcado efecto sobre el agua y los electrolitos, pero en vista de que nuestras actividades se han enfocado preferentemente al estudio de las modificaciones obtenidas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de las proteínas, en esta revisión se consideran de manera especial estos aspectos. Existen datos sugerentes de que un efecto fundamental es el de un aumento en el catabolismo nitrogenado en los tejidos periféricos, con una elevación del anabolismo proteico en el hígado. Así, Rose y cols.⁷ encontraron un aumento en la actividad de leucil amino peptidasa muscular *in vivo* por tratamiento con hidrocortisona y más recientemente en nuestro Lab. Piña y Laguna⁸ demostraron un aumento de glicilglicina dipeptidasa muscular *in vitro* a la dosis de 3×10^{-7} M del mismo esteroide. En este sentido, también es bien conocido que el tratamiento con cortisol condiciona en el animal íntegro, una disminución de proteínas musculares y otros tejidos de sostén^{9,10} al mismo tiempo que un aumento de proteína hepática^{9,10,11,12}.

También debe mencionarse, en este sentido, que los esteroides glucogénicos disminuyen la incorporación de aminoácidos en tejido periférico en rata *in vitro*^{15,16,17,18,19} y aumentan la incorporación de ácido alfa aminoisobutírico en la célula hepática²⁰.

La acción catabólica sobre músculo es independiente del contenido de proteína en la dieta^{10,13}, mientras que la acción anabólica sobre el hígado es más intensa entre mayor sea el aporte energético. Por otro lado, los datos de Piña, en nuestro laboratorio¹⁴ hacen ver que al disminuir crónicamente la ingestión de proteína, la respuesta glucogénica del hígado a la hidrocortisona es menor.

Esto señala la posibilidad de cierta independencia entre el efecto catabólico proteínico y el efecto glucogénico, lo cual, además se ha demostrado por el hecho de que la insulina corrige los trastornos de carbohidratos, pero no el efecto catabólico²¹. Asimismo Glenn y cols²² consideran que el aumento en síntesis de glucógeno hepático inducido, por la hormona en la rata, es de origen periférico, ya que es más aparente, desde el punto de vista cuantitativo, si la administración del esteroide se realiza por vía periférica que si se hace directamente por vía portal. Sin embargo estas últimas observaciones tienen cierta limitación por haberse realizado en tiempos muy cortos después de la inyección de la hidrocortisona. Por último, pueden mencionarse los hallazgos de

Rondy²³, quien observó que en animales eviscerados aumenta el nivel de aminoácidos libres en plasma con la hormona.

De los datos anteriores es posible concluir que el catabolismo proteico en tejidos periféricos principalmente músculo, y el anabolismo proteico hepático son efectos evidentes de los glucocorticoides sobre el animal íntegro. Queda por aclarar si la respuesta del hígado representa un efecto directo de los glucocorticoides, o si se debe a cambios condicionados por catabolismo proteico periférico. Es desde luego indudable que las alteraciones de la actividad del órgano no dependen sólo de los cambios en tejidos extrahepáticos. Glenn²² observó que la hidrocortisona aumenta la incorporación de una amplia variedad de sustratos marcados al glucógeno hepático, lo que no sucede en ausencia de suprarrenales^{22,25}. Este hallazgo es de una gran importancia ya que puede indicar que la captación de sustratos por el hígado, para sintetizar glucógeno, no es un fenómeno que dependa necesariamente de un aumento primario en el catabolismo nitrogenado, sino que la presencia del esteroide es esencial por sí misma.

Otra de las líneas generales de trabajo ya señaladas, se ha dirigido al estudio de la actividad de los glucocorticoides sobre sistemas enzimáticos parcial o totalmente purificados. Existen pruebas de alteraciones *in vivo* e *in vitro* de la actividad de numerosas enzimas hepáticas, relacionadas sobre todo con el catabolismo nitrogenado^{24,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38}, con el ciclo glucolítico^{39,40,41,42,43,44,45,46}, con la síntesis y degradación de glucógeno^{47,48,49,50} y con procesos de oxidoreducción^{51,52,53,54,55,56,57,58}.

El aumento de la actividad de transaminasa glutámico pirúvica hepática observado en numerosas ocasiones por el tratamiento con glucocorticoides^{29,30,27,33,34}, fue tomado por Rosen y su grupo³⁴ como una respuesta específica a estos esteroides; sin embargo, posteriormente estos mismos investigadores han hecho notar que este resultado es común a diversos procesos, (diabetes, ayuno, exceso de ingestión de proteínas, administración de glucocorticoides), en que aumenta la gluconeogénesis hepática³³, condiciones que pueden considerarse como productoras de metabolismo proteico exagerado; por otro lado, en nuestro laboratorio, se ha observado que la dexametasona administrada a embriones de pollo, disminuye la actividad de transaminasa glutámico pirúvica en el hígado⁵⁹.

Eisenstein⁶⁰ indicó que la deficiencia en piridoxina inhibe el efecto de gluconeogénesis hepática de la hidrocortisona en ratas; asimismo Gó-

mez Puyou y Cols. de nuestro laboratorio⁶¹, encontraron que la administración de ácido 3 piridínsulfónico o desoxipiridoxina a embriones de pollo inhibió, en parte, la gluconeogénesis hepática y pérdida de peso, y en forma total la elevación de ácido úrico condicionados por la hidrocortisona.

Otro indicio de que el hígado puede ser el sitio de acción primaria de los glucocorticoides lo han consignado Weber y cols.³⁹ quienes consideran que el incremento en la actividad de algunas enzimas glucolíticas no es debido sólo a un aumento en la concentración de sustratos, puesto que se bloquea con la administración de etionina. Knox y su grupo⁶² han estudiado los incrementos de la triptofano pirrolasa hepática en ratas, inducidos por la administración de triptofano o de hidrocortisona, y observaron que el aumento producido por el esteroide no fue paralelo a la elevación del triptofano libre en el hígado, lo que se toma como un caso de aumento de actividad enzimática producido por el esteroide sin el estímulo de una mayor concentración de sustrato. La inducción de triptofano pirrolasa parece deberse también a síntesis *de novo* de enzima, cuando menos en el caso de administración de triptofano, ya que Gross y cols.⁶³ demostraron que se acompaña de una incorporación preferencial de valina C¹⁴ en la fracción hepática que contiene la enzima. Otro ejemplo interesante de relaciones entre glucocorticoides y aumento de actividad enzimática, es el de incremento de la transaminasa hepática de la tirosina, debida a liberación de hormonas suprarrenales causado por el "stress" al inyectar el sustrato, fenómeno que no se observa después de la adrenalectomía⁶⁴.

Como se puede observar, los resultados antedichos insisten en la importancia del hígado como sitio de acción de los glucocorticoides. Sin embargo, ya desde hace tiempo existen datos que indican que los pacientes con síndrome de Cushing presentan una menor tolerancia a la glucosa, que en los addisonianos se encuentra aumentada, así como que la administración de cortisona a seres humanos puede llegar a producir una diabetes que se ha llamado metacorticoide. Posteriormente se han consignado en la literatura numerosas informaciones que apoyan el hecho de que las glucocorticoides alteran de una manera notable, en diversas condiciones y tejidos, los caminos metabólicos directamente relacionados con los carbohidratos. Hennes y Shreeve⁶⁵ encontraron que la administración de prednisona a sujetos humanos disminuyó discretamente la transformación de acetato a CO₂; el mismo grupo de investigadores hace ver que la administración de glucocorticoides, también a

seres humanos, provocó un aumento en las concentraciones sanguíneas de piruvato, que se hizo más notable con la ingestión simultánea de glucosa, al mismo tiempo que disminuía la tolerancia a los carbohidratos⁶⁶.

Por otro lado, están las observaciones de Marshall y Engel, en rata, de que el cortisol, pero no la DOC tuvo un efecto hiperglucemiante⁶⁷. Una respuesta análoga a la encontrada por Hennes y cols.⁶⁷, pero en ratas, y como respuesta aguda a la administración de hidrocortisona fue consignada por Glenn y cols.²² al encontrar un aumento en los niveles de lactato, piruvato y glucosa en sangre; estos autores también demostraron que la inyección simultánea de hidrocortisona y lactato a la rata adrenalectomizada, en ayunas, condicionó un aumento en la síntesis de glucógeno, mayor que con la administración del esteroide solo; lo que sugiere que el esteroide aumenta la producción y la disponibilidad del metabolito en el animal adrenalectomizado. Asimismo, Wintemitz y Forrester⁶⁸ han puesto de manifiesto la incapacidad de ratas adrenalectomizadas para fijar piruvato 2 C^{14} a glucógeno hepático.

Se ha demostrado que tanto en el hígado⁶⁹ como en el corazón⁷⁰ el esteroide induce una disminución en el consumo de oxígeno con algunos metabolitos de la glucosa como sustratos, con la particularidad de que en el corazón el esteroide no inhibe la oxidación de succinato, que no es DPN dependiente⁷⁰.

En relación con estos hallazgos se puede mencionar la sugestión de Bornstein⁷¹ de que la cortisona y la hormona del crecimiento regulan la producción de una beta lipoproteína que directamente inhibe la captación de glucosa *in vitro* por el diafragma aislado.

Existe concordancia entre los resultados obtenidos *in vivo* e *in vitro* sobre la baja utilización de la glucosa condicionada por glucocorticoides^{16, 73, 74, 75, 76}; aun cuando existan datos muy particulares, como los de Munck⁷⁴ y Christopher y Meyer⁷⁷ en el sentido de que la hidrocortisona aumenta la incorporación de glucosa en músculo y en hígado pero sólo a lapsos breves después de la administración de la hormona. Este factor del tiempo de la observación puede ser crítico y es probable que la aparente contradicción en los resultados obtenidos por diferentes investigadores sobre algunos efectos metabólicos de glucocorticoides se deba al período durante el cual se ha obtenido el dato experimental. La mayor parte de las observaciones se han realizado en estudios crónicos, pero algunos datos particulares, de gran interés y en aparente contradicción con los anteriores, se han obtenido en investigaciones agudas.

Se ha mencionado ya que los glucocorticoides producen múltiples modificaciones enzimáticas en los tejidos, lo que podría deberse, en parte, a un efecto directo de la hormona sobre la estructura de la enzima; pero no parece viable pensar que el mecanismo íntimo de acción del esteroide, dependa exclusivamente de su efecto directo sobre cada una de las numerosas enzimas cuya actividad altera. Sin embargo, la acción directa sobre una o unas cuantas enzimas clave, puede condicionar de una manera secundaria una serie de alteraciones en reacciones relacionadas, que lleven a modificaciones importantes en campos más o menos extensos del metabolismo celular.

A este respecto, resulta de considerable interés el hallazgo de Engel y col.⁵⁵ quienes lograron aumentar en un 10 a 12% la actividad de deshidrogenasa glutámica cristalina, *in vitro*, por adición de hidrocortisona pura. La importancia de este hallazgo resalta por los siguientes hechos: se logró con dosis de hidrocortisona consideradas como fisiológicas; la deshidrogenasa glutámica puede considerarse como un puente que une algunos caminos metabólicos de proteínas y carbohidratos y aun cuando el aumento es discreto, la transformación continua e intensificada de proteína a carbohidrato puede producir modificaciones que expliquen muchos de los efectos del esteroide.

Además de los estudios sobre el papel regulador que tienen las hormonas en el metabolismo celular, modificando directamente la actividad de sistemas enzimáticos, se ha explorado también la posibilidad de que produzcan alteraciones de la concentración de sustratos, cofactores, iones hidrógeno y de algunos otros iones o metales; de interés, que representaría el denominador común de modificaciones de la permeabilidad de las membranas biológicas, celulares o de partículas subcelulares. Así, algunos de los efectos particulares de los glucocorticoides, pueden deberse a modificaciones estructurales o de permeabilidad de las membranas biológicas, lo que ha sido demostrado parcialmente por Gallagher⁵⁴ al encontrar disminución en la actividad de algunas enzimas deshidrogenantes en mitocondrias intactas, tratadas con hidrocortisona, y desaparición de este efecto en mitocondrias rotas, lo que implica la presencia de una membrana mitocondrial íntegra para que actúe el esteroide.

Es interesante el hecho de que en las diversas actividades enzimáticas estudiadas por Gallagher, únicamente se inhiban aquellas que requieren DPN para el transporte de electrones. Esto podría explicarse cuando menos de tres maneras diferentes: la primera sería la posibilidad,

ya comentada, de una unión directa entre la enzima y el esteroide; la segunda implicaría la unión irreversible de la hidrocortisona a la molécula de DPN, impidiendo su participación en la cadena de transporte de electrones, hecho señalado por Munck⁷⁸ y la tercera tendría como base, alteraciones en la permeabilidad de la membrana mitocondrial, que al mismo tiempo de permitir la entrada de la hidrocortisona al interior de esta partícula subcelular, fenómeno observado por Ulrich⁷⁹, alteraría el contenido mitocondrial de diversos cofactores y electrólitos.

Los hallazgos de Gallagher⁵⁴, Cseh⁸³, y los de Puyou y colaboradores, en nuestro laboratorio⁸⁴, señalan la importancia que tienen las alteraciones de permeabilidad de la membrana mitocondrial con la inhibición de enzimas DPN dependientes por los glucocorticoides.

La importancia de alteraciones en la atmósfera iónica intramitocondrial, como factor que modifique la actividad de enzimas relacionadas con la acción de glucocorticoides, se pone de manifiesto por las observaciones hechas en nuestro laboratorio por Peña y colaboradores⁸⁵, quienes han encontrado mayor actividad de deshidrogenasa glutámica, al aumentar la concentración de sodio y disminuir la de potasio, en mitocondrias, homogenados, polvos acetónicos y enzima cristalina.

Aun cuando los estudios *in vitro* que se han comentado, indudablemente tienen gran importancia, es conveniente hacer notar que fuera de los hallazgos de Engel⁵⁵, Munck⁷⁴, Cseh⁸³, Piña⁸ y Puyou⁸⁴, los datos obtenidos *in vitro* por diferentes investigadores se realizaron empleando una dosis excesiva de hormona, lo que limita considerablemente las implicaciones fisiológicas de la mayor parte de los hallazgos *in vitro*.

Como se puede ver, con los datos actuales es difícil sostener una hipótesis única sobre el mecanismo de acción de los glucocorticoides.

Es indudable la existencia de casos particulares de una combinación directa, a nivel molecular, de la hormona con una enzima, sin que pueda asegurarse que éste sea el efecto del esteroide sobre todo los sistemas enzimáticos que modifica. También es indiscutible la alteración inducida por los glucocorticoides en la permeabilidad de las membranas biológicas, para algunos constituyentes claves en la fisiología celular. Por tanto, es más prudente considerar que los efectos de la hormona no son únicos, sino multivectoriales, en donde la acción directa sobre algunos sistemas celulares sea el factor desencadenante de series de reacciones que expliquen *in toto* las diferentes modificaciones producidas por la hormona en los diversos niveles estructurales del organismo.

REFERENCIAS

1. Villaseñor G., Bravo L., Guzmán J., Laguna J.: *Grasas y coenzima A en los hígados de embriones de pollo tratados con cortisona*. II Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Monterrey, N. L. 1959.
2. Wool, I. G., y Goldstein, M. S.: *Role of Neurohumors in the Action of the Adrenal Cortical Steroids: Mobilization of Fat*. Amer. J. Physiol., 175: 303, 1953.
3. Mackay, E. M. y Barnes, R. H.: *The Effect of Adrenalectomy on liver fat in fasting and after administration of anterior pituitary extracts*. Amer. J. Physiol. 118: 525, 1937.
4. Levey, A. C., y Ranney, E. R.: *The Effect of Adrenal Steroids on Peripheral Fat Mobilization in the Rat*. Endocrinology 64: 586, 1959.
5. Stoerck, H. C. y Porter, C. C.: *Prevention of Loss of Body Fat by Cortisone*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74: 64, 1950.
6. Skanse B., von Studnitz W., Skook N.: *The Effect of Corticotrophin and Cortisone on Serum Lipids and Lipoproteins*. Acta Endocrinológica, 31: 442, 1959.
7. Rose H. G., Robertson M. C. y Schwartz T. B.: *Hormonal and Metabolic Influences on Intracellular Peptidase Activity*. Am. J. Physiol. 197: 1063, 1959.
8. Piña, G. E. y Laguna J.: *Datos no publicados*.
9. Silber R. H. y Porter C. C.: *Nitrogen Balance Liver Protein Depletion and Body Composition of Cortisone Treated Rats*. Endocrinology 52: 518, 1953.
10. Goodlad G. A. J. y Munro H. N.: *Diet and the Action of Cortisone on Protein Metabolism*. Biochem. J. 73: 343, 1959.
11. Clark J. H. y Pesch L. A.: *Effects of Cortisone upon Liver Enzymes and Protein Synthesis*. J. Pharmacol. 117: 202, 1956.
12. Clark I.: *The Effect of Cortisone upon Protein Synthesis*. J. Biol. Chem. 200: 69, 1953.
13. Anónimo.: *Cortisone and Protein Metabolism*. Nutrition Rev. 15: 23, 1957.
14. Piña G. E.: *Influencia de la dieta y Antimetabolitos sobre algunos efectos Metabólicos de la Hidrocortisona*. Tesis recepcional Facultad de Medicina. U. N. A. M. México 1960.
15. Koritz S. B., Dorfman R. I.: *Effect of Hormones on the in vitro Incorporation of Glycine 1-C¹⁴ into Reticulocyte Proteins*. Endocrinology 58: 748, 1955.
16. Manchester K. L. I.; Randle P., J., y Young F. G.: *The Effect of Growth Hormone and of Cortisol on the Response of Isolated Rat Diaphragm to the Stimulating Effect of Insulin on Glucose Uptake and Incorporation of Amino Acids into Protein*. J. Endocrinol. 18: 395, 1959.
17. Reiss E. y Kipnis D.: *The Mechanism of Action of Growth Hormone and Hydrocortisone on Protein Synthesis in Striated Muscles*. J. Lab. Clin. Med. 54: 937; 1959.
18. Wool I. G. y Weichelbaum E. I.: *Incorporation of C¹⁴ Amino Acids into Protein of Isolated Diaphragms: role of Adrenal Steroids*. Am. J. Physiol. 197: 1089, 1959.

19. Wool I. G.: *Accumulation of Substrate by Isolated Rat Diaphragms: A Possible Mechanism for the Antiinflammatory Action of Corticosteroids.* Nature 186: 728, 1960.
20. Noall M. W., Riggs T. R., Walker L. M. y Christensen H. N.: *Endocrine Control of Amino Acid transfer; distribution of an unmetabolizable amino acid.* Science 126: 1002, 1957.
21. Pratt O. E.: *Independence of the Hiperglycaemic and the Nitrogen Catabolic Effects of Cortisone.* J. Physiol. 148: 19p, 1959.
22. Glenn E. M., Bowman B. J., Bayer R. B., Meyer C. E.: *Hidrocortisone and Some of its Effects on Intermediary Metabolism.* Endocrinology 68: 386, 1961.
23. Bondy P. K.: *The Effect of the Adrenal and Thyroid glands upon the rise of Plasma amino acids in the Eviscerated rat.* Endocrinology 45: 605, 1949.
24. Peña A., Guzmán J., Chagoya V. y Gómez Puyou A.: *Algunos efectos metabólicos de un nuevo esteroide fluorado (P-1742) en el embrión de pollo.* Simposio Panamericano sobre Farmacología y Terapéutica. Guadalajara, Jal. México, 1961.
25. Hes W. C. y Shaffran I. P.: *The Distribution of C¹⁴ on the glycogen, Dextrin and Maltose from Livers rats Administrated D-L alanine 2 C¹⁴ and Cortisone.* Arch. Biochem. Biophys. 83: 548, 1959.
26. Russell J. B. y Wilhelm A. E.: *Metabolism of kidney tissue in the Adrenalectomized rats.* J. Biol. Chem. 137: 713, 1941.
27. Beaton G. H., Curry D. M. y Veen M. J.: *Alanine Glutamic Transaminase Activity and Protein Metabolism.* Arch. Biochem. 70: 288, 1957.
28. Mehler A. N., McDaniel E. G. y Hundley J. M.: *Changes in the Enzymatic Composition of Liver. II. Influence of Hormones on Picolinic Carboxylase and Tryptophan Peroxidase.* J. Biol. Chem. 232: 331, 1958.
29. Laguna J., Olivera H., Piña G. E., Riviello H. y Guzmán J.: *Efecto de esteroides en el embrión de pollo: acción de derivados fluorados sobre el metabolismo nitrogenado.* II Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. 1959.
30. Harding H. R., Rosen F. y Nichols C. A.: *Relationship Between Corticosteroids and transaminase Enzymes.* Acta Endocrinológica, Suplemento 51: 817, 1960.
31. Given M. y Knox E. W.: *The Independence of Hidrocortisone and Tryptophan Induction of Tryptophan Pyrrolase.* J. Biol. Chem. 234: 1787, 1959.
32. Bach S. J., Carter S. J. y Kollip J. D.: *Influence of Adrenalectomy and of Cortisone treatment on Arginase and Estearase Activities in Liver Tissue.* Biochim. Biophys. Acta. 28: 168, 1958.
33. Rosen F., Roberts N., Nira R. y Nichol Ch.: *Glucocorticoids and Transaminase Activity. I. Increase of Glutamic-Pyruvic Transaminase in four Conditions associated with Gluconeogenesis.* J. Biol. Chem. 234: 476, 1959.
34. Nichol C. A., Rosen F., Roberts N. R. y Budnick L. E.: *Corticoids and transaminase activity: The specificity of the glutamic-pyruvic transaminase response.* Endocrinology 65: 256, 1959.
35. Harding H. R., Rosen F., Nichol C. A.: *Relationships between corticosteroids and transaminase activity.* Acta Endocrinológica, Supl. 51: 817, 1960.

36. Gómez Puyou A., Laguna J., Peña A., Chagoya V., Piña E.: *Influencia de la hidrocortisona y la adrenalectomía sobre la actividad de glutamina-sintetasa y carbamil-fosfato-sintetasa en hígado de rata*. III Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. México 1960.
37. Kenney, T. F.: *On the nature of adrenocorticoid-induced response in tyrosine-alpha-ceto-glutarate transaminase activity of rat liver*. Biochim. Biophys. Res. Comm. 2: 333, 1960.
38. Brown, F. C.: Berg, C. P.: *The effect of adrenalectomy and of cortisone administration on the metabolism of 1-tryptophan*. J. Biol. Chem. 221: 1083, 1956.
39. Weber, G., Banerjee, E. y Bronstein, S. B.: *Selective induction of enzyme synthesis in mammalian liver*. Biochim. Biophys. Res. Comm. 4: 332, 1961.
40. Hess, W. C., Shaffran, I. P. y Everitt E. L.: *Effect of cortisone on liver phosphorylase activity*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103: 695, 1960.
41. Willmer, J. S.: *Changes in hepatic enzyme levels after adrenalectomy I. Phosphorylase, Phosphoglucomutase and phosphoglucoisomerase*. Canad. J. Biochem. Physiol. 38: 1095, 1960.
42. Mokrash, L. C., Davidson, W. D. y Mc Gilvery, R. W.: *The Response to Glucogenic stress of fructose 1, 6-Diphosphatase in Rabbit Liver*. J. Biol. Chem. 22: 179, 1956.
43. Blecher, M. y White, A.: *Loci of action of Cortical adrenal Steroids in Anaerobic Glycolysis by cell free preparations of rat lymphosarcoma*. J. Biol. Chem. 235:282, 1960.
44. Ashmore, J., Cohill, G. F. y Hastings, A. B.: *Effect of hormones on alternate pathways of glucose utilization in isolated tissues*. Recent Progress in Hormone Research. Vol. XVI. p. 547. Academic Press. New York, 1960.
45. Gavosto, F. y Pileri, A.: *The effect of cortisone on the glucose-6-phosphatase activity in normal and regenerating rat liver*. Clin. Chem. Acta. Amst. 2: 280, 1957.
46. Kvan, D. C. y Parks R. E.: *Hydrocortisone-induced changes in hepatic glucose-6-phosphatase and fructose-disphosphatase activities*. Am. J. Physiol. 198: 21, 1960.
47. Chiu, C. y Needham, D. N.: *The effect of adrenal cortical preparation added in vitro upon the carbohydrate metabolism of liver slices. I. The effect of adrenal cortical extract upon synthesis of glycogen and of total carbohydrate*. Biochem. J. 46: 716, 1951.
49. Long, C. N. H., Fry, E. G. y Bonnycastle, M.: *The effect of cortisol on carbohydrate deposition and urea nitrogen excretion in the adrenalectomized rat*. Acta Endocrinológica. Supl. 51, 1960..
50. Steiner, D. F., Rauda, V. y Williams, R. H.: *Effects of the insulin, glucagon and glucocorticoids upon hepatic glycogen synthesis from uridine diphosphate glucose*. J. Biol. Chem. 236: 299, 1961.
51. Yielding, K. Y. y Tomkins, G. M.: *Inhibition of the Enzymic Oxidation of DPNH by Steroid Hormones*. Proc. Nat. Acad. Sci. 45: 1730, 1959.
52. Jensen, P. K. y Neuhart.: *Steroid inhibition of the oxidation of Diphosphopyridine nucleotide by Fragmented Heart Sarcosomas*. Acta Endocrinológica, Supl. 51: 484, 1960.

53. Cochran, K. W. y Dubois K. P.: *The influence of certain steroids on the oxidation of alpha-ketoacids.* *Endocrinology* 55: 10, 1954.
54. Gallagher, C. H.: *The mechanism of action of hydrocortisone on mitochondrial metabolism.* *Biochem J.* 74: 38, 1960.
55. Engel, L. L., Scott, J. F., Colman, R. F.: *The effect of steroid hormones on the rate of l-glutamic dehydrogenase.* *Fed. Proc.* 19: 159, 1960.
56. Kerppola, W.: *Uncoupling of the oxidative phosphorylation with cortisone in liver mitochondria.* *Endocrinology* 67: 252, 1960.
57. Huggins, Ch. y Fung, O. Y.: *Influence of hormones on liver. I. Effects of steroids and thyroxine on pyridine nucleotide-linked dehydrogenases.* *J. Exp. Med.* 110: 889, 1959.
58. Tripton, S. R., Majors, C. W. y Smothers, J. L.: *Effects of thyroid and adrenal-cortical hormones on restoration of liver protein and enzyme activity after partial hepatectomy in rats.* *Am. J. Physiol* 197: 71, 1959.
59. Guzmán, J., Olivera, H., Laguna, J.: *Datos no publicados.*
60. Eisenstein, A. B.: *Inhibition of gluconeogenic activity of cortisol in pyridoxine deficient rats.* *Biochim. Biophys. Acta.* 36: 580, 1959.
61. Gómez Puyou, A., Piña, E., Tuena, M., Estrada, S., Peña, A.: *Datos no publicados.*
62. Knox, W. F.: *Citado por Knox, W. E. Ann. Rev. Biochem.* 28: 223, 1959.
63. Gros, P., Talwar, G. P., Goursaget, J.: *Citado por Knox, W. E. en Ann. Rev. Biochem.* 28: 223, 1959.
65. Hennes, A. R., Shreeve, W. W.: *Hormonal effects on C¹⁴ acetate metabolism in the humans.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 100: 246, 1959.
66. Hennes, A. R., Wajchenberg, B. L., Fajans, S. S., Conn, J. W.: *The effect of adrenal steroids on blood levels of pyruvic and alpha-ketoglutaric acids in normal subjects.* *Metabolismo* 6: 339, 1957.
67. Marshall, N. B. y Engel, F. L.: *Growth hormone and carbohydrate tolerance in adrenalectomized rat.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 103: 743, 1960.
68. Winternitz, W. W. y Forrester, W. G.: *Metabolism of a C¹⁴ pyruvate after adrenalectomy.* *Am. J. Physiol.* 199: 1059, 1960.
69. Kowaleski, K., Bekesi, G.: *Tissue Oxygen consumption in rats treated with cortisone and with an anabolic androgen.* *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 106: 300, 1961.
70. Lacroix, E. y Leusen, I.: *The influence of cortisone on substrate utilization by rat heart slices.* *Acta. Endoc.* 31: 324, 1959.
71. Bornstein, J.: *Insulin-Reversible inhibition of glucose utilization by serum lipoprotein fractions.* *J. Biol. Chem.* 205: 513, 1953.
72. Bacilia, M. y Guzmán Barón, E. S.: *The effect of adrenal cortical hormones on the anaerobic glycolysis and hexokinase activities.* *Endocrinology* 54: 591, 1954.
73. Munck, A.: *Effect of cortisol on glucose uptake by rats epididymal fat pads.* *Endocrinology* 68: 178, 1961.
74. Munck, A.: *The effect in vitro of glucocorticoids on net glucose uptake by rat epididymal adipose tissue.* *Biochim. et Biophys. Acta,* 48: 18, 1961.

75. Grossman, M. S., Ryder, C. S. y Pearson, O. H.: *Effect of adrenal cortical steroids on C¹⁴ glucose metabolism by rat diaphragm*. Fed. Proc. 12: 57, 1953.
76. Herrera, M. G. y Renold, A. E.: *Hormonal Effects on glycine Metabolism in rat epididymal Adipose tissue*. Biochim. Biophys. Acta, 44: 165, 1960.
77. Christopher, J. y Mayer, J.: *Effects of hormones on glucose utilization in fasted rats*. Endocrinology 65: 475, 1959.
78. Munich, A., Scott, J. F. y Engel, L. L.: *The interaction of steroid hormones and coenzyme components*. Biochim. Biophys. Acta. 26: 397, 1957.
79. Ulrich, F.: *Uptake of cortisol by liver mitochondria in vitro*. American Journal of Physiology. 196: 572-588, 1959.
80. Price, C. A., Fonnescu, A. y Davies, R. E.: *Movement of water and ions mitochondria*. Biochim J. 64: 574, 1956.
81. Bertley, W. y Davies, R. E.: *Active transport of ions by subcellular particles*. Biochem J. 57: 37, 1954.
82. Macfarlane, M. G. y Spencer, A. C.: *Changes in the water, sodium and potassium content of rat-liver mitochondria during metabolism*. Biochem J. 54: 569, 1953.
83. Cseh, G.: *Effect in vitro of adrenal corticoids on the swelling of mitochondria from lymphatic organs and liver*. Acta Physiol. Hungaricae 14: 99, 1958.
84. Laguna, J., Gómez Puyou, A., Peña Díaz, A. y Estrada, S.: *Efecto de esteroides sobre estructura mitocondrial*. IV Congreso de Ciencias Fisiológicas, Guadalajara, Jal. México, 1961.
85. Peña, A., Guzmán, J., Gómez Puyou, A., Estrada, S. y Piña, E.: *Datos no publicados*.
86. Samuels, L. T. y Greenberg, D. M.: *En Metabolic Pathways*. Vol. I, 431, Acad. Press, N. Y. 1960.
87. Kline, I., Leighton, J., Belking, M., y Orr, H. C.: *Some observations on the response of four human cell strains to hydrocortisone in tissue culture*. Cancer Res. 17: 780, 1957.
88. Grossfeld, H.: *Action of Hydrocortisone and aerobic glycolysis of Cultured cells*. Science 127: 148, 1958.
89. Peña, A., Laguna, J., Piña, E. y Gómez Puyou, A.: *Efectos de Corticoides sobre cultivos de células*. Tercer Congreso de Ciencias Fisiológicas. México, D. F. 1960.