

Η ιστορία της ανακάλυψης της ινσουλίνης

Δ.Θ. Καραμήτσος

Τα προηγηθέντα της ανακάλυψης

Το 1869, ένας Γερμανός φοιτητής ιατρικής, ο Paul Langerhans, περιέγραψε στη διατριβή του τα νησίδια του παγκρέατος. Δεν γνώριζε τίποτε για τη λειτουργία τους. Το 1889 οι von Mering και Minkowski που διενεργούσαν παγκρεατεκτομές απέδειξαν ότι χωρίς την παρουσία του παγκρέατος δημιουργείται διαβήτης.¹ Το 1893 ο Γάλλος E. Hedon έκανε ολική παγκρεατεκτομή σε σκύλο και μεταμόσχευσε μικρό τμήμα του παγκρέατος κάτω από το δέρμα. Το σκύλι δεν εμφάνισε διαβήτη παρά μόνο μετά την εξαγωγή του μοσχεύματος. Επιβεβαιώθηκε έτσι η έσω έκκριση του παγκρέατος.²

Στη συνέχεια παρατηρήθηκε μια έξαρση ερευνών γύρω από την έσω έκκριση του παγκρέατος. Πολλοί δοκίμαζαν εκχυλίσματα παγκρέατος για να θεραπεύσουν τον διαβήτη. Οι δημοσιεύσεις όμως ήταν ελάχιστες, γιατί τα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά. Υπολογίζεται ότι περί τους 400 ερευνητές από το 1890 έως το 1910 είχαν ασχοληθεί με το θέμα αυτό.³

Οι πρώτες επιτυχίες με πολλές αμφιβολίες

Από τους ερευνητές των εκχυλισμάτων του παγκρέατος ξεχωρίζει ο Γερμανός G. L. Zulzer. Περί το 1900 ως νεαρός εσωτερικός ιατρός πειραματίστηκε με αλκοολικά εκχυλίσματα παγκρέατος σε κουνέλια και σκυλιά. Μετά από μερικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα ο Zulzer έκανε ένεση εκχυλίσματος σε διαβητικό ασθενή που βρισκόταν στο χείλος του τάφου, σε ιδιωτική κλινική στο Βερολίνο. Επανέλαβε την ένεση σε 12 ώρες. Ο ασθενής παρουσίασε σαφή κλινική βελτίωση, αλλά δεν υπήρχε άλλο εκχύλισμα. Ο Zulzer ονόμασε τη θεραπευτική ουσία "Acomatol" και κατάφερε να πάρει χρηματοδότηση από την εταιρία Schering για τις μελέτες του. Στις επόμενες εφαρμογές σε ανθρώπους, εκτός από την εξάλειψη της διαβητικής συμπτωματολογίας, παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως έμετοι, πυρετός και, σε μερικές περιπτώσεις, σπασμοί.³ (Άραγε τι αιτιολογίας ήταν; Ήταν πυρετικοί σπασμοί ή υπογλυκαιμία; Δεν υπάρχει σχετική πληροφορία). Ο Zulzer έκανε τρεις δημοσιεύσεις με τα αποτελέσματά του τα έτη 1907-1908. και συμπέρανε ότι "είναι δυνατό με τις ενέσεις παγκρεατικού εκχυλίσματος να σταματήσει η γλυκοζουρία και η κετονουρία σε ένα διαβητικό χωρίς να έχει μεταβληθεί η δί-

αιτά του”. Ο ερευνητής J. Forschbach στην κλινική του Minkowski στο Breslau δοκίμασε το εκχυλίσμα του Zulzer και η κρίση του ήταν αρνητική λόγω των τοξικών ανεπιθύμητων επιδράσεων.⁴ Η εταιρεία Schering απέσυρε τη χρηματοδότηση. Το 1911 η εταιρεία Hoffman-La Roche υποστήριξε οικονομικά τις έρευνές του και το 1912 ο Zulzer πήρε πατέντα για τη χρήση του εκχυλίσματός του. Όμως, όλα τα πειραματόζωα που δέχθηκαν ενέσεις εκχυλίσματος εμφάνισαν σπασμούς. Συνέχισε πειραματιζόμενος μέχρι το 1914 οπότε και στρατεύθηκε λόγω του πολέμου.⁴

Στην άλλη πλευρά του Ατλαντικού, στο Σικάγο, το 1911-1912, ο φοιτητής ιατρικής E.L.Scott σκέπτεται ότι τα πρωτεολυτικά ένζυμα της έξω έκκρισης είναι υπεύθυνα για τις μέχρι τότε αποτυχίες των εκχυλίσμάτων. Εφαρμόζει την απολίνωση του πόρου του παγκρέατος, ώστε να ατροφίσουν τα κύτταρα της έξω έκκρισης αλλά δεν ικανοποιείται. Τελικά στρέφεται στη χρήση αλκοόλης και η δοκιμή του εκχυλίσματος σε τέσσερα σκυλιά είναι πολύ ενθαρρυντική.⁵ Όμως ο επιβλέπων καθηγητής φυσιολόγος A. Carlson τροποποιεί τα συμπεράσματα του Scott επί το συντηρητικότερο και συστήνει περαιτέρω έρευνα. Ο καθηγητής φυσιολογίας του Toronto J.R.Macleod είπε στον Scott ότι είναι ακατόρθωτη η απομόνωση της έσω έκκρισης για μια σειρά από λόγους όπως:

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 και στράφηκε ερευνητικά σε άλλο τομέα.³

Την ίδια χρονιά δημοσιεύθηκαν παρατηρήσεις των Murlin GR και Kramer B για μείωση της γλυκοζουρίας σε σκύλους μετά από χορήγηση εκχυλίσματος παγκρέατος. Τα συμπεράσματά τους όμως ήταν πολύ διστακτικά.⁶

Ένας άλλος Αμερικανός ο I. 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 τη 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 χημι-



Εικ. 1. O N. Paulesco.

κού καθαρισμού της έσω έκκρισης από τις ξένες προσμίξεις.⁷ Ωστόσο, ο Kleiner δεν συνέχισε τις έρευνές του, πιθανώς γιατί δεν είχε χρηματοδότηση. Ερωτηθείς αργότερα γιατί δεν συνέχισε απάντησε λακωνικά “This is a long story”.³

Ο Ρουμάνος N. Paulesco (Εικ. 1), καθηγητής φυσιολογίας στην ιατρική σχολή στο Βουκουρέστι, άρχισε πειράματα με εκχυλίσματα παγκρέατος το 1916. Δημοσίευσε σε γαλλόφωνα περιοδικά τα ευρήματά του και υποστήριξε ότι “ το εκχύλισμα παγκρέατος θα αποτελέσει μέθοδο θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη των παχύσαρκων, αλλά και των οξεωτικών διαβητικών”. Οι δημοσιεύσεις του Paulesco έγιναν το 1921, αλλά ήταν γαλλόφωνες και εκείνος Βαλκάνιος, έτσι δεν έτυχαν ιδιαίτερης προσοχής. Η κυριότερη δημοσίευση έγινε στο Archives Internationales de Physiologie of Liege and Paris στις 31 August 1921.⁸ Διερωτώμαι αν στην απαξίωση της έρευνας του Paulesco έπαιξε ρόλο η μεταγενέστερη εμπλοκή του στην πολιτική, με το κόμμα των «Εθνικιστών Ρουμάνων Χριστιανών», το οποίο είχε έντονο αντισημιτικό και αντιμασονικό χαρακτήρα. Τα αποτελέσματα των ερευνών του Paulesco είναι καλύτερα άλλων ερευνητών που δοκίμασαν πριν απ’ αυτόν εκχυλίσματα παγκρέατος.⁹ Την εποχή των πειραμάτων του, όμως, ο Paulesco χρειαζόνταν 20 cc αίματος για μία μέτρηση σακχάρου στο αίμα, ενώ στην άλλη πλευρά του Ατλαντικού είχε βρεθεί μέθοδος στην οποία αρκούσαν μόνο 0,2 cc αίματος. Το γεγονός είναι πως η ανακάλυψη του Paulesco δεν είχε συνέχεια και πλήρη εξέλιξη, μέχρι την ευρεία κλινική εφαρμογή. Σίγουρο είναι ότι ο Paulesco πράγματι ανακάλυψε την ινσουλίνη, αλλά η επιτυχία του αυτή ακυρώθηκε γιατί δεν είχε συνέχεια, ιστορικά όμως παραμένει καταγεγραμμένη.⁹ Ο Paulesco πέθανε το 1931, ε-

τάφη σε κοιμητήριο διακεκριμένων Ρουμάνων και η συμβολή του στην ανακάλυψη της ινσουλίνης αναγνωρίστηκε κατά τον εορτασμό των 50 ετών από την εφαρμογή ινσουλινοθεραπείας.

Η έρευνα στο Toronto

Ο Frederic Banting γεννημένος το 1891 τελείωσε την ιατρική σχολή του Toronto με περικοπές λόγω του Α' παγκοσμίου πολέμου (Εικ. 2). Τον πέμπτο και τελευταίο χρόνο των σπουδών του τον έκανε σε ένα τρίμηνο του 1916.¹⁰ Αφού δούλεψε ένα χρόνο σε νοσοκομείο της Αγγλίας, ο λοχαγός, πλέον, Banting στάλθηκε στο μέτωπο. Τραυματίστηκε στο χέρι από βλήμα και παρασημοφορήθηκε με τον στρατιωτικό σταυρό. Επέστρεψε στο Toronto τον Μάρτιο του 1919 και υπηρέτησε σε στρατιωτικό νοσοκομείο για λίγο διάστημα. Έδωσε εξετάσεις για να γίνει μέλος του Royal College of Physicians του Λονδίνου και του Royal College of Surgeons. Ύστερα, αποφάσισε να ανοίξει ιδιωτικό ιατρείο στην πόλη London, 180 km μακριά από το Toronto. Παρά το ότι το ιατρείο που αγόρασε ήταν γωνιακό, ο Banting, άγνωστος νέος ιατρός στην πόλη, στις πρώτες 28 μέρες δεν εξέτασε ούτε έναν ασθενή. Στη συνέχεια οι ασθενείς ήταν λίγοι και η δουλειά μέτρια. Λίγο αργότερα ο Banting πήρε μία θέση μερικής απασχόλησης στο London Western University, ως βοηθός του καθηγητού της Ανατομικής και της Χειρουργικής Miller.

Στις 30 Οκτωβρίου του 1920 ο Banting, προετοιμαζόμενος να κάνει μια διάλεξη στους φοιτητές για τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, διάβασε άρθρο του M. Barron σχετικά με τη λιθίαση του παγκρέατος που οδηγεί στην ατροφία των κυττάρων της εξωκρινούς μοίρας. Στις 2 π.μ. δεν είχε κοιμηθεί ακόμα και του γεννήθηκε η ιδέα ότι αν απολίνωνε



Εικ. 3. Ο καθηγητής Macleod.

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 μέρα ανέφερε την ιδέα του στον καθηγητή Miller, ο οποίος του σύστησε να συζητήσει με τον καθηγητή Macleod στο Ontario, που εθεωρείτο βαθύς γνώστης του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Στις 7 Νοεμβρίου συζητήσε με τον Macleod (Εικ. 3) ο οποίος, μετά από αρκετούς δισταγμούς, δέχθηκε να υιοθετήσει την προτεινόμενη έρευνα, γιατί όπως είπε ακόμα και «αρνητικά αποτελέσματα θα είχαν μεγάλη σημασία στη φυσιολογία».³ Έγινε τότε μια αρχική συμφωνία.

Ο Banting άρχισε το πρώτο πείραμα στις 17 Μαΐου του 1921. Ο Macleod του παραχώρησε δύο φοιτητές του για βοηθούς που θα τον βοηθούσαν εκ περιτροπής το καλοκαίρι (Εικ. 4). Ο πρώτος ήταν ο Charles Best, που μεταξύ των άλλων, θα έκανε και τους προσδιορισμούς σακχάρου στα σύρα και στο αίμα των πειραματόζωων. Ο Best ήταν τότε 22 ετών, γιος οικογενειακού ιατρού και μόλις



Εικ. 2. Ο F. Banting.



Εικ. 4. Ο C. Best.

είχε περάσει τις εξετάσεις φυσιολογίας.³ Ο χώρος των πειραμάτων ήταν ένα μικρό παλιό πειραματικό χειρουργείο, που είχε να χρησιμοποιηθεί πολλά χρόνια. Ο Macleod δεν ήταν καθόλου αισιόδοξος για την έκβαση των πειραμάτων. Αλλά όπως είπε «ας γινόταν μια ακόμη προσπάθεια». Στο πρώτο πείραμα με σκυλί συμμετείχε και ο ίδιος.³ Η επέμβαση κράτησε 80 λεπτά αλλά το σκυλί πέθανε από υπερδοσολογία αναισθητικού. Ο Banting και ο Best συνέχισαν μια σειρά από πειραματικά χειρουργεία. Έπρεπε να μάθουν από τα λάθη τους και να γίνουν πιο «έξυπνοι όσο μάθαιναν καλύτερα το αντικείμενο της έρευνάς τους». Πέθαναν τα τέσσερα 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 τον χώρο του πειραματικού χειρουργείου. Ήταν ζωοκόμοι, καθαρίστριες, νοσηλεύτριες, γιατροί, ερευνητές. Το κυριότερο, ήταν αποφασισμένοι να πετύχουν. 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 μάλλον τραγική. Ο διευθυντής του τμήματος έλειπε στη Σκοτία για διακοπές. Τα πρώτα αποτελέσματα ήταν αμφιλεγόμενα. 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 σχετικά 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. Έπλυνε 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 καιρό. Στις αρχές Ιουλίου οι Banting και Best άνοιξαν επτά σκυλιά με απολινωμένο παγκρεατικό πόρο. Η απολίνωση του πόρου δεν ήταν επιτυχής στα πέντε σκυλιά. Είχαν ήδη χειρουργήσει συνολικά 19 σκυλιά. Τα 12

είχαν πεθάνει από μετεγχειρητικές επιπλοκές.³

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 στο 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 30ης Ιουλίου ο Banting έκανε ένεση 4 cc αυτού του υγρού στη φλέβα ενός σκύλου. Παρατηρήθηκε σημαντική πτώση του σακχάρου στο αίμα. Ο Banting έδωσε στη συνέχεια ζάχαρη στον σκύλο μέσω ρινογαστρικού καθετήρα. Το σάκχαρο του αίματος ανέβηκε, παρά τις ενέσεις εκχυλίσματος παγκρέατος, αλλά όχι όσο ανέβαινε σε άλλα σκυλιά που δεν δέχονταν χορήγηση εκχυλίσματος. Ήταν Σάββατο 6.15 μ.μ. 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 1η 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 μ.μ.³ 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. Στις 3 Αυγούστου έγινε η επέμβαση αυτή και ήταν απόλυτα επιτυχής. Το σκυλί επέζησε αρκετά με τη βοήθεια του εκχυλίσματος. Έδωσαν στο εκχύλισμα την ονομασία Isletin. Δοκίμασαν την επίδραση εκχυλίσματος ήπατος και σπληνός. Φυσικά δεν είχε καμιά επίδραση. Μόνο η Isletin κατέβασε το σάκχαρο. Το ηθικό των δυο ερευνητών ήταν πλέον πολύ υψηλό. Ο Banting έγραψε γράμμα στον καθηγητή Macleod ότι τον απασχολούν δεκαπέντε 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 Best.³

Στις αρχές του Σεπτεμβρίου μετά τις πρώτες επιτυχίες της Isletin και, ενώ ο Macleod ήταν στο

εξωτερικό, ο Banting αποφάσισε να εγκατασταθεί μόνιμα στο Toronto όπου έβλεπε με αισιοδοξία να τον περιμένει το μέλλον του. 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 πείσεις τον εαυτό σου για την αξία του εκχυλίσματος στη θεραπεία του διαβήτη, αλλά και την επιστημονική κοινότητα». Ζητούσε πιο επιτυχημένα πειράματα και περισσότερα. Ζητούσε επίσης να ληφθεί υπόψη ο παράγοντας αραιώσης του αίματος από τα χορηγούμενα υγρά.³

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.³

Όταν γύρισε ο Macleod στις 21 Σεπτεμβρίου, οι Banting και Best είχαν κάνει και άλλα πειράματα. Το σκυλί που χειρουργήθηκε στις 11 Αυγούστου έζησε με ενέσεις Isletin είκοσι ημέρες. Πέθανε από έλλειψη εκχυλίσματος. 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 δοκίμαζαν διάφορες ιδέες τους στα πειραματόζωα.

Στις μεγάλες ανακαλύψεις υπάρχει πάντοτε η λεγόμενη μικρή ιστορία. Ανθρώπινες στιγμές, συναισθήματα, συγκρούσεις, συμβιβασμοί. Κάτι τέτοιο υπάρχει και στην περιπέτεια της ανακάλυψης της ινσουλίνης. Στη 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 πρόκειτο να μεταφερθούν σε νέο κτίριο. Η έρευνά τους –κατ’ αυτών– δεν είχε τίποτε το εξαιρετικό σε σχέση με τις άλλες έρευνες του Πανεπιστημίου. Πώς θα απαιτούσε από το διοικητικό συμβούλιο 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 οργή.

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».³

Δύο μέρες μετά τη σύγκρουση του Banting με τον Macleod άρχισαν οι βελτιώσεις. Βρέθηκε πιο ευρύχωρο δωμάτιο για τη 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, αλλά στις αρχές Οκτωβρίου ζήτησε από τον Macleod να ενισχυθεί η ομάδα τους με τον βιοχημικό James B. Collip. Ο Collip ήταν ενήμερος και είχε ενδιαφερθεί να συμμετάσχει. Ο Macleod στη φάση αυτή το αρνήθηκε επιφυλασσόμενος για το μέλλον.³

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 σκυλιού.³

Στις 2 π.μ. της 16ης Νοεμβρίου 1921 ο Banting σκέφτηκε να χρησιμοποιήσει πάγκρεας εμβρύων αγελάδας για την παραλαβή εκχυλίσματος. Το έκανε χωρίς καθυστέρηση την επόμενη μέρα και το εκχύλισμα σε παγκρεατεκτομηθέντα σκυλιά αποδείχθηκε ιδιαίτερα δραστικό. Στη συνέχεια δοκιμάστηκε ένα νέο φίλτρο πορώδους πορσελάνης (φίλτρο Berkefeld), που κρατάει τα μικρόβια και το εκχύλισμα γίνεται στείρο χωρίς να απαιτηθεί βρασμός, ο οποίος είχε δείχθει πως καταστρέφει την έσω έκκριση. Από τέτοιο εκχύλισμα έκανε ο Banting ένεση 1,5 cc υποδορίως στον εαυτό του και είδε ότι δεν προκαλούσε αντίδραση. Τα πειράματα συνεχίστηκαν και παράλληλα ετοιμάζονταν η πρώτη δημοσίευση που στάλθηκε στο Journal of Laboratory and Clinical Medicine.¹¹ και 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 ονόμα. Στη δημοσίευση αναφερόταν ότι ανάλογες έρευνες έκανε και ο N. Paulescu, ο οποίος όμως -όπως έγραφαν- «αναφέρει ότι οι ενδοφλέβιες ενέσεις σε απομακρυσμένες φλέβες δεν παράγουν αποτελέσματα και τα πειράματα δείχνουν ότι η δεύτερη ένεση δεν επιφέρει τέτοιο αποτέλεσμα όπως η πρώτη». Στο σημείο αυτό η ερευνητική ομάδα του Toronto ελέγχεται γιατί δεν μετέφρασε σωστά, από τα Γαλλικά, τα γραπτά του Paulescu ο οποίος δεν έγραφε κάτι αρνητικό για την ουσία που ανακάλυψε.

Στις 2 Δεκεμβρίου η ένεση εκχυλίσματος σκότωσε ένα σκυλί 90 min μετά. 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 δραστηριότητα.³

Ο J. B. Collip (Εικ. 5) στα μέσα Δεκεμβρίου του 1921, μπαίνει και αυτός στην ερευνητική ομάδα. Ήταν τότε ηλικίας 29 ετών, κάτοχος PhD από το 1916 και καθηγητής βιοχημείας από το 1920. Είχε κάνει πολλές δημοσιεύσεις σε θέματα έσω έκκρισης και άρχισε αμέσως να δουλεύει σε εκχυλίσματα παγκρέατος με κουνέλια. Βρήκε ότι το εκχύλισμα ήταν δραστικό και στα κουνέλια. Πρότεινε να μετρούν τη δραστηριότητα 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 σωμαθιτή του Banting. Είχαν σειρά από αποτυχίες να παρασκευάσουν δραστικά εκχυλίσματα. Την ίδια εποχή ο Collip βρήκε μέθοδο παρασκευής βελτιωμένου εκχυλίσματος με πολύ καλή δραστηριότητα. Δια-



Εικ. 5. Ο J. Collip.

πίστωσε επίσης ότι το εκχύλισμα ανέστειλε την κετογένεση και γέμιζε πάλι το ήπαρ με γλυκογόνο.³

Στις 20 Δεκεμβρίου έγινε από τον Banting, με πολύ τρακ, παρουσίαση της έρευνάς τους σε συνεδρίαση της Αμερικανικής Εταιρίας Φυσιολογίας στο Yale University του New Haven. Ο Macleod απάντησε με ευφράδεια σε ερωτήσεις των συνέδρων. Οι περισσότερες ερωτήσεις αφορούσαν την τοξικότητα του εκχυλίσματος και τι περισσότερο έδειξαν οι Banting και Best από ό,τι προγενέστερες έρευνες των Zulzer, Scott, Kleiner, Paulescu. Η κυριότερη απάντηση ήταν «η μακρά επιβίωση δύο διαβητικών σκυλιών. Από αυτά το ένα - η Μάρτζορη- έζησε 70 ημέρες με τις ενέσεις εκχυλίσματος» (Εικ. 6). Ο Banting πάντως ήταν απογοητευμένος από την κακή του παρουσίαση. Ο Macleod με την ακαδημαϊκή του πείρα έκλεψε τη παράσταση. Ο Banting τότε άρχισε να βλέπει τον Macleod με καχυποψία επειδή χωρίς να έχει συμμετοχή στα πειράματα, ενώ έκανε στο εξωτερικό τις διακοπές του, μιλούσε για τα πειράματά τους με το «εμείς».³ Το συνέδριο παρακολούθησε ο εκπρόσωπος του ερευνητικού τμήματος της φαρμακευτικής εταιρίας Eli Lilly Co, η οποία θα παίξει αργότερα σημαντικό ρόλο στη βιομηχανοποίηση της παραγωγής ινσουλίνης.

Μετά την ιστορική ανακοίνωση συνέχισαν όλοι οι ερευνητές να εργάζονται στο τμήμα του Macleod, σε κάποιο βαθμό χωριστά ο καθένας,

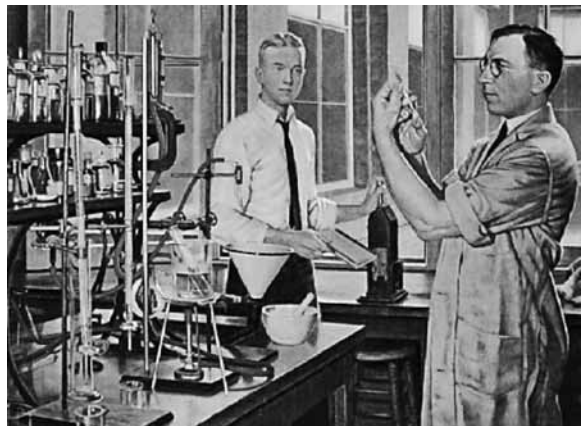


Εικ. 6. Ο Best και ο Banting με τη σκυλίτσα Μάρτζορη.

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 πρώτος ασθενής βρέθηκε και ήταν ένα 14χρονο αγόρι ο Leonard Thomson που είχε φθάσει στο χείλος του τάφου. Ζύγιζε περί τα 27 Kg, είχε ακετόνη και σάκχαρο στα ούρα, ανέπνεε οξεωτικά και περιέμενε το αναπόφευκτο τέλος. 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 εκχυλίσματος και εξαιτίας της φλεγμονής αποφασίστηκε προσωρινή αναστολή των ενέσεων.³ Δουλεύοντας σκληρά, πολλές ώρες, ο Collip παρασκεύασε σύντομα ένα καθαρότερο εκχύλισμα που χορηγήθηκε στις 23 Ιανουαρίου. Τα αποτελέσματα ήταν τώρα πολύ καλύτερα.^{8,9} Ο δρόμος για την ευρεία εφαρμογή της ινσουλinoθεραπείας είχε ανοίξει. Σε τελική ανάλυση ο Collip πέτυχε σε λίγες εβδομάδες αυτό που δεν κατόρθωσε επί χρόνια να επιτύχει ο Zulzer.¹⁰

Ο Collip, θέλησε να πάρει μόνος του την πατέντα του τρόπου καθαρισμού του εκχυλίσματος.³ Μετά από πολλές αντιπαραθέσεις οι Banting, Best, Collip και Macleod υπέγραψαν στις 25 Ιανουαρίου 1922 συμφωνητικό συνεργασίας και μη αυτοτελών ατομικών ενεργειών προς την κατεύθυνση της εξασφάλισης πατέντας.³

Εν τω μεταξύ η πορεία του Leonard Thomson με τις ενέσεις του πιο καθαρού εκχυλίσματος ήταν εντυπωσιακή.¹¹ Τον Φεβρουάριο του 1922 έγιναν ενέσεις του θαυματουργού εκχυλίσματος σε άλλους έξι ασθενείς. Παράλληλα άρχισαν να γράφονται άρθρα από τους Banting, Best και Macleod για την έσω έγκριση του παγκρέατος. Στα τέλη Φεβρουαρίου ετοιμάστηκε ένα άρθρο που δημοσιεύτηκε στο Canadian Medical Association Journal με τίτλο “Παγκρεατικά εκχυλίσματα στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη” με συγγραφείς τους Banting, Best, Collip, Cambell και Fletcher.¹² Στη δημοσίευση αναφέρονταν η συμμετοχή του Collip στον καθαρισμό του εκχυλίσματος και η εφαρμογή στον ασθενή του Fletcher, L.Thomson. Οι εφημερίδες ενδιαφέρθηκαν και η Star δημοσίευσε εκτε-



Εικ. 7. Οι Banting και Best σε ζωγραφική απεικόνιση.

ταμένη ανταπόκριση και συνέντευξη με τον Banting.³ Φαντάζομαι ότι η ζωγραφική απεικόνιση στην εφημερίδα θα ήταν σαν την εικόνα 7.

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 έγκρισης που ονόμασε “παγκρεΐνη”.^{3,8} Όμως, 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 εγκωμιαστικά.³ Μια νέα εποχή άρχιζε. Ο νεανικός διαβήτης δεν θα ήταν μια σύντομη και θανατηφόρα νόσος.

Στις 21 Αυγούστου 1922 ο Banting διορίστηκε επικεφαλής τμήματος νοσηλείας διαβητικών ασθενών του Γενικού Νοσοκομείου του Toronto.³ Παράδοξο για χειρουργό, αλλά για την περίπτωση σωστή απόφαση.

Τον Φεβρουάριο του 1923 υπήρχαν πλέον αρκετά αποθέματα ινσουλίνης στις ΗΠΑ. Η εταιρία Eli Lilly άρχισε τη 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 1925.

Η δόξα και οι επιβραβεύσεις

Όσο η δόξα από την ανακάλυψη της ινσουλίνης μεγάλωνε τόσο αυξάνονταν και τα προβλήματα 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 δόξα.² 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 Collip.³ 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 του.³ Το Πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου έδωσε επίσης το βραβείο Cameron στον Macleod που ήταν Σκώτος στην καταγωγή. Ο Paulesco θεωρώντας ότι αυτός ανακάλυψε πρώτος την ινσουλίνη διαμαρτυρήθηκε αλλά άνευ αποτελέσματος.

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 και έκανε πολλές παρατηρήσεις για την ινσουλinoθεραπεία.³ Την τελευταία του νύχτα στο Μόντρεαλ την πέρασε παρέα με τον Collip. Οι παλαιές διαφορές τους είχαν ξεχαστεί.¹ Σκοτώθηκε σε αεροπορικό ατύχημα στις 20 Φεβρουαρίου του 1941 ενώ εκτελούσε στρατιωτική αποστολή.³

Ο Best διαδέχθηκε ως καθηγητής τον Macleod στην έδρα της φυσιολογίας στο Toronto. Στο εργα-

στήριό του ανακαλύφθηκε αργότερα η ηπαρίνη. Επισκεφθηκε μάλιστα τη Θεσσαλονίκη ως προσκεκλημένος της ιατρικής σχολής του ΑΠΘ, ανακηρύχθηκε επίτιμος διδάκτωρ του και έδωσε διάλεξη για την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Πέθανε το 1975.

Ο Collip εργάστηκε εντατικά στην απομόνωση ορμονών. Οι έρευνές του όσον αφορά την παραθορμόνη, τις ορμόνες των ωοθηκών, την ACTH και τις γοναδοτροπίνες θεωρούνται πρωτοποριακές. Έγινε Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής του Οντάριο. Πέθανε σε ηλικία 72 ετών το 1965.³

Στο ερώτημα του ποιος ανακάλυψε την ινσουλίνη απάντησε η ιστορία. Η πρώτη ανακοίνωση των Banting και Best με εφαρμογή της ινσουλίνης σε άνθρωπο, είχε τα δύο αυτά ονόματα ως συγγραφείς. Ο Macleod σε κάποια στιγμή παραδέχθηκε ότι έπαιζε τον ρόλο του impressario.³ Ωστόσο, φαίνεται ότι τον ρόλο αυτό τον έπαιξε καλά. Σε αυτόν οφείλεται η ταχύτητα με την οποία βιομηχανοποιήθηκε η ινσουλίνη και έγινε γνωστή η νέα θεραπευτική μέθοδος.⁹

Δεν μπορούν να παραγνωριστούν όμως μερικά γεγονότα και σταθμοί που δείχνουν ότι οι μεγάλες ανακαλύψεις δεν είναι ξαφνικές και ουρανοκατέβατες. Οι 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 του να φτάσει στην κλινική πράξη. Οι Scott και Kleiner είχαν θετικά ευρήματα, αλλά δεν είχαν το κουράγιο να συνεχίσουν. Ο Paulesco προχώρησε σωστά και πολλοί θεωρούν ότι πρώτος αυτός ανακάλυψε την ινσουλίνη, δεδομένου ότι οι δημοσιεύσεις του προηγήθηκαν πέντε μήνες των αντίστοιχων των Banting και Best. Η δημοσίευση των ερευνών του Paulesco είχαν ψηλότερα επιστημονικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τις δημοσιεύσεις των άπειρων Banting και Best και έγιναν από τον Απρίλιο έως και τον Αύγουστο του 1921,¹⁴ αλλά ο Ρουμάνος ερευνητής δεν είχε τα μέσα και δεν μπόρεσε να συναγωνιστεί σε ταχύτητα τους Καναδούς. Έτσι, τους μήνες που ο Paulesco προσπαθούσε να επιτύχει μεγαλύτερες ποσότητες «παγκρεΐνης» οι Καναδοί πρόλαβαν και βελτίωσαν τη μέθοδο παρασκευής ινσουλίνης από πάγκρεας αγελάδων, μέθοδο που σύντομα βιομηχανοποίησε η εταιρία Eli-Lilly των ΗΠΑ. Επιπλέον, ο Paulesco δεν δημοσίευσε αποτελέσματα χορήγησης της ουσίας του σε ανθρώπους, σε αντίθεση με τους Banting και Best που τελικά, με την πολύτιμη συμβολή του Col-

lip στον καθαρισμό της ινσουλίνης, τα κατάφεραν.

Οι Banting και Best δεν ήταν πλήρως ενήμεροι παλιότερων ερευνών και δεν είχαν διαβάσει προσεκτικά τις δημοσιεύσεις του Paulesco.⁸ Οι ενέργειές τους χαρακτηρίζονταν από βιασύνη και ανυπομονησία. Ωστόσο, 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. Γι' αυτό και πέτυχαν.

Όμως, στην ανακάλυψη της ινσουλίνης συνέβαλαν με τις εργασίες τους διαχρονικά πολλοί ερευνητές, όπως ήδη αναφέρθηκε. Η συμβολή του Paulesco αναγνωρίστηκε μετά τον θάνατό του. Ένα μερίδιο από το βραβείο Νομπέλ ίσως δικαιωματικά του ανήκε και πράγματι είναι ο αδικημένος στην υπόθεση, αλλά τα Nobel άπαξ και δοθούν δεν υπόκεινται σε ενστάσεις.*

Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η πρώτη επιτυχής εφαρμογή της ινσουλίνης σε ανθρώπους έγινε κυρίως από έναν νέο χειρουργό και έναν φοιτητή ιατρικής που δούλεψαν σε πολύ δύσκολες συνθήκες με πείσμα, αυταπάρηση και πίστη στην επιτυχία. Σε αυτούς ανήκει το μεγαλύτερο μερίδιο της δόξας. Η ολοκληρωτική αφοσίωσή τους στον υψηλό στόχο της ανακάλυψης της ινσουλίνης αποτελεί παράδειγμα προς μίμηση.

Βιβλιογραφία

1. Von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. Centralblatt für klinische Medizin, Leipzig, 1889; 10: 393-394.

2. Hedon E. Diabète pancreatique. Travaux de physiologie, O. Doin, Paris, 1898.
3. Bliss M. The discovery of insulin. The University of Chicago Press, Chicago, 1982.
4. 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: 411-9.
5. Scott EL. On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. Am J Physiol 1912; 29: 306-10.
6. Murlin JR, Kramer B. The influence of pancreatic and duodenal extracts on the glucosuria and the respiratory metabolism of depancreatized dogs. J Biol Chem 1913; 15: 365-83.
7. Kleiner IS. The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes. Am J Physiol 1919; 29: 306-10.
8. Paulesco NC. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. Arc Int Physiol 1921; 17 :85-109.
9. 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: 421-6.
10. Poulsen JE. Features of the history of Diabetology. Copenhagen, Munksgaard 1982.
11. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med 1922; 7: 256-71.
12. 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: 141-6.
13. Best CH. The first clinical use of insulin. Diabetes 1956; 5: 65-7.
14. Pavel I. The priority of N C Paulesco in the discovery of insulin. Bucharest, ASRR, 1976.

* Λίγο πριν από τον θάνατό του το 1931 ο N. Paulesco έγραψε τα εξής: «Formerly I believed and maintained that a scientist can work in perfect safety, convinced as I was that the date of his publications protected him - against any injustice. Unfortunately, I am obliged to admit now that I was utterly mistaken in this regard. I am not dominated by pride and I struggle against this odious vice. Indeed, on publishing my discovery I never for one moment thought of publicity, which could have affected my modesty that I consider one of the first qualities of a scientist. But I certainly cannot accept another, more odious defect, that of the theft of someone else's scientific property». Μετάφραση του ΔΚ: «στο παρελθόν πίστεψα και υποστήριξα ότι ένας επιστήμονας μπορεί να εργάζεται σε απόλυτη ασφάλεια, πεπεισμένος καθώς ήμουν, ότι η ημερομηνία των δημοσιεύσεών του τον προστατεύει από οποιαδήποτε αδικία. Δυστυχώς, είμαι υποχρεωμένος να παραδεχτώ τώρα πως είχα εντελώς λάθος σε αυτή την εκτίμησή μου. Δεν κατέχομαι από υπερηφάνεια και αγωνίζομαι κατά αυτής της απεχθούς ανηθικότητας. Πράγματι, δημοσιεύοντας την ανακάλυψή μου, ποτέ για μια στιγμή δεν σκέφθηκα τη δημοσιότητα, η οποία θα μπορούσε να έχει επιπτώσεις στη σεμνότητά μου την οποία και θεωρώ μια από τις πρώτες ιδιότητες που πρέπει να έχει ένας επιστήμονας. Αλλά δεν μπορώ βεβαίως να δεχτώ ένα άλλο, περισσότερο απεχθές ελάττωμα, αυτό της κλοπής της επιστημονικής ιδιοκτησίας κάποιου άλλου».