

Ειδικό άρθρο

Το ιστορικό της ανακάλυψης της ινσουλίνης. Παρόν και μέλλον της ινσουλινοθεραπείας*

Δ.Θ. Καραμήτσος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Ευχαριστώ το διοικητικό συμβούλιο για την τιμή που μου έκανε να είμαι ομιλητής σε αυτή την ημέρα που γιορτάζουμε τα 10 χρόνια από την ίδρυση της εταιρίας μας. Ήταν 10 χρόνια γόνιμα και παραγωγικά. Η επιτυχημένη αυτή πορεία ήταν αποτέλεσμα της αρμονικής συνεργασίας των μελών του εκάστοτε διοικητικού συμβουλίου, αλλά οφείλεται και στη δική σας συμμετοχή. Η ΔΕΒΕ αυτά τα 10 χρόνια - με τα συνέδρια, το περιοδικό και άλλες εκδηλώσεις της μεταλαμπάδευσε τη Διαβητολογία σε μεγάλο αριθμό συναδέλφων, οι οποίοι επαξίως σήμερα φροντίζουν για την σωστή αντιμετώπιση των διαβητικών ασθενών με τα ποικίλα προβλήματά τους.

Τώρα ως προς τη σημερινή ομιλία μου. Νομίζω, ότι η πιο σημαντική ιατρική ανακάλυψη του 20 αιώνα στον τομέα της θεραπευτικής, μετά τα αντιβιοτικά, είναι η ανακάλυψη της ινσουλίνης. Πριν από την ανακάλυψη της ινσουλίνης χιλιάδες άνθρωποι πέθαιναν σκελετωμένοι και αβοήθητοι στα τότε διαβητολογικά σανατόρια. Θα σας παρουσιάσω λοιπόν σήμερα την ιστορία της ανακάλυψης της ινσουλίνης. Μια ιστορία γεμάτη από αγώνα και αγωνία. Μια ιστορία που έχει αυτό που λέμε suspense.

Τα προηγμένα της ανακάλυψης

1869. Ο P. Langerhans, φοιτητής ιατρικής, παρατηρεί τα νησίδα του παγκρέατος. Δεν γνωρίζει τίποτε για τη λειτουργία τους. Ο Γάλλος Lagnesse αργότερα καθιερώνει την ονομασία «νησίδα του Langerhans».

1889. Οι von Mering και Minkowski διενεργούν παγκρεατεκτομές στην αναζήτησή τους αν το πάγκρεας είναι απαραίτητο για την απορρόφηση του λίπους στο έντερο. Ο Minkowski παρατηρεί πρώτος ότι τα παγκρεατεκτομηθέντα σκυλιά διαρκώς ουρούν και λερώνουν το εργαστήριο, παρά το ότι τα βγάζει συχνά έξω για τις ανάγκες τους. Θυμάται τότε το δάσκαλό του

* Διάλεξη που έγινε στο 10ο συνέδριο της ΔΕΒΕ στις 9-11-1996.

Στην ομιλία είχαν γίνει μικρές περικοπές του κειμένου για οικονομία χρόνου.

Naunyn ο οποίος του έδιδε να εξετάζει τα ούρα για σάκχαρο σε περιπτώσεις πολυουρίας. Η εξέταση των ούρων αυτών των σκυλιών έδειξε σακχαρουρία. Αποδείχθηκε έτσι ότι χωρίς τη λειτουργία του παγκρέατος δημιουργείται διαβήτης¹.

1893. Ο Γάλλος Hedon κάνει ολική παγκρεατεκτομή σε σκύλο και μεταμοσχεύει μικρό τμήμα του παγκρέατος κάτω από το δέρμα. Το σκυλί δεν γινόταν διαβητικό. Μετά την εξαγωγή του μοσχεύματος όμως αναπτυσσόταν σακχαρώδης διαβήτης. Επιβεβαιώνεται έτσι η έσω έκκριση του παγκρέατος¹.

1880-1902. Είναι η εποχή της αποκάλυψης των ορμονών. Ο Brown-Sequard αυτοθεραπεύεται με εκχύλισμα όρχεων και αισθάνεται αναζωογονημένος. Και ο Starling το 1902 ανακαλύπτει τη σεκρετινή και χρησιμοποιεί πρώτος τον όρο «ορμόνη»¹.

Μετά την ανακάλυψη των Mering και Minkowski παρατηρείται μια έξαρση ερευνών γύρω από την έσω έκκριση του παγκρέατος. Ανάλογη αύξηση εμφανίζουν και οι δημοσιεύσεις. Το 1910 ο Orie παραπονείται ότι η βιβλιογραφία είναι πολύ ογκώδης. Πολλοί δοκιμάζουν εκχυλίσματα παγκρέατος για να θεραπεύσουν το διαβήτη. Οι δημοσιεύσεις όμως είναι ελάχιστες γιατί τα αποτελέσματα δεν είναι ενθαρρυντικά. Υπολογίζεται ότι περί τους 400 ερευνητές από το 1890 έως το 1910 έχουν ασχοληθεί με το θέμα αυτό. Ο Lagnesse συστήνει να γίνει δοκιμή με πάγκρεας εμβρύων στα οποία η εξωκρινής μοίρα δεν είναι ιδιαίτερα αναπτυγμένη. Άλλοι ερευνητές χρησιμοποιούν ψάρια στα οποία η ενδοκρινής μοίρα είναι ανατομικά ξεχωριστή. Μεταξύ 1902-1904 οι Σκώτοι ερευνητές J. Rennie και T. Fraser δίνουν περί os εκχύλισμα παγκρέατος ψαριού ανεπιτυχώς. Σε ένεση το εκχύλισμά τους προκάλεσε τοξικές αντιδράσεις¹.

Οι πρώτες επιτυχίες με πολλές αμφιβολίες

Στους ερευνητές των εκχυλισμάτων του παγκρέατος ξεχωρίζει ο Γερμανός G.L. Zulzer. Περί το 1900 νεαρός εσωτερικός ιατρός πειραματίζεται με εκχυλίσματα παγκρέατος σε κουνέλια και σκυλιά. Χρησιμοποιεί για το εκχύλισμα αλκοόλη. Μετά από μερικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα ο Zulzer κάνει ένεση εκχυλίσματος σε διαβητικό ασθενή που βρισκόταν στο χείλος του τάφου, σε ιδιωτική κλινική στο Βερολίνο. Επανα-

λαμβάνει την ένεση σε 12 ώρες. Ο ασθενής παρουσιάζει σαφή κλινική βελτίωση, αλλά δεν υπάρχει άλλο εκχύλισμα. Ο Zulzer ονομάζει την θεραπευτική ουσία «Acomatol» και καταφέρνει να πάρει χρηματοδότηση από την εταιρία Schering για τις μελέτες του. Στις επόμενες εφαρμογές σε ανθρώπους, εκτός από την εξάλειψη της διαβητικής συμπτωματολογίας, παρουσιάζονται ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως έμετοι, πυρετός και σε μερικές περιπτώσεις σπασμοί¹. (Τι αιτιολογίας άραγε; Ήταν πυρετικοί σπασμοί ή υπογλυκαιμία;) Ο Zulzer έκανε τρεις δημοσιεύσεις με τα αποτελέσματά του τα έτη 1907-1908. Συνέπερανε ότι «είναι δυνατό με τις ενέσεις παγκρεατικού εκχυλίσματος να σταματήσει η γλυκοζουρία και η κετονουρία σε ένα διαβητικό χωρίς να έχει μεταβληθεί η διαίτά του». Ο ερευνητής Forschbach στην κλινική του Minkowski στο Breslau δοκίμασε το εκχύλισμα του Zulzer και η κρίση του ήταν αρνητική. Ναι μεν προκαλούσε πτώση του σακχάρου στο αίμα, αλλά ταυτόχρονα σοβαρές και τοξικές ανεπιθύμητες επιδράσεις που πιθανώς θα σκότωναν τους ασθενείς, παρά το παροδικό ευνοϊκό αποτέλεσμα². Ο Forschbach με το κύρος του Minkowski στην πλάτη του κατακεραύνωσε τον Zulzer. Η εταιρία Schering απέσυρε τη χρηματοδότηση. Ο Γερμανός ερευνητής συνέχισε μέσω οικονομικών δυσκολιών. Το 1911 η εταιρία Hoffman-La Roche υποστήριξε οικονομικά τις έρευνές του. Το 1912 ο Zulzer πήρε πατέντα για τη χρήση του εκχυλίσματός του. Παρασκεύασε εκχύλισμα από 100 kg παγκρέατος ζώων που προμηθεύτηκε από σφαγεία. Όμως όλα τα πειραματόζωα που δέχθηκαν ενέσεις εκχυλίσματος εμφάνισαν σπασμούς. Ο Zulzer υπέθεσε τότε ότι έφταιγε η χρήση χάλκινων δοχείων. Συνέχισε πειραματιζόμενος μέχρι το 1914 οπότε και στρατεύθηκε λόγω του πολέμου^{1,2}.

Στην άλλη πλευρά του Ατλαντικού, στο Σικάγο, το 1911-1912 ο φοιτητής ιατρικής E.L. Scott, επηρεασμένος βαθειά από το θάνατο ενός φίλου του από σακχαρώδη διαβήτη, κάνει εργασία για να πάρει το Master του με θέμα την έσω έκκριση του παγκρέατος. Σκέπτεται ότι τα πρωτεολυτικά ένζυμα της έξω έκκρισης είναι υπεύθυνα για τις μέχρι τότε αποτυχίες των εκχυλισμάτων. Εφαρμόζει την απολίπωση του πόρου του παγκρέατος, ώστε να ατροφίσουν τα κύτταρα της έξω εκκρίσεως. Η ατροφία όμως απαιτεί πολύ χρόνο αναμονής και ίσως δεν είναι πλήρης. Ο Scott στρέφεται τότε στη χρήση αλκοόλης, όπως και ο Zulzer. Μετά από πολλές δοκιμές καταλήγει σε

μια διαδικασία παραλαβής της έσω εκκρίσεως. Η δοκιμή του εκχυλίσματος σε τέσσερα σκυλιά είναι πολύ ενθαρρυντική. Τα συμπεράσματα στη διατριβή του Scott είναι:

α) Υπάρχει έσω έκκριση παγκρέατος που ρυθμίζει το μεταβολισμό του σακχάρου.

β) Με κατάλληλες μεθόδους η έκκριση αυτή μπορεί να παραληφθεί, ενώ διατηρείται η δραστηκότητά της. Ο επιβλέπων καθηγητής της διατριβής φυσιολόγος A. Carlson δεν συμμερίζεται απόλυτα τις απόψεις του Scott. Τροποποιεί τα συμπεράσματα του Scott επί το συντηρητικότερο και θέτει ερωτηματικά για το μηχανισμό πτώσης του σακχάρου. Συστήνει περαιτέρω έρευνα για να δοθούν οριστικές απαντήσεις. Τα αποτελέσματα της συνέχειας της έρευνας σε γάτες ήταν αναστροφα του αναμενόμενου. Το σάκχαρο αίματος ανέβαινε με τη χορήγηση εκχυλίσματος. Εξάλλου η ακρίβεια των μετρήσεων σακχάρου ήταν μάλλον προβληματική. Ο Scott πριν σταματήσει τις έρευνές του συζήτησε το θέμα με τον καθηγητή φυσιολογίας του Toronto J.R. Macleod. Ο Macleod είχε τότε την άποψη ότι είναι ακατόρθωτη η απομόνωση της έσω έκκρισης για μια σειρά από λόγους. Κατ' αυτόν:

1. Η έξω έκκριση καταστρέφει in vitro την έσω έκκριση.

2. Δεν υπάρχουν πιθανόν εφεδρείες έσω έκκρισης ώστε να απομονωθούν.

3. Η έσω έκκριση στο πάγκρεας υφίσταται σε ανενεργό μορφή και ενεργοποιείται ίσως στο αίμα.

Ο Scott απογοητεύθηκε μετά από τη συζήτηση με τον Macleod και στράφηκε ερευνητικά σε άλλο τομέα!

Το 1913 ο γνωστός διαβητολόγος της διαίτας πείνας A. Allen έδωσε με τις δημοσιεύσεις του άλλο ένα καίριο χτύπημα στην ιδέα της χρησιμοποίησης εκχυλισμάτων του παγκρέατος.

Ένας άλλος Αμερικανός ο Israel Kleiner εργάστηκε και δημοσίευσε το 1915 τα ευρήματά του από τη χρήση εκχυλίσματος παγκρέατος. Μετά το τέλος του πολέμου επανήλθε στο προσκήνιο το 1919 με ενθουσιαστικά σχόλια για την θεραπευτική αξία του εκχυλίσματος του παγκρέατος. Οι μετρήσεις σακχάρου στο αίμα ήταν αποδεικτικές. Μικρές πυρετικές αντιδράσεις πιθανώς οφειλόμενες σε πρωτεϊνικές προσμίξεις, μπορούσαν στο μέλλον να αντιμετωπιστούν με καλύτερες μεθόδους χημικού καθαρισμού της έσω έκκρισης από ξένες προσμίξεις. Ωστόσο, ο Kleiner δεν συνέχισε τις έρευνές του, πιθανώς γιατί δεν

είχε χρηματοδότηση. Ερωτηθείς αργότερα γιατί δεν συνέχισε απάντησε με λίγες λέξεις, "This is a long story"!

Ο N. Paulesco (Εικ. 1) καθηγητής φυσιολογίας στην ιατρική σχολή στο Βουκουρέστι είχε από φοιτητής (1890) στο Παρίσι ενδιαφερθεί για την έσω έκκριση του παγκρέατος. Το 1916 άρχισε πειράματα με εκχυλίσματα παγκρέατος. Δημοσίευσε σε γαλλόφωνα περιοδικά τα ευρήματά του και υποστήριξε ότι «θα αποτελέσει το εκχύλισμα παγκρέατος μέθοδο θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη των παχυσάρκων αλλά και των οξεωτικών διαβητικών». Οι δημοσιεύσεις του Paulesco έγιναν το 1921 αλλά ήταν γαλλόφωνες και εκείνος Βαλκάνιος, έτσι δεν έτυχαν ιδιαίτερης προσοχής. Εξάλλου η ίδια η Ευρώπη είχε τότε άλλες προτεραιότητες με πρόσφατο έναν καταστροφικό παγκόσμιο πόλεμο. Τα αποτελέσματα των ερευνών του Paulesco είναι καλύτερα άλλων ερευνητών που δοκίμασαν εκχυλίσματα παγκρέατος. Ωστόσο η ανακάλυψή του δεν είχε συνέχεια και πλήρη εξέλιξη μέχρι την ευρεία κλινική εφαρμογή. Ο Paulesco χρειάζονταν 20 cc αίματος για μια μέτρηση σακχάρου στο αίμα. Ήδη όμως στην άλλη πλευρά του Ατλαντικού είχε βρεθεί μέθοδος στην οποία απαιτούνταν μόνο 0,2 cc αίματος. Η έρευνα είχε πλέον μεγαλύτερες ευκολίες!



Εικ. 1. N. Paulesco, ο άνθρωπος που ανακάλυψε την ινσουλίνη σχεδόν ταυτόχρονα με τους Banting & Best. Δεν μπόρεσε να την βιομηχανοποιήσει για ευρεία εφαρμογή.

Η ανακάλυψη στο Toronto

Κύριοι συνάδελφοι,

Όλοι σήμερα γνωρίζουμε ότι η ινσουλίνη ανακαλύφθηκε από τους Banting και Best το 1922 στο Toronto του Καναδά. Η ευρεία εφαρμογή της ινσουλinoθεραπείας που ακολούθησε άλλαξε την πρόγνωση των διαβητικών. Ο νεανικός διαβήτης (σήμερα τύπος 1 ή ινσουλινεξαρτώμενος διαβήτης) έπαψε να είναι βραχυχρόνια θανατηφόρα νόσος. Αξίζει λοιπόν τον κόπο να εξετάσουμε πιο διεξοδικά τι έγινε τις μέρες εκείνες και να παρακολουθήσουμε από κοντά τον πρωτεργάτη της ανακάλυψης, που αναμφίβολα είναι ο Frederic Banting, (Εικ. 2). Ο Banting (1891) ήταν γιός εύπορων αγροτών και ο μικρότερος μεταξύ πέντε αδελφών. Τελείωσε την ιατρική σχολή του Toronto με περικοπές λόγω του πολέμου³. Τον πέμπτο και τελευταίο χρόνο σπουδών τον έκανε σε ένα τρίμηνο του 1916. Το 1917 αρραβωνιάστηκε, αλλά δεν πρόλαβε να χαρεί πολύ, γιατί στρατεύθηκε και στάλθηκε στην Αγγλία. Αφού δούλεψε ένα χρόνο σε νοσοκομείο της Αγγλίας ο λοχαγός πλέον Banting στάλθηκε στο μέτωπο. Παρασημοφορήθηκε για το θάρρος του με το



Εικ. 2. F. Banting, ο άνθρωπος που με αδάμαστη θέληση και εργατικότητα κατόρθωσε ό,τι δεν είχαν κατορθώσει πολλοί ερευνητές πριν από αυτόν. Συνέδεσε το όνομά του, όχι άδικα, με την ανακάλυψη της ινσουλίνης.

στρατιωτικό σταυρό. Στη διάρκεια των μαχών τραυματίστηκε στο χέρι από βλήμα. Επέστρεψε στο Toronto τον Μάρτιο του 1919 και υπηρέτησε σε στρατιωτικό νοσοκομείο για λίγο διάστημα. Τις ελεύθερες ώρες του τις εκμεταλλεύθηκε για μελέτη και έδωσε εξετάσεις για να γίνει μέλος της Royal College of Physicians του Λονδίνου και της Royal College of Surgeons. Για αρκετό καιρό εργάστηκε κάτω από την καθοδήγηση του φημισμένου χειρουργού της εποχής C.L. Stagg στο παιδιατρικό νοσοκομείο. Ασχολήθηκε εκεί με την ορθοπεδική και τη γενική χειρουργική. Δεν μπόρεσε όμως να διορισθεί σε μόνιμη θέση. Αποφάσισε τότε να ανοίξει ιδιωτικό ιατρείο στην πόλη London 180 km μακριά από το Toronto. Εκεί κοντά θα εργάζονταν και η μνηστή του Edith. Ήθελε να παντρευτούν, αλλά προηγουμένως έπρεπε να αποκτήσει τις οικονομικές προϋποθέσεις. Ήταν τότε 28 ετών. Παρά το ότι το ιατρείο που αγόρασε ήταν γωνιακό, ο Banting άγνωστος νέος ιατρός στην πόλη, δεν είχε δουλειά. Στις πρώτες 28 μέρες δεν εξέτασε ούτε έναν ασθενή. Στη συνέχεια οι ασθενείς ήταν λίγοι και η δουλειά μέτρια. Η μνηστή του κέρδιζε ως δασκάλα τετραπλάσια χρήματα. Ο Banting βρήκε ευτυχώς λίγο αργότερα μια θέση μερικής απασχόλησης στο London Western University, ως βοηθός καθηγητού της Ανατομικής και Χειρουργικής Miller.

Στις 30 Οκτωβρίου του 1920 ο Banting προετοιμαζόμενος να κάνει μια διάλεξη στους φοιτητές για το μεταβολισμό των υδατανθράκων διάβασε άρθρο του M. Barron σχετικό με τη λιθίαση του παγκρέατος, που οδηγεί στην ατροφία των κυττάρων της εξωκρινούς μοίρας. Στις 2 πμ. δεν είχε κοιμηθεί ακόμα και του γεννήθηκε η ιδέα ότι αν απολίνωνε πειραματικά τον παγκρεατικό πόρο, η εξωκρινής μοίρα θα ατροφούσε και εύκολα θα μπορούσε κάποιος να παραλάβει την έσω έκκριση του παγκρέατος χωρίς προσμίξεις. Την επόμενη το πρωί ανέφερε την ιδέα του στον καθηγητή του, ο οποίος του σύστησε να συζητήσει με τον καθηγητή Macleod στο Ontario, που εθεωρείτο βαθύς γνώστης του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Ο Banting βρήκε καλή την πρόταση του καθηγητή του, αλλά και μια ευκαιρία να ξεφύγει από τη μιζέρια του γιατρού χωρίς ασθενείς.

Στις 7 Νοεμβρίου συζήτησε με τον Macleod (Εικ. 3), ο οποίος, μετά από αρκετούς δισταγμούς, δέχθηκε να υιοθετήσει την προτεινόμενη έρευνα γιατί όπως είπε ακόμα και «αρνητικά



Εικ. 3. Ο καθηγητής Macleod, παρά τις αρχικές επιφυλάξεις του για την έρευνα του Banting, όταν είδε ότι η προσπάθεια πέτυχε αποδείχθηκε πολύ καλός οργανωτής και έδωσε ώθηση σε πολλές σχετικές έρευνες.



Εικ. 4. C. Best, ο πολύτιμος σύντροφος του Banting στις ιστορικές μέρες του 1921-22 στο Toronto.

αποτελέσματα θα είχαν μεγάλη σημασία στη φυσιολογία». Εξάλλου «οι μετρήσεις σακχάρου τώρα είχαν μεγαλύτερη ακρίβεια. Άξιζε τον κόπο να γίνουν τα πειράματα έστω και σαν επανάληψη παλαιότερων»¹. Έγινε τότε μια κατ' αρχήν συμφωνία. Ο Banting θα επανερχόταν σύντομα για περισσότερες συζητήσεις, διευκρινίσεις και λεπτομέρειες του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Ο Banting επέστρεψε στο London και συζήτησε το θέμα και με τον καθηγητή Starr. Τον Δεκέμβριο ο Starr συζήτησε με τον Macleod και του είπε ότι ο Banting ήταν ένας καλά εκπαιδευμένος χειρουργός και θα πλεονεκτούσε εκεί που προγενέστεροι ερευνητές μειονεκτούσαν. Ο Starr σύστησε στον Banting να μην αφήσει τη θέση του στο London University και να κάνει την πειραματική του δουλειά στο Toronto στη διάρκεια των θερινών διακοπών, πράγμα και που τελικά έγινε¹.

Ο Banting αφού πέρασε και το stress της αναπόφευκτης διάλυσης των αρραβώνων του, άρχισε το πρώτο πείραμα στις 17 Μαΐου του 1921. Είχαν μεσολαβήσει αρκετές συζητήσεις με τον Macleod ο οποίος τελικά του παραχώρησε δύο φοιτητές του για βοηθούς. Ο ένας φοιτητής όμως έφυγε για διακοπές και έμεινε ο δεύτερος που δεν ήταν άλλος από τον Charles Best (Εικ. 4). Λέγε-

ται ότι ποιός από τους δύο φοιτητές θα μείνει να δουλέψει πρώτος με τον Banting αποφασίστηκε με τη μέθοδο του νομίσματος-κορώνα ή γράμματα. Ο Best ήταν ο «χαμένος» και έμεινε να δουλέψει. Ο Best μεταξύ των άλλων θα έκανε και τους προσδιορισμούς σακχάρου στα ούρα και στο αίμα των πειραματοζώων. Ο Best ήταν 22 ετών, γιός οικογενειακού ιατρού και μόλις είχε περάσει τις εξετάσεις φυσιολογίας³. Ο χώρος των πειραμάτων ήταν ένα μικρό δωμάτιο, παλιό πειραματικό χειρουργείο, που είχε να χρησιμοποιηθεί πολλά χρόνια. Ο Macleod είχε μιλήσει στους δύο φοιτητές για το ότι «δεν ήταν καθόλου αισιόδοξος για την έκβαση των πειραμάτων. Αλλά μια ακόμη προσπάθεια αξ γινόταν». Στο πρώτο πειραματικό χειρουργείο συμμετείχε και ο Macleod¹. Στην τεχνική της παγκρεατεκτομής χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του Hedon. Έτσι ένα τμήμα του παγκρέατος μεταμοσχεύονταν κάτω από το δέρμα. Αυτό βοηθούσε ώστε το πειραματοζώο να επιβιώσει και αργότερα με μικρή τομή του αφαιρούσαν το μόσχευμα και το καθιστούσαν διαβητικό, σε φάση που είχε καλή γενική κατάσταση.

Η πρώτη επέμβαση κράτησε 80 λεπτά. Το σκυλί πέθανε από υπερδοσολογία αναισθητικού. Ο Banting και ο Best συνέχισαν σειρά από πειρα-

ματικά χειρουργεία. Έπρεπε να μάθουν από τα λάθη τους και να γίνουν πιο «έξυπνοι όσοι μάθαιναν καλύτερα το αντικείμενο της έρευνάς τους». Το δεύτερο σκυλί πέθανε από αιμορραγία. Πέθαναν τα 4 πρώτα σκυλιά. Το πέμπτο επέζησε με το μόσχευμα σε λειτουργία. Οι ερευνητές συνέχισαν χωρίς διακοπή τις εγχειρήσεις για απολίνωση του παγκρεατικού πόρου. Το ένα σκυλί διαδέχονταν το άλλο. Ο Banting και ο Best έκαναν μια υπερπροσπάθεια εκείνο το καλοκαίρι. Καθάριζαν οι ίδιοι τα αίματα και το χώρο του πειραματικού χειρουργείου. Ήταν ζωοκόμοι, καθαριστριες, νοσηλεύτριες, γιατροί, ερευνητές. Το κυριότερο ήταν αποφασισμένοι. Ο στόχος ήταν εκεί ψηλά και έπρεπε να τον φτάσουν. Άρχισαν να έχουν προβλήματα με τη διάθεση σκύλων από το Πανεπιστήμιο. Βρήκαν τη λύση της αγοράς σκύλων στους δρόμους του Toronto. Ο Best περιέγραψε αργότερα τον Banting να σέρνει ένα σκύλο στο εργαστήριο δεμένο στη γραβάτα του. Η κατάσταση ήταν μάλλον κωμικοτραγική. Ο διευθυντής του τμήματος έλειπε στη Σκωτία για διακοπές. Τα πρώτα αποτελέσματα ήταν μάλλον απογοητευτικά. Υπήρχε όμως αποφασιστικότητα. Σε κάποια φάση ο Best διέκοψε για να κάνει ολιγοήμερες διακοπές. Ο Banting έκανε τότε τα πάντα μόνος του και διαπίστωσε ότι τα διαλύματα των χημικών προσδιορισμών δεν ήταν σε καλή κατάσταση, τα γυαλικά ήταν ακάθαρτα, και οι μετρήσεις του Best σχεδόν αναξιόπιστες. Όταν γύρισε ο Best φρέσκος από τις διακοπές συνάντησε έναν σκυθρωπό Banting αποφασισμένο να του τα πει έξω από τα δόντια. Και του τα είπε. Στο σημείο αυτό ο Best μπορούσε να είχε αποχωρήσει προσβεβλημένος. Δεν το έκανε. Έπλυne όλα τα γυαλικά και έκανε νέα διαλύματα. Και από τότε έγιναν ένα αχώριστο δίδυμο. Επιπλέον ο Best αποφάσισε να συνεχίσει αυτός στη θέση του άλλου φοιτητή. Και συνέχισε να είναι ο σύντροφος του Banting για πολύ. Στις αρχές Ιουλίου οι Banting και Best άνοιξαν 7 σκυλιά με απολινωμένο παγκρεατικό πόρο. Τα δύο έδειχναν σημεία ατροφικού παγκρέατος. Προφανώς η απολίνωση του πόρου δεν ήταν επιτυχής στα 5 σκυλιά. Είχαν ήδη χειρουργήσει συνολικά 19 σκυλιά. Τα 12 είχαν πεθάνει από μετεγχειρητικές επιπλοκές¹.

Στις 30 Ιουλίου ο Banting αφαίρεσε το πάγκρεας από ένα σκυλί που είχε απολινωμένο πόρο 53 ημέρες. Έβαλε το πάγκρεας σε παγόλουτρο με διάλυμα Ringer. Μισοπάγωσε το σύνολο σε πυκνό διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Έκανε μικρά κομματάκια το μισοπαγωμένο πάγκρεας. Το

υλικό αυτό δουλεύτηκε με άμμο και γουδί. Το πέρασε μετά από φίλτρο υφάσματος και χαρτιού για να απομακρύνει τα στερεά συστατικά. Επανέφερε το διήθημα σε θερμοκρασία 37°C. Το πρωί της 30 Ιουλίου ο Banting έκανε ένεση 4cc αυτού του υγρού στη φλέβα ενός σκύλου. Παρατηρήθηκε σημαντική πτώση του σακχάρου στο αίμα. Ο Banting έδωσε στη συνέχεια ζάχαρη στο σκύλο μέσω ρινογαστρικού καθετήρα. Μετά από ανεπιτυχή προσπάθεια κατά την οποία έβαλε τον καθετήρα στους βρόγχους το πέτυχε. Το σάκχαρο αίματος, παρά τις ενέσεις εκχυλίσματος παγκρέατος ανέβηκε, αλλά όχι όσο ανέβαινε σε άλλα σκυλιά χωρίς τη χορήγηση εκχυλίσματος. Ήταν Σάββατο 6,15 μμ όταν οι Banting και Best έφυγαν από το εργαστήριο. Την επόμενη το πρωί το σκυλί ήταν σε κώμα. Πέθανε χωρίς πολύ υψηλό σάκχαρο. Κάτι έδειχνε αυτό. Τη Δευτέρα 1 Αυγούστου παρασκεύασαν νέο εκχύλισμα. Έκαναν ένεση 8 cc εκχυλίσματος σε ένα μισοπεθαμένο σκυλί. Το σάκχαρο του σκύλου έπεσε και το σκυλί στάθηκε στα πόδια του και περπάτησε. Έγινε και άλλη ένεση εκχυλίσματος. Ωστόσο το σκυλί έπεσε πάλι σε κώμα και πέθανε στις 3.30 π.μ.¹. Οι Banting και Best δεν είχαν το κουράγιο να κάνουν νεκροτομές στα δύο αυτά σκυλιά, αλλά είχαν εντυπωσιαστεί τόσο πολύ από την ανάνηψη από το κώμα. Εν τω μεταξύ δεν είχαν άλλα παγκρεατεκτομηθέντα σκυλιά διαθέσιμα. Ο Best παρότρυνε να κάνουν σε ένα χρόνο την παγκρεατεκτομή. Να εγκαταλείψουν δηλαδή τη μέθοδο του Hedon. Στις 3 Αυγούστου έγινε η επέμβαση αυτή και ήταν απόλυτα επιτυχής. Το σκυλί επέζησε αρκετά με την βοήθεια του εκχυλίσματος. Έδωσαν στο εκχύλισμα την ονομασία Isletin. Δοκίμασαν την επίδραση εκχυλίσματος ήπατος και σπληνός. Φυσικά δεν είχε καμία επίδραση. Μόνο η Isletin κατέβασε το σάκχαρο. Δοκίμασαν τότε και έκαναν ένεση 25cc εκχυλίσματος. Το σκυλί αιφνιδίως έπεσε αναισθητο και σύντομα πέθανε. Η νεκροτομή έδειξε διάσπαρτη λοίμωξη. Αυτή θεωρήθηκε αιτία θανάτου. Την υπογλυκαιμία, αν ήταν αιτία θανάτου κανείς δεν πρόλαβε να την αποδείξει.

Το ηθικό της ερευνητικής ομάδας, που αποτελούσαν μόνο δύο ερευνητές, ήταν πλέον πολύ υψηλό. Ο Best έγραψε γράμμα στην μνηστή του Margaret και ο Banting στον καθηγητή Macleod. Του έγραψε ότι τον απασχολούν 15 ερωτήματα. Μεταξύ αυτών ήταν και η εφαρμογή του εκχυλίσματος σε άνθρωπο. Ζητούσε παράλληλα περισσότερες ευκολίες στο πειραματικό χειρουργείο

και ανθρώπινη βοήθεια. Επίσης έγραψε κολακευτικά σχόλια για τον Best¹.

Στο διάστημα αυτό η οικονομική κατάσταση του Banting ήταν τραγική. Κέρδισε λίγα δολάρια κάνοντας αμυγδαλεκτομή για λογαριασμό ενός φίλου του και αργότερα πούλησε κάποια εργαλεία του για 25 δολάρια¹.

Στις αρχές του Σεπτεμβρίου μετά τις πρώτες επιτυχίες της Isletin και ενώ ο Macleod ήταν στο εξωτερικό ο Banting εγκατέλειψε το London και εγκαταστάθηκε στο Toronto. Αυτό δείχνει ότι ήταν σίγουρος για την επιτυχία της έρευνάς του και για το ότι το μέλλον του το έβλεπε στο Toronto. Πούλησε τα πάντα. Σπίτι και εργαλεία. Ανέπνευσε λίγο οικονομικά και τράβηξε προς τη δόξα.

Στις 6 Σεπτεμβρίου ο Banting πήρε γράμμα από τον Macleod ο οποίος εύρισκε τα ευρήματά τους πολύ ενθαρρυντικά και οριστικά θετικά («certainly very encouraging... definitely positive»). Επίσης του έγραψε ότι με τα πειράματά του πρέπει όχι μόνο να πείσει τον εαυτό του για την αξία του εκχυλίσματος στην θεραπεία του διαβήτη, αλλά και την επιστημονική κοινότητα. Ζητούσε πιο επιτυχημένα πειράματα και περισσότερα. Ζητούσε επίσης να ληφθεί υπόψη ο παράγοντας αραιώσεως του αίματος από τα χορηγούμενα υγρά¹.

Οι Banting και Best συνέχισαν με περισσότερα πειράματα θυσιάζοντας και χειρουργώντας και άλλα σκυλιά. Εξακολουθούσαν να έχουν μερικές φορές κακή τύχη. Φλεγμονές, αιμορραγίες, θάνατοι. Δοκίμασαν χορήγηση της Isletin από το απευθυσμένο. Δεν είχε αποτέλεσμα. Ανακάτεψαν θρυψίνη με το εκχύλισμα και απέδειξαν ότι καταστρέφει την έσω έκκριση. Στις 17 Σεπτεμβρίου χορήγησαν για πρώτη φορά την Isletin υποδορίως. Το αποτέλεσμα δεν ήταν εντυπωσιακό. Ο Best σημείωνε τότε ότι «μέχρι να αποκτήσουμε καθαρό από θρυψίνη εκχύλισμα δεν πρέπει να χορηγούμε την Isletin υποδορίως¹». Στις 21 Σεπτεμβρίου ο Macleod γύρισε στο Toronto.

Όταν γύρισε ο Macleod στα τέλη Σεπτεμβρίου, οι Banting και Best είχαν κάνει και άλλα πειράματα. Το σκυλί που χειρουργήθηκε στις 11 Αυγούστου έζησε με ενέσεις Isletin 20 ημέρες. Πέθανε από έλλειψη Isletin. Το τελευταίο εκχύλισμα από γάτες δεν είχε επιτυχία. Ωστόσο το ζητούμενο είχε σχεδόν αποδειχθεί. Έμενε να γίνει λεπτομερέστερη μελέτη και καθαρισμός του εκχυλίσματος, για να μη προκαλεί άσηπτη φλεγμονή στα σημεία των ενέσεων. Παράλληλα δοκίμα-

ζαν διάφορες ιδέες τους στα πειραματόζωα. Μεταξύ των άλλων δοκίμασαν να εξαντλήσουν το εξωκρινές πάγκρεας με χορήγηση σεκρετίνης¹.

Κύριοι συνάδελφοι,

Στις μεγάλες ανακαλύψεις υπάρχει πάντοτε η λεγόμενη μικρή ιστορία. Ανθρώπινες στιγμές, συναισθήματα, συγκρούσεις, συμβιβασμοί. Κάτι τέτοιο υπάρχει και στην περιπέτεια της ανακάλυψης της ινσουλίνης. Στην συνάντησή του με τον Macleod, ο Banting ζήτησε να βελτιωθούν οι συνθήκες δουλειάς τους, έναν ζωοκόμο να φροντίζει τα σκυλιά, να επιδιορθωθεί το δάπεδο του πειραματικού χειρουργείου και βεβαίως να έχει μισθό. Ο Macleod είχε αντιρρήσεις. Δεν υπήρχαν χρήματα για επιδιορθώσεις, εξάλλου επέκειτο να μεταφερθούν σε νέο κτήριο. Η έρευνά τους δεν είχε τίποτε το εξαιρετικό σε σχέση με τις άλλες έρευνες του Πανεπιστημίου. Πως θα απαιτούσε από το Δ/Σ της ιατρικής σχολής αυτά που ζητούσε ο Banting; Ο Banting τότε απείλησε ότι αν σε 24 ώρες δεν του παρασχεθούν οι διευκολύνσεις που γύρευε θα έφευγε και θα εργαζόταν σε άλλο Πανεπιστήμιο. Ο Best ήταν έκπληκτος. Κανείς δεν είχε μιλήσει έτσι στον σοφό καθηγητή. Η συζήτηση μεταξύ των δύο ανδρών είχε πολύ ένταση και προφανώς γέμιζε τον Banting με όργη.

Βγαίνοντας από το γραφείο του Macleod ο Banting είπε στον Best «I'll show that little son of a bitch that he is not the University of Toronto»¹.

Δύο μέρες μετά τη σύγκρουση του Banting με τον Macleod άρχισαν οι βελτιώσεις. Βρέθηκε πιο ευρύχωρο δωμάτιο για διαμονή των σκυλιών, παραχωρήθηκε ζωοκόμος μερικής απασχόλησης, διορθώθηκε το δάπεδο του χειρουργείου. Από την 1η Οκτωβρίου ο Banting διορίστηκε ως ειδικός λέκτορας της Φαρμακολογίας με 250 δολάρια το μήνα. Επίσης δόθηκε αναδρομικό επίδομα 150 δολάρια στον Banting και 170 δολάρια στον Best. Ο Banting ανέπνευσε!

Στις αρχές Οκτωβρίου ο Banting ζήτησε από τον Macleod να ενισχυθεί η ομάδα τους με μια καλή μεταγραφή. Ζήτησε συγκεκριμένα τον βιοχημικό J.B. Collip. Ο Collip ήταν ενήμερος της έρευνας και είχε ενδιαφερθεί να συμμετάσχει σε αυτήν. Ο Macleod στη φάση αυτή το αρνήθηκε επιφυλασσομένος για το μέλλον¹.

Στις 14 Νοεμβρίου ο Banting παρουσίασε τα ευρήματά τους σε επιστημονική συγκέντρωση της έδρας παρουσία φοιτητών. Ο Macleod έκανε με ευφράδεια μια μακρά εισαγωγή στο θέμα της έρευνάς τους. Χρησιμοποιούσε συχνά το «εμείς»

και δεν άφησε πολλά περιθώρια στον Banting να διακριθεί. Το τρακ και η έλλειψη πείρας έκανε τον Banting να χάσει τη μάχη των εντυπώσεων. Από την εκδήλωση αυτή όμως βγήκε το συμπέρασμα ότι έπρεπε να επιχειρηθεί πείραμα μακράς επιβίωσης διαβητικού σκυλιού¹.

Στις 2 π.μ. της 16 Νοεμβρίου ο Banting σκέφτηκε να χρησιμοποιήσει πάγκρεας εμβρύων αγελάδας για την παραλαβή εκχυλίσματος. Το έκανε χωρίς καθυστέρηση την επόμενη μέρα και δοκίμασε το εκχύλισμα σε παγκρεατεκτομηθέντα σκυλιά. Το εκχύλισμα αυτό αποδείχθηκε ιδιαίτερα δραστικό. Στη συνέχεια δοκιμάσθηκε ένα νέο φίλτρο πορώδους πορσελάνης (φίλτρο Berkefeld) που κρατάει τα μικρόβια και το εκχύλισμα γίνεται στείρο χωρίς να απαιτηθεί βρασμός, που είχε δείχθει πως καταστρέφει την έσω έκκριση. Από τέτοιο εκχύλισμα έκανε ο Banting ένεση 1,5cc υποδορίως στον εαυτό του και είδε ότι δεν προκαλούσε αντίδραση. Τα πειράματα συνεχίσθηκαν και παράλληλα ετοιμάζονταν η πρώτη δημοσίευση που στάλθηκε στο J. Lab and Clin Medicine⁵. (Δημοσιεύθηκε στο τεύχος Φεβρουαρίου 1922. Οι συγγραφείς ήταν δύο: F.G. Banting και C.H. Best. Ο Macleod δεν δέχθηκε να μπει και το δικό του όνομα). Στις 2 Δεκεμβρίου η ένεση εκχυλίσματος σκότωσε ένα σκυλί 90' μετά. Οι Banting και Best θεώρησαν ότι επρόκειτο για αναφυλακτική αντίδραση. Στις 6 Δεκεμβρίου οι δύο ερευνητές αποφάσισαν να χρησιμοποιήσουν αλκοόλη στη διαδικασία παραλαβής του εκχυλίσματος. Δοκίμασαν και σε πάγκρεας που έβγαλαν από σκύλο. Το εκχύλισμα είχε δραστικότητα. Δεν χρειαζόταν πλέον τα παγκρέατα εμβρύων¹.

Κύριοι συνάδελφοι,

Καταλαβαίνω ότι η εξιστόρηση μου κράτησε πολύ, αλλά ζητώ την υπομονή σας για λίγο. Μένει να δούμε και την τελευταία πράξη του έργου. Ο James B. Collip (Εικ. 5) μπαίνει και αυτός στην ερευνητική ομάδα στα μέσα Δεκεμβρίου 1921. Ήταν τότε ηλικίας 29 ετών, κάτοχος PhD από το 1916 και καθηγητής βιοχημείας από το 1920. Είχε κάνει πολλές δημοσιεύσεις και είχε εργασίες σε θέματα έσω εκκρίσεως. Ο Collip άρχισε αμέσως να δουλεύει σε εκχυλίσματα παγκρέατος με κουνέλια. Βρήκε ότι το εκχύλισμα ήταν δραστικό και στα κουνέλια. Πρότεινε να μετρούν τη δραστικότητα του εκχυλίσματος από την ισχύ του στα υγιή κουνέλια. Παράλληλα με τον Collip, οι Banting και Best έκαναν τις δικές τους δοκιμές και παρατηρήσεις. Έδωσαν ανεπιτυχώς εκχύλισμα per os σε διαβητικό σμμαθητή



Εικ. 5. J. Collip. Ο ερευνητής που με πολύ παρατηρητικότητα και γνώσεις χημείας κατόρθωσε να απαλλάξει τα πρώτα εκχυλίσματα ινσουλίνης από πυρετογόνες ουσίες.

του Banting. Είχαν σειρά από κακοτυχίες με την παρασκευή αδρανών εκχυλισμάτων. Την ίδια εποχή ο Collip βρήκε μέθοδο παρασκευής βελτιωμένου εκχυλίσματος με πολύ καλή δραστικότητα. Βρήκε επίσης ότι το εκχύλισμα ανέστελε την κετογένεση και γέμιζε πάλι το ήπαρ με γλυκογόνο¹.

Στις 20 Δεκεμβρίου έγινε από τον Banting παρουσίαση της έρευνάς τους σε συνεδρίαση της Αμερικανικής εταιρίας φυσιολογίας στο Yale University του New Haven. Παρόντες ήταν οι Allen, Joslin, Kleiner, Scott, Carlson κ.ά. Ο Banting παρουσίασε το θέμα με πολύ τρακ και κακή ομιλία. Ο Macleod απάντησε με ευφράδεα σε ερωτήσεις των συνέδρων. Οι περισσότερες ερωτήσεις αφορούσαν την τοξικότητα του εκχυλίσματος. Επιπλέον οι ανακοινούντες ερωτήθηκαν τι περισσότερο έδειξαν οι Banting και Best από ότι οι προγενέστερες έρευνες των Zulzer, Scott, Kleiner, Paulesco. Η κυριώτερη απάντηση ήταν «η μακρά επιβίωση δύο διαβητικών σκυλιών». Από αυτά το ένα - η Μάρτζορη - έζησε 70 μέρες με τις ενέσεις εκχυλίσματος (Εικ. 6). Ο Banting πάντως ήταν απογοητευμένος από την κακή παρουσίαση. Ο Macleod με την ακαδημαϊκή του πείρα έκλεψε τη παράσταση. Ο Banting τότε άρ-



Εικ. 6. Οι δύο ερευνητές, Banting & Best, με τη σκυλίτσα Μάρτζορη που έζησε χωρίς πάγκρεας 70 ημέρες με ινσουλίνη.

χισε να βλέπει τον Macleod με καχυποψία. Χωρίς να έχει συμμετοχή στα πειράματα, ενώ έκανε στο εξωτερικό τις διακοπές του μιλούσε για τα πειράματά τους με το «εμείς». Το διδάγμα που δέχθηκε ο Banting τότε ήταν ότι έπρεπε να εξασκηθεί στο γράψιμο των εργασιών του που έπρεπε να χαρακτηρίζονται από σαφήνεια, ακρίβεια, απλότητα και να είναι εύκολα κατανοητές¹. Το συνέδριο παρακολούθησε ο εκπρόσωπος του ερευνητικού τμήματος της φαρμακευτικής εταιρίας Eli Lilly Co, Gloues που θα παίζει αργότερα σημαντικό ρόλο στη βιομηχανοποίηση της παραγωγής ινσουλίνης¹.

Μετά την ιστορική ανακοίνωση συνέχισαν όλοι οι ερευνητές να εργάζονται στο τμήμα του Macleod, σε κάποιο βαθμό χωριστά ο καθένας, αλλά με τη συμφωνία να συζητούν τα ευρήματα μεταξύ τους. Στην ομάδα είχε προστεθεί και ο άλλος φοιτητής που έστριψε το νόμισμα με τον Best, ο Clark Noble. Στις αρχές Ιανουαρίου ο Collip παρατήρησε και κατανόησε το φαινόμενο της υπογλυκαιμίας στα κουνέλια του και τη θεραπευτική αξία της χορήγησης γλυκόζης. Παρόμοια γνώση απέκτησε ανεξάρτητα και ο Noble. Ο

Banting βιαζόταν να χορηγήσει το εκχύλισμά του σε άνθρωπο. Ο Macleod πείστηκε από τον Banting να μεσολαβήσει στον καθηγητή Παθολογίας Graham που είχε υπό την επίβλεψή του διαβητικούς ασθενείς, να επιτρέψει στους Banting και Best να χορηγήσουν το εκχύλισμά τους. Ο πρώτος ασθενής ήταν ένα 14χρονο αγόρι ο Leonard Thomson που είχε φθάσει στο χείλος του τάφου. Ζύγισε περί τα 60 pounds, είχε ακετόνη και σάκχαρο στα ούρα, ανέπνεε οξεωτικά και περίμενε το αναπόφευκτο τέλος⁶. Στις 11 Ιανουαρίου 1922 έγινε η πρώτη ένεση. Το αποτέλεσμα ήταν μετρίως ικανοποιητικό. Το σάκχαρο έπεσε από 440 σε 320 mg αλλά παρουσιάστηκε φλεγμονή στα σημεία των ενέσεων. Είχαν δοθεί δύο δόσεις εκχυλισματος και εξαιτίας της φλεγμονής αποφασίστηκε προσωρινή αναστολή των ενέσεων. Το αμφιλεγόμενο αποτέλεσμα των πρώτων δύο ενέσεων σε άνθρωπο αύξησε την πίεση πάνω στον Collip για την παραγωγή πιο καθαρού εκχυλισματος. Δουλεύοντας σκληρά πολλές ώρες ο Collip παρασκεύασε σύντομα ένα καθαρότερο εκχύλισμα που χορηγήθηκε στις 23 Ιανουαρίου. Τα αποτελέσματα ήταν τώρα πολύ καλύτερα^{6,7}. Ο δρόμος για την ευρεία εφαρμογή της ινσουλινοθεραπείας είχε ανοίξει. Σε τελική ανάλυση ο Collip πέτυχε σε λίγες εβδομάδες αυτό που δεν κατόρθωσε επί χρόνια να επιτύχει ο Zultzer⁴.

Σε αυτό το χρονικό σημείο ανέκυψαν διαφορές μεταξύ των Banting και Best με τον Collip, ο οποίος δήλωσε ότι θα επιδίωκε μόνος τους προσωπικά την πατέντα του τρόπου καθαρισμού του εκχυλισματος¹. Μετά από πολλούς κλυδωνισμούς και αντιπαραθέσεις οι Banting, Best, Collip και Macleod υπέγραψαν στις 25 Ιανουαρίου 1922 συμφωνητικό συνεργασίας και μη αυτοτελών ατομικών ενεργειών προς την κατεύθυνση της εξασφάλισης πατέντας¹. Στην υπογραφή του συμφωνητικού παρέστησαν και συμμετείχαν οι καθηγητές V. Henderson, J.G. Fitzgerald (εργαστηριακός), A. Hunter (εργαστηριακός).

Η πορεία του Leonard Thomson εν τω μεταξύ με τις ενέσεις του πιο καθαρού εκχυλισματος ήταν εντυπωσιακή⁶. Τον Φεβρουάριο του 1922 άλλοι έξι ασθενείς εδέχοντο τις ενέσεις του θαυματουργού εκχυλισματος. Παράλληλα άρχισαν να γράφονται άρθρα από τους Banting, Best και Macleod για την έσω έκκριση του παγκρέατος. Στα τέλη Φεβρουαρίου ετοιμάστηκε ένα άρθρο με τίτλο «Παγκρεατικά εκχυλίσματα στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη με συγγραφείς τους Banting, Best, Collip, Cambell και Fletcher⁷. Στη

δημοσίευση αναφέρονταν η συμμετοχή του Collip στον καθαρισμό του εκχυλίσματος και η εφαρμογή στον L. Thomson. Δημοσιεύθηκε στο Canadian Medical Association Journal. Οι εφημερίδες ενδιαφέρθηκαν και εξ αυτών η Star δημοσίευσε εκτεταμένη ανταπόκριση και συνέντευξη με τον Banting¹.

Την ίδια εποχή (25 Φεβρουαρίου 1922) ο Paulesco χορηγούσε σε άνθρωπο, με επιτυχία το εκχύλισμά του. Στις 3 Μαρτίου το χορήγησε και σε δεύτερο ασθενή. Ζήτησε και πήρε πατέντα για τη μέθοδο του παρασκευής της έσω εκκρίσεως που ονόμασε «παγκρεΐνη»^{1,4}. Η ταχύτητα και ποιότητα των εργασιών στον Καναδά και στη συνέχεια στις ΗΠΑ άφησαν πίσω τις εργασίες και την πατέντα του Paulesco. Τον Απρίλιο οι ερευνητές του Toronto ονόμασαν την ουσία τους Insulin. Ο Macleod έκανε ανακοίνωση στην Αμερικανική εταιρία Παθολογίας στις 3 Μαΐου 1922. Ο θαυμασμός ήταν διάχυτος και τα σχόλια εγκωμιαστικά¹. Μια νέα εποχή άρχιζε. Ο νεανικός διαβήτης δεν θα ήταν μια σύντομη και θανατηφόρα νόσος.

Τα γεγονότα στη συνέχεια εξελίχθηκαν ραγδαία. Μετά από μια παροδική δυσκολία του Collip να παρασκευάσει δραστικό εκχύλισμα, που έφερε σε απόγνωση την ερευνητική ομάδα, τα πράγματα μπήκαν σε καλό δρόμο. Οι ασθενείς που δέχονταν θεραπεία με ινσουλίνη αυξάνονταν. Η παραγωγή στα εργαστήρια του Πανεπιστημίου του Toronto δεν μπορούσε να ανταπεξέλθει. Έγινε συμφωνία για την παραγωγή ινσουλίνης από την εταιρία Eli Lilly των ΗΠΑ, που όμως θα ενίσχυε οικονομικά το ερευνητικό τμήμα της Ιατρικής σχολής του Toronto. Στις 21 Αυγούστου 1922 άνοιξε η διαβητολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου του Toronto, όπου ο Banting διορίστηκε επικεφαλής τμήματος νοσηλείας διαβητικών ασθενών¹.

Το Φεβρουάριο 1923 υπήρχαν πλέον αρκετά αποθέματα ινσουλίνης στις ΗΠΑ. Η εταιρία Eli Lilly άρχισε την μαζική παραγωγή ινσουλίνης και λίγο αργότερα το Medical Research Council στο Λονδίνο (αργότερα τα δικαιώματα απέκτησε η εταιρία Wellcome). Στη Δανία ιδρύθηκαν ο μη κερδοσκοπικός οργανισμός Nordisk το 1923 και η εταιρία NOVO το 1925⁸.

Ο ίλιγγος της δόξας-επιβραβεύσεις

Όσο η δόξα από την ανακάλυψη της ινσουλίνης μεγάλωνε τόσο αυξάνονταν και τα προβλή-

ματα στις σχέσεις των πρωτεργατών μεταξύ τους. Οι Banting και Best είχαν ψυχρανθεί με τον Collip. Ο Banting πάντοτε είχε έμμονες ιδέες για τον Macleod, που το κρίσιμο καλοκαίρι των πειραμάτων έκανε διακοπές και αργότερα μοιράζονταν ή και έπαιρνε τη δόξα¹. Δεν θα ήταν όμως σκόπιμο να επεκταθούμε στις φιλονικίες του Banting με τον Macleod. Διαβάζοντας κάποιος μεμονωμένα την άποψη του ενός εκ των δύο βρίσκει πολλά πράγματα σωστά. Αλλά φαίνεται ότι όταν η δόξα είναι μεγάλη προκαλεί ίλιγγο. Και από τον ίλιγγο της δόξας υπέφεραν οι πρωταγωνιστές της ανακάλυψης.

Το βραβείο Nobel απονεμήθηκε στους Banting και Macleod στις 26 Οκτωβρίου του 1923. Ο Banting το πληροφορήθηκε στις 26 Οκτωβρίου και ερεθίστηκε που το έπαιρνε μαζί με τον Macleod, του οποίου τη συμβολή θεωρούσε διακοσμητική. Αμέσως ο Banting ανακοίνωσε ότι μοιράζεται το βραβείο του και τα χρήματα που το συνοδεύουν με τον Best. Το ίδιο έκανε μετά και ο Macleod και μοιράστηκε το βραβείο του με τον Collip¹. Το Toronto αντάμειψε τον Banting με την ίδρυση ερευνητικού ινστιτούτου και προσωπικής έδρας στην Ιατρική Σχολή για την έρευνα, χωρίς υποχρεώσεις διδακτικές. Τον εβράβευσε επίσης και το κοινοβούλιο του Καναδά και του χορήγησε 7.500 δολάρια το χρόνο για να μείνει απερίσπαστος στις έρευνές του¹. Το Πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου έδωσε επίσης το βραβείο Cameron στον Macleod που ήταν Σκώτος στην καταγωγή.

Τα επόμενα χρόνια των πρωταγωνιστών της ανακάλυψης

Ο Macleod ενίσχυσε τα επόμενα χρόνια την έρευνα γύρω από την ινσουλίνη και αποδείχθηκε πολύ ικανός μάνατζερ. Έφυγε το 1928 από τον Καναδά και πήρε θέση καθηγητή της φυσιολογίας στο Πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου. Πέθανε σε ηλικία 59 ετών το 1933 πάσχων από σοβαρή αρθρίτιδα.

Ο Banting εξακολούθησε να είναι ανήσυχος ερευνητής. Δοκίμασε στην έρευνα πολλές ιδέες του. Έκανε πολλές παρατηρήσεις για την ινσουλinoθεραπεία³. Την τελευταία του νύχτα στο Μοντρεάλ την πέρασε παρέα με τον Collip. Οι παλαιές διαφορές τους είχαν ξεχαστεί¹. Σκοτώθηκε σε αεροπορικό ατύχημα στις 20 Φεβρουαρίου του 1941. Το αεροπλάνο ήταν ένα βομβαρδιστικό και ο Banting εκτελούσε στρατιωτική αποστολή¹.

Ο Best διαδέχθηκε τον Macleod στην έδρα της φυσιολογίας στο Toronto. Στο εργαστήριό του ανακαλύφθηκε αργότερα η ηπαρίνη¹. Επισκέφθηκε μάλιστα τη Θεσσαλονίκη προσκεκλημένος του ΑΠΘ και έδωσε διάλεξη για την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Πέθανε το 1975.

Ο Collip εργάστηκε εντατικά στην απομόνωση ορμονών. Οι έρευνές του είναι πρωτοποριακές όσον αφορά την παραθορμόνη, τις ορμόνες των ωοθηκών, την ACTH και τις γοναδοτροπίνες. Έγινε dean στην Ιατρική Σχολή του Οντάριο. Πέθανε σε ηλικία 72 ετών το 1965¹.

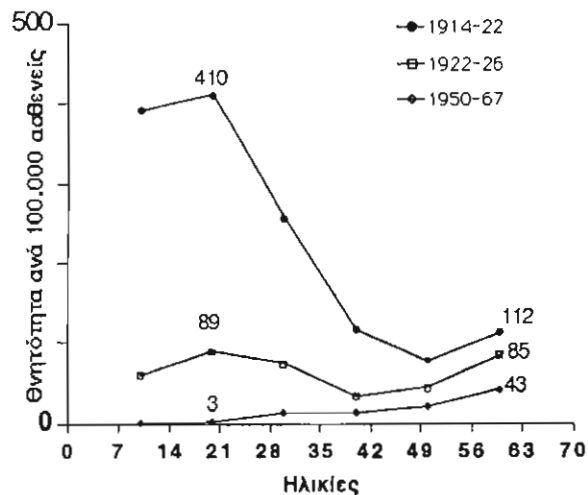
Και τώρα σας ρωτώ κύριοι συνάδελφοι, μετά τα όσα ακούσατε, ποιός ανακάλυψε την ινσουλίνη; Στο ερώτημά του ποιός ανακάλυψε την ινσουλίνη απάντησε η ιστορία. Η πρώτη ανακοίνωση των Banting και Best δεν είχε παρά μόνο τα δύο αυτά ονόματα ως συγγραφείς. Ο Macleod σε κάποια στιγμή παραδέχθηκε ότι έπαιζε τον ρόλο του impressario¹. Ωστόσο φαίνεται ότι το ρόλο αυτό τον έπαιξε καλά. Σε αυτόν οφείλεται η ταχύτητα με την οποία βιομηχανοποιήθηκε η ινσουλίνη και έγινε γνωστή η νέα θεραπευτική μέθοδος⁴.

Δεν μπορούν να παραγνωριστούν όμως μερικά γεγονότα και σταθμοί. Ο von Mering και Minkowski ανακάλυψαν ότι αν αφαιρεθεί το πάγκρεας δημιουργείται διαβήτης. Ο Zulzer ήταν ο πρώτος που χορήγησε εκχύλισμα παγκρέατος σε άνθρωπο. Οι τοξικές επιδράσεις εμπόδισαν την έρευνα να φτάσει στην κλινική πράξη. Οι Scott και Kleiner κάτι βρήκαν αλλά δεν είχαν το κουράγιο να συνεχίσουν. Ο Paulesco τα πήγαινε καλά και πολλοί θεωρούν ότι πρώτος αυτός ανακάλυψε την ινσουλίνη δεδομένου ότι οι δημοσιεύσεις του προηγήθηκαν των αντίστοιχων των Banting και Best (η δημοσίευση των ερευνών του έγινε από τον Απρίλιο έως και τον Αύγουστο του 1921)⁹, αλλά δεν είχε τα μέσα και δεν πρόλαβε σε ταχύτητα τους Καναδούς. Πολλοί έφτασαν στη βρύση αλλά δεν ήπιαν νερό. Οι Banting και Best τελικά τα κατάφεραν. Σημαντικότερη ήταν η συμβολή του Collip στον καθαρισμό της ινσουλίνης από πυρετογόνες προσμίξεις. Η ιδέα που οδήγησε στην ανακάλυψη της ινσουλίνης ήταν του Banting. Είναι βέβαια γεγονός ότι η αρχική ιδέα του, περί απολινώσεως του πόρου του παγκρέατος, δεν ήταν σωστή και ορθά εγκαταλείφθηκε. Οι Banting και Best δεν ήταν ενήμεροι παλιότερων ερευνών σύμφωνα με τις οποίες το πάγκρεας δεν έχει λυτικές επιδράσεις παρά μόνο αν ενεργοποιηθούν τα ένζυμά του². Επίσης δεν είχαν διαβάσει προσεκτικά τις δημοσιεύσεις του

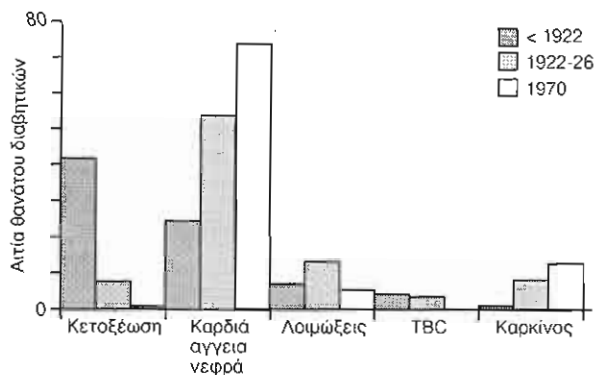
Paulesco⁴. Οι ενέργειές τους χαρακτηρίζονταν από βιασύνη και ανυπομονησία. Ωστόσο οι Banting και Best καταλάβαιναν ότι γινόταν ένας αγώνας δρόμου και ήθελαν αυτοί να είναι οι πρώτοι. Έτσι παρήγαγαν σχεδόν κάθε μέρα και μια νέα ιδέα και την έθεταν σε εφαρμογή χωρίς καθυστέρηση. Για αυτό και πέτυχαν. Νομίζω ότι ποτέ δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η ανακάλυψη της ινσουλίνης έγινε κυρίως από έναν νέο χειρουργό και έναν φοιτητή ιατρικής που δούλεψαν σε πολύ δύσκολες συνθήκες με πείσμα, αυταπάρηση και πίστη στην επιτυχία. Νομίζω ότι σε αυτούς ανήκει το μεγαλύτερο μερίδιο της δόξας και η αφοσίωσή τους στον υψηλό στόχο και το ολοκληρωτικό δόσιμό τους στην έρευνα της ινσουλίνης αποτελούν παράδειγμα προς μίμηση.

Η συμβολή της ανακάλυψης της ινσουλίνης στην ποιότητα ζωής και επιβίωση των διαβητικών

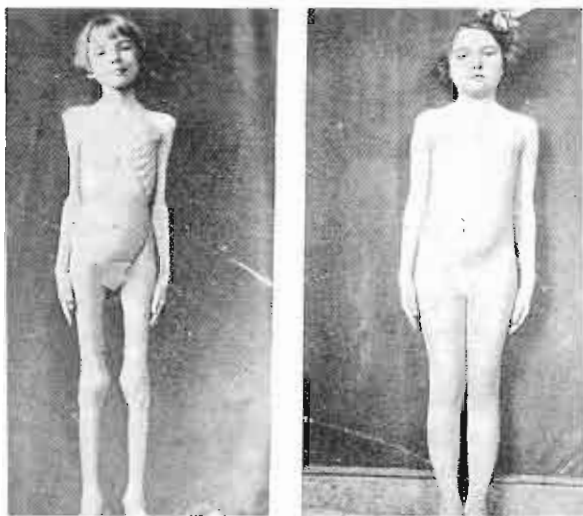
Η ανακάλυψη της ινσουλίνης άνοιξε την αυλαία μιας νέας εποχής. Η σημασία της ανακάλυψης είναι τεράστια και φαίνεται παραστατικά στα σχήματα 1 και 2 όπου φαίνεται η μετά το 1992 μεταβολή των αιτιών θνητότητας των διαβητικών και της ηλικίας θανάτου, από στοιχεία της Joslin clinic. Αλλά πιο παραστατικά τη σημασία της ανακάλυψης αντιλαμβάνεται κανείς αν δει συγκριτικές φωτογραφίες παιδιών πριν και μετά τη θεραπεία (Εικ. 7). Επίσης αν δει τις φωτογραφίες ενός παιδιού που σε ηλικία 5 ετών αρ-



Σχ. 1. Από στοιχεία της Joslin's clinic η θνητότητα διαβητικών ασθενών πριν και μετά από την ανακάλυψη της ινσουλίνης.



Σχ. 2. Από στοιχεία της Joslin's clinic η μεταβολή των αιτιών θανάτου των διαβητικών ασθενών που παρατηρήθηκε με την εισαγωγή της ινσουλinoθεραπείας.

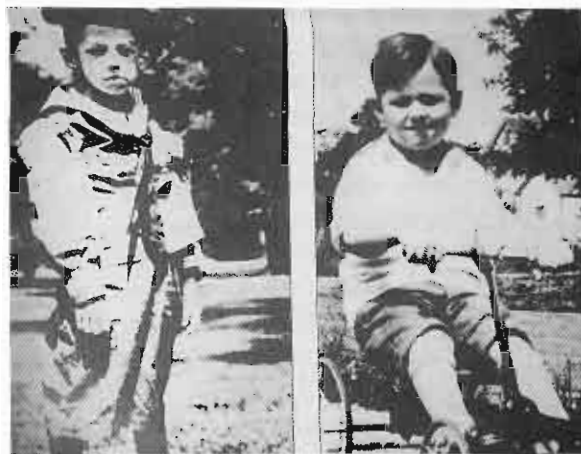


Εικ. 7. Ένα κοριτσάκι το 1922, πριν και μετά τη θεραπεία με ινσουλίνη.

χισε θεραπεία με ινσουλίνη το 1922 και που πέθανε σε ηλικία 76 ετών το 1993 μετά 71 χρόνια θεραπείας (Εικ. 8,9). Ήταν ο τελευταίος ζωντανός κρίκος με την εποχή της ιστορικής ανακάλυψης και λέγονταν Teddy Ryder¹⁰.

Βραχεία επισκόπηση των εξελίξεων περί την ινσουλίνη

Οι περί την ινσουλίνη έρευνες, ανακαλύψεις και εφαρμογές συνεχίστηκαν μέχρι τις μέρες μας και φαίνονται παραστατικά στους πίνακες 1,2. Εξέχουσα θέση στον τομέα αυτό κατέχουν και οι Έλληνες ερευνητές Κατσόγιαννης και Τρακατέλης που επέτυχαν την σύνθεση της ινσουλίνης με χημικές μεθόδους¹⁰. Η μέθοδος τους όμως είχε



Εικ. 8. Ένας μικρός ασθενής με νεανικό σακχαρώδη διαβήτη, ο Teddy Ryder, σε ηλικία 5 ετών, πριν και μετά την ινσουλinoθεραπεία.



Εικ. 9. Ο Teddy Ryder σε μεγάλη ηλικία. Πέθανε 76 ετών το 1993, μετά από 71 χρόνια θεραπείας με ινσουλίνη.

μεγάλο κόστος και δεν χρησιμοποιήθηκε στην βιομηχανική παραγωγή ινσουλίνης. Από το 1922 μέχρι σήμερα παρασκευάστηκαν διαδοχικά πολλές μορφές σκευασμάτων ινσουλίνης με διαφορετική φαρμακοκινητική, ώστε να προσαρμόζονται καλύτερα στις ανάγκες μιας εξατομικευμένης θεραπείας. Ανακαλύφθηκαν η πρωτοταγής δομή της ινσουλίνης από τον Sanger και συν. (1955)¹², η προΐνσουλίνη από τον Steiner (1967)¹³, και η τριδιάστατη δομή της ινσουλίνης από την Hodgkin (1969)¹⁴. Ο Banting ήδη από το 1938 διαπί-

Πίνακας 1. Διάφοροι σταθμοί στην ινσουλinoθεραπεία. Παρασκευή ινσουλινών με διαφορετική φαρμακοκινητική και τεχνολογικές εξελίξεις παρασκευής τους

1922	Άμορφη ινσουλίνη
1926	Κρυσταλλική ινσουλίνη
1934	Κρυσταλλική ινσουλίνη με Zn
1936	Πρωταμινική ινσουλίνη με Zn
1946	NPH (Neural Protamine Hagedorn) ή ισοφανική ινσουλίνη
1949	Διπλή κρυσταλλοποίηση ινσουλίνης
1953	Lente (30% SL + 70% UL)
1956	Surphen-insulin
1973	Monocomponent & Single Pick ινσουλίνες
1979	Βιοσυνθετική ινσουλίνη από E. Coli
1980	Ημισυνθετική ινσουλίνη (μετατροπή από χοίρειο)
1985	Βιοσυνθετική ινσουλίνη από ζυμομύκητες

SL = Semilente, UL = Ultralente

Πίνακας 2. Ιστορική εξέλιξη σχημάτων ινσουλinoθεραπείας

1922	Ins 2 ή 3 ή 4 ενέσεις 24h
1936	Ins 1 ή 2 φορές + Ins & PZI (2-3 ενέσεις)
1951	SemiLente 2 ενέσεις/24h
1953	Lente 1 ένεση 24h = Ins
1966	Ins + NPH 2/24h
1980	Ins/Ins/Ins/UL ή NPH (4/24h)
1980	αντλίες ινσουλίνης (iv, sc)
1981	Insulin Pens (πρωτόγονες συσκευές)
1985	Novopen(s) (εξελιγμένες συσκευές), B-D pens κ.λ.π.

Ins = Διαλυτή ινσουλίνη ταχείας δράσεως

στωσε την ανάπτυξη αντισωμάτων που δεσμεύουν την ινσουλίνη¹. Το 1956 οι Yalow και Berson ανακάλυψαν την ραδιοανοσολογική μέθοδο μέτρησης ινσουλίνης στο πλάσμα, γεγονός που έδωσε μεγάλη ώθηση στην έρευνα². Οι ίδιοι το 1959 περιέγραψαν ότι η βόειος ινσουλίνη είναι πιο αντιγονική από τη χοίρειο. Ακολούθησαν μέθοδοι παρασκευής ινσουλίνης μεγάλης χημικής καθαρότητας (μη ανοσογόνες ινσουλίνες, monocomponent ινσουλίνες) και οι ανακαλύψεις των μεθόδων παρασκευής ανθρώπινης ινσουλίνης με βιοσύνθεση που χρησιμοποιεί κολοβακτηρίδια³ ή ζυμομύκητες⁴. Επίσης βρέθηκε και η ημισυνθετική μέθοδος παραγωγής ανθρώπινης ινσουλίνης που αντικαθιστά το αμινοξύ αλανίνη της θέ-

σης 30 της Β αλυσίδας με θρεονίνη⁵. Η ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη εξάλειψε τα φαινόμενα αλλεργίας και ανοσοαντοχής, αλλά δημιούργησε και παροδικό σκεπτικισμό για πιθανή συμβολή της σε αφνίδιους θανάτους από υπογλυκαιμία⁶. Από ότι φάνηκε στη συνέχεια, δεν συμβαίνει κάτι τέτοιο, αλλά η ανθρώπινη ινσουλίνη δρα πιο γρήγορα και διαρκεί λιγότερο. Σχεδόν εξανάγκης οδηγηθήκαμε στις περισσότερες ενέσεις το 24ωρο. Είχαμε περάσει προηγουμένως από την «σκοτεινή εποχή» των ινσουλινών βραδείας δράσεως όπως PZI, Lente, Ultralente. Ομιλώ για σκοτεινή εποχή, γιατί η γενίκευση της Lente για μια 20ετία μάλλον έκανε κακό παρά καλό. Πολλοί ασθενείς παρέμεναν ατελώς ρυθμισμένοι στην προσπάθειά τους να αποφύγουν τις πολλές ενέσεις. Σήμερα με τις τεχνολογικές βελτιώσεις – πολύ λεπτές βελόνες και στυλό χορήγησης ινσουλίνης – οι πολλαπλές ενέσεις 3 ή 4 το 24ωρο τείνουν να αποτελέσουν μέθοδο εκλογής στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1⁷. Η χορήγηση ινσουλίνης με φορητές αντλίες ινσουλίνης προσφέρει επιπλέον πλεονεκτήματα, αλλά λίγοι ασθενείς είναι σε θέση και την ανεχθούν και να την εφαρμόσουν επί μακρόν. Η εφαρμογή αντλίας κατά το πλείστον περιορίζεται στις έγκυες με ΣΔ τύπου 1. Η αξία της εντατικοποιημένης ινσουλinoθεραπείας έχει γενικά αναγνωριστεί⁸. Η μελέτη DCCT απέδειξε τα πλεονεκτήματα της εντατικοποιημένης ινσουλinoθεραπείας και τη δυνατότητα καλύτερης ρύθμισης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, ώστε να προλαβάνεται η εμφάνιση χρόνιων επιπλοκών⁹. Αλλά και το σχήμα των δύο ενέσεων μίγματος ινσουλινών ταχείας δράσεως και Isophane (NPH) εξακολουθεί να είναι αποτελεσματικό σε πολλούς ασθενείς και κρατάει ακόμα σημαντική θέση στις θεραπευτικές επιλογές. Τα έτοιμα μίγματα ινσουλινών διευκόλυναν πολύ στην πράξη την ευρεία εφαρμογή του σχήματος δύο ή τριών ενέσεων/24ωρο.

Μια μέρα σαν και τη σημερινή πρέπει να δούμε και μια άλλη παράμετρο της κατάστασης στο μέτωπο κατά του διαβήτη. Έχει υπολογιστεί ότι το 20% του πληθυσμού της γης καταναλώνει το 67% της παραγόμενης ινσουλίνης¹⁰. Υπάρχουν δηλαδή περιοχές που η ινσουλίνη δεν φτάνει στον άρρωστο. Η ανισότητα στην υγεία υπήρχε πάντοτε, αλλά και παραμένει ένα διεθνές πρόβλημα σήμερα. Στη χώρα μας τα τελευταία χρόνια δεν υπάρχει κανένα πρόβλημα στην προμήθεια ινσουλίνης η οποία χορηγείται δωρεάν. Επίσης πρόσφατα εγκρίνεται από πολλά ασφαλιστι-

κά ταμεία η χορήγηση συσκευών αυτοελέγχου και δοκιμαστικών ταινιών.

Παραμένουν πάντως και σήμερα κάποια επιστημονικά ζητήματα που απαιτούν λύσεις. Έτσι είναι φανερό η ανάγκη για ινσουλίνες που θα έχουν μεγαλύτερη φαρμακοκινητική ομοιότητα με την έκκριση ινσουλίνης του φυσιολογικού ανθρώπου και ινσουλίνες κατάλληλες να καλύπτουν την περίοδο του ύπνου χωρίς υπογλυκαιμίες. Αυτός είναι ο λόγος που δοκιμάζονται ινσουλινικά ανάλογα²³. Το αν τα ανάλογα αυτά θα αποτελέσουν ουσιαστική πρόοδο μένει να το δείξουν μεγάλες κλινικές μελέτες. Πρέπει να δειχθεί αν τα ανάλογα θα έχουν μόνο πλεονεκτήματα και όχι μειονεκτήματα. Οι πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις τους πρέπει να μην εξουδετερώνουν τα πιθανά πλεονεκτήματά τους και να μην έχουν μεγαλύτερο κόστος.

Φέτος γιορτάζονται τα 75 χρόνια από την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Οι ασθενείς όμως σήμερα και ενώ προσεγγίζουμε τον 21ο αιώνα, περιμένουν κάτι που θα είναι ριζικά νέο. Οι πειραματικές μορφές χορήγησης ινσουλίνης^{24,25} – εμφυτεύσιμες αντλίες ινσουλίνης, ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ινσουλίνης, μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος – δεν φαίνεται να είναι πιθανό να γενικευθούν σύντομα στην κλινική πράξη (Πίν. 3 και 4). Πολύ ενδιαφέρουσα και φιλόδοξη φαίνεται η ιδέα της μετατροπής των ινοβλαστών του πάσχοντος σε κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη (με μεθόδους ανασύνθεσης του DNA) και επαναχορήγησή τους στον πάσχοντα. Αν η μέθοδος αυτή καταστεί εφαρμόσιμη θα έχουμε μεταμόσχευση β-κυττάρων χωρίς την ανάγκη ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Θα είναι ουσιαστικά άλλη μια αποφασιστική νίκη στον αγώνα κατά της νόσου.

Summary

Karamitsos D. On the discovery of insulin. Present and future. Hellen Diabetol Chron 1996; 2: 79-93.

Βιβλιογραφία

1. Bliss M. The discovery of insulin. Chicago, The University of Chicago Press, 1982.
2. Pratt JH. On the history of the discovery of insulin. In Dietrich von Engelhardt, ed, Diabetes, its medical and cultural history. London-Paris-Berlin-New York, Springer-Verlag, 1989: 411-419.
3. Poulsen JE. Features of the history of Diabetology. Copenhagen. Munksgaard 1982.

Πίνακας 3. Πειραματικές μορφές θεραπείας που δεν έχουν ακόμα ευρεία εφαρμογή. Απαιτείται συχνή επαφή με το αρμόδιο ερευνητικό διαβητολογικό κέντρο

Ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ινσουλίνης

Πλεονέκτημα: Η πρώτη δίοδος από το ήπαρ

Μειονέκτημα: Οι λοιμώξεις, οι αποφράξεις καθετήρος η ανάγκη καθημερινού αυτοελέγχου και η εξάρτηση από ειδικό κέντρο

Εμφυτεύσιμη αντλία ινσουλίνης

Πλεονέκτημα: Ελευθερία κινήσεως, δεν φαίνεται η αντλία εξωτερικά. Δυνατότητα ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης

Μειονέκτημα: Οι αποφράξεις καθετήρων, η ανάγκη καθημερινού αυτοελέγχου και η εξάρτηση από ειδικό κέντρο. Τεχνικά προβλήματα

Μεταμόσχευση νησιδίων

Πλεονέκτημα: Αν επιτύχει και αποδίδει δεν απαιτείται συχνός αυτοελέγχος. Η ρύθμιση είναι δυνατόν να είναι ιδανική(;)

Μειονέκτημα: Η περιορισμένη πηγή ανθρώπινων νησιδίων. Ανάγκη ανοσοκατασταλτικής αγωγής

Πίνακας 4. Οδοί χορήγησης ινσουλίνης που δοκιμάζονται ή δοκιμάστηκαν ανεπιτυχώς

1. Από το ορθό
2. Από το στόμα
3. Με αεροζόλ δια του πνεύμονος
4. Διαρρινικώς
5. Με κολλύριο
6. Διαδερμικώς (με αυτοκόλλητο)

4. Martin E. Problems of priority in the discovery of insulin. In Dietrich von Engelhardt, ed, Diabetes, its medical and cultural history. Berlin-New York-London-Paris, Springer-Verlag, 1989: 421-426.

5. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med 1922; 7: 256-71.

6. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Preliminary report. Can Med Assoc J 1922; 141: 141-146.

7. Best CH. The first clinical use of insulin. Diabetes 1956; 5: 65-67.

8. Brange J. Galenics of insulin. New York - London - Paris. Springer Verlag, 1987.

9. Pavel I. The priority of N C Paulesco in the discovery of insulin. Bucharest 1976.

10. *Katsoyannis PG, Trakatelis AC, Zalus C, et al.* Studies on the synthesis in insulin from natural and synthetic A and B chain. III. Synthetic insulins. *Biochemistry* 1967; 6: 2656-2668.
11. *Bliss M.* Theodore Ryder - the last living link with the discovery of insulin. *Practical diabetes* 1995; 12: 187-188.
12. *Sanger F.* Chemistry of insulin. *Science* 1959; 129: 1340-1344.
13. *Steiner DF.* Evidence for a precursor in the biosynthesis of insulin. *Trans NY Acad Sci* 1967; 30: 60-68.
14. *Hodgkin D.* The ultrastructure of insulin. *Diabetes* 1972; 21: 1131-1150.
15. *Goeddel DV, Kleid DG, Bolivar F, et al.* Expression of escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin. *Proc Nat Acad Sci USA* 1979; 76: 106-110.
16. *Markussen J.* Human monocomponent aus Schweine-Rohinsulin. In Peterson K-G, Schluter Kj, Kerp L (Hrsg). *Neue Insuline*. Freiburg. Freiburger Graphische Betriebe. 1982: 38-44.
17. *Markussen J, Damgaard U, Diers I, et al.* Biosynthesis of human insulin in yeast via single-chain precursors. In: Theodoropoulos (ed) *Peptides*: Berlin, Walter de Gruyter 1986.
18. *Καραμήτσος Δ.* Ανθρώπινη ινσουλίνη και υπογλυκαιμία. *Ελλ. Διαβ Χρον* 1990; 3: 20-23.
19. *Καραμήτσος Δ.* Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας. *Ελλ Διαβ Χρον* 1988; 1: 9-23.
20. *Καραμήτσος Δ.* Εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία. *Ελλ Διαβ Χρον* 1991; 4: 71-76.
21. *The DCCT Research group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993: 977-986.
22. *Jervell J.* Insulin 1996. 75 years after its discovery. *Diabetic Medicine* 1997; 13: 847-849.
23. Role of insulin analogues still to be established. An expert consensus. Novo-Nordisk educational grant, 1996.
24. *Olsen CL, Liu G, Charies A.* Novel routes of insulin delivery. In Marshal SM and Home PD, eds. *The Diabetes Annual*, Amsterdam, London, Elsevier Science BV, 1994: 243-276.
25. *Pipeleers D, Keymeulen B, Korbitt G.* Islet transplantation. In Marshal SM and Home PD, eds. *The Diabetes Annual*, Amsterdam-London. Elsevier Science BV, 1994: 299-330.