

BREVE RESEÑA HISTÓRICA DEL DESCUBRIMIENTO DE LA INSULINA

BRIEF HISTORICAL REFERENCE OF INSULIN DISCOVERY

DRA. PAULA A. LIFSZYC ⁽¹⁾, DRA. GRACIELA V. FUENTE ⁽²⁾.

(1) Médica de la Unidad de Nutrición del Hospital C. Durand.

(2) Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital C. Durand. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dra. G. V. Fuente. Dr. Nicolás Repetto 669, Buenos Aires, Argentina. gvsuente@intramed.net

El descubrimiento de la insulina en la Universidad de Toronto en 1921-22 fue uno de los más dramáticos eventos en la historia del tratamiento de la enfermedad. Michael Bliss.1982

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es actualmente reconocida como una de las epidemias del siglo XXI. El avance constante del conocimiento ha permitido obtener adelantos sustanciales en esta área de las ciencias médicas; sin lugar a dudas el descubrimiento de la insulina en 1921 fue un hecho de profunda trascendencia en la historia de la medicina y en el contexto de su 90º aniversario, se desarrolla la siguiente revisión narrativa para mencionar los hechos más destacables de los sucesos acontecidos desde épocas previas a la 2ª década del siglo XX.

La DM en los albores del siglo XX

La historia de la DM está jalonada en el siglo XIX por nombres tan importantes como Claudio Bernard y Apollinaire Bouchardat, quienes aportan las bases fisiológicas y fisiopatológicas de sus estudios para comprender la compleja alteración metabólica de la DM. Son importantes también los aportes de Etienne Lancereaux (1829–1910), quien entrevió una relación entre la diabetes y las alteraciones del páncreas; también se destaca el médico y fisiólogo americano Frederick Madison Allen (1879 – 1964), que introdujo el famoso tratamiento de ayuno, que tuvo resonancia

mundial para la terapia de la diabetes. El concepto de la hipoalimentación de Allen, como parte del tratamiento dietético de la diabetes, significó un progreso en esta etapa pre-insulínica.

El papel del páncreas

El descubrimiento del páncreas trajo un progreso determinante en el conocimiento de la diabetes y su tratamiento. Entre los años 1910 y 1915, los franceses Eugene Apert (1869–1940), Alfred Gallais y Charles Achard (1860–1944), demostraron que la hiperactividad de las glándulas córtico-suprarrenales podía ser responsable de algunas formas de diabetes sacarina. En 1930, Bernardo A. Houssay (1887–1971), en Argentina, y Harvey Cushing (1869–1939) en los Estados Unidos, estudiaron el papel de la hipófisis en el metabolismo de los glúcidos, y describieron una mejoría importante después de la hipofisectomía.¹ En 1889, en Estrasburgo, Oscar Minkowski (1858–1931) estudió las posibilidades de supervivencia de los animales a los cuales les había quitado el páncreas. A continuación de la exéresis pancreática, todos presentaron sin excepción, el cuadro clínico de la diabetes grave: polifagia, poliuria, polidipsia, glucosuria, ceto-sis, caquexia típica, y muerte. Las experiencias de Minkowski y von Mering tuvieron gran resonancia en el mundo de los investigadores. Demostraron que la extirpación del páncreas es posible, pero que inexorablemente provocaba una diabetes grave. Por fin, la diabetes se ponía en relación con el páncreas y, durante muchos años, todos los estudios acerca de esta

enfermedad tuvieron a este órgano como objeto de investigación. El uso del microscopio y los métodos de laboratorio permitieron descubrir la estructura histológica del páncreas. Paul Langerhans (1849–1888), histólogo alemán, estudiando un fragmento del órgano describió, en 1869, los islotes del páncreas, pero no investigó su función.² La observación de Langerhans fue continuada en 1899 por la de Diamare, que subrayaba la existencia de dos variedades de células en los islotes. En 1907, se describieron las células alfa y las células beta. En 1915, John Homans, de Boston, afirmó que las células beta segregaban una sustancia, que será la insulina posteriormente aislada. Se abrieron nuevos campos en el estudio de la correlación entre el páncreas y la diabetes mellitus, y la investigación progresó a grandes pasos.

El descubrimiento de la insulina

Mucho se ha escrito acerca del descubrimiento de la insulina, uno de los acontecimientos médicos más importantes de la primera mitad del siglo XX. Frederick Banting (1891–1941) y Charles Best (1899–1978), fueron los dos investigadores que en el año 1921 alcanzaron a aislar la hormona secretada por las células beta del páncreas endócrino.³ Convencionalmente, se puede dar comienzo a la historia del descubrimiento de la insulina en 1916. Es justamente en este año que se inicia el camino para la identificación, aislamiento, síntesis, y cristalización de la hormona. En 1916, Edward Scharffer, afirmó que los islotes pancreáticos segregaban una sustancia capaz de controlar el metabolismo de los hidratos de carbono. Sugirió llamar a esta hipotética hormona con el nombre de insulina. La palabra insulina viene de ínsula, que significa isla o islote, con la raíz "ina", base amínica. En 1912, muchos investigadores ya habían observado y demostrado que destruyendo la parte de páncreas destinada a la secreción externa, no aparecía la glucosuria. Ésta se presentaba si también se destruían los islotes. En 1920, cuando aún era un joven cirujano ortopédico, el canadiense Frederick Grant Banting, leyó con interés el trabajo de Moses Barron de Minneapolis, "*The relation of the islets of Langerhans to diabetes, with special reference to cases of pancreatic litiasis*".⁴ Banting toma de este artículo la descripción que el autor hace sobre la ligadura de los conductos pancreáticos de animales, en un intento por estudiar las relaciones entre páncreas y diabetes. Comienza a trabajar en el laboratorio de John James Richard Mac Leod (1876–1935), profesor de fisiología de la Universidad de Toronto, experto en metabolismo de los hidratos de carbono. Primero solo, luego con la ayuda de un estudiante de posgrado de fisiología y bioquímica de la Universidad de Toronto, Charles Best. Los dos investigadores bloquearon los conductos pan-

creáticos con una técnica ideada por Banting, y obtuvieron la más completa y total degeneración del tejido exocrino. El tejido residual fue macerado en solución de Ringer y luego filtrado. De este modo, Banting y Best pudieron obtener la secreción de los islotes prácticamente en estado puro. Los dos investigadores consiguieron por primera vez en la historia de la medicina, controlar la glucemia de un animal diabético. Se probaron diferentes sistemas: desde la estimulación del páncreas con inyección de secretina que neutralizase la tripsina, a las tentativas de extracción ácida, acuosa o alcohólica. Casi todos los animales puestos a disposición de Mac Leod ya habían sido sacrificados, cuando Banting recordó una observación de Laguesse: "El páncreas fetal contiene una fracción de islotes endocrinos en proporción mucho mayor que el páncreas adulto".⁵ El incansable cirujano utilizó algunos fetos de vaca y obtuvo de ellos los extractos para inyectar a los perros diabéticos. El primer experimento se efectuó el 4 de agosto de 1921 y tuvo éxito; 30mL del nuevo extracto fueron suficientes para bajar la glucemia de un perro pancreatectomizado. Debían iniciarse, entonces, los estudios en seres humanos; el primer paciente tratado con insulina fue Leonard Thompson, un joven de 14 años, afectado por una forma grave de diabetes con acidosis metabólica. Las primeras inyecciones del extracto preparado por Banting, redujeron levemente la glucosuria y bajaron un 25% la glucemia, sin mejoría clínica. Luego se utilizaron preparaciones más concentradas, y los efectos positivos no tardaron en hacerse evidentes: la glucosuria descendió y la glucemia también. Banting y Best, desde el laboratorio de Mac Leod, comunicaron a la *American Society of Physiology* su descubrimiento: la insulina. Lo hicieron el 12 de diciembre de 1921, aun cuando el primer experimento se remonta al 27 de julio. El bioquímico canadiense James Collip (1892–1965) fue para ellos una ayuda valiosa en tanto que obtuvo la hormona en estado puro, permitiendo el uso de insulina en terapéutica.⁶ Es necesario recordar que en agosto del mismo año, Nicolas Paulesco anunció en los *Archives Internationales de Physiologie*, la existencia de una hormona hipoglucemiante, a la que denominó "pancreína". A finales de 1923 un laboratorio alemán comenzó a producir insulina, luego de haber obtenido la licencia de fabricación del *Toronto Insulin Comitee*. En el mismo año, empezó la producción de la hormona en Dinamarca y en Austria. En 1924, la insulina comenzó a producirse en Hungría, Austria y Argentina. Como reconocimiento por su descubrimiento, Banting y Mac Leod recibieron en 1923, el premio Nobel de medicina, ya que Best, por ser estudiante, no podía recibirlo. No obstante esta situación, Banting lo compartió con él. Pero hay otro detalle en esta historia que vale la pena recordar: Best no era el único asistente que trabajaba

en el laboratorio aquel memorable verano. También estaba Clark Noble. La decisión de quien asistiría a Banting la tuvo una moneda arrojada al aire. La suerte favoreció a Best, y de Noble es muy poco lo que recogió la historia.

Es claro que la búsqueda hasta lograr la identificación y utilización de la insulina, requirió mucho esfuerzo de varios investigadores, y para algunos historiadores es injusto atribuir todo el mérito a Banting y a Best. Lo concreto es que el descubrimiento de la insulina modificó completamente el pronóstico de los pacientes con diabetes, brindándoles la oportunidad de poder sobrevivir a una enfermedad hasta ese momento mortal. Ése fue el inicio de una nueva era para las personas con diabetes.

Conclusión

La insulina, si bien no representa la cura definitiva de la diabetes, salvó y salva actualmente, muchísimas vidas. Además, continúa siendo el tratamiento más eficaz para obtener el control de cualquier forma clínica de diabetes incluso en nuestros días. Las investigaciones entorno a esta enfermedad han sido fecundas. La his-

toria reconoce a grandes hombres de ciencia cuyos nombres han trascendido a la posteridad. En el pasado el pronóstico para el paciente con diabetes era la muerte en breve tiempo. Hoy, el memorable descubrimiento de la insulina ha permitido que el destino de estas personas haya cambiado radicalmente. Desde el año 1921 hasta la actualidad se ha recorrido, además, un fructífero camino jalonado por avances y nuevos descubrimientos. Éstos nos permiten llegar al presente con los análogos de insulina: moléculas modernas, que brindan una mejor calidad de vida a los pacientes que las utilizan, representando un claro beneficio en la insulinoterapia, que alivia la carga de padecer una enfermedad grave, crónica, y aún incurable como es la DM. El avance no se detiene y en un futuro cercano seremos testigos de nuevas formulaciones y mejores dispositivos de aplicación que permitirán conseguir la óptima relación entre calidad de vida y duración de la misma para todos los pacientes afectados por esta enfermedad.

Agradecimiento:

a la Dra. Karina Ramacciotti, Investigadora del CONICET, Profesora Titular de Historia de la Medicina, Carrera Docente, UBA por el apoyo brindado para la realización del presente trabajo.

Referencias bibliográficas

- 1- Houssay Bernardo. El descubrimiento de la diabetes pancreática. Revista argentina de endocrinología y metabolismo 1955;1:1-6
- 2- Biedl A. Vías de eliminación de la secreción interna del páncreas y la importancia de la insulina para la teoría de la diabetes pancreática. Mundo farmacéutico argentino 1924;1:171-175.
- 3- Campos Carlos. El uso de la insulina en el tratamiento de la diabetes. El día médico 1946;18:2070-2072.
- 4- Best Charles. Cuarenta años interesado en la insulina. El médico 961;23:473-
- 5- Peumery Jean Jacques. Historia ilustrada de la diabetes, 1º edición. España Editorial Medi Media, 1993. Pag: 79-89.
- 6- Caravajal Liceo. Antes de la insulina: Breve historia de la enfermedad dulce. Asociación latinoamericana de diabetes 1981;3:7-24.
- 7- De Acosta Mateo. Historia de la diabetes mellitus, 1º edición; La Habana , editorial Ciencia y Técnica, 1971. Pag: 1-5.
- 8- Mac Farlane, Bliss M.: Diabetes in its historical and social context: The history of diabetes mellitus, 2º edición ; Oxford, 1994. Pag: 1-21.
- 9- Chena J. y colaboradores. Diabetes mellitus: Aspectos para educadores. Novonordisk Pharma. 2001:1740-1745.
- 10- Grumbaum Hugo: Orinas dulces. Una enfermedad multiforme: La diabetes. Revista Viva cien años.1974;21:774-776.

- 11- Escudero Pedro. Los regímenes de la diabetes. Revista El día médico 1940;12:337-339.
- 12- Amaro Mendez Sergio. Diabetes Mellitus 2º edición. La Habana. Editorial Ciencia y Técnica, 1975. Pag: 90-107.
- 13- Bulrich A. Consideraciones sobre un caso de diabetes pancreática. Sociedad Médica Argentina 1915;23:439-442.
- 14- Alvariñas Carlos. Evolución del tratamiento de la diabetes. Sociedad Argentina de Diabetes 1952;10:124-136.