

Insulinets vej ind i det danske samfund

AF ERIK HVIID LARSEN OG JENS JUUL HOLST

Indledning

Efter insulinets opdagelse i Canada for ca. 90 år siden har danske forskere været med i forreste række inden for diabetesforskning og danske læger været førende i behandlingen af diabetespatienter. I Danmark begyndte denne udvikling omkring to store og meget forskellige personligheder, Nobelpristageren August Krogh og lægen Hans Christian Hagedorn.

Sukkersyge var dengang invaliderende med pinefulde år, inden sygdommen uundgåeligt førte til patientens død. Da muligheden for medicinsk behandling i 1922 blev stillet i udsigt – først og fremmest gennem forskning på Universitetet i Toronto under ledelse af fysiologen J. J. R. Macleod – opnåede Krogh ved et hurtigt improviseret besøg hos Macleod at få rettighederne til fremstilling og salg af insulin i Skandinavien. I et målrettet og imponerende effektivt samarbejde mellem Krogh og Hagedorn lykkedes det inden for de næste få måneder at afhjælpe de værste symptomer hos udvalgte sukkersygepatienter, der ikke havde haft udsigt til at overleve deres sygdom. Som følge af behandlingen med insulin kunne patienterne gennemføre en nogenlunde normal hverdag med udsigt til et liv med egen familie.

Disse første måneder af 1923 var begyndelsen til Danmarks fremtrædende position inden for diabetesforskningen og diabetesbehandlingen, der førte til en dansk insulinproduktion, som i dag dækker 40% af verdenshandlen. Vi vil i det følgende fortælle om den danske insulinbehandlings forudsætninger, der hvilede på forskning i udlandet. Ved en målbevidst udnyttelse af denne forsknings resultater og gennem etableringen af et solidt økonomisk grundlag for diabetesforskningen i Danmark lykkedes det på kort tid at skabe mulighederne for en industriel insulinproduktion til gavn for det danske samfund. Konkurrencen har i alle årene været hård, og forskningen har udviklet sig til at være multidisciplinær og overordentlig ressourcekrævende. I nyere tid har Danmark medvirket til at drive udviklingen ind i en ny periode med genteknologiske produktionsmetoder, og det sker i en situation, hvor de vestlige samfund står over for alvorlige udfordringer med livsstilssygdomme, der kræver skærpet opmærksomhed på nye typer af diabetes.

Diabetes mellitus

Omkring år 200 e.Kr. gav Aretaios fra Kappadokien følgende beskrivelse af sygdommen: »Diabetes er en underlig affektion, ikke særlig hyppig blandt mennesker. Kødet smelter fra krop og lemmer og løber ned i urinen. Patienten giver uafbrudt vand fra sig som om en akvædukt stod åben. Livet er kort, modbydeligt og pinefuldt« (Poulsen 1982, Deckert 1998). Mod slutningen af 1600-tallet blev man i Europa klar over, at diabetespatienters urin og blod smager sødt. Diabetes mellitus, der er afledt af det græske verbum diabaino (at gå igennem) og det latinske adjektiv mellitus (honningsød), peger på sygdommens hovedsymptom, at organismen udskiller store mængder af sødt smagende urin. For 100 år siden var man blevet klar over, at sukkersyge er en stofskiftesygdom med forhøjet blodsukker (druesukker, glukose). Det antydede en logisk forklaring på den kraftige sukkerudskillelse i urinen, der nødvendigvis måtte ledsages af en abnorm vandladning som følge af sukkerets osmotiske virkning. Patienternes tørst, træthed og vægttab var således en følge af den kraftige væske- og sukkerudskillelse. Den meget betydelige sukkerudskillelse repræsenterede et stort energitab, der førte til kraftig afmagring og stærk sult. Derfor var også protein- og fedtomsætningen forøget, hvilket medførte, at ammoniak og ketonstoffer ophobedes i blodet og udskiltes i urinen. Udåndingsluft og urin lugtede af acetone, og blodets syrebalance var forskudt mod sure pH-værdier, der i forbindelse med salttab førte til bevidstløshed (diabetisk koma), inden døden indtraf. I 1922, da der var 3,3 millioner indbyggere i Danmark, døde 512 danskere som følge af sygdommen, fordelt på følgende aldersgrupper (Krogh 1924):

Aldersklasse	Mænd	Kvinder	I alt
0-15 år	21	22	43
15-25	23	20	43
25-35	20	15	35
35-45	29	14	43
45-55	30	24	54
55-65	59	51	110
65-75	60	76	136
75-85	21	22	43
85-	2	3	5

Den betydelige aldersspredning blandt diabetespatienterne er udtryk for, at sygdommen uforudsigeligt kan bryde ud i alle aldersgrupper. Levetiden for patienterne var under alle omstændigheder meget kort. Således var den gennemsnitlige varighed af sygdomsforløbet kun halvandet og to år blandt børn og unge, der erhvervede sygdommen mellem henholdsvis 0-10 og 10-20 år. Patienter i aldersgruppen 40-50 år overlevede gennemsnitligt sygdommen i seks år, mens der var udsigt til kortere overlevelse for alle yngre diabetespatienter (Krogh 1924). Det blev modtaget med betydelig lettelse, at læger i forbindelse med insulinets opdagelse kunne vise, at det komplicerede sygdomsbillede blev afhjulpet ved hyppig behandling med dette hormon, der i raske individer dannes i pankreas (bugspytkirtlen) og frigives til blodkredsløbet.

Opdagelsen af bugspytkirtlens betydning for udvikling af diabetes

I midten af 1800-tallet, hvor der var udviklet kemiske metoder til påvisning af glukose i blodserum og urin, kunne man beskrive den vigtigste side af sygdommens kliniske billede nogenlunde korrekt. Imidlertid var det teoretiske grundlag endnu ikke udviklet til at stille de spørgsmål, der ville kunne afsløre sygdommens fysiologiske årsager. Dermed var det naturligvis også udelukket at anvise en målrettet vej til adækvat behandling af patienterne. I lyset af nutidens erfaring med videnskabelige gennembrud er det ikke overraskende, at de afgørende forudsætninger blev skabt i videnskabelige arbejder, der intet havde med diabetes at gøre, og som ikke ville have været påbegyndt, hvis man havde til hensigt at forstå diabetespatienters patofysiologi.

Den 17/3 1853 præsenterede Claude Bernard (1813-1878) en afhandling til forsvar for den naturvidenskabelige doktorgrad med titlen »Recherches sur une nouvelle fonction du foie, considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux« (Boylan 1971). Disputatsen beretter om et eksperimentelt arbejde, som Bernard havde udført på Collège de France i Paris, med en overraskende og for samtiden paradoksal observation. I en undersøgelse af leverens fysiologi opdagede han, at den syntetiserer og deponerer glykogen. Datidens dogme udsagde, at det er planterne, der syntetiserer sukkerforbindelser, og at det er planternes sukkerproduktion, der udgør kilden til dyrenes forbrændingsprocesser. I 1853 fandt man det derfor meningsløst, at også dyr (inklusive mennesket) skulle syntetisere en sukkerforbindelse.

Senere viste Bernard, at leverglykogen kunne nedbrydes til glukose, der efterfølgende blev frigivet til blodet ved en proces, som han benævnte intern sekretion. I sin bestræbelse på at forstå dette sæt af paradokser og sætte dem ind i en fysiologisk sammenhæng udviklede han sin berømte teori om det indre miljø (»milieu intérieur«). Han gjorde opmærksom på, at dyrene i virkeligheden har to miljøer: Det indre miljø, repræsenteret ved kredsløbet og de væsker, der bader kroppens væv og organer, og det ydre miljø, hvor organismen sammen med andre levende væsner udfolder livet. Den dybt originale og banebrydende idé var nu, at kun hvis det indre miljøes sammensætning kunne holdes konstant, ville organismen overleve i sit ydre miljø – under skiftende forhold, som ikke kunne kontrolleres. Bernard foreslog, at fysiologernes hovedopgave måtte være at studere reguleringen af det indre miljøes sammensætning, herunder blodets indhold af næringsstoffer. For at kunne dette måtte organismen råde over reserver (»des réserves«), der gør det muligt på et højt organiseret niveau (»les êtres élevés en organisation«) at tilføre og fjerne næringsstoffer fra blodet under omstændigheder, hvor fødens mængde og sammensætning er stærkt varierende. Denne teori rummede således en forklaring på, at leveren deponerer glukose i form af glykogen. Teorien om det indre miljø fremsatte og diskuterede Bernard i en række forelæsninger, som han holdt på Det Naturhistoriske Museum i Paris. De blev publiceret i sammenhængende form efter hans død (Bernard 1978). Efter manges opfattelse er der tale om det mest betydningsfulde teoretiske bidrag til fysiologiens udvikling i 1800-tallet.

Ni år før denne udgivelse publicerede den unge tyske læge Paul Langerhans (1847-1888) en disputatsafhandling om pankreas' mikroskopiske anatomi. I sine omhyggelige studier viste han, at kaninens pankreas rummer isolerede hobe af celler, der ikke har forbindelse med kirtlens udførselsgange, og som derfor ikke kan deltage i dannelsen af fordøjelsessekretet. Han erkendte åbent, at han ikke var i stand til at give en forklaring på cellernes funktion (Langerhans 1869). I anerkendelse af Langerhans' originale videnskabelige arbejde er cellegrupperne navngivet efter ham: de Langerhans'ske øer.

Ved en tilfældighed opdagede Minkowski og Mering i 1889, at hunde med bortopereret pankreas har stærkt forøget vandudskillelse med sukker i urinen. I opfølgende forsøg viste de, at man kan fremkalde sukkersyge ved fuldstændig bortoperation af pankreas, og at denne tilstand også hos hunde er ledsaget af

tørst og abnorm sult, der ikke kan forhindres ved øget indtagelse af føde. Hvis operationen lod en lille portion af pankreasvævet med Langerhans'ske øer være tilbage, kom hundene sig hurtigt efter operationen uden at vise tegn på diabetes. Det var således antydet, at diabetes kunne skyldes bortfald af en funktion, der er knyttet til de Langerhans'ske øer, som kun udgør 1-2% af den samlede pankreas.

Insulinets opdagelse

Med den nye viden kunne man endelig opstille hypoteser om sukkersygens fysiologiske årsag. Man forestillede sig flere muligheder. En første antagelse var, at den raske organisme danner et skadeligt stof, der er årsag til sukkersygesymptomerne, men som normalt optages og nedbrydes af pankreas. Som en anden mulighed blev det foreslået, at pankreas danner og afgiver et stof til blodet, der med kredsløbet transporteres ud til organerne for at sikre normal omsætning af det sukker, som frigives fra leveren og optages gennem tyndtarmen. I de følgende årtier gennemførtes mange forgæves forsøg på at trænge til bunds i problemerne. Selv om man nu stillede de rigtige spørgsmål, udeblev de forventede resultater. Som en logisk konsekvens af hypotesen om hormondannelse i pankreas forsøgte mange at isolere hormonet ved at afprøve pankreas-ekstrakters virkning på diabetiske hunde. I flere tilfælde opnåede man, at sådanne ekstrakter efter intravenøs injektion reducerede blodsukkerkoncentrationen, men meget ofte kunne de lovende resultater ikke gentages. Det forekom, at der stadig var lange udsigter til, at man kunne udvikle en egentlig behandling af sukkersygepatienter.

I disse år behandlede man patienterne ved at sætte dem på sultediæt med et meget lille kalorieindtag, fortrinsvis i form af protein og fedt. Patienterne blev efterhånden fysisk svage, stærkt irritable og ude af stand til at arbejde. I svære tilfælde var sygdommen også med denne behandling invaliderende.

Mod slutningen af 1920 fik den unge canadiske læge Frederick Grant Banting (1891-1941) den indskydelse, at de mange mislykkede forsøg skyldtes, at hormonet var blevet nedbrudt af pankreas' egne fordøjelsesenzymmer under selve ekstraktionen. Det var kendt, at underbinding af udførselsgangen fører til degeneration af den del af kirtlen, der danner fordøjelsessekretet. Banting ønskede derfor at påbegynde forsøg med et ekstrakt udvundet af en degenereret pankreas med underbunden udførselsgang. Med denne idé rejste han til universitetet i Toronto, hvor han henvendte

sig til professor J. J. R. Macleod (1876-1935), der var en fremtrædende, internationalt anerkendt fysiolog med speciale i sukkerstofs-kifte. I Toronto indledte Banting et samarbejde med en medicinsk student Charles Herbert Best (1899-1978) og senere med biokemikeren James Bertram Collip (1892-1965). Under Macleods vejledning lykkedes det denne gruppe af forskere at overvinde de mange vanskeligheder og vise, at pankreas danner et hormon, der kan nedregulere diabetiske patienters blodsukker, bringe den abnorme vandudskillelse til ophør og eliminere udskillelsen af sukker og acetone via urinen. Disse fund blev publiceret i flere afhandlinger i løbet af 1922; nogle af dem havde også de læger som medforfattere, der havde foretaget afprøvningen af insulin på diabetiske patienter ved Toronto General Hospital (Banting mfl. 1922). Hormonet fik navnet insulin, der henviser til dets dannelse i de Langerhans'ske øer.

Nobelprisen til Banting og Macleod

Allerede året efter tildeltes Banting og Macleod Nobelprisen i Fysiologi eller Medicin for opdagelsen af insulin. Efter at Nobelarkivet fra den tid er blevet åbnet, kan man se, at de to forskere blev nomineret af den danske fysiolog August Krogh. Efter et tæt samarbejde med Best gennem et helt år stod Banting uforstående over for, at det ikke var de to, der havde fået Nobelprisen. I sin vrede valgte Banting at dele sin pris med Best, hvilket foranledigede, at Macleod delte sin pris med Collip. Når én eller få forskere skal hædres for en given opdagelse, kan det være vanskeligt, i visse tilfælde umuligt, at afgøre, hvem der skal udpeges. Retfærdigvis må det erkendes, at mange originale forskningsresultater opnås gennem samarbejde mellem flere forskere, der igen bygger på tidligere forskeres arbejde. Insulinets opdagelse udgør et godt eksempel, der er grundigt behandlet i bogen *The Discovery of Insulin* fra 1982. Emnets stadige aktualitet illustreres ved, at bogen blev genoptrykt med nyt forord i 2007 (Bliss 2007). Efter undersøgelsen af et omfattende kildemateriale konkluderer Bliss, at når der skulle udpeges to personer, var Nobelkomiteens beslutning i 1923 den rigtige.

De resultater, Torontogruppen havde opnået, var naturligvis et enestående gennembrud for den kliniske behandling af diabetespatienter. Men det skal til lige fremhæves, at med insulinets opdagelse havde man fået nye muligheder for at studere de komplicerede og dengang helt ukendte processer, der regulerer blodsukkerkoncentrationen og organismens stofskif-



FIGUR 1. August Krogh i sit private arbejdsværelse i lejligheden over Københavns Universitets Dyrefysiologiske Laboratorium i Ny Vestergade 11. I omfattende eksperimentelle undersøgelser publiceret i 1919-1920 viste Krogh, at antallet af åbne kapillærer er reguleret og korrelerer med det aktuelle iltforbrug, og at denne mekanisme sikrer, at selv hårdt arbejdende muskler forsynes med ilt ved diffusion fra blodet til de iltforbrugende processer i muskelcellerne. Fotografiet blev taget i 1920 dagen efter, at Krogh havde modtaget Nobelprisen i Fysiologi eller Medicin for opdagelsen af kapillærernes reguleringsmekanisme, og han sidder her med dokumentet fra Nobelkomitéen (Schmidt-Nielsen 1995). Foto: Det Kongelige Bibliotek.

te. Afhandlingerne fra 1922 rummede derfor en teoretisk indsigt, der blev begyndelsen til en banebrydende udvikling af disse centrale fysiologiske områder. I sin nominering af Banting og Macleod til Nobelprisen fremhævede August Krogh netop disse perspektiver i de to canadiske forskeres indsats.

August Krogh erhverver rettighederne til insulinframstilling i Skandinavien

I 1920 modtog August Krogh (1874-1949) Nobelprisen i Fysiologi eller Medicin (figur 1) for sine undersøgelser af kapillærernes fysiologi (Larsen 2007). Krogh var en eminent forsker og opfinder af metoder og apparater, der blev anvendt på universitets- og hospitalslaboratorier i Danmark og udlandet. Som professor i zoofysiologi ved Københavns Universitet var han i 1920 forfatter til et betydeligt forskningsværk, der

handlede om så forskellige emner som hæmoglobins iltbinding, lungefunktionen, kroppens energiomsætning under fysisk arbejde, kredsløbets regulering og komparative studier af dyrs iltforbrug. Hans videnskabelige artikler og monogramer blev flittigt studeret på udenlandske laboratorier, som han førte omfattende korrespondancer med.

Efter modtagelsen af Nobelprisen blev han inviteret til USA for at holde forelæsninger på en række amerikanske universiteter om sine studier af kapillærernes fysiologi. Under sit ophold dér blev han af sin hustru Marie Krogh gjort opmærksom på diabetesforskningen i Toronto. Hun var læge og havde skrevet en fysiologisk disputats. Inden for de seneste år var hun blevet klar over, at hun havde et sent udbrud af diabetes, som blev holdt under observation og behandlet med sukkerfattig diæt af Hagedorn, der var hendes læge i København. Da hun ved en middag på

rejsen i USA hørte om de nye store fremskridt, der var gjort inden for diabetesforskningen, overtalte hun sin mand til at rejse op til Macleod for at hente oplysninger om fremstillingen og anvendelsen af insulin. I sin insulinmonografi omtaler August Krogh ikke, at det var hans hustru, der havde overtalt ham til at lægge rejsen omkring Toronto. Hun ønskede, at hverken kolleger eller familie skulle vide noget om hendes sukkersyge, som hendes børn og øvrige familie først fik kendskab til efter hendes død i 1944 (Schmidt-Nielsen 1995). August Krogh respekterede hendes ønske, og i sin fremstilling af insulinsagen giver han derfor læseren indtryk af, at det var ham selv, der fik ideen til at besøge Macleod (Krogh 1924). Krogh beretter:

Jeg blev modtaget med den største imødekommenhed fra alle sider; jeg fik lejlighed til at se, ikke alene insulinfremstillingen og standardiseringen; men ogsaa de former for insulinbehandling, som man paa det tidspunkt var naaet til, blev gennemgaaet med mig, ligesom jeg havde lejlighed til at overvære et af de ovenfor omtalte møder mellem klinikere, lederne af insulinfremstillingen og insulinkomiteen (Krogh 1924, s. 52f).¹

Den bemærkelsesværdige åbenhed skyldtes den store betydning, Kroghs egen forskning havde for fysiologiens udvikling, og den respekt, der i udlandet stod om hans person. Det er ofte fremhævet, at det er en forudsætning for internationalt samarbejde og vidensudveksling, at Danmark selv bidrager med videnskabelig forskning på højeste niveau. Kroghs succesrige besøg på Macleods laboratorium illustrerer glimrende denne pointe. Foranlediget af Kroghs ønske overdrog Macleod og den canadiske insulinkomite da også Krogh rettighederne til fremstilling af insulin i Skandinavien. Denne formulering skyldtes, at man i Danmark, Norge og Sverige ikke kunne udtage patenter på lægemidler. Derfor var der ikke juridisk grundlag for at hindre, at andre uden beføjelser fremstillede og markedsførte insulinpræparater. Det var Krogh udmærket klar over, og han nævnte over for insulinkomiteen, at formuleringen ikke gav ham noget retligt middel til at forhindre fremstilling og salg af kopimedicin. Han foreslog selv, at rettighederne kom til at dække hele Skandinavien, da han mente, at man kun ved at udvide patientgrundlaget til hele Skandinavien kunne opnå, at fremstillingen og salget kom til at hvile på et sundt økonomisk grundlag.

1. Kun i henvendelser til officielle myndigheder skrev Krogh substantiver med stort begyndelsesbogstav.



FIGUR 2. Hans Christian Hagedorn var uddannet mediciner og en dygtig naturvidenskabsmand. Som læge på Brande Sygehus studerede han menneskets blodsukkerforhold, og sammen med Brande Apoteks leder, Birger Norman Jensen, udviklede han en hurtig mikrometode til måling af blodsukkerkoncentrationen. Metoden vandt stor udbredelse og blev anvendt helt frem til 1960'erne. Hagedorn forlod Brande Sygehus i 1919 efter travle år med patienter, der var angrebet af den spanske syge. I København traf han August Krogh, der var imponeret over Hagedorns dygtighed, hvilket bandede vejen for deres senere samarbejde om indførelsen af insulinproduktion i Danmark. Hagedorn blev hædret med den internationale Banting Medalje i 1946 i anledning af 25-året for opdagelsen af insulin.

Samarbejdet mellem Krogh, Hagedorn og Kongsted

Efter foredragsturneen i USA ankom Krogh til København den 8/12 1922, og han og Hagedorn gik straks i gang med at drøfte, hvorledes insulinfremstillingen skulle gribes an. Hans Christian Hagedorn (1888-1971) var i 1922 førstereservelæge på Kommunehospitalet i København og specialist i diabetes (figur 2). Han havde erhvervet den medicinske doktorgrad i 1921 på en afhandling om menneskets blodsukkerregulering, og i samarbejde med farmaceuten Birger Norman Jensen havde han udviklet en metode til bestemmelse af blodsukkeret, der kunne gennemføres med et blodvolumen på kun en brøkdel af en milli-

liter. Metoden fandt hurtigt anvendelse både i Danmark og i udlandet. Hagedorn havde tidligere taget kontakt til Krogh, da han ønskede at måle diabetespatienters iltforbrug med Kroghs vippespirometer. Krogh havde ved denne og andre lejligheder fået stor respekt for Hagedorn, der som nævnt ovenfor blev Marie Kroghs læge, da hendes sukkersyge brød ud. Krogh lagde alle forskningsprojekter til side for i de kommende år alene at hellige sig insulinprojektet. Foran ham og Hagedorn lå store praktiske opgaver, der skulle løses, før de kunne indfri løftet om at levere tilstrækkeligt med insulin til diabetespatienterne i Skandinavien. Selv om Krogh havde fået indgående kendskab til Torontogruppens erfaringer og praktiske løsninger, stod han og Hagedorn over for et kompliceret forsøgsarbejde med valg af egnet pankreasvæv og fremstilling, standardisering og produktion af insulinpræparater. Foruden klinisk erfaring med diabetespatienter samt biologisk og biokemisk indsigt krævede projektet startkapital. Om de kommende betydelige økonomiske udfordringer skriver Krogh:

For at faa penge til disse forsøg kunne vi henvende os enten til Staten eller til private. Efter nogle overvejelser foretrak vi at arbejde sammen med private, idet vi mente at det ville tage for lang tid at bringe forhandlingerne saa vidt, at arbejdet kunne paabegyndes, og at der ogsaa senere kunne opstaa forsinkelse og vanskeligheder af at arbejde med statsmagtens noget tunge maskineri, hvortil endelig kom, at en nær tilknytning til den danske stat vilde udviske foretagendets skandinaviske karakter, som vi fra første færd har tillagt megen betydning (Krogh 1924, s 54).

De henvendte sig til apoteker August Kongsted (1870-1939), ejeren af Løvens Kemiske Fabrik og Løveapoteket, som Marie og August Krogh tidligere havde været i kontakt med. Kongsted tilbød at låne Krogh og Hagedorn midler til at afholde udgifterne til forsøg og, når projektet havde udviklet sig så vidt, i den indledende fase at sikre fabrikationens økonomiske grundlag. I begyndelsen foregik pakning og salg i særlige lokaler i Kongstedes virksomhed, og insulinet blev derfor markedsført med navnet »Insulin Leo« med løve-logoet på etiketten (figur 3).

Indledningen til den danske insulinproduktion

Arbejdet skred frem med tilfredsstillende hastighed, således at de første insulinpræparater kunne afprøves



FIGUR 3. Krogh og Hagedorns og dermed Skandinavien's første insulinpræparat blev fremstillet i 1923 og finansieret med midler stillet til rådighed af apoteker August Kongsted, som ejede Løvens Kemiske Fabrik. Insulinet blev pakket og sendt ud til hospitalerne fra denne fabrik, hvilket er angivet med navnet Insulin Leo og fabrikkens løve-logo på etiketten. Novo Nordisk History and Art Collection.

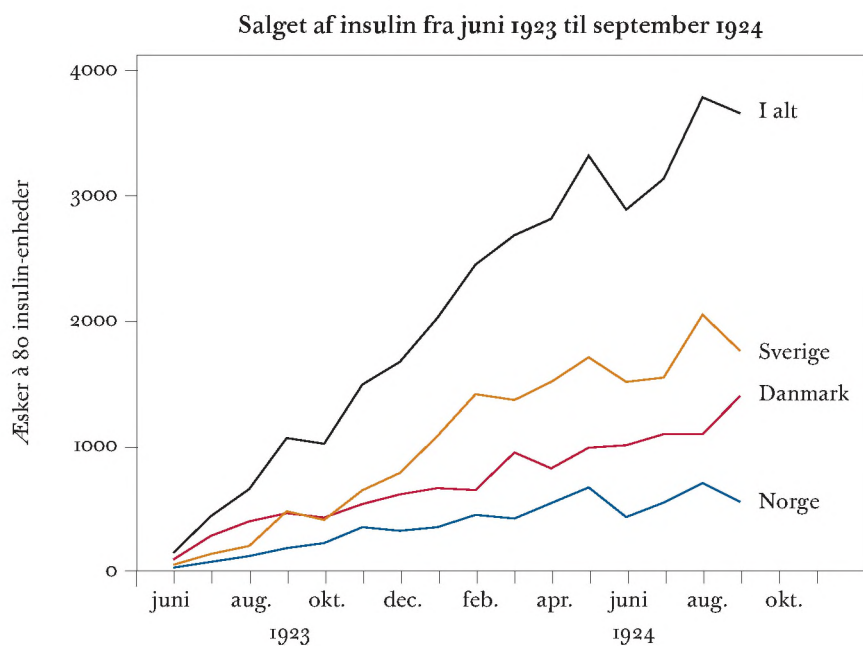
i biologiske forsøg allerede den 21/12 1922. Som udgangsmateriale anvendtes oksepankreas ligesom i Toronto og fiskepankreas, hvorfra ekstrakter blev fremstillet i Hagedorns privatlaboratorium i hans hjem på Onsgårdsvej i Hellerup. Afprøvningen af ekstrakterne foregik på kaniner i Kroghs Dyrefysiologiske Laboratorium i Ny Vestergade 11. I fiskepankreas er de Langerhans'ske øer og kirtelvævet med fordøjelsesenzymer vel adskilte, så der kunne være en pointe i at forsøge sig med dette organ. Resultatet var lovende, men for i fremtiden at sikre et tilstrækkeligt stort udgangsmateriale gik man over til pankreas fra svin, som de omkringliggende slagterier kunne levere i frisk tilstand og tilstrækkelig mængde. Til standardiseringen af præparaternes styrke valgte Krogh mus, der var lettere og billigere at holde end kaniner.

De metoder, biokemikere i dag bruger til at oprense proteiner, var endnu ikke udviklet. Styrken og renheden blev derfor angivet i biologiske enheder. Således var én museenhed den mængde, der i et forsøg ville sænke blodsukkerniveauet så meget, at halvdelen af de insulininjicerede mus fik krampeanfald. Efter subkutan injektion af glukose kom musen øjeblikkeligt på benene igen og satte sig til at pudse og soignere sig, som mus gør, når de befinder sig godt. På Hage-

dorns laboratorium gik man straks i gang med at forbedre ekstraktionsmetoden og sikre maksimalt udbytte af insulinet. Også forureningen med andre proteiner skulle bringes ned til et minimum. Angivet som vægt per museenhed var renhedsgraden 6 mg per museenhed i efteråret 1923. Ved at eksperimentere med nye fældnings- og oprensningemetoder var dette tal bragt ned på 0,2 mg per museenhed i 1924.

De første patienter kunne tages i behandling i marts 1923, og to måneder efter kom seks diabetespatienter i behandling i Norge, Sverige og Danmark. Efter endnu en måned kunne afdelinger på flere sygehuse og klinikker i alle tre skandinaviske lande forsynes med insulin. Insulinet blev leveret i tabletter med 1-2 enheder, der skulle opløses i vand før brug til intravenøs injektion. Tabletterne blev pakket i æsker med 80 enheder, der rakte til en uges forbrug for en voksen diabetespatient (figur 3).

Efter de indledende forsøg på Hagedorns adresse i Hellerup flyttede insulinlaboratoriet og produktionen i maj 1923 over i mindre fabrikslokaler, og i november samme år flyttede man ind i en større fabriksbygning i Emdrup. Figur 4 viser den første periodes jævnt stigende salg af insulin. Det var medvirkende til denne succes, at der hurtigt blev etableret et fortrinligt samarbejde med de omkringliggende slagterier, og at den stadige metodeudvikling øjeblikkeligt blev efterfulgt af konstruktionen og bygningen af forbedret produktionsudstyr.



FIGUR 4. Insulin på vej ud til sukkersygepatienter i hele Skandinavien. Produktionen i 1924 var større, end salgstallene viser, da der i perioden blev opbygget en reserve, så man kunne levere insulin til patienterne, hvis der indtraf uheld med fremstillingen (Kilde: Krogh 1924).

Insulinbehandlingens menneskelige og samfundsmæssige betydning

I 1924 var mellem en tredjedel og halvdelen af de danske diabetespatienter kommet under behandling. Insulinet kunne ikke helbrede diabetespatienter for deres sygdom, men det var typisk, at insulinbehandlede patienter genvandt deres arbejdsevne og kunne deltage i et normalt familie- og samfundsliv. Som eksempel fortæller Krogh om to af Hagedorns patienter på henholdsvis 24 og 17 år, der inden behandlingen ikke ville kunne overleve en stærkt fremskreden sukkersyge. Som følge af regelmæssig insulinbehandling kom de sig så godt, at de blev ansat på Nordisk Insulin Laboratorium som henholdsvis mekaniker og laboratoriemedhjælper. Krogh bemærkede: »De kan fuldt ud gøre den gerning, som svarer til deres uddannelse og alder, og fortjener deres løn. De er ikke blevet ansat ved laboratoriet for paa den maade at hjælpe dem, men fordi de repræsenterede en arbejdskraft og aandsevner, som man ønskede at sikre sig for virksomheden« (Krogh 1924, s 75).

Nordisk Insulinlaboratorium og Nordisk Insulinfond

I aftalen med Kongsted indgik, at han først skulle have sine udgifter rentefrit dækket, når insulinsalget var kommet så godt i gang, at virksomheden gav økonomisk overskud. Denne aftale skal ses i lyset af, at alle parter var indstillet på, at insulinpræparatet skulle sælges med et minimum af avance, så patienternes udgifter kunne holdes på et så lille beløb som muligt. De danske regler for sygekassetilskud til medicin forhindrede, at patienter med kroniske lidelser kunne modtage økonomisk hjælp ud over 60 uger; derefter kunne kommunen tage over og yde støtte i andre 60 uger. Krogh og Hagedorn fandt, at det var tiltrængt at ændre disse bestemmelser og pegede på, at man burde give patienter med kroniske lidelser et permanent medicintilskud i lighed med en ordning, der var indført i Storbritannien. Ved i 1924 lovmæssigt at nedsætte apotekeravancen for insulin til halvdelen af det, der var lovfæstet for andre medicinske produkter, havde Justitsministeriet valgt en løsning, der ikke kostede offentlige midler.

Allerede i efteråret 1924 var driftsregnskabet i balance og gælden til Kongsted betalt. Nordisk Insulin Laboratorium blev oprettet som en selvstændig virksomhed, der blev økonomisk uafhængig af Løvens Kemiske Fabrik og fik Krogh, Hagedorn og Kongsted



FIGUR 5. Nordisk Insulinlaboratoriums fabrik på Brogårdsvej i Gentofte. Fabrikken er her fotograferet i 1927. Bag ved fabrikken ses den ligeledes nyopførte Tjørnegårds-skole. Novo Nordisk History and Art Collection.

i bestyrelsen. Hagedorn blev Insulinlaboratoriets direktør og Krogh bestyrelsens formand. En insulinkomite blev dannet med det formål at rådgive om laboratoriets insulinfabrikation, videnskabelige arbejde og budgetter. Uden vederlag indgik Krogh og Hagedorn i bestyrelsen sammen med klinikere og fysiologer fra Danmark, Norge og Sverige. Komiteen skulle tillige forhandle særlige spørgsmål med offentlige myndigheder og private virksomheder i lighed med komiteen i Toronto, der bl.a. havde forhandlet overgivelsen af produktionsrettighederne til den amerikanske medicinalvirksomhed Lilly og til August Krogh.

Der skulle samtidig gøres forberedelser til eksport af insulin til lande uden for Skandinavien. Den forventede stigende efterspørgsel krævede en kraftig forøgelse af produktionsanlægget, og i 1925 flyttede virksomheden til en nyopført og større fabriksbygning på Brogårdsvej i Gentofte (figur 5). I 1926 var markedet vokset så meget, at Nordisk Insulin Laboratoriums indtjening var betydelig, hvilket gav det sidste skub til dannelsen af Nordisk Insulinfond, der havde været under overvejelse et stykke tid. Ifølge fundatsen skulle fonden varetage insulinsalgets økonomiske overskud ved at uddele midler til at støtte eksperimentel fysiologisk forskning, klinisk videnskabelig forskning i endokrinologi og stofskifte, samt hjælp til diabetespatienter i de skandinaviske lande. Fra 1926-1931 var Krogh formand for fondens bestyrelse, der blev udvi-

det med finske medlemmer i 1927. I 1932 blev Niels Steensens Hospital grundlagt, hvor diabetespatienter blev undervist i insulinanvendelse og kostomlægning, og nye behandlingsformer kunne afprøves. Samtidig gav hospitalet mulighed for systematisk at følge patienternes sygdomsforløb med kliniske metoder under behandlingen.

Novo Terapeutisk Laboratorium

I oktober 1923 havde Hagedorn ansat den unge farmaceut Thorvald Pedersen til det biokemiske arbejde på laboratoriet i Emdrup. Han deltog i udviklingsarbejdet, var fortrolig med de indarbejdede procedurer til insulinoprensning og fik erfaring både fra mislykkede forsøg og fra de laboratorieprotokoller, der havde givet succes. Hans bror, Harald Pedersen, var en dygtig mekaniker og leder af maskinværkstedet på Kroghs laboratorium i Ny Vestergade. Han havde fremstillet flere af de instrumenter, der blev solgt til andre laboratorier, og bygget det apparat, som blev benyttet til hurtig maskinel opskæring af hele pankreas i skiver, der i samme arbejdsgang faldt ned i iskold alkohol for at sikre, at hormonet bevarede sin biologiske aktivitet under den fortsatte oprensning. Harald Pedersens datter var ansat på Kroghs laboratorium, hvor hun deltog i standardiseringen af insulinpræparater, og hans hustru arbejdede hos Hage-

dorn på Onsgårdsvej. Hagedorn var kendt for sit iltre temperament, og da samarbejdet med Thorvald Pedersen ikke gik alt for godt, fyrede Hagedorn ham i et vredesudbrud i foråret i 1924 (Schmidt-Nielsen 1995). I loyalitet med sin bror forlod Harald Pedersen Kroghs laboratorium sammen med sin datter. De to brødre grundlagde i februar 1925 Novo Terapeutisk Laboratorium og startede deres egen produktion af insulin.

Hagedorn måtte opsigte sin stilling på Kommunehospitalet for helt at hellige sig arbejdet i Emdrup efter at have fyret den uundværlige Thorvald Pedersen. Krogh følte det som en katastrofe, da aftalen med komiteen i Toronto dermed blev brudt. Da komiteen blev orienteret om udviklingen i København, tog man det dog roligt, da man ikke mente, at de to brødre kunne gøre det nær så godt som Krogh og Hagedorn (Schmidt-Nielsen 1995). Her tog de imidlertid fejl.

Årtiers hårde konkurrence - fusion og dannelsen af Novo Nordisk A/S

Novos første markedsførte insulinprodukt var i væskeform, Insulin Novo. Det blev markedsført med en injektionssprøjte opfundet af Harald Pedersen. Novo opbyggede hurtigt et dygtigt hold af forskere og tekniske medarbejdere, og man etablerede et samarbejde med et hold af læger, som varetog de kliniske undersøgelser. I 1937 købte Novo Hvidøre Slot, der blev indrettet til hospital for diabetespatienter efter samme model som Niels Steensens Hospital. Insulin Novo blev forbedret i flere omgange op gennem 1930'erne, mens Novosprøjten forblev i produktion helt frem til midten af 1940'erne.

Den hårde konkurrence de to virksomheder imellem var rettet mod klare mål i patientbehandlingen (Kühl 2007): Fremstilling af stadigt renere præparater for at undgå alvorlige bivirkninger, introduktion af præparater med såkaldt protaheret (forsinket) virkning for at reducere antallet af injektioner per døgn og konstruktion af blodsuktermålere, så patienterne selv kunne følge og regulere blodsukkerniveauet i løbet af døgnnet uden lægelig bistand.

Da insulins kemiske formel blev kendt, viste det sig, at svineinsulin adskiller sig fra menneskeinsulin med hensyn til en enkelt aminosyre. Denne beskedne forskel er dog tilstrækkelig til, at nogle patienter udvikler antistof mod svineinsulin. Det næste store skridt i udviklingen blev derfor fremstillingen af human insulin. Det lykkedes Novo i 1982 som de første at markedsføre human insulin, der blev fremstillet fra svineinsulin ved en kemisk laboratorieproces, hvor-

ved den forkerte aminosyre blev udvekslet med den rigtige. Efter at insulingenet var blevet klonet og sekventeret, fremstillede først Lily og senere Novo human insulin med genteknologiske metoder. Konkurrencen på det internationale marked var nu så hård og de økonomiske krav til udviklingen af den nye generation produktionsanlæg så store, at bestyrelserne for Nordisk Gentofte A/S og Novo Industri A/S besluttede at fusionere de to virksomheder. Dette skete i 1989 med dannelsen af Novo Nordisk A/S, og få år efter fusionerede Niels Steensens Hospital og Hvidøre Hospital til Steno Diabetes Center. De to virksomheders hårde indbyrdes konkurrence havde sikret udviklingen af danske insulinpræparater, der erobrede stadigt større andele af verdensmarkedet. Denne succes fortsatte efter fusionen, og i dag leverer NovoNordisk 40% af det internationale markeds forbrug af insulin.

Livsstilssygdomme og flere typer diabetes

Dagens billede af sukkersygeforekomsten i Danmark og i resten af verden er meget forskellig fra situationen omkring opdagelsen af insulinet. Det viste sig hurtigt, at der var tale om forskellige typer sukkersyge, nemlig den insulinkrævende, i dag kaldt type-1-diabetes, og type-2-diabetes, som tidligere også blev kaldt insulinuafhængig diabetes eller gammelmandssukkersyge.

Type-1-sukkersyge skyldes immunsystemets angreb på de insulinproducerende celler i pankreas, som går til grunde, så insulinproduktionen typisk helt ophører. Derved udvikles de dramatiske følger af insulinmangel, hvor organismens celler ikke kan optage glukose, leverens evne til glukoseproduktion ikke bremses, og fedtstofskiftet afspores, så surhedsgraden i blodet stiger, og der tabes vand og salt i nyrene med svigt af kredsløb og hjernefunktion til følge. Det er denne tilstand, der fuldstændigt kan normaliseres ved insulintilførsel.

I modsætning hertil kan type-2-patienterne godt producere insulin, men insulinet virker ikke så godt som normalt, patienterne udvikler insulinresistens, sædvanligvis som følge af overvægt eller fedme og fysisk inaktivitet. Hos flertallet af overvægtige er insulincellerne i stand til at kompensere for den nedsatte insulinfølsomhed, men hos særligt, formentlig genetisk, disponerede kan insulinproduktionen ikke følge med, og blodsukkeret begynder at stige.

Hvor patienterne med type-1-sukkersyge utvivlsomt udgjorde en stor del af patienterne i Kroghs statistik fra 1922, udgør de kun omkring 5% af patienterne i dag. Da antallet af type-1-patienter ikke er fal-

det, betyder det, at type-2-patienternes antal er steget dramatisk. Herhjemme udgør det mere end 5% af alle voksne, og frekvensen er stigende. Endvidere er debutalderen for type-2-diabetes faldende, og der ses nu børn med sygdommen.

Som nævnt vil type-2-sukkersygen typisk udløses af overvægt og fysisk inaktivitet, og type-2-sukkersyge er derfor en af de alvorligste livsstilssygdomme. Det forhøjede blodsukker og de ledsagende forstyrrelser i fedtstofskiftet fører ikke til så voldsomme akutte forstyrrelser som insulinmangel, men fører på længere sigt til komplikationer omfattende nerveforstyrrelser, blindhed og nyresvigt, såvel som slagtilfælde, blodpropper i hjertet og skader på de store blodkar med amputationer til følge.

Selv om radikale omlæggelser af kost og motionsvaner kan have en meget gunstig virkning på type-2-sukkersyge, er sådanne livsstilsændringer ofte ikke realisable eller utilstrækkelige. Der er derfor i dag fokus på udviklingen af metoder, som kan forhindre udviklingen af type-2-sukkersyge, og metoder, der kan begrænse sygdommens virkninger. Insulinbehandling vil ofte være den endelige behandling, men er ikke altid populær på grund af de nødvendige injektioner, yderligere vægtstigning og risikoen for udvikling af for lavt blodsukker.

På basis af forskning fra især Danmark, USA og Tyskland er der nu udviklet metoder til behandling baseret på et relativt nyopdaget hormon fra tarmen. Hormonet, som kaldes GLP-1, kan styre den diabetiske organismes blodsukker på flere måder, bl.a. ved at forbedre insulinsekretionen og fremkalde vægttab (Holst 2007). NovoNordisk har netop lanceret et sådant præparat (Liraglutide) som resultat af det største globale kliniske udviklingsprogram, koncernen nogensinde har gennemført.

For nylig har endnu en behandlingsmetode, der især er udviklet i USA, fået stor betydning også herhjemme, nemlig fedmekirurgien. Det viser sig overraskende, at størstedelen af de patienter, som havde sukkersyge, bliver raske efter operationen, dels som følge af det ofte meget store vægttab, dels på grund af hormonale ændringer. Det er håbet, at det på basis af disse ændringer vil være muligt at udvikle ny medicin, så operationerne kan undgås.

Litteratur

- Banting mfl. 1922: F. G. Banting, C. H. Best, J. B. Collip, W. R. Campbell, A. A. Fletcher, J. J. R. Macleod and E. C. Noble: »The Effect Produced on Diabetes by Extracts of Pancreas«, i: *Transactions of the Association of American Physicians*, s. 1-11.
- Bernard 1978: Claude Bernard: *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*. Cours de Physiologie Générale du Muséum d'Histoire Naturelle. Librairie J.-B. Baillière et Fils. Paris.
- Bliss 2007: Michael Bliss: *The Discovery of Insulin*. The 25th Anniversary Edition. The University of Chicago Press.
- Boylan 1971: John W. Boylan: »Claude Bernard«, i: *Founders of Experimental Physiology. Biographies and Translations*. J. F. Lehmanns Verlag Munich, s. 185-196.
- Deckert 1998: Torsten Deckert: *Dr. med. H. C. Hagedorn og det danske insulin-eventyr*. Poul Kristensens Forlag. Herning.
- Holst 2007: Jens Juul Holst: »Gastrointestinale hormoner - fra koncept til behandling«, i: Christian Binder, Torsten Deckert og Jørgen Nerup (red.): *Diabetes og Danmark*, s. 196-206. Gads Forlag. København.
- Krogh 1924: August Krogh: »Insulin. En opdagelse og dens Betydning«, i: *Københavns Universitets Festskrift i Anledning af Universitetets Aarsfest November 1924*. G.E.C. Gads Forlag. København, s. 1-90.
- Kühl 2007: Claus Kühl: »Fra Hagedorn-Norman Jensens blodsukkermetode til insulinanaloger«, i: Christian Binder, Torsten Deckert og Jørgen Nerup (red.): *Diabetes og Danmark*. Gads Forlag. København, s. 14-26.
- Langerhans 1869: Paul Langerhans: *Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse*. Inaugural-Dissertation, zur Erlangung der Doctorwürde in der Medicin und Chirurgie vorgelegt der medicinischen Facultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin. Buchdruckerei von Gustav Lange. Berlin.
- Larsen 2007: Erik Hviid Larsen: »August Krogh (1874-1949): Nobelprisen i 1920«, i: *Ugeskrift for Læger* 169, s. 2878.
- Minkowski & Mering 1889: Joseph von Mering und Oskar Minkowski: »Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation«, i: *Centralblatt für klinische Medicin* 10 (23). Leipzig, s. 393f.
- Poulsen 1982: Jacob E. Poulsen: *Features of the History of Diabetology*. Munksgaard. København.
- Schmidt-Nielsen 1995: Bodil Schmidt-Nielsen: *August and Marie Krogh: Lives in science*. Oxford University Press. The American Physiological Society.