

OSPEDALE POLICLINICO UMBERTO I — V PADIGLIONE  
Primario: PROF. T. LUCHERINI

79  
Min B73/119

DOTT. TOMMASO CHIEFFI, AIUTO MEDICO



# TIROIDECTOMIA TOTALE NEL DIABETE INSIPIDO

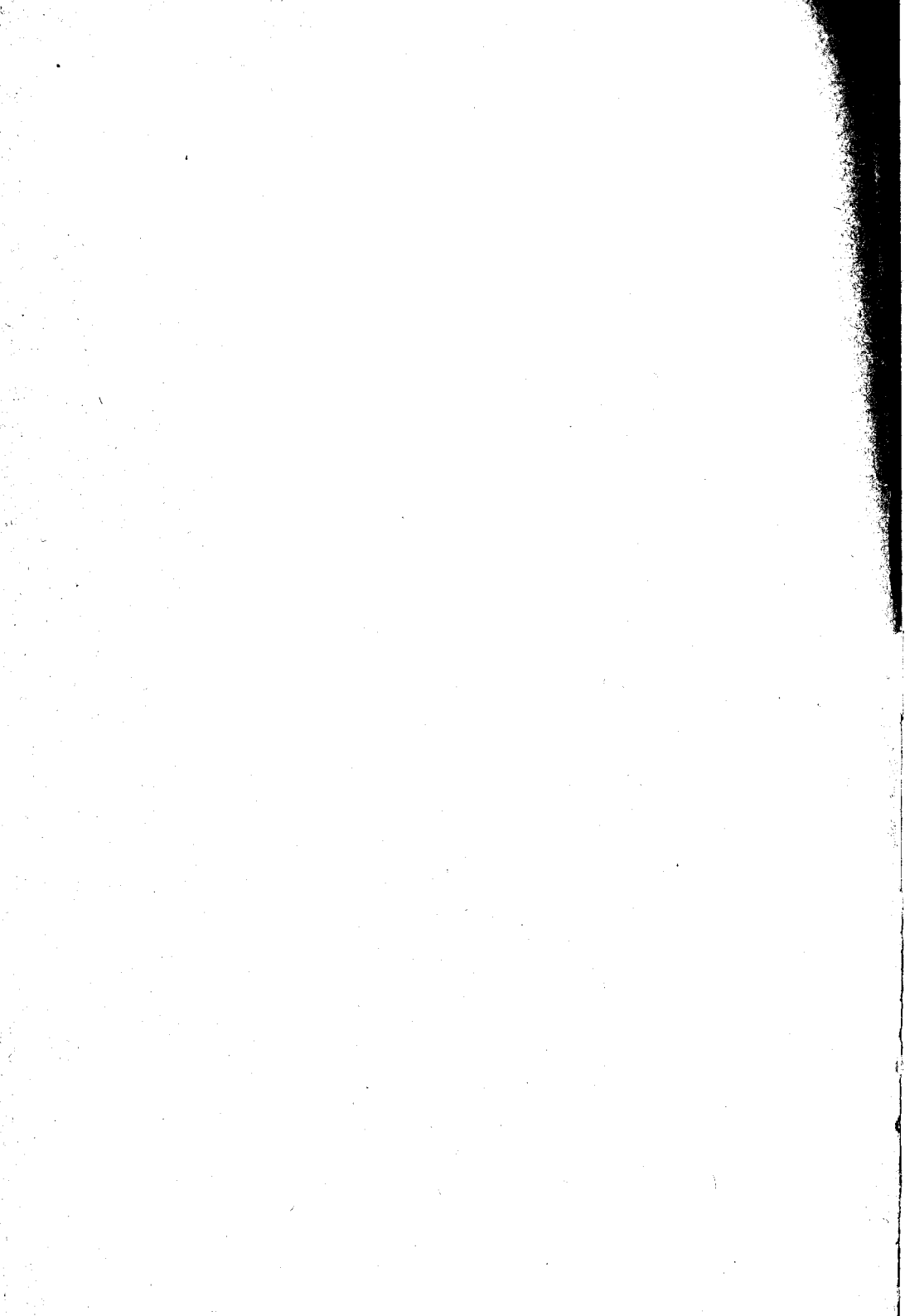
*Comunicazione alla Seduta del 25 aprile 1942-XX  
della Reale Accademia Medica di Roma*

Estratto dal BOLLETTINO E ATTI  
DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI ROMA  
Anno LXVIII 1942-XX

ROMA  
TIPOGRAFIA CUGGIANI

VIA DELLA PACE, 35

1942-XX



OSPEDALE POLICLINICO UMBERTO I - V PADIGLIONE  
Primario: PROF. T. LUCHERINI

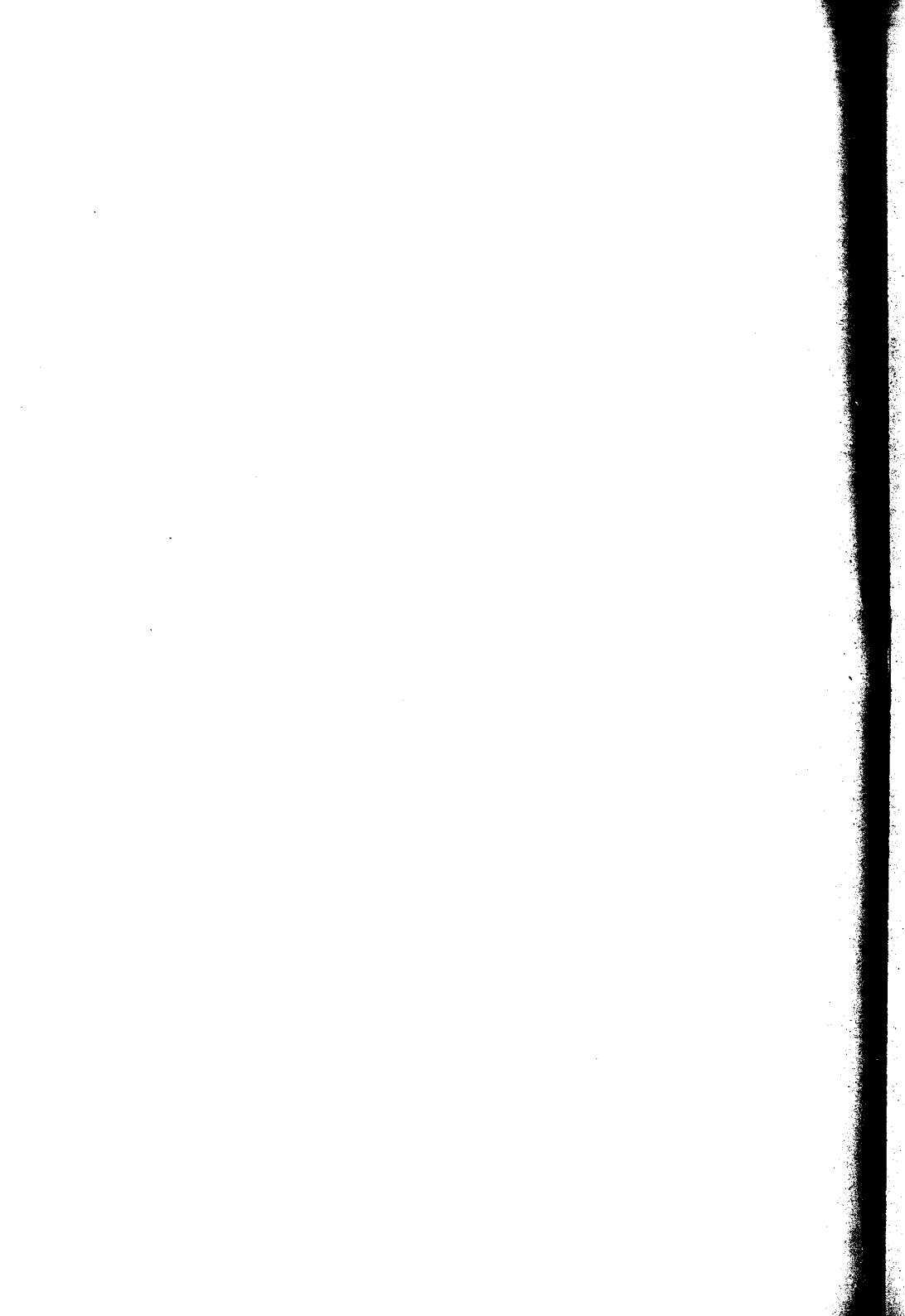
DOCT. TOMMASO CHIEFFI, AIUTO MEDICO

# TIROIDECTOMIA TOTALE NEL DIABETE INSIPIDO

*Comunicazione alla Seduta del 25 aprile 1942-XX  
della Reale Accademia Medica di Roma*

Estratto dal BOLLETTINO E ATTI  
DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI ROMA  
Anno LXVIII 1942-XX

ROMA  
TIPOGRAFIA CUGGANI  
VIA DELLA PACE, 35  
1942-XX



Il diabete insipido è una sindrome da lesione diencefalica ipofisaria caratterizzata da poliuria, non influenzabile dalla riduzione dei liquidi ingeriti, con emissione di urina a bassa concentrazione, con polidipsia, senza lesione renale.

Circa la patogenesi di esso tutti gli autori che si sono occupati dell'argomento concordano nel ritenere, che il diabete insipido dipende da un'alterazione dell'equilibrio tra l'azione antidiuretica del sistema diencefalo-ipofisario da un lato, e l'azione diuretica dell'ipofisi anteriore dall'altro. Se però ci addentriamo nell'essenza intima del meccanismo, attraverso cui i due sistemi si influenzano a vicenda, e a loro volta agiscono sul resto dell'organismo per produrre i fenomeni accennati, l'accordo tra i vari ricercatori scompare ed i concetti esposti per sostenere l'una o l'altra teoria divergono moltissimo tra loro.

Considerando il primo termine dell'equazione, notiamo subito, che solo da poco tempo si è quasi risolto un lungo dibattito sulla importanza che assumono rispettivamente i centri ipotalamici e l'ipofisi posteriore nel determinismo della poliuria insipida.

È innanzi tutto ormai bene stabilito che i centri ipotalamici del ricambio idrosalino e l'ipofisi posteriore partecipano alla regolazione del ricambio idrico in modo molto strettamente coordinato.

Con ciò si accordano le recenti ricerche d'ordine anatomico e clinico eseguite finora. Gli stessi A.A. che si sono occupati dell'argomento sono venuti alla conclusione che, perchè si produca d. i. è necessario che oltre alle lesioni di vario tipo del diencefalo mediano persista una funzione discretamente conservata dell'ipofisi anteriore.

Circa le lesioni del diencefalo e dell'ipofisi posteriore esse possono avere varia localizzazione ed essere di varia origine; possono interessare primitivamente la postipofisi e secondariamente i centri diencefalici eccitosecretori dell'ormone antidiuretico, localizzati soprattutto nel nucleo supraottico, o viceversa le lesioni possono iniziare da questi centri e interessando le vie efferenti che da esso dipendono (tratto soprottico ipofisario) giungere all'esclusione e atrofia della postipofisi. Quest'ultima evenienza però in pratica non sempre si avvera riscontrandosi spesso integrità anatomica della postipofisi con presenza perfino dell'ormone antidiuretico nel liquor. Sono questi i casi di lesioni diencefaliche in cui si

ha un diabete insipido pituitrino sensibile; casi che si possono contrapporre a quelli pituitrino resistenti in cui verosimilmente prevalgono le lesioni irritative del centro eccitosecretore della diuresi.

Il 2° termine dell'equazione è rappresentato dall'azione dell'ipofisi anteriore. Infatti dai risultati ottenuti finora è stato messo in evidenza in modo abbastanza persuasivo l'importanza dell'ipofisi anteriore nella patogenesi del d. i. Basterebbe infatti ricordare l'esperienza secondo cui la distruzione totale dell'ipofisi non provoca diabete insipido.

Partendo da questo presupposto si è cercato di stabilire con quale meccanismo l'antipofisi influenzi il ricambio dell'acqua.

Due ipotesi sono state prospettate da RICHTER e prese in considerazione da RAMSON e collaboratori.

La prima è quella che l'antepofisi agisca direttamente sul ricambio idrico-salino dei tessuti o attraverso un ormone diuretico sull'attività secretiva dei reni.

L'altra ipotesi è che tale azione si espliciti indirettamente attraverso una stimolazione da parte dell'antipofisi su alcune ghiandole a secrezione interna, sulla tiroide e sulla cortico surrenale soprattutto; sembra stia decisamente a favore della seconda ipotesi il fatto che l'effetto diuretico degli estratti preipofisari si manifesta tardivamente e scompare solo dopo parecchi giorni dopo cessata la somministrazione. Di tali ghiandole è ormai assodata l'azione diuretica e regolatrice del ricambio idrico anche in condizioni fisiologiche. A favore di quest'ultima tesi stanno le esperienze di WHITE e MAHONEY che hanno riscontrato che la tiroidectomia riduce il diabete insipido sperimentale a maggior conferma BARNES, BIASOTTI, ecc. hanno osservato che gli estratti ipofisari rimangono senza effetto dopo tiroidectomia e che gli estratti tiroidei ristabiliscono la poliuria del diabete insipido che si notava negli animali prima della tiroidectomia.

D'altro canto però FINDLEY e HEINBECHER avrebbero notato che la tiroidectomia totale riduce senza però abolire la poliuria e la polidipsia nel diabete insipido umano come invece si otterrebbe con la ipofisiectomia totale. Somministrando estratti antepofisari gli stessi autori avrebbero notato un aumento della diuresi senza aumento del metabolismo basale.

BIGGART e ALEXANDER nel 1939 hanno studiato nel cane il diabete insipido sperimentale provocato da lesione del tratto sopraottico ipofisario. Perché la sindrome diabetica si instauri occorre che la lesione sia bilaterale. Immediatamente dopo l'operazione insorge poliuria che non è però durevole e che non cede alla terapia postipofisaria. Dopo qualche giorno la diuresi torna spontaneamente normale e solo dopo una settimana circa compare la poliuria definitiva. Questa è esaltata dagli estratti

tiroidei, diminuita dalla follicolina e soppressa dalla terapia postipofisaria, dalla ipofisectomia totale. La lesione soprottica induce inoltre parallelamente alla sindrome insipida anche adiposità e atrofia genitale.

Osservando il problema sotto un altro punto di vista, notiamo che negli ultimi anni si sono fatti molto progressi nella fisiologia della tiroide in rapporto agli altri organi a secrezione interna ed esterna. Infatti negli ultimi 45 anni, i clinici hanno riferito una migliorata diuresi in certe forme di nefriti trattate con somministrazione di estratto secco di tiroide, e, più recentemente, con tiroxina sola o associata con soluzione di paratiroide. Si è pensato che queste ghiandole aumentino la mobilitazione e l'escrezione del calcio. Un recente lavoro ha dimostrato che vi è un rapporto definito fra la tiroide e l'ipofisi.

Nel 1889 ROGOWITSCH riscontrò alterazioni pituitariche nei cani e nei conigli tiroidectomizzati nel senso di un aumento di certi elementi della porzione anteriore.

Poco dopo HOFMEISTER, GLEY, PESENTI e VIOLA, SCHÖNEMANN e altri riferirono di alterazioni pituitariche conseguenti alla tiroidectomia od a malattie della tiroide. Più tardi HERRING osservò dopo tiroidectomia un aumento di attività delle cellule della *pars* intermedia e delle variazioni molto evidenti nella parte nervosa del lobo posteriore e nelle lamine che formano il pavimento del III ventricolo. STRAXY riferisce di un paziente di 9 anni in cui si sviluppò un diabete insipido che svanì progressivamente a 13 anni coll'istaurarsi di un mixedema. CORONEDI trovò una diminuzione della diuresi dopo tiroparatiroidectomia nei cani, che generalmente non era molto influenzata dai comuni diuretici, sebbene la tiroide producesse una notevole diuresi. Egli pensò che il rene avesse un'azione fisiologica specifica spettante alla secrezione delle ghiandole tiroo-paratiroidee.

Da queste concezioni sull'azione dell'ipofisi anteriore sulla diuresi possono scaturire applicazioni pratiche, sia per interpretare osservazioni cliniche particolari, sia per giungere alle varie terapie che sono state volta a volta tentate in questa malattia.

È proprio a questo proposito, che desidero esporre brevemente un caso di diabete insipido, capitato alla nostra osservazione nella Corsia Uomini del V Padiglione, e che per consiglio del Primario Prof. LUCCHERINI fu sottoposto a tiroidectomia totale.

Altri AA. hanno trattato con simili interventi casi di diabete insipido.

Forse il primo a tentare simile terapia in Italia fu FERRO-LUZZI. Questi partì dalla comunicazione fatta da W. MAHONEY e DONALD CHEEHAN nel Congresso Internazionale di Fisiologia del 1935 (« Labo-

ratory of Physiology, Yale University, School of Medicine », New Haven, Connecticut) con la quale questi AA. esposero i risultati delle loro ricerche eseguite, legando per via sottotemporale nei cani normali il peduncolo dell'ipofisi. Essi notarono che la diuresi da 500-800 al giorno, come era in condizioni normali, aumentava fino a 3000-6000 cc., manifestandosi il quadro tipico del diabete insipido. Se in questi stessi animali, dopo circa due settimane, si asportava la tiroide, la diuresi tornava rapidamente a valori subnormali (50-200 cc.); bastava però somministrare ghiandola tiroide fresca per assistere alla ricomparsa della poliuria. Dall'esame di questi risultati, che avevano subito ulteriore conferma da parte degli stessi autori nel 1936 (vedi « Arch. Klin. Chir. », vol. 186, pag. 191, 1936), si veniva alla conclusione che l'azione dell'ipofisi sulla diuresi si esplicasse attraverso la funzione della tiroide.

Però successivamente, C. FISHER e W. R. INGRAM (« Arch. Int. Med. », vol. 58, n. 1, pag. 117, luglio 1936), riprendendo le ricerche dei due precedenti autori, avevano osservato che asportando la tiroide in tre gatti con poliuria permanente sperimentale, si otteneva una diminuzione dello scambio acquoso, variabile da  $1/4$  a  $1/2$  di quello precedente alla tiroidectomia, diminuzione che sarebbe stata in gran parte evitata con la somministrazione, a questi gatti tiroidati, di estratti tiroidei. È da notare che questi due ultimi AA. avevano usato come animale da esperimento il gatto e avevano prodotto il diabete insipido mediante interruzione dei tratti sopra-ottico ipofisari. FISHER e INGRAM, avendo rilevato una certa irregolarità di risposta (sia cronologica, che come tipo di diuresi) ai vari esperimenti suddetti, nonchè in base ad altre ricerche dedicate allo studio dell'azione isolata dei preparati di tiroide o del sale sulla poliuria sperimentale, conchiudevano che l'azione dei preparati ipofisari sulla diuresi non si esplicasse attraverso la tiroide, pur riconoscendo che l'asportazione di questa ghiandola riduceva fino a  $1/4$  la poliuria del diabete insipido sperimentale.

Il caso trattato da FERRO-LUZZI era un soggetto luetico colpito da una forma piuttosto grave di diabete insipido, che sottoposto, dopo numerose cure, a tiroidectomia totale non ottenne nessun miglioramento.

Gli AA. americani HARRY BLOTNER e ELLIETT GUTTLER nel giugno del 1941 riferirono di aver trattato tre casi di diabete insipido con la tiroidectomia: una donna di 66 anni, che non ritrasse alcun giovamento; 2 uomini: uno di 27 anni, l'altro di 29 a. con diabete insipido post-encefalico che ne trassero un giovamento tale per cui la diuresi diminuì da 10 litri circa a 3-4 litri.

CASO CLINICO

D. S. R., di anni 45. Verniciatore. Luetico curato. R. W. negativa attualmente.

Nell'anamnesi remota: 2 accessi freddi agli arti in giovane età. A 24 anni tifo e malaria.

Nel 1935, dopo una sindrome addominale acuta, cominciò a soffrire di dolori vaghi addominali e diarrea profusa, pare da colite specifica ulcerosa.

Nel 1934 trauma alla regione frontale con commozione cerebrale.

Due anni dopo il paziente cominciò ad avvertire polidipsia notevole, poliuria ed intensa astenia. Non dette però peso a tali disturbi.

Nel 1938, ricoverato in Clinica Medica per la colite, gli fu diagnosticato anche diabete insipido; infatti dice, che in tale epoca urinò fino a 32 litri al giorno, come del resto risulta dalla cartella clinica.

Dimesso in condizioni migliori, fu di nuovo ricoverato nel sett. 1939 al V Padiglione per un nuovo accentuarsi della poliuria che sorpassava i 20 litri giornalieri e per l'accentuarsi della sindrome colitica.

Nel nostro padiglione notammo obiettivamente, che il paziente presentava uno stato generale notevolmente scaduto con dimagrimento intenso. Stato di sanguificazione discreto. Null'altro di particolarmente notevole all'esame obiettivo.

La quantità di urine si aggirava intorno ai 20 litri giornalieri. Modica temperatura saltuaria. Diarrea con 5-7 scariche giornaliere.

Gli esami sussidiari dettero quanto segue:

esame delle urine negativo per elementi patologici;

i cloruri delle urine, saggiati ripetutamente dettero costantemente valori bassissimi aggiratisi intorno a 2-3 %;

pressione arteriosa: 140/95;

azotemia: 0.27 ‰;

glicemia: 1;

cloruremia: gr. 6.49 ‰;

R. W. negativa;

citochol negativa.

Radiografia del cranio: non lesioni ossee. Notevole congestione diploica ed ispessimento a chiazze del tavolato interno, riferibili ad un processo meningitico cronico di vecchia data.

Sella turcica e seni cranici e facciali normali.

Radiografia del torace: nulla di notevole, tranne l'obliterazione di ambedue i seni costo-diaframmatici.

Esame del liquor: liquor limpido, incolore, senza reticolo. Nonne: negativa; Pandy leggermente opalescente. Albumina: 0.20 ‰. R. W.: negativa. Esame citologico: scarsissimi linfociti. Colesterina: 1.47 ‰.

La prova della sete non diminuì che di pochissimo la poliuria non aumentò il peso specifico urinario.

Durante tutto il tempo della degenza in corsia non si notò alcun miglioramento delle condizioni generali e locali.

Il 21 maggio 1941 il paziente fu sottoposto a tiroidectomia totale praticata dal Prof. CHIASSERINI. L'intervento riuscì perfettamente, e, circa un mese dopo tale intervento il paziente cominciò a migliorare nei riguardi della diuresi che da 20 litri circa scese a 5-6 giornalieri, con notevole miglioramento dello stato generale.

Nel luglio del '41 il paziente fu nuovamente ricoverato al V Padiglione per un nuovo aggravamento della sindrome colitica.

Durante questa seconda degenza in Ospedale, il paziente non presentò nessuna modificazione apprezzabile sia nelle condizioni generali, sia a carico dei vari apparati. La diarrea persistette con 5-6 scariche giornaliere. La diuresi si mantenne con una media molto inferiore a quella precedente all'operazione vale a dire sui 5-6 litri giornalieri.

L'esame delle urine mostrò assenza di elementi patologici, una concentrazione maggiore con cloruremia in genere più alta.

Fu praticato anche il metabolismo basale che risultò di —2.

Inviato in clinica Psichiatrica per assuefazione alla morfina ne ritornò migliorato anche per le condizioni generali, e nel marzo di quest'anno la quantità di urina si aggirò intorno ai 3 litri giornalieri.

Alcune conclusioni e deduzioni di ordine patogenetico si possono trarre dai dati in nostro possesso.

Innanzitutto non credo si possa mettere in discussione che il nostro ammalato fosse affetto da diabete insipido.

Possiamo chiederci però a quale varietà di diabete insipido sia ascrivibile il nostro caso.

Sappiamo, infatti, che molti AA. distinguono il diabete in una forma così detta tissurale o ipocloremica, in cui la lesione è rappresentata probabilmente dalla perdita del potere di ritenzione idrosalina da parte dei tessuti con un eccessivo apporto di acqua e cristalloidi verso il rene, che a sua volta, verrebbe lesa nelle sue funzioni di concentrazione salina dall'eccessivo lavoro di eliminazione dell'acqua; ed in una forma detta renale o ipocloremica in cui il tenore idrosalino dei tessuti non è alterato: il disturbo primitivo consiste nella poliuria da eccitazione diretta del rene.

Queste due varietà per alcuni autori sarebbero vari gradi di una stessa forma.

Ad ogni modo possiamo dire senz'altro che il nostro paziente era affetto dalla forma cosiddetta tissurale di diabete insipido; infatti, a parte la quantità di urina giornaliera, veramente cospicua, come si osserva solo nelle forme gravi, egli presentava una cloruremia alta e una clorururia notevolmente bassa. La prova della sete non aveva affatto modificato la quantità e la concentrazione urinaria e l'iniezione di trachidolo aveva dato risultato paradossale.

Possiamo dunque concludere, che è stato proprio in questa varietà di diabete insipido — la varietà cosiddetta tissurale — che la tiroidectomia, come nel caso nostro, avrebbe agito favorevolmente dando risultati veramente soddisfacenti.

Da queste constatazioni è possibile chiarire ed illuminare ancora meglio la patogenesi del diabete insipido?

Credo che si possa per lo meno dire questo:

Se la tiroidectomia ha diminuito come nel caso nostro la polidipsia e ridotto la poliuria da una media di circa 25 litri a tre litri giornalieri, aumentando la clorururia e diminuendo la cloruremia, bisogna assolutamente ammettere, che la tiroide, come ha una sicura azione attivatrice del ricambio idrosalino dei tessuti in casi normali e patologici, così deve avere una enorme importanza nel determinismo della poliuria, per lo meno, di alcune forme di diabete insipido.

Ne viene di conseguenza che l'ipofisi anteriore, che ha indubbiamente l'azione principale sulla patogenesi del diabete insipido, come risulta dalle considerazioni esposte antecedentemente, agisce probabilmente sulla diuresi e sul ricambio idro-salino attraverso vari meccanismi, uno dei quali potrebbe essere quello di esaltare al massimo la funzione tiroidea in rapporto alle proprietà che ha questa ghiandola d'influenzare il ricambio idrico.

Queste deduzioni fatte in via puramente teorica dall'osservazione del caso da noi studiato sono state ulteriormente confermate dallo studio che abbiamo potuto eseguire sullo stesso ammalato rientrato in corsia: nel mese di giugno.

All'atto dell'ingresso egli ci ha detto di essersi sentito molto bene durante gli ultimi mesi, la diuresi era tornata quasi normale aggirandosi intorno a 1 1/2 - 2 litri giornalieri, mentre lo stato generale aveva notevolmente migliorato essendo il peso corporeo cresciuto di 7 Kg. ritornava in Ospedale per il ricomparire di scariche diarroiche.

L'esame obiettivo non dava nulla di modificato rispetto all'ultimo esame.

Durante la degenza in Ospedale si è notato quanto segue:

- quantità di urina giornaliera media litri 1 1/2;
- cloruri nelle urine ripetutamente eseguiti intorno a 15 %;
- cloruremia 5,70 %;
- metabolismo basale — 2.

Per dimostrare l'importanza della tiroide nella poliuria insipida di cui il malato già soffriva abbiamo voluto tentare un esperimento che per

quanto semplice fosse una dimostrazione dell'importanza della tiroide nel determinismo della diuresi. Allo stesso ammalato al quale, come abbiamo detto, erano state già controllate da vari giorni: la quantità di urina giornaliera ( $1 \frac{1}{2}$  nelle 24 ore), la pressione ( $\frac{\text{Mm } 135}{\text{mm } 85}$ ), frequenza del polso (70 al minuto), metabolismo basale ( $- 2$ ), Cloruremia (5.70 %) abbiamo somministrato degli estratti tiroidei sotto forma di endotiroidina per bocca. Per 5 gg. la dose è stata di 4 compresse al giorno ma non si sono manifestate modificazioni apprezzabili a carico della diuresi. Abbiamo allora aumentato la dose a 8 compresse e dopo 2 gg. la quantità di urina aveva già raggiunto i 4 L. giornalieri, mentre il polso radiale saliva a 90, comparendo lieve tremore alle mani.

Continuando nella stessa dose al 12° giorno abbiamo osservato quanto segue :

Ammalato piuttosto irrequieto insonne con lievi tremori alle mani, polso radiale intorno a 100, pressione arteriosa  $\frac{\text{Mm } 145}{\text{mm } 75}$ , metabolismo basale + 25. Il comportamento più interessante si notò a carico della diuresi che raggiunse i 7 litri giornalieri con una diminuzione graduale dei cloruri mentre la cloruremia si manteneva costante (5.80 %). Sospesa la somministrazione di endotiroidina si è avuto da quel momento un graduale ritorno alla norma dei casi presi precedentemente in considerazione, tranne che della quantità di urine; infatti dopo 10 giorni la diuresi era ancora intorno a 5 litri giornalieri e dopo 20 su una media di 4 litri.

Il paz. per ragioni di famiglia fu costretto a dimettersi e non lo abbiamo più seguito.

**CONCLUSIONI:** almeno dal punto di vista terapeutico si può dire che in alcune forme di diabete insipido soprattutto le più gravi è doveroso sottoporre i pazienti a tiroidectomia totale, operazione che può portare enormi vantaggi nella diuresi e nello stato generale senza presentare alcun pericolo di grave insufficienza tiroidea.

**RIASSUNTO.** — L'O. dopo brevi cenni sulla patogenesi del diabete insipido e sulla terapia di esso con la tiroidectomia totale descrive un caso di diabete insipido grave curato con tale intervento.

Nel commentare i risultati oltremodo soddisfacenti espone un tentativo di esperimento fatto sullo stesso ammalato somministrando per bocca estratti di tiroide.

BIBLIOGRAFIA

1. FERRO-LUZZI, *La tiroidectomia nel diabete insipido*, « Minerva Medica », 2, 557, 25 novembre 1937.
2. LUNEDI, *Centri ipotalamici e post-ipofisi, tiroide ed anteipofisi nel diabete insipido*, « Rassegna di neurologia vegetativa », Firenze, 30 maggio 1938.
3. MONASTERIO e LUCARELLI, *Sulla fisiopatologia del diabete insipido*, « Clinica med. it. », Milano, aprile 1938.
4. GALLINA, *Ricambio idrico intermediario nel diabete insipido*, « Clinica med. it. », Milano, ottobre 1937.
5. DE CANDIA, *La terapia del diabete insipido*, « Ricerche e studi sulla patologia del ricambio », Roma, luglio-dicembre 1939.
6. GABBIANELLI, *Röntgen-irradiazione della tiroide e suoi effetti sull'apofisi*, « Cultura medica moderna », Palermo, marzo 1940.
7. RONCORONI e CASACCI, *Rapporti funzionali tra sistema diencefalo-ipofisario e tiroide esplorati per mezzo delle modificazioni indotte dalla rachicentesi sul metabolismo basale*, « Riforma med. », Napoli, 9 marzo 1940.
8. DI GUGLIELMO, *Sindromi neuro-ipofisarie*, « Ist. Ed. Scient. », Milano, 1928.
9. PELLEGRINI, *Contributo allo studio del diabete insipido*, « Clinica med. it. », 1931.
10. VILLA, *Ricambio idrico: Fisiopatologia e clinica*, Vallardi, 1932.
11. — *Contributo alla conoscenza dei rapporti fra D. I. ed ipofisi*, « Policlinico - Sez. medica », 1921.
12. — *In tema di D. I.*, « Riv. Med. », 1930.
13. — *Sull'azione dell'estratto di lobo post. di ipofisi*, « Arch. Pat. e Clin. Med. », 1923.
14. BELTRAMETTI, *Correlazioni endocrine genito ipofisarie in rapporto al ricambio idrico (diabete insipido)*, « Atti e Memorie della Società Lombarda di Med. », vol. III, n. 13, 1935.
15. AVENARD, *Traitement et physiologie du diabète insipide*, « These de Paris », Iouve éd., 1932.
16. GOLIGORSKI, *Azione diuretica dell'estratto tiroideo*, « Presse Medicale », Parigi, 12 nov. 1938.

17. N. N., *Sull'importanza dell'ipofisi ant. nella regolazione centrale del ricambio idrico*, « Arch. per lo studio della Fisiopatologia e Clin. del Ricambio », luglio-agosto 1938.
18. MARINE, *The Physiology and Principal Interrelations of the Thyroid*, « J. A. M. A. », 104, 2250, June 22, 1935.
19. ROGOWITSCH, *Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse*, « Beitr. z. path. anat. u. z. allg. Path. », 4: 453, 1889.
20. HOFMEISTER, *Zur Physiologie der Schilddrüse*, « Fortschr. d. Med. », 10: 81, 1892.
21. GLEY, *Recherches sur la fonction de la glande thyroïde*, « Arch. de Hypophysis und Thyroïde »; « Virchows Arch. f. path. Anat. », 129: 310, 1892.
22. HERRING, *The Effects of Thyroidectomy on the Mammalian Pituitary*, « Quart. J. Exper. Phys. », 1: 281, 1908.
23. STRAUSS, *Uebergang eines Falles von Diabetes insipidus in Myxödem*, « Deutsche med. Wchnschr. », 46: 939, Aug. 19, 1920.
24. CORONEDI, *Ricerche comparative sull'azione dei diuretici e dell'estratto tiroideo sul rene di cane tiroideomizzato*, « Arch. It. di Biol. », 52: 336, 1909.
25. BIASOTTI, *Tiroide e associazione diuretica dell'estratto del lobo anteriore dell'ipofisi*, « Rev. Soc. argent. de biol. », 9: 499, nov. 1933.
26. BLOTNER, *The Calcium and Phosphorus in the Cerebrospinal Fluid in Diabetes Insipidus*, « Am. J. M. Sc. ».
27. FANDLEY, *Thyroid - Pituitary Relations in Diabetes Insipidus*, « Am. Int. Med. », 11: 711, nov. 1937.



