

## TRABAJO HISTÓRICO

# Glándulas endocrinas y riñón\*

Eduardo Braun-Menéndez

(Instituto de Biología y Medicina Experimental, Costa Rica 4185, Buenos Aires)

El conocimiento de la estructura y funciones del riñón es uno de los capítulos de la fisiología que más espectacularmente se ha desarrollado en estos últimos años. Estamos lejos aún de conocer todos los misterios de este órgano relativamente tan pequeño –pues su peso apenas representa el 0.4 a 0.5 % del peso del cuerpo– y que, sin embargo, recibe casi el 25 de la sangre que expulsa el corazón en cada latido. Esta nuestra ignorancia parcial no nos permitirá llegar, en este breve relato, a conclusiones definitivas ni a síntesis satisfactorias. Apenas mostrará la inmensa complejidad del problema y servirá de estímulo para seguir investigando. Me limitaré hoy a señalar la repercusión de ciertos factores endocrinos sobre el trofismo, las funciones globales del riñón, la excreción de agua y electrolitos y el metabolismo renal, excluyendo las acciones patológicas que algunos de estos factores endocrinos puedan ejercer.

### A. ACCIÓN RENOTRÓFICA DE LAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS

#### 1) Hipófisis

a) *Hipofisectomía* - La extirpación del lóbulo anterior de la hipófisis determina una disminución del peso de los riñones<sup>(82,20,24,22)</sup>. La disminución del peso del riñón es proporcionalmente mucho mayor que la del peso corporal. Foglia y Houssay (1942)<sup>(20)</sup> observaron que el peso del riñón de la rata caía en quince días al 70 % y en treinta días al 45 % de su peso inicial, mientras que el peso corporal era, a los treinta días, el 88 % del peso inicial. El mecanismo de la regresión renal después de la hipofisectomía no se conoce aún. Ninguno de los varios factores incriminados: una supuesta disminución de la excreción nitrogenada (Fontaine, 1947)<sup>(22)</sup>, una hipofunción tiroidea (Braun-Menéndez, 1950)<sup>(8)</sup>, o

una menor ingestión de alimentos, puede explicarla satisfactoriamente por sí sola.

En cuanto a la influencia de la hipofisectomía sobre la hipertrofia compensadora, a pesar de algunos resultados contradictorios<sup>(64,100,26,12,13)</sup>, ha sido repetidamente demostrado que, en animales hipofisectomizados, la hipertrofia compensadora del riñón consecutiva a la nefrectomía unilateral podrá ser ligeramente menor que lo normal, pero está lejos de estar abolida<sup>(77,28,25,9)</sup>. No puede atribuirse a la hipófisis un papel trófico rector como el que ejerce con respecto a la tiroides, suprarrenales o glándulas sexuales.

b) *Administración de hipófisis* - La administración de extractos crudos<sup>(76,79)</sup>, de tirotrófina<sup>(37,38,39)</sup>, de somatotrofina<sup>(53)</sup>, provoca un aumento del peso renal, es decir, una hipertrofia renal. La gonadotrofina parece no tener acción sobre el peso del riñón en ratas normales (Braun-Menéndez, inédito), pero favorece la hipertrofia compensadora del riñón en ratas machos enteros, no pareciendo influenciarla en las hembras ni en castrados de ambos sexos (Braun-Menéndez, inédito).

La adrenocorticotrofina tendría acción renotrófica según algunos<sup>(69)</sup> aún en animales hipofisoprivos<sup>(2)</sup>, mientras otros sostienen lo contrario<sup>(80)</sup>.

La presencia de un mínimo de hormona tiroidea parece ser necesaria para la acción de la somatotrofina, lo cual no implica que la acción de la hormona de crecimiento de la hipófisis se ejerza a través de la tiroides.

Un hecho interesante, que luego comentaremos, es la aparente influencia del tipo de dieta sobre la acción renotrófica de la hipófisis<sup>(37,38,23)</sup>.

#### 2) Tiroides

a) *Tiroidectomía* - La tiroidectomía quirúrgica<sup>(61,63,101,8)</sup> o por I<sup>131</sup> o la administración de compuestos antitiroideos<sup>(13)</sup> produce descenso del peso

\*Relato leído en la reunión anual interna de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Enfermedades de la Nutrición, el 9 de noviembre de 1955. Recibido para su publicación el 2 de mayo de 1956.

renal. Esta regresión renal es muy acentuada en la rata, aunque no tanto como la que sucede a la extirpación de la hipófisis (Braun-Menéndez, 1950).

La tiroidectomía tampoco impide la hipertrofia compensadora<sup>(64,8,101)</sup>.

b) Administración de tiroides - La administración de polvo de tiroides<sup>(61,63,8)</sup> o de tiroxina<sup>(85,79,41,16,17)</sup> produce un aumento del peso renal en ratas y produce un gran incremento en la hipertrofia compensadora<sup>(8,65,16)</sup> aun en animales hipófisoprivos<sup>(79,8)</sup>.

### 3) Gónadas masculinas

La castración en machos reduce el peso renal en ratas<sup>(55,56)</sup> pero parece no tener efecto en el cobayo<sup>(42,50,53)</sup> y en el hamster<sup>(51)</sup>.

El peso de los riñones es mayor en el macho que en la hembra en la rata<sup>(58,62)</sup> en el gasto<sup>(58,31)</sup> y en el hombre<sup>(58)</sup>.

Korenchevsky y colaboradores<sup>(55,56)</sup> mostraron que la androsterona y los ésteres de la testosterona producían hipertrofia del riñón en ratas hembras castradas o enteras y en machos castrados. Estos resultados han sido ampliamente confirmados en la rata<sup>(75,59)</sup>, en el ratón<sup>(5,47,53,67,75)</sup> y en el perro<sup>(6,89)</sup>. Kochakian<sup>(48,49)</sup> ha demostrado que los grupos polares en las moléculas esteroideas influyen las propiedades renotróficas y androgénicas de estos compuestos. Así la presencia de un grupo hidroxilo en  $3\alpha$  reduce la actividad androgénica pero no la renotrófica y el grupo ceto en  $3$  aumenta la actividad androgénica pero no la renotrófica y el grupo ceto en  $3$  aumenta la actividad androgénica sin aumentar la renotrófica. Por ejemplo: el 17 metilandrostanediol =  $3\alpha$ ,  $17\alpha$  es más renotrófico que androgénico. La acción renotrófica de los andrógenos no es (como en el caso de la somatotrofina) potenciada por la tiroxina<sup>(79)</sup>. La administración de andrógenos aumenta la hipertrofia compensadora después de nefrectomía unilateral<sup>(60,32,34)</sup>.

La hipertrofia renal producida por los andrógenos afecta sobre todo las células tubulares, pero también se engrosa el epitelio de la hoja parietal de la cápsula de Bowman<sup>(14,73)</sup>; el aparato yuxtaglomerular no sufre modificaciones<sup>(17)</sup>.

### 4) Gónadas femeninas

La castración en las hembras no tiene efecto sobre el peso renal (Korenchevsky y Ross)<sup>(56)</sup>.

No se ha estudiado el efecto de los estrógenos sobre el peso del riñón. Pero Schaffenburg y McCullagh (1953) dicen haber conseguido inhibición

de la hipertrofia renal compensadora en ratas administrando 250  $\mu$ g por día de estradiol.

### 5) Adrenales

La cortisona, que inhibe el crecimiento corporal en ratas, produce aumento del peso del riñón. La DCA, en cambio, no tiene acción sobre el peso corporal, pero tiene un moderado efecto sobre el peso renal<sup>(30)</sup>.

La hipertrofia compensadora del riñón disminuye en ratas tratadas con cortisona 82 mg/día) o desoxicorticosterona (2 mg/día)<sup>(30,33)</sup>. Según Gross y Meier<sup>(29)</sup> la cortisona aumenta la hipertrofia compensadora, mientras las desoxicorticosterona y el compuesto S no tienen influencia.

### 6) Riñón

Selye y Stone<sup>(78)</sup> señalaron en sus estudios sobre el llamado "riñón endocrino" que "la mera presencia de tejido renal, quizás mediante una función endocrina, disminuye la respuesta del riñón contralateral a los estímulos renotróficos". Esta hipótesis ha recibido cierto apoyo en el trabajo de Schaffenburg, Masson y Corcoran<sup>(6)</sup> quienes hallaron que la administración de renina inhibe la hipertrofia compensadora del riñón.

## B. INFLUENCIA DE LAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS SOBRE LAS FUNCIONES RENALES

### 1) Hipófisis

En una serie de trabajos que comienza en 1938 y que aún no ha terminado, White y sus colaboradores han demostrado en forma clara y terminante que las funciones renales en el perro son influenciadas considerablemente por el lóbulo anterior de la hipófisis. En los perros hipofisectomizados se observa disminución del clearance de inulina (o creatinina), de urea y de diodrast (o paraaminohipurato). También disminuye apreciablemente el Tm de diodrast o de paraaminohipurato<sup>(90,91,92,93,94,96,18,68)</sup>.

Esta influencia de la hipófisis no se ejerce a través de la tiroides o de la suprarrenal, pues no la impide la administración de hormonas corticales<sup>(96)</sup> ni la administración de hormona de crecimiento restituye a la normal, o aun por encima del nivel normal, la función deprimida de los perros hipofisoprivos<sup>(97)</sup>.

La somatotrofina administrada diariamente a perros normales durante 9 a 12 días hace subir al doble el flujo sanguíneo y casi duplica la filtración glomerular y la masa tubular excretora<sup>(97)</sup>.

La administración de ACTH produjo aumento de la filtración glomerular, disminución del flujo renal y poco cambio en el Tm en hombres normales<sup>(1)</sup>. Estos cambios pueden interpretarse como secundarios a cambios en el metabolismo hidrosalino.

## 2) Tiroides

La tiroidectomía quirúrgica produce en el perro una disminución del Clearance de diodrast y del Tm de diodrast con poco efecto sobre la filtración glomerular. La depresión de las funciones renales es menor que la producida por la hipofisectomía; es corregida por la administración de tiroides, es poco influenciada por la administración de extractos de lóbulo anterior de hipófisis<sup>(95)</sup>. Es sabido que los síntomas de hipotiroidismo que provoca en el perro la tiroidectomía quirúrgica son poco acentuados; convendría repetir estos estudios suprimiendo la función tiroidea en perros con I<sup>131</sup> o en ratas, animal éste en que la supresión de la tiroides tiene efectos muy marcados sobre el riñón.

La administración de tiroides o de tiroxina a perros normales aumenta la filtración glomerular, el flujo renal, la masa tubular excretora y la reabsorción de glucosa<sup>(40,19,36,35)</sup>.

## 3) Gónadas masculinas

La administración de propionato de testosterona en perras produjo un rápido aumento del Tm de diodrast de hasta un 100 %, sin mayores cambios en la filtración glomerular y el flujo sanguíneo<sup>(89)</sup>. Estos resultados no fueron confirmados por Richardson y Houck<sup>(70)</sup>. Tampoco se obtuvieron resultados positivos en el hombre<sup>(46,15)</sup>.

La castración no tiene efecto sobre la filtración glomerular o el Tm en el hombre<sup>(15,72)</sup>.

## 4) Gónadas femeninas

La administración de benzoato de estradiol en dosis de 4-6 mg/día no produjo modificaciones de las funciones renales en mujeres normales<sup>(72)</sup>, aunque produjo una reducción del tm de ácido ascórbico en la mujer<sup>(15)</sup> y en el perro<sup>(72)</sup>.

La ovariectomía no afecta los clearances ni el Tm en la perra.

## 5) Adrenales

Las profundas modificaciones en el balance hidrosalino consecutivas a la adrenalectomía dificultan el análisis de las funciones renales. En el animal no tratado se produce una rápida reducción de la filtración glomerular y de las demás funciones renales: flujo sanguíneo, Tm de excreción, de

reabsorción, etc. Pero, como dice Homer Smith<sup>(81)</sup>, el organismo con insuficiencia suprarrenal está en un equilibrio tan inestable y con un margen de seguridad tan pequeño para su balance hidrosalino que, si no se mantiene éste en forma perfecta, pronto cae en la deshidratación, siendo la reducción de las funciones renales simplemente efecto de la deshidratación. Por ello no trataremos este punto que, por otra parte, puede consultarse en el magnífico libro de Homer Smith, quien dedica un capítulo entero al tema (cap. XII, págs. 353-375).

## C. ACCIÓN SOBRE LA EXCRECIÓN DE AGUA Y ELECTROLITOS

En mi opinión, no corresponde en este breve relato tratar de la influencia de la hormona antidiurética de la neurohipófisis sobre la excreción renal del agua, sino en forma muy somera. Es bien conocido que la neurohipófisis es una unidad fisiológica que comprende los núcleos hipotalámicos (especialmente los surpaópticos y paraventriculares), el tallo pituitario y el lóbulo nervioso de la hipófisis. La hormona antidiurética segregada por la neurohipófisis produce una disminución de la excreción de orina por aumento de la reabsorción de agua en el tubo distal. Por lo general, y siempre que no se empleen dosis demasiado elevadas, el principio antidiurético de la hipófisis no provoca cambios en la filtración glomerular o el flujo renal ni provoca necesariamente cloruresis<sup>(88,66)</sup>.

## Suprarrenal

La glándula endocrina que mayor influencia tiene sobre la excreción renal de electrólitos y agua es sin duda la suprarrenal. puede repetirse aquí lo que dijéramos al referirnos a la influencia de la suprarrenal sobre las funciones renales de filtración glomerular y flujo sanguíneo. Es tan importante su acción sobre el metabolismo de los electrólitos y del agua del organismo que es difícil apreciar hasta qué punto el riñón participa como factor primario en los cambios producidos por la adrenalectomía y la administración de hormonas corticales y en qué grado su función alterada es consecuencia de trastornos extrarrenales del metabolismo hidrosalino.

Parece, sin embargo, no haber duda que la adrenalectomía produce un cambio primario en la capacidad del riñón para reabsorber el sodio y el cloro. Tanto en el hombre como en el perro, el gato y la rata, el sodio y el cloro se pierden por la orina debido a la menor capacidad de reabsorción tubular para dichos electrólitos. Por otra parte, las

hormonas corticales y especialmente la aldosterona y la desoxicorticosterona, aumentan la reabsorción tubular del sodio y cloro y por tanto disminuyen su excreción. Pero también, aparte de su acción directa sobre el riñón, pueden actuar a través de cambios en la distribución de agua y electrólitos entre las fases celular y extracelular que, secundariamente, se reflejarán en modificaciones en la excreción de agua y sodio.

Considero como no probada la hipótesis de Gaunt<sup>(27)</sup>, según la cual habría un antagonismo funcional entre las hormonas del lóbulo posterior y la corteza suprarrenal. Para dicho autor las hormonas corticales favorecen la excreción de agua e inhiben la excreción de sodio mientras la hormona antidiurética tiene acciones opuestas. En primer lugar, el aumento de diuresis provocado por la desoxicorticosterona no es debida a una acción directa sobre el riñón, sino a cambios en la distribución del sodio en el organismo, y no se observa en ausencia de ingestión de cloruro de sodio (Braun-Menéndez)<sup>(10)</sup>. En segundo lugar, ya hemos mencionado que la administración de dosis fisiológicas de hormona antidiurética no provoca cloruresis ni natriuresis.

#### D. ACCIÓN SOBRE LAS ENZIMAS RENALES

El riñón es muy rico en enzimas; quizás el único órgano que pueda competir con el riñón desde el punto de vista de su riqueza en enzimas sea el hígado.

Los estudios sobre la distribución y el papel de estas enzimas en las funciones del riñón están aún en la etapa inicial. Es, por ende, prematuro y fuera de lugar exponer con detalle los hallazgos realizados. Sólo haremos mención de algunos ejemplos típicos de las influencias endocrinas sobre las enzimas renales.

a) *Fosfatasa* - Existen algunas pruebas experimentales que parecen demostrar que la absorción de glucosa por las células del tubo contorneado proximal se efectúa por fosforilación y desfosforilación sucesivas. La distribución de fosfatasa en el extremo tubular de las células de aquel segmento revelada por estudios histoquímicos, es un argumento más en favor de dicho concepto.

Aunque no existe acuerdo completo entre los investigadores, debido probablemente a las diferentes condiciones experimentales y metodológicas con que han realizado sus observaciones, se acepta en general que la actividad de fosfatasa alcalina del riñón disminuye manifiestamente en los animales suprarrenalectomizados<sup>(21,87,57,44,45,83,84)</sup>.

Esta disminución es prevenida por la desoxicorticosterona<sup>(83,21,57)</sup>, la lactoflavina<sup>(83)</sup>, siendo ésta más eficaz en este sentido que el extracto cortical, la 11-dehidrocorticosterona o la cortisona<sup>(21)</sup>. La administración de propionato de testosterona no sólo mantiene sino que aumenta la enzima en el riñón de ratas suprarrenalectomizadas<sup>(87)</sup>.

La hipofisectomía<sup>(52)</sup> y la tiroidectomía quirúrgica o por administración de sustancias antitiroideas producirían como la suprarrenalectomía, una disminución de fosfatasa alcalina. La castración en el macho no aumenta la cantidad total pero aumenta la concentración de fosfatasa alcalina en el riñón de la rata<sup>(52)</sup>. La administración de testosterona y demás esteroides renotróficos produce disminución de la concentración de fosfatasa alcalina y aumento de la ácida<sup>(48)</sup>.

b) *Glutaminasa* - Es una enzima que hidroliza la glutamina en ácido glutámico y amoníaco e interviene por tanto en los mecanismos de regulación del equilibrio ácido base por el riñón. En la insuficiencia suprarrenal se observa una disminución de la capacidad del riñón por excretar amoníaco. Ello no puede atribuirse a falta de substrato pues el nivel de glutamina en el plasma es normal en los animales suprarrenalectomizados<sup>(99)</sup>. La glutaminasa renal también se conserva normal en ratas suprarrenoprivas<sup>(98)</sup>; es posible pues que la menor excreción de NH<sub>3</sub> sea debida más bien a una disminución de la capacidad del riñón para excretar ácido que a un defecto en el mecanismo de formación de amoníaco<sup>(99)</sup>.

La administración de tiroxina produce una gran activación (de hasta 200 a 300 %) de la glutaminasa renal<sup>(98)</sup>.

En los animales hipofisoprivos la glutaminasa sería normal para algunos<sup>(98,99)</sup> y estaría disminuida según otros<sup>(45,4)</sup>.

c) *Arginasa* - La arginasa es una enzima que hidroliza la arginina transformándola en ornitina y urea. La administración de andrógenos (testosterona, metiltestosterona) produce un gran aumento de la concentración de arginasa en el riñón (Kochakian)<sup>(48)</sup>.

La hipofisectomía<sup>(52)</sup> y la adrenalectomía<sup>(54)</sup> producen disminución de la arginasa renal. El estradiol y la cortisona provocan aumentos moderados.

d) *Aminoácido oxidasa* - La castración en el ratón macho produce una disminución del contenido de D-aminooxidasa en el tejido renal, que se corrige dando testosterona<sup>(11)</sup>.

La suprarrenal y la hipófisis pueden también modificar la actividad de aminoácido oxidasa del riñón<sup>(43)</sup>.

e) *Prolina oxidasa* - La suprarrenalectomía produce una disminución de la capacidad del riñón para oxidar la prolina<sup>(86)</sup> y es restaurada por la administración de cortisona y no por desoxicorticosterona<sup>(86)</sup>.

## CONCLUSIONES

En esta revista, necesariamente breve y superficial, hemos tratado de mostrar que el riñón está, como muchos otros órganos, sujeto a la influencia de las glándulas endocrinas. A pesar de los numerosos trabajos dedicados a este tema, aun no puede llegarse a conclusiones definitivas respecto de si la influencia de estas glándulas se ejerce directamente sobre el riñón o si los cambios que es dable observar en su morfología, en sus funciones específicas, en sus modalidades excretoras o en su actividad enzimática son consecuencia directa de las deficiencias o excesos hormonales o son secundarios a cambios metabólicos más generales.

Parece bastante probado que la acción del principio antidiurético de la neurohipófisis y de las hormonas del tipo de mineralocorticoides tienen una acción renal directa. La primera aumentando la capacidad máxima de reabsorción de agua del tubo distal y la segunda aumentando la capacidad máxima de reabsorción de Na del mismo sector. Es probable que también las hormonas tengan una acción directa sobre ciertas enzimas renales.

Las influencias de las glándulas endocrinas sobre el trofismo renal y sus funciones específicas son, a mi juicio, influencias indirectas, consecuencias de las profundas influencias de dichas glándulas sobre el metabolismo. La llamada función renotrófica de la hipófisis, la tiroides y la hormona masculina no puede, según mi manera de ver, equipararse, por ejemplo, a la función adrenocorticotrófica de la hipófisis. Mientras esta última es una acción específica y directa vinculada a una hormona particular, la acción renotrófica de la hipófisis, tiroides o testículo se ejercería a través de las modificaciones del metabolismo proteico inducidas por exceso o defecto de dichas glándulas. Un argumento poderoso en favor de esta hipótesis es de que la administración de dietas ricas en proteínas tienen un efecto renotrófico tan acentuado casi como la administración de hormonas hipofisarias o tiroideas y a la inversa la administración de dietas pobres en

proteínas producen una hipotrofia e hipofunción renal similar a la que sucede a la hipofisectomía o tiroidectomía. Estas y otras razones me han llevado a la hipótesis de que la masa renal y sus funciones están reguladas por una sustancia hipotética, la renotrofina, cuya concentración sanguínea dependería de la intensidad del metabolismo proteico. La renotrofina (o renotrofinas) podría ser un producto del metabolismo intermedio de las proteínas.

## SUMMARY

*Different aspects of the relations between endocrine glands and the kidney are revised, among them the renotrophic action of these glands, their influence upon global kidney function, upon water and electrolyte excretion and upon kidney metabolism and enzymes.*

*In spite of the numerous papers written on that subject it has not yet been possible to conclude whether the endocrine glands exercise a direct influence on the kidney or whether the changes that can be detected in its morphology, excretion, and enzymatic activity are a direct consequence of hormonal excess or deficiencies, or secondary to more general metabolic changes.*

*It has been fairly proved that the antidiuretic principle of posterior pituitary and the mineral-corticoid hormones act directly upon the kidney. The former increases the maximal capacity of renal tubules to reabsorb water and the latter increases the maximal ability of sodium reabsorption of the same. It is also probable that hormones act directly upon certain renal enzymes.*

*The influence of endocrine glands upon the trophism and specific functions of the kidney are indirect owing to the profound influences of the pituitary, the thyroid and the sex male hormones in exerted through modifications in protein metabolism due to the either and excess or a deficiency of those hormones. The administration of protein rich diets has a great a renotrophic action as that of pituitary and thyroid hormones and the administration of protein poor diets produces hypotrophy and hypofunction of the kidney similar to those that follow hypophysectomy or thyroidectomy. These and other reasons have led the authors to the hypothesis that the renal mass and functions are controlled by a hypophetic substance -renotrophin- the blood level of which depends on the intensity of protein metabolism. The renotrophin (or renotrophins) might be a product of the intermediate metabolism of proteins.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander, J. D.; Pellegrino, E. D.; Farber, S. J.; Earle, D. P.: *Endocrinology*, 1951, 49, 136.
2. Asling, C. W.; Reinhardt, W. O.; Li, C. H.: *Endocrinology*, 1951, 48, 534.
3. Astabaradi, T. H.; Essex, H. E.: *Amer. J. Physiol.*, 1953, 173, 526.
4. Bartlett, P. D.; Gaebler, O. H.: *J. biol. Chem.*, 1949, 181, 523.
5. Bekhum, D. W. van; Kassenar, A. A. H.: *Acta endocrinol.*, 1951, 8, 155.
6. Blackman, S. S. Jr.; Thomas, C. B.; Howard, J. E.: *Amer. Heart J.*, 1944, 28, 825.
7. Braun-Menéndez, E.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1946, 22, 279.
8. Braun-Menéndez, E.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1950, 26, 65.
9. Braun-Menéndez, E.; Houssay, H. E. J.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1949, 25, 55.
10. Braun-Menéndez, E.; Prado, J. L.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1950, 26, 188.
11. Clark, L. C.; Kochakian, C. D.; Fox, R. P.: *Science*, 1943, 98, 89.
12. Colonge, R.: *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1944, 138, 494.
13. Cottet, J.; Krumm-Heller, C.; de Fombelle, F.: *J. d'Urol.*, 1951, 57, 276.
14. Crabtree, C. E.: *Endocrinology*, 1941, 29, 197.
15. Dean, A. L.; Abels, J. C.; Taylor, H. C.: *J. d'urol.*, 1945, 53, 647.
16. Dragoni, G.: *Boll. Soc. ital. Biol., sper.*, 1952, 28, 1499.
17. Dragoni, G.: *Boll. Soc. ital. Biol., sper.*, 1953, 29, 303-303.
18. Earle, D. R. (Jr.); de Bodo, R. C.; Schwartz, I. L.; Farber, S. H.; Kurtz, M.; Greenberg, J.: *Proc. Soc. exper. Biol.*, N. Y. 1951, 76, 608.
19. Eiler, J. J.; Althausen, T. L.; Stockholm, M.: *Amer. J. Physiol.*, 1944, 140, 699.
20. Foglia, V. G.; Houssay, H. E.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1942, 18, 376.
21. Folley, S. J.; Greenbaum, A. L.: *Biochem. J.*, 1946, 40, 46.
22. Fontaine, T.: *Arch. Sci. Physiol.*, 1947, 1, 357; *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1947, 141, 569.
23. Fontaine, T.: *Arch. Sci. Physiol.*, 1948, 1, 357.
24. Fontaine, T.; Veil, C.: *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1945, 140, 187.
25. Fontaine, T.; Veil, C.: *Arch. Sci. Physiol.*, 1947, 1, 49.
26. Gaarenstrom, J. H.: *Acta brev. neerl. Physiol. Pharmacol. Microbiol.*, 1942, 12, 107.
27. Gaunt, R.; Birnie, J. H.; Eversole, W. J.: *Physiol. Rev.*, 1948, 29, 281.
28. González, R.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1938, 14, 173.
29. Gross, F.; Meier, R.: *Experientia*, 1951, 7, 74.
30. Hall, C. E.; Hall, O.: *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., 1952, 79, 536, 538.
31. Hall, V. E.; Mc Gregor, W. W.; Anat. Rec., 1937, 69, 319.
32. Halpern, B. N.; Cournot, L.: *Arch. Sci. Physiol.*, 1953, 7, 111.
33. Halpern, B. N.; Cournot, L.: *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1952, 146, 64.
34. Halpern, B. N.; Cournot, L.; Camn, J.: *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1951, 145, 1080.
35. Handley, C. A.; Moyer, J. h.; Kennedy, O.; Costa, P.: *J. Pharmacol.*, 1951, 101, 283.
36. Hare, K.; Phillips, D. M.; Bradshaw, J.; Chambers, G.; Hare, R.: *Amer. J. Physiol.*, 1944, 141, 187.
37. Hay, E. C.: *Amer. J. med. Sci.*, 1946, 212, 535.
38. Hay, E. C.: *J. Pharmacol.*, 1946, 88, 208.
39. Hay, E.; Seguin, P.; Larrivière, M.; Jensen, H.: *Fed. Proc.*, 1946, 5, 137.
40. Heinbecker, P.; Rolf, D.; White, H. L.: *Amer. J. Physiol.*, 1943, 139, 533.
41. Herlant, M.: *Ann. Endocrinol.*, 1949, 10, 313.
42. Humm, J. H.; Kochakian, C. D.; Bartlett, Mary N.: *Amer. J. Physiol.*, 1948, 155, 251.
43. Jensen, H.; Gray, J. L.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1951, 54, 619.
44. Jiménez-Díaz, C.: *Lancet*, 1936, 2, 1135.
45. Jiménez-Díaz, C.; Villasante, J. G.; Picatoste, R.: *Rev. clin. esp.*, 1050, 39, 161.
46. Kopp, C.; Young, N. F.; Taylor, H.: *J. clin. Invest.*, 1945, 24, 189.
47. Kochakian, C. D.: *Amer. J. Physiol.*, 1944, 142, 315.
48. Kochakian, C. D.: *Recent. Progr. Hormone Res.*, 1947, 1, 177.
49. Kochakian, C. D.: *Amer. J. Physiol.*, 1949, 158, 51.
50. Kochakian, C. D.; Barlett, M. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1948, 155, 251.
51. Kochakian, C. D.; Barlett, M. N.; Gongora, J.: *Amer. J. Physiol.*, 1948, 153, 210.
52. Kochakian, C. D.; Roberston, E.: *Arch. Biochem.*, 1950, 29, 114.
53. Kochakian, C. D.; Stettner, C. E.: *Amer. J. Physiol.*, 1948, 155, 255.
54. Kochakian, C. D., Vail, V. N.: *J. biol. Chem.*, 1947, 169, 1.
55. Korenchevsky, V.; Dennison, M.; Kohn-Speyer, A.: *Biochem. J.*, 1933, 27, 557.
56. Korenchevsky, V.; Ross, M. A.: *Brit. med. J.*, 1940, 1, 645.
57. Kutschler, W.; Wust, H.: *Z. Physiol. Chem.*, 1942, 273, 235.
58. Lattimer, J. K.: *J. Urol.*, 1942, 48, 778.
59. Ludden, J. B.; Krieger, E.; Wright, I. S.: *Endocrinology*, 1941, 28, 619.
60. Mac Kay, E. M.: *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., 1940, 45, 216.
61. Mac Kay, E. M.; Mac Kay, L. L.: *J. Nutrit.*, 1931, 4, 33.
62. Mac Kay, L. L.; Mac Kay, E.: *Amer. J. Physiol.*, 1927, 83, 196.
63. Mac Kay, E. M.; Smith, F. M.; Closs, K.: *J. Nutrit.*, 1933, 6, 151.
64. Mc. Queen-Williams, M.; Thompson, K. W.: *Yale J. Biol. Med.*, 1940, 12, 531.
65. Handel, L.; Jacob, M.; Mandel, P.: *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1951, 145, 1231.
66. Maxwell, M.; Reed, E. S.: *J. Pharmacol.*, 1951, 103, 190.

67. Pfeiffer, C. A.; Emmel, V. M.; Garner, W. V.: *Yale J. Biol. Med.*, 1940, 12, 493.
68. Pickford, M.; Ritchie, A. E.: *J. Physiol.*, 1945, 104, 105.
69. Reiss, M.: *Nature*, 1944, 154, 737.
70. Richardson, J. A.; Houck, C. R.: *Amer. J. Physiol.*, 1951, 165, 93.
71. Schaffenburg, C. A.; Masson, G. M. C.; Corcoran, A. C.: *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, 1954, 87, 469.
72. Selkurt, E. E.; Talbot, J.; Houck, C. R.: *Amer. J. Physiol.*, 1943, 140, 260.
73. Selye, H.: *J. Urol.*, 1939, 42, 637.
74. Selye, H.: *J. Pharm. and Exper. Therap.*, 1049, 68, 454.
75. Selye, H.: *J. Urol.*, 1941, 46, 110.
76. Selye, H.: *Canad. med. Ass. J.*, 1944, 50, 426.
77. Selye, H.; Martínez, H.; Thompson, D. L.; Collip, J. B.: *Arch. Path.*, 1934, 18, 878.
78. Selye, H.; Stone, H.: *J. d'Urol.*, 1946, 56, 399.
79. Selye, H.; Stone, H.; Nielsen, K.; Leblond, C. P.: *Canad. med. Ass. J.*, 1945, 52, 571.
80. Simpson, M. E.; Li, Ch. H.; Evans, H. M.: *Endocrinology*, 1946, 39, 78.
81. Smith, H. W.: Oxford University Press, New York, 1951.
82. Smith, P. E.: *Amer. J. Anat.*, 1930, 45, 205.
83. Soularic, A.: *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1948, 142, 778.
84. Soularic, A.; Desclaux, P.; Teyseyre, T.: *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1949, 143, 1595.
85. Swann, H. G.: *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1939, 40, 520.
86. Umbreit, W. W.; Tonhazy, N. E.: *J. biol. Chem.*, 1951, 191, 249.
87. Vail, V. N.; Kochakian, C. D.: *Amer. J. Physiol.*, 1947, 150, 580.
88. Van Dyke, H. B.: *Macy Found. Conf.*, 1950, 2, 48.
89. Welsh, C. A.; Rosenthal, A.; Duncan, M. T.; Taylor, H. C.: *Amer. J. Physiol.*, 1942, 137, 338.
90. White, H. L.; Heinbecker, P.: *Amer. J. Physiol.*, 1938, 123, 566.
91. White, H. L.; Heinbecker, P.: *Amer. J. Physiol.*, 1940, 130, 464.
92. White, H. L.; Heinbecker, P.; Rolf, D.: *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, 1941, 46, 44.
93. White, H. L.; Heinbecker, P.; Rolf, D.: *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, 1941, 46, 44.
94. White, H. L.; Heinbecker, P.; Rolf, D.: *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, 1942, 136, 584.
95. White, H. L.; Heinbecker, P.; Rolf, D.: *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, 1947, 149, 404.
96. White, H. L.; Heinbecker, P.; Rolf, D.: *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, 1949, 156, 67.
97. White, H. L.; Heinbecker, P.; Rolf, D.: *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, 1949, 157, 47.
98. White, H. L.; Rolf, D.: *Amer. J. Physiol.*, 1952, 169, 174.
99. White, H. L.; Rolf, D.: *Amer. J. Physiol.*, 1953, 174, 27.
100. Wintermitz, M. C.; Waters, L. L.: *Yale J. Biol. Med.*, 1940, 12, 705.
101. Zeckwer, I. T.: *Amer. J. Physiol.*, 1946, 145, 681.