



Alberto de Leiva Hidalgo<sup>(1,2,4)</sup>. Alejandra de Leiva Pérez<sup>(2,3)</sup>

<sup>(1)</sup>Universidad Autónoma de Barcelona.

<sup>(2)</sup>Fundación Diabetes, Endocrinología y Metabolismo (DIABEM), Barcelona.

<sup>(3)</sup>Institución Milá i Fontanals-Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

<sup>(4)</sup>Presidente Honorífico, SED.

# HÉROES Y HEROÍNAS DE LA HISTORIA DE LA DIABETES

## ELLIOT PROCTOR JOSLIN: PRIMERA ETAPA (1869-1922)



### 1- NOTA BIOGRÁFICA

Elliott Proctor Joslin (1869-1962) nació en Oxford, Massachusetts (EE.UU.) en el seno de una familia acomodada. Su padre, Allen, fue socio principal de la empresa Calzados Joslin; su madre, Sara Proctor, pertenecía a la familia fundadora de Procter and Gamble Company, una multinacional de bienes de consumo, con sede actual en Cincinnati, Ohio. Su familia era creyente y practicante de la Iglesia Evangélica, cuyas enseñanzas influyeron sensiblemente en el joven Elliot.

Elliott estudió medicina en el Yale College (New Haven) y amplió sus estudios de postgrado en la Universidad de Harvard (Boston), donde finalizó un Máster en Química Fisiológica que significó su introducción en el conocimiento de la diabetes y otras enfermedades metabólicas. Siendo estudiante, se le diagnosticó diabetes a su tía Helen, que falleció en coma diabético, lo que aún le motivó más para estudiar la enfermedad.

En 1895 viajó a Europa, realizando estancias en clínicas de Berlín, Friburgo y Viena. Tras su regreso, durante su internado en el Hospital General de Massachusetts, adoptó la decisión definitiva de especializarse en diabetes cuando tuvo que cuidar a la paciente Mary Higgins, de 26 años de edad. Mary fue el primer caso de su serie de casi 50.000 pacientes diabéticos a lo largo de 70 años de actividad profesional.

En 1898 inició su práctica médica privada en casa de sus padres, en 517 Bacon Street. A la edad de 32 años se casó con Elizabeth Elliott Denny (1867-1964). »

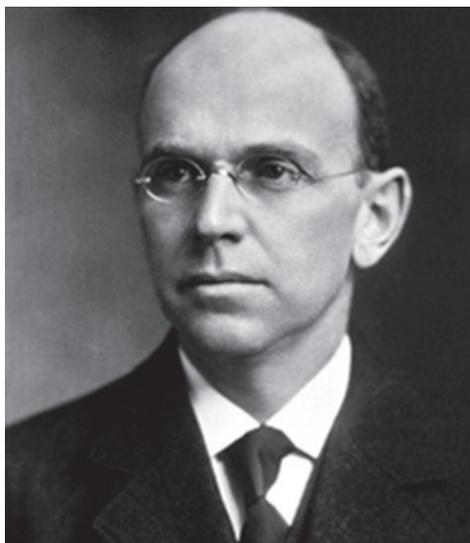


**Imagen 1A.** Fotografía de Elliott P. Joslin con su esposa Elizabeth y su hija Mary, en 1905 (Joslin Diabetes Foundation).

» En 1906 la familia se trasladó a 81 Bay State Road. Su casa, donde además tenía su despacho, y el edificio contiguo alojaron su práctica clínica y la de otros profesionales que se asociaron con él (**Imagen 1A y 1B**). Poco tiempo después, su madre fue diagnosticada de diabetes. Sara siguió el tratamiento dietético y otras recomendaciones adicionales dictadas por su hijo, lo que le permitió una supervivencia de 14 años tras el diagnóstico.



**Imagen 1B.** La familia residió en 81 Bay State Road, en el centro de Boston. La town house, que se muestra en la imagen, fue también la sede de la consulta de Medicina Interna del grupo de profesionales asociados con EP Joslin



**Imagen 2.-** Elliot P. Joslin fotografiado por Notman (US National Library of Medicine). En 1912 publicó con Frederick G. Benedict un estudio del metabolismo en la diabetes grave. (Dominio público)

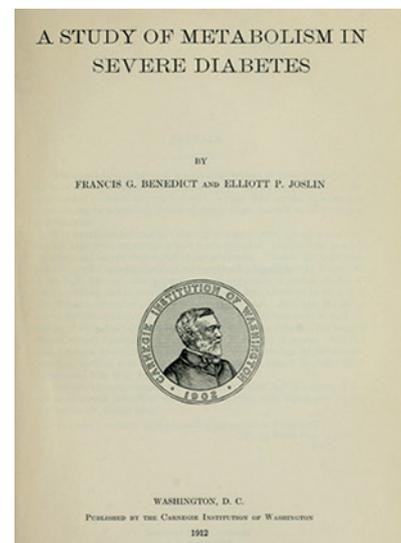
En 1908 inició múltiples estudios de investigación metabólica en el Carnegie Nutrition Laboratory, evaluando los efectos del ayuno y la alimentación en pacientes con diabetes de distinta gravedad (**Imagen 2**). Sus resultados contribuyeron a validar en humanos las observaciones de Frederick M. Allen sobre los efectos biológicos de las dietas restringidas en carbohidratos y calorías que había realizado en experimentación animal en el Rockefeller Institute (1).

En 1915 fue elegido Chairman de la Boylston Honor Society por estudiantes de la Facultad de Medicina de Harvard. (**Imagen 3**).

Joslin desempeñó el puesto de Clinical Professor of Medicine de la Universidad



**Imagen 3.-** Elliott P. Joslin aparece en la parte central de la primera fila con académicos y estudiantes de la Facultad de Medicina, Universidad de Harvard, miembros de la Boylston Honor Society (1915). (Joslin Diabetes Foundation)



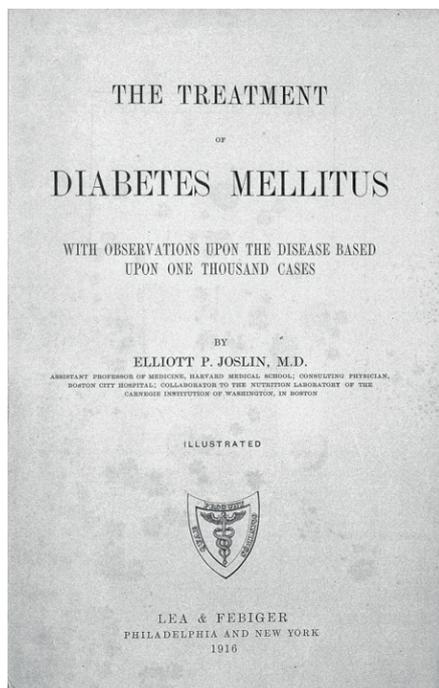
**Imagen 4.-** Postal del Hospital New England Deaconess en los años 1920. (Dominio público)

de Harvard entre 1922 y 1937 y posteriormente fue nombrado Emeritus Professor. Dada su ingente actividad clínica y académica, se le concedió la plaza de Physician-in-Chief of the New England Deaconess Hospital, institución en la que realizó la mayor parte de su actividad profesional (**Imagen 4**).

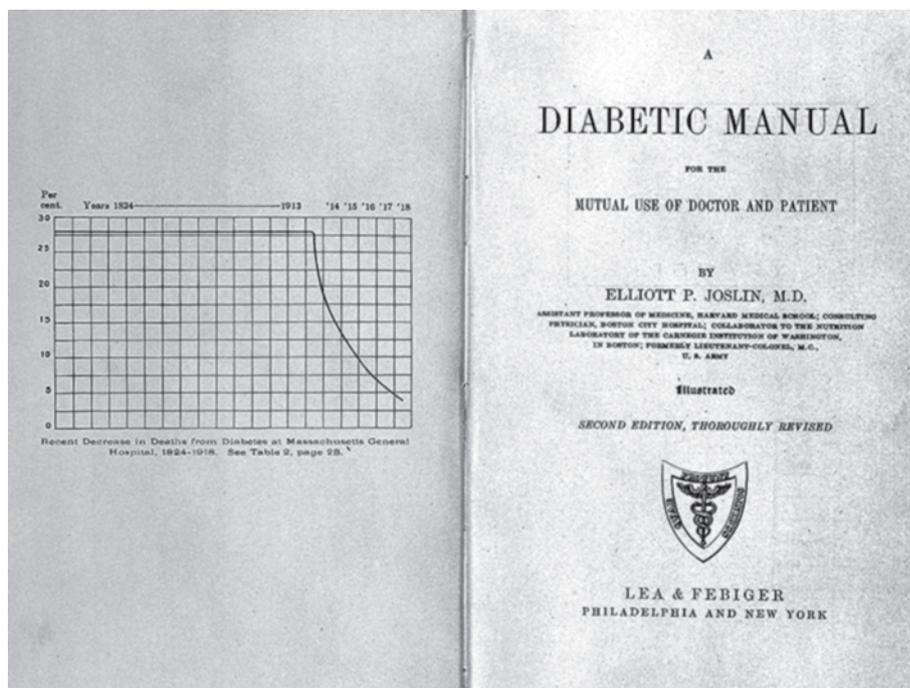
En 1956 se inauguró la Clínica Joslin de Diabetes, la primera clínica del mundo especializada en la asistencia a la diabetes mellitus. Elliot P. Joslin murió durante el sueño el 29 de enero de 1962, a los 93 años de edad (2).

## 2- EDUCACIÓN TERAPÉUTICA Y DIETOTERAPIA

A partir de 1908, Joslin comenzó a ingresar a los pacientes con diabetes en unas instalaciones adecuadas para sus objetivos en el subterráneo del Hospital New >>



**Imagen 5.** - Página frontal del texto de Elliot P. Joslin y colaboradores: "El tratamiento de la Diabetes Mellitus"



**Imagen 6.** - En 1919 Joslin publicó un "Manual de Diabetes para la ayuda mutua entre doctor y paciente", que continúa editando en la actualidad la Fundación Joslin con el nombre de "La Guía Joslin para la diabetes".

» England Deaconess, que llamaron "cotage units". Con la colaboración de la Escuela de Enfermería desarrolló un detallado programa modélico de instrucción, educación sanitaria y dietoterapia.

En 1916 editó la monografía *El tratamiento de la diabetes mellitus* ("The treatment of diabetes mellitus") que incluyó datos sobre los primeros mil casos tratados (**Imagen 5**). Sus resultados demostraron un descenso de la mortalidad del 20% tras la instauración de un programa de dieta y ejercicio físico. Registraba las informaciones clínicas de forma detallada, comenzando así el primer registro mundial de pacientes con diabetes. La Metropolitan Life Insurance Company utilizó los datos estadísticos de Joslin para el desarrollo de sus tablas actuariales.

En 1919 Joslin publicó un *Manual de Diabetes para la ayuda mutua entre doctor y paciente* ("Diabetic Manual for the mutual use of doctor and patient"), auténtico *bestseller*, que continúa editando en la actualidad la Fundación Joslin con el nombre de la "*Guía Joslin para la diabetes*" ("The Joslin Guide to diabetes"), con la intención de ayudar al paciente en su conocimiento y autonomía del propio

cuidado de la enfermedad (**Imagen 6**).

Tras observar la muerte por acidosis metabólica en un buen número de casos, Joslin renunció al uso de alcalinos en su tratamiento a partir de 1915; también advirtió sobre el indebido uso de opiáceos en casos recuperables de cetoacidosis diabética. En 1915 asistió a una mujer con diabetes en estado avanzado de gestación; su obstetra decidió acelerar el parto, por lo que le administró éter. Tanto la paciente como el bebé fallecieron y el marido se suicidó de un disparo. A partir de tal experiencia, Joslin decidió publicar cada caso de gestación y diabetes, e intentar dilucidar qué podía influenciar el éxito o el fracaso en su tratamiento (3).

El programa dietético de Joslin integraba todo el conocimiento heredado de Voit, Rubner, Lusk, DuBois, Benedict y Allen. La dieta de Joslin para un sujeto sano, sin diabetes (la "dieta normal") proporcionaba un 45-55% del aporte calórico como carbohidratos y menos de 100 gramos de proteínas. En la dieta de la persona con diabetes, el número de kilocalorías debía corresponder al valor mínimo que recibe un sujeto sin diabetes en sus mismas circunstancias; el aporte de carbohidratos

en la "dieta de diabetes" tenía, pues, que reducirse en aproximadamente el 25%, y el aporte calórico debía por tanto compensarse en caso de diabetes con aumento de la fracción grasa (4).

**La monitorización del tratamiento del paciente con diabetes se basaba, para Joslin, en las siguientes determinaciones analíticas:**

**A) La cuantificación de la glucosuria fraccionada o en 24 horas.** El método más utilizado era el test de Benedict, basado en la reducción del sulfato de cobre por la glucosa (que se oxida a ácido glucónico), decolorando el color azul del licor de Fehling en intensidad dependiente de la concentración del azúcar presente en la orina.

**B) La determinación de ácido acetoacético y acetona.** La presencia en la orina de ácido acetoacético se reconocía mediante la reacción con cloruro férrico, responsable de una coloración roja. La presencia de acetona se detectaba por su reacción con nitroprusiato sódico; la reacción resultaba positiva al aparecer un anillo de color púrpura en la interfase.

**C) La determinación de la glucemia.** Joslin utilizó durante cierto tiempo el »

» método de Lewis-Benedict, modificado por Myers y Bailey; posteriormente, consideró preferible el método de Folin-Wu, basados en la reducción de sales de cobre por la oxidación del grupo aldehído de la glucosa.

**D) La determinación del anhídrido carbónico del aire expirado.** Joslin eligió el procedimiento de Marriot, que medía la tensión alveolar de CO<sub>2</sub>. Valores reducidos por debajo de 38 mm Hg, pero superiores a 32, eran indicativos de acidosis metabólica leve; entre 28 y 32, la acidosis era moderada; inferiores a 28, indicativos de acidosis grave.

**En síntesis,** al inicio de siglo XX el diagnóstico clínico de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y debilidad general) se confirmaba con la determinación de glucosuria. Aunque los pacientes no eran diferenciados como los tipos DM1 y DM2 actuales, los médicos reconocían que en la infancia y edad juvenil la enfermedad era letal, falleciendo los pacientes por coma diabético y/o infecciones asociadas. Entre 1915 y 1922, el único tratamiento de cierta eficacia para los pacientes adultos y obesos era la dieta hipocalórica y pobre en carbohidratos, con el objetivo de minimizar la glucosuria en 24 horas.

### 3- ELIZABETH MUDGE FUE LA PRIMERA PACIENTE CON DIABETES TRATADA CON INSULINA POR EL DR. ELLIOT P. JOSLIN.

Walter R. Campbell, Coordinador de la Clínica de Diabetes del Hospital General de Toronto (TGH), obtuvo la autorización del padre de Leonard Thompson, de 14 años de edad, para que el adolescente recibiera tratamiento con extracto pan-

creático generado por James Bertrand Collip, coinvestigador del proyecto de tratamiento de la diabetes experimental y clínica que dirigía el Prof. John James Rickard Macleod, Director del Departamento de Fisiología de la Universidad de Toronto, proyecto que desde el punto de vista clínico compartía el Prof. Duncan A. Graham, Director del Departamento de Medicina. La revista *Canadian Medical Association Journal* publicó en su segundo número de 1922 los resultados satisfactorios de la administración del "extracto semipurificado de Collip" sobre la sintomatología clínica, glucosuria, cetonuria y glucemia de Thompson y de seis pacientes adicionales, todos ellos ingresados por diabetes metabólicamente grave en el TGH y finalmente dados de alta bajo tratamiento continuo con insulina. John JR Macleod presentó estos resultados en la reunión anual de la American Physicians Association celebrada en Washington D.C. el 3 de mayo de 1922, anunciando el descubrimiento de la insulina (5).

La Universidad de Toronto creó el Comité de Insulina con el objetivo de consensuar con la empresa farmacéutica Eli Lilly el plan estratégico de la fabricación de insulina a gran escala, su control de calidad, solicitud de patente conjunta, regulación de licencias y el precio del nuevo fármaco. El Comité y Eli Lilly también acordaron que un grupo selecto de médicos expertos en diabetes de determinadas instituciones de Estados Unidos llevaran a efectos ensayos clínicos sin fines comerciales. La lista incluyó a Frederick M. Allen, H. Rawle Geyelin, Elliot P. Joslin, Russell M. Wilder, John R. Williams, Rollin T. Woodyatt y William D. Sansum.

El 7 de agosto de 1922, Joslin recibió el primer aporte de insulina Lilly. Pese a su



**Imagen 7.**-La enfermera Miss Elizabeth Mudge fue la primera persona con diabetes que Joslin trató con insulina, Miss Mudge recibió la primera inyección de insulina en agosto de 1922. (Joslin Diabetes Foundation)

atemperado carácter, se encontraba tan excitado y nervioso que solicitó a su colaborador, el Dr. Howard Root, la administración de la primera dosis. La paciente receptora fue la enfermera Elizabeth Mudge, diagnosticada de diabetes en 1917. En el día de la primera inyección pesaba 32 kg; estaba tan incapacitada que durante los pasados 9 meses no podía subir los primeros tramos de una escalera (*Imagen 7*). A los 6 meses de iniciar las inyecciones de insulina, Elizabeth caminaba sin dificultad hasta seis kilómetros diarios y pudo sobrevivir durante más de 25 años con el tratamiento (6).

Antes de finalizar 1922, Joslin había tratado con insulina a 83 pacientes. **D**

## REFERENCIAS

- 1- Aylwin CG (2010). Personajes de la Endocrinología: Elliot Proctor Joslin (1869-1962). *Rev. Chil. Endocrinol.Diabetes*; 3 (4): 305-307.
- 2- Joslin Diabetes Center. A history of Elliot P. Joslin, M.D., Founder, Joslin Diabetes Center: <http://www.joslin.org/about/history.html>
- 3- Joslin EP (1943). The diabetic. *Can Med Ass J*; 48: 488-497.
- 4- Mazur A (2011). Why were starvation diets promoted for diabetes in the pre-insulin era? *J Nutr*; 10:23.
- 5- Banting FG, Best CH, Campbell WR, Collip JB, Fletcher AA, Macleod JJR, Noble EC (1922). The effect produced on diabetes by extracts of the pancreas. *Proc Trans Roy Soc Canada*; 16, sect V: 27-29.
- 6- de Leiva Hidalgo A y de Leiva Pérez A (2020). Experiences of First Insulin-Treated Patients (1922-1923). *Am J Ther*; 27: e13-e23.