

23 gennaio 2022: 100 anni fa il miracolo della terapia insulinica che continua oggi

23 January 2022: one century of the miracle of insulin continuing today

Geremia B. Bolli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Carmine G. Fanelli

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Sezione Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Università degli Studi di Perugia

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2201a>

ABSTRACT

It was January 23, 1922, when the first successful subcutaneous injection of a pancreatic extract, prepared by Banting and purified by Collip, was administered to Leonard Thompson, a young boy in diabetic ketoacidosis, at the Toronto General Hospital. That day is the birth of insulin therapy which over the years has saved tens of millions of lives of people. Animal extracted insulin has been continuously purified until human insulin and the insulin analogs have been obtained with the rDNA technique to substitute insulin according to physiology. Today basal-bolus insulin therapy in type 1 diabetes, and basal insulin in type 2 (possibly in combination with GLP-1 RA) remain the consolidated gold standards of insulin therapy in diabetes.

KEYWORDS

Insulin discovery, one hundred years insulin, insulin history, insulin evolution.

PREMESSA

Dopo più di 100 anni, la storia della scoperta dell'insulina e dell'inizio del suo uso nella terapia del diabete, è ancora in parte controversa. Ogni nuova trattazione dell'argomento, come questa, rischia di aggiungere ulteriore confusione ai fatti realmente accaduti. Una ricostruzione storica obiettiva diventa più credibile ovviamente se basata su documenti e riscontri, e deprivata di ogni personalismo da parte di chi la propone. Nel presente lavoro abbiamo cercato di seguire questi noti principi, ma non

abbiamo potuto consultare tutti gli affascinanti scritti dell'epoca, perché esistenti solo in cartaceo in remote biblioteche, e non scaricabili online. Abbiamo pertanto incrociato giudizi diversi di autori diversi, per meglio avere almeno un'idea se la narrazione di alcuni fatti sia condivisa e, in caso contrario, di capire quale poteva essere un giudizio storico equilibrato.

IL MIRACOLO

La parola "miracolo" per definire la terapia insulinica del diabete mellito di tipo 1 può sembrare forse esagerato, retorico, mediatico. Forse.

Certo, quando ad un genitore di oggi viene comunicata la diagnosi di diabete di tipo 1 del proprio bambino, e viene iniziata terapia insulinica, quel genitore non può accorgersi del miracolo. Vede suo figlio stare un po' meglio, o forse stare proprio come prima se la diagnosi è precoce come per fortuna spesso avviene. Ma se si potesse chiedere invece a un genitore di ieri, a un genitore che 100 anni fa osservò l'effetto dell'insulina sul figlio moribondo per chetoacidosi, allora la risposta sarebbe molto diversa. Quei genitori di ieri gridarono al miracolo, e mai parola fu più appropriata.

IL FATTO

Era 100 anni fa, quando il 23 gennaio 1922, in una corsia medica del Toronto General Hospital, il giovane Leo-

nard Thompson di 14 anni, in fin di vita per cheto-acidosi diabetica (DKA), veniva salvato dalla somministrazione sottocute (s.c.) di un estratto pancreatico animale, frutto della ricerca originale di Frederick Grant Banting e del direttore dell'istituto di Fisiologia dell'Università di Toronto, John J.R. MacLeod. C'era stato però il contributo fondamentale del biochimico James B. Collip che aveva provveduto a purificare l'estratto di Banting, che appena alcuni giorni prima, l'11 gennaio, non aveva funzionato sull'iperglicemia e la chetosi di Leonard Thompson, anzi si era verificata una reazione tossica preoccupante con febbre ed ascesso locale non settico. Collip riuscì a rimuovere molti dei contaminanti dell'estratto pancreatico di Banting, e il 23 gennaio l'estratto così purificato funzionò: l'iperchetonemia e l'iperglicemia di Leonard Thompson si ridussero in modo evidente. Da allora Leonard fu trattato con l'estratto pancreatico, che nel frattempo veniva continuamente purificato (Fig. 1). Nella narrazione dell'inizio della terapia insulinica il più delle volte il ruolo di Collip è quasi dimenticato o nominato marginalmente. E invece fu proprio lui a far sì che la gloria della scoperta andasse a Toronto e non a Berlino da Zülzer, o a Bucarest da Paulescu come vedremo.



Figura 1 ♦ Leonard Thompson, la prima persona con diabete mellito di tipo 1 trattata con insulina al mondo, il 23 gennaio 1922

Leonard Thompson visse fino al 1935, quando morì per polmonite.

Il 23 gennaio 1922 è il primo successo nell'uomo, poi confermato. È la prima, è la numero 1 di milioni di vite salvate in seguito. In questo giorno del 2022 si festeggia il primo secolo dello straordinario successo dell'uso dell'insulina. Il 24 gennaio 2022 è iniziato il secondo secolo di questa era, che ci attendiamo sarà ancora più positivo del primo per le persone con diabete che necessitano di terapia insulinica. È il 23 gennaio il giorno, la data da ricordare, è il 23 gennaio la "festa" del diabete, quando finalmente finisce l'incubo della malattia "incurabile" e il dramma dell'insulino-deficienza che non si poteva trattare se non con il digiuno, per poi comunque morire o per mancanza dell'insulina, o di fame e cachessia.

LA ALTRE DATE

Nelle tante celebrazioni di quella che impropriamente è chiamata "la scoperta" dell'insulina, il centenario non viene mai conteggiato dal 23 gennaio 1922, ma da altre date. La più romantica è quella del 30 ottobre 1920, perché quella notte un insonne Frederick G. Banting, alle 2 del mattino seguente, si alza dal letto e annota l'idea geniale, innovativa, che sarà il *breakthrough* per ottenere il suo estratto pancreatico nell'estate 1921 (1). Poi c'è la data già citata, l'11 gennaio 1922, cioè la prima iniezione dell'estratto pancreatico di Banting a Leonard Thompson, ma quella fu un fallimento, un'esperienza non diversa da altre precedenti caratterizzate da qualche risultato e molte delusioni, come quelle di Georg Ludwig Zülzer (1). Poi c'è "l'estate 1921", cioè la stagione degli esperimenti di Banting nei cani, che dimostrarono l'efficacia del suo estratto. Ma anche qui gli esperimenti di Banting non furono una novità in assoluto, parecchi altri ricercatori avevano già raggiunto risultati simili negli animali parecchi anni prima (1).

CELEBRIAMO I 100 ANNI DELL'USO TERAPEUTICO DELL'INSULINA, NON DELLA "SCOPERTA" DELL'INSULINA

Tutti sono convinti che a Toronto sia stata "scoperta" l'insulina 100 anni fa. E non è stata forse la stessa Commissione del Premio Nobel che nell'assegnare il meritatissimo riconoscimento a Frederick G. Banting e a John J.R.

MacLeod nel 1923, ha scritto nella motivazione del premio per la fisiologia e medicina “...per la scoperta dell’insulina...”? E il bel libro-romanzo di Michael Bliss (1) che racconta l’avvincente saga di Toronto, non si intitola forse “The discovery of insulin” che lui, storico canadese, attribuisce enfaticamente e totalmente ai canadesi? E le celebrazioni del centenario dell’insulina di questi anni, non parlano sempre dei “100 anni della scoperta dell’insulina”? In realtà l’inizio della terapia insulinica nell’uomo ha una data certa, il 23 gennaio 1922 a Toronto. Invece la scoperta dell’insulina avviene in una data precedente, anzi in date precedenti e certamente non a Toronto. Il “principio della secrezione interna del pancreas”, poi chiamato “insulina”, fu dapprima a lungo ipotizzato e poi ampiamente dimostrato nell’animale, grazie al lavoro di tanti ricercatori diversi nell’arco di decenni fra il 1880 e il 1921. Sì, la festa dei 100 anni è per l’uso dell’insulina nella terapia del diabete mellito, che cominciò con il trattamento della DKA, e poi con la sua prevenzione, per “allargarsi” infine attorno al 1990 al concetto moderno di terapia intensiva con target quasi-normoglicemia per la prevenzione a lungo termine della micro- e macroangiopatia (2-4). Mentre ricordiamo con grande riconoscenza il contributo canadese all’inizio della terapia insulinica, non dobbiamo dimenticare i tanti ricercatori che prima dei canadesi avevano scoperto l’insulina e reso alla fine possibile il miracolo di Toronto.

LA LUNGA STORIA CHE HA PORTATO ALLA SCOPERTA DELL’INSULINA E ALLA SUA APPLICAZIONE NELL’UOMO

Il quadro clinico della sindrome poliurica del diabete è stato noto per millenni. Areteo di Cappadocia coniò il termine “diabete” già un secolo prima di Cristo. Ma è solo nel 1678 che Thomas Willis descrive il sapore dolce delle urine di persone con poliuria (diabete), e aggiunge il termine “mellito”. Devono passare altri 100 anni prima che nel 1776 Matthew Dobson scopra che è il glucosio a dare il sapore dolce alle urine delle persone con diabete (5). La prima segnalazione sui rapporti fra diabete mellito e pancreas è di Thomas Cawley che nel 1788 osserva calcoli e danno pancreatico all’autopsia di un paziente con diabete (5).

La ricerca accelera nella seconda metà dell’Ottocento. Nel 1869 uno studente di medicina a Berlino, Paul Langhe-

rans descrive nella propria tesi di laurea i risultati della sua ricerca sull’istologia del pancreas, condotta sotto la guida del patologo Rudolph Virchow. Langherans (Fig. 2) osserva qualcosa di sconosciuto, la presenza di agglomerati di cellule immersi nel tessuto pancreatico, cellule con caratteristiche diverse da quelle pancreatiche (“isole”) (5). Langherans ovviamente non può immaginare di avere già identificato per la prima volta la sede cellulare della produzione di insulina nelle isole che da allora avrebbero portato il suo nome.



Figura 2 ♦ Paul Langherans, che per primo descrisse le insule pancreatiche nel 1869 che portano oggi il suo nome

Pochi anni dopo, nel 1890, Joseph von Mering con l’aiuto dello studente Oskar Minkowski osserva la comparsa di poliuria glicosurica dopo asportazione del pancreas di un cane (5). Ma furono ancora i patologi a richiamare l’attenzione sui rapporti fra pancreas e diabete. Eugene L. Opie (Fig. 3) descrive nel 1901 le lesioni degenerative jaline a carico delle insule pancreatiche trovate all’autopsia di persone con diabete (6).

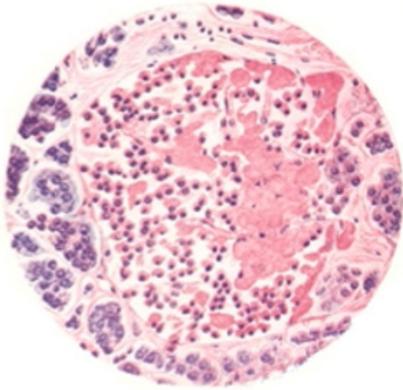


Figura 3 ♦ Eugene L. Opie (alto) nel 1901 descrive la degenerazione ialina di insule pancreatiche (basso) all'autopsia di una persona con diabete (6)

Queste fondamentali osservazioni di Opie, che oggi suonano di tanta modernità a sottolineare il danno beta-cellulare e il deficit di secrezione insulinica nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2, portarono allora alla certezza che le insule pancreatiche avessero un ruolo chiave per l'omeostasi glicemica. Si intuì che le insule producevano un principio che regola il metabolismo dei carboidrati (“la secrezione interna del pancreas”), e che la comparsa del diabete mellito fosse la conseguenza di un deficit di questo ormone a causa di lesioni degenerative delle insule. È allora che cominciano i primi tentativi di estrarre dal pancreas e dalle sue insule il “principio della secrezione interna”, al quale viene dato il nome “insulina” già molti anni prima della conferma della sua esistenza. È il belga Jean de Meyer, che la chiama in lingua francese *in-*

suline (5), quasi contemporaneamente al padre dell'endocrinologia moderna, Sir Edward Albert Sharpey-Shafer, lo scopritore dell'adrenalina, che la chiama in inglese *insulin* nel 1910 e 1916 (5, 7-8).

Sono tanti i tentativi di estrazione del “principio della secrezione interna” dal pancreas che oggi vengono ricordati fra la fine dell'Ottocento e l'inizio del Novecento, anche in Italia (7). Émile Gley verifica l'ipotesi di Gustave-Édouard Laguesse (9) che le insule di Langherans secernono una sostanza che controlla il metabolismo del glucosio, e ottiene un estratto pancreatico di cui dimostra l'efficacia già prima del 1900, ma pubblica il risultato solo nel 1922 (10), dopo la pubblicazione di Banting e Best. John Rennie e Thomas Fraser ad Aberdeen, Scozia, somministrano (sia per via orale che s.c.) un preparato ricco di insule di pancreas di pesce a cinque persone con diabete, ma senza successo (5).

Georg L. Zülzer a Berlino mette a punto una tecnica di estrazione alcolico-salina di pancreas animale, e nel 1908 inietta il suo estratto in alcuni pazienti con diabete (Fig. 4).



Figura 4 ♦ Georg L. Zülzer, il primo ricercatore a condurre studi sistematici sulla somministrazione di un estratto pancreatico animale in persone con diabete dal 1908 al 1914

I risultati sono incerti per efficacia, Zülzer valutava solo la risposta clinica alla somministrazione dell'estratto, perché non era in grado di misurare la glicemia per la mancanza a quel tempo di un micrometodo analitico. L'estratto di Zülzer causava reazioni tossiche per le tante

impurità (5). Oskar Minkowski si interessa comunque al lavoro di Zülzer e manda il suo collaboratore J. Forschbach ad acquisire la metodica per poterla replicare nella clinica di Breslau. Ma Forschbach non fa certo un piacere a Zülzer quando, nel suo rapporto a commento degli esperimenti in cani e in persone con diabete, sottolinea di più gli effetti tossici dell'estratto pancreatico che il beneficio della pur dimostrata riduzione dell'iperglicemia, e ne sconsiglia la prosecuzione dell'uso nell'uomo (5, 11). Ma Zülzer continua a lavorare, e migliora l'efficienza e la purezza del suo estratto, e lo brevetta nel 1912 con il nome di *Acomatol* (12). Zülzer lavorava con il supporto di una ditta di Berlino (Shering), ed era aiutato nel fondamentale processo della purificazione dell'estratto da Camille Reuter, un chimico della ditta Roche, come racconta oggi Viktor Jörgens, già Executive Director dell'EASD per decenni, in una serie di ricerche storiche, esaltando il contributo tedesco ed europeo nel settore (13-14). Zülzer aveva anche concluso un contratto con la Hoffmann-La Roche, ma quest'ultima ben presto interrompe la collaborazione, forse anche a causa delle opinioni negative di Forschbach. E quando nel 1914 Zülzer sembra aver finalmente messo a punto la purificazione del suo estratto grazie anche al lavoro di Reuter (13-14), viene richiamato dall'esercito tedesco in occasione della prima guerra mondiale, il suo laboratorio è requisito per esigenze militari e le ricerche si interrompono (13-14). Finita la guerra Zülzer non potrà più riprendere le ricerche. Per le sue origini ebraiche è perseguitato dal regime nazista che nel frattempo era salito al potere, i beni gli vengono confiscati e decide di emigrare a New York, dove esercita come medico, e dove poi morirà nel 1949.

Ernest Scott a Chicago lavora ad una tesi sperimentale, e ripercorre le tappe di altri. Osserva la comparsa di diabete post-pancreasectomia nel cane e dimostra che un estratto acquoso del pancreas ne riduce la glicemia e la glicosuria. John J.R. MacLeod che a quel tempo lavorava all'Università di Chicago, non apprezza i risultati, e Scott abbandona Chicago e le ricerche. La sua tesi viene pubblicata dal direttore del laboratorio Carlson nel 1912 (15). Israel Kleiner fece esperimenti simili al Rockefeller Institute di New York, e li pubblicò nel 1919 (16). Descrive l'effetto transitorio della riduzione della glicemia di un'iniezione e.v. di estratto pancreatico, ma si sorprende di osservare una riduzione della glicosuria (Kleiner pensava che l'iperglicemia si sarebbe corretta con l'aumento della

glicosuria). Kleiner attribuisce la riduzione della glicosuria ad un "effetto tossico renale transitorio" dell'estratto pancreatico (!).

Nicolae Constantin Paulescu (Fig. 5) pubblica vari lavori scientifici, ma il più completo è quello dell'agosto 1921, nel quale riporta i risultati dei suoi studi sul cane (17).



Figura 5 ◆ Nicolae Constantin Paulescu

Paulescu aveva compiuto i suoi studi a Parigi. Nel 1891 era diventato interno all'Hôtel Dieu Hospital e si era laureato nel 1897, cominciando a lavorare presso l'Hôpital Notre-Dame Perpétuel Secours sotto la guida di Étienne Lanceraux, che aveva sostenuto l'origine pancreatico del diabete già prima dell'esperimento di Von Mering e Minkowski, e che aveva proposto la distinzione fra diabete "magro" e diabete "grasso". Paulescu torna a Bucarest nel 1900, e nel 1916 esegue esperimenti nel cane, poi interrotti a causa della prima guerra mondiale. Riprende il lavoro nel 1921 e pubblica, sempre 1921 in lingua francese, una chiara dimostrazione dell'efficacia del suo estratto pancreatico non solo nel ridurre iperglicemia e glicosuria, ma anche l'iperchetonemia e la chetonuria, e l'azoturia, anticipando il concetto moderno dell'azione insulinica non solo sul metabolismo dei carboidrati, ma anche su quello lipidico e proteico (17). Paulescu brevetta il suo estratto nel 1922 (*pancréine*). L'estratto di Paulescu necessitava però di un processo di purificazione, e di produzione

su larga scala, ma Paulescu non riuscì in questo intento, e non trasferì mai l'utilizzo nell'uomo. Nel 1923, quando il premio Nobel fu assegnato a Banting e MacLeod con la motivazione "...per la scoperta dell'insulina...", Paulescu protestò presso la Commissione per essere stato del tutto ignorato, e per il fatto sorprendente che Banting e Best nella loro pubblicazione (18) avevano fatto un'affermazione falsa scrivendo che il suo estratto non modificava la glicemia. Paulescu non ottenne mai risposta. Dopo la sua morte (1931), i suoi connazionali, ma non solo, hanno proseguito le battaglie per rivendicare il suo importante ruolo scientifico nel conseguimento dell'estratto pancreatico (19). È possibile, anzi probabile, che il forte anti-darwinismo e anti-semitismo (20) abbiano reso Paulescu invisibile alla comunità e lo abbiano condannato all'oblio scientifico, come sostenuto nel 1966 da Jan Murray (21), e più recentemente da De Leiva et al. (11).

COSA AVVENNE A TORONTO NEL 1920-22

Il successo del 23 gennaio 1922 a Toronto fu la coronazione del lavoro di quasi un anno e mezzo di Frederick G. Banting (Fig. 6) e colleghi. Banting era un giovane chirurgo ortopedico che viveva a London, Ontario, dove esercitava attività privata, ma era sostanzialmente disoccupato.



Figura 6 ♦ Frederick Grant Banting

Nell'ottobre 1920, Banting aveva avuto un incarico presso la locale London Western University come esercitatore in chirurgia ed anatomia. Nel preparare una lezione per studenti di fisiologia sul metabolismo dei carboidrati, la domenica del 30 ottobre 1920 Banting passa molte ore a leggere un articolo del patologo Moses Barron. Barron descriveva il riscontro autoptico di un raro caso di litiasi del Wirsung accompagnata da atrofia di tutto il pancreas esocrino mentre, in contrasto, le insule di Langerhans erano rimaste intatte in una persona che non aveva sviluppato diabete (22). Banting rimane come folgorato da questa lettura, e gli viene l'illuminazione di indurre sperimentalmente una degenerazione del pancreas esocrino previa legatura dei dotti, per poter mantenere intatta la parte endocrina, le insule, e poter quindi più facilmente estrarre il "prodotto della secrezione interna".

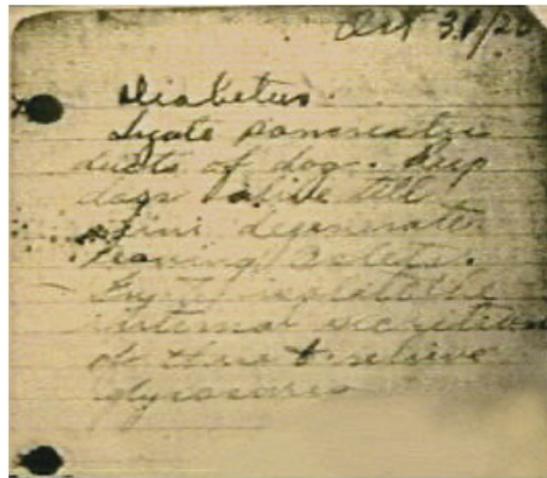


Figura 7 ♦ Scritto originale di Banting. In una notte insonne, alle 2 del mattino del 31 ottobre 1920, dopo aver letto l'articolo di Moses Barron. Banting scrive *Diabetes - Ligate pancreatic ducts of dogs. Keep dogs alive till acini degenerate leaving islets. Try to isolate the internal secretion of these to relieve glykosurea*

Questa sarà la base del progetto di ricerca che Banting presenterà a John J.R. MacLeod, e che poi attuerà con successo nell'estate 1921.

È questo il momento magico di Banting, è questa l'idea che lo porterà al successo del 23 gennaio 1922. Ma ci sono tappe intermedie da percorrere e ostacoli da superare. Banting si presenta al professor John J.R. MacLeod, che si era trasferito da Chicago per dirigere l'istituto di Fisiologia dell'Università di Toronto - a quel tempo un'autorità nel campo diabetologico - e gli espone la sua "idea". MacLeod

rimane scettico, ma questa volta è interessato al progetto, al contrario di quanto era successo anni prima con Scott, e mette a disposizione di Banting spazi e risorse. Quando Banting inizia la sperimentazione sui cani nell'estate 1921, ha anche l'aiuto di uno studente, Charles H. Best che rinuncia alle vacanze estive per lavorare con lui. Best ha solo un modesto ruolo tecnico, esegue gli ordini di Banting, ma misura la glicemia, a quei tempi una metodica complessa e non alla portata di tutti ricercatori. Soprattutto, Best sarà sempre al fianco di Banting, solidale con lui anche quando i rapporti con MacLeod si deteriorano (1). Banting inizia il lavoro nel giugno 1921, guidato dai consigli di Macleod, rende diabetico un cane dopo pancreatectomia, mentre in un altro cane lega i dotti pancreatici, e induce atrofia del pancreas. Successivamente asporta il pancreas atrofizzato e ottiene il suo estratto con "il principio della secrezione interna" che inietta nel cane diabetico. Banting osserva una chiara riduzione della glicemia.

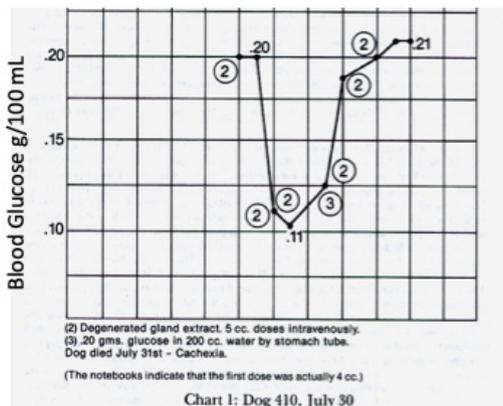


Figura 8 ♦ Primo esperimento in un cane diabetico post-pancreatectomia di Frederick G. Banting nell'estate 1921. L'iniezione e.v. dell'estratto pancreatico riduce transitoriamente l'iperglicemia. Da Bliss M. (1)

Nell'autunno 1921 Banting ha già molte conferme dell'efficacia del suo estratto in cani diabetici post-pancreatectomia, e si prepara all'iniezione nell'uomo, ma non gli viene dato il permesso di effettuare personalmente la somministrazione (1). L'11 gennaio 1922 l'estratto di Banting viene iniettato a Leonard Thompson, ma senza successo. L'arrivo del biochimico James B. Collip è provvidenziale per il processo di purificazione e il 23 gennaio 1922 l'estratto purificato ha successo in Leonard Thompson.

LA GLORIA A TORONTO, IL PREMIO NOBEL E LE CONTESTAZIONI

Nel 1923 viene assegnato il premio Nobel per la fisiologia e medicina a Frederick G. Banting, e John J.R. MacLeod per "la scoperta dell'insulina" (Fig. 9). Banting, una personalità non facile, che aveva da tempo deteriorato i rapporti con il direttore MacLeod, si sentì defraudato della scoperta ritenendo (ma a torto) che MacLeod non avesse avuto un ruolo importante nel successo dell'ottenimento dell'estratto e della terapia insulinica da lui iniziata. Banting divise polemicamente il premio con Charles H. Best. Da parte sua, MacLeod divise il premio con James B. Collip, una decisione che oggi giudichiamo quanto mai opportuna per onorare il ruolo chiave di colui che rese possibile il successo nell'uomo dell'estratto di Banting.



Figura 9 ♦ Il premio Nobel fu assegnato nel 1923 per "la scoperta dell'insulina" a Frederick G. Banting e John J.R. MacLeod (centro). Banting lo divise con Charles H. Best (destra), e MacLeod con James B. Collip (sinistra)

La gloria dei ricercatori di Toronto per il Nobel conseguito fu disturbata dalle proteste di coloro che prima di Banting avevano dimostrato l'efficacia del loro estratto: Zülzer, Scott, Kleiner, oltre al già citato Paulescu. Tutti costoro avevano già "scoperto" l'insulina, tutti costoro avevano già dimostrato l'efficacia del loro estratto pancreatico nell'animale e nell'uomo, anche se nessuno, prima dei ricercatori di Toronto, l'aveva poi applicata con successo all'uomo.

Fece bene la Commissione Nobel a dare il premio a Banting, che aveva avuto l'idea originale e l'aveva perseguita con grande ostinazione fino al successo, e a MacLeod che non solo aveva dato credito all'improbabile progetto dello sconosciuto e inesperto ricercatore Banting, ma che lo aveva anche aiutato grazie alla sua esperienza con suggerimenti tecnici per gli esperimenti. Ma la Commissione

Nobel si dimenticò di Collip, senza il lavoro del quale l'estratto di Banting non avrebbe avuto successo nell'uomo, e sarebbe finito in un vicolo cieco, un po' come nel caso di Zülzer.

E la Commissione Nobel, poi, fece male a dare il premio con la motivazione "per la scoperta dell'insulina". A Toronto non fu scoperta l'insulina, l'insulina era stata già scoperta da molti altri già citati sopra. A Toronto, l'insulina fu, prima, "riscoperta" e poi applicata con successo all'uomo. È stato questo secondo passaggio quello originale, quello innovativo, che ha cambiato la storia dell'endocrinologia e della medicina per sempre.

La Commissione Nobel, nel dare il premio ai canadesi, avrebbe dovuto usare la motivazione "...per invenzione della terapia insulinica", e contemporaneamente, avrebbe dovuto istituire un altro premio "per la scoperta dell'insulina" per i tanti ricercatori che avevano già fatto la scoperta in precedenza.

PERCHÉ IL MIRACOLO È SUCCESSO A TORONTO, NEL NORD-AMERICA E NON IN EUROPA?

Molti ricercatori avevano ottenuto un estratto pancreatico da animali, sia pure con risultati incostanti per efficacia, e sempre gravato da reazioni tossiche a causa delle tante impurità. Questo fu il caso di Zülzer in Germania, e anche quello di Paulescu in Romania. Anche l'estratto di Banting a Toronto aveva un'efficacia incostante e causava reazioni tossiche, come dimostrò la prima somministrazione a Leonard Thompson l'11 gennaio 1922. Eppure, alla fine, il "miracolo" si verificò a Toronto e non in Europa.

La prima guerra mondiale ebbe certamente un forte impatto negativo sulla ricerca in Europa. Zülzer in Germania e Paulescu in Romania furono entrambi richiamati come medici militari già nel 1914, e rimasero in questo status per anni. L'impatto della guerra, invece, fu minore nel Nord-America, anche se Banting fu mandato sul fronte francese (e fu ferito), ma solo nel giugno del 1918.

È un po' paradossale che sia stato un chirurgo ortopedico, che poco o nulla sapeva di diabete e tanto meno di ricerca, che aveva ottenuto il suo estratto pancreatico da buon ultimo dopo altri, Zülzer e Paulescu ben più qualificati di lui, ad avere alla fine successo e gloria per la scoperta della terapia insulinica del diabete. Ma, oltre alla guerra, c'è più di una ragione per spiegare il perché il miracolo è successo a Toronto. Banting si trovò a lavo-

rare in un "sistema" strutturato di ricerca dell'Università di Toronto, un ambiente ben diverso da quello di ricerca individuale, incerta e solitaria di Zülzer a Berlino e ancor più di Paulescu a Bucarest. Nel mondo nord-americano la ricerca già a quel tempo dimostra di essere solidamente strutturata, e in grado di offrire molteplici opportunità, collaborazioni, oltre che supporto istituzionale. In Canada, come negli USA, la ricerca era già inserita in un sistema che la riconosce, la tutela, la promuove, e questa realtà e questo spirito sono già nella mentalità nord-americana oltre un secolo fa, come oggi. Questo lo sanno bene coloro che hanno fatto ricerca di base e/o clinica nel nord America. Basta pensare come a Banting, un signor nessuno della ricerca nell'anno 1920, sia stato sufficiente avere un'idea originale, innovativa da testare un progetto forse azzardato ma razionale e affascinante al contempo - far degenerare prima il pancreas esocrino per poi meglio ottenere il principio della secrezione interna - presentarla ad un noto esperto di diabete, il prof. John J.R. MacLeod, perché costui concedesse spazi e risorse in nome dell'interesse della ricerca, della curiosità scientifica, della missione a scoprire cose nuove. A Toronto, il progetto di Banting prende il largo, e quando ci sono difficoltà per i risultati, Banting è consigliato e aiutato da MacLeod prima, è soccorso da Collip poi, e infine, con la dimostrazione che l'estratto pancreatico funziona, è l'industria farmaceutica Eli Lilly che mette a disposizione il suo potenziale industriale di ricerca per l'ulteriore purificazione e per la produzione di massa dell'insulina (1). Ecco il "sistema" che invece è mancato a Zülzer, per la cui ricerca la ditta Hofmann-La Roche esprime un miope "non interesse" industriale, e verso il quale uno scienziato dell'epoca come Forschbach valorizza di più i difetti e i rischi dell'estratto pancreatico che i pregi e le grandi potenzialità, affossando definitivamente la ricerca di Zülzer (5, 13-14). E con le dovute differenze, considerazioni analoghe valgono anche per Paulescu, isolato nella sua remota Romania, in condizioni ben lontane da quelle dei suoi rivali ricercatori all'Università di Toronto. È quasi una confessione quella che lo stesso Paulescu fa, nel 1924, raccontando tutta l'evoluzione della sua ricerca: i brillanti esperimenti sui cani nel 1916 pubblicati in ritardo, solo nel 1921; la lentezza progressi nella purificazione del suo estratto, non avendo attorno a sé competenze biochimiche; la mancanza di industrie interessate alla ulteriore purificazione dell'estratto e alla sua produzione di massa

(23). Quello che rimane un pregevole lavoro scientifico di Paulescu (17) viene infine offuscato, e addirittura oscurato dalle sue idee anti-semitiche, come risulta da alcuni suoi scritti (20).

LE TAPPE SUCCESSIVE LUNGO 100 ANNI FINO AL 2022

Il 23 gennaio 1922 fu chiaro che l'“estratto pancreatico” di Toronto avrebbe potuto salvare un numero inestimabile di vite umane. E cominciò subito un lavoro febbrile, da un lato, un continuo processo di purificazione, continuato nei decenni fino all'ottenimento di insulina umana nel 1980 con la tecnica del rDNA. Dall'altro, un grande sforzo per produrre quantità industriali dell'estratto e soddisfare le richieste da parte dei tanti pazienti di tutto il mondo. Questo fu possibile già nel 1922 grazie al grande impegno della ditta farmaceutica Eli Lilly che produsse gratis per un anno l'insulina, ben presto seguito dalle europee Nordisk e Novo (oggi NovoNordisk) ed Hoechst (oggi Sanofi). Queste tre aziende, da sempre leader mondiali della produzione di insulina, hanno contribuito a sviluppare formulazioni insuliniche via via sempre più innovative, fino ad arrivare ai giorni nostri alla produzione degli analoghi (“designer insulins”) (24). Ma quest'ultima è storia contemporanea, assai più nota di quella remota dell'origine della terapia insulinica.

L'USO DELL'INSULINA A DISTANZA DI 100 ANNI

Cento anni fa l'estratto pancreatico di Toronto ha risolto la DKA. Nel diabete mellito di tipo 1 l'insulina rimane un salvavita prevenendo la DKA, e il suo necessario uso con la strategia del basal-bolus rimane indiscutibile ed indiscusso, oggi come allora. Ma oggi, sia nel diabete di tipo 1 che in quello di tipo 2, l'insulina consente anche e soprattutto, di prevenire le complicanze a lungo termine (3-4), laddove usata secondo il modello di rimpiazzo fisiologico (25).

Nel diabete mellito di tipo 2, l'uso dell'insulina in cento anni di storia ha avuto momenti di fortuna alterni. Gli indiscutibili benefici sul controllo glicemico che solo l'insulina può raggiungere nella maggioranza delle persone con diabete di tipo 2, sono stati in parte oscurati dalle tante critiche degli effetti collaterali, e delle presunte conseguenze del suo uso cronico, quali l'aumento di peso,

il rischio di ipoglicemia, l'accelerazione dell'arteriosclerosi, la comparsa di cancro, la maggiore mortalità, tanto per citare le più note. Dimenticando però dettagli importanti, per esempio che 1), l'aumento di peso con la terapia insulinica è soprattutto un recupero di massa magra persa per il precedente e spesso lungo scompenso catabolico, non un guadagno di peso nuovo, e quindi è un benefico effetto anabolico associato al buon controllo glicemico e migliorata (non peggiorata!) sensibilità insulinica; 2), che il rischio di ipoglicemia è storicamente legato all'uso non razionale del passato di insuline pre-miscelate e insulina prandiale (24), laddove invece l'odierno uso razionale dell'insulina basale riduce o annulla il rischio ipoglicemia (26), soprattutto con gli analoghi ritardo di seconda generazione (27); 3) che il timore di arteriosclerosi accelerata è stato smentito dallo studio UKPDS (3) e ORIGIN (28), nel quale anzi, l'insulina basale tende a indurre una minore progressione di placche aterosclerotiche carotidiche (29); 4), che l'insulina riduce, non aumenta il rischio di cancro migliorando il controllo glicemico, e che il rischio cancerogeno è secondario all'obesità del diabete di tipo 2 e non alla sua terapia, come dimostrato in occasione della vivace polemica di qualche anno fa sul rischio di glargine (30-31); 5), che l'insulina allunga, non accorcia la vita, e che gli studi epidemiologici che hanno osservato che le persone che usano insulina vivono meno a lungo (e fanno più cancro) di quelle che non usano insulina, sono viziati dalla “reverse causality”, cioè usano insulina perché sono “più” malati e come tali muoiono prima (30).

L'insulina basale è una grande risorsa per le persone con diabete di tipo 2. Laddove metformina e/o inibitori DPP-IV non riescono, l'insulina basale da sola, o in associazione a un GLP-1 RA, consente un agevole controllo glicemico con basso o nullo rischio di ipoglicemia, senza aumento di peso, e con beneficio cardio-vascolare, oltre a quello del rischio micro-angiopatico. Se la glicemia post-prandiale rimane alta, alla combinazione insulina basale e GLP-1 RA si aggiunge “a demand” l'insulina prandiale, che in questi casi richiede poche unità, riducendo quindi il rischio ipoglicemia e aumento di peso. Nel tipo 2, l'insulina è spesso “diversamente indispensabile” come nel diabete di tipo 1.

CONCLUSIONI

Quante vite ha salvato la terapia insulinica iniziata il 23 gennaio 1922? Assumendo che l'incidenza di diabete di tipo 1 sia stata costante negli scorsi 100 anni, e che ogni singola persona con diabete di tipo 1 sarebbe morta senza terapia insulinica, in Italia l'insulina ha salvato fino ad oggi almeno 500 mila persone con tipo 1. Assumendo che nel mondo l'incidenza del tipo 1 sia stata simile a quella in Italia, le vite salvate nel globo in 100 anni diventano 50 milioni. E se si aggiunge la quota di persone con diabete di tipo 2 salvate dall'insulina, nel mondo siamo probabilmente a 500 milioni di vite risparmiate.

L'insulina non è solo il farmaco salva-vita più importante mai scoperto per il diabete. L'insulina è anche l'unico mezzo per prevenire la micro- e macro-angiopatia e MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) in tutte le persone con diabete di tipo 1 e nel 30-40% di quelle con diabete di tipo 2. Basti pensare quel che succederebbe a quest'ultime se si sospendesse l'insulina in termini di aumento dell'A_{1c}, a quanti MACE ne seguirebbero nei mesi e negli anni a causa del grave deterioramento metabolico non trattabile con farmaci non-insulina. Per questo gran numero di persone, l'insulina è il più potente rimedio di protezione cardiovascolare.

A 100 anni dall'inizio della terapia insulinica, ci attendiamo dalla ricerca un altro, altrettanto clamoroso *breakthrough* che porti alla "cura" del diabete senza iniezioni di insulina e senza bisogno di misurare la glicemia. In attesa di questo secondo miracolo, oggi festeggiamo e continuiamo a goderci nel frattempo il primo, il dono della terapia insulinica. Ce lo ha consegnato Frederick G. Banting, l'ultimo dei tanti tedofori della ricerca sull'insulina che molto hanno corso prima di lui, per consegnare la torcia con il fuoco con cui accendere la terapia insulinica quel 23 gennaio 1922.

BIBLIOGRAFIA

- Bliss M. The discovery of insulin. The University of Chicago Press, 1982.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-86, 1993.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352(9131): 837-53.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2016 May; 39(5): 686-93. doi: 10.2337/dc15-1990. Epub 2016 Feb 9.
- Stylianou C, Kelnar C. The introduction of successful treatment of diabetes mellitus with insulin. *JR Soc Med* 102: 298-303, 2009.
- Opie EL. The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of langerhans. *J Exp Med*. 1901 Mar 25; 5(5): 527-40. doi: 10.1084/jem.5.5.527.
- Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct 23; 9: 613. doi: 10.3389/fendo.2018.00613.
- Sharpey-Schaffer EA. The Endocrine Organs. London: Longmans, Green and Co., 1916 [Google Scholar]
- Laguesse GE. Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancreas. *CR Soc Biol* 45: 819, 1893.
- Gley É. Sur la secretion interne du pancreas et son utilisation therapeutique. *CR Soc Biol* 2: 1322-25, 1922.
- de Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. The discovery of insulin: continued controversies after ninety years. *Endocrinol Nutr*. 2011 Nov; 58(9): 449-56.
- de Leiva-Hidalgo A, De Leiva-Pérez A. Pancreatic extracts for the treatment of diabetes (1889-1914): *Acomatol Am J Ther* 0: 1-12, 2019.
- Jörgens V. They got very near the goal: Zülzer, Scott, and Paulescu. In: *Unveiling diabetes - historical milestones in diabetology*. Jörgens V, Porta M (eds). *Front. Diabetes, Basel, Karger* 29: 58-72, 2020.
- Jörgens V. The discovery of insulin in 1914: Georg Zülzer, from Berlin, and Camille Reuter, the forgotten chemist from Luxembourg. *Diabetes Metab*. 2021 Jul; 47(4): 101180. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.007. Epub 2020 Aug 1.

15. Scott EL. On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. *Am J Physiol* 29: 306-10, 1912.
16. Kleiner IS. The action of intravenous injection of pancreas emulsions in experimental diabetes. *J Biol Chem* 40: 153-70, 1919.
17. Paulescu NC. Research sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol* 7: 85-109, 1921.
18. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 7: 251-66, 1922.
19. Ionescu-Tirgoviste C. The re-discovery of insulina. Bucharest, Editura Geneze, 1996.
20. Laron Z, Nicolae C. Paulescu--scientist and politician. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jul; 10(7): 491-93.
21. Murray J. The search for insulin. *Scottish Med J* 14: 286-95, 1969.
22. Barron M. The Relation of the Islets of Langerhans to Diabetes with Special Reference to Cases of Pancreatic Lithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 31: 437-48, 1920.
23. Paulescu NC. Traitment du diabète, *La Press Médicale* 19: 202-4, 1924.
24. Owens DR, Monnier L, Ceriello A, Bolli GB. Insulin Centennial: Milestones influencing the development of insulin preparations since 1922. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jan; 24(Suppl 1): 27-42. doi: 10.1111/dom.14587. Epub 2021 Nov 24.
25. Bolli GB, Porcellati F, Lucidi P, Fanelli CG. The physiological basis of insulin therapy in people with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 May; 175: 108839. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108839. Epub 2021 Apr 28.
26. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003 Nov; 26(11): 3080-86. doi: 10.2337/diacare.26.11.3080.
27. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, Sieber J, Stella P, Wang X, Frías JP, Roussel R, Bolli GB. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018 Oct; 41(10): 2147-54. doi: 10.2337/dc18-0559. Epub 2018 Aug 13.
28. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26; 367(4): 319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11.
29. Lonn EM, Bosch J, Diaz R, Lopez-Jaramillo P, Ramachandran A, Hâncu N, Hanefeld M, Krum H, Ryden L, Smith S, McQueen MJ, Dyal L, Yusuf S, Gerstein HC & GRACE and ORIGIN Investigators (2013). Effect of insulin glargine and n-3FA on carotid intima-media thickness in people with dysglycemia at high risk for cardiovascular events: the glucose reduction and atherosclerosis continuing evaluation study (ORIGIN-GRACE). *Diabetes Care* 36(9): 2466-74, doi: 10.2337/dc12-2129.
30. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet*. 2009 Aug 15; 374(9689): 511-513. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61307-6. Epub 2009 Jul 17.
31. Owens DR, Rosenstock J, Bolli GB. Insulin glargine and cancer: cause and effect unproven. *Pract Diab Int* 26: 256-57, 2009.