

Την άποψη για την αιτιολογική σχέση του παγκρέατος με το διαβήτη είχαν εκφράσει δύο Γάλλοι γιατροί, ο Etienne Lancereaux γύρω στο 1860 και την ίδια περίπου εποχή ο Arrolinaire Bouchardat (1806-1886), ένας από τους πιο φωτισμένους κλινικούς που αναφέρονται στην ιστορία του διαβήτη.

Από τα τέλη του 18ου αιώνα είχαν αρχίσει να εμφανίζονται κάποιες ενδείξεις ότι ενδεχομένως το πάγκρεας να έχει κάποια σχέση με το διαβήτη. Μέχρι τότε, κατά καιρούς, είχαν προταθεί διάφορες θεωρίες σύμφωνα με τις οποίες ο διαβήτης ήταν νόσος του αίματος, νόσος του στομάχου, νόσος των πνευμόνων, πάθηση του ήπατος ή ακόμη και του νευρικού συστήματος. Τα νεκροτομικά όμως ευρήματα δεν ενίσχυαν την άποψη της ενοχής του παγκρέατος για την εκδήλωση της νόσου, γιατί στο πάγκρεας των διαβητικών διαπιστώνονταν συνήθως ελάχιστες ή και καθόλου παθολογικές αλλοιώσεις ενδεικτικές κάποιας νοσηρής κατάστασης. Το 1870, ο διάσημος Γάλλος φυσιολόγος Claude Bernard, με τα γνωστά πειράματά του της περιόδου του παγκρεατικού πόρου και γενικά της παρεμπόδισης της παγκρεατικής έκκρισης στο λεπτό έντερο, θεώρησε ότι το πάγκρεας δεν είχε καμιά σχέση με το διαβήτη, μια και τα σκυλιά παρέμεναν υγιή χωρίς να εμφανίσουν διαβήτη. Ο ίδιος ο Bernard εξέφρασε την άποψη ότι το αιτιολογικό υπόστρωμα του διαβήτη θα έπρεπε να αναζητηθεί στο ήπαρ. Τα πειράματα του Bernard, ο οποίος ήταν αυθεντία στο πειραματικό πεδίο, έπεισαν πολλούς από τους ερευνητές της εποχής εκείνης και έτσι για 20 ακόμη χρόνια απομακρύνθηκαν από το όργανο που έκρυβε τη λύση του αινίγματος. Είναι αληθινά παράξενο το γεγονός ότι, ένα μόνο χρόνο πριν από τα πειράματα του Claude Bernard, ένας νεαρός φοιτητής της ιατρικής στο Βερολίνο, ανακάλυψε κάποιους "σωρούς κυττάρων" στο πάγκρεας ενός κουνελιού. Ο νεαρός αυτός επιστήμονας δεν έκαμε καμιά υπόθεση για την πιθανή λειτουργία αυτών των κυττάρων, δημοσίευσε όμως τα ευρήματά του σε ένα σύντομο άρθρο, που σύντομα ξεχάστηκε. Το όνομα του νεαρού φοιτητή της ιατρικής ήταν Paul Langerhans (1847-1888) και αυτοί οι "σωροί" των κυττάρων ονομάζονται σήμερα "νησίδια του Langerhans". Το ανέπαφο των κυττάρων θα εξηγούσε - φυσικά με την πολύ αργότερα αποκτηθείσα γνώση της εσωτερικής έκκρισης του παγκρέατος - το γιατί τα σκυλιά του Claude Bernard δεν γινόντουσαν διαβητικά με την κατάργηση της εξωκρινούς μοίρας του αδένου.

Το έτος 1889 στέκεται χρονικά ως ένας από τους πιο μεγάλους σταθμούς στην ιστορία του Διαβήτη. Δύο γιατροί στο Στραμβούργο της Γερμανίας ο Oskar Minkowski (1858-1931) και ο Joseph von Mering (1849-1908) απέδειξαν τη σχέση παγκρέατος ? Διαβήτη αφαιρώντας το πάγκρεας από ένα σκύλο κι έτσι παρατήρησαν την τυπική εικόνα του Διαβήτη όπως παρουσιάζεται στον Άνθρωπο. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι ένα Σάββατο πρωί ο Von Mering πηγαίνει στον Mincowski και του λέει:

Von Mering: ?Χρειάζομαι ένα πειραματόζωο, όπως ο σκύλος, που να είναι αρκετά μεγάλος, να του κάμω παγκρεατεκτομή και να μπορεί να επιβιώσει, όμως αυτό φαίνεται ότι δεν μπορεί να γίνει. Πολλοί το έχουν προσπαθήσει και ο Claude Bernard το θεωρεί αδύνατο". Minkowski: "Ας προσπαθήσουμε. Έχω ένα ζευγάρι σκυλιά και θα τους αφαιρέσουμε το πάγκρεας σήμερα το απόγευμα".

Όντως, έκαμαν την παγκρεατεκτομή και ύστερα από λίγες μέρες ο Minkowski παρατήρησε ότι τα σκυλιά παρουσίαζαν μεγάλο βαθμού πολουρία, σε σημείο που ο φροντιστής των ζώων να του πει: "Για όνομα του Θεού, ας ξεφορτωθούμε αυτά τα δυο σκυλιά, έχουν πλημμυρίσει τα πάντα με τα ούρα τους". Ο Minkowski μάζεψε λίγα ούρα από το έδαφος και

η χημική εξέταση έδειξε ότι περιείχαν ζάχαρο. Τα σκυλιά ήταν διαβητικά!

Ίσως ο πιο σημαντικός ερευνητής που επέμενε στη θεραπεία του διαβήτη με εκχυλίσματα του παγκρέατος ήταν ο Georg Ludwig Zuelzer, ένας νεαρός γιατρός εσωτερικής παθολογίας του Βερολίνου. Με τα εκχυλίσματα του παγκρέατος, ο Zuelzer, το 1906 κατάφερε να βγάλει από το κώμα ένα διαβητικό. Ο Zuelzer, ονόμασε το παγκρεατικό εκχύλισμα "ακωματολή" ("acomatol").

Έχει υπολογιστεί ότι, περίπου 400 ερευνητές εργάστηκαν στα επόμενα 30 χρόνια προς αυτή την κατεύθυνση. Μερικοί κατάφεραν να φτάσουν πολύ κοντά στο στόχο. Πιο κοντά από όλους έφθασε ο N. Paulesco καθηγητής Φυσιολογίας στη σχολή του Βουκουρεστίου, ο οποίος άρχισε τα πειράματα το 1916 με εκχυλίσματα παγκρέατος. Δημοσίευσε τις παρατηρήσεις του σε γαλλόφωνα περιοδικά το 1921, όπου ανέφερε ότι το εκχύλισμα παγκρέατος θα αποτελέσει μέθοδο θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο η μοίρα δεν επεφύλασσε στον άριστο αυτό επιστήμονα να είναι αυτός που θα ανακαλύψει την ινσουλίνη. Ο πρόσφατος, τότε, πρώτος παγκόσμιος πόλεμος, η καταγωγή του Paulesco (βαλκάνιος), καθώς και η γαλλική γλώσσα των δημοσιευμάτων του, έριξαν στην αφάνεια τις αναφορές του, παρ'όλο που είχε φθάσει πολύ κοντά.

Τελικά ο θρίαμβος ήλθε τις πρώτες μέρες του 1921, όταν οι Καναδοί Frederick Banting και Charles Best, ύστερα από μια πυρετώδη πειραματική εργασία περίπου 9 μηνών και με την υποστήριξη του J.J.R. Macleod και τη βοήθεια του J.B. Collip, κατάφεραν να ανακαλύψουν την ουσία που η έλλειψή της προκαλούσε Διαβήτη, δηλαδή την «Ινσουλίνη». Από εκείνη τη μέρα αρχίζει η Εποχή της ινσουλίνης?

Ο Frederick Grant Banting (1891-1941) σπούδασε στο Δυτικό Πανεπιστήμιο του Λονδίνου, στο Οντάριο, απ' όπου και πήρε τον τίτλο M.B. (Medicine Baccalaureus). Μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης, ο Banting πήρε τον τίτλο MD από το Πανεπιστήμιο του Τορόντο το 1922. Ο Banting, βοηθός τότε στο Εργαστήριο Φυσιολογίας (Διευθυντής ο Καθηγητής J.J.R. Macleod) του Πανεπιστημίου του Λονδίνου στο Τορόντο, είχε δείξει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον στο θέμα της σχέσης της παγκρεατικής έκκρισης και της πέψης του ζαχάρου. Την Κυριακή, 30 Οκτωβρίου 1920, ο Banting ετοιμάζε μια ομιλία του για τους φοιτητές της Φυσιολογίας πάνω στο θέμα του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Μόλις είχε φθάσει το τεύχος του περιοδικού Surgery, Gynecology and Obstetrics. Το κύριο άρθρο του περιοδικού γραμμένο από τον Moses Barron με τίτλο: "The Relation of the Islets of Langerhans to Diabetes with special Reference to cases of Pancreatic Lithiasis", του κίνησε το ενδιαφέρον. Επρόκειτο για μια σπάνια περίπτωση λιθίασης του παγκρεατικού πόρου, όπου, όπως βρέθηκε στην αυτοψία, υπήρχε πλήρης ατροφία του παγκρέατος με ανέπαφα όμως τα νησίδια του Langerhans. Για την αντίδρασή του στο άρθρο αυτό του Barron, στην αναφορά του το 1940, με τίτλο: "Η Ιστορία της Ινσουλίνης" γράφει ο Banting: "Ήταν μια από κείνες τις νύχτες που ήμουν ανήσυχος και δεν μπορούσα να κλείσω μάτι. Σκεφτόμουν τη διάλεξη, το άρθρο που είχα διαβάσει, τα βάσανα και τις σκοτούρες μου. Τελικά κατά τις 2 μετά τα μεσάνυχτα, μου ήλθε η ιδέα της πειραματικής περιόδου του παγκρεατικού πόρου, της εκφύλισης του μεγαλύτερου μέρους του παγκρέατος και της δυνατότητας λήψης της εσωτερικής έκκρισης, ελεύθερης από την εξωτερική έκκριση. Σηκώθηκα από το κρεβάτι μου, έγραψα την ιδέα μου και παράμεινα άγρυπνος όλη σχεδόν την υπόλοιπη νύχτα με τη σκέψη μου σ' αυτή".

Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι ο Banting είχε τη συνήθεια να μελετάει και να γράφει πολύ αργά στις νυκτερινές ώρες και σε ένα ποιήμά του - φαίνεται ότι έγραφε και ποίηση - εξηγούσε το γιατί:

Ευχαριστώ τον Κύριο για τα μεσάνυχτα. Για τη βαθιά γαλήνη που μας φέρνει. Χάρη κανείς δεν σου ζητεί. Κανείς τηλεφωνο δεν παίρνει. (F. Banting, μετάφραση από τα αγγλικά)

Για την πραγματοποίηση αυτής της ιδέας του ο Banting πλησίασε τον Καθηγητή της Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου του Τορόντο J.J.R. Macleod, ο οποίος ήταν διεθνώς γνωστός για τις γνώσεις του στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και συζήτησε μαζί του τη δυνατότητα της πειραματικής εφαρμογής της. Ο Macleod αρχικά τον αποθάρρυνε και του επέστησε την προσοχή στο γεγονός ότι πολλοί ειδικοί στο θέμα αυτό προσπάθησαν να απομονώσουν τα νησίδια, αλλά απέτυχαν.

Τελικά όμως, ο Καθηγητής Macleod πείσθηκε να δώσει την ευκαιρία στον ενθουσιώδη Banting, και έτσι, του διέθεσε 10 σκυλιά για τα πειράματά του καθώς επίσης και ένα βοηθό, το φοιτητή Charles.H. Best (1899-1978). Ο Best, πτυχιούχος της φυσιολογίας και πολύ καλός γνώστης της χημείας του διαβήτη, υπήρξε σημαντικός συνεργάτης στη χημική απομόνωση του παγκρεατικού εκχυλίσματος από τα νησίδια, το οποίο ο Banting ονόμασε: "Isletin". Μετά την παραχώρηση του εργαστηρίου του, ο Καθηγητής Macleod έφυγε για τις θερινές διακοπές του στη Σκωτία.

Οι Banting και Best το καλοκαίρι εκείνο του 1921 αντιμετώπισαν αρκετά προβλήματα, τελικά όμως κατάφεραν να επιτύχουν το στόχο τους.

Οι παρακάτω γραμμές περιγράφουν παραστατικά τις αγωνιώδεις λεπτομέρειες από το πείραμά των δύο επιστημόνων:

"... Τη νύχτα της 30 Ιουλίου 1921, στο Τορόντο νιώθεις την υγρή ζέστη να σου παίρνει την αναπνοή. Στο Εργαστήριο της Φυσιολογίας του Καθηγητή Macleod, η ατμόσφαιρα είναι ακόμη πιο πνιγηρή. Πλησιάζουν μεσάνυχτα και οι δυο νεαροί ερευνητές, ο Banting και ο Best προσπαθούν με κόπο να υπερνικήσουν την υπνηλία τους και κείνο το δυσάρεστο αίσθημα που προκαλεί ο καύσωνας του μεσοκαλοκαιριού. Ελέγχουν το ρολόι τους το ρυθμικό, το μονότονο μέτρημα του χρόνου. Η ανυπομονησία τους αρχίζει να κορυφώνεται. 12:15 μετά τα μεσάνυχτα ξεσηκώνουν την "άρρωστή τους", ένα διαβητικό σκυλί. Είναι η μετέπειτα διάσημη, Marjorie. Παίρνουν αίμα και ούρα και με σχεδόν τρεμάμενα χέρια κάνουν μια ακόμη ένεση με 5 κ.εκ. απ' το πολύτιμο παγκρεατικό εκχύλισμα που έχουν σ' ένα μπουκαλάκι που πλέει μέσα σ' ένα μπολ με πάγο. Παρακολουθούν τη Marjorie και με αγωνία συνεχίζουν να ελέγχουν το αίμα και τα ούρα της για ζάχαρο. Η αγωνία κορυφώνεται, η καρδιά χτυπάει έντονα, γρήγορα, ακόμη πιο γρήγορα και ξαφνικά... νιώθουν κάτι που δεν περιγράφεται, μια συγκινητική ανατριχίλα να τους γεμίζει, να τους πλημμυρίζει. Διαπιστώνουν ότι: "ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΖΑΧΑΡΟ ΣΤΑ ΟΥΡΑ ΤΗΣ MARJORIE" και ότι: "ΣΤΟ ΑΙΜΑ ΤΗΣ ΤΟ ΖΑΧΑΡΟ ΕΧΕΙ ΠΕΣΕΙ ΣΤΟ ΜΙΣΟ". Για λίγα δευτερόλεπτα, ο Frederick Banting και ο Charles Best μένουν εκστατικοί. Κοιτάζουν ο ένας τον άλλον σχεδόν μην πιστεύοντας σ' αυτά που έβλεπαν. Όταν συνειδητοποιούν τη σημασία των αποτελεσμάτων ξεσπούν σε κραυγές θριάμβου. Και κει, μέσα στο αυστηρό περιβάλλον του Εργαστηρίου, αρχίζουν να χοροπηδούν από τη χαρά τους. Επιτέλους, πέτυχαν το στόχο τους: "Να σταματήσουν την αδυσώπητη πορεία προς το θάνατο εκατομμυρίων διαβητικών"...

Ο ίδιος ο Banting γράφει στην "Ιστορία της Ινσουλίνης" μετά τα πρώτα και σχετικά φτωχά αποτελέσματα από την ένεση των παγκρεατικών εκχυλισμάτων στον Leonard Thompson: "Τα αποτελέσματά μας δεν ήταν τόσο ενθαρρυντικά σαν αυτά που είχε ο Zuelzer το 1908". Ο Καθηγητής Macleod στην επιστροφή του στο Τορόντο βρέθηκε μπροστά σε δύο ενθουσιασμένους ερευνητές που του ανακοίνωσαν την επιτυχία των πειραμάτων τους και του παρουσίασαν τη διαβητική Marjorie που την κρατούσαν στη ζωή μέχρι το φθινόπωρο του 1921 με τα εκχυλίσματα του παγκρέατος.

Το χειμώνα του 1921-22, οι Banting και Best έκαναν τις πρώτες ανακοινώσεις τους για "Την Εσωτερική Έκκριση του Παγκρέατος". Ο Macleod πρότεινε την αλλαγή του ονόματος του εκχυλίσματος των νησιδίων του παγκρέατος από "Isletin" σε "Insulin" ("Ινσουλίνη"), όπως την είχε ονομάσει, στη θεωρήτη της ύπαρξη το 1916 ο Sir Edward Sharpey-Schafer.

Η ομάδα των ερευνητών ήταν πλέον έτοιμη να εφαρμόσει τη θεραπευτική αγωγή στον άνθρωπο. Με τη βοήθεια του J.B. Collip, Καθηγητή στο Πανεπιστήμιο της Αλβέρτας, ο οποίος είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη μελέτη των αδενικών εκκρίσεων και κάποια εμπειρία στην παραγωγή εκχυλισμάτων από τους ιστούς αυτούς, οι Banting και Best είχαν στη διάθεσή τους εκχυλίσματα μεγαλύτερης καθαρότητας.

Η πρώτη δοκιμή της ινσουλίνης, όπως ανάφερα στα προηγούμενα, έγινε στον Leonard Thompson, ένα δεκατετράχρονο διαβητικό παιδί. Όταν μπήκε στο νοσοκομείο ο Leonard ζύγιζε 29 κιλά και χανόταν μέρα με τη μέρα. Η πρώτη ένεση ινσουλίνης έγινε στις 11 Γενάρη του 1922. Τα αποτελέσματα ήταν φτωχά, αν όχι αρνητικά (πτώση του σακχάρου στο αίμα μόνο κατά 25%). Πάντως, δεν ήταν τα αναμενόμενα και καθόλου εντυπωσιακά. Σε μια νέα όμως θεραπευτική δοκιμή, που έγινε μετά 12 μέρες, στις 23 Γενάρη, με νέα εκχυλίσματα που παρασκευάστηκαν από τον Collip, η ανταπόκριση ήταν πραγματικά θεαματική. Η γλυκοζουρία, η κετονουρία εξαφανίστηκαν. Το ζάχαρο του αίματος από 520 mg% έπεσε στα 120 mg%. Και το σημαντικότερο: Το παιδί ανέκτησε τις δυνάμεις του, κυριολεκτικά αναστήθηκε!

Ο Καθηγητής Macleod, έθεσε όλο το εργαστήριό του στη διάθεση της ερευνητικής ομάδας για την παραγωγή της ινσουλίνης. Η αμερικανική εταιρεία Eli Lilly ανέλαβε την εμπορική παραγωγή της ινσουλίνης. Μέσα σ' ένα χρόνο, η ινσουλίνη ήταν διαθέσιμη σε απεριόριστες ποσότητες και ήταν το "ελιξήριο της ζωής" για χιλιάδες διαβητικούς.

Στα τέλη του 1923, οι Banting και Macleod τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel για την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Οι τιμηθέντες μοιράστηκαν το βραβείο με τους συνεργάτες τους, τον Best και τον Collip.

Στα τελευταία χρόνια της 10ετίας του 1960 και στα πρώτα της 10ετίας του 1970 ένας Σκώτος ιστορικός της Ιατρικής, ο Ian Murray, δημοσίευσε αρκετά άρθρα για την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Ο Murray, έδειξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για ένα Ρουμάνο επιστήμονα, τον Nicolas Paulesco, ο οποίος το 1921, ακριβώς όταν οι Banting και Best άρχισαν το ερευνητικό τους έργο, δημοσίευσε ενδιαφέρουσες εργασίες στις οποίες περιέγραφε τα δικά του επιτυχή πειράματα με παγκρεατικά εκχυλίσματα. Ατυχώς για τον Paulesco, οι Banting και Best προχώρησαν τόσο γρήγορα στις δοκιμές τους και την παραγωγή της ινσουλίνης, ώστε εκείνος να μην μπορέσει ποτέ να προβεί σε σοβαρές κλινικές μελέτες για τη δράση της "Παγκρεΐνης" ("Pancreine"), όπως ονόμαζε τα παγκρεατικά εκχυλίσματα που ο ίδιος παρασκεύαζε.

Ο Zuelzer, στα πρώτα χρόνια της πρώτης 10ετίας του 1990 είχε ενδιαφερθεί για τη θεωρία ότι ο διαβήτης ήταν αποτέλεσμα δράσεως της αδρεναλίνης και ότι ο ρόλος του παγκρέατος ήταν απλά η εξουδετέρωση της αδρεναλίνης στον οργανισμό.

ΣΠΥΡΟΣ ΜΠΙΤΣΗΣ

Ιατρός Ενδοκρινολόγος - Επιμελητής Α'

Ενδοκρινολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων