

# Diabetul zaharat: epoca modernă dintr-o perspectivă istorică

## DIABETES MELLITUS: PRESENT BY HISTORICAL PERSPECTIVE

**Prof. Dr. Constantin Ionescu-Tîrgoviște**

Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „N.C. Paulescu”, București

### Rezumat

*Diabetul zaharat este o boală cunoscută încă din Antichitate, datorită caracterului dulce al urinei pacienților. Epoca modernă a diabetului a debutat în 1815 prin descoperirea făcută de chimistul francez Eugène Chevreul, care a constatat că substanța dulce din urina pacienților diabetici este identică cu zahărul din struguri. Din acest moment studiul diabetului a trecut prin mai multe etape: dezvoltarea metodelor de determinare a glicemiei și a semnificației sale fiziologice (A. Bouchardat, Claude Bernard); descoperirea organului implicat în diabet (E. Lancereaux, P. Langerhans, von Mering și Minkowsky, E. Laguèsse); demonstrarea indirectă a prezenței unui hormon antidiabetic pancreatic, posibil produs în „insulele Langerhans” (E. Hédon, E. Gley, G.L. Zuelzer); descoperirea hormonului antidiabetic și caracterizarea tuturor acțiunilor sale metabolice (N.C. Paulescu); purificarea extractului pancreatic de către J.B. Collip și utilizarea lui în tratamentul diabetului de către J. MacLeod, F.G. Banting și C.H. Best; Premiul Nobel pentru descoperirea făcută de Paulescu și purificarea extractului pancreatic făcută de Collip a fost atribuit în 1923 lui Banting și MacLeod.*

**Cuvinte cheie:** diabet zaharat, hormon antidiabetic pancreatic, N.C. Paulescu, insulină

### Abstract

*Diabetes mellitus has been known from antic period, due to the sweet taste of the urine of this patients. The modern era of diabetes started in 1815 with the discovery made by the French chemist Eugène Chevreul, who found that the sweet substance from the diabetic urine was the same with the grapes sugar. At this point, the study of diabetes has had approached several successive objectives: the development of chemical methods from determination of urinary and blood glucose and its physiological signification (A. Bouchardat, Claude Bernard); the discovery of the organ involved in diabetes (E. Lancereaux, P. Langerhans, von Mering and Minkowsky, E. Laguèsse); indirectly demonstration of the presence of a pancreatic antidiabetic substance, produced possible in the “Langerhans islets” (E. Hédon, E. Gley, G.L. Zuelzer), the discovery of antidiabetic hormone and full description of its metabolic functions (N.C. Paulescu); purification of the pancreatic extract by J.B. Collip and it's utilization in diabetes treatment by J. MacLeod, F.G. Banting și C.H. Best; in an unprecedented hurry, the 1923 Nobel Prize for the physiological and experimental discovery of insulin (in fact made by Paulescu) and for its clinical application (in fact due to the purification of the pancreatic extract made by J.B. Collip), without factual reasons the Nobel Prize was awarded to Banting and MacLeod.*

**Keywords:** diabetes mellitus, pancreatic antidiabetic hormone, N.C. Paulescu, insulin

## UN SCURT RECURS LA ISTORIE

Diabetul ca boală a fost sugerat încă din Antichitate pe baza simptomatologiei sale (poliurie, polifagie, scădere ponderală), dar și de muștele, albinele sau furnicile atrase de urina dulce a unor asemenea bolnavi. La acea vreme, se considera că este o boală rară, deoarece simptomele clinice sugestive pentru diabet apăreau foarte rar, întrucât durata de viață a populației în general era mult mai mică decât în prezent. Aretu din Cappadocia (81-138 d.Hr) i-a dat numele „diabetes” (urinare „sifonată”), iar Avicena (930-1037) a fost primul mare clinician care, în lucrarea lui de bază, „Canonul”, a analizat și tratat mulți bolnavi, descriind și unele dintre complicațiile sale.

Este evident că, neavând nici un alt mijloc de a identifica o boală „invizibilă”, iar după cuvintele lui Aretu și o boală „misterioasă”, frecvența sa era considerată foarte mică. Diabetul cu simptomatologia tipică cu debut în copilărie nu ajungea niciodată să fie diagnosticat, din cauza evoluției sale rapide către deces.

După descoperirea făcută de Chevreul în 1815 (1), și anume că substanța dulce din urina diabeticilor era identică cu zahărul din struguri, natura bolii (creșterea glucozei în sânge și urină) devenea primul element obiectiv pe baza căruia diabetul florid putea fi pus în evidență. În prima parte a sec. al XIX-lea, Apollinaire Bouchardat (1806-1886) și marele fiziolog Claude Bernard (1813-1878) au dezvoltat metode practice pentru determinarea glucozei, au precizat valorile normale ale acestora, pragul renal pentru apariția glucozei în urină și glicogenul hepatic ca formă de depozitare a glucozei.

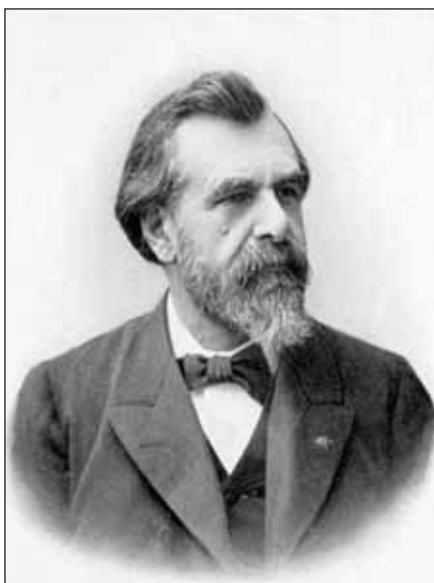
Între 1877-1883, Lancereaux (2,3) a publicat primele date care susțineau originea pancreatică a diabetului, fiind primul autor care a introdus termenul de *diabet pancreatic* (iunie 1877), interpretând corect diabetul, nu ca o boală în sensul strict al termenului, ci ca un *sindrom* cu mai multe tipuri, descriind magistral 2 forme: *diabetul „slab”* apărut la vârste tinere, cu debut relativ brusc, manifestări clinice evidente, cu pierdere ponderală și evoluție fatală, și *diabetul „gras”*, apărut la vârste mai înaintate, asociat adesea cu obezitatea, având o evoluție, după aprecierea lui, „indefinită”. Acest tip a fost denumit de el și *diabet constituțional*, datorită caracterului său familial.

În 1889, von Mering și Minkowski, dorind să evalueze rolul pancreasului în digestia intestinală a grăsimilor, efectuează o pancreatectomie. Spre surprinderea lor, au constatat apariția simptomelor clinice ale diabetului, confirmând prin experimentul lor, cu totul întâmplător, originea pancreatică a diabetului (4).

Anatomistul Edouard Laguèsse (1861-1927) redescoperă teza de licență a tânărului Paul Langerhans (1847-1888), absolvent al Universității din Berlin, făcută sub conducerea lui Rudolf Virchow (1821-1902), care, analizând la microscopul optic secțiuni din pancreas, a observat că, pe lângă țesutul acinar majoritar al acestui organ, din loc în loc se observă aglomerări celulare distincte cărora nu le-a dat nici o interpretare. Întrucât la acea vreme se vehicula ideea producerii de către pancreas a unei substanțe antidiabetice (termenul de hormon a fost introdus ceva mai târziu), Laguèsse a considerat că aceste insule ar putea fi sediul secreției interne a pancreasului,



Eugene Chevreul, Apollinaire Bouchardat și Claude Bernard



Paul Langerhans, Etienne Lancereaux și Oscar Minkowski

propunând ca ele să fie numite „insulele Langerhans“ (5-7).

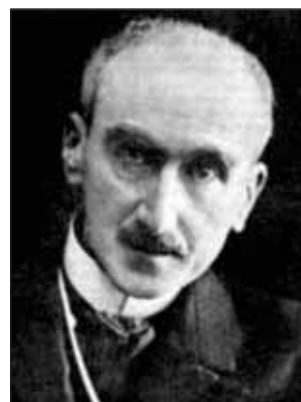
Emmanuel Hédon (8), folosind circulația încrucișată între un câine normal și altul diabetic (pancreatectomizat), constata scăderea glucozei în sângele câinelui diabetic, prin trecerea în prealabil a sângelui prin câinele normal.

Din această perioadă (1896) au început primele încercări de a extrage și identifica hormonul antidiabetic pancreatic, după ce s-a încercat tratarea diabetului prin tocarea pancreasului și ingerarea lui, fie sub formă crudă, fie sub formă coaptă. Minkowski (1858-1931), Murlin (1874-1960), Scott (1877-1966) și Kleiner (1885-1966), printre alții, au încercat să demonstreze prezența în sânge a unui hormon, în timp ce alții precum Zuelzer (1857-1930) (10-12), iar ulterior Banting (1891-1941) și Best (1899-1978) (13) încercau să găsească un remediu pentru tratarea diabetului, fără a ține cont de aspectele fiziologice ale acestui hormon.

### RATAREA UNUI MOMENT ISTORIC RECUPERAT OPT DECENII MAI TÂRZIU

În 1912, după studii minuțioase privind funcția glicogenică hepatică și demonstrarea rolului pe care absența hormonului antidiabetic pancreatic o are asupra acestuia, marele fiziolog și clinician N.C. Paulescu (1869-1931) intuiește funcția pancreasului așa cum o cunoaștem noi în prezent: pancreasul este o glandă cu secreție mixtă, una **externă**, care prin producerea de enzime modifică digestia alimentelor glucidice, lipidice și proteice pentru a le transforma în compuși absorbabili în intestin; și alta **internă**, aceea de a face ca aceste substanțe glucidice, lipidice și proteice să poată fi utilizate în țesuturile periferice (14).

Această viziune este acceptată în prezent de toată lumea, dar cu o întârziere de 80 de ani, întrucât constatarea că diabetul nu este numai *melitus*, dar și *lipidus* și *proteinus* a fost acceptată ca o realitate



Emmanuel Hédon, Edouard Laguesse, Eugène Gley și G.L. Zuelzer



N.C. Paulescu, la începutul carierei sale de profesor la Catedra de fiziologie din București

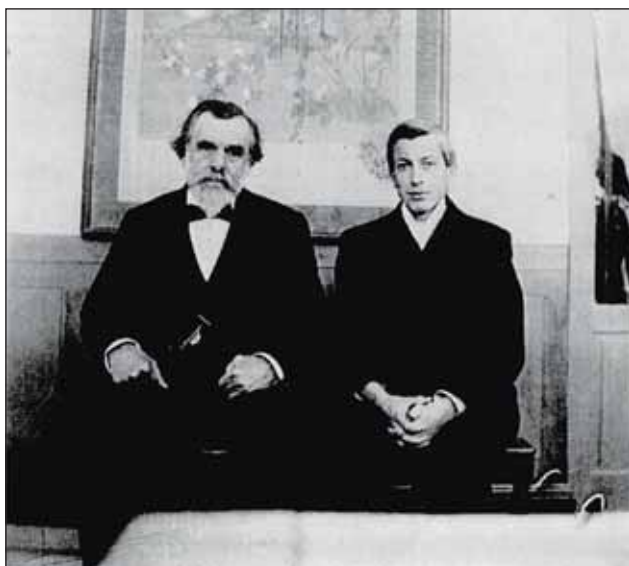
chimică și biochimică abia la începutul acestui mileniu (15), pe care o vom discuta ceva mai departe.

Conceptul lui Paulescu, acela că hormonul antidiabetic pancreatic controlează întregul metabolism energetic, se baza deopotrivă pe o bună cunoaștere a diabetului uman (la Paris a lucrat timp de 8 ani cu marele clinician Lancereaux, indicând, pentru prima dată, în unul dintre capitolele monumentalului *Traité de médecine, Lancereaux-Paulesco* (4 volume, circa 4.000 de pagini). În volumul 3 al acestui tratat, publicat în 1912, în capitolul VI – Pancreas (p. 919-1012), Paulescu abordează întreaga problematică a fiziologiei și patologiei pancreasului, începând cu embriologia, anatomia, histologia (unde descrie în detaliu cele 2 glande asociate – cea acinară și cea insulară) și fiziologia organului, ocazie care îi permite descrierea manifestărilor clinice și biochimice ale diabetului uman, pe care le compară cu simptomele diabetului indus prin extirparea pancreasului la câine. Este descrisă apoi întreaga patologie clinică a pancreasului, de la plăgi/contuzii sau rupturi ale pancreasului, până la pancreatitele acute și cronice, de etiologie tuberculoasă sau sifilitică (frecventă în acea perioadă), neoplaziile pancreatice cu diferitele sale forme clinice și de alte etiologii. În acest mare capitol, diabetul este prezentat în mai multe subcapitole, motiv pentru care am luat inițiativa traducerii, cel puțin parțiale, al acestui capitol sub forma unei monografii separate. Ar fi de dorit ca și medicii care activează în alte domenii medicale să întreprindă o acțiune similară, întrucât datele publicate în acest enciclopedic tratat, încă necunoscut publicului român, sunt de o mare valoare și de la el se pot revendica toate specialitățile mari medicale din timpurile noastre.

Menționăm că acest tratat sintetizat de Paulescu s-a bazat pe imensa experiență clinică și anatomo-patologică a lui Lancereaux, a cărei contribuție se regăsește în peste 22 de tratate, monografii sau atlase anatomo-patologice, publicate de Lancereaux și menționate pe pagina de gardă a acestei monumentale sinteze medicale.

Mai facem o mențiune, și anume aceea că, la Paris, timp de 8 ani din cei 12 petrecuți acolo, Paulescu a desfășurat, alături de Lancereaux, o activitate clinică complexă, iar mai târziu (în 1916), când va publica *Tratatul de Fiziologie Medicală*, în introducerea el menționează că textul conceput de el se adresează nu fiziologilor, ci viitorilor medici care vor trata pacienții. Revenim la perioada în care, bazat pe această viziune complexă, Paulescu și-a întocmit rigurosul său ciclu de experimente inițiate la Paris, dar întrerupte temporar după revenirea lui în țară, pentru a prelua conducerea (în 1901) a recent înființatei Catedre de Fiziologie de la Facultatea de Medicină din București. Cu această ocazie a organizat laboratorul său de cercetare, debutând cu o serie de studii legate de studiul hipofizei, care s-a soldat în final prin publicarea la Paris a monografiei *L'Hypophyse du Cerveau* (16). Această lucrare a stârnit un imens interes celebrului endocrinolog american Harvey Cushing (1869-1939), savantul român având în biblioteca sa o fotografie cu scrisul olograf al acestui cercetător. În tratatul său de endocrinologie, Cushing caracteriza metoda sa chirurgicală de abordare transtemporală a hipofizei imaginată de Paulescu ca fiind „cea mai importantă contribuție în domeniu”. Paulescu a demonstrat că extirparea hipofizei la vârstă tânără conduce la moarte, iar extirparea ei la vârste succesiv mai mari conduce la oprirea ulterioară în dezvoltare a animalului.

Paulescu, despre care am amintit mai înainte, revine la vechea lui pasiune după ce finalizează (probabil în 1910) redactarea volumului III (circa 1.000 de pagini) din *Traité de Médecine, Lancereaux-Paulesco* (14). După această dată, între 1911-1913 publică mai multe date experimentale complexe dedicate glicogenului hepatic, a modificării acestuia la câinele pancreatectomizat (sugerând rolul presupusei secreții endocrine în refacerea glicogenului hepatic), precum și cele dedicate originii glicogenului în ficat, prin hrănirea câinilor înfometați (la care glicogenul hepatic scădea drastic), prin folosirea exclusivă ca alimente fie numai a glucidelor, fie numai a proteinelor sau fie numai a lipidelor. El constată ceea ce cunoaștem în prezent, și anume că efectul cel mai puternic de refacere a glicogenului hepatic se înregistrează după administrarea de glucide, urmată de un efect mai mic, dar întârziat după administrarea de proteine și lipsa



Ultima fotografie a lui Paulescu împreună cu Lancereaux, la Paris, în 1905

acestui efect după administrarea numai de lipide (17,18).

Pe baza acestor date preliminare, Paulescu întocmește un protocol de experimentare prin care încearcă să își valideze conceptul, conform căruia obținerea unui extract pancreatic conținând presupusul hormon antidiabetic ar trebui să corecteze atât tulburările glucidice, cât și pe cele lipidice și proteice. Într-adevăr, la începutul anului 1916, Paulescu demarează experimentele sale, prin care demonstrează că injectarea intravenoasă a extractului său pancreatic scade atât glucoza din sânge, cât și glucoza din urină, precizând în experimente adiționale și efectul doză-răspuns (în sensul că o doză mai mare de extract pancreatic produce un efect de scădere a glicemiei mai puternic, putând ajunge până la **hipoglicemie** – prima mențiune a hipoglicemiei terapeutice), precum și durata efectului de scădere a glicemiei, care începe imediat după introducerea i.v. a extractului, atinge un maximum la 2 ore și se epuizează după 12 ore, efect care a fost menționat ulterior de mii de ori fără a se mai ști cine a precizat pentru prima dată *farmacodinamica insulinei*.

În al doilea ciclu de experimentare, Paulescu demonstrează efectul de scădere al extractului pancreatic asupra ureei sangvine și urinare, indicând astfel efectul anabolic al hormonului antidiabetic asupra metabolismului proteic.

În august 1916, când România a intrat în Primul Război Mondial și porțile Facultății de Medicină s-au închis, ultima etapă a proiectului său de cercetare, cea a evaluării efectului de scădere a extractului pancreatic asupra corpiilor cetonici sangvini și urinari, precum și

specificitatea de răspuns a extractului său asupra metabolismelor, nu a mai putut fi efectuată.

Experimentele au putut fi reluate ulterior la începutul anului 1921, după redeschiderea laboratoarelor facultății.

În această conjunctură, datele obținute de Paulescu până în 1916 au fost publicate în volumul II al *Traité de Physiologie Médicale*, tipărit în 1920 (19), la paginile 334-342, apoi în 4 scurte prezentări publicate în reputata revistă pariziană *Compte Rendues de la Société de Biologie* din Paris pe data de 23 iulie 1921 (20) și într-o lucrare amplă de sinteză, de o rigurozitate exemplară, pe 31 august 1921 în Archives Internationales de Physiologie, Liège/Paris (21), care poate fi considerat **actul de naștere al insulinei**. Concluziile finale sunt identice cu experimentele efectuate până în 1916, unde, în final, Paulescu menționase deja: „*Aceste date aruncă o nouă lumină asupra patogeniei acestui sindrom și oferă cheia tratamentului său*”.

Scopul final al lui Paulescu era acela de a oferi o soluție terapeutică bazată pe dovezile experimentale. O dovedește și faptul că, pe 22 aprilie 1922, depune un brevet de invenție intitulat: „**PANCREINA și procedeul fabricației ei**” (22). Validitatea acestui protocol de producere a insulinei a fost făcută de profesorul Rudolf Korec, dar și de noi în anul 1987. Trebuie menționat că, după anul 1921, Paulescu a mai publicat 2 lucrări în care a utilizat mai multe procedee de purificare a extractului pancreatic, unul dintre ele fiind atât de purificat încât, administrat unui câine diabetic, a scăzut valoarea glucozei până la un nivel nedeterminabil (23,24).

Menționăm că Paulescu nu cunoștea la acea dată nimic din activitatea grupului din Toronto, întrucât aceștia începuseră în primăvara aceluiași an, probabil la sfârșitul lunii mai, un proiect de cercetare legat de problema secreției endocrine pancreatice. Profesorul MacLeod, o somitate în domeniul metabolismului glucidic, dar fără preocupări în privința posibilei secreții endocrine pancreatice, era un cercetător bine informat, fiind la zi cu cercetările publicate în Europa. El a citit, în vara anului 1921, lucrările lui Paulescu și prin el au ajuns la ceilalți membri ai grupului de cercetare ad-hoc constituit la Toronto.

## CUM A FOST INTRODUSĂ RAPID ÎN TERAPEUTICĂ DESCOPERIREA LUI PAULESCU

Avem în prezent toate dovezile că, în vara anului 1921, MacLeod, dar și Banting și Best au cunoscut lucrările lui Paulescu. Acest moment coincide cu abandonarea bruscă a complicatului protocol experimental conceput de Banting în primăvara aceluiași an și adoptarea mult

mai simplei proceduri publicate de Paulescu în lucrările sale. Banting nu a fost niciodată un cercetător, dar cu siguranță a fost un „personaj interesant”, nu lipsit de o inteligență nativă, din păcate dublată de un comportament paranoid. Afirmatia îi aparține istoricului canadian Michael Bliss, în faimoasa lui monografie *The discovery of insulin* (25). Acesta mai arată ca Banting era lipsit de o educație medicală chiar medie, explicabilă datorită întreruperii studiilor medicale în timpul Primului Război Mondial la care a participat, dar care în 1921 a intuit bine că cel care va introduce în practica terapeutică noul hormon descoperit, dar încă incomplet purificat, va fi câștigătorul unei lungi curse în care au fost angajați mulți cercetători înainte de-a lungul timpului. Așa se explică presiunile pe care el le-a făcut asupra lui MacLeod, șeful Departamentului de Fiziologie, unde Banting și Best desfășuraseră alambicatele lor experimente, care a acceptat ca pe 11 ianuarie 1922 să fie injectat tânărului pacient diabetic, Leonard Thomson, extractul muco-vâscos maroniu produs de ei (evident slab purificat), care, administrat în cele două fese ale pacientului, a condus la apariția a două abcese, fapt ce a impus oprirea unei noi administrări (25).

Între timp, biochimistul Collip a reușit purificarea extractului (posibil la nivelul purificării extractului obținut de Paulescu, după metoda prezentată de el în brevetul său de invenție, pregătit cam în aceeași perioadă) care, administrat pe 23 ianuarie aceluiasi pacient, Leonard Thomson, a condus fără incidente la utilizarea lui în acea zi și apoi în perioada următoare, fiind primul pacient care a beneficiat de această mare descoperire (26).

Conform afirmației lui Collip (26), acest extract pancreatic a fost singurul preparat folosit la Toronto în anul 1922, înainte ca producția să fie preluată de firma Eli Lilly la Indiannapolis. Întrucât ceilalți membri ai echipei din Toronto au fost plecați în vara anului 1922, Banting a fost singurul care a rămas pe loc (MacLeod în vacanța sa de vară, Best plecat după logodnica sa în alt oraș, iar Collip brutalizat de Banting, s-a reîntors la Alberta, orașul său de baștină). În acest context, Banting a devenit unicul distribuitor al insulinei purificate de Collip, evident în numele său. Acesta a fost, de fapt, singurul merit al lui Banting, care, după ce a mistificat rezultatele lui Paulescu în prima publicație semnată Banting și Best din februarie 1922 (13), în două fraze de un absurd total, a devenit și unicul distribuitor al insulinei purificate de Collip în anul 1922. În acest context, pentru Banting a fost suficient să se autodeclare descoperitor al insulinei. Pentru asta a beneficiat de sprijinul politic al unchiului său din

Parlamentul canadian și al unui jurnalist de la publicația Star din Toronto. Lobiști importanți, ei au reușit să convingă pe cei din jur că Banting este autorul mării descoperiri. Acesta este adevărul care rezultă din documentele existente: articole publicate; numeroase scrisori și documente din care rezultă implicarea majoră a firmei Lilly în pregătirea nominalizării lui Banting pentru premiul Nobel; disputele care au avut loc în „*coșul cu crabii*” din Toronto, așa cum era cunoscut în mediile academice grupul celor implicați în acest studiu, precum și cele trei relatări solicitate de conducerea Universității din Toronto care să clarifice „cine și ce a făcut în descoperirea insulinei” în anii 1921-1922, din care rezultă că fiecare membru (MacLeod, Banting și Best) a oferit o versiune diferită de a celorlalți doi, fiecare încercând să fructifice cât mai mult din informațiile preluate din lucrările lui Paulescu. Toate aceste date pot fi regăsite cu lux de amănunte în lucrarea publicată în 1982 (după moartea tuturor celor implicați în descoperirea insulinei), de către Bliss (25).

Efortul de documentare al lui Bliss privind evenimentele legate de „*tribulațiile asociate cu descoperirea insulinei în Toronto*” sunt în contrast flagrant cu faptul că Michael Bliss, care a avut răbdarea să adune numeroasele documente (unele notițe posibil antedatate sau produse pe parcurs) referitoare la ce s-a întâmplat la Toronto în anii 1921-1922, nu a dispus de minima rigoare istoriografică, aceea de a consulta și lucrările lui Paulescu legate de descoperirea insulinei, așa cum un riguros istoric ar fi trebuit să o facă. Datele din tratatul de medicină Lancereaux-Paulesco scris în 1912 nu sunt pomenite, nici lucrările privind funcția glicogenică hepatică. Când însă discută celelalte lucrări ale lui Paulescu, se străduiește să dubiteze unele rezultate obținute de Paulescu, datorită metodelor mai vechi de determinare a compușilor biochimici folosite de acesta, omițând să spună că nimeni nu a criticat vreodată rezultatele publicate de Paulescu și nu a existat până în prezent nici o infirmare a lor. Printre altele, Bliss a făcut o gafă de proporții când a afirmat că Paulescu avea „o concepție greșită asupra diabetului”, afirmație care ar putea fi explicată prin calitatea sa de istoriograf, nu de om de știință.

## CE A PIERDUT ȘTIINȚA DIABETOLOGICĂ PRIN OBLITERAREA CONCEPTULUI LUI PAULESCU

Ce efect a avut asupra lui Paulescu nedreptatea în atribuirea premiului Nobel pentru descoperirea insulinei lui Banting și MacLeod, a fost descris cu amănunte în mai multe lucrări publicate ulterior (27-31). Nimeni însă nu a evaluat până în prezent așa-zisele „efecte colaterale” legate de atribuirea



Cei patru torontonezi în ordinea lor valorică: Collip, MacLeod, Banting și Best

premiului Nobel unor puțin cunoscători ai domeniului, care au contribuit la întărirea *teoriei glucocentrice* a diabetului, singura lor investigație biochimică fiind determinarea glucozei în sânge și urină, înregistrată după administrarea produsului lor denumit inițial „Isletin“, dar care în final, când MacLeod a prezentat în mai 1922 la Congresul de Fiziologie din Washington DC efectele tratamentului cu hormonul antidiabetic, el a folosit termenul de **Insulină**, termen propus de europeanul Jean de Meyer în 1909 (34), fapt care demonstrează că nu numai descoperirea insulinei aparține Europei, ci și însuși numele acestui hormon.

Ce a pierdut știința diabetologică prin ignorarea lucrărilor lui Paulescu este greu de evaluat. Cu siguranță altfel ar fi arătat gândirea diabetologică astăzi, dacă încă din 1921 diabetul ar fi fost interpretat prin prisma unui hormon care controlează nu numai glicemia (care a stat la baza teoriei **glucocentrice** a diabetului), ci întregul metabolism energetic așa cum a fost dovedit nu numai de studiile biochimice clasice, dar mai recent de studiile de metabolismică (32,33) în care, înaintea apariției decompensării glicemice, au fost identificate în serul sau plasma potențialilor diabetici modificări aminoacidice sau a unor compuși de natură lipidică, alături de alți markeri ai alterării precoce a metabolismului glucidelor.

## INTERESUL PRODUCERII RAPIDE A INSULINEI

Conform datelor prezentate de Bliss (25), insulina a fost preluată ca producție în paralel, de firma Eli Lilly (unul dintre contributorii direcți ai acordării premiului Nobel printre directorul Departamentului lor de cercetări, George Clowes) și firma Nordisk din Copenhaga, care, după o vizită a recent premiatului Nobel (1920), August Krogh (care a vizitat Universitatea din Toronto în cadrul unui turneu de conferințe în

America), a obținut dreptul de a produce insulina în 1922 la Copenhaga de către Hagedorn (1888-1971), un reputat cercetător în domeniu și o bună cunoștință a lui August Krogh (1874-1949). August Krogh a fost cel care i-a nominalizat pe MacLeod și Banting pentru premiul Nobel, extrem de rapid atribuit, adică în 1923, perioadă prea scurtă pentru Comitetul Nobel de a analiza, dacă în acest domeniu nu au contribuit și alte persoane, cu atât mai mult cu cât bulversantele evenimente de la Toronto, în centrul cărora s-a aflat totdeauna revendicativul Banting, creând în jurul lui o nebuloasă greu de înțeles sau de penetrat. Am cugetat mult asupra comportamentului ciudat al lui Banting, care s-a autoprezentat întotdeauna ca un cercetător modest în fața presei, dar un revendicativ violent în confruntările sale cu MacLeod, agresiv cu Collip când acesta nu a dorit să le divulge modul în care a reușit purificarea extractului pancreatic, după cuvintele lui Bliss un „*om cu opinii neștiințifice, dar susținute din convingere*“, este posibil ca până în ziua morții sale, în accidentul de avion din 1941, Banting să fi crezut că, într-adevăr, el a descoperit insulina.

Interesant de notat este faptul că unul dintre membrii juriului de decernare a premiului din acel an, profesorul Alfred Patterson, a returnat dosarul primit, menționând că, în lunga sa activitate în comitetul Nobel niciodată nu a fost în poziția de a analiza un dosar din care lipseau dovezile referitoare la ceea ce trebuia atribuit ca descoperire lui MacLeod și ceea ce ar fi trebuit să fie atribuit lui Banting. Mai menționează că, dacă vom proceda așa, vom putea constata ulterior că poate alte persoane ar fi putut avea o contribuție mai importantă în acest domeniu (25). Profetică afirmație, dar pentru Paulescu, prea tardivă.

În revanșă poate, faptul că despre Banting și Best nu se prea mai vorbește, studiul lucrărilor lui Paulescu a scos la iveală un monument de cercetare experimentală și

de observație clinică inegalabilă în istoria medicinei. Paulescu a procedat în studiile sale, care au condus la descoperirea insulinei, așa cum a prezentat modul în care trebuie concepută și interpretată o cercetare științifică, în lecția de deschidere din 1903 intitulată „Stilul studiilor fiziologice“.

Sperăm că, până în anul 2021, când va fi aniversat centenarul descoperirii insulinei, lucrurile să intre sub reflectorul **adevărului științific**, care să conducă la organizarea acestui centenar la București, acolo unde insulina a fost descoperită, urmând ca noi să participăm în 2022 la un Congres similar, aniversar,

organizat la Toronto pentru a celebra 100 de ani de la introducerea în tratament a insulinei, care a fost făcută, într-adevăr, în Toronto totuși ca urmare a descoperirii făcute de Paulescu, fără a ști cu precizie ce contribuție au avut cei 4 torontonezi în această problemă. Este posibil ca până atunci, istoriografia canadiană să opteze pentru varianta adevărată.

Închei prin a afirma că, dacă Banting este prototipul cercetătorului tenebros și malefic, Paulescu poate fi prototipul cercetătorului onest, clarvăzător și modest. Sunt convins că istoria îmi va da dreptate în această apreciere.

## BIBLIOGRAFIE

- Chevreul M.E.** Note sur le sucré de diabète. *Ann de Chim*, xcv, 319-320, 1815.
- Lancereaux E.** Le diabète maigre: ses symptômes, son évolution, son pronostic et son traitement. *Union Méd*, Paris, xxix, 161-167, 205-211, 1880.
- Lancereaux E.** Le diabète maigre; ses symptômes, son évolution, son pronostic et son traitement; ses rapports avec les alterations du pancréas. Étude comparative du diabète maigre et du diabète gras. Dans: *Lecons de Clinique Médicale*, Eds A. Delahaye, E. Lecrosnier Paris pag 5-16, 1883.
- Von Mering J., Minkowski O.** Diabetes Mellitus nach Pankresexstirpation. *Zentralbl Klin Med* 10: 393-394, 1889.
- Langerhans P.** Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse. *Med Diss Berlin*, 1869.
- Laguësse E.G.** Structure et developpment du pancréas d'après les travaux recents. *J Anat Paris* 30: 591-608, 1894.
- Laguësse E.G.** Sur la information des ilots de Langerhans dans le pancréas. *Compt Rend Seanc Mem Soc Biol* 45: 819-820, 1893.
- Hédon E.** Experiences de transfusion reciproque par circulation carotidienne entre chiens diabétiques et normaux. *Soc Biol* 66: 669, 1909.
- Gley E.** The internal secretions; their physiology and application to pathology Paris, 1920
- Zeulzer G.L., Dohrn M., Marxer A.** Neue Untersuchungen uber den experimentellen Diabetes. *Deutsch Med Woch* 307, 1908.
- Zeulzer G.L.** Experimentell Untersuchungen uber den Diabetes. *Berliner Klin Woch* 475, 1907.
- Zeulzer G.L.** Ueber Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. *Zeit fur Exp Path und Ther* 307, 1908.
- Banting F.G., Best H.C.** The internal secretion of the pancreas, *J. Lab. Clin. Med.*, vol VII, feb, 1922
- Lancereaux - Paulesco:** Traité de Médecine, editura Bailleres&Fils, Paris, 1912
- Marliss E.B.** Protein in diabetes and obesity: realy for prime time. *Diabetic Med* 23 (Suppl. 4): 411-607, 2006
- Paulesco N.C.** L' Hypophise de Cerveaux, Ed Vigot, Paris, 1908
- Paulesco N.C.** Sur la formation du glycogène dans le foie, par suite d'injections de divers sucres, dans la veine porte. C.R de la Soc de Biologie, Paris, 1911
- Paulesco N.C.** Origines du glycogène. C.R. Soc de Biologie, Paris, 1913
- Paulesco N.C.** Traité du Physiologie Médicale, vol II, Sibiu, 1920.
- Paulesco N.C.** Action de l'extrait pancreatique injecte dans le sang chez un animal diabetique; Action de l'extrait pancreatique injecte dans le sang chez un animal normal; Influence de la quantite de pancreas employee pour preparer l'extrait injecte dans le sang chez un animal diabetique; Influence du laps de temps ecoule depuis l'injection intraveineuse de l'extrait pancreatique chez un animal diabetique. *C.R.Soc. Biologie*, No 27, 23 julliet, 1921.
- Paulesco N.C.** Recherches sur le role du pancreas dans l'assimilation nutritive. *Archives Internationales de Physiologie*, tom 17, Fascicule I: 85-109, 31 Aout, 1921
- Paulesco N.C.** PANCREINA și procedeul fabricației ei, Brevet de invenție nr. 6255, 10 aprilie 1922.
- Paulesco N.C.** Quelques reactions chimiques et physiques, appliquees a l'extrait aqueux du pancreas pour le debarasser des substances proteiques en exces. *Archives Internationales de Physiologie*, 31 mai 1923.
- Paulesco N.C.** Divers procédés pour introduire l'extrait pancréatique dans l'organisme d'un animal diabétique. *Archives Internationales de Physiologie*, 31 Août 1923.
- Bliss M.** The discovery of insulin. Univesity of Chicago Press, Chicago, 1982.
- Collip J.B.** The history of the discovery of insulin. Northwest Med, 1923
- Angelescu C., Sigarteu P. N.C.** Paulescu, omul și opera, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1982
- Pavel I.** The priority of N.C. Paulescu in the discovery of insulin. Ed. Academiei, București, 1976
- Pavel I.** Corespondență în sprijinul priorității lui Paulescu în descoperirea insulinei. Ed. Academiei, 1982
- Ionescu-Tîrgoviște C.** Descoperirea medicală a secolului aparține românului N.C. Paulescu, Ed. Geneze, 1996
- Ionescu-Tîrgoviște C.** The re-discovery of Insulin. Ed. Geneze, 1996
- Bain J.R.** Metabolical research unexpected responses to real glucose. *Diabetes* 62:261-2653, 2013
- Bain R.J.** Targeted metabolomics finds its mark in diabetes research. *Diabetes* 62:349-351, 2013
- de Meyer J.** Contribution a l'etude de la patogenie du diabete pancreatique. *Archive Int. Physiologique*. 7; 120-180, 1909.
- Paulesco N.C.** Traitement du diabète. *La presse Medicale*, V, 19 (5 mars, 1924)