

Insuliinin tarina – nykyaikaisen lääketieteen syntyvaiheeseen sijoittuva draama kiehtoo ja muistuttaa työyhteisön ja hyvän johtamisen merkityksestä

Teksti: Mikko Lehtovirta, LT, tutkijatohtori, Suomen molekyyli­lääketieteen instituutti, Helsingin yliopisto; Genomiikan, diabeteksen ja endokrinologian osasto, Lundin yliopisto, Ruotsi

Artikkeli julkaistaan lyhennettynä ja kahdessa osassa Diabetes ja lääkäri -lehden syyskuun ja joulukuun numeroissa 3/2021 ja 4/2021.

Kun juhlistamme insuliinin satavuotista historiaa, kohotamme maljan nykyaikaisen, laajan ja moni-ilmeisen tieteen synnylle. Insuliinin tarina kertoo lääketieteen merkittävästä paradigman muutoksesta ja on samalla eräs tiedeyhteisön huikimmista draamoista. Vaikka löytöön osallistuneiden tutkijoiden ja lääkäreiden joukko kasvoi jo alkuvuonna 1922 nopeasti, keskeisimpinä henkilöinä mainitaan, hyvästä syystä, nelikko **Frederick Banting, Charles Best, James Collip ja John Macleod**.

Näytelmän päähenkilöt

Frederick Grant Banting (1891–1941)

Frederick Banting syntyi viisilapsisen perheen nuorimpana 14. marraskuuta 1891 Alliston-nimisessä kylässä noin kuusikymmentä kilometriä Torontosta pohjoiseen. Hänen isänsä, maanviljelijä **William Thompson Banting** oli irlantilaisten siirtolaisten lapsi. Bantingin kanadalaisesta äidistä **Margaret Grantista** mainitaan, että hän oli ensimmäinen Allistonin kylässä syntynyt valkoihoinen lapsi.

Kerrotaan, että Fred Bantingin lapsuuden kokemuksista kaksi vaikutti hänen myöhempään suuntautumiseensa. Hän seurasi ihailleen, miten tapaturmapaikalle saapunut lääkäri rauhoitti tilanteen maatilalla kahden remonttimiehen romahdettua korjattavan katon läpi. Myöhemmin hän todisti, kuinka tuore diabetes aiheutti hänen 14-vuotiaan ystävänsä nopean kuoleman. Myös maalaiselämä vaikutti Bantingin ajatteluun. Hän kertoi ihmetelleensä, kuinka vasikka kehittyy ja kasvaa kohdussa vaikkei syö: se siis saa kaiken tarvitsemansa istukan kautta eikä tarvitse ruoansulatusentsyymejä. Banting ei kuitenkaan aikonut luonnontieteilijäksi vaan papiksi, kunnes hylkäsi suunnitelman ja aloitti Toronton yliopiston *Victoria Collegessa* taideopinnot 1910. Opinnot tyssäsivät ensimmäiseen vuoteen, koska vieraiden kielten opiskelu tuotti vaikeuksia.

Itselleen tyypillisellä tavalla Banting vaihtoi taas suuntaa ja aloitti lääketieteen opinnot syksyllä 1912. Kesken opintoja syttyi maailmansota, lääkäreiden koulutusta nopeutettiin, ja Banting valmistui jo vuoden 1916 lopussa. Hän siirtyi Eurooppaan ja palveli vuoteen 1918, jolloin haavoittui lievästi kranaatin sirpaleesta oikeaan käteeseen Cambraissa Ranskassa. Torontoon palattuaan Banting erikoistui ortopediaan. Ura yliopistosairaalassa ei edennyt, ja Banting muutti Lontoo-nimiseen Ontarion kaupunkiin, aloitti yksityisvastaanoton ja sai tuntitöitä paikallisessa Länsi-Ontarion yliopistossa. Lääketieteen avustavina opettajina, demonstraattoreina, käytettiin valmiita lääkäreitä ja kokeneempia opiskelijoita. Nämä luennoivat, esittelivät potilastapauksia ja suorittivat mallitoimenpiteitä. Näissä merkeissä Banting sai lokakuussa 1920 luennon aiheeksi haiman ja totesi, ettei tiedä aiheesta mitään. Hän ryhtyi lukemaan aiheeseen liittyvää lähdekirjallisuutta.

John James Richard Macleod (1876–1935)

John Macleod oli kotoisin Skotlannista, Clunien kylästä läheltä Dundeen kaupunkia. Hän syntyi perheen esikoisena 6. syyskuuta 1876. Macleodin isä oli pastori, ja perhe muutti hänen työnsä vuoksi pohjoiseen, Aberdeeniin, jossa lapset kävivät koulunsa. Macleod oli ikäluokkansa paras oppilas ja sai lukuisia palkintoja ja stipendejä. Hän valmistui lääketieteen opinnoista Aberdeenin yliopistosta 1898, matkusti *Anderson Travel Fellowshipin* turvin 1898 Leipzigin Fysiologian instituuttiin ja julkaisi ensimmäisen artikkelinsa

fosforin merkityksestä lihaskudokselle 1899. Vuonna 1900 hän sai fysiologian osastolta viran *London Hospital Medical Schoolissa*. Macleodin kiinnostus hiilihydraattien aineenvaihdunnan tutkimukseen alkoi noihin aikoihin, ja maineen kasvaessa hänet pyydettiin 1903 fysiologian osaston johtajaksi *Western Reserve* -yliopistoon Clevelandiin Yhdysvaltoihin. Seuraavan kymmenen vuoden aikana hän julkaisi nelisenkymmentä diabeteksen ja sokeriaineenvaihdunnan tutkimusta, jotka tiivistä 1913 ilmestyneessä kirjassaan *Diabetes: Its Pathological Physiology*. Kanadalainen historiantutkija **Michael Bliss** kirjoittaa, että vuoteen 1914 mennessä Macleod oli todennut diabeteksen synnyn tarkemman selvittämisen mahdolliseksi tarjolla olleilla teknologioilla. Samaan aikaan syttynyt maailmansota turhautti Macleodia, sillä Yhdysvallat jättäytyi aluksi sodan ulkopuolelle. Kun Kanadasta tarjottiin Toronton yliopiston fysiologian laitoksen johtajan paikkaa vuonna 1918, Macleod palasi brittiläiselle maaperälle.

Charles Herbert Best (1899–1978)

Charles Best syntyi 27. helmikuuta 1899 Mainessa, Yhdysvaltain koillisnurkan Länsi-Pembroken kaupungissa, linnuntietä kaksitoista kilometriä Kanadan rajasta. Hänen isänsä **Herbert Best** oli yleislääkäri ja teki maaseudulla kotikäyntejä omalla hevosella. Charles kävi alakoulun Pembrokessa, mutta siirtyi 16-vuotiaana rajan yli Torontoon collegeen ja edelleen yliopistoon. Opintojen suuntautumiseen vaikutti isän ammatin ohella tämän sisaren **Annie Best Jenkinsin** kuolema diabetekseen keväällä 1917 Bostonissa. Annie oli tohtori **Elliot P. Joslinin** hoidossa ja maailman ensimmäisen diabetesrekisterin potilas numero 875. Best kertoi myöhemmin tädin menehtymisen sekä järkyttäneen että sinetöineen hänen päätöksensä opiskella lääkäriksi.

Best meni panssaripataljoonan mukana Britanniaan 1918, muttei ehtinyt rintamalle, sillä sota loppui, ja hän palasi opiskelemaan. Neljännen vuosikurssin aikana 1920–1921 fysiologian professori John Macleod luennoi kehon sokerinkäytöstä viikoittain, ja Best teki paljon muistiinpanoja. Charles Best ja hänen ystävänsä **Clark Noble** olivat kiinnittäneet Macleodin huomion jo edellisen vuosikurssin aikana. Macleod kääntyi heidän puoleensa huhtikuussa 1921 annettuaan Frederick Bantingille tutkimusluvan.

James Bertram Collip (1892–1965)

James Collip syntyi 20. lokakuuta 1892 Bellevillessä, Ontarijärven pohjoisrannalla sataseitsemänkymmentä kilometriä Torontosta. Hänen isoisänsä oli tullut Englannista ja perustanut kauppapuutarhan, isä piti kukkakauppaa, äiti ja sisko olivat opettajia. Bert kävi koulua collegeen asti kotikylässä ja säästi yliopistoa varten kiertämällä hevosella myymässä isoisän kauppapuutarhan tuotteita. Hän muutti collegeen Torontoon, valmistui *Trinity Collegesta* 1913 ja väitteli 1916 Kanadan ensimmäisen biokemian professorin **A.B. Macallumin** alaisuudessa. Jo ennen väitöstä Collip otti vastaan biokemian yliopistonlehtorin viran Albertan yliopistossa ja eteni parissa vuodessa professoriksi ja osaston johtajaksi. Tämä johtui osin siitä, että Collipin esimies, Albertan fysiologian ja biokemian professori **Heber H. Moshier**, oli 1916 lähtenyt Eurooppaan ja kaatunut sodassa. Nuorelle Collipille jäi neljäksi vuodeksi vastuu Moshierin töistä. Kun uusi johtaja saatiin 1920, Collip päätti pitää välivuoden ja vieraili Rockefellerin matka-apurahan turvin yli vuoden aikana kolmessa yliopistossa. Ensimmäiset kuusi kuukautta vain 28-vuotiaan Collipin oli tarkoitus olla Toronton yliopiston fysiologian professori John Macleodin vieraana.

Epäpätevä opettaja perehtyy haiman toimintaan

Fred Banting kävi haima-aiheista opetusta varten läpi useita alkuperäisjulkaisuja. Tekijöiksi mainitaan usein muun muassa **Claude Bernard** (1813–1878), **Josef von Mering** (1845–1908), **Oskar Minkowski** (1858–1931), **Leonid Ssobolew** (1844–1919) sekä **Georg Ludwig Zuelzer** (1870–1949). Eniten häneen vaikutti Minnesotan yliopiston lääketieteen professori **Moses Barronin** samana vuonna 1920 julkaisema tapausselostus neljästä potilaasta. Potilaiden ongelmana oli haimatiehysten kiven aiheuttama tukos: haimaneste ei päässyt ohutsuoleen, jolloin haiman ruoansulatusentsyymejä tuottava osa surkastui ja arpeutui. Barron havaitsi, että potilaiden Langerhansin saarekkeet sen sijaan vaikuttivat normaaleilta. Artikkelin kirjallisuuskatsaus oli perusteellinen erityisesti eläinkoemallien osalta. Yhteenvedossa Barron totesi, että saarekkeet erittävät joko verenkiertoon tai imunesteeseen hormonia, joka kykenee

säätelmään hiilihydraattiaineenvaihduntaa.

Banting kertoi vuonna 1940, että artikkelin lukiessaan hänen elämänsä oli kriisissä: rahat tiukalla, luennot painoivat päälle, suhde kihlattuun oli solmussa ja uranäkymät vaikuttivat sumuisilta. Näissä tunnelmissa pyörittäen lokakuun 30:n ja 31:sen päivän välisen alkuyön 1920 saamatta unta, mieltien tulevaa ja Barronin artikkelia, Banting noin kello kaksi yöllä sai ajatuksen, että haimakivitauteja vastaavan tilanteen voisi aiheuttaa kokeellisesti. Haiman ruoansulatusnesteitä tuottavan osan näivettyessä jäljelle jäisi umpieritysosa. Hän kirjasi muistikirjaansa:

Diabetes

*Ligate pancreatic ducts of dog. Keep dogs alive till acini degenerate leaving islets
Try to isolate the internal secretion of these to relieve glycosurea.*

Banting piti luentonsa 31. lokakuuta 1920. Vakuuttuneena siitä, että diabeteksen synty ja hoito selviäisivät kokeellisen haimakirurgian avulla, hän kertoi ajatuksensa esimiehelleen. Länsi-Ontarion yliopiston fysiologian professori **Frederick Miller** oli antanut Bantingille tuntityön fysiologian luennoitsijana, vaikka itse asiassa piti tätä epäpätevänä. Banting oli luvannut opiskella jatkuvasti, niin että pysyisi pari viikkoa opiskelijoiden edellä. Miller ei ollut aivan vakuuttunut Bantingin tutkimusideasta, mutta rohkaisi tätä kysymään *alma materistaan*. Toronton yliopisto oli nimittäin hiljan palkannut diabetestutkimuksen auktoriteetin, professori Macleodin, johtamaan fysiologian laitosta. Laitokselle oli lisäksi myönnetty miljoonan dollarin apuraha.

Tilaisuus tuli nopeasti. Banting vieraili Toronton lastensairaalassa, *Hospital for sick children*- eli ”Sick Kids” - sairaalassa, toimivan mentorinsa **Clarence L. Starrin** tyttären häissä 5.–6. marraskuuta ja sai audienssin Macleodille jo 7. marraskuuta. Tapaaminen kesti noin tunnin ja jätti tilanteen avoimeksi. Banting on kertonut menneensä tapaamiseen intoa täynnä ja olleensa tyrmistynyt pienikokoisen, kalpean ja tweediin pukeutuneen skotin jäykästä ja nuivan kriittisestä suhtautumisesta. Macleod suhtautui Bantingin ehdotukseen varauksella ja ärsyyntyi tapaamisen aikana: Banting ei selvästikään tiennyt aiemmista tutkimuksista mitään, ei ollut kuullut tutkimussuunnitelman teosta, hoki ihmishenkien pelastamista eikä edes suostunut istumaan, vaan mennä kaahotti huoneessa edestakaisin. Kaksi seikkaa puhui Bantingin puolesta: hän ensinnäkin ilmaisi halunsa aloittaa vaikka heti. Toiseksi, mikäli Macleod valvoisi, että koejärjestelyt oli tehty oikein, ja Banting osoittaisi, ettei haimatiehyeiden sitominen (*ligeraus*) tuota toivottua tulosta, asia olisi tieteellisesti loppuun käsitelty.

Macleod edusti Claude Bernardin seitsemänkymmentä vuotta aiemmin aloittamaa linjaa, jonka mukaan maksa on sokeriaineenvaihdunnan keskus. Macleod sanoi Bantingille ääneen, että negatiivisen tutkimustuloksen osoittaminen saattaisi ehkä kannattaa. Banting ei suoraan hylännyt tympeää tarjousta, mutta kihisi raivosta poistuessaan.

Kolikko ratkaisee avustajan pestin

Banting ja lukion opettajaksi opiskellut **Edith Roach** olivat kihlautuneet 1916. Sodasta oli kuitenkin palannut paitsi sotilasristillä palkittu haavoittunut sankari myös traumatisoitunut mies: masentunut, levoton, tupakoiva, juopotteleva ja paha suustaan. Siinä missä Roach oli pidetty, menestyi työssään Lontoossa ja suhtautui tulevaisuuteen valoisasti, Banting oli alemmuudentuntoinen, alavireinen ja turhautunut. Pariskunnan välit jäähtyivät vuoden 1920 aikana, ja alkuvuodesta 1921 Roach palautti sormuksen. Banting pysyi Lontoossa kevään 1921, mutta suunnitteli koko ajan lähtöä. Hän ehti selvittää, pääsisikö Intiaan sotilastehtäviin, kirjoitti Macleodille 8. maaliskuuta 1921 ja teki samoihin aikoihin aloitteen päästä lääkäriksi Luoteis-Kanadan arktiselle alueelle öljynetsintään lähtevälle alukselle. Ellei öljynetsintämatkaa olisi päätetty toteuttaa ilman lääkäriä, emme ehkä juhliisi tänä vuonna insuliinin sataa vuotta.

Macleod vastasi Bantingille 11. maaliskuuta pitävänsä suunnitelmaa toteuttamisen arvoisena ja toivotti

tämän tervetulleeksi 15. toukokuuta alkaen. Banting sulki yksityisvastaanottonsa huhtikuun lopussa ja muutti 14. toukokuuta 1921 Torontoon. Macleod oli tarjonnut suosikkioppilailleen Charles Bestille ja **Clark Noblelle** kesätöitä Bantingin avustajana. Varaa oli vain yhdelle kerrallaan, joten kesä jaettiin kahteen jaksoon. Tarinan mukaan nuoret heittivät lanttia, ja Best sai ensimmäinen vuoron. On sittemmin väitelty, oliko kolikonheitto totta vai paikallisen toimittajan keksintö. Valinnalla oli joka tapauksessa suuri vaikutus nuorten lääkäreiden myöhempiin vaiheisiin.

Neljannen vuosikurssin loppupäivä oli 16. toukokuuta 1921, ja Best aloitti työt Bantingin kanssa seuraavana päivänä. Banting vastasi kokeellisesta kirurgiasta ja Best glukoosin mittaamisesta. Koska työtila oli pieni siivoton varastohuone, projekti alkoi siivouksella.

Verensokerin (glukoosin) mittaaminen, kuten koko kvantitatiivinen kliininen kemia, oli uutta ja edistyksellistä. Ensimmäisen, kuparin pelkistymisreaktioon perustuvan version virtsan glukoosin määrittystä varten oli kehittänyt **Stanley R. Benedict** Yalen yliopistosta vuonna 1908. Menetelmiä paranneltiin jatkuvasti, ja Benedict esitteli vuonna 1913 merkittävän uudistuksen yhdessä *General Memorial Hospitalissa* New Yorkissa työskennelleen **Robert C. Lewisin** kanssa. Nyt käytettiin pikiriinihapon pelkistymiseen perustuvaa kolorimetristä menetelmää. Kuumennetun näyte-reagenssiliuoksen punaisuus kertoi glukoosipitoisuuden. Lewis-Benedictin menetelmällä glukoosi voitiin mitata verestä, ja näytettä tarvittiin vain 0,5–2 millilitraa. Vuonna 1921 menetelmästä oli käytössä niin kutsuttu Myers-Baileyn-modifikaatio, jossa näytteen laimennussuhdetta oli paranneltu. Pitoisuudet ilmoitettiin prosentteina. Banting ja Best ilmoittivat esimerkiksi tutkimiansa kolmenkymmenen koiran keskimääräisen verensokerin olleen 0,09 prosenttia ja normaalialueen vaihdelleen suurin piirtein 0,08:n ja 0,15 prosentin välillä.

Virtsan glukoosipitoisuus oli ratkaiseva tekijä diabeteksen diagnosoimisessa. Oireiden ja kohonneen verensokerin ohella oli potilaalla, tutkittavalla koirallakin, oltava glukosuria. Banting ja Best käyttivät määrittelyissä paitsi Benedictin menetelmää myös virtsan glukoosin ja typen suhdetta, joka lyhennettiin D:N (*dextrose to nitrogen -ratio*) tai G:N. Sen uskottiin olevan merkittävin yksittäinen diabeteksen indikaattori. Tämä johtui Yhdysvaltain ravitsemustieteen isänä pidetyn **Graham Luskin** (1886–1932) vuonna 1904 esittämästä perustelusta. Hän oli osoittanut, että jos puhtaalla liha-rasvaruokavaliolla virtsaan tulevan glukoosin ja typen suhde oli 3,65 : 1, oli potilaalla ”täydellinen diabetes”, *complete diabetes*, koska elimistö teki tällöin kaiken glukoosin proteiinista. Suhdelukuun suhtauduttiin vakavasti, ja esimerkiksi Banting ja Best seurasivat koiriansa virtsan D:N-suhdetta tarkkaan.

Macleod opastaa tutkijat alkuun

Vaikka Macleod ei ollut erityisen avokätinen resurssoinnin osalta, hän suhtautui itse tutkimuksen suunnitteluun ja tekemiseen vakavasti ja oli valmis demonstroimaan, kuinka haiman poisto (pankreatektomia) suoritetaan. Bantingilla ei ollut mitään kokemusta kokeellisen tutkimuksen suunnittelemisesta, työn organisoimisesta, tieteellisten muistiinpanojen tekemisestä eikä haimakirurgiastakaan. Macleodin läsnäolo ensimmäisen kuukauden ajan oli ratkaisevan tärkeää.

Haiman poistoja tehtiin ainoastaan koe-eläimille. Eläin nukutettiin, vatsaontelo avattiin, haima paikallistettiin, irrotettiin suolilieveestä ja sidottiin kaikki haimaan liittyvät verisuonet välttämättä osumasta muihin verisuoniin. Lopuksi haima irrotettiin ja vedettiin ulos ja vatsaontelo suljettiin. Niin sanotussa Hédonin kaksivaiheisessa tekniikassa verisuonitettua haimakudosta jätettiin pieni osa, joka kiinnitettiin ihon lähelle. Ajatus oli, että kyseisen palasen, haimapedikkelin, ansiosta verensokeri pysyi normaalina siihen asti kuin oli tarvis. Kun oli aika aiheuttaa diabetes, eläin nukutettiin lyhyeksi aikaa ja pedikkeli poistettiin.

Emmanuel Hédon (1863–1933) oli Montpellierin yliopiston lääketieteen professori ja eräs endokrinologian esi-isistä. Hän tiesi von Meringin ja Minkowskin havainneen Strasbourgin yliopistossa 1899, että haiman poistaminen aiheutti koiralle diabeteksen. Hédon toisti kokeen Montpellierissä 1892 ja osoitti, että pienen

haimanpätjän jättäminen koskemattomaksi estää diabeteksen. Käytännössä hän tällöin osoitti, että haimalla on kyky sisäiseen eritykseen (umpieritys, *internal secretion*), joka estää diabeteksen.

Haimauutteen ohje oli Macleodin mukaan seuraava: haima viipaloitiin ja palaset laitettiin jäädytetyssä suolavedessä olevaan mortteliin, jossa oli jäähtynyttä Ringerin liuosta, kalsiumpitoista pH-puskuroitua keittosuolaliuosta. Kun haimaviipaleet alkoivat osittain jäätyä, ne jauhettiin jäädytetyllä survimella hienoksi. Suodos puristettiin suodatinpaperin ja kankaan läpi ja saatu vaaleanpunainen liuos pidettiin kylmänä käyttöön asti, jolloin se lämmitettiin kehonlämpöiseksi.

Tiistaina 17. toukokuuta 1921 Macleod demonstroi Hédonin menetelmän ensimmäisellä koiralla, jonka numero oli 385. Leikkaus kesti kahdeksankymmentä minuuttia ja meni kuten piti. Tämän jälkeen Banting ja Best työskentelivät itsenäisesti. Alku oli vaatimatonta, eivätkä koirat pysyneet hengissä muutamaa päivää kauempaa infektiosta, verenvuodoista ja anestesia-aineen annostelusta johtuen. Kun viides koira selvisi viikonlopun yli, tutkijapari alkoi kokeilla haimatiehneiden ligeerauksia. Tämä oli monessa mielessä vaativampaa. Tiehyehaarat oli paikallistettava yksi kerrallaan ja sidottava sopivan tiukasti. Tehtävä osoittautui lähes mahdottomaksi. Toisen tutkimusviikon lopulla 28. toukokuuta kymmenen luvattua koira oli leikattu ja vain kolme oli hengissä. Bantingin muistiinpanoista on päätelty, että hän käytti välillä samaa tutkimusnumeroa kahdelle koiralle. On arveltu, että hän ja Best ostivat yksittäisiä koiria katukaupasta.

Työt jatkuivat. Viides koira, numero 387, oli toipunut leikkauksesta eikä osoittanut merkkejä verensokerin noususta tai glukosuriasta, ja Banting poisti haimapedikkelin 28. toukokuuta. Kahdessa päivässä koiran verensokeri nousi tasolle 0,42 prosenttia, sen virtsaan ilmaantui sokeria ja virtsan D:N-suhde kohosi tasolle 2,7 : 1. Pidemmälle tutkiminen ei edennyt, sillä koira kuoli infektiin. Kahden seuraavan viikon aikana Banting ja Best suorittivat lukuisia Hédonin pankreatektomioita sekä seitsemän onnistunutta ligeerausleikkausta.

Oli kesäkuun 1921 puoliväli. Macleod lähti yli kolmen kuukauden lomalle Skotlantiin ja Best kymmeneksi päiväksi sotilaspoliisikoulutukseen. Banting jäi yksin ja ajautui umpikujaan etenkin sokeri-arvojen kanssa. Välillä jo haiman osapoisto aiheutti diabeteksen, välillä verensokeri pysyi normaalina pedikkelin poiston jälkeenkin. Tavoiteltuun D:N-suhteeseen 3,65 : 1 ei päästy kertaakaan. Banting turhautui, alkoi epäillä Bestin tekemien liuosten laatua ja ryhtyi tekemään omia korjauksiaan. Kun Best palasi ja kävi 26. kesäkuuta näyttäytymässä, hän tapasi kiukkuisen Bantingin, joka rähjäsi ja läksytti häntä hyvän tovin. Best sieti tämän ja siivosi ja järjesteli työpisteen perinpohjaisesti. Kaksikon yhteistyö sujui tämän jälkeen keskinäisen luottamuksen vallitessa. Tässä vaiheessa Best sopi Noblen kanssa, ettei vuoronvaihtoa tulisi. Oli selvä, että käynnissä oleva työ oli luultua hankalampaa eikä ollut mielekäästä, että avustaja alkaisi opettelun alusta. Noblille tämä sopi, sillä hän halusi olla tyttöystävänsä luona kaupungin ulkopuolella.

Lisähaasteen toi helle. Vuosi 1921 oli Pohjois-Amerikassa historiallisen lämmin, ja esimerkiksi Torontossa mitattiin 5. heinäkuuta 1921 kesän lämpöennätys 37 astetta Celsiusta. Toimenpiteitä oli mahdoton tehdä hygieniata noudattaen. Kuumassa työtilassa yhdistyivät koirien tulehtuneiden haavojen ja muiden eritteiden hajut kaiken läpäiseväksi löyhkäksi. Ennätyskuuma päivä oli tutkijoille katastrofaalinen. Banting huomasi, ettei ollut onnistunut paikallistamaan kaikkia haimatiehyitä ja että ligeerauksessa käytetty luomulanka, katgutti, oli löystynyt. Viidellä koiralla seitsemästä leikkaus oli mennyt hukkaan. Banting teki kaikille toimenpiteen uudelleen silkkilankaa käyttäen. Kaksi koirista kuoli. Oli kulunut seitsemän viikkoa. Yhdeksäntoista koira oli leikattu, 14 oli menehtynyt, eikä varsinaiseen tutkimiseen ollut päästy lainkaan. Projekti oli kaatumaisillaan. Miehet pitivät pitkän viikonlopun vapaata ja löysäsivät tahtia helteiden ajaksi. Best kirjoitti kihlatulleen, ettei uskonut työn enää jatkuvan kuin viikon pari.

Ensimmäinen onnistuminen

Koira numero 410 leikattiin 11. heinäkuuta. Sen haiman jäännös poistettiin viikon kuluttua. Koiran verensokeri kohosi aluksi vain hiukan, 0,15:sta 0,22 prosenttiin, eikä D:N-suhde yltänyt edes kahteen. Sille

vaikutti kuitenkin kehittyvän diabetes. Lauantaina 30. heinäkuuta Banting ja Best annostelivat koiran laskimoon ensimmäisen viiden millilitran annoksen haimasta tehtyä uuteliuosta. Koiran 410 verensokeri laski tunnissa 0,20:sta 0,12 prosenttiin ja toisen annoksen jälkeen toisessa tunnissa lukemaan 0,11 prosenttia, mutta alkoi sen jälkeen kohota. Havainto jäi historiankirjoihin Bantingin ja Bestin ensimmäisenä onnistumisena. Haimauute laski diabetesta sairastavan koiran verensokeria.

Onnistuminen innosti tutkijoita, ja työtahti tiivistyi. Vaikkeivät koirat pysyneet pitkään hengissä, tutkimuksella oli nyt toivoa. Banting luopui Hédonin menetelmästä 3. elokuuta huomattuaan, ettei haiman suora poisto heikentänyt tuloksia. Koira numero 408 sai haimauutetta jo seuraavana päivänä, ja tässä vaiheessa Banting käytti muistiinpanoissa termiä *islettiini*. Miehet varmistivat, että ainoastaan haimasta, ei pernasta tai maksasta, valmistettu uute laski koiran verensokeria. Kuumentaminen poisti haimauutteen tehon. Sekä Banting että Best kirjoittivat omat väliraporttinsa Macleodille 9. elokuuta, ja Banting listasi yhteensä kuusitoista erillistä tutkimukseen ja omaan työhönsä liittyvää kysymystä ja pyyntöä. Hän kertoi haluavansa asettua pysyvästi Torontoon ja jatkaa töitä. Macleod vastasi 23. elokuuta päivätyllä kirjeellä, joka kuitenkin saavutti Toronton vasta 6. syyskuuta. Hän oli tyytyväinen, mutta painotti samalla, että koejärjestelyt piti dokumentoida huolella, saada sama tulos toistetuksi ja antaa muille mahdollisuus tehdä sama tarvittaessa – *“one result is no result”*.

Kirjeiden matkatessa Banting ja Best tekivät töitä kirjaimellisesti yötä päivää. Koirien kunnon vaihtelevuus, haimauutteen valmistaminen ja sokerimittausten käytännön toteutus sitoivat heidät jatkamaan kunkin vaiheen loppuun. Best kertoi isälleen myöhemmin laskeneensa, että hän ja Banting työskentelivät vuoden 1921 elokuussa kolmenakymmenenäyhtenä päivänä ja neljänätoista yönä ja kiivaimman rupeaman aikana kumpikin viisi vuorokautta noin tunnin yönä.

Koira numero 92, diabetesta sairastava collie, pysyi hengissä hoitokokeilujen ansiosta kaksikymmentä päivää. Se sai paitsi alkuperäisen ohjeen mukaista, myös ruoansulatusneste trypsiinillä käsiteltyä haimauutetta. Lisäksi Banting ja Best tekivät uutetta ei-ligeeratusta haimasta ja kokeilivat haiman ”esityhjentämistä” ruoansulatusnesteistä ohutsuolesta saadun sekretiinihormonin avulla. Väsyneet, osin myös tietämättömät ja kriitikittömät tutkijat eivät itse asiassa ymmärtäneet näkemäänsä. Trypsiini ei sellaisenaan tai kokonaisen haiman mukana tullessa heikentänyt haimauutteen tehoa. Koiran 92 verensokeri laski 17. elokuuta tehdyn päiväkirjamerkinnän mukaan 0,30:stä 0,17 prosenttiin ei-ligeeratusta haimasta tehdyllä uutella. Sekä Hédonin kaksivaiheinen pankreatektomia että haimatiehyeiden ligeeraus olivat todellisuudessa tarpeettomia. Ajatusvirhe näkyy ensimmäisessä tiedejulkaisussa *The internal secretion of the pancreas*, joka julkaistiin 22. helmikuuta 1922. Siinä todetaan *“pancreatic juice destroys the active principle of the extract”*, vaikka päiväkirjamerkinnät osoittivat toisin. Koira numero 92, johon erityisesti Banting oli kiintynyt, menehtyi 31. elokuuta kärsittyään yhdeksän päivää ilmeisesti kissan haimasta tehdyn uutteen aiheuttamasta anafylaktisesta reaktiosta, diabeteksestä ja infektiosta.

Kuten lukija huomaa, aikakauden tutkimusmenetelmät eivät läpäisisi nykyisiä eettisiä vaatimuksia. Koe-eläimille aiheutettiin jatkuvasti tarpeetonta kärsimystä, tutkimus oli heppoisasti suunniteltua ja tulosten tulkinta puolinaista.

Macleod ja Banting jälleen napit vastakkain

Kesälomakausi päättyi 19. syyskuuta 1921. Yliopiston lukuvuosi oli alkamassa, ja Macleod palasi 21. syyskuuta. Pian hän ja Banting olivat taas napit vastakkain. Miesten käsitykset siitä, mitä oli saavutettu ja mitä seuraavaksi piti tehdä, erosivat huomattavasti. Macleod katsoi, että Banting ja Best olivat jo tehneet tarpeeksi. Banting hermostui ja menetti malttinsa. Seurasi väittely, jota Best seurasi kauhistuneena. Hän ei ollut kuullut kenenkään puhuvan korkea-arvoiselle professorille kuten Banting. Macleodin kunniaksi on sanottava, että hän tuli vastaan, ei ottanut loukkauksia henkilökohtaisesti ja tarjosi Bantingille paremman työtilan ja osa-aikaisen eläintenhoitajan. Lisäksi farmakologian professori **Velyien Henderson** järjesti Bantingille kohtuupalkkaisen viran farmakologian laitoksen nimiin.

The internal secretion -artikkelin sisältö esiteltiin ensi kertaa *journal club* -kokouksessa pienelle henkilökunnasta ja opiskelijoista koostuvalle ryhmälle 14. marraskuuta 1921, sattumoisin Bantingin 30-vuotispäivänä. Kokouksella oli kaksi seurausta. Ensinnäkin Macleod teki ilmeisesti vahingossa, ja näinhän tutkijoiden esimiehet toisinaan tekevät, vanhanaikaiset. Vaikka Banting ja Best olivat valmistautuneet esittelemään työnsä itse, Macleod esitteli paitsi heidät henkilöinä myös saman tien päähavainnot. Banting pahoitti jälleen mielensä. Kokemus arvostamattomuudesta sai rinnalleen epäilyksen meriittivarkaudesta: hän ja Best tekivät työn, Macleod otti kunnian.

Toinen seuraus oli ensimmäisen tuotekehitysjakson tapaisen käynnistyminen. *Journal clubissa* ehdotettiin, että tutkijat osoittaisivat haimauutteen pidentävän diabetesta sairastavien koirien elinikää. Idea otettiin heti työn alle. Pitkäaikaiseen hoitoon tarvittiin lisää haimakudosta. Banting, ilmiselvästi iltaihminen, valvoi ja mietti jälleen. Yöllä 16. marraskuuta 1921 hän huomasi ajattelevansa vanhaa havaintoaan, ettei naudan sikiö tarvitse ruoansulatusta, vaikka sillä täytyy olla sokeriaineenvaihdunta. Ehkä haiman umpieritysosa on kehittynyt, mutta ruoansulatusnestettä valmistava osa ei toimi? Oletus osoittautui oikeaksi, sillä teurastamolta haetusta naudan sikiön haimasta tehty uute laski koira numero 27:n verensokeria. Vaikka koirien elossa pitäminen jäi loppujen lopuksi muun kehitystyön jalkoihin, naudan haiman hyödyntäminen oli avaus suuntaan, jolla oli pitkäaikaisia seurauksia. Kuten tiedetään, myöhemmin insuliini valmistettiin sian haimasta.

Orastavan tuotekehityksen toinen edistysaskel oli Bantingin ja Bestin päätös vaihtaa uutteen valmistuksessa käytetty liuos alkoholipohjaiseksi. Näin tehtiin, koska alkoholi haihtui matalammassa lämpötilassa. Sen toivottiin myös toimivan desinfioivana aineena. Kokeilu onnistui 7. joulukuuta ja johti jälleen uuteen kysymykseen: Mahdollistaisiko alkoholiin uuttaminen myös aikuisen eläimen haimakudoksen käytön? Tämä onnistui jo seuraavana päivänä. Ligeeraus saatettiin nyt unohtaa, ja teurastamolta sai naudan haimaa, kunhan vain haki. Käyttöön otettiin myös tarkempi ja nopeampi **Philip Anderson Shafferin** (1880–1960) ja **Alexis Frank Hartmannin** (1898–1964) kehittämä Shaffer-Hartmannin menetelmä glukoosin määrittämiseen. Se perustui glukoosin pelkistämisen kuparin mittaamiseen jodiliuoksella titraamalla.

Tilanne oli siis parantunut: haimaa oli tarpeeksi, alkoholiin uuttaminen paransi menetelmää ja sokerin mittaaminen oli tarkempaa. Jotta vaikuttava ainesosa, *active principle*, saataisiin paljastettua, tarvittiin biokemisti. Banting oli lokakuusta alkaen pitänyt Toronton yliopistossa tutkijavierailulla olleen James Collipin nimeä esillä keskusteluissa Macleodin kanssa. Collip tunsu Bantingin, tiesi mitä oli meneillään ja oli suoraan ilmaissut halunsa auttaa. Nyt Macleod suostui, ja jo maanantaina 12. joulukuuta Collip oli mukana.

Potilaskoe epäonnistuu, laboratoriossa tahti kiihtyy

Banting ja Best olivat jatkaneet oman uutteensa kehittämistä ja onnistuneet parantamaan tehoa lisäämällä alkoholiluokseen hieman tolueenia, joka liuotti osan rasvoista pois. Myönteisen havainnon innostamina he olivat tehneet kaksi isompaa uute-erää. Kumpikaan ei toiminut odotetusti. Miehet olivat myös tehneet muille kertomatta ensimmäisen potilaskokeen. Bantingin kurssikaverilla, lääkäri **Joe Gilchristillä** oli ollut diabetes vuodesta 1917. Hän sai 20. joulukuuta pienen annoksen tehokkaaksi tiedetystä haimauute-erästä suun kautta. Laskimoannostelu oli liian suuri riski. Ohutsuolen entsyymit tietenkin hajottivat insuliinin, eikä Gilchristin sokerille tapahtunut mitään. Banting ja Best lähtivät huonosti menneen viikon jälkeen joululomalle, eivätkä tienneet, että Collipin työ eteni huimaa vauhtia.

Collip oli ymmärtänyt välittömästi, mihin suuntaan edetä. Hän kehitti alkoholiin uuttamista ja otti koe-eläimeksi kaniinin jatkaen myös koirien tutkimista. Kahden jouluisen viikon aikana Collip osoitti, että haimasta valmistettu uute sisältää jotain, joka laskee sekä terveen että diabetesta sairastavan eläimen veren glukoosipitoisuutta, poistaa ketoosin ja korjaa maksan glykogeenisynteesin. Hän kertoi löydöistään Bantingille ja Bestille matkalla New Haveniin kuun lopussa. Miesten ilahtumista varjosti kuitenkin

huoli Collipin taidoista ja osaamisesta.

Yalen yliopistossa New Havenissa pidettiin *American Physiological Society*n kokous 30. joulukuuta 1921. Paikalla oli Pohjois-Amerikan diabetestutkijoiden kärkeä, muiden muassa **Frederick Madison Allen** (1879–1964) ja **Elliott Proctor Joslin** (1869–1962) sekä lääkeyhtiö Eli Lillyn ensimmäinen tutkimusjohtaja **George Henry Alexander Clowes** (1877–1958). Allen oli insuliinia edeltäneen aikakauden tärkeimmän hoitomuodon, hiilihydraattirajoitukseen perustuvan Allenin dieetin kehittäjä ja maailman ensimmäisen diabetesklinikan, New Jersey'n Fysiatriksen instituutin johtaja. Joslin hoiti diabetespotilaita Uuden Englannin Diakonissasairaalassa ja teki yhteistyötä Allenin kanssa. Joslin oli 1916 tiivistänyt kokemuksensa tuhannesta potilaastaan, joista yksi siis Charles Bestin täti, historian ensimmäiseen englanninkieliseen käsikirjaan, *The Treatment of Diabetes Mellitus*.

Macleod johti puhetta sessiossa, jossa Banting esitti hieman laajennetun version aiemmin *journal clubissa* esitetystä. Banting meni kokemattomana tutkijana arvovaltaisen yleisön edessä lukkoon, eikä pystynyt lainkaan vastaamaan asiantunteviin kysymyksiin. Esimies tuli apuun ja vastaili tutkijan puolesta. Bantingin itsetunto oli tämän jälkeen mennyttä. Macleodin apu tuntui nöyrytykseltä ja todisti jälleen, että professori oli viemässä työn hedelmiä omiin nimiinsä. Macleodilla ei edelleenkaan ollut käsitystä Bantingin tuskasta.

Työt etenivät valtavalla vauhdilla usealla rintamalla. Bestin kurssikaveri Clark Noble oli otettu mukaan tutkimaan glykokeeniainevaihduntaa, Best pystytti laitteistoa epäsuoran kalorimetrian tekemistä varten, Collip edisti useita tutkimuslinjoja samanaikaisesti ja Macleod koordinoi kaikkea. Banting koki olevansa tilauskirurgi, joka leikkeli koe-eläimiä oikeiden tutkijoiden pyynnöstä. Tilanne oli sietämätön. Hänhän oli koko joukon ainoa lääkäri, joka voisi hoitaa ihmispotilaita. Jotain täytyi tehdä toisin.

Potilaskokeet alkavat toden teolla

Näissä ajatuksissa Banting kääntyi Toronton yliopiston lääketieteen osaston johtajan, professori **Duncan Grahamin** puoleen ja pyysi lupaa kokeilla hänen ja Bestin uutetta diabetesta sairastavaan potilaaseen. Graham tyrnäsi ehdotuksen siltä seisomalta. Tuote oli kaukana valmiista, eikä Banting ollut yliopistossa kirjoilla lääkärinä. Epätoivoinen Banting alkoi painostaa Macleodia. Tämä taipui, puhui Grahamin kanssa, ja koejärjestelystä sovittiin Toronton yleisen sairaalan diabetesklinikan ylilääkärin **Walter Campbellin** kanssa.

Potilaaksi valittiin 14-vuotias, pitkälle edennyt diabetesta sairastanut **Leonard Thompson**, joka riutui 450 kilokalorin hiilihydraattittomalla dieetillä ja oli pelkkää luuta ja nahkaa. Hänen isänsä oli suostunut kokeiluun tietäen, ettei muita hoitomahdollisuuksia ollut. Klinikana oma lääkäri annosteli 7,5 millilitraa uutetta Thompsonin kumpaankin pakaralihakseen 11. tammikuuta 1922. Tulos oli täydellinen pettymys. Thompsonin veren glukoosi liikahti alaspäin 0,44:stä 0,32 prosenttiin, virtsan glukoosipitoisuus pieneni viidenneksen, mutta pysyi silti korkeana. Virtsan ketoaineet eivät kadonneet. Toiseen pistokohdista kehittyi ei-bakteeriperäinen paise.

Collip oli seurannut Bantingin ja Bestin tekemisiä ja huomannut, että nämä olivat mitään sanomatta kopioineet hänen menetelmiään ja niitä soveltamalla valmistaneet uutteen, jota Thompson sai. Tämä meni yli Collipin ymmärryksen. Hän ei ollut ajatellut kilpailevansa kenenkään kanssa vaan ainoastaan auttavansa. Selän takana toimiminen ja salailu rikkoivat Collipin luottamuksen Bantingiin ja Bestiin.

Laboratoriotyöt etenivät loistavasti yhteistyön ongelmista huolimatta. Collip oli oppinut nostamaan alkoholiliuoksen väkevyyttä siten, että muut proteiinit saostuivat mutta aktiivinen ainesosa jäi. Kun epäpuhtaudet oli poistettu, aktiivisen aineen sai esiin nostamalla alkoholiliuoksen väkevyyttä vielä hieman lisää yli 90 prosenttiin. Collip havaitsi tämän mahdollisesti 19. tammikuuta 1922, ja tapahtumasta on jälkikäteen todettu: ”Silloin Collip näki insuliinin.”

Tieto hoitokokeesta oli vuotanut lehdistölle, ja sana levisi. Vaikka koe oli epäonnistunut, Macleodille saapui

tiedusteluja haimauutteesta. Nöyrytetty ja turhautunut Banting oli alkanut syytellä Macleodia puolijulkisesti. Professori Graham kertoi asiasta Macleodille, jolle vasta nyt valkeni, mikä oli vikana. Bantingin mentori Clarence L. Starr, jonka tyttären häistä Banting oli marraskuussa 1920 mennyt tapaamaan Macleodia, kätilöi uuden tapaamisen. Macleod vakuutti Bantingille, ettei halunnut ottaa työn tuloksia yksin nimiinsä ja lupasi, että tuleviin julkaisuihin ryhmän kaikkien jäsenten nimet kirjoitetaan aakkosjärjestyksessä, Banting ja Best siis ensimmäisinä. Sopusynty, mutta Banting pysyi epäluuloisena ja kaunaisena lopun ikänsä.

Dramaattisin yhteenotto oli kuitenkin vasta tulossa. Collip kertoi ensin Bestille ja tämän jälkeen Bantingille, että oli saanut aktiivisen ainesosan eristettyä muttei kertoisi miten ja että saattaisi jopa viedä tiedon mukanaan. Banting menetti malttinsa lopullisesti ja kävi ilmeisesti Collipiin käsiksi niin, että Best joutui menemään väliin. Collipin motiiveja on voitu jälkikäteen vain arvailla. Ehkä hän koki Bantingin ja Bestin pettäneen luottamuksen potilaskokeen yhteydessä ja antoi nyt samalla mitalla takaisin.

Yhteenotto soviteltiin muodollisesti nopeasti ja sen johdosta kirjattiin 25. tammikuuta 1922 sopimus, jossa Banting, Best, Collip, Macleod ja Connaught-laboratorioiden johtaja **John Gerald FitzGerald** vakuuttivat, ettei kukaan yrittäisi omin päin patentoida keksintöä. Sopimus määritteli myös, että Connaughtilla oli etuoikeus mahdollisen aktiivisen aineen valmistuksessa. Connaught oli paikallinen laboratorio, joka oli tunnettu kurkkumätää vastaan kehitetyn antitoksiinin ja myöhemmin myös rokotteen tuotannosta.

Collip onnistuu, mutta kokee pian takaiskun

Vaikka jonkinlainen rauha saatiin aikaan, Bantingin ja Collipin välit olivat nyt poikki. Tilannetta ei helpottanut, että 23. tammikuuta 1921 Leonard Thompson oli saanut uudelleen haimauutetta, nyt Collipin tekemää, ja se oli toiminut loistavasti. Verensokeri laski vuorokaudessa 0,52:sta 0,12 prosenttiin, virtsan ketoaineet katosivat, ja potilas alkoi virkistyä.

Jos voidaan puhua karmasta, helmi-maaliskuussa oli Collipin vuoro kohdata omien tekojensa (tai tekemättä jättämistensä) seuraukset. Hän oli saanut vastuun haimauutteen tuotannon käynnistämisestä Connaughtin laboratoriossa, ja kaiken piti olla valmista. Tuolloin valkeni, ettei Collip kyennyt enää toistamaan samaa, missä hän tammikuun lopussa oli onnistunut. Collipin päiväkirjamerkintöjä ei ole tähän päivään mennessä löydetty. On mahdollista, ettei hän ollut tehnyt riittäviä muistiinpanoja. Tuotannon skaalaaminen ylöspäin oli lisäksi täysin eri asia kuin koe-erän valmistaminen.

Collipin ahdinko ei tavoittanut Bantingia, joka eristäytyi, hoiti yliopistolla lähinnä joitain opetustehtäviä, näyttäytyi harvemmin laboratoriossa, suunnitteli lähtöä Torontosta ja vietti illat juoden. Koska Banting ja Collip eivät olleet puheväleissä, on mahdollista, ettei Banting edes tiennyt ongelmasta. Best halusi kuitenkin pohtia Collipin tilannetta Bantingin kanssa 31. maaliskuuta. Tupakansavusta sinertävässä huoneessaan humalassa istunut Banting vastasi uutisen kuultuaan, ettei asia enää liikuttanut häntä ja että hän aikoi lähteä pois. Best vakuutti, että hänkin lopettaa, jos Banting lähtee. Bestin tuki hiveli Bantingin itsetuntoa, ja hän pyörsi päätöksensä temperamentilleen ominaisesti, kokosi itsensä ja totesi, että lopettaa juomisen ja aloittaa seuraavana aamuna työt.

Alkoi uusi, yhteistyöhenkisempi jakso, jota kesti koko loppukevään 1922. Työ oli tuloksekasta. Tuotanto-ongelmiksi osoittautuivat tyhjiökammion ennustamattomat paineen ja lämpötilan vaihtelut ja reagenssiliuoksen pH. Tyhjiöstä luovuttiin ja alkoholi vaihdettiin herkemmin haihtuvaan, lievästi happamoituun asetoniin. Haimauutetta kuivatettiin lämmitetyssä tunnelissa ja saaliina saatiin kerralla muutama millilitra insuliinia. Vaikka menetelmä toimi, se oli kallis ja asetonin vuoksi räjähdysvaarallinen. Connaughtin insuliinintuotantoon palkattu ensimmäinen ulkopuolinen kemisti **Peter Moloney** muisteli jälkikäteen tapausta, jossa happoa sisältänyt lasipullo putosi lattialle ja hajosi. Oli hiuskarvan varassa, ettei kuivaustunnelin asetonin syttynyt ja räjähtänyt. Toronto olisi menettänyt sekä maailman ensimmäisen insuliinilaboratorion että kemistinsä.

Tuotanto-ongelmien ratkaisemisen lisäksi oli ajankohtaista suojata löytö kaupallisesti. Yhteisellä päätöksellä Macleod, Banting, Best, Collip sekä Connaughtin johtaja FitzGerald lähestyivät Toronton yliopiston hallintoneuvoston puheenjohtajaa, Sir **Robert Falconeria**, ja ehdottivat, että tutkijaryhmän jäsenet Best ja Collip, joilla ei ollut sidonnaisuuksia, ottaisivat patentin nimiinsä ja siirtäisivät sen saman tien Toronton yliopiston hallintoneuvoston alaisuuteen. Ehdotus tehtiin 12. huhtikuuta 1922 ja hyväksyttiin saman tien.

Insuliinin maailmanvalloitus alkaa

Termi *insuliini* oli otettu käyttöön huhtikuussa ryhmän valmistellessa artikkelia siihenastisista tuloksista. Ilmeisesti Macleod esitti johdosta latinankielisestä *insula*-sanasta. Artikkelitunnetaan otsikolla *The effect produced on diabetes by extracts of pancreas*. Sen kirjoittajat ovat Banting, Best, Collip, Campbell, Fletcher, Macleod ja Noble.

Tieto insuliinista julkistettiin toukokuun alussa 1922. Toronton yliopiston tutkijat olivat onnistuneet eristämään haimasta insuliini-nimisen aineen, jolla voitiin hoitaa diabetesta. Macleod matkusti Amerikan lääkäriyhdistyksen kokoukseen Washington D.C:hen ja esitteli työn sisällön 3. toukokuuta. Hän oli kokouksen suurin tähti ja keskipiste. Kuulijakunta oli vakuuttunut ja vaikuttunut ja aplodeerasi seisaaltaan. Banting ja Best eivät olleet paikalla, koska olivat pitäneet matkaa liian kalliina.

Koko kevään Macleodiin yhteyttä pitänyt tutkimusjohtaja Clowes sai lopulta palkintonsa, kun 30. toukokuuta 1922 Toronton yliopiston hallintoneuvosto allekirjoitti sopimuksen, joka antoi *Eli Lilly et Companylle* määräaikaisen kolmen kuukauden yksinoikeuden insuliinin tuotantoon Yhdysvaltain alueella sekä Keski- ja Etelä-Amerikassa.

Tieteellinen läpimurto palkittiin seuraavana vuonna, kun vuoden 1923 fysiologian ja lääketieteen Nobel myönnettiin Bantingille ja Macleodille. Nobel-komitea oli arvioinut nimenomaan heidän panoksensa ratkaiseviksi. Koska ryhmä oli kevään 1922 sävyisestä yhteistyöstä huolimatta kaunainen ja riitainen, ei yhteisiä juhlia vietetty. Banting antoi puolet omasta osuudestaan Bestille ja Macleod jakoi palkintosuutensa Collipin kanssa.

Jälkisanat

Diabeteksen syytä oli toki selvitetty eri puolilla maailmaa jo 1800-luvun puolivälistä. Toronton tapahtumia edeltävän vuosikymmenen aikana esimerkiksi **Ernst Lyman Scott** Chicagossa (vuosina 1910–1911), **Israel Kleinen** New Yorkissa (1915–1919) ja **Nicolas Paulesco** Bukarestissa (1916–1921) olivat kukin päätyneet hyvin lähelle havaintoja, jotka Banting ja Best tekivät kesän ja syksyn 1921 aikana. Termin *insuline* kirjasi belgialainen fysiologi **Jean De Meyer** jo vuonna 1909. Yhdyn historioitsija Michael Blissin näkemys, jonka mukaan professori Macleod oli ammattilainen, jollainen aiemmista yrityksistä puuttui. Huolimatta siitä, että Banting oli eri mieltä, Macleodin osaaminen, asema ja näkemys mahdollistivat koirilla tehtyjen havaintojen siirtämisen biokemian tasolle. Lisäksi Macleod kannatteli projektia läpi kaikkien henkilöstiriitojen.

Kun insuliinin tuotanto saatiin Torontossa käyntiin, Banting sai itsetuntonsa takaisin korkojen kera. Hän ei enää murehtinut toimilupaa Toronton yleisessä sairaalassa, vaan avasi oman yksityisvastaanoton. Lisäksi hänet nimitettiin Toronton *Christie Streetillä* sijaitsevan sotilassairaalan diabetesklinikan johtajaksi. Connaughtin laboratorion valmistamista insuliinieristä kaksi kolmasosaa meni näihin Bantingin toimipaikkoihin ja yksi kolmasosa *Sick Kids* -lastensairaalan käyttöön. Best oli valmistumassa yliopistosta ja sai vastuulleen Connaughtin insuliinituotannon johtajan paikan. Hän jatkoi opintojaan edelleen ja valmistui lääkäriksi 1925. Collip ei myrskyisän vierailunsa jälkeen jäänyt Torontoon, vaan palasi Edmontoniin jatkaen menestyksestä tutkijan uraa ensin siellä ja vuodesta 1928 Montrealissa *McGill*-yliopiston biokemian

professorina. Myös Collip jatkoi opintojaan lääkäriksi ja valmistui vuonna 1926. Sekä Bestin että Collipin urat kestivät vielä vuosikymmeniä.

Menestyksestä huolimatta Toronto ei tarjonnut Macleodille paikkaa auringossa. Hän joutui, täysin vailla omaa syytään, jo 1922 brittiläisen ja kanadalaisen päivälehdistön välisen nokittelun pelinappulaksi sillä seurauksella, että Banting ja Best hermostuivat jälleen kerran. *Toronto Star* -sanomalehden johdolla käynnistyi kampanja, jonka tuloksena Macleodin osuus insuliinin löytämisessä pyyhittiin pois historian kirjoista kymmeniksi vuosiksi. Aina 1980-luvulle asti puhuttiin lähinnä Bantingista ja Bestistä insuliinin löytäjinä. Macleod palasi katkerana miehenä Skotlantiin 1928 eikä ehtinyt enää saada arvostusta elinaikanaan, koska kuoli jo 1935. Vasta Michael Bliss, Toronton yliopiston alumni itsekin, rehabilitoi Macleodin maineen kirjassaan *"The Discovery of Insulin"* vuonna 1982. Hänen mukaansa Macleod ei vaivannut suuremmin päätään menneillä, vaan nautti elämästään kotimaassaan ja ehti tehdä menestyksekkään uran Aberdeenin yliopistossa.

Bantingin ja Collipin välit normalisoituivat ainakin osittain, ehkäpä sekä miesten maantieteellisen että tapahtumien ajallisen välimatkan kasvaessa. Collip seurasi Bantingia Kanadan lääketieteen tutkimussäätiön johtajana tämän kuoltua sotilastapaturmassa vain 49 vuoden iässä 21. helmikuuta 1941. Banting oli Kanadan armeijan yhteysupseeri ja matkalla Englantiin, kun moottorivian saanut *Lockheed Hudson Bomber* -sotilaskone putosi pian nousun jälkeen Newfoundlandissa. Ennen kohtalokasta lentomatkaa Collip oli soittanut Bantingille ja kysynyt, tarvitsisiko tämä jotain. "Lämpimät hansikkaat", oli Bantingin viimeiseksi jäänyt pyyntö Collipille.

Maailman diabetespäivää vietetään joka vuosi 14. marraskuuta Frederick Bantingin syntymäpäivänä. Tänä vuonna hänen syntymästään on 130 ja insuliinin löytämisestä tasan 100 vuotta.

Lähdekirjallisuutta

Allen FM. Experimental Studies on Diabetes: Series I. Production and control of diabetes in the dog. 5. Various failures of dietetic treatment, and their causes. *J Exp Med* [Internet]. 1920 Apr 30;31(5):587-608. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/19868416>

Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* [Internet]. 1922 Mar;12(3):141-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/17580419>

Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA, Macleod JJ, ym. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. *Trans Assoc Am Physicians*. 1922;

Banting FG, Best CH. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine: The internal secretion of the pancreas*. Vol. VII St. Louis, February, 1922 No. 5. *Nutr Rev* [Internet]. 2009 Apr 27;45(4):55-7. <https://doi.org/10.1111/J.1753-4887.1987.Tb07442.X>

Barr MI, Rossiter RJ. James Bertram Collip. 1892-1965. *Biogr Mem Fellows R Soc* [Internet]. 1973 Jul 7;19:235-67. <http://www.jstor.org/Ludwig.Lub.Lu.Se/Stable/769562>

Barron M. Relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surgery, Gynecol Obstet*. 1920;31:437-48.

Benedict SR. A reagent for the detection of reducing sugars. 1908. *J Biol Chem* [Internet]. 2002 Apr 19;277(16):E5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)91645-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(18)91645-5)

Best CH. The internal secretion of the pancreas. Can Med Assoc J [Internet]. 1962 Nov 17;87:1046-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/13967778>

Best HBM. Margaret and Charley, The personal story of dr. Charles Best, the co-discoverer of insulin. Toronto, Ont.: Dundurn Press;2003:542 P.

Bliss M. Banting's, Best's, and Collip's accounts of the discovery of insulin. Bulletin of the History of Medicine, Winter 1982, Vol. 56, No. 4 (Winter Published by Bull Hist Med [Internet]. 1982;56(4):554-68. <https://www.Jstor.Org/Stable/44441518>

Bliss M. Special Lecture J. J. R. Macleod and the discovery of insulin. Q J Exp Physiol. 1989;74(2):87-96.

Bliss M. The Discovery of Insulin [Internet]. University of Toronto Press; 2000. 320 P. <https://www.Degruyter.Com/Document/Doi/10.3138/9781442621480/Html>

Bliss M. The eclipse and rehabilitation of J J R Macleod, Scotland's Insulin Laureate. J R Coll Physicians Edinb [Internet]. 2013;43(4):366-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/24350324>

Carlson AJ, Drennan FM. The control of pancreatic diabetes in pregnancy by the passage of the internal secretion of the pancreas of the fetus to the blood of the mother. Am J Physiol Content [Internet]. 1911 Oct 2;28(7):391-5. <https://www.Physiology.Org/Doi/10.1152/Ajplegacy.1911.28.7.391>

Cooper T, Ainsberg A. Breakthrough: Elizabeth Hughes, the discovery of insulin, and the making of a medical miracle [Internet]. New York: St. Martin's Press; 2010. <https://Breakthroughthebook.Com>

De Meyer, J. (Laboratoire de Physiologie de l'Institut Solvay, Brysseli). (1909). Action de la sécrétion interne du pancréas sur différents organes et en particulier sur la sécrétion rénale. Archivio Di Fisiologia, 7, 96-99.

Drennan FM. The presence of the internal secretion of the pancreas in the blood. Am J Physiol Content [Internet]. 1911 Oct 2;28(7):396-402. <https://www.Physiology.Org/Doi/10.1152/Ajplegacy.1911.28.7.396>

Holder EJ. The story of catgut. Postgrad Med J [Internet]. 1949 Sep;25(287):427-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/18148727>

Lewis RC, Benedict SR. A method for the estimation of sugar in small quantities of blood. Exp Biol Med [Internet]. 1913 Dec 1;11(2):57-8. <http://Ebm.Sagepub.Com/Lookup/Doi/10.3181/00379727-11-34>

Magner LN. Ernest Lyman Scott's work with insulin, a reappraisal. Pharm Hist. 1977;19(3):103-8.

Medvei VC. A History of Endocrinology [Internet]. Angewandte Chemie International Edition, 6(11), 951-952. Dordrecht: Springer Netherlands; 1982. 912 P. <http://Link.Springer.Com/10.1007/978-94-009-7304-6>

Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach pankreasextirpation. Arch für exp Pathol und Pharmakologie [Internet]. 1890 Jan;26(5-6):371-87. <http://Link.Springer.Com/10.1007/Bf01831214>

Myers VC, Bailey CV. The Lewis and Benedict method for the estimation of blood sugar, with some observations obtained in disease. J Biol Chem [Internet]. 1916 Feb;24(2):147-61. [http://Dx.Doi.Org/10.1016/S0021-9258\(18\)87566-4](http://Dx.Doi.Org/10.1016/S0021-9258(18)87566-4)

Ringer S. Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the contraction of the ventricle. J Physiol [Internet]. 1882 Aug 1;3(5-6):380-93.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1485104/>

Rydén L, Lindsten J. The history of the Nobel prize for the discovery of insulin. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2021 May;175:108819. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed/33865917>

Ssobolew LW. Zur normalen und pathologischen morphologie der inneren sekretion der bauchspeicheldruse. *Virchows Arch fur pathol Anat und Physiol und fur klin Med*. 1902;168:91-128.

Tattersall R. Pancreatic organotherapy for diabetes, 1889-1921. *Med Hist*. 1995;39(3):288-316.

Von Engelhardt D. Diabetes Its medical and cultural history [Internet]. Von Engelhardt D, toim. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1989. 493 P. <http://Link.Springer.Com/10.1007/978-3-642-48364-6>

Wilder RM, Boothby WM, Beeler C. Studies of the metabolism of diabetes. *J Biol Chem* [Internet]. 1922 Apr;51(2):311-57. <https://Linkinghub.Elsevier.Com/Retrieve/Pii/S0021925818858768>

Williams MJ. Aberdeen's forgotten Nobel prize winner: Professor J.J.R. Macleod (1876-1935). *Aberdeen Univ Rev* [Internet]. 1990;Autumn(184):283-91. <https://Insulin.Library.Utoronto.Ca/Islandora/Object/Insulin%3at10189>

Wright JR. Almost famous: E. Clark Noble, The common thread in the discovery of insulin and vinblastine. *CMAJ*. 2002;167(12):1391-6.