

İnsülinin Keşfi

Merve Çaltır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Giriş

1923'te Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü, insülinin keşfi için Frederick Grant Banting (1891–1941) ve John James Rickard Macleod'a (1876–1935) verildi. BU ödül zamandan günümüze tartışma konusu oldu. Tartışmalı olan, keşfin önemi değil, ödül sahiplerinin kimliği idi. Özellikle Macleod'un ödül için katkısının yeterli olup olmadığıdır. Ancak daha önce, pankreasın bir anti-diyabetik madde veya hormon üretebileceği fikri açıklanmalıdır.

Pankreas ve Diyabet

1866 tarihli "Diyabet: Çeşitli Formlar ve Farklı Tedaviler" adlı kitabında İngiliz Doktor George Harley (1829–1896) farklı diyabet türleri olduğunu öne sürdü. Birinde hasta şişman ve kırmızı renkliydi. Harley bunu karaciğer tarafından aşırı şeker oluşumunun bir sonucu olarak gösterdi. Diğeri, en erken ve en belirgin semptomlardan biri olan zayıflama ile "kusurlu asimilasyon" dan kaynaklanıyordu. Bunlar, Fransız Doktor Etienne Lancereaux'nun (1829–1910) daha sonra "diabète gras ve diabète maigre" olarak tanımladığı ve Tip 2 ve 1 olarak adlandırdığımız astalığa karşılık geliyordu. Prognozları, Torontolu hekim Walter Campbell (1891–1981) tarafından kısaca özetlendi: Birinci Dünya Savaşı'ndan önce sadece iki tür şeker hastası vardı. Çabuk ölenler ve uzun sürede yavaş yavaş kötüleşenler. İlk grup için çok az seçenek vardı ya da yapılabilecek hiçbir şey yoktu. İkinci tipin de bazı rahatsızlıkları vardı. İki türün farklı nedenleri olabileceğine dair ilk ipucu, 1889'da Strazburg'da çalışan Oskar Minkowski'nin (1858–1931) köpekte pankreatektominin ciddi bir hastalığa neden olduğunu tesadüfen keşfettiği zaman geldi. Olası bir açıklama, pankreasın glikoz metabolizmasına müdahale eden bir toksini yok etmesiydi. Ancak Minkowski ve diğerleri bunun bir iç salgı üretilmesi gerektiğine inanıyorlardı.

1905'te Ernest Starling (1866–1927), tanımlama için Latince kökenli hormon kelimesini buldu. 1909'da Belçikalı bir fizyolog Jean de Meyer (1878–1934) varsayımsal anti-diyabetik hor-

mon insülini adını verdi. İç salgıların varlığına ve önemine dair güçlü bir kanıt, 1891'de insanlarda miksödem tedavisi için deri altından veya ağızdan verilen (koyun) tiroid özütünün dramatik etkileriydi. Muhtemelen, pankreas özleri diyabet üzerinde benzer bir etkiye sahipti. Minkowski'nin pankreatektomi deneyinden sonraki on yılda, diyabetin tedavisi için beslenme ve iğne tedavilerinin üzerinde duruldu. Çoğu doktor tarafından, hastanın daha iyi hissedip hissetmediği ve daha az glikozüri olup olmadığı dışında herhangi bir net sonuç olmadan tedaviler sürdürüldü. Hepsi başarısız oldu. Ancak 1900 ile 1921 arasında en az beş araştırmacı insülini keşfetmeye çok yaklaştı. Morina balığı ve mezgıt balığı gibi kemikli balıklarda adacık hücreler, ekzokrin pankreastan ayrıdır. 1903'te Aberdeen'de bir zoolog olan John Rennie (1865–1928) ve bir doktor olan Thomas Fraser (1872–1951), adacık hücrelerin özlerini hazırlamak için bundan yararlandı. Birkaç hastayı ağız yoluyla ve birini de hipodermik enjeksiyonlarla tedavi ettiler. Ancak ikinci hasta bir reaksiyon gösterince pes ettiler. 1922'de Lancet, kan şekerini ölçmek için basit bir yöntemle sahip olsalardı insülini keşfetmiş olabileceklerini ileri sürdü. Kullandıkları yöntem 50 ml kana ihtiyaç duyuyordu ve yaklaşık 3 saat sürüyordu.

1906'da, Berlinli bir doktor Georg Zuelzer (1870–1949), diyetle herhangi bir değişiklik olmaksızın sekiz hastada glikozüri ve ketonüriyi ortadan kaldıran bir pankreas özütü üretti. Amerika'da Acomatol olarak patenti alınan bu madde, Minkowski'nin Breslau'daki bölümünde (şimdi Polonya - Wrocław) üç köpek ve üç hasta üzerinde test edildi. Ancak glikozüriyi bastırıldığını doğrulasa da, yan etkiler, özellikle ateş çok şiddetliydi. Tedavi için asla güvenli olmayacağı sonucuna varıldı. 1928'de Minkowski, "Geriye dönüp baktığımda -bu özütlerin glikozüri üzerindeki şüphe götürmez eylemini göz önünde bulundurarak- yan etkilerin nedenlerini araştırmak için çaba sarf etmediğimizden ve işe yaramaz diyerek çalışmamızı terk ettiğimizden dolayı kendimi suçluyorum." dedi. İnsülini neredeyse keşfeden başka bir kişi Chicago Üniversitesi'nden Ernest Scott (1877–1966) idi. Özütü glikozüride önemli bir azalma oluşturdu.

(i) Şeker metabolizmasını kontrol eden pankreasta bir iç salgı vardır.

(ii) Uygun yöntemlerle bu salgı çıkarılabilir ve aktivitesini muhafaza edebilir.

(iii) Bu salgı, oksidasyonla veya pankreasın sindirim enzimlerinin etkisiyle kolayca yok edilir.

(iv) Salgı, güçlü alkolde çözünmez veya çok az çözünür. Ancak asitlenmiş suda kolayca çözünür.

(v) Daha önce çalışanların tatmin edici sonuçlar elde edememeleri, oksidasyonu veya sindirim enzimlerinin etkisini engellemelerinden kaynaklanıyordu.

Makalesi yayınlandığında, (pankreasın detoksifikasyon teorisine inanan profesörü A.J. Carson), bu etkilerin pankreasın iç salgılanmasından kaynaklandığını takip etmiyor yorumunu yaptı. Kansas'a taşındıktan sonra Scott, pankreasın iç salgılanmasına olan ilgisini sürdürdü ve 1912'de, daha sonra Cleveland, Ohio'da Fizyoloji Profesörü olan J.J.R. Macleod'u ziyaret etti, ancak Scott'a göre Macleod, ilgilenmiyordu.

1912'de New York'ta John Raymond Murlin (1874–1960) aktif bir özü bulmaya çalışma fikrini patronu Graham Lusk'a önerdi ve aldığı cevap "Oh, ama Minkowski bunu denedi ve başarısız oldu." oldu. Fakat Murlin, sekretinin destekleyici olabileceği umuduyla duodenal mukoza ve pankreasın birleştirilmesi fikrine devam etti. Özüt, diyabetik bir hastaya deri altından verildiğinde, şeker atılımını azalttı. Mart 1913'te, depancreatize bir köpekte glikozüriyi tamamen ortadan kaldıran yeni bir özüt yaptı. Ancak Lusk, bunun böbreklere çok fazla alkali oluşumu nedeniyle zarar verdiğine onu ikna etti. Murlin daha sonra glukagon'u keşfetti ve adını verdi. 1919'da, New York'taki Rockefeller Enstitüsü'nden Israel Kleiner (1885–1966), 16 depancreatize köpeğe pankreas özütünün intravenöz enjeksiyonunu uyguladı ve sonuçlarını yayın-

ladı. Çoğu durumda, enjeksiyondan 60 ila 90 dakika sonra kan şekerinde önemli bir azalma oldu. Kleiner, özütünün köpeklerdeki geçici etkisinin insanda kopyalanabileceğini ve acil durumlarda faydalı olabileceğini düşündü. Ayrıca, uygulamanın basit olduğunu ve herhangi bir toksik etkisi olmadığını da belirtti. Kleiner bunu insanlarda hiç denemedi ve Rockefeller Enstitüsü'ndeki sözleşmesi 1919'da Frederick Allen tarafından bu tür araştırmaların boşuna

olduğu gerekçesiyle feshedildi. Allen'in, onu takip etme cesaretine sahip olanlar ile, yarı doğru yetersiz beslenme tedavisinin mucidi olduğu için bir çıkar çatışması yaşadığı söyle-nebilir. 1920'de hala bir iç salgı olduğuna inananlar vardı. İnananlar da, pankreasta depolanmama- cağından veya türe özgü olabileceğinden korkarak, onu izole etme olasılığı konusunda bunalmışlardı. Pankreas özlerini besleyerek veya enjekte ederek şiddetli diyabeti tedavi etmeye çalışan klinisyenler ve fizyologlar için bu sonuç çok açıktı.

Banting ve Macleod

Fred Banting, Ontario'da bir çiftlikte doğdu ve tıbbi çalışmalarına 1912'de Toronto Üniversitesi'nde başladı. 1917'de Kanada Ordusu Sağlık Birlikleri ile birlikte Cambrai savaşında yaralandığı Avrupa'ya gönderildi ve Askeri Haç ile ödüllendirildi. Toronto Hasta Çocuklar Hastanesinde cerrah olmayı umuyordu, ancak bu prestijli pozisyonu kaçırdıktan sonra Londra, Ontario'da muayenehane açtı. Bu bir başarı değildi ve ekstra para kazanmak için Western Ontario Üniversitesi'nde gösterici olarak yarı zamanlı bir iş buldu. 1920 Ekiminin sonunda, öğrencilere az bildiği karbohidrat metabolizması hakkında ders vermek zorunda kaldı. Hazır-

lanırken, Minnesota Üniversitesi Patoloji Profesörü Moses Barron'un (1884–1975) "Langerhans Adacıklarının Diyabetle Pankreatik Lithiasis Vakalarına Özel Referansla İlişkisi" adlı bir makaleyi okudu. Barron, bir taşın pankreas kanalını tıkayarak asiner dokunun atrofisine yol açtığı ancak adacıkların bozulmadan kaldığı bir vaka bildirdi. Bu yeni bir şey değildi, çünkü en azından fizyologlar tarafından, deney hayvanlarında kanal bağlandığında olan şeyin bu olduğu iyi biliniyordu.

Banting, fikrinden Toronto'daki Fizyoloji Profesörü J.J.R. Macleod'a danışması gerektiğini öneren bir üniversite meslektaşına bahsetti. Macleod, 1889'da Aberdeen'de tıp eğitimi aldı ve ardından bir yılını Leipzig'de fizyolojik kimya okuyarak geçirdi. 1900'de Londra Hastanesi'nde fizyoloji alanında uygulamacı oldu ve 1903'te, daha henüz 27 yaşındayken, Western Reserve Üniversitesi, Cleveland, ABD'deki Kürsüye başvurmak üzere davet edildi. 1906'da, "Son Gelişmeler" adlı kitabına üç bölüm katkıda bulundu. Bir bölüm, üzerinde herhangi bir araştırma yapmadığı karbohidrat metabolizması üzerine 74 sayfadan oluşuyordu. Bunu kısa süre sonra 1907-1917 yılları arasında American Journal of Physiology'de yayınlanan 'Studies in experimental glycosuria I-XII' başlıklı bir dizi makale ile düzeltti. Onun başyapıtı, ilk olarak 1918'de Modern Tıpta Fizyoloji ve Biyokimya ders kitabıydı.





101 bölümün 8'i hariç hepsini yazdı.

1918'de Toronto'ya taşındı araştırmasında esas olarak asit baz dengesi ile ilgilendi. 1922'de Macleod, geçtiğimiz 18 yıl boyunca neredeyse tüm boş zamanlarımızı diyabet sorununun araştırılmasına adanmış ve bu alandaki diğer her işçi gibi onun da sürekli olarak şunu keşfettiğini söyledi: yokluğu diyabetin nedeni olabilecek bazı "iç salgılar" vardı. Bu doğru değildi. Araştırma öğrencileri Charles Best (1899–1978) ve Clark Noble (1900–1978) ile kaplumbağaların kan şekerini çalışmasına rağmen karbonhidrat araştırmasını yavaş yavaş azaltmıştı. Dahası, diğer birçok fizyolog gibi, pankreasın iç salgısını, var olsa bile bulma konusundaki genel karamsarlığı paylaştı. 1921'de şöyle yazmıştı:

Bununla birlikte, uygun şeker metabolizması için gerekli olan bazı hormonların uzaklaştırılması, hiçbir şekilde [pankreatektomi] sonuçlarının açıklanmasının tek yolu değildir, çünkü pankreasın şeker metabolizması üzerindeki etkisini, şeker metabolizması üzerindeki bazı değişiklik-

lere borçlu olduğumu varsayabiliriz. Bezde dolaşan kanın bileşimi - ürettiği herhangi bir enzime veya hormona değil, bezin bütünlüğüne bağlı olan bir değişikliktir.

Macleod ve Banting arasındaki buluşma 7 Kasım 1920'de gerçekleşti. Macleod bu buluşmaya karşı ilgisizdi ve daha sonra "Dr Banting'in sadece yüzeysel bir ders kitabı bilgisine sahip olduğunu keşfettim. Diyabette pankreas özlerinin etkileri üzerine yapılan çalışmalara ve bu tür bir problemin laboratuvarında araştırılabileceği yöntemlere karşı çok az pratik aşinalığına sahipti." dedi. Banting, Macleod'un onu ertelediğini yazdı. Birçok insanın yıllarca iyi donanımlı laboratuvarlarda çalıştığını ve pankreasın iç salgısı var olduğunun bile kanıtlanmadığını söyledi. Son olarak Macleod, olumsuz sonuçların büyük fizyolojik değere sahip olacağını söyledi. Banting'e göre, bunu üç kez tekrarladı. Yine de, Nisan 1921'de Macleod

ile tekrar temasa geçen Banting'e teklifin hala geçerli olduğu söylendi. Fizyoloji bölümünde kullanılmayan ve kirli bir oda verildi. Macleod'un öğrencileri Charles Best ve Clark Noble'a Banting'e yardım ederek para kazanma şansı verildi ve ilk ayı kimin yapması gerektiğine karar vermek için bozuk para attılar. Başlangıçta her birinin bir ay yapması gerektiği konusunda anlaşılmıştı, ancak Noble'ın sözlüyle, "(En İyiler) ayı dolduğunda, derenin ortasında atları değiştirmek için hiçbir neden olmadığı konusunda karşılıklı olarak anlaştık" dediler. Banting'in bir asistana ihtiyacı vardı çünkü kan şekerini nasıl ölçeceğini bilmiyordu ve Macleod, deneyin son noktası olarak bu konuda akıllıca ısrar etmişti. Nihai başarılarındaki en önemli faktörlerden biri, Macleod ile yaptığı araştırmada Best'in yakın zamanda piyasaya sürülen ve 0,2 ml kadar az kan gerektiren Lewis – Benedict yöntemi öğrenmesi, Paulesco'nun ise 25 ml'ye

ihtiyaç duyan Pflüger yöntemini kullanmasıydı. Tökezleten bir başka engel de, Banting'in hiçbir zaman sadece hayvan araştırmalarında kullanılan bir pankreatektomi ameliyatı yapmamış olmasıydı. 14 Mayıs'ta Macleod, Banting'e Hédon'un iki aşamalı pankreatektomisinin nasıl yapıldığını gösterdi ve ayın geri kalanında Banting ve Best birkaç ameliyat daha yaptı. Macleod Haziran ayının ortasında İskoçya'ya tatile gitti, ancak bir ay süren mektupla temasa geçilebiliyordu. Banting'in bu şekilde ne kadar tavsiye alabildiği daha sonra tartışıldı. Banting, tavsiyeye ihtiyacı olursa Farmakoloji Profesörü Velyien Henderson'a (1877–1945) gittiğini ve Macleod'dan hiç bir şey almadığını söyledi. Macleod Eylül ayı sonunda tatilden döndüğünde, Banting ve Best'in pankreas özlerinin köpeklerin kan şekerini düşürdüğüne dair bazı kanıtları vardı ve Banting, maaş ve iyileştirilmiş tesisler de dahil olmak üzere bir talep listesi sundu. İlk başta Macleod, Banting'in araştırmasının departmandaki diğerlerinden daha önemli olmadığını söylemeyi reddetti. Sonunda daha iyi tesisler üretti ve Banting'e farmakoloji bölümünde maaşlı bir iş verildi. 14 Kasım 1921'de bir dergi kulübünde Banting ve Best meslektaşlarına ve öğrencilere çalışmalarının bir ön sunumunu yaptı. Bu, daha fazla kızgınlığa neden oldu, çünkü Banting'e göre, Macleod girişinde hem Banting'in söyleyeceği her şeyi söylemişti, hem de 'biz' zamirini kullanmıştı. Bu toplantıdaki önemli bir öneri, özütün işe yaradığını göstermenin en iyi yolunun, düzenli uygulamanın diyabetik

köpeklerin ömrünü uzatması

olacaktı. Bu zordu çünkü köpek insülini elde etmek için kanal bağlama yöntemi yavaş, külfetli ve pahalıydı. Hassas operasyonlarda pek çok köpek ve asiner dokusu dejenere oluyordu ve prosedür dört ila yedi hafta beklemeyi içeriyordu. Banting'in çözümü, Best'in yerel mezahadan aldığı fetal buzağı pankreasını kullanmaktı. Gerekçe, buzağı pankreasının asiner dokusuna göre yüksek oranda adacık içermesiydi. 6 Aralık 1921'de Banting, özütlerini yapmak için salin yerine alkol kullanmaya karar verdiğinde önemli bir gelişme oldu (Macleod'un birkaç ay önce önerdiği bir fikir). İyi çalıştı ve taze yetişkin sığır pankreasının eşit derecede iyi olup olmadığını merak etmelerine neden oldu. Bunun bir sürpriz olması gerekirdi, çünkü kanal ligasyonu için orijinal mantık, iç salgının ekzokrin pankreastan proteolitik enzimler tarafından yok edileceğiydi. Aslında, Macleod ve diğerleri buna inansa da, Alman fizyolog Rudolf Heidenhain (1834–1897) 1875'te taze pankreasın proteolitik niteliklere sahip olmadığını göstermişti. Sağlam bez, sadece duodenal sıvı ile temas yoluyla tripsine dönüştürülen inaktif bir öncü olan tripsinojen içerir. Aynı zamanda Banting ve Best'e biyokimyacı Bert Collip de katıldı. Uçarı cerrah Banting'in aksine kendisini uygun bir bilim insanı olarak gören Macleod tarafından onlara kandırıldıklarını söylemek daha doğru olabilir. James Bertram Collip (1892–1965) aslen Toronto Üniversitesi'nde eğitim gördü ve 1920'de Alberta, Edmonton'da Biyokimya Doçenti oldu. 1921'de Macleod ile bir

Rockefeller seyahat bursunda çalışlıyordu. Aralık 1921'de Collip tam pankreastan özütler yapmaya başladı ve normal tavşanların kan şekerini düşürdüklerini buldu, bu da bir partinin gücünü test etmenin ucuz bir yolunu sağlama da önemliydi. Ayrıca özünü diyabetik bir köpek üzerinde kullandı ve karaciğer glikojenini geri kazandığını gösterdi. Banting, kendisinin ve Best'in sonuçlarını 30 Aralık 1921'de Amerikan Biyolojik Bilimler Derneği'nde sundu. Bu, kısmen aşırı gerginliğinden değil, aynı zamanda toplanan uzmanların kritik sorularını cevaplayamadığı için bir başarı oldu. Banting'e göre Macleod toplantının başkanıydı ve yardım etmek için yine müdahale etti, "biz"li cümleler kuruyordu. Daha sonra Banting, Macleod'un özütün enjeksiyonundan önce ve sonra hemoglobinin ölçülmesini önermek dışında bir değer fikrine katkıda bulunmadığını söyledi. (kan şekerindeki düşüşün seyreltmeye bağlı olmadığını kanıtlamak için).

İlk Klinik Test

İnsülinin (Charles Best tarafından yapılan bir pankreas özütü) bir insanda ilk kullanımı, 11 Ocak 1922'de Toronto General Hospital'daki bir ev doktorunun 15 cc 'kalin kahverengi pislik gibi' (klinik personelin zannettiği haliyle) enjekte etmesiydi. 1919'dan beri Macleod'un serumu olarak bilinen bu serum, Allen açlık rejiminde olan ve sadece 65 pound ağırlığındaki 14 yaşındaki Leonard Thompson'a uygulandı. Enjeksiyondan sonra kan şekeri 24.4'ten 18.3 mmol / L'ye (440-320 mg / dl) düştü, ancak hiçbir klinik fayda görülmedi ve enjeksiyon bölgesinde bir apse geliştirdi. Bu testin başarısız olduğu kabul edildi, ancak deney 23 Ocak'ta kendisine Collip tarafından yapılan 5 cc pankreas özütü ve sonraki 24 saat içinde 10 cc daha verildiğinde yeniden başlatıldı. Bu sefer sonuçlar muhteşemdi. Thompson'un kan şekeri 29 Ocak sabahı 29 mmol / L'den (520 mg/dl) ertesi sabah 6.7 mmol / l'ye (120 mg/dl) düştü. Önümüzdeki on gün boyunca, belirgin klinik iyileşme ve glikozüri ve ketonüri tamamen ortadan kaldırılarak Collip özütüyle devam edildi.



Daha sonra nispeten normal bir hayat yaşadı, aralıklarla çalıştı ve hatta beyzbol oynadı. 1935'te bronkopnömoniden öldü ve otopside aort ve koroner arterlerin ateromu belirgindi. Bu test, Toronto General Hospital'da tedavi hakkına sahip olmadığı için Banting'in dışlanmasına ve kızgınlığa neden oldu. Bu nedenle, Leonard Thompson'ı seçen Walter Campbell tarafından denetlendi çünkü "Bulabildiğimiz en ağır vakalarda iki nedenden dolayı denenmesi gerektiğini düşündük" denildi. Banting, Collip'e etkili özü nasıl yaptığının ayrıntılarını sordu ve Collip ona anlatmayı reddetti. Bu, Banting'in Collip'i yakasına yapıştığı bir yüzleşmeye yol açtı. Clark Noble, Banting'in Collip'i boğmaya çalıştığını gösteren ve "İnsülinin keşfi" başlıklı bir çizgi film çizdi. Barış sağlandıktan sonra, ilk klinik sonuçlar Mart 1922 Kanada Tıp Derneği Dergisi'nde yayınlandı ve yazarların 22 Şubat'a kadar yedi vakayı tedavi ettiklerini bildirdiler. Leonard Thompson ayrıntılı olarak anlatılan tek örnekti. Makale çarpıcı bir şekilde şu sonuca vardı:

(i) Kan şekeri, normal değerlere bile önemli ölçüde azaltılabilir.

(ii) Glikozüri kaldırılabilir.

(iii) Aseton gövdeleri idrardan kaybolacak şekilde yapılabilir.

(iv) Solunum bölümü, karbonhidrat kullanımının arttığına dair kanıtlar gösterir.

(v) Bu hastaların genel durumunda kesin bir iyileşme gözlenir ve buna ek olarak, hastaların kendileri, bu preparatların uygulanmasını takip eden bir süre boyunca öznel bir iyilik hissi ve artan bir güç hali bildirir.

Sahte şafakların 1889'dan bu yana, 30 yıllık geçmişi göz önüne alındığında, Toronto'dan gelen haberlerin özellikle Avrupa'da şüpheyle karşılanması şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte, Kuzey Amerika bilim camiasının ruhsatı, 3 Mayıs 1922'de Macleod'un klinik sonuçlarını sunduğu Amerikan Hekimler Birliği toplantısında verildi. Görünen o ki kimse onlardan şüphe duymamıştı ve Macleod ve iş arkadaşlarına, dernek tarihinde daha önce hiç olmamış bir daimi takdir oyu verilmişti. Toronto'da üretim, aşı ve antitoksin yapmak için 1914'te kurulan küçük bir sanayi tesisi olan Connaught Laboratories'e devredildi, ancak çabaları problemlerle sonuçlandı. Bu nedenle, Mayıs 1922'de glandüler özütlerin üretimi ve standardizasyonu konusunda deneyime sahip etik bir ilaç şirketi olan Indianapolis'teki Eli Lilly and Co.'nun aramasına karar verildi. Toronto Üniversitesi Dekanı, patentle ilgili sorunları yönetmek, insülin kalitesini finanse etmek ve izlemek için bir "insülin komitesi" kurdu. Mayıs sonunda, üniversite Lilly'ye bir yıl süreyle insülin üretme ve satma hakkı verdi. Lilly'nin pazarlığın bir parçası, seçili klinisyenlere (Lilly'nin araştırma direktörü daha sonra 'insülin aristokratları' olarak tanımlanacak) ücretsiz sağlamak, tüm partileri Toronto'da test ettirmek ve üniversiteye yapılacak herhangi bir iyileştirme için patenti atamaktı. İnsülin aristokratlara ilk olarak Ağustos 1922'de sağlandı ve deneyimleri Allen's Journal of Metabolic Research'ün özel bir sayısında yayınlandı. Kasım-Aralık 1922 tarihli olmasına rağmen 1923'e kadar yayın çıkmadı ve son katkı

9 Mayıs 1923'te yapıldı. Dergi 10 makale içeriyordu ve 438 sayfa uzunluğundaydı. Walter Campbell, 1962 anılarında, 1922'nin sonunda, koma, asidoz, kangren ve çeşitli enfeksiyonlu hastalar dahil olmak üzere 50 hastayı aylarca incelediklerini yazdı. "Bir daha asla karşılaşamayacağımız kadar korkunç ekstremitelelerdeki hastaların dramatik onarımından kendimizi fazla etkilediğimizden şüphemiz yok ve adacık hücreleri onarımı vizyonları bile görülmemiş gerçeklikteydi. Yeterli diyet ve insülin tedavisi gören genç bir diyabet hastasında kötü huylu ilerleyen tüberkülozun çarpıcı bir şekilde iyileştiği görüldü. Diğer enfeksiyonlar da beklentilerimizin çok ötesinde yanıt verdi." dedi. Asidoz artık büyük bir sorun değildi.

Yaşama bağlanan çocukların öncesi ve sonrası fotoğrafları, insülinin gücüne dair çarpıcı kanıtlar sunuyordu. Bunlardan en ünlüleri, Amerikan Tıp Derneği Dergisi'nde Haziran 1923'te yazdığı makalesinde Kansas Tıp Profesörü Ralph Major'ın hastası Billy Leroy'un kızıdır. Bu 3 yaşındaki erkek çocuk 2 yıldır şeker hastasıydı ve ağırlığı sadece 6,8 kg idi. Günlük 55 gr karbonhidrat ve 25 ünite insülin rejiminden 3 ay sonra kilosu iki katına çıktı ve idrarı şekersizdi. Faks veya e-postanın olmadığı bir dünyada bile keşif haberleri hızla yayıldı. Bunun bir nedeni, o günlerde tıp dergilerinin daha uluslararası görünümüydü. Amerikan, İngiliz, Fransız ve Alman dergilerinin tümü diğer ülkelerdeki tıbbi toplantıları ve diğer dergilerden makalelerin basılı özetlerini bildirdi. 1922'de Index Medicus'ta 'insülin' veya eşdeğer bir terime (pankreas özütü gibi) yalnızca 19 atıf vardı; Lancet ve British Medical Journal'da ve Amerikan Tıp Derneği Dergisi'nde. 1923'te Britanya'da 320, Journal of the American Medical Association'da 88, 3 ana Alman dergisinde 86 ve French Presse Medicale'de ise 41'iyi buldu. 1924'ün sadece ilk yarısında refe-



rinin yazılı değerlendirmeleri, Nobel Komitesinin

rans sayısı 317'ye ulaştı. 17 Ekim 1922'de Danimarkalı Nobel Ödülü sahibi August Krogh (1874–1949) ABD'de konferans veriyordu ve Macleod'la iletişime geçerek Danimarka'da da deneyler yaptırmasını istediğinde bulundu. Krogh'un karısı Marie'ye bir yıl önce diyabet teşhisi konmuştu, bu nedenle kişisel ve profesyonel bir ilgisi vardı. Arkadaşı Dr Hagedorn'un "insülinle çok iyi işler yapabileceğini" ve paranın elde edilmesinin kolay olacağını öne sürdü. Danimarka'da üretim Aralık 1922'de Hagedorn'un evinde başladı. Krogh, Nobel Ödülü'nde önemli bir rol oynadı.

Nobel Ödülü

Nobel Ödüllerinin bir keşiften sonraki iki yıl içinde verilmesi ve ilk kez aday gösterilen kişilere verilmesi alışılmadık bir durumdur. Banting ve Macleod ilk kez 1923'te aday gösterildi: George W. Crile (Cleveland), Francis G. Benedict (Boston) ve Krogh tarafından Banting; ve Macleod, George N. Stuart (Cleveland) ve Krogh. Krogh da Collip'i aday göstermeyi düşündü, ancak yeterince şey yapmadığını düşünüyordu. Charles Best hiçbir zaman aday gösterilmedi ve bu nedenle reddedildi çünkü yalnızca aday gösterilen adaylar değerlendirilebilir. Krogh'un Banting ve Macleod'u önermesinin nedenleri, Banting'in ('genç ve görünüşe göre çok yetenekli bir adam') fikrine sahip olması, ancak bunun Macleod'un yardımı olmadan ilerlemesinin mümkün olmamasıydı. Banting'in ve Macleod'un bilimsel katkıları

olarak kabul edildi ve Cushing'in hipofizle ilgilenmesini sağlayan ve sürdüren bir çalışma oldu. 1899 gibi erken bir tarihte Paulesco, "Diğerlerinin yanı sıra, Profesör Dastre ile birlikte, kapsamı pankreasın iç salgısının aktif ürününün izolasyonu ve incelenmesi olan bir çalışma üstlendim. Bu çalışma yakında yayınlanacak." dedi. Aslında hiçbir yayın sonuçlanmadı ve muhtemelen 1916'ya kadar pankreas araştırmasına geri dönmedi. Fransızca olarak yazılan ve 1920'de Bükreş'te yayınlanan Textbook of Medical Physiology'de, başlıklı 15 sayfalık bir bölüm daha dahil etti. Pankreas adı verilen sulu bir pankreas özütü tanımladığı 'Kişisel Araştırma', depankreatize köpeklerde 'diyabet semptomlarının kaybolmasına' neden oldu. 1920 sonbaharında ve kışında, Temmuz ve Ağustos 1921'de Fransız dergilerinde yayınlanan yeni bir dizi deney yaptı. Paulesco'nun destekçileri ile bu makalelerin güzel tasarlanmış ve uygulanmış bir dizi deney rapor ettiği ve Nisan 1922'de "Pancreine ve Üretim Süreci" için bir patent aldığı konusunda hemfikir olamazsınız. Başvurusu, "Pancreine'in insan diyabetinin tedavisinde kullanılması için, büyük miktarlarda hazırlanması gerekir - ki bu çok fazla sermaye gerektirir" cümlesini içeriyordu. Paulesco, Banting ve Macleod'un ödülünü duyduğunda, Archives Internationales de Physiologie'deki makalesine atıfta bulunarak Nobel Vakfı Başkanı'na yazdı ve şöyle dedi: "Bu ayrımın bazı kişilere verildiği gerçeğini protesto etme fırsatı arıyorum. Aslında, bu fizyolojik ve terapötik etkilerin keşfi bütünüyle bana ait." Deneylerinin sonuçlarını özetledikten sonra, "Böylece, diyabet tedavisi çoktan keşfedildi ve insandaki uygulamasından başka hiçbir şey kalmadı" diye devam etti. Ne yazık ki Paulesco için Nobel Ödülü atamalarına karşı bir itiraz yapılmadı ve mesele orada kapandı.

Keşfin Uzun Vadeli Etkisi

İnsülinin keşfiyle ilgili popülist açıklamalar, genellikle bir gecede diyabet tedavisinde devrim yarattığını ima eder.

Aslında bu, o zamanın tıbbi silah deposundakilerden o kadar radikal bir şekilde farklı bir tedaviydi ki, birçok doktor onu kullanmaktan korkuyordu. 1923'te, St Thomas'ta Tıp Profesörü olan Hugh Maclean, 'İnsülin kullanan her tıp adamı, güçlü ve tehlikeli, ancak kolayca kontrol edilebilen bir çare kullandığı gerçeğinden tamamen etkilenmelidir, kendi adına herhangi bir ihmal felaketle sonuçlanabilir' dedi. Ünlü Amerikalı diyabet uzmanı Elliott Joslin (1869-1962) ve meslektaşları, 1 Ocak 1923 ile 1 Nisan 1925 arasında insülinle tedavi edilen ilk 33 vakasını gözden geçirdiler. En önemli istatistik 31'inin hayatta kalması ve bu sonuçların 'derhal uygulanan tıbbi bakıma' atfedilmesiydi. Yatakta istirahat, özel hemşirelik katılımı, sıcaklık, bağırsakların lavmanla boşaltılması, vücuda sıvı verilmesi, mide lavajı (ve) kalp uyarıcıları tedaviye eşlik ediyordu. "Koma hastaları, en modern tıbbi uygulama yöntemlerini uygulayan, genellikle genç olan doktorların gündüz ve gece sıkı çalışmaları sonucunda iyileşiyorlar" diye yazıyordu. Başlangıçta insülin çok pahalıydı ve İngiliz doktorlar bunu son çare olarak kullandılar. Yeni teşhis edilen şeker hastaları hastaneye veya huzurevine kaldırıldı ve ciddi şekilde kısıtlanmış bir diyetle tabi tutuldu. Ancak yine de glikozüri varsa günde 40-50 g karbonhidratla insülin başlandı. Hastaların kendi tedavilerinde aktif katılımcılar olmaya ne kadar teşvik edildikleri muhtemelen doktorlarının görüşlerine bağlıydı ve birçoğu sadece aşırı katı bir rutin reçete etmekle kalmadı, aynı zamanda otoriterdi. Örneğin, 1986'da emekli bir müdür olan Jack Eastwood, 1925'te 13 yaşındayken şeker hastalığı geliştirdiğinde şunu hatırladı:

Bir Harley Street uzmanına götürüldüm ve üç hafta huzurevinde kaldım, bu sırada diyet ve insülin gereksinimlerim yerine getirildi. Kendilerine verilen detaylı talimatlar doğrultusunda ailem tarafından bakılmak üzere eve döndüm. Diyetim, özellikle karbonhidrat tarafında sıkı bir şekilde kontrol edildi: iki yıl boyunca tüm yiyeceklerim tartıldı ve fazlalığına hiçbir şekilde izin verilmedi.

1931'de Eastwood, Oxford'dan burs kazandı ve burada 'üniversiteden ayrıldığımında benim durumumda normal hale gelen daha akıllı bir tedavi yöntemi' uyguladı. Sıradan bir restoranda öğle yemeği yedi, neredeyse her öğleden sonra golf oynadı (1930'larda üniversite hayatı böyleydi!) Ve ardından salonda dört çeşitli normal bir akşam yemeği yedi, kendisine 65 gr karbonhidrat, 35 gr protein ve yağ vermek için gereken her şeyi yedi. Temel rejimi günde iki enjeksiyondur, ancak her yemekten önce kendini test etti ve genellikle öğle yemeğinden sonra ekstra insülin verdi. Sonunda, normal öğünler yemeye karar verdi ve deneyimlerimden bildiğim insülin miktarının yenmek üzere olan yiyeceklerle baş edebilmek için gerekli olacağını bildiğim her şeyden önce bir enjeksiyon yaptırmaya karar verdi. 1935'te son kez bir uzmanı ziyaret etti ve kendi diyabetini kontrol etme konusunda uzmandan daha fazlasını bildiği için tekrar gitmeye gerek olmadığı söylendi. Yetkililerin çoğu, tedavinin amacının fizyolojik normallik olması gerektiğine inanıyordu ve idrarlarının hiçbir zaman şeker içermemesi gerektiği hastalara söylendi. Bu kaçınılmaz olarak hipoglisemik ataklara yol açtı ve nefsi müdafaada birçok hasta "idrarında biraz şeker" ile koşmanın daha güvenli ve daha rahat olduğuna karar verdi. 1930'ların ortalarında bazı doktorlar, katı tedavinin özellikle gençleri psikolojik olarak çok bunalttığını gördüler ve serbest beslenmeyi ve şekerli idrarı sürdürme girişimlerini savundular. Bu, uzun etkili insülinlerin - 1936'da protamin insülinat ve 1937'de protamin çinko insülin (PZI) - piyasaya sürülmesiyle aynı zamana denk geldi ve birçok hastanın kalıcı olarak yüksek kan şekeri ile yaşadığı yirmi yıla yol açtı. 1935 ile 1950 yılları arasında, şeker hastalığı uzmanları, hayatları insülinle kurtarılmış olan genç diyabet hastalarının, insülinde önce sadece orta yaşlı ve yaşlı şeker hastalarında görülen körlük ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar geliştirdiğini görmekten rahatsız oldular. Kanadalı doktor Israel Rabinowitch'in (1890-1983) 1944'te belirttiği gibi, "Hastalığı çocuklukta edinen, görünüşe göre sağlam bir sağlık resmi

olan - mükemmel görünen ve hisseden ama kan damarları yıllardır sinsi dejenere olan ve sonunda 20'li veya 30'lu yaşların başında muhtemelen evlenip bir aile kurduktan sonra ilerleyen hipertansiyon, böbrek yetmezliği, retinite bağlı görme bozukluğu veya ani koroner tromboz atağı nedeniyle dejeneratif değişikliklerin etkisini hissetmeye başlayan şeker hastalarından daha rahatsız edici bir şey yoktur" dedi. Ruth Reuting, ilk olarak 1929'da belirlenen tek kriterleri 40 yaşın altında olmaları ve 5 yıldan daha uzun süredir diyabeti olması olan Elliott Joslin'in 50 hastasını takip etti. 1949'da üçte biri ortalama 24.9 yaşında ve ortalama 17.6 yıl diyabet çektikten sonra öldü. 19 ölümün 8'i kardiyovasküler-böbrek hastalığına, 4'ü pulmoner TBC'ye ve 4'ü diğer enfeksiyonlara bağlıydı. Hayatta kalanlar arasında, 'kayda değer sayıda hipertansiyon, azotemi ve proteinüri belirtilerinin belirgin olduğunu ve yaşayan 29 hastanın 27'sinde röntgen ışınlarında vasküler kalsifikasyon kanıtı olduğunu' bildirdi. Bu trajediler, komplikasyon olup olmadığı konusunda uzun süredir devam eden bir tartışmaya yol açtı. Bu zayıf glukoz kontrolünden kaynaklanıyordu veya hastalığın kaçınılmaz, muhtemelen kalıtsal bir sonuçtu. Amerikan Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışmasının (DCCT) sonuçları, normoglisemiye yakın komplikasyonların başlangıcını engellediğini veya geciktirdiğini açıkça gösterdiğinde, sorun 1993 yılına kadar çözülmedi.

İnsülinin keşfiyle ilgili popülist açıklamalar, genellikle bir gecede diyabet tedavisinde devrim yarattığını ima eder.