



## EDITORIAL

### El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años

### The discovery of insulin: continued controversies after ninety years

Alberto de Leiva<sup>a,\*</sup>, Eulàlia Brugués<sup>a</sup> y Alejandra de Leiva-Pérez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Grupo EDUAB-HSP, Institut d'Investigacions Biomèdiques, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup> Centre d'Estudis, Història de la Ciència (CEHC), Universitat Autònoma de Barcelona, Fundació DIABEM, CIBER-BBN, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, España

La introducción de insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus representó un impacto clínicosocial, similar al de la antibioterapia. Hacia mediados del siglo XX, los pacientes con instauración de la diabetes mellitus (DM) a los 10 años de edad habían prolongado su esperanza de vida en 34 años adicionales; en 26 años para aquellos pacientes diabéticos diagnosticados a la edad de 30 años, y, finalmente, en 8 años adicionales, para aquellos otros con el diagnóstico inicial a los 50 años de edad<sup>1</sup>.

El 25 de octubre de 1923, los 19 profesores del Karolinska Institutet decidieron en voto secreto la concesión del Premio Nobel de Fisiología y Medicina a Frederick Grant Banting y John James Richard Macleod, del Departamento de Fisiología de la Universidad de Toronto, por el descubrimiento de la insulina, publicado en 1922. Banting fue nominado por GW Crile (Cleveland), FG Benedict (Boston), y August Krogh; Macleod fue propuesto por GN Stuart (Cleveland), y, también por August Krogh<sup>2</sup>. Esta decisión generó reclamaciones, formuladas por el alemán Georg Ludwig Zuelzer, los norteamericanos Ernest Lyman Scott y John Raymond Murlin, y el rumano Nicolae Constatin Paulescu. Años después, Charles Herbert Best, colaborador de Macleod y Banting, también reclamaría para sí mismo la primacía en el descubrimiento.

Experiencias pioneras entre 1890 y 1919 en el tratamiento de la diabetes experimental, mediante la administración de extractos pancreáticos o de implantes subcutáneos de tejido pancreático a perros pancreatectomizados, habían obtenido resultados negativos, con algunas

excepciones<sup>3</sup>. Rennie y Fraser, investigadores de Aberdeen Royal Infirmary, investigaron los efectos de los islotes de Langerhans de *Lophius piscatorius* y otros teleósteos, peces con la peculiaridad de que sus islotes presentan una ubicación anatómica independiente del páncreas. Entre 1902 y 1904, estos investigadores escoceses administraron extractos de estos islotes a un grupo de cinco pacientes diabéticos, utilizando en unos casos la vía oral, y en otros la hipodérmica. Tan solo en el último caso, una mujer de 59 años, observaron la desaparición de la glucosuria, aunque finalmente los propios investigadores la atribuyeron a un mejor cumplimiento de la dieta<sup>4</sup>.

Georg L. Zuelzer inició sus estudios con extractos pancreáticos, investigando el antagonismo entre la médula suprarrenal del conejo y el páncreas endocrino, y estimando la potencia del extracto pancreático por la cantidad del mismo capaz de neutralizar la hiperglucemia secundaria a la administración de una unidad de adrenalina (1907). A continuación, investigó la reducción de la excreción urinaria de glucosa en perros pancreatectomizados, con resultados prometedores. El 17 de junio de 1906, Zuelzer administró, por primera vez, una inyección subcutánea de una solución que contenía 3 gramos de extracto pancreático vacuno a un paciente diabético de 50 años de edad con una enfermedad conocida de al menos 3 años de evolución, que había sido objeto de una amputación mayor por debajo de la rodilla en su extremidad inferior izquierda. Aunque la administración del extracto pancreático se acompañó, de forma transitoria, de una mejoría clínica aparente, el paciente falleció el 30 de junio de 1906. Un caso especial fue un niño de 6 años, hospitalizado con un cuadro de malnutrición, glucosuria y cetosis. El 14 de julio de 1907, Zuelzer le administró

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aleiva@fdiabem.org](mailto:aleiva@fdiabem.org) (A. de Leiva).

por vía endovenosa una emulsión que contenía un gramo de extracto pancreático. Tras la inyección, se observó una elevación inmediata de la temperatura corporal a 38,4°C, acompañada de vómitos; no obstante, el paciente experimentó mejoría clínica, aumento de peso, y desaparición de la cetonuria. El 1 de agosto de 1907 se reprodujo el mismo proceso tras la administración parenteral de un gramo del extracto pancreático con desaparición casi completa de la cetonuria. Desgraciadamente, el niño falleció tras el alta hospitalaria. Zuelzer trató, adicionalmente, una serie heterogénea de pacientes con diabetes, observando reducción o desaparición de la glucosuria, y cetonuria, en su caso, aunque en compañía de efectos adversos consistentes en fiebre alta, escalofríos, vómitos y sudoración<sup>5</sup>. En 1909, cumpliendo la recomendación de O. Minkowski, J. Forschbach repitió los experimentos de Zuelzer en la Clínica de Breslau, confirmando las observaciones publicadas por el médico berlinés: «First (Zuelzer) to produce, successfully, from the pancreas a preparation that eliminates sugar excretion in a shorter or longer period by intravenous administration»<sup>6</sup>. No obstante, debido a los efectos colaterales descritos, Forschbach decidió suspender los tratamientos con extracto pancreático. En 1911, Hoffman-La Roche facilitó a Zuelzer la creación de un pequeño laboratorio experimental, así como la tramitación del registro de una patente para el extracto pancreático, que el investigador alemán denominó *acomatol*, apto para el tratamiento de la diabetes mellitus. La patente 1027790, *Acomatol*, sería otorgada el 28 de mayo de 1912. El proceso posterior de purificación del extracto alcohólico intensificó la precipitación proteica en presencia de vacío y baja temperatura. Los perros pancreatometomizados investigados demostraron desaparición de la glucosuria y convulsiones graves, no observadas con anterioridad. Desgraciadamente, Zuelzer continuó monitorizando la glucosuria y la cetonuria, pero no realizó determinaciones glucémicas, que seguramente habrían demostrado la relación entre hipoglucemia y convulsiones, que se atribuyeron a contaminación por sustancia extraña, incorporada en el proceso de extracción. En observaciones posteriores en agosto de 1914, pudo comprobar que la administración intravenosa del extracto redujo la glucemia a 17 mg/dL. El efecto hipoglucemiante observado duraba unas pocas horas, lo que obligaba a la administración del preparado por vía endovenosa cada 3 horas.

No puede, por tanto, extrañar la protesta de Zuelzer tras la concesión del Nobel a Banting y Macleod: «I am now entitled to state my claim to priority in this discovery... because in the German literature, partially from ignorance, the role that fell to me in the discovery was not always perceived quite correctly» (*Medizinische Klinik*, 1923;47: 15551-2). Georg Zuelzer emigró a Estados Unidos en 1934, como refugiado judío, y practicó la medicina clínica hasta su muerte en un asilo de ancianos en Nueva York, a los 79 años de edad.

Ernest L. Scott, investigador del Departamento de Fisiología de la Universidad de Columbia, argumentó en una carta al editor de *JAMA*, en 1922, que la administración del extracto pancreático de páncreas de animal adulto, publicado por Banting y Best<sup>7</sup>, reproducía sus experiencias<sup>8</sup>. E.L. Scott preparó extractos acuosos y alcohólicos de páncreas animal, que administró a perros pancreatometomizados por vía intravenosa, observando cierta reducción transitoria

de la glucosuria, que atribuyó más a un efecto tóxico que no terapéutico, al confirmar las acciones adversas previamente descritas por Zuelzer y otros investigadores<sup>9</sup>. Influidado por los informes de Leschke (1910) y Hédon (1911), Scott intentó, mediante la elevación de la temperatura y el alcohol, destruir la hipotética actividad destructora de las enzimas pancreáticas digestivas sobre la secreción interna del páncreas. Sus experimentos adicionales con gatos no solamente no demostraron acción hipoglucemiante del extracto pancreático, sino una elevación glucémica en torno al 20%<sup>10</sup>.

John R. Murlin y Benjamin Kramer, investigadores del Laboratorio de Fisiología de la Universidad de Cornell, interpretaron en un principio que la reducción de la excreción urinaria de glucosa, demostrada en sus preparaciones con extracto pancreático y doble extracto de páncreas y mucosa duodenal, se debía a cambios en la permeabilidad del túbulo renal, y no a un efecto hormonal<sup>11</sup>. Al observar, años después, que la desaparición de la glucosuria evolucionaba en paralelo al descenso de la glucemia, concluyeron que, realmente, el extracto pancreático contenía el principio activo de secreción interna<sup>12</sup>. Los extractos pancreáticos ejercieron toxicidad tisular con ulceración en los lugares de inyección, causando la muerte de algunos perros<sup>13</sup>. Murlin, en colaboración con C. Sutter, publicaron el informe clínico de un paciente diabético en situación de cetosis, tratado en el Hospital General de Rochester en julio de 1922, con el extracto pancreático, que administraron vía sonda digestiva, oral, e inyección subcutánea. Solamente en este último caso fue posible reducir la glucosuria y la cetonuria. El 26 de julio de 1922, la glucemia descendió desde 513 mg/dL a 241 mg/dL<sup>14</sup>.

Israel S. Kleiner y S.J. Meltzer, del Departamento de Investigación Médica de Fisiología y Farmacología del Instituto Rockefeller, investigaron los efectos de la inyección intravenosa de una emulsión de páncreas en animales intactos y pancreatometomizados, y publicaron sus resultados en 1915. Describieron que en el grupo de animales sanos, a los noventa minutos de la infusión de glucosa isotónica, la concentración en sangre venosa se igualaba a la observada antes de la administración de glucosa. Por el contrario, en los animales pancreatometomizados y no tratados, la concentración de glucosa a los noventa minutos de administrada la glucosa superaba incluso el doble del valor de origen. En un tercer grupo de animales, la adición de extracto pancreático hizo posible una respuesta muy cercana a la normal. Estos experimentos indicaron que la secreción interna del páncreas contribuyó a la desaparición rápida de la glucosa circulante<sup>15</sup>. En 1919, Kleiner publicó un conjunto de experimentos desarrollados entre 1915 y 1919, que apoyaron la existencia de la secreción interna del páncreas, con acciones beneficiosas en el tratamiento de la diabetes experimental. La administración intravenosa de la emulsión pancreática consiguió una reducción muy importante de la glucemia en la mayoría de los 16 perros investigados con diabetes pos-pancreatectomía. Los experimentos en el grupo de control con administración intravenosa de emulsiones de glándula submaxilar no modificaron las concentraciones glucémicas. Fue una sorpresa observar la ausencia de efectos tóxicos relevantes, lo cual se atribuyó a la alta dilución del extracto pancreático, y a su lenta administración. Al final de la discusión del manuscrito, Kleiner comentó: «The fact that these pancreas emulsions lower blood sugar in

experimental diabetes without marked toxic effects indicates a possible therapeutic application in human beings. .Finally, the search for the effective agent or agents, their purification, concentration, and identification are suggested as promising fields for further work»<sup>16</sup>. Por desgracia, Kleiner abandonó el Instituto Rockefeller en 1919 y abandonó con ello esta interesante área de investigación.

Nicolae C. Paulescu (1869-1931) inició sus investigaciones sobre la secreción endocrina del páncreas en el Hôtel Dieu (París), en el laboratorio del Servicio de Medicina Interna (Prof. Etienne Lanceraux), y en la Universidad de la Sorbonne (Albert Dastre). A los 31 años regresó a Bucarest para organizar el Laboratorio de Fisiología Experimental. Paulescu realizó progresos importantes en la técnica quirúrgica de la ablación pancreática. Durante su retiro, obligado por la ocupación de Bucarest por tropas alemanas, editó en lengua francesa en el año 1920 un texto de Fisiología Médica (*Traité de Physiologie Médicale*) en el que describió en detalle los efectos de la administración de extractos pancreáticos a perros pancreatectomizados<sup>17</sup>. Paulescu presentó comunicaciones en la Sociedad Rumana de Biología el 21 de abril (en Iasi), 19 de mayo (en Bucarest), y 23 de junio (en Cluj) del año 1921; como consecuencia de lo anterior, publicó un conjunto de trabajos en la edición del 23 de julio de 1921 de *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*<sup>18</sup>. En los experimentos iniciales, describió los efectos observados por la ablación completa del páncreas en el perro (elevación de la concentración de glucosa, urea y cuerpos cetónicos en sangre y orina), y la supresión temporal de la hiperglucemia tras la inyección de extracto pancreático en la vena yugular externa (e igualmente en ramas de la vena porta), seguida de hipoglucemia y supresión de la glucosuria. En siete experimentos posteriores demostró la disminución consiguiente en la urea sanguínea y urinaria, acetonemia y acetonuria, la duración de las acciones biológicas del extracto pancreático (inicio casi inmediato, pico a las 2 horas, y desaparición a las 12 horas), y la naturaleza de dosis-dependencia de los efectos observados (en función del peso del fragmento pancreático utilizado en la obtención del extracto); los efectos se reprodujeron, igualmente, en el animal no diabético. En fecha 31 de agosto de 1921, Paulescu publica (artículo aceptado el 22 de junio) un artículo extenso, titulado *Recherche sur le role du pancréas dans l'assimilation nutritive* en la revista *Archives Internationales de Physiologie*, con la descripción de numerosos experimentos, ilustrando el efecto hipoglucemiantes del extracto pancreático, con reducción de glucosuria y acetonuria en perros pancreatectomizados, y la inducción de hipoglucemia en el perro normal<sup>19</sup>. En experimentos de control (solución salina, extracto esplénico, inyección intraespinal de nucleato sódico) no se observaron los efectos metabólicos de la administración del extracto pancreático. Paulescu intentó, sin éxito, la purificación del extracto pancreático, para evitar las manifestaciones colaterales, principalmente acceso febril y tumefacción local en la zona de inyección<sup>20</sup>, y comprobó en un número limitado de sujetos diabéticos que el extracto pancreático resultaba efectivo cuando se administraba por vía parenteral (intravenosa y subcutánea), e inactivo al administrarlo por vía oral o por cánula intestinal<sup>21</sup>. Denominó *pancreine* al extracto pancreático activo y registró la petición de patente al gobierno rumano el 10 de abril de 1922<sup>22</sup>.

El 5 de febrero del año 1922, Frederick G. Banting y Charles H. Best publicaron el artículo *The internal secretion of the pancreas* en *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*<sup>23</sup>. Los resultados del mismo fueron esencialmente idénticos a los publicados anteriormente por Zuelzer, Kleiner, y Paulescu. Los autores administraron al menos 75 dosis de extracto de «páncreas degenerado» (en la técnica quirúrgica utilizada, siguiendo a Barron, ligaban los conductos pancreáticos para que supuestos cambios degenerativos en el tejido acinar, atribuibles al tripsinógeno y/o productos derivados, no afectasen a los islotes pancreáticos). La «degeneración completa del tejido exocrino» no finalizaba antes de transcurrir 10 semanas. En los perros pancreatectomizados, el «extracto de páncreas degenerado» determinó reducciones parciales de la glucemia y la glucosuria; por ello, los autores consideraron justificado afirmar que este extracto contenía la secreción interna del páncreas. Banting y Best emplearon el método de Myers-Bailey, publicado en 1916, para estimar las concentraciones de glucosa. La administración de un extracto hepático o esplénico, bajo un protocolo similar, o del extracto pancreático fresco tratado con calor, no determinaron modificaciones de la glucemia y la glucosuria. La administración intra-rectal, como alternativa a la intravenosa, resultó igualmente ineficaz. La hipótesis de Barron<sup>24</sup>, aceptada por Macleod y Banting, ignoraba que Heidenhein ya había puesto de manifiesto que los extractos frescos de páncreas no presentaban actividad proteolítica, y contenían un zimógeno que solamente bajo circunstancias diversas generaría un fermento activo<sup>25</sup>, lo cual había sido corroborado por Langley, Bayliss y Starling demostrando que el fermento proteolítico tripsina se encontraba en el páncreas animal fresco, como precursor inactivo (tripsinógeno)<sup>26</sup>. Dado el pesimismo de los primeros meses, con mortalidad elevada de los animales quirúrgicamente intervenidos, y la extraordinaria dificultad en inducir diabetes experimental en los mismos, Banting y Best decidieron el 3 de agosto de 1921 abandonar el protocolo de Hédon y proceder a la pancreatectomía en un solo tiempo. Posteriormente, desarrollaron extractos con mayor actividad por su procedencia fetal y utilizaron nuevos procedimientos (interrupción de la ligadura de los conductos pancreáticos, acidulación del extracto alcohólico, lavado con toluol, uso del filtro Berkefeld). No obstante lo anterior, el extracto pancreático aún contenía concentraciones importantes de impurezas, incluyendo un contenido excesivo de proteínas, razón por la que en el lugar de inyección se generaban «abscesos estériles». Banting no conseguía calmar su ansiedad ante el retraso de experiencias clínicas. A pesar de la negativa inicial del Prof. Duncan Graham, Director del Departamento de Medicina Interna del Toronto General Hospital (TGH), para autorizar el trato directo de Frederick Banting con pacientes hospitalizados, la mediación de Macleod haría posible la administración de la primera dosis del extracto pancreático, elaborado por Banting, a un paciente ingresado. El 11 de enero de 1922, el médico residente Ed Jeffrey cumplió la orden del médico consultor Walter Campbell, coordinador de la sala de hospitalización de medicina del TGH, de administrar una dosis de 15 ml del extracto pancreático de Banting (líquido turbio, de color marrón claro), dividida en dos inyecciones de 7,5 ml en cada nalga, del paciente Leonard Thompson, un chico de 14 años de edad, diagnosticado de DM en diciembre de 1919. Leonard había

sido admitido en el TGH el 2 de diciembre de 1921, como paciente de beneficiencia. Seguía el tratamiento habitual dietético de 450 kcal, que incluía líquidos (caldo desgrasado, agua, té ligero), 50 g de carne magra, verduras y fruta, totalizando un aporte aproximado de 100 g de carbohidratos. El paciente estaba emaciado, presentando glucosuria extrema, cetonuria intensa, hipotenso, y una diuresis aproximada de 4 l en 24 horas. La respuesta a la administración del extracto pancreático consistió en una reducción de la glucemia de 440 a 320 mg/dL, de la glucosuria en 24 horas de 92 a 84 g, y la cetonuria permaneció inalterada. Un «absceso estéril» se desarrolló rápidamente en una de las dos zonas de inyección. La experiencia se consideró clínicamente fallida, y se decidió no administrar nuevas dosis del preparado. James Bertram Collip, de 29 años de edad, doctor en Bioquímica y profesor de la Universidad de Alberta, se encontraba en Toronto como Assistant Professor en un período sabático, financiado por la Fundación Rockefeller. Ante la petición de Banting, Macleod solicitó la ayuda de James B. Collip para el desarrollo del extracto. Collip inició dichas actividades en un laboratorio propio el 12 de diciembre de 1921. Desde el principio, Collip utilizó extractos pancreáticos de ternera. Durante la noche del 19 de enero de 1922, Collip realizó una observación crucial: descubrió que la concentración límite de alcohol, determinante de la precipitación del principio activo del extracto, era superior al 90%. Utilizando este umbral, pudo eliminar la mayor parte de contaminantes proteicos, que precipitaban a concentraciones inferiores a 90%. Consiguió de esta forma aislar el producto activo, aún con impurezas, pero con una potencia muy superior a las preparaciones ensayadas con anterioridad<sup>27</sup>. El extracto de Collip se administró por primera vez a Leonard Thompson el 23 de enero de 1922. La mejoría clínica fue inmediata. La glucemia se redujo de 520 a 120 mg/dL. La glucosuria se minimizó desde 71 a 9 g en 24 horas. Desapareció la cetonuria. El paciente experimentó un bienestar indudable, recuperando su movilidad y actividad. Se trataba del primer paciente tratado con éxito. En el mes de febrero, 6 pacientes siguieron el mismo protocolo que Leonard Thompson, todos con resultados satisfactorios. El protocolo de administración del extracto de Collip fue directamente supervisado por W.R. Campbell y A.A. Fletcher. Los pacientes mantuvieron una dieta constante. La glucemia se determinó por el método de Folin-Wu, la glucosuria por el método de Benedict, los cuerpos cetónicos por el procedimiento de Van Slyke, y el cociente respiratorio por el método de Tissot-Haldane. Los resultados obtenidos fueron: caída dramática de la glucemia, elevación del cociente respiratorio, mejoría sustancial de los síntomas, reducción marcada o incluso desaparición de la glucosuria, abolición de la cetonuria, aumento de la fuerza muscular y del bienestar general y vigor de los pacientes. El informe preliminar se publicó en el número de marzo de la revista *Canadian Medical Association Journal*, con poca difusión fuera de Canadá, pero con la garantía de edición inmediata<sup>28</sup>.

Joseph Pratt, Profesor de Historia de la Medicina, Universidad de Harvard, declaró en 1954, que Banting y Best no habían avanzado el conocimiento sobre el extracto pancreático más allá de lo conseguido por Zuelzer en 1908. Tanto el extracto pancreático de Zuelzer como el de Banting y Best presentaban una toxicidad similar que excluía su uso en el tratamiento de pacientes. Para Pratt fue la pericia de Collip

lo que realmente determinó el avance del equipo de Toronto en la utilización terapéutica de la insulina<sup>29</sup>. En enero de 1922, los investigadores de la Universidad de Toronto firmaron un acuerdo de cooperación con Connaught Antitoxin Laboratories, y el 12 de abril de 1922, el equipo investigador y J.G. Fitzgerald propusieron al presidente de la universidad una patente que debería registrarse bajo los nombres de Best y Collip. Asignaron al extracto pancreático el nombre definitivo de insulina, desconociendo que el belga J. De Meyer ya había propuesto en 1906 el nombre de «insuline», y E.A. Sharpey-Schafer el de «insulin» en 1916<sup>30,31</sup>. El 30 de mayo de 1922, se firmó una colaboración entre la universidad y Eli Lilly. El laboratorio invertiría en la producción de insulina, adquiriendo los derechos exclusivos en Estados Unidos, y Centro- y Sur-América. Lilly aceptó que la palabra «insulin» quedaba asignada al producto genérico, y que la alternativa «iletin» se refería exclusivamente al producto específico de Laboratorios Lilly. La patente Collip-Best fue rechazada por la oficina de patentes de Estados Unidos en razón de conflicto de intereses con la patente previamente concedida el 28 de mayo de 1912 a Georg Zuelzer. Posteriormente, el 23 de enero de 1923, se concedería la patente americana tanto sobre el método de Toronto como sobre el método de Lilly. George Walden, químico investigador de Lilly, desarrolló un método de purificación mediante fraccionamiento isoelectrico, que permitió la fabricación de insulina a gran escala, aumentando la estabilidad y la pureza hasta 100 veces la del producto anterior. A partir de febrero de 1923, la producción de insulina permitió la disposición de la hormona para diversas instituciones seleccionadas para su utilización clínica. Ante la negativa de Duncan Graham de aceptar a Banting como Consultor del Departamento de Medicina, Banting inició una clínica privada a la que acudirían muchos pacientes dada la celebridad del grupo. Finalmente, la Dirección del Hospital General de Toronto decidió conceder a Banting el privilegio denegado, incorporándose a la plantilla y conduciendo el tratamiento de pacientes, en colaboración con Campbell y Fletcher. En los meses de noviembre y diciembre de 1922, el Departamento de Medicina publicó en *Journal of Metabolic Research* tres artículos de gran relevancia clínica. En el primero de ellos, el equipo canadiense describió minuciosamente un conjunto de nueve casos de pacientes diabéticos tratados con insulina<sup>32</sup>. En el mismo número de la revista, Walter R. Campbell realizó unas observaciones clínicas muy reveladoras de los primeros catorce casos de coma diabético tratados en la Clínica Médica del Hospital General de Toronto. El manuscrito, aparte la descripción clínica de cada caso, revisó las causas de muerte, principalmente de índole infecciosa, las dosis de insulina administradas, la comparación de la administración intravenosa de insulina con la subcutánea, la importancia de la administración de glucosa intravenosa, los pros y cons de la administración de bicarbonato, etc<sup>33</sup>. El tercer manuscrito, firmado por Almon Fletcher y Walter Campbell, contiene una magnífica descripción de la hipoglucemia insulínica con sus manifestaciones clínicas, tanto en la etapa adrenérgica como en la neurogénica<sup>34</sup>. En noviembre de 1922, August Krogh (Nobel, 1920) y su esposa diabética Marie visitaron a Macleod en Toronto. Regresarían pocos días después a Dinamarca con la concesión del uso exclusivo de insulina en Escandinavia. Krogh y Hagedorn, médico personal de Marie, fundaron el Nordisk Insulin Laboratorium en 1923.

En su informe a la Comisión Nobel, August Krogh declararía que su decisión se basaba sobre todo en la visita que había realizado a Toronto, donde había conocido de primera mano las investigaciones que allí se estaban llevando a cabo. Best y Collip no fueron nominados. Cuando Banting supo que Macleod, con quien mantenía una tensa relación, también había recibido el Nobel, se enfureció. Su primer instinto fue rechazar el premio, pero luego decidió compartir la remuneración económica del Nobel con Best. Macleod hizo lo mismo con Collip.

Paulescu había escrito a Banting el 5 de febrero de 1923, enviándoles sus publicaciones de 1921. Le solicitó correspondencia mutua sobre las actividades investigadoras. Banting nunca le respondió. Por el contrario, Paulescu encontraría el apoyo de algunos pioneros en la investigación de extractos pancreáticos. Recibió una carta de E.L. Scott, fechada el 5 de noviembre de 1921, en la que reconocía que tanto sus propios experimentos en la Universidad de Columbia en 1921 como los realizados por Paulescu también en 1921, confirmaban la existencia de una secreción pancreática que, a través de la corriente sanguínea, conseguiría aliviar los síntomas de la diabetes. Igualmente, J. Murlin escribiría en 1923 que había que mencionar los resultados favorables obtenidos por Paulescu en 1921, que demostraban que la administración intravenosa de un extracto estéril a perros pancreatomeclizados reducían o incluso eliminaban temporalmente la hiperglucemia y la producción excesiva de urea y cuerpos cetónicos<sup>35</sup>. En 1924, C. Funk declaró en París que Paulescu había demostrado en 1920 y 1921 de forma decisiva que el páncreas contenía una sustancia antidiabética al que Banting y Best darían el nombre de insulina<sup>36</sup>. Para A. Sordelli y J.T. Lewis, trabajando en Buenos Aires, Paulescu comunicó en 1921 experimentos completos con un extracto preparado por maceración acuosa del páncreas, alcanzando resultados idénticos a los obtenidos por Banting al descubrir la insulina<sup>37</sup>. En 1932, Wilfred Totter expresó (según transcripción literal de James Theodore Nicolas) en su *Hunterian Oration* un año después de la muerte de Paulescu: «...His research was the culmination of years of experimental work of precursors, colleagues and himself. This great advance, perhaps equivalent in some respect to the discovery of the therapeutic virtue of penicillin, remains unacknowledged»<sup>38</sup>. En 1934, P. Trendelenburg en Berlín escribió: «Shortly before the description of the discovery of insulin (1921), Paulescu achieved full success with extracts which lowered the blood sugar of pancreatomeclized dogs within one hour of parenteral administration»<sup>39</sup>. Nicolae C. Paulescu escribió una carta al Presidente de la Comisión Nobel fechada el 6 de noviembre de 1923, adjuntándole una copia de su artículo publicado en 1921 en los *Archives Internationales de Physiologie* con el título «Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive», y protestó en vano por la concesión del premio a Banting y Macleod, insistiendo en la prioridad de sus publicaciones de 1921; para él, el equipo de Toronto no había respetado sus derechos de propiedad intelectual. La respuesta de la Comisión fue enviarle un folleto titulado «Los Premios Nobel de 1923», que contenía el discurso de J.A. Sjöquist, citando el artículo de Banting y Best de febrero de 1922. Paulescu escribió también a la Academia de Medicina Francesa, pero sus intentos por proclamar que la prioridad en el descubrimiento de la insulina le pertenecía fueron infructuosos. Semanas antes

de su muerte en el año 1931, Paulescu expresó una vez más su decepción y tristeza al recordar cómo toda su actividad científica relacionada con el descubrimiento de la hormona antidiabética había sido ignorado por la comunidad científica internacional. Con los trágicos avatares de la Segunda Guerra Mundial, los problemas políticos en Rumanía, y la ascensión al poder del Partido Comunista en 1947, la figura de Paulescu se sumergió en el olvido. Los comunistas, que consideraban a Paulescu, ferviente católico y miembro de la derecha rumana, como a un enemigo del partido, borraron sus huellas de la historia de la ciencia rumana.

El resurgimiento de la figura de Paulescu y su contribución al descubrimiento de la insulina se lo debemos a Ian Murray (1899-1974), un diabetólogo escocés, Profesor de Fisiología en el Anderson College of Medicine (Glasgow), que se propuso escribir al jubilarse un libro sobre la historia de la insulina para el cincuenta aniversario de su descubrimiento. Demostró documentalmente que, antes que Banting y Best, el científico rumano había observado experimentalmente ya en 1916, que la administración parenteral de un extracto acuoso de páncreas inducía un inmediato alivio sintomático a perros pancreatomeclizados. En su texto de *Fisiología Médica* publicado en 1920 y en sus publicaciones de 1921, mostró en forma muy rigurosa y convincente que había sido capaz de aislar con éxito la hormona antidiabética del páncreas, que llamó pancreína. Banting y Best llegaron, con posterioridad, a conclusiones similares a las de Paulescu. En su primera publicación (1922), los autores canadienses interpretaron erróneamente los hallazgos originales de Paulescu, expresando que tras la primera inyección con éxito, la administración intravenosa de dosis posteriores no fue capaz de reproducir los efectos (justamente lo contrario de lo publicado por el científico rumano). Por tanto, para I. Murray no existió *ninguna duda de que pancreína e isletina/insulina eran idénticas*. Decidido a investigar sobre el tema, Murray envió en octubre de 1968 una carta dirigida al Profesor de Fisiología de la Facultad de Medicina de Bucarest. Al no obtener respuesta, Murray escribió entonces al Prof. Ion Pavel (1897-1992), que había sido alumno de Paulescu en 1916-1917, para pedirle información. Desde ese momento, Murray y Pavel mantuvieron una cordial correspondencia hasta la muerte del médico escocés en 1974. Así, en fecha 11 de noviembre de 1969, Murray escribió a Pavel: «It is satisfactory to have his (Best's) admission that they were so wrong in their reference to Paulescu's work. The explanation on their error, however, seems to me somewhat naïve». También, Murray escribió a Pavel el 29 de febrero de 1972: «My suggestion is that IDF should institute a Paulescu Memorial Lectureship. The lecture at each triennial meeting would be given by someone of merit». Años después, Pavel publicó estas cartas junto con otras comunicaciones. A raíz de sus averiguaciones, Murray escribió una serie de artículos en varias revistas médicas inglesas y americanas<sup>40,41</sup>. También Pavel dedicó gran parte de su vida a investigar sobre la historia de la insulina, y publicó diversos artículos y libros sobre Paulescu<sup>42-45</sup>. Para Eric Martin, Profesor de Medicina de la Universidad de Ginebra, «It is beyond denial that Paulescu was the first to provide an exemplary demonstration of the antidiabetogenic and antiketogenic effect of a pancreatic extract... We should stress the cardinal importante of the discovery of Paulescu, a discovery known to the Canadian physicians but poorly interpreted by them, with the result

that determinative studies of the Romanian physiologists have been left in the shade»<sup>46</sup>.

En el artículo ya mencionado publicado en febrero de 1922, los canadienses habían citado erróneamente el trabajo de Paulescu. Para esclarecer la causa, Pavel escribió a Charles H. Best. En una carta fechada el 15 de octubre de 1969, Best responde que, después de casi cincuenta años de lo ocurrido, apenas recuerda los hechos, aunque reconoce que hubo un error en la traducción. Es Pavel quien dió a conocer la carta, ya que Best nunca admitió su error en público. También en octubre de 1969, Pavel escribió junto al Prof. S.M. Milcu, vicepresidente de la Academia Rumana, al Prof. Arne Tiselius, Director del Instituto Nobel, remitiéndole los artículos de Paulescu y la carta de Best, y pidiendo al Comité Nobel que concediera a Paulescu el título posmortem de descubridor de la insulina, con, o antes, que Banting, Best y Macleod. La respuesta de Tiselius llegó dos meses más tarde. Decía que Paulescu merecía el premio, pero que la Comisión no podía hacer nada al respecto, ya que por una parte Paulescu no había sido nominado, y según los estatutos, solo pueden recibir el Nobel quienes han sido nominados a tal efecto; por último, no se puede retirar un premio ya concedido. Pocos meses después, Pavel hizo llegar al comité de la International Diabetes Federation (IDF) información relativa a Paulescu. En el VII Congreso de la International Diabetes Federation celebrado en Buenos Aires en agosto de 1970, se creó un comité especial para elaborar un informe sobre las investigaciones relacionadas con el descubrimiento de la insulina. En contra de lo esperado por los miembros de la Academia Rumana de Ciencias, el informe de la comisión especial no resultó favorable para la reivindicación de Paulescu, prácticamente ignorada en la Declaración de la Comisión. Para observadores neutrales, la composición de los miembros de la Comisión fue inadecuada. Inicialmente se decidió incluir en el Comité a un representante de Rumanía. El Prof. Rachmiel Levine, presidente de IDF en 1970, sugirió el nombre de Ion Pavel, pero al final no se incluyó a ningún rumano en el equipo de investigación. Tanto el presidente del Comité, Frank George Young (1908-1988) (Reino Unido) como el vicepresidente R. Haist (Canadá) eran personas muy directamente relacionadas con el equipo de Toronto. Young había trabajado bajo la dirección de J.J.R. Macleod en Abardeen, y, posteriormente, en Toronto con C.H. Best, del que era amigo personal (por entonces, Best era el único miembro del Grupo de Toronto que quedaba con vida, y se había convertido en una leyenda de la diabetología). Además, Young sería elegido Presidente de la IDF al final del congreso. Haist había trabajado anteriormente con Best, y le sucedería como Director del Departamento de Fisiología en la Universidad de Toronto. Los demás miembros fueron W.J.H. Butterfield (Reino Unido); Rolf Luft (Suecia), y P. Ranbert (Francia). El informe final<sup>47</sup> contenía numerosos errores y, aunque mencionaba a Paulescu y a varios precursores en el descubrimiento de la insulina, disminuía sus méritos reales. En 1971, Ian Murray afirmó: «...insufficient recognition has been given to Paulescu, the distinguished Romanian scientist, who at the time the Toronto team were commencing their research had already succeeded in extracting the anti-diabetic hormone of the pancreas and proving its efficacy in reducing the hyperglycemia in diabetic dogs...»<sup>48</sup>. R. Luft describiría en 1972 a Macleod como un *manager* y promotor que «...put Collip and Lilly Company into business»<sup>49</sup>.

Según su punto de vista, la concesión del Premio Nobel de 1923 a Banting y Macleod había sido el peor de los errores de la Comisión<sup>50</sup>. Tras la muerte de Murray y Pavel, Constantin Ionescu-Tirgoviste, profesor de la Universidad de Bucarest, ha dedicado en época reciente varios libros<sup>51,52</sup> a la figura de Paulescu. Michael Bliss, Profesor de Historia de la Medicina en la Universidad de Toronto, publicó en 1982 «The Discovery of Insulin», libro en el que describe minuciosamente los experimentos realizados en Toronto, remarcando especialmente las contribuciones de Collip y Macleod<sup>3</sup>. Once años después, Bliss publicó un artículo en el que afirma lo siguiente: «...The Paulescu case was based on the realization that, in fact, Banting and Best had not produced results more impressive than Paulescu's. Indeed, as Banting had had the honesty to write of the first clinical test of their extract, the results had not been as impressive as those produced by another predecessor, Zuelzer, in 1908... 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... At time Best's distortions of the historical record seem to amount to a deliberate, unethical exercise in falsification which verges on scientific fraud...»<sup>53</sup>.

En el año 2001, Paulescu fue homenajeado por la Academia Rumana y elegido miembro de la misma, a título póstumo. Con motivo del 80.º aniversario de la publicación de Paulescu (1921) se inauguró una estatua en su honor en una localización cercana a la Facultad de Medicina. Asistieron a dicha ceremonia el Presidente del Gobierno de Rumanía, Ion Iliescu, y el Presidente de la IDF, Sir George Alberti. En el año 2002, la Academia de Ciencias de Rumanía, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), y la Federación Internacional de Diabetes (IDF), decidieron actuar conjuntamente y organizar diversos eventos académicos para rendir homenaje al fisiólogo rumano. Uno de ellos consistió en la convocatoria de un Premio Internacional Paulescu, de reconocimiento de excelencia investigadora en áreas relacionadas con la insulina, designándose al Profesor Zvi Laron (Israel), Presidente del Comité Evaluador. Entre cuatro candidatos que optaron, el Comité decidió de forma unánime conceder el Premio Internacional Paulescu a Geremia Bolli, Profesor de la Universidad de Perugia (Italia). Unos días antes del inicio del Congreso de la IDF en París, año 2003, dicha organización, en colaboración con EASD y la Academia Rumana de Ciencias, tenía previsto el 27 de agosto celebrar un homenaje académico a Paulescu en el Hotel Dieu, consistente en la instalación de una placa conmemorativa y de bustos de Paulescu y Lancereaux, a la que seguiría en un acto solemne la concesión del Premio Internacional NC Paulescu. El Profesor Jeremy Bolli, Universidad de Perugia, receptor de tal honor, pronunciaría una conferencia antes de finalizar el acto. El 22 de agosto, el Centro Simon Wiesenthal (CSW) publicó un comunicado de prensa dirigido al Ministro de Salud (Jean-François Mattei) y al Embajador de Rumanía en Francia, solicitando la cancelación del homenaje a Paulescu<sup>54</sup>. En dicho comunicado, el Dr. Shimon Samuels, Director de Relaciones Internacionales del CSW, acusó a N.C. Paulescu de haber llevado a cabo actividades notorias de índole antisemita. El 26 de agosto, Nicolas Weill publicó un artículo editorial en Le Monde, mencionando los títulos de publicaciones antisemitas escritas

por N.C. Paulescu, donde confirma la decisión de la Embajada de Rumanía, de acuerdo con el Profesor Gérard Slama, Director del Departamento de Diabetes, Hotel Dieu, de anular la ceremonia<sup>55</sup>. Nicolas Cajal, Presidente de la Sección de Ciencias Médicas de la Academia de Rumanía, y Presidente de la Comunidad Judía en Rumanía, celebró una rueda de prensa el 31 de agosto de 2003, en la que defendió el reconocimiento del trabajo científico de Paulescu, e insistió en la necesidad de establecer la distinción pertinente entre sus contribuciones académicas y sus puntos de vista antisemitas. Según Cajal (cuyo padre fue discípulo de Paulescu, a quien admiró y respetó aun conociendo sus ideas antisemitas): «...nadie debe ejercer el derecho de negar los méritos científicos de Paulescu y su contribución especial en beneficio de la salud de los ciudadanos...»<sup>56</sup>. El 29 de septiembre de 2003, el Presidente de la Academia Rumana, Eugene Simoin, y la Vicepresidenta de la misma, Maya Simonescu, reclamaron en una carta dirigida a Pierre Lefèbvre, Presidente de la IDF, en contra de la decisión de cancelar la ceremonia y la concesión del Premio Internacional Nicolae C. Paulescu. «... Prof. Paulescu did publish several articles against the Jews, which are regrettable from all points of view... Nevertheless, Nicolae Paulescu's personal opinions did not result in any violent actions in the social sphere, and he himself never participated in any action that might have brought accusations of guilt. No real offenses could be charged on him...». Se da la circunstancia de que en dicha carta se menciona, por analogía con el asunto en disputa: «No podemos juzgar el trabajo del gran escritor Céline por sus ideas políticas...», pronunciamiento que resultaría adelantado en el tiempo ya que este año (2011) cincuentenario de la muerte de Céline, el Ministerio de Cultura francés ha decidido cancelar su nombre de la lista de conmemoraciones oficiales. En octubre de 2003, el profesor Gérard Slama justificó la cancelación de la ceremonia en una carta publicada en *The Lancet*<sup>57</sup>. Dos meses más tarde, George Alberti y Pierre Lefèbvre (IDF) publicaron otra carta en *the Lancet*, refiriéndose al documento de Slama en la que concluyen: «...The IDF is now collecting the appropriate writings of Paulescu. These will be scrutinised by an independent committee. The IDF does not wish to mix science and politics. But more information is needed before we can internationally laud an individual who has undoubtedly made a major contribution, but who might have espoused a morally unacceptable position later in life»<sup>58</sup>. Los Drs. Christos S. Bartsocas, Spyros G. Marketos, George Alberti, Jorn Nerup, Jon Alivisatos, Stefano Geroulanos y Sotiris Raptis organizaron un symposium internacional de expertos en Delphi, el 8 de septiembre de 2005, con motivo de la reunión anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD). El título del mismo fue «¿Quién descubrió la insulina?». El clima de las diferentes intervenciones de Torsten Deckert, Alberto de Leiva, Constantin Ionescu-Tirgoviste, John Dupré, Jay Skyler y Paolo Pozzilli coincidía en que los organismos internacionales habían ignorado los méritos científicos de Paulescu, y que procedía su reconocimiento. No obstante, en la conferencia de cierre, Zvi-Laron denunció agriamente el antisemitismo de Paulescu y su influencia en las graves consecuencias del holocausto rumano. Al final de la reunión, los organizadores omitieron la elaboración de ninguna declaración oficial sobre los contenidos del symposium. La votación, anunciada en el programa, fue cancelada. En el mismo año

2005, el Comité Ejecutivo de IDF decidiría que: «IDF no quería ser asociada al nombre de Paulescu. Por tal motivo, no se convocaría la Conferencia Paulescu en los Congresos Mundiales, aunque tal petición fuera formulada». Tres años más tarde, el Prof. Laron publicó un artículo con su descripción personal y científica del investigador rumano, titulado «Paulescu, científico y político». Para Laron, de forma incuestionable, Paulescu no merecía homenaje alguno. Por el contrario, debería ser censurado por su contribución a las páginas oscuras de la historia rumana<sup>59</sup>.

Nicolae Paulescu fue, en muchos aspectos, un seguidor del *creacionismo*. Se oponía tanto a la generación espontánea, como al darwinismo; cristiano ortodoxo, expresó puntos de vista antimasónicos y antijudíos<sup>60-63</sup>. Grandes segmentos de la población de Rumanía en el «período entreguerras» compartían ideas antisemitas. Aunque es justo criticar a Paulescu por sus aberrantes puntos de vista en la política, no por ello hemos de ocultar sus extraordinarios méritos científicos.

El Ministerio de Salud de Rumanía ha dedicado el Instituto de Diabetes y Enfermedades Metabólicas en Bucarest a la memoria de Nicolae Paulescu. Su Director, Prof. Constantin Ionescu-Tirgoviste, biógrafo de Paulescu, ha invertido muchas horas en la reivindicación del investigador rumano ante la comunidad internacional. Después de noventa años del descubrimiento de la insulina, la controversia sigue activa...

## Bibliografía

1. Murray I. The search for insulina. *Scottish Med J.* 1969;14: 286-95.
2. Archivos Nobel [acceso 5 Mar 2008]. Disponible en: <http://nobelprize.org/nobel-prizes/medicine/articles/lindsten/index.html>.
3. Michael Bliss. *The Discovery of Insulin.* The University of Chicago Press; 1982.
4. Rennie J, Fraser T. The islets of Langerhans in relation to diabetes. *Biochem J.* 1907;11:7-19.
5. Zuelzer GL. Ueber Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. *Zeitschrift für experimentell pathologie und therapie.* 1908;307-18.
6. Forschbach J. Versuche Zur Behandlung des Diabetes mellitus mit dem Zuelzerschen Pankreashormon. *Dtsch Med Wochenschr.* 1909;35:2035-55.
7. Banting FG, Best CH. The Internal secretion of the Pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;VII:256-71.
8. Scott EL. Priority in the discovery of a substance derived from the pancreas, active in carbohydrate metabolism. *JAMA.* 1923;81:1303-4.
9. Scott EL. On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. *Am J Physiol.* 1912;29:306-10.
10. Scott EL. The relation of pancreatic extracts to the sugar of the blood. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1913;10:171-3.
11. Murlin JR, Kramer B. The influence of pancreatic and duodenal extracts on the glycosuria and the respiratory metabolism of depancreatized dogs. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1913;10:101-3.
12. Murlin JR, Kramer B, Sweet JE. The influence of pancreatic extracts without the aid of alkali upon the metabolism of the depancreatized animal. *J Metabolic Res.* 1922;2:19-27.
13. Gibbs CBF, Clough HD, Stone NC, Murlin JR. The influence of pancreatic extracts upon the carbohydrate metabolism

- of depancreatized dogs. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1922;20:67–8.
14. Sutter CC, Murlin JR. Three-month study of the influence of the antidiabetic substance on a case of severe diabetes. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1922;20:68–9.
  15. Kleiner IS, Seltzer SJ. Retention in the circulation of dextrose in normal and depancreatized animals, and the effect of an intravenous injection of an emulsion of pancreas upon this retention. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1915;1:338–41.
  16. Kleiner IS. The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes. *J Biol Chem.* 1919;40:153–70.
  17. Nicolae C. Paulescu. *Syndromes Pancréatiques: Diabetes, Physiologie Médicale (II)*. Editeur Cartea Rumaneasca. Bucarest. 1920:p.295–327.
  18. Paulescu NC. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique. *Comptes rendus des Seances de la Societe de Biologie et des ses Filiales.* 1921;85:555–9.
  19. Paulescu NC. Recherche sur le role du pancreas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol.* 1921;17:85–103.
  20. Paulescu NC. Quelques réactions chimiques et physiques, appliquées a l'extrait aqueux du pancreas, pour le débarrasser des substances protéiques en excés. *Arch Intern Physiol.* 1923;21:71–85.
  21. Paulescu NC. Divers procédés pour introduire l'extrait pancréatique dans l'organisme d'un animal diabétique. *Arch Intern Physiol.* 1923;21:215–38.
  22. Constatin Ionescu-Tirgoviste. *The re-discovery of insulina.* Bucarest: Editura Geneze; 1996. p. 83–4.
  23. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med.* 1922;7:251–71.
  24. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special referente to cases of pancreatic lithiasis. *Surg Gynecol Obstet.* 1920;XXXI:48.
  25. Heidenhain R. Beiträge zur Kenntnis des Pankreas. *Arch Ges Physiol.* 1875;10:557.
  26. Bayliss W, Starling EH. The proteolytic activities of the pancreatic juice. *J Physiol.* 1903-1904;30:61.
  27. 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.* 1922;55:40–1.
  28. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J.* 1922;2:141–6.
  29. Pratt JH. A reappraisal of researches leading to the discovery of insulin. *J Hist Med Allied Sci.* 1954;9:281–9.
  30. De Meyer J. Action de la sécrétion interne du pancreas sur different organes et en particulier sur la sécrétion rénale. *Arch Int Physiol.* 1909;7:96–9.
  31. Sharpey-Schafer EA. *The Endocrine Organs* London 1916.
  32. Banting FG, Campbell WR, Fletcher AA. Insulin in the treatment of Diabetes Mellitus. *I J Metabol Res.* 1922;II:547–604.
  33. Campbell WR. Ketosis acidosis and coma treated by insulin. *J Metab Res.* 1922;II:605–35.
  34. Fletcher AA, Campbell WR. The blood sugar following insulin administration and the symptom complex-hypoglycemia. *J Metabol Res.* 1922;2:637–49.
  35. Murlin J. Progress in the preparation of pancreatic extracts for the treatment of diabetes. *Endocrinology.* 1923;6:519–35.
  36. Funk C. *Historie et consequences pratiques de la decouverte des vitamins.* Paris: Vigot Frères Edit; 1924, 73.
  37. Sordelli A, Lewis JT. *Insuline Buenos Aires: Los institutos bacteriológicos del D N de H y de Histología de la F C M.* 1926:7.
  38. James TN, Paulesco S. *Afr Med J.* 1992;82:123–5.
  39. Trendelenburg P. *Die Hormona, ihre Physiologie und Pharmakologie.* Berlin: Julius Springer Verlag; 1934, 293.
  40. Murray I. The search for insulin. *Scott Med J.* 1969;14:286–95.
  41. Murray I. Paulesco and the isolation of insulin. *J Hist Med Allied Sci.* 1971;XXVI:150–7.
  42. Pavel I. The Priority of N.C. En: Paulescu in the Discovery of Insulin. Bucarest: Ed. Academiei; 1976.
  43. Pavel I. Correspondence lending support to the priority of N.C. En: Paulescu in the discovery of insulin. Bucarest: Editura Academiei; 1986.
  44. Pavel I. Le cinquantenaire de la découverte de l'insuline, La priorité de cette découverte. *Diabete.* 1970;18:172.
  45. Pavel I. Comments on the report of the Special Commission of Buenos Aires (IDF) on summary work leading up to the discovery of insulin. *News Bulletin.* 1971;17:74.
  46. Martin E. Problems with priority in the discovery of insulin. *Schweiz Med Wochenschr.* 1971;101:164–7.
  47. Report of the Special Committee set up to present a written summary of work leading up to the discovery of insulin-1971. *News Bulletin IDF 16; no.2: 29-40.*
  48. Murray I. Paulesco and the isolation of insulin. *J Hist Med Allied Sci.* 1971;26:150–7.
  49. Goldner MG. Insulin in retrospect (Discussion). *Isr J Med Sci.* 1972;8:492–3.
  50. Wade N. Nobel follies. *Science.* 1981;211:1404.
  51. Ionescu-Tirgoviste C. *The rediscovery of insulin.* Bucarest: Editura Geneze; 1996.
  52. Ionescu-Tirgoviste C, Guja C, Iocara S. *Documents regarding the Discovery of insulin and its clinical utilisation.* Bucarest: Romanian Academy Publishing House; 2005. p. 256.
  53. Bliss M. *Rewriting medical History: Charles Best and the Banting and Best Myth.* *J Hist Med Allied Sci.* 1993;48:53–74.
  54. News releases. SWC to French Elath Minister and Romanian Ambassador: Cancel Paris Hospital Tribute to antisemitic hate-monger [Consultado el 21 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.wiesenthal.com/site/apps/ninet/content2.aspx?c=bhKRi6PDInE&b=296323&ct=350194>
  55. Weill N. Paris manque d'honorer l'inventeur antisémite de l'insuline. *Le Monde.* 2003 Aug, 26th.
  56. Academy member Nicolae Cajal advocates the recognition of scientist Nicolae Paulescu's merits. *ISRO-PressNewsletter Excerpts. Newsletter #287, Sunday, 31th August, 2003* [Consultado el 21 de febrero de 2011]. Disponible en: [http://www.romanianjewish.org/en/index\\_isro\\_arhiva\\_15.html](http://www.romanianjewish.org/en/index_isro_arhiva_15.html).
  57. Slama G. Nicolae Paulescu: an international polemic. *Lancet.* 2003;362:1422.
  58. Alberti G, Lefèbvre P. Paulescu: science and political views. *Lancet.* 2003;362:2120.
  59. Laron Z, Nicolae C. Paulescu: scientist and politician. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:491–3.
  60. Paulescu CN. *Complot jidano-francmasonic impotriva neamului romanesc.* Cartea Medicala. 1924.
  61. Paulescu NC. *Spitalul, Coranul, Talmmudul, Cahalul.* Francmasoneria Bucaresti. 1926.
  62. Paulescu NC. *Jidanii, si alcolismul.* Bucaresti Tipografia Cultura. 1927.
  63. Paulescu NC. *Degenerarea Rasei Jidanesti.* Bucaresti. 1928.