

ARTICOLO ORIGINALE

La scoperta dell'ormone antidiabetico e il mito di Banting e Best

The discovery of the antidiabetic hormone and the myth of Banting and Best

Alejandra de Leiva-Pérez¹, Alberto de Leiva-Hidalgo^{1,2}

¹Fundación DIABEM (Diabetes, Endocrinología y Metabolismo), Barcelona. ²Universidad Autónoma de Barcelona.

Corresponding author: aledeleiva@fdiabem.org

Abstract

In 2021, celebrations abounded for the 100th anniversary of the discovery of insulin, underlining in particular the role of Banting and Best. We have conducted a comprehensive review on the organotherapy of experimental and human diabetes mellitus, and we have concluded that research conducted in Europe between 1889 and 1921 was decisive for the discovery of the antidiabetic hormone. In accordance with the premise of the “priority rule”, three European researchers pioneered the discovery: E. Gley (Paris, 1905), G. Zülzer (acomatol, Berlin 1908) and N. Paulescu (pancrein, 1920).

The socio-economic and political circumstances of the First World War and the inter-war period critically influenced the delay in European research into the purification of pancreatic extracts. Researchers at the University of Toronto did not discover the antidiabetic hormone. Their main achievement was the purification of the pancreatic extract, which made possible the clinical introduction of insulin in 1922. Thanks to the research of medical historians (especially M. Bliss), it was possible to dismantle the myth of Banting and Best, which is still accepted by many diabetes institutions and associations.

KEY WORDS antidiabetic hormone; insulin discovery; insulin centennial; acomatol; pancreina.

Riassunto

Nel 2021, le celebrazioni per il 100° anniversario della scoperta dell'insulina sono state numerose, sottolineando, in particolare, il ruolo di Banting e Best. A seguito di una revisione sull'organoterapia del diabete mellito sperimentale ed umano abbiamo concluso che le ricerche effettuate in Europa tra il 1889 e il 1921 sono state decisive per la scoperta dell'ormone antidiabetico. Conformemente alle premesse della “regola di priorità”, tre ricercatori europei furono i pionieri nella scoperta: E. Gley (Parigi, 1905), G. Zülzer (Berlino, acomatol, 1908) e N. Paulescu (Bucarest, pancreina, 1920).



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation de Leiva-Pérez A, de Leiva-Hidalgo A. La scoperta dell'ormone antidiabetico e il mito di Banting e Best. JAMD 25:88-96, 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.2.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2022

Accepted July, 2022

Published July, 2022

Copyright © 2022 A. de Leiva-Pérez. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Le circostanze socioeconomiche e politiche della Prima Guerra Mondiale e del periodo interbellico hanno influenzato in modo critico il ritardo della ricerca europea nel processo di purificazione degli estratti pancreatici. I ricercatori dell'Università di Toronto non hanno scoperto l'ormone antidiabetico. Il loro risultato principale è stato la purificazione dell'estratto pancreatico, che ha reso possibile l'introduzione dell'insulina nella pratica clinica nel 1922. Grazie alle ricerche di storici della medicina (soprattutto M. Bliss) è stato possibile smontare il mito di Banting e Best, ancora accettato da molte istituzioni e associazioni di diabete.

PAROLE CHIAVE ormone antidiabetico; scoperta dell'insulina; centenario dell'insulina; acomatol; pancreina.

Introduzione

L'inizio dell'uso dell'insulina a scopo terapeutico nel diabete umano nel 1922 ha determinato un impatto clinico-sociale simile a quello della terapia antibiotica. Ma perché molte associazioni mediche hanno celebrato il centenario dell'inizio del trattamento con insulina nel 2021 anziché nel 2022?

Nell'ottobre del 1923, l'assemblea dell'Istituto Karolinska decise di assegnare il Premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina a Frederick Grant Banting e John James Rickard Macleod (Figura 1), ricercatori dell'Università di Toronto, per "la scoperta dell'insulina un anno prima". Ricercatori europei (Georg Ludwig Zülzer e Nicolae Constantin Paulescu) e americani (Ernest Lyman Scott e John Raymond Murlin) hanno protestato contro questa decisione, e la controversia che ne è scaturita continua ancora oggi⁽¹⁾. Nel 1972, la Fondazione Nobel ha modificato l'oggetto del premio del 1923 con una nuova formulazione: "per il merito di aver prodotto l'ormone pancreatico in una forma adatta all'uso pratico"⁽²⁾. L'accento non è posto sulla scoperta delle proprietà antiglicemiche dell'ormone antidiabetico, ma sulla sua introduzione in clinica. Perché allora si continua a dire che l'insulina è stata scoperta a Toronto? E perché la priorità di quella che impropriamente viene chiamata scoperta è associata a Frederick G. Banting e Charles H. Best, se il premio Nobel è stato assegnato a Banting e Macleod?

In questo articolo cerchiamo di rispondere a queste domande, riassumendo i contenuti di diverse nostre pubblicazioni e della tesi di dottorato di Alberto de Leiva, presentata a febbraio 2022 all'Università di Valencia⁽³⁾.

Nella nostra analisi abbiamo considerato i contributi sulla priorità della scoperta scientifica di Robert K. Merton, uno dei padri fondatori della Sociologia delle Scienze, che nel 1957 stabilì la "regola di priorità" come il credito attribuito a un soggetto, o a un gruppo di individui, che possono dimostrare di essere stati i primi a fare una scoperta scientifica, tramite pubblicazione originale di un articolo o di una richiesta di brevetto⁽⁴⁾. Inoltre, fin dal XVIII secolo, l'Accademia delle Scienze di Parigi, la Royal Society di Londra e altre istituzioni accademiche europee accettavano il deposito di una busta sigillata contenente la descrizione di un'invenzione come procedura di certificazione della priorità.

La nostra ricerca si basa sull'analisi delle principali fonti primarie e della letteratura critica disponibile sull'organo-terapia del diabete sperimentale ed umano, dal 1889, quando Oskar Minkowski dimostrò l'induzione del diabete sperimentale mediante pancreatectomia totale nel cane, fino all'aprile del 1923, termine ultimo per la ricezione all'Istituto Karolinska delle candidature al Premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina del 1922.

L'isolamento del principio della secrezione interna del pancreas è stato il risultato di un lungo proces-

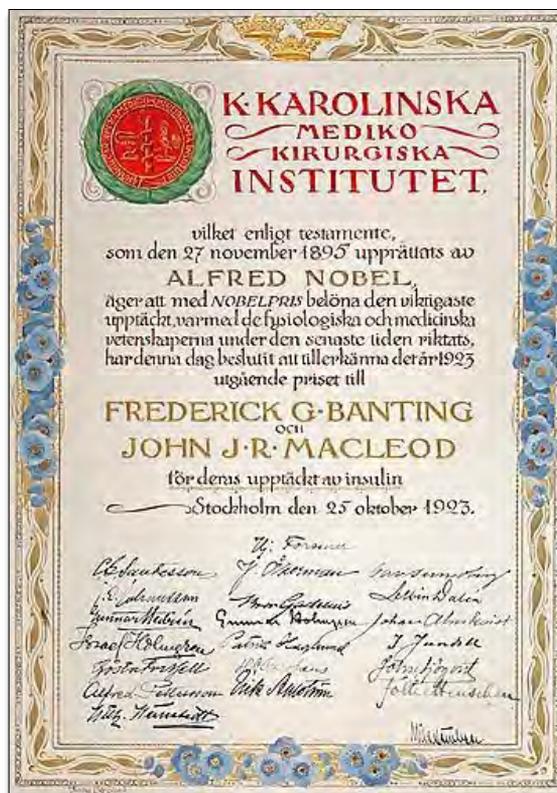


Figura 1 | Premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina a F. G. Banting e J.J.R. Macleod, 1923.

so che ha coinvolto diversi ricercatori culminato nell'uso terapeutico dell'insulina a Toronto. Conformemente alle premesse della regola di priorità, tre ricercatori europei hanno dimostrato, prima di Banting e Macleod, l'efficacia di estratti di pancreas che contenevano l'ormone antidiabetico: Marcel Eugène Émile Gley (a Parigi, nel 1905), Georg Ludwig Zülzer (brevetto di *acomatol*, a Berlino, nel 1908) e Nicolae Constantin Paulescu (brevetto di pancreina, a Bucarest, 1920).

Marcel Eugène Émile Gley (1857-1930)

Gley, professore di Fisiologia al Collège de France e all'Università di Parigi (Sorbona), ha condotto esperimenti tra il 1891 e il 1905 in cui ha dimostrato la presenza della sostanza antidiabetica in estratti pancreatici di pancreas degenerato (Figura 2). I principali risultati della sua ricerca furono i seguenti.

- 1) Nel 1891, Gley descrisse la sua procedura di ablazione completa del pancreas, che causava diabete sperimentale⁽⁵⁾.
- 2) Nel 1892, confermò che l'atrofia del pancreas acinare non induceva il diabete sperimentale⁽⁶⁾.
- 3) Il 23 dicembre 1922, Gley chiese di aprire una busta sigillata che aveva depositato nel febbraio 1905 presso la Segreteria della Société de Biologie (Parigi). Nel documento, il professore francese spiegava di aver preparato estratti di pancreas

animale che avevano diminuito il glucosio nelle urine di cani pancreatectomizzati oltre ad aver alleviato i sintomi del diabete⁽⁷⁾. Gley ipotizzò che questa remissione della sintomatologia dimostrava l'esistenza di una secrezione interna o di un ormone antidiabetico di origine pancreatica⁽⁸⁾.

Georg Ludwig Zülzer (1870-1949): *acomatol*

Zülzer (Zuelzer, fuori dell'ambito germanico), dottore in medicina presso l'Università Friedrich Wilhelm di Berlino, in diversi esperimenti condotti tra il 1905 e il 1908, dimostrò che la somministrazione parenterale di estratti pancreatici di cavalli, pecore e maiali riduceva la glicosuria e la chetonuria nei cani pancreatectomizzati come anche in almeno sei pazienti con diabete, anche se successivamente svilupparono febbre, vomito, rigidità muscolare e stomatite⁽⁹⁾. In un bambino con diabete grave riuscì a eliminare la chetonuria e a ridurre la glicosuria grazie alla somministrazione intermittente di un estratto per via endovenosa, ma, non essendo disponibile un estratto più attivo, il paziente fu dimesso dell'ospedale e morì alcuni giorni dopo⁽¹⁰⁾. Zülzer ottenne i brevetti per un estratto alcolico di pancreas bovino in Germania nel 1908, in Inghilterra nel 1909 e negli Stati Uniti nel 1912 (Figura 3). Chiamò il suo preparato *acomatol* perché ridusse



Marcel Eugène Émile Gley (1857-1930)

SUR LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS
ET SON UTILISATION THÉRAPEUTIQUE,
par É. GLEY.

J'ai cherché si le pancréas sclérosé, mais fonctionnant néanmoins encore, préparé dans les conditions ci-dessus rappelées, ne fournirait pas le principe actif qu'il continue à produire. En effet, l'extrait, injecté à des Chiens rendus préalablement diabétiques par l'extirpation totale du pancréas, diminue considérablement la quantité de sucre éliminée par ces animaux. En même temps s'amendent tous les caractères du diabète. Des recherches plus complètes me permettront sans doute de déterminer les conditions d'action de ces extraits.

D'autre part, il importerait d'essayer d'isoler le principe actif de ces extraits, c'est-à-dire de la sécrétion interne du pancréas et d'en étudier le mode d'action.

J'ai pratiqué l'injection de ces extraits pancréatiques dans les veines de la circulation générale et dans la veine porte. Il faudra

Figura 2 | Gley ha dimostrato la presenza della sostanza antidiabetica in estratti pancreatici di pancreas degenerato.



Georg Ludwig Zülzer
(1870-1949)



Figura 3 | Zülzer ottenne i brevetti per un estratto alcolico di pancreas bovino in Germania (1908), in Inghilterra (1909) e negli Stati Uniti (1912).

la glicemia e la chetosi in un uomo in coma iperglicemico e fece uscire il paziente dal coma. Tuttavia, gli effetti collaterali negativi ne impedirono un uso clinico diffuso. Nel periodo 1913-1914, Zülzer e Camille Reuter (ingegnere chimico presso la ditta Hoffmann-La Roche) riuscirono ad eliminare la tossicità e ad aumentare la potenza del preparato ghiandolare, generando persino una grave ipoglicemia in due cani⁽¹¹⁾.

Nell'agosto 1914, allo scoppio della Prima Guerra Mondiale, Zülzer fu arruolato nell'esercito tedesco come medico militare. Reuter propose di continuare la ricerca, ma la Hoffmann-La Roche sospese il finanziamento, a causa delle difficoltà economiche legate alla guerra, della breve durata degli effetti degli estratti, della necessità di somministrarli per via parenterale e di una stretta sorveglianza per evitare l'ipoglicemia, oltre al loro principale interesse nel produrre un farmaco orale efficace come alternativa.

Reuter fu trasferito ad altra divisione della Hoffmann-La Roche, mentre Zülzer tornò a Berlino dopo la guerra, indebolito dalla malaria e dal tifo. Successivamente, nel 1919 venne designato quale direttore medico dell'ospedale Lankwitz. Di origine ebraica e vittima della persecuzione nazionalsocialista, nel 1934, all'età di 64 anni, Zülzer andò in esilio negli Stati Uniti, dove lavorò come internista in una clinica privata di New York. Morì in una casa di riposo nel 1949. Sulla sua lapide si legge: «The first physician to bring diabetic patients out of terminal coma with his extracted pancreas preparation». Ulteriori informazioni su Zülzer si possono reperire in una nostra pubblicazione al riguardo⁽¹²⁾.

Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931): pancreina

N.C. Paulescu, rinomato fisiologo rumeno, discepolo di Étienne Lancereaux a Parigi, con cui pubblicò un *Traité de Médecine* in quattro volumi, descrisse una procedura sperimentale molto efficace di pancreasectomia con/senza splenectomia, che realizzò nel suo laboratorio a Bucarest nel 1916, ma che pubblicò solo nel 1920 perché dovette chiudere il laboratorio tra il 1916 e il 1920 a causa della guerra⁽¹³⁾. In questo testo, Paulescu descrisse quattro esperimenti con estratti pancreatici acquosi, eseguiti tra il novembre e il dicembre del 1916. Nel 1921, Paulescu presentò questi ed altri esperimenti in varie comunicazioni scientifiche alla Réunion Roumaine de Biologie (filiale della Società Europea di Biologia) a Cluj (21 aprile), Iasi (19 maggio) e Bucarest (23 giugno), che furono pubblicate nell'edizione del 23 luglio 1921 dei "Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie"⁽¹⁴⁾. La somministrazione endovenosa dell'estratto pancreatico (che Paulescu chiamò *pancreina*) nelle vene giugulare o portali indusse la soppressione temporanea dell'iperglicemia e della glicosuria e la diminuzione della concentrazione di urea e corpi chetonici nel sangue e nelle urine. Gli effetti erano dose-dipendenti.

Il 31 agosto 1921, Paulescu pubblicò un articolo (accettato in giugno), sugli "Archives Internationales de Physiologie"⁽¹⁵⁾, una sintesi di 12 esperimenti, dove dimostrò l'effetto antidiabetico della pancreina in cani pancreasectomizzati. Gli esperimenti di controllo (con soluzione fisiologica, tessuto splenico e nucleinato di sodio) die-

dero risultati negativi. Il 10 aprile 1922, Paulescu ottenne il brevetto per la pancreina dall'Ufficio Rumeno Brevetti e Marche (Figura 4). Come per l'acomatol, la pancreina non fu mai utilizzata nella pratica clinica a causa degli effetti collaterali associati. Successivamente, il fisiologo rumeno dimostrò che la pancreina era efficace solo per via parenterale⁽¹⁶⁾ e si concentrò sulla purificazione delle proteine contaminanti, lavorando da solo, senza molto successo⁽¹⁷⁾. È deceduto il 17 luglio 1931. Ion Pavel, professore presso l'Università di Bucarest, Ian Murray, professore di fisiologia presso l'Anderson College of Medicine di Glasgow e Constantin Ionescu-Tirgoviste, direttore del Institutul National de Diabet, Nutritie si Boli Metabolice 'N.C. Paulescu' hanno rivendicato il ruolo di Paulescu nella scoperta dell'ormone antidiabetico.

Il primo articolo di Banting e Best, pubblicato nel febbraio 1922, citava Paulescu, ma riportava erroneamente che le iniezioni di estratto pancreatico effettuate da Paulescu nei cani non avevano prodotto alcun effetto. Nel 1969, Pavel scrisse a Charles Best a tal riguardo. Il canadese si scusò rispondendo: «I regret very much that there was an error in our translation of Professor Paulescu's article. I cannot recollect, after this length of time, exactly what happened (...). I do not remember whether we relied on our own poor French or whether we had a translation made. In any case I would like to state how sorry I am for this unfortunate error and I trust that your efforts to honour Professor Paulescu will be rewarded with great success»⁽¹⁸⁾.



Nicolae C. Paulescu
(1869-1931)

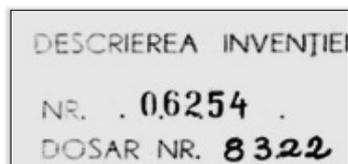


Figura 4 | Il 10 aprile 1922, Paulescu ottenne il brevetto di pancreina dall'Ufficio rumeno Brevetti e Marche.

L'insulina all'Università di Toronto

Nell'ottobre del 1920, Frederick Grant Banting (1891-1941), chirurgo ortopedico e docente part-time presso la London Western University (Ontario, Canada), nel preparare una lezione sul metabolismo di carboidrati, lesse un articolo di Moses Barron in cui si dimostrava che la legatura dei dotti pancreatici induceva una degenerazione del pancreas esocrino, ma le isole di Langerhans rimanevano intatte. Banting si entusiasmò all'idea di curare il diabete con la somministrazione di estratti pancreatici ottenuti con questo procedimento, e a novembre si rivolse al Prof. John James Rickard Macleod (1876-1935), direttore del Dipartimento di Fisiologia dell'Università di Toronto ed esperto di metabolismo dei carboidrati, chiedendogli aiuto per lo sviluppo di un progetto sperimentale su questa base. Nonostante l'iniziale riluttanza, finalmente Macleod gli offrì un laboratorio, animali di sperimentazione e l'aiuto di un studente, Charles Herbert Best (1899-1978). La storia degli esperimenti di Toronto è stata spiegata in modo approfondito dallo storico Michael Bliss⁽¹⁹⁾. Banting e Best cominciarono a lavorare insieme a maggio 1921. Mentre il primo era responsabile della parte chirurgica, il secondo si occupava delle reazioni chimiche. Banting non aveva mai eseguito un'ablazione del pancreas e dunque fu Macleod ad insegnargliela seguendo il protocollo in due fasi descritto da Hédon nel 1909. Best utilizzò la tecnica Myers-Baily per la misurazione della glicemia, il metodo Benedict per la determinazione della glicosuria e il rapporto glucosio/azoto come parametro metabolico addizionale. A metà luglio, i risultati erano ancora scarsi. Ad agosto, decisero di abbandonare la tecnica di Hédon e di procedere con un'unica tecnica di pancreasectomia totale. La somministrazione di "estratto di pancreas degenerato" ottenne una riduzione della glicemia da 260 a 160 mg/dL a 30 minuti e da 250 a 180 mg/dL ore dopo. A settembre, Macleod tornò dalle vacanze estive e considerò i risultati promettenti, ma insistette sulla necessità di realizzare ulteriori esperimenti e di migliorare la metodologia. A novembre, Banting e Best esposero i risultati delle loro ricerche al Journal Club del Dipartimento di Fisiologia dell'Università di Toronto, che pubblicarono sul "Journal of Laboratory and Clinical Medicine" nel febbraio del 1922 con il titolo *The internal secretion of the pancreas*⁽²⁰⁾. Per alcuni lettori fu chiaro che l'idea di Banting di legare i dotti

pancreatici non aveva senso. Il fisiologo F. Roberts pubblicò un'aspra recensione nel numero del 16 dicembre 1922 del "British Medical Journal", argomentando che non c'era nessuna base fisiologica per gli esperimenti di legatura perché l'enzima proteolitico esisteva nel pancreas in forma inattiva ed era attivato dall'enterochinasi secreto dalla mucosa intestinale. Roberts aggiunse che l'articolo conteneva errori significativi⁽²¹⁾.

Banting e Best introdussero diverse innovazioni nel protocollo, tra cui l'uso dell'alcool nella preparazione degli estratti (tecnica usata da Georg Zülzer e da Ernest Lyman Scott e suggerita anche da Macleod) e l'uso di pancreas intero fetale e adulto fresco invece di "pancreas degenerato".

Nel dicembre 1921, Macleod invitò James Bertrand Collip (1892-1965), professore di biochimica presso l'Università di Alberta, in visita all'Università di Toronto durante un anno sabbatico, a unirsi al gruppo di ricerca per purificare l'estratto e renderlo utilizzabile nell'essere umano, ottimizzando così la procedura di estrazione dall'alcol in modo che il principio attivo rimanesse in soluzione, permettendo così la precipitazione dei contaminanti proteici. Per testare la potenza degli estratti, Collip utilizzò i conigli, più economici e facili da ottenere dei cani, il che rappresentò un importante vantaggio pratico. Per misurare il glucosio nel sangue, il biochimico usò il micrometodo di Shaffer-Hartmann (pubblicato nel 1921), che richiedeva solo 0,2 cc di sangue, un enorme vantaggio (in contrapposizione, la tecnica utilizzata da Paulescu – metodo Pflüger – richiedeva 25 cc per una singola determinazione). Macleod decise di assegnare Edward Clark Noble per seguire la sperimentazione sui conigli.

Nel frattempo, l'11 gennaio 1922, venne praticata al Toronto General Hospital la prima iniezione dell'estratto di Banting e Best a un paziente, l'adolescente Leonard Thompson, somministrata dal medico residente Ed Jeffrey, sotto la supervisione dei dottori Walter R. Campbell (coordinatore della Sala di Ospedalizzazione di Medicina Interna) e Duncan Graham (Direttore del Dipartimento di Medicina). L'iniezione ebbe scarso effetto e provocò un ascesso nel sito di iniezione.

La notte del 19 gennaio, Collip riuscì a rimuovere la maggior parte delle proteine contaminanti mediante precipitazione selettiva dell'ormone antidiabetico con alcol etilico al 95%⁽²²⁾. Il 23 gennaio, Campbell somministrò l'estratto di Collip a Leonard Thompson. L'estratto ebbe un effetto eclatante sui livelli

di glucosio nel sangue e sulla presenza di chetoni nelle urine, senza effetti collaterali negativi. Macleod decise quindi di dedicare tutto il suo laboratorio di ricerca e il suo personale allo studio delle proprietà fisiologiche dell'estratto. Prima della fine di febbraio 1922, altri 6 pazienti furono trattati con successo. I risultati furono pubblicati sul "Canadian Medical Association Journal"⁽²³⁾. In aprile, il gruppo di Toronto preparò un documento che riassumeva tutto il lavoro svolto fino a quel momento. Per evitare inutili controversie, su decisione di Macleod, gli autori furono elencati in ordine alfabetico (Banting, Best, Collip, Campbell, Fletcher, Macleod e Noble). Questa scelta fu poi mantenuta in tutte le pubblicazioni che il gruppo fece successivamente. Per la prima volta, diedero un nome all'estratto: *insulina*. Macleod presentò il documento il 3 maggio alla riunione della Association of American Physicians a Washington D.C., proclamando ufficialmente la scoperta dell'estratto pancreatico purificato. Si pubblicò con il titolo *The Effect Produced on Diabetes by Extracts of Pancreas*⁽²⁴⁾. Seguirono altre pubblicazioni che attirarono l'attenzione della stampa nazionale e internazionale. Il 30 maggio 1922, l'Università di Toronto e la Eli Lilly & Co. firmarono un accordo di cooperazione per produrre insulina su larga scala. Nell'estate, lavorando da solo, Macleod condusse esperimenti su pesci elasmobranchi e teleostei che dimostrarono la prova diretta della produzione esclusiva dell'ormone antidiabetico nelle isole di Langerhans⁽²⁵⁾.

Nel novembre 1922 fu concesso un brevetto canadese per l'insulina, assegnato nel gennaio 1923 ai Governatori dell'Università di Toronto. Il brevetto statunitense fu assegnato ad ottobre 1923 (United States patent no. 1,469,994 awarded to J. B. Collip, C. H. Best and F. G. Banting.; patented Oct. 9, 1923: Extract obtainable from the mammalian pancreas or from the related glands in fishes, useful in the treatment of diabetes mellitus, and a method of preparing it). Nel settembre 1923, George B. Walden (1895-1982), chimico presso Eli Lilly & Co., sviluppò un processo di purificazione isoelettrica dell'insulina per aumentare la purezza, la potenza e la stabilità del preparato ormonale e la sua produzione su larga scala.

Il mito di Banting e Best

La storia dell'insulina a Toronto è anche la storia di intensi conflitti e rivalità. Lo scontro più importante fu quello tra Banting e Macleod. Banting era

una persona dal carattere impetuoso. Non ha mai apprezzato il contributo di Macleod alla ricerca ed era convinto che il fisiologo scozzese si stesse appropriando del suo lavoro. Il libro di Michael Bliss *Banting: A Biography*⁽²⁶⁾, fornisce ulteriori dettagli su questo risentimento.

Banting aveva condiviso il suo parere su Macleod con diversi amici, in particolare con George W. “Billy” Ross, medico di Toronto con forti legami politici. Nel 1923, Ross organizzò una campagna in Canada per far riconoscere Banting come unico scopritore dell’insulina. Come risultato, il 23 marzo 1923, la Toronto Academy of Medicine e la Canadian Medical Association decisero che «the isolation of a substance presumed to be the internal secretion of the pancreas and termed insulin by F.G. Banting and C.H. Best occurred in summer of the year 1921 at the University of Toronto. The Academy of Medicine also declared that Banting and Best had priority in the discovery of insulin»⁽²⁷⁾. Inoltre, Banting ricevette dal governo canadese un vitalizio per dedicare la sua vita alla ricerca medica e una cattedra speciale all’Università di Toronto.

La campagna, all’inizio, non funzionò a livello internazionale. Nell’ottobre 1923 il Premio Nobel fu assegnato a Banting e Macleod. Banting, che riteneva che Best fosse più meritevole del premio rispetto a Macleod, divise al 50% la dotazione finanziaria del premio con Best. Macleod, invece, divise la sua parte con Collip.

L’attrito tra Banting e Macleod si prolungò per diverso tempo. Nel 1928, Macleod accettò la cattedra di *Regius Professor* di Fisiologia all’Università di Aberdeen, sua città natale. Banting rifiutò di partecipare al pranzo d’addio. Secondo la testimonianza di un amico di Macleod, il fisiologo, prima di salire sul treno, disse: «I am shuffling my feet on the floor to wipe away the dirt of this city»⁽²⁸⁾. Macleod morì a Aberdeen nel 1935. Il nazionalismo canadese innalzò sul piedistallo la figura di Banting, il primo canadese a ricevere il Premio Nobel, ed eroe di guerra nella Prima Guerra Mondiale. La sua fama raggiunse rapidamente alti livelli, essendo nominato membro onorario delle principali società scientifiche del mondo e ricevendo diversi premi e riconoscimenti. Nel 1930, l’Università di Toronto ha inaugurato l’Istituto Banting e, più tardi, il Dipartimento Banting e Best di ricerca medica. Nel 1934, Re George V d’Inghilterra assegnò a Banting il grado britannico di cavaliere. Paraddossalmente, la figura di Macleod fu dimenticata non solo in Canada, ma anche nella sua Scozia natale.

Banting morì nel 1941 in un incidente aereo a Teranova, mentre viaggiava verso l’Inghilterra in missione per l’esercito canadese durante la Seconda Guerra Mondiale.

Come ha rivelato Bliss in un articolo meticolosamente documentato del 1993⁽²⁹⁾, dopo la tragica e improvvisa morte di Banting, Charles Best iniziò a riscrivere la storia sulla scoperta dell’insulina, rafforzando il proprio ruolo nel racconto e incoraggiando l’idea che Banting e Best avessero scoperto da soli l’insulina nel 1921. A questo scopo, Best usò la sua naturale affabilità e simpatia, le sue amicizie con figure influenti della diabetologia in Canada, Stati Uniti ed Europa, e la sua partecipazione in diverse società scientifiche (American Diabetes Association, British Diabetes Association, International Diabetes Association). Convinse persino le autorità dell’Università di Toronto a tenere segreto per 56 anni il resoconto personale di Macleod sulla storia dell’insulina, scritto nel settembre 1922⁽³⁰⁾. Secondo Bliss (1993), «Charles Best seems to have had a deep psychological hunger for recognition as a discoverer of insulin. (...) In his version, Best said that when Collip left the group in February 1922, he had to assume the full responsibility for the production of insulin in late winter, spring and summer of 1922. The true facts were that Best’s modifications consisted in the use of acid acetone as an extractive and of a fine wind tunnel for rapid concentration of extracts; Collip did not leave until the end of May and by July the most important supplier of insulin for use in Toronto was Eli Lilly & Co. (...). The final irony of the Banting and Best myth was that it could not meet its own incomplete criteria; Banting’s and Best’s research was so badly done that, without the help of Macleod and Collip, and a much more subtle view of the constituents of the discovery of insulin, the two young Canadians would be fated to disappear from medical history. (...) Throughout his later life Charles Best worked very hard and with considerable success, to convince everyone of his and Banting’s claims to be the sole discoverers of insulin. (...) He appears to have had a profound psychological hunger for recognition, a serious ego problem, many thought, which overwhelmed his good sense».

Le ricerche di Michael Bliss hanno svolto un ruolo fondamentale nella riabilitazione di J.J.R. Macleod. Nel 1990 è stato inaugurato l’Auditorium J.J.R. Macleod, un anfiteatro all’interno dell’edificio di scienze mediche dell’Università di Toronto. Nel 2012, Macleod è stato riconosciuto a titolo postumo

nella Canadian Medical Hall of Fame, e nel 2013, si è inaugurato a Aberdeen il “J.J.R. Macleod Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism”. La conferenza che Bliss ha tenuto al momento dell'inaugurazione è stata la base per l'articolo del 2013 *The eclipse and rehabilitation of J.J.R. Macleod, Scotland's insulin laureate*⁰.

Conclusioni

Le ricerche condotte in Europa tra il 1889 e il 1921 sono state decisive per la scoperta dell'ormone antidiabetico. Conformemente alle premesse della regola di priorità, tre ricercatori europei furono i pionieri nella scoperta: E. Gley (Parigi, 1905), G. Zülzer (acomatol, Berlino 1908) e N. Paulescu (pancreina, 1920). Le circostanze socioeconomiche e politiche della Prima Guerra Mondiale e del periodo interbellico hanno ritardato la ricerca europea nel processo di purificazione degli estratti pancreatici. I ricercatori dell'Università di Toronto non hanno scoperto l'ormone antidiabetico. Il loro ruolo principale è stato quello della purificazione dell'estratto pancreatico, che ha reso possibile l'introduzione dell'insulina nella pratica clinica nel 1922 (Figura 5). Grazie alle ricerche di storici della medicina (soprattutto quelle condotte da Bliss) è stato possibile sfatare il mito di Banting e Best, ancora accettato da molte istituzioni e associazioni di diabetologia⁽³¹⁾.

Ringraziamenti

Per la revisione del testo italiano, vorremmo esprimere la nostra gratitudine a Angela Napoli e Anna La Torre.

Bibliografia

1. de Leiva-Hidalgo A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. The Discovery of Insulin: Continued controversies after ninety years. *Endocrinol Nutr* 58:449-456, 2011.
2. Odelberg W, Schück H (ed). Nobel: the man and his prizes. (3ª ed.). New York: American Elsevier, 1972.
3. Leiva-Hidalgo A. (2021). Organoterapia de la diabetes mellitus (1889-1923): la controversia de prioridades en torno al descubrimiento de la hormona antidiabética. [Tesi di dottorato]. Universidad de Valencia.
4. Merton RK. Priorities in scientific discovery: a chapter in the sociology of science. *Am Sociol Rev* 22:635-65, 1957.
5. Gley É. Procédé de destruction du pancréas. Troubles consécutifs à cette destruction. *CR Soc Biol* 3:225-228, 1891.
6. Gley É. Note préliminaire sur quelques effets de la destruction lente du pancréas: importance de la fonction digestive du pancréas. *CR Soc Biol* 4:841-846, 1892.
7. Gley É. Action des extraits de pancréas sclérosés sur des chiens diabétiques (par extirpation du pancréas). *CR Soc Biol* 2:1322, 1905(1922).
8. Gley É. Sur la sécrétion interne du pancréas et son utilisation thérapeutique. *CR Soc Biol* 2:1322-1323, 1905 (1922).
9. Zuelzer GL. Ueber Versuche einer spezifischen Ferment Therapie des Diabetes. *Z Exp Pathol Ther* 5:307-318, 1908.
10. Zuelzer GL, Dohrn M, Marxer A. Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. *Dtsch Med Wschr* 32:1380-1385, 1908.
11. Reuter C. La sécrétion interne du pancréas et le traitement du diabète sucré. *Sec Sci Nat Phys Math (Nouv Série)* 8:87-100, 1924.
12. de Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A. Pancreatic extracts for the treatment of diabetes (1889-1914): Acomatol. *Am J Ther* 27:e1-e12, 2020.
13. Paulescu NC. *Traité de Physiologie Médicale* vol II. Bucarest: Cartea Romanesca, 1920.
14. Paulescu NC. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique. *CR Soc Biol* 85: 555-557, 1921; Influence du laps de temps écoulé depuis l'injection intraveineuse de l'extrait pancréatique chez un animal diabétique. *CR Soc Biol* 85:558, 1921; Influence de la quantité de pancréas employée pour préparer l'extrait injecté dans le sang chez un animal diabétique. *CR Soc Biol*



J.J.R. Macleod
(1876-1935)



F.G. Banting
(1891-1941)



C.H. Best
(1899-1978)



J.B. Collip
(1892-1965)

Figura 5 | I ricercatori dell'Università di Toronto non hanno scoperto l'ormone antidiabetico. Il loro ruolo principale è stato quello della purificazione dell'estratto pancreatico che ha reso possibile l'introduzione dell'insulina nella pratica clinica nel 1922.

85:558-559, 1921; Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal normal. *CR Soc Biol* 85:559, 1921.

15. Paulescu NC. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Intern Physiol* 17:85-103, 1921.

16. Paulescu NC. Divers procédés pour introduire l'extrait pancréatique dans l'organisme d'un animal diabétique. *Arch Intern Physiol* 21:215-238, 1923.

17. Paulescu NC. Quelques réactions chimiques et physiques, appliquées à l'extrait aqueux du pancréas, pour le débarrasser des substances protéiques en excès. *Arch Intern Physiol* 21:71-85, 1923.

18. Pavel I. Correspondence lending support to the priority of N.C. Paulescu in the discovery of insulin. *Bucarest: Editura Academie*, 1986.

19. Bliss M. *The Discovery of Insulin*. Chicago: The University of Chicago Press, 1982, 2007.

20. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Labor Clin Med* 7:256-271, 1922.

21. Roberts F. Insulin (Letter). *Br Med J* 1193-1194, 1922.

22. Collip JB. The original method as used for the isolation of insulin in semipure form for the treatment of the first clinical cases. *J Biol Chem* 55:40-41, 1923.

23. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Ass J* 2:141-146, 1922.

24. Banting FG, Best CH, Collip JB et al. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. *Trans Ass American Physicians* 37:337-47, 1922.

25. Macleod JJR. The source of insulin: a study of the effect produced on blood sugar by extracts of the pancreas and principal islets of fishes. *J Metab Res* 2:149-172, 1922.

26. Bliss M. *Banting: A Biography* (second edition). Toronto: University of Toronto Press, 1992.

27. Bliss M. *The Discovery of Insulin*. Chicago: The University of Chicago Press, 1982.

28. Bliss M. *The Discovery of Insulin*. Chicago: The University of Chicago Press, 1982.

29. Bliss M. *Rewriting Medical History: Charles Best and the Banting and Best Myth*. *J. Hist. Med. Allied Sci.* 48, 253-74, 1993.

30. Stevenson LG. J.J.R. Macleod: History of the researches leading to the discovery of insulin. *Bull Hist Med* 52:295-312, 1978.

31. Bliss M. The eclipse and rehabilitation of JJR Macleod, Scotland's insulin laureate. *J. R. Coll. Phys. Edinb* 43:1-7, 2013.