

La Serie Universitaria de la Fundación Juan March presenta resúmenes, realizados por el propio autor, de algunos estudios e investigaciones llevados a cabo por los becarios de la Fundación y aprobados por los Asesores Secretarios de los distintos Departamentos.

El texto íntegro de las Memorias correspondientes se encuentra en la Biblioteca de la Fundación (Castelló, 77. Madrid-6).

La lista completa de los trabajos aprobados se presenta, en forma de fichas, en los Cuadernos Bibliográficos que publica la Fundación Juan March.

Los trabajos publicados en Serie Universitaria abarcan las siguientes especialidades:
Arquitectura y Urbanismo; Artes Plásticas;
Biología; Ciencias Agrarias; Ciencias Sociales;
Comunicación Social; Derecho; Economía; Filosofía;
Física; Geología; Historia; Ingeniería;
Literatura y Filología; Matemáticas; Medicina,
Farmacía y Veterinaria; Música; Química; Teología.
A ellas corresponden los colores de la cubierta.

Edición no venal de 300 ejemplares
que se reparte gratuitamente a investigadores,
Bibliotecas y Centros especializados de toda España.

Fundación Juan March



FJM-Uni 105-L1o
Gluconeogénesis "in vivo" en rat
Llobera i Sande, Miguel.
1031553



Biblioteca FJM

Fundación Juan March (Madrid)

SERIE UNIVERSITARIA



Fundación Juan March

Miquel Llobera i Sande

Gluconeogénesis «in vivo» en ratas
sometidas a distintos
estados tiroideos

FJM
Uni-
105
L1o
105

Gluconeogénesis «in vivo» en ratas sometidas a distintos estados tiroideos/Miquel Llobera i Sande

105

Fundación Juan March

Serie Universitaria

105

Miquel Llobera i Sande



Gluconeogénesis «in vivo» en ratas sometidas a distintos estados tiroideos

(Respuesta a períodos cortos de ayuno)



Fundación Juan March
Castelló, 77. Teléf. 225 44 55
Madrid - 6

Fundación Juan March (Madrid)

*Este trabajo fue realizado con una Beca de la
Convocatoria de España, 1977.
Departamento de BIOLOGIA.
Centro de trabajo: Cátedra de Fisiología General, Facultad de Biología.
Universidad de Barcelona.*

Depósito Legal : M-32619 - 1979
I.S.B.N. 84 - 7075 - 144 - 1.
Ibérica, Tarragona, 34 - Madrid - 7.
Impresión: Gráficas Ibérica, Tarragona, 34 - Madrid - 7.

I N D I C E

	<u>Página</u>
1. INTRODUCCION	1
2. MATERIALES Y METODOS	1
2.1. Animales	1
2.2. Espacio de glucosa	2
2.3. Velocidad de gluconeogénesis	4
3. RESULTADOS	7
3.1. Peso y tamaño corporales y peso del hígado	7
3.2. Velocidad de metabolización de la glucosa y espacio de glucosa	8
3.3. Gluconeogénesis en animales alimentados.	10
3.4. Gluconeogénesis en respuesta a cortos períodos de ayuno	10
3.4.1. Controles intactos	10
3.4.2. Ratas tiroidectomizadas sin tratar con tiroxina	13
3.4.3. Ratas tiroidectomizadas tratadas con 0,1 /ug de tiroxina	14
3.4.4. Ratas tiroidectomizadas tratadas con 1,8 /ug de tiroxina	14
3.4.5. Ratas tiroidectomizadas tratadas con 25 /ug de tiroxina	19
4. DISCUSION	20
5. BIBLIOGRAFIA	27

**La Fundación Juan March no se solidariza
necesariamente con las opiniones de los
autores cuyas obras publica.**

1.- INTRODUCCION

Existe en la literatura una amplia controversia respecto a los efectos que ejercen cambios en la función tiroidea sobre la actividad de los enzimas gluconeogénéticos (1-13).

Por otra parte, la velocidad de gluconeogénesis hepática en ratas hipo e hipertiroideas, se ha estudiado in vitro pero no in vivo (14-16).

Completando trabajos anteriores sobre el efecto del ayuno en la concentración de metabolitos reguladores en animales hipo e hipertiroideos (17-18), hemos estudiado in vivo en estas situaciones experimentales, la velocidad de gluconeogénesis hepática: la aparición en sangre de glucosa-C¹⁴ tras la administración de piruvato-3-C¹⁴ a animales hipo / hipertiroideos sometidos a 0, 3, 6 ó 24 horas de ayuno. Además hemos estudiado la desaparición de glucosa-U-C¹⁴ en animales similares a los anteriores, para determinar el espacio de glucosa y la vida media de la glucosa en animales alimentados sometidos a distintos estados tiroideos.

2.- MATERIALES Y METODOS

2.1.- Animales

Ratas macho de raza Wistar, sometidas a una dieta de tipo Remington (19), de bajo contenido en yodo, se tiroidectomizaron quirúrgicamente al pesar 40-50 g (20), y fueron inyectadas diaria-

mente por vía intraperitoneal, con 0, 0.1, 1.8 ó 25 μ g de L-tiroxina por 100 g de peso corporal, durante 40 días. Animales de la misma edad y sexo, falsamente tiroidectomizados se trataron con la misma dieta pero suplementada con 1.7 μ g de IO_3K por gramo y fueron inyectados diariamente durante 40 días, con ClNa 0.9%.

Los animales se mantuvieron en condiciones de temperatura y humedad controladas, y bajo un ciclo de iluminación/oscuridad de 12 horas, empezando a las 11.00. Todos los experimentos se realizaron a las 11.00. Los períodos de ayuno se indujeron retirando el alimento en el momento adecuado. Los animales recibieron agua destilada ad libitum.

2.2.- Espacio de glucosa

El espacio de glucosa se calculó por el método de Baker y col. (21) basado en el cálculo de la concentración de glucosa- C^{14} en sangre tras la administración de este trazador por vía intravenosa.

Las ratas fueron anestesiadas con eter- CO_2/O_2 (5/95) y se canuló la vena femoral y la arteria carótida. Seguidamente se les inyectó por la femoral, 0.4 ml/200 g de peso corporal de una solución de glucosa- U-C^{14} (12.5 μ Ci/ml, 3 mCi/mmol) (The Radiochemical Center, Amersham, England).

A los 1, 2, 4, 6, 8, 10, 20 y 30 minutos de la administración del trazador, se tomaron sendas muestras de sangre (de aproximadamente 0.1 ml) a través de la cánula colocada en la arteria carótida.

De cada una de las muestras, se contó la radioactividad total utilizando una alícuota de 25 μ l que se decoloró con agua oxigenada.

Otra alícuota de 50 μ l se desproteinizó con $\text{Ba(OH)}_2\text{-ZnSO}_4$ (22) para obtener una dilución final 1:10. Porciones de 1 ml del sobrenadante libre de proteínas, se pasaron a través de microcolumnas de Dowex 1x2-400 / Dualita A-4 (OH) / Dowex 1x2-400 (23) para separar la glucosa de otros metabolitos polares y poder determinar la cantidad de glucosa radioactiva presente. Las columnas fueron lavadas con 3 ml de agua destilada y desionizada y los e-luidos fueron contados para C^{14} . Otra alícuota del sobrenadante desproteinizado se utilizó para determinar la concentración de glucosa química siguiendo el método de la glucosa-oxidasa (24).

Las recuperaciones de glucosa- C^{14} , alanina- U-C^{14} , lactato- C^{14} y piruvato- C^{14} añadidas a muestras de sangre fueron: 99.2 a 102.0%, 0.15%, 0.09% y 0.25% respectivamente lo cual da plena validez al método de separación utilizado.

De esta forma, se pudo seguir la dilución que experimentó la glucosa- U-C^{14} inyectada, en función del tiempo.

El espacio de glucosa (ml/100g de peso corporal) se calculó en función de la relación:

DPM inyectadas

DPM glucosa-C¹⁴/ml plasma a tiempo=0

calculándose el denominador por extrapolación de las curvas correspondientes (ver figura 1), y se expresó como porcentaje del peso corporal del animal.

Por otra parte, la velocidad de desaparición de la glucosa-C¹⁴ del plasma, es un buen índice de la velocidad de utilización de la glucosa total por el animal in vivo. Para cuantificar esta velocidad de desaparición, calculamos el tiempo necesario para que la concentración de glucosa-C¹⁴ en plasma a tiempo cero, disminuyera a la mitad, esto es, la vida media de esta glucosa.

2.3.- Velocidad de gluconeogenesis

Ratas correspondientes a nuestros grupos experimentales, fueron inyectadas i.p. con 0.5 ml/200 g de peso corporal de una solución conteniendo 1 mmol de piruvato-Na frío + 10 μ Ci de piruvato-3-C¹⁴ / ml (The Radiochemical Center, Amersham, England). Se escogió la dosis sustrato, para minimizar posibles artefactos debidos a diferencias en el tamaño de los animales y en la diferente dilución del trazador por metabolitos endógenos.

FIGURA 1. Glucosa-C¹⁴ en sangre tras la administración a tiempo 0 de 10⁷ DPM de glucosa-U-C¹⁴.

La significatividad versus controles se señala:

* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$.

Los distintos grupos de animales:

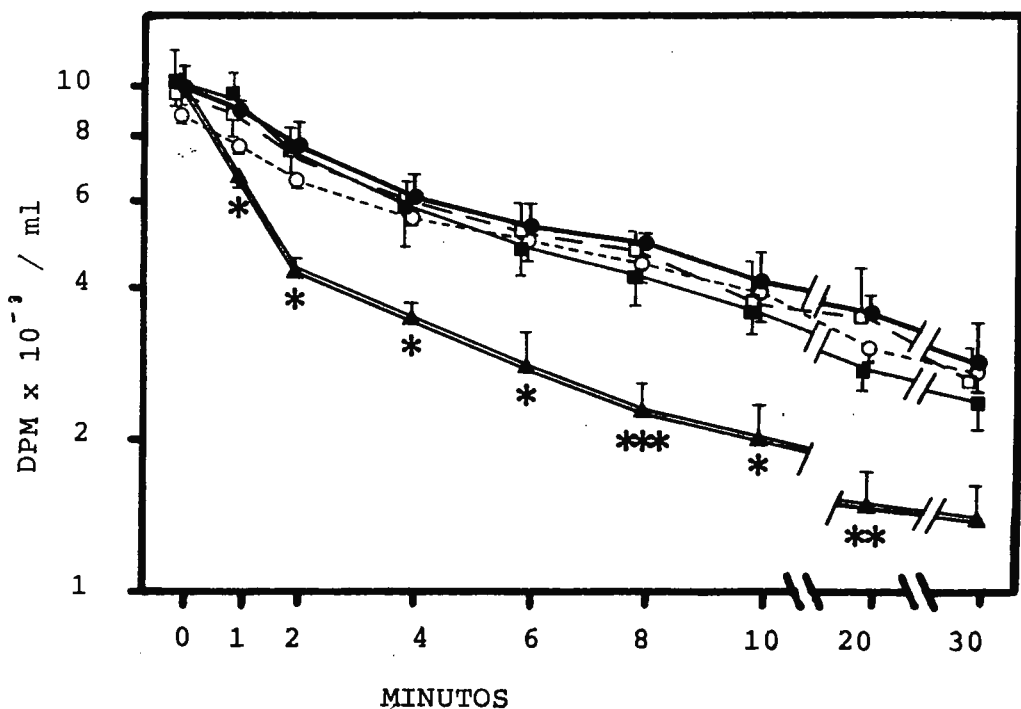
controles intactos

tiroidect.+ 0 μ g de T₄

tiroidect.+ 0.1 μ g de T₄

tiroidect.+ 1.8 μ g de T₄

tiroidect.+ 25 μ g de T₄



A los 5 y 15 minutos tras la administración del piruvato, se tomaron muestras de sangre por la cola, sobre placas de porcelana con heparina seca. A los 30 min., los animales se sacrificaron por decapitación con guillotina, recogiendo sangre del cuello en un vaso heparinizado, y muestras de hígado que se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido, para la posterior purificación (25) digestión y valoración (24) del glucógeno. Alícuotas de los hidrolizados ácidos se contaron para C^{14} .

De cada una de las muestras de sangre, se determinó la radioactividad total así como la concentración de glucosa química y radioactiva (ver apartado 2.2, pág.2)

La cantidad total de glucosa sintetizada a partir del piruvato-3- C^{14} administrado, se calculó multiplicando la concentración en plasma de glucosa- C^{14} por el volumen en que se distribuye esta glucosa en el animal, esto es, el espacio de glucosa:

$$\text{DPM en todo el animal} = \text{espacio de glucosa} \\ \times \text{conc. glucosa-}C^{14} \text{ en plasma.}$$

Debido a las grandes diferencias en el tamaño corporal de nuestros animales experimentales en función de su estado tiroideo, la can-

tividad de piruvato-3-C¹⁴ administrada (función del peso corporal) varió mucho de unos animales a otros. Para hacer comparables estos parámetros referentes a cantidades totales (no a concentraciones), los expresamos referidos al peso corporal.

Para conocer la cantidad de glucógeno sintetizado a partir del piruvato-3-C¹⁴ administrado, se multiplicó la cantidad de radioactividad debida al glucógeno encontrada por gramo de hígado, por el peso total de este órgano, refiriéndose también este parámetro al peso corporal del animal.

La actividad específica de la glucosa en sangre y del glucógeno hepático se expresó como DPM / mg.

3.- RESULTADOS

3.1.- Peso y tamaño corporales y peso del hígado.

Estos parámetros se presentan significativamente disminuidos en las ratas tiroidectomizadas tratadas con 0 ó 0.1 μ g de tiroxina respecto a los de controles intactos (tabla 1).

No existen diferencias importantes entre los animales tiroidectomizados tratados con 1.8 μ g de tiroxina y los controles, mientras que las ratas tiroidectomizadas tratadas con 25 μ g de tiroxina presentan una reducción significativa en el peso corporal sin cambios aprecia-

bles en cuanto a tamaño corporal y peso del hígado.

3.2.- Velocidad de metabolización de la glucosa y espacio de glucosa

No existen diferencias significativas en cuanto a la velocidad de desaparición de la glucosa radioactiva del plasma, entre las ratas tiroidectomizadas y tratadas con 0, 0.1 ó 25 μ g de tiroxina y los controles intactos (Figura 1), mientras que esta velocidad está significativamente aumentada en las ratas tiroidectomizadas tratadas con 25 μ g de tiroxina.

Los análisis por regresión lineal de estos resultados muestran que la vida media de la glucosa administrada es muy similar en las ratas tiroidectomizadas y tratadas con 0 μ g (9.17 ± 0.57 min), 0.1 μ g (9.21 ± 0.70 min) ó 1.8 μ g (7.55 ± 0.66 min) de tiroxina y los controles (8.41 ± 0.95), mientras que esta vida media está significativamente disminuida en los animales tiroidectomizados tratados con 25 μ g de tiroxina (4.41 ± 0.30 min, $p < 0.001$ versus controles intactos).

Junto a ésto, no existen diferencias significativas entre ninguno de los grupos estudiados respecto al espacio de glucosa. Por ello, para los cálculos posteriores se tomó como valor común, la media de todos los obtenidos =

TABLA 1. Peso (g) y tamaño corporal (cm) y peso del hígado (g).

	peso corporal	tamaño corporal	peso del hígado
Control	192.9±4.1 (70)	19.6±0.3 (10)	10.64±0.35 (17)
T+0	103.2±6.7 (80)	14.9±0.4 (10)	4.64±0.68 (10)
p	<0.001	<0.001	<0.001
T+0.1	163.5±7.8 (60)	18.1±0.3 (10)	6.50±0.65 (10)
p	<0.01	<0.01	<0.001
T+1.8	201.6±7.8 (60)	19.5±0.3 (10)	10.31±0.41 (12)
p	N.S.	N.S.	N.S.
T+25	171.7±4.7 (90)	19.2±0.2 (10)	11.94±0.77 (15)
p	0.01	N.S.	N.S.

Medias ± errores estándares. Entre paréntesis el número de animales.

Los valores de "p" corresponden a las diferencias entre cada grupo y los controles.

47.5±1.9 ml/100 g de peso corporal.

3.3.- Gluconeogénesis en animales alimentados

La cantidad de glucosa-C¹⁴ en sangre de ratas tiroidectomizadas sin tratar con tiroxina es, a los 30 min. de la inyección del piruvato-3-C¹⁴, significativamente mayor que la de los controles (Tabla 2). No se presentan otras diferencias importantes entre las ratas tiroidectomizadas y los controles intactos respecto tanto a la cantidad de glucosa-C¹⁴ en sangre (tabla 2) como a la cantidad de radioactividad no debida a glucosa (Tabla 3) en sangre, a los 5, 15 y 30 min. tras la inyección del piruvato-3-C¹⁴.

3.4.- Gluconeogénesis en respuesta a cortos períodos de ayuno

3.4.1. Controles intactos. Se presenta un aumento significativo de la cantidad de glucosa-C¹⁴ (tanto en valores absolutos, tabla 4, como en actividad específica, tabla 5) a los 5 minutos de la inyección del piruvato-3-C¹⁴ en los controles intactos ayunados 3 horas. Estos parámetros también están significativamente aumentados a los 30 minutos de la administración del piruvato radioactivo en estos animales cuando son sometidos a un ayuno de 6 horas, así como a los 5, 15 y 30 minutos cuando ayunados 24 h.

TABLA 2. Glucosa-C¹⁴ en sangre formada a partir del piruvato-3-C¹⁴ administrado, en animales alimentados. (DPM x 10⁻³ / 100 g peso corporal).

	5	15	30	minutos
Control	43±12	145±12	211±20	
T+0	165±86	232±75	531±78	
p	N.S.	N.S.	<0.01	
T+0.1	46±14	124±38	270±56	
p	N.S.	N.S.	N.S.	
T+1.8	26±4	102±12	183±26	
p	N.S.	N.S.	N.S.	
T+25	58±27	165±68	162±20	
p	N.S.	N.S.	N.S.	

Medias ± errores estándares de 5 animales por grupo.

Los valores de "p" corresponden a las diferencias entre cada grupo y los controles.

TABLA 3. Radioactividad (no-glucosa) en sangre tras la administración del piruvato-3-C¹⁴ en animales alimentados.
(DPM x 10⁻³ / ml).

	5	15	30	minutos
Control	686±116	971±129	1041±178	
T+0	906±312	868±313	1244±170	
p	N.S.	N.S.	N.S.	
T+0.1	713±89	985±214	1008±143	
p	N.S.	N.S.	N.S.	
T+1.8	596±136	792±90	993±112	
p	N.S.	N.S.	N.S.	
T+25	412±191	598±142	735±130	
p	N.S.	N.S.	N.S.	

Medias ± errores estándares de 5 animales por grupo.

N.S. = no existe diferencia significativa versus controles.

La cantidad de radioactividad en glucógeno hepático se presenta significativamente aumentada 30 minutos tras la administración del trazador en las ratas controles ayunadas durante 24 horas (Tabla 6) respecto a los valores de animales alimentados. Sin embargo, 3 y 6 horas de ayuno no son suficientes para aumentar significativamente este parámetro.

3.4.2. Ratas tiroidectomizadas sin tratar con tiroxina. En estos animales, se presenta un aumento significativo de la cantidad de glucosa radioactiva en sangre (Tablas 4 y 5) a los 15 y 30 minutos de la administración del piruvato-3-C¹⁴, cuando son sometidos a un ayuno de 24 horas. En efecto, tanto 3 como 6 horas de ayuno no son suficientes (a diferencia de lo que ocurre en animales controles) para elevar este parámetro significativamente. Igualmente, la actividad específica de esta glucosa aumenta tras un ayuno de 24 horas pero no de 3 ó 6 horas.

El ayuno no afecta significativamente la cantidad de radioactividad en glucógeno hepático en estos animales (Tabla 6). En cuanto a la actividad específica de este glucógeno, se presenta únicamente un aumento significativo a las 24 horas de ayuno en estos animales tiroidectomizados sin tratar con tiroxina, siendo además este aumento mucho menor que el que se

presenta en animales controles a las 24 horas de ayuno.

3.4.3. Ratas tiroidectomizadas tratadas con 0.1 μ g de tiroxina. 24 horas de ayuno aumentan significativamente la aparición de glucosa-C¹⁴ en sangre a los 30 minutos de la inyección del trazador, así como la actividad específica de esta glucosa en sangre, a los 5, 15 y 30 minutos de la administración del piruvato-3-C¹⁴. También se presenta un aumento significativo de la actividad específica de la glucosa, a los 5 minutos en animales sometidos a un ayuno de 6 horas, aunque en estos animales, 3 horas de ayuno no son suficientes para que estos parámetros aumenten significativamente, como ocurre en los controles (Tablas 4 y 5).

El único efecto del ayuno sobre el glucógeno-C¹⁴ hepático en las ratas tiroidectomizadas y tratadas con 0.1 μ g de tiroxina, es un aumento significativo de su actividad específica tras un ayuno de 24 horas.

3.4.4. Ratas tiroidectomizadas tratadas con 1.8 μ g de tiroxina. Al igual de lo que se presenta en los controles intactos, 3 horas de ayuno son suficientes para que la cantidad de glucosa-C¹⁴ en sangre y la actividad específica de la glucosa, aumenten significativamente respecto a los valores de los animales alimenta-

Tablas 4,5 y 6

Medias $\pm$ errores estándares de 5 animales por grupo.

Los asteriscos (*) señalan la significatividad entre cada grupo ayunado y su correspondiente valor alimentado.

Las cruces (+) señalan la significatividad entre cada grupo y su correspondiente control sometido al mismo período de ayuno.

* ,+ = $p < 0.05$

** ,++ = $p < 0.01$

***,+++ = $p < 0.001$

TABLA 4. Glucosa-C¹⁴ en sangre formada a partir del piruvato-3-C¹⁴ administrado.
(DPM x 10⁻³ / 100 g peso corporal)

		5	15	30	minutos
C	0	43 ±10	145 ±14	212 ±20	
	3	115 ±28 *	180 ±31	244 ±52	
	6	76 ±12	185 ±31	407 ±56 *	
	24	146 ±23 **	412 ±65 **	628 ±126 *	
T+0	0	166 ±85	232 ±64	531 ±78 ++	
	3	212 ±23	213 ±49 +	342 ±81	
	6	116 ±31	184 ±65	436 ±100	
	24	232 ±56	636 ±107 *	1365 ±280 *	
T+0.1	0	46 ±14	124 ±38	270 ±56	
	3	38 ±11	129 ±28	277 ±18	
	6	81 ±25	195 ±43	444 ±97	
	24	89 ±14	246 ±38	726 ±97 **	
T+1.8	0	25 ±4	105 ±12	177 ±29	
	3	78 ±14 **	200 ±18 **	312 ±82	
	6	76 ±18 *	168 ±33	330 ±57 *	
	24	194 ±22 ***	493 ±91 **	796 ±141 **	
T+25	0	58 ±27	165 ±68	162 ±20	
	3	206 ±56 *	392 ±71 *+	343 ±46 **	
	6	115 ±38	264 ±83	321 ±65 *	
	24	285 ±65 *	623 ±174 *	624 ±144 *	

TABLA 5. Actividad específica de glucosa-C¹⁴
 en sangre formada a partir del piruvato-3-C¹⁴
 administrado (DPM x 10⁻³ / mg).

		5	15	30
C	0	838±178	2326±537	3070±325
	3	2100±230 **	3241±623	3824±597
	6	2083±181 **	3754±694	5999±801 **
	24	3580±704 **	7411±839 ***	10586±1674 **
T+0	0	1701±685	3114±870	5291±398 ++
	3	2043±530	3274±897	5528±1714
	6	2991±815	3803±1108	7815±1809
	24	5453±965	13505±1646 ***	19573±2308 ***
T+0.1	0	941±284	2198±630	3789±701
	3	771±175	2435±441	4059±431
	6	2084±449 *	4141±950	6762±1498
	24	2221±254 **	6104±788 **	10796±1411 **
T+1.8	0	818±325	1723±196	2815±393
	3	1851±219 *	4282±954 *	5793±777 **
	6	1854±423	3496±649	5661±950 *
	24	5410±1336 *	9928±1144 ***	11730±2124 **
T+25	0	945±342	2756±951	2668±364
	3	3836±1011 **	7383±1319 **	6092±843 **
	6	3146±605 *	6514±1359	5661±906 *
	24	5460±951 **	10307±1680 **	9836±1221 ***

TABLA 6. Glucogeno-C¹⁴ (DPM x 10⁻³ / 100 g peso corporal) (A) y actividad específica (DPM x 10⁻³ / mg) (B) en hígado formado a partir del piruvato-3-C¹⁴ administrado.

		(A)	(B)	
		30	30	minutos
C	0	5768±1657	35±11	
	3	4573±512	53±10	
	6	11600±3298	160±43*	
	24	36039±5954**	10106±1424***	
T+0	0	4195±417	135±38	
	3	3204±1141	78±33	
	6	4681±1343	460±153	
	24	17922±6944	7293±2548*	
T+0.1	0	3309±1064	48±26	
	3	2995±1374	32±12	
	6	4761±796	243±102	
	24	14129±4850	4200±1363**	
T+1.8	0	3797±1272	22±7	
	3	5227±1307	226±170	
	6	6539±345	83±11	
	24	37004±7365**	9956±1462***	
T+25	0	5860±1880	255±134	
	3	7047±1452	2115±1043	
	6	13732±3071	538±108	
	24	5374±2803++	4393±1974*+	

dos (Tablas 4 y 5). Estos parámetros también se presentan significativamente aumentados a varios tiempos tras la administración del piruvato-3-C¹⁴ en estos animales ayunados 6 horas, como ocurría en los controles intactos.

La aparición de glucógeno-C¹⁴ en hígado y la actividad específica del glucógeno se presentan significativamente aumentados a los 30 minutos tras la administración del piruvato-3-C¹⁴ en los animales tiroidectomizados y tratados con 1.8 µg de tiroxina, sometidos a 24 horas de ayuno. Sin embargo, 3 y 6 horas de ayuno no son suficientes para afectar significativamente estos parámetros.

3.4.5. Ratas tiroidectomizadas tratadas con 25 µg de tiroxina. Como en los animales controles y en los tiroidectomizados y tratados con 1.8 µg de tiroxina, 3 horas de ayuno son suficientes para aumentar significativamente la aparición en sangre de glucosa radioactiva y la actividad específica de la glucosa. Es interesante, que el incremento de la glucosa-C¹⁴ en sangre a las 3 horas de ayuno en estos animales tiroidectomizados y tratados con 25 µg de tiroxina/100 g de peso corporal y día, presenta un máximo nivel a los 15 minutos de la administración del piruvato-3-C¹⁴, en lugar de ser a los 30 minutos como

en los animales control (Tabla 4). Tanto la cantidad de glucosa radioactiva como la actividad específica de la glucosa en sangre se presentan también significativamente incrementadas respecto a los valores de los animales alimentados, a varios períodos tras la administración del piruvato en animales sometidos a 6 y 24 horas de ayuno, como ocurre en los animales control.

Sin embargo, en contra de lo que ocurre en los controles, 24 horas de ayuno no consiguen incrementar significativamente (incluso se presenta una fuerte disminución respecto a las 6 horas de ayuno) la cantidad de radioactividad presente en el glucógeno hepático de las ratas tiroidectomizadas y tratadas con 25 μ g de tiroxina, y el aumento significativo detectado en la actividad específica del glucógeno hepático en estos animales a las 24 horas de ayuno es mucho menor que el encontrado en los controles intactos (Tabla 6).

4.- DISCUSION

En el presente estudio se ha utilizado la cuantificación de la conversión de piruvato-3-C¹⁴ administrado, a glucosa y glucógeno hepático, como índices de la velocidad de gluconeogénesis y síntesis de glucógeno in vivo. Este método se ha utilizado en estudios anteriores (23,26-28)

y puede seguirse en ratas tiroidectomizadas ya que el tamaño total del espacio en que se distribuye el piruvato (piruvato + lactato etc.) es similar en los diferentes estados tiroideos (29 y observaciones no publicadas). Además, pequeñas posibles diferencias en el tamaño de este espacio de piruvato se minimizaron al administrar el piruvato-3-C¹⁴ en cantidades proporcionales al peso corporal de cada animal experimental, y al diluir el sustrato radioactivo con sustrato no marcado (concentración sustrato). Por supuesto, la síntesis de glucógeno no puede determinarse con exactitud por este método ya que el glucógeno radioactivo en hígado se determinó únicamente a los 30 minutos de la administración del piruvato-3-C¹⁴. Sin embargo, los datos obtenidos aportan información concerniente a la aparición in vivo de glucógeno radioactivo en hígado, que puede utilizarse para determinar si alteraciones en la cantidad de glucosa-C¹⁴ en plasma son debidas a la aparición en los acerbos del glucógeno hepático.

Las ratas control presentan ya a los 5 min. de la administración del trazador, un aumento de la cantidad de glucosa radioactiva en plasma tras únicamente 3 horas de ayuno. Este aumento debe suponer un incremento de la actividad de gluconeogénesis in vivo, ya que el reciclaje de la glucosa recién sintetizada debe ser mínimo

a los 5 minutos tras la administración del piruvato-3-C¹⁴ (30, 31). Un aumento de la velocidad de gluconeogénesis tras un período de ayuno tan corto, ha sido también descrito en cortes de hígado de ratas normales (32) y puede ser consecuencia de una alteración de la concentración de diversos metabolitos reguladores, también descrita en estas condiciones (18, 32-34).

La velocidad de aparición de glucosa radioactiva en plasma se halla aumentada en las ratas tiroidectomizadas sin tratar con tiroxina (hipotiroideas, 29) en condiciones de alimentación ad libitum, respecto a los controles intactos en las mismas condiciones. Puesto que este aumento se presenta pronto tras la inyección del substrato-C¹⁴ (5 min.) y no existen diferencias entre estos dos grupos de animales cuando alimentados en cuanto a la velocidad de desaparición-utilización de la glucosa-U-C¹⁴ inyectada (apartado 3.2, página 8), probablemente la causa de este aumento de la aparición de glucosa-C¹⁴ tras la administración de piruvato-3-C¹⁴ no sea una utilización reducida de la glucosa-C¹⁴ sintetizada en los animales tiroidectomizados no tratados con tiroxina en estas condiciones de alimentación. Por el contrario, los datos sugieren que se presenta una aumentada síntesis de glucosa en estas condiciones. Esta con-

clusión no contradice el hecho de que la actividad de los enzimas gluconeogénéticos se encuentra disminuida en el hígado de las ratas tiroi-
dectomizadas (4,9,11,15) ya que la glucolisis también está disminuida en los animales tiroi-
dectomizados (35-39). Quizá la reducción de la glucolisis relativamente es mayor que la reducción de la gluconeogénesis en las ratas tiroi-
dectomizadas, lo cual conlleva un incremento en la producción neta de glucosa que mantiene la glucosa plasmática y el glucógeno hepático en unos niveles normales (17,18,40). Por otro lado, en las ratas tiroidectomizadas sin tratar con tiroxina, sometidas a distintos períodos de ayuno, aparecen signos de un desequilibrio metabólico: En primer lugar, ni 3 ni 6 horas de ayuno hacen aumentar la velocidad de gluconeogénesis. Además, el aumento en la aparición de glucosa radioactiva en plasma a los 15 y 30 minutos de la administración del piruvato-3-C¹⁴ a las 24 horas de ayuno en estos animales, parece ser debida a una disminución de la velocidad de utilización de la glucosa recién sintetizada más que a una síntesis verdaderamente aumentada. Esta idea concuerda con la reducción de la velocidad de formación de glucosa en ratas tiroi-
dectomizadas sometidas a un ayuno de 24-30 horas

descrita por otros autores (15) y con la rápida disminución de los niveles de glucógeno hepático y de la concentración de glucosa plasmática observada por nosotros en animales tiroidectomizados sometidos a un período de ayunas de 24 horas (18). Evidentemente, las ratas tiroidectomizadas sin tratar con tiroxina responden a un ayuno de 24 horas con una elevada movilización de sus reservas lipídicas (17,18), que les permite sobrevivir a dicho ayuno.

La diaria administración de 0.1 μ g de tiroxina por 100 g de peso corporal a animales tiroidectomizados normaliza parcialmente la velocidad de gluconeogénesis en condiciones de alimentación: prácticamente no existen diferencias entre estos animales y los controles intactos en cuanto a la velocidad de aparición de glucosa- C^{14} en plasma a 0 horas de ayuno. Sin embargo, la respuesta al ayuno se presenta retardada en los animales tiroidectomizados tratados con 0.1 μ g de tiroxina con respecto a los controles intactos, ya que son necesarias entre 6 y 24 horas de privación del alimento para que se produzca un incremento apreciable en la aparición de glucosa- C^{14} en plasma, siendo además mucho menor que en los controles el incremento de radioactividad en

glucógeno hepático tras un ayuno de 24 horas.

La inyección diaria de 1.8 μ g de tiroxina por 100 g de peso corporal a ratas tiroidectomizadas (lo que las coloca en un estado eutiroideo, 29) normaliza la velocidad de gluconeogénesis, lo cual demuestra que realmente es la ausencia de hormonas tiroideas y no la extracción del tiroides y/o posibles interferencias experimentales, la responsable de las alteraciones metabólicas observadas en los animales tiroidectomizados sin tratar con tiroxina.

La aparición de glucosa radioactiva en sangre tras la inyección de piruvato-3-C¹⁴ en condiciones de alimentación en las ratas tiroidectomizadas y tratadas con 25 μ g de tiroxina por 100 g de peso corporal y día (hipertiroideas, 29) es similar a la que se presenta en los controles en las mismas condiciones, mientras que la velocidad de utilización de la glucosa sintetizada de novo es mayor en aquellos animales que en éstos. Estos datos sugieren que la velocidad de gluconeogénesis está aumentada en los animales tiroidectomizados y tratados con 25 μ g de tiroxina. Estos resultados concuerdan con los de otros autores referentes a un aumento del recambio de glucosa en los ani-

males hipertiroideos (35,37,41-43), a un aumento paralelo de la actividad de los enzimas glucolíticos y gluconeogénicos en las ratas tratadas con tiroxina (3,12,13,44) y a un aumento de la velocidad de gluconeogénesis en hígado perfundido de ratas tratadas con tiroxina exógena (14).

La formación de glucosa radioactiva a partir del piruvato marcado administrado se presenta aumentada tras únicamente 3 horas de ayuno en los animales tiroidectomizados y tratados con 25 μ g de tiroxina, período de ayuno en el cual no se presentan todavía alteraciones significativas en la concentración de acetil-CoA, citrato y glucógeno hepáticos y ácidos grasos libres en plasma de estos animales (18). Por lo tanto, el aumento de la velocidad de gluconeogénesis en estos animales tras un período de ayuno tan corto, se produce independientemente de alteraciones de estos efectos potenciales. El hecho de que la curva de aparición de glucosa radioactiva en sangre alcance rápidamente un plateau y que la incorporación de radioactividad a glucógeno hepático disminuya tras 24 horas de ayuno en estos animales sugiere que este aumento en el recambio de glucosa debe mantenerse a lo largo del ayuno en estos animales hipertiroide-

os. Así, aunque un ayuno prolongado conduzca a un aumento de la lipólisis en tejido adiposo en los animales hipertiroides (45-48), sus reservas lipídicas son insuficientes, por lo que parece necesario para su supervivencia durante el ayuno, un aumento de la utilización de glucosa junto a un aumento paralelo y compensatorio de la velocidad de gluconeogénesis y de la liberación de aminoácidos de proteínas tisulares (49).

5.- BIBLIOGRAFIA

1. Maley, G.F., & Lardy, H.A. *J. Biol. Chem.* 215, 377-388 (1955).
2. Maley, G.F. *Amer. J. Physiol.* 188, 35-39 (1957).
3. Freedland, R.A. *Endocrinology* 77, 19-27 (1965).
4. Bargoni, N., Grillo, M.A., Rinaudo, M.T., Fossa, T., Tourn, M.L. & Bozzi, M.L. *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* 349, 275-280 (1966).
5. Murad, S. & Freedland, R.A. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 124, 1176-1178 (1967).
6. Bargoni, N., Grillo, M.A., Rinaudo, M.T. & Fossa, T. *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* 350, 502-507 (1967).
7. Ivaldi, G., Fugassa, E., Sturlese, F. & Pranzetti, P. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 44, 665-669 (1968)

8. Wieland, O. & Bottger, I. *F.E.B.S. Meet Abstr. 5th Prague*, p.174 (1968).
9. Young, J.W. *Amer.J.Physiol.* 214, 378-383 (1968)
10. Szepesi, B. & Freedland, R.A. *Amer.J.Physiol.* 216, 1054-1056 (1969).
11. Bottger, I., Kriegel, H. & Wieland, O. *Eur.J. Biochem.* 13, 620-628 (1970).
12. Colton, D.G., Mehlman, M.A. & Ruegamer, W.R. *Endocrinology* 90, 1521-1528 (1972).
13. Zederman, R., Diamant, S. & Shafrir, E. *Israel J. Med. Sci.* 8, 862-863 (1972).
14. Freedland, R.A. & Krebs, H.A. *Biochem.J.* 104, 45-49 (1967).
15. Menahan, L.A. & Wieland, O. *Eur.J.Biochem.* 10, 188-194 (1969).
16. Castro, M. & Herrera, E. *Hormone Res.* 4, 357-366 (1973).
17. Aranda, A., Montoya, E. & Herrera, E. *Biochem. J.* 128, 597-604 (1972).
18. Llobera, M., Seibel, J. & Herrera, E. *Hormon. Metab. Res.* 10, 319-324 (1978).
19. Escobar del Rey, F., Morreale de Escobar, F., Jolin, T. & Lopez Quijada, C. *Endocrinology* 83, 41-50 (1968).
20. Zarrow, M.X., Yochin, J.M. & McCarthy, J.L. *Exp. Endocrinol. Acad. Press (New York)* p.240 (1964).

21. Baker, N., Shipley, R.A., Clark, R.E. & Incefy, G.E. *Amer. J. Physiol.* 196, 245-252 (1959).
22. Somogyi, M. *J. Biol. Chem.* 160, 69-73 (1945).
23. Herrera, E., Knopp, R.H. & Freinkel, N. *J. Clin. Invest.* 48, 2260-2272 (1969).
24. Hugget, A. ST. G. & Nixon, D. A. *Lancet* ii, 368-370 (1957).
25. Good, C. A., Kramer, H. & Somogyi, M. *J. Biol. Chem.* 100, 485-491 (1933).
26. Friedman, B., Goodman, E. H. & Weinhouse, S. *J. Biol. Chem.* 210, 3729-3735 (1965).
27. Friedman, B., Goodman, E. H. & Weinhouse, S. *J. Biol. Chem.* 242, 3620-3627 (1967).
28. Aranda, A. & Herrera, E. *Hormone Metab. Res.* 6, 381-385 (1974).
29. Llobera, M., Seibel, J. & Herrera, E. *Horm. Metab. Res.* (in press).
30. Feller, D. D., Strisower, E. H. & Chaikoff, I. L. *J. Biol. Chem.* 187, 571-588 (1950).
31. Freminet, A., Poyart, C., Laclerk, L. & Gentil, M. *F. B. S. Letters* 61, 294-297 (1975).
32. Schimmel, K. J. & Knobil, E. *Amer. J. Physiol.* 218, 1540-1547 (1970).
33. McGarry, J. D., Meier, J. M. & Foster, D. W. *J. Biol. Chem.* 248, 270-278 (1973).
34. Phan, T., Bach, A. & Metais, P. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 82, 603-609 (1974).

35. Macho, L. *Acta Med. Scand.* 158, 485-490 (1958).
36. Elrick, H., Hlad, C.J. & Arai, Y. *J. Clin. Endocr.* 21, 387-400 (1961).
37. Lamberg, B.A. *Acta Med. Scand.* 178, 351-362 (1965).
38. Andreani, D., Menzinger, G., Fallucca, F., Aliberti G., Tamburrano, G. & Cassano, C. *Diabetologia*, 6, 1-7 (1970).
39. Catanzaro, O.L. *Acta Endocr. Panam.* 4, 41-44 (1973).
40. Metzger, B.E. & Freinkel, N. en "*The Thyroid*" (Werner & Ingbar, S.H. eds.) p. 744, Harper & Row, New York (1971).
41. Mirski, A. & Broh, R.H. *Amer. J. Physiol.* 117, 6-12 (1936).
42. Spiro, M.J. & Ball, E.G. *J. Biol. Chem.* 231, 31-40 (1958).
43. Freinkel, N. & Metzger, B. en "*The Thyroid*" (Werner & Ingbar, S.H. eds.) p. 547, Harper & Row, New York (1971).
44. Winnik, S. *Endocrinology* 87, 124-128 (1970).
45. Debons, A.F. & Schwartz, I.L. *J. Lipid. Res.* 2, 86-89 (1961).
46. Fisher, J.N. & Ball, E.G. *Biochemistry* 6, 637-647 (1967).

47. Nikkila,E.A. & Kekki,M. *J.Clin.Invest.* 51,
2103-2114 (1972).
48. Montoya,E. & Herrera,E. *Hormone Res.* 5,
129-140 (1974).
49. Palou,A.,Remesar,X.,Arola,LL., Herrera,E. &
Alemany,M. *XVI Congreso Nacional Soc. Esp.
Ciencias Biol.* p.109 (Abstract) (1977).



FUNDACION JUAN MARCH

SERIE UNIVERSITARIA

TITULOS PUBLICADOS

Serie Marrón

(Filosofía, Teología, Historia, Artes Plásticas, Música, Literatura y Filología)

- | | | | |
|----|---|----|---|
| 1 | Fierro, A.:
Semántica del lenguaje religioso. | 60 | Alcalá Galvé, A.:
El sistema de Servet. |
| 10 | Torres Monreal, F.:
El teatro español en Francia (1935-1973). | 61 | Mourão-Ferreira, D., y Ferreira, V.:
Dos estudios sobre literatura portuguesa contemporánea. |
| 12 | Curto Herrero, F. Fco.:
Los libros españoles de caballerías en el siglo XVI. | 62 | Manzano Arjona, M.ª:
Sistemas intermedios. |
| 14 | Valle Rodríguez, C. del:
La obra gramatical de Abraham Ibn Ezra. | 67 | Acero Fernández, J. J.:
La teoría de los juegos semánticos. Una presentación. |
| 16 | Solís Santos, C.:
El significado teórico de los términos descriptivos. | 68 | Ortega López, M.:
El problema de la tierra en el expediente de Ley Agraria. |
| 18 | García Montalvo, P.:
La imaginación natural (estudios sobre la literatura fantástica norteamericana). | 70 | Martín Zorraquino, M.ª A.:
Construcciones pronominales anómalas. |
| 21 | Durán-Lóriga, M.:
El hombre y el diseño industrial. | 71 | Fernández Bastarreche, F.:
Sociología del ejército español en el siglo XIX. |
| 32 | Acosta Méndez, E.:
Estudios sobre la moral de Epicuro y el Aristóteles esotérico. | 72 | García Casanova, J. F.:
La filosofía hegeliana en la España del siglo XIX. |
| 40 | Estefanía Álvarez, M.ª del D. N.:
Estructuras de la épica latina. | 73 | Meya Llopart, M.:
Procesamiento de datos lingüísticos. Modelo de traducción automática del español al alemán. |
| 53 | Herrera Hernández, M.ª T.:
Compendio de la salud humana de Johannes de Ketham. | 75 | Artola Gallego, M.:
El modelo constitucional español del siglo XIX. |
| 54 | Flaquer Montequí, R.:
Breve introducción a la historia del Señorío de Buitrago. | 77 | Almagro-Gorbea, M., y otros:
C-14 y Prehistoria de la Península ibérica. |

- 94 Falcón Márquez, T.:
La Catedral de Sevilla.
- 98 Vega Cernuda, S. D.:
J. S. Bach y los sistemas contrapuntísticos.
- 100 Alonso Tapia, J.:
El desorden formal de pensamiento en la esquizofrenia.
- 102 Puentes Florido, F.:
Rafael Cansinos Assens (novelista, poeta, crítico, ensayista y traductor).

Serie Verde

(Matemáticas, Física, Química, Biología, Medicina)

- 2 Mulet, A.:
Calculador en una operación de rectificación discontinua.
- 4 Santiuste, J. M.:
Combustión de compuestos oxigenados.
- 5 Vicent López, J. L.:
Películas ferromagnéticas a baja temperatura.
- 7 Salvá Lacombe, J. A.:
Mantenimiento del hígado dador in vitro en cirugía experimental.
- 8 Plá Carrera, J.:
Estructuras algebraicas de los sistemas lógicos deductivos.
- 11 Drake Moyano, J. M.:
Simulación electrónica del aparato vestibular.
- 19 Purroy Unanua, A.:
Estudios sobre la hormona Natriurética.
- 20 Serrano Molina, J. S.:
Análisis de acciones miocárdicas de bloqueantes Beta-adrenérgicos.
- 22 Pascual Acosta, A.:
Algunos tópicos sobre teoría de la información.
- 25 I Semana de Biología:
Neurobiología.
- 26 I Semana de Biología:
Genética.
- 27 I Semana de Biología:
Genética.
- 28 Zugasti Arbizu, V.:
Analizador diferencial digital para control en tiempo real.
- 29 Alonso, J. A.:
Transferencia de carga en aleaciones binarias.
- 30 Sebastián Franco, J. L.:
Estabilidad de osciladores no sinusoidales en el rango de microondas.
- 39 Blasco Olcina, J. L.:
Compacidad numerable y pseudocompacidad del producto de dos espacios topológicos.
- 44 Sánchez Rodríguez, L.:
Estudio de mutantes de *saccharomyces cerevisiae*.
- 45 Acha Catalina, J. I.:
Sistema automático para la exploración del campo visual.
- 47 García-Sancho Martín, F. J.:
Uso del ácido salicílico para la medida del pH intracelular.
- 48 García García, A.:
Relación entre iones calcio, fármacos ionóforos y liberación de noradrenalina.
- 49 Trillas, E., y Alsina, C.:
Introducción a los espacios métricos generalizados.
- 50 Pando Ramos, E.:
Síntesis de antibióticos aminoglicosídicos modificados.
- 51 Orozco, F., y López-Fanjul, C.:
Utilización óptima de las diferencias genéticas entre razas en la mejora.

- 52 Gallego Fernández, A.:
Adaptación visual.
- 55 Castellet Solanas, M.:
Una contribución al estudio de las teorías de cohomología generalizadas.
- 56 Sánchez Lazo, P.:
Fructosa 1,6 Bisfosfatasa de hígado de conejo: modificación por proteasas lisosomales.
- 57 Carrasco Llamas, L.:
Estudios sobre la expresión genética de virus animales.
- 59 Afonso Rodríguez, C. N.:
Efectos magneto-ópticos de simetría par en metales ferromagnéticos.
- 63 Vidal Costa, F.:
A la escucha de los sonidos cerca de T_L en el $4He$ líquido.
- 65 Andréu Morales, J. M.:
Una proteína asociada a membrana y sus subunidades.
- 66 Blázquez Fernández, E.:
Desarrollo ontogénico de los receptores de membrana para insulina y glucagón.
- 69 Vallejo Vicente, M.:
Razas vacunas autóctonas en vías de extinción.
- 76 Martín Pérez, R. C.:
Estudio de la susceptibilidad magnetoelectrica en el Cr_2O_3 policristalino.
- 80 Guerra Suárez, M.^a D.:
Reacción de Amidas con compuestos organoaluminicos.
- 82 Lamas de León, L.:
Mecanismo de las reacciones de iodación y acoplamiento en el tiroides.
- 84 Repollés Moliner, J.:
Nitrosación de aminas secundarias como factor de carcinogénesis ambiental.
- 86 II Semana de Biología:
Flora y fauna acuáticas.
- 87 II Semana de Biología:
Botánica.
- 88 II Semana de Biología:
Zoología.
- 89 II Semana de Biología:
Zoología.
- 91 Viéitez Martín, J. M.:
Ecología comparada de dos playas de las Rías de Pontevedra y Vigo.
- 92 Cortijo Mérida, M., y García Blanco, F.:
Estudios estructurales de la glucógeno fosforilasa b.
- 93 Aguilar Benítez de Lugo, E.:
Regulación de la secreción de LH y prolactina en cuadros anovulatorios experimentales.
- 95 Bueno de las Heras, J. L.:
Empleo de polielectrolitos para la floculación de suspensiones de partículas de carbón.
- 96 Núñez Alvarez, C., y Ballester Pérez, A.:
Lixiviación del cinabrio mediante el empleo de agentes complejantes.
- 101 Fernández de Heredia, C.:
Regulación de la expresión genética a nivel de transcripción durante la diferenciación de Artemia salina.
- 103 Guix Pericas, M.:
Estudio morfométrico, óptico y ultraestructural de los inmunocitos en la enfermedad celíaca.

(Geología, Ciencias Agrarias, Ingeniería, Arquitectura y Urbanismo)

- 3 Velasco, F.:
Skarns en el batolito de Santa Olalla.
- 6 Alemán Vega, J.:
Flujo inestable de los polímeros fundidos.
- 9 Fernández-Longoria Pinazo, F.:
El fenómeno de inercia en la renovación de la estructura urbana.
- 13 Fernández García, M.^a P.:
Estudio geomorfológico del Macizo Central de Gredos.
- 15 Ruiz López, F.:
Proyecto de inversión en una empresa de energía eléctrica.
- 23 Bastarache Alfaro, M.:
Un modelo simple estático.
- 24 Martín Sánchez, J. M.:
Moderna teoría de control: método adaptativo-predictivo.
- 31 Zapata Ferrer, J.:
Estudio de los transistores FET de microondas en puerta común.
- 33 Ordóñez Delgado, S.:
Las Bauxitas españolas como mena de aluminio.
- 35 Jouvé de la Barreda, N.:
Obtención de series aneuploides en variedades españolas de trigo común.
- 36 Alarcón Álvarez, E.:
Efectos dinámicos aleatorios en túneles y obras subterráneas.
- 38 Lasa Dolhagaray, J. M., y Silván López, A.:
Factores que influyen en el espigado de la remolacha azucarera.
- 41 Sandoval Hernández, F.:
Comunicación por fibras ópticas.
- 42 Pero-Sanz Elorz, J. A.:
Representación tridimensional de texturas en chapas metálicas del sistema cúbico.
- 43 Santiago-Alvarez, C.:
Virus de insectos: multiplicación, aislamiento y bioensayo de Baculovirus.
- 46 Ruiz Altisent, M.:
Propiedades físicas de las variedades de tomate para recolección mecánica.
- 58 Serradilla Manrique, J. M.:
Crecimiento, eficacia biológica y variabilidad genética en poblaciones de dípteros.
- 64 Farré Muntaner, J. R.:
Simulación cardiovascular mediante un computador híbrido.
- 79 Fraga González, B. M.:
Las Giberelinas. Aportaciones al estudio de su ruta biosintética.
- 81 Yáñez Parareda, G.:
Sobre arquitectura solar.
- 83 Díez Viejobueno, C.:
La Economía y la Geomatemática en prospección geoquímica.
- 90 Pernas Galí, F.:
Master en Planificación y Diseño de Servicios Sanitarios.
- 97 Joyanes Pérez, M.^a G.:
Estudios sobre el valor nutritivo de la proteína del mejillón y de su concentrado proteico.
- 99 Fernández Escobar, R.:
Factores que afectan a la polinización y cuajado de frutos en olivo (Olea europaea L.).
- 104 Oriol Marfà i Pagés, J.:
Economía de la producción de flor cortada en la Comarca de el Maresme.

Serie Azul

(Derecho, Economía, Ciencias Sociales, Comunicación Social)

- | | | | |
|----|---|----|---|
| 17 | Ruiz Bravo, G.:
Modelos econométricos en el enfoque objetivos-instrumentos. | 74 | Hernández Lafuente, A.:
La Constitución de 1931 y la autonomía regional. |
| 34 | Durán López, F.:
Los grupos profesionales en la prestación de trabajo: obreros y empleados. | 78 | Martín Serrano, M., y otros:
Seminario sobre Cultura en Periodismo. |
| 37 | Lázaro Carreter, F., y otros:
Lenguaje en periodismo escrito. | 85 | Sirera Oliag, M. ^a J.:
Las enseñanzas secundarias en el País Valenciano. |

