

Fejezetek a cukorbetegség történetéből

Brassai Zoltán¹, Brassai Attila², Kelemen Piroska¹

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem ¹II.sz. Belgyógyászati Klinika, ²Gyógyszertani Intézet

Capitole din istoricul diabetului zaharat

Autorul trece în revistă evoluția conceptului de diabet zaharat, care clinic figurează deja descris în papyrusul Ebers, Ayur Veda, medicina chineză clasică, și în cea europeană (Celsus, Hippocrat). Termenul medical de „diabetes” se datorează lui Arateus, iar cel de „mellitus” lui William Cullen. În precizarea etiopatogeniei, un rol important au avut Langerhans, Minkowski și Mehring. Privind problemele tratamentului, numele lui Paulescu se leagă de descoperirea insulinei, confirmarea venind de la Banting, Best și Collip. Progresele medicale evidente au dus la perfecționarea antidiabeticelor insulinice și non insulinice până la pancreasul „artificial”, respectiv „transplantul celulelor beta”.

Cuvinte cheie: diabet zaharat, istoria medicinei, complicațiile diabetului

Chapters from the history of diabetes

The author reviews the development related to the concept of diabetes mellitus. From clinical point of view, this illness was first described on the Ebers papyrus, then in Ayur Veda and in the classic Chinese medicine, and then also in Europe (Hippocrates, Celsus). The expression „diabetes” is from Arateus, the „mellitus” from William Cochen. Langerhans, Minkowski and Mehring had important contributions to the ethiopathology and Paulescu to the treatment of the disease. The insulin was discovered by Banting, Best and Collip. Following the medical progress, a lot of new insulin and non-insulin preparations were developed, and now we have artificial pancreas and beta cells transplant.

Keywords: diabetes mellitus, medical history of diabetes, diabetics complication

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (4): 232-262

www.orvtudert.ro

A cukorbetegség valószínű egyidős az emberiséggel. A Kr.e. 1500-ból származó **Ebers-papiruszban** már olvashatók a diabétesz klinikai tünetei („sok vizelettel járó senyvesztő betegség”)

Az indiai **Ayur Vedájában** (Kr.e.3-4. század) szerepel Charaka Samhita Sutra azon megfigyelése, hogy a gyengeséggel, lesóványodással járó betegségben szenvedőknél gyakoriak a kelések, vizeletük nagymennyiségű és édes, odavonza a hangyákat.

Az **ősi kínai feljegyzésekben** Kr.e. a hatodik században szerepel a betegség tüneteinek leírása és említést tesz róla feljegyzéseiben Hippokratesz is.

A betegség első részletes leírását az időszámításunk kezdete körül élt római orvos **Celsus** (Kr.e.30-Kr.u.50) hagyta ránk.

A „diabetes” elnevezés – amely görög szó és „kiáramlás” jelent (nyelvújítási fordítása „húgyár”) – ugyancsak római orvostól a kappadochiai **Arataeustól** származik.

Az arab orvostudomány is ismeri a betegséget. Így **Avicenna** említi, a sok vizet fogyasztó, jó étvágyú de mégis lefogyó betegeket, akiknek a vizeletét legyek dongják körül, és az izlelési próba kapcsán az édes ízűnek bizonyul. Ugyancsak ő tesz említést ezen betegek gyakori gangrénájáról, furunkulózisáról és tüdősorvadásáról is [8,26].

Európában **Paracelsus** (1493-1541) elpárologtatva a cukorbeteg vizeletét kristályokat talál az elpárologtatás nyomán, de ezeket sókristályoknak véli.

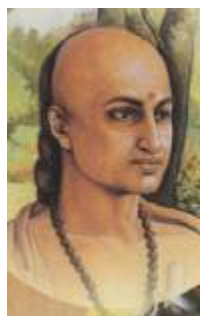
Helmont (1578-1644) először tesz említést a cukorbeteg vérének zsírosságáról (lipaemia).

Thomas Willis (1675) oxfordi orvos megízelve a betegek vizeletét kimondja, hogy az „édes mintha cukor vagy méz volna feloldva benne”. Ugyancsak az ő nevéhez fűződik a paciensek diétával (koplalással) való kezelése [26].

A betegség öröklődő természetére először **Richard Morton** utal.



1. ábra. Ebers-papirusz



2. ábra. Charaka Samhita Sutra



3. ábra. Hippokratesz



4. ábra. Celsus



5. ábra. Arateus



6. ábra. Avicenna



7. ábra. Paracelsus



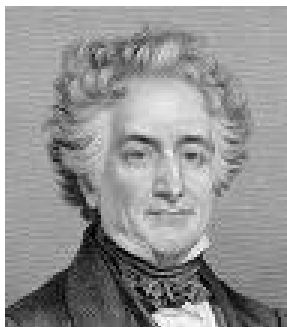
8. ábra. Thomas Willis



9. ábra. Richard Morton



10. ábra. Johann Conrad Bruner



12. ábra. Michele Eugene Chevreul



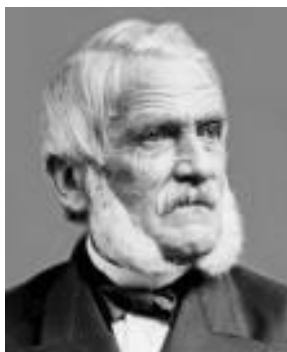
14. ábra. Claude Bernard



16. ábra. Bernard Naunyn



11. ábra. William Cullen



13. ábra. Herman von Fehling



15. ábra. Apollinaire Bouchardat



17. ábra. Adolf Kussmaul

Bár **Johann Conrad Bruner** svájci anatómus már 200 évvel Minkowski előtt leírja a pancreas eltávolított kísérleti állat polydipsiáját és lesóványodását, de nem gondol még arra, hogy állatokon tett megfigyelésének az emberi cukorbetegséggel kapcsolata lehet. A diabétesz és a hasnyálmirigy összefüggését **Cawly** ismerte fel, aki cukorbeteg boncolásakor a pancreasban a szövetállomány sorvadását észlelte [26].

A diabetes „mellitus” (édes, mézes) megnevezése vélhetően **William Cullentől** (1709-1790) származik, aki ezzel a jelzővel különböztette meg az édes vizelettel járó kórformát a többi polyuriával járó betegségtől. **Gregory** tesz említést 1825-ben a diabetes mellitus és a diabetes insipidus közötti különbségről [6, 26].

Michele Eugène Chevreul ismerte fel először, hogy a betegek vizeletében található cukor az glukoz (1815).

A későbbiekben **K. E. Trommer** (1841) és **H. von Fehling** (1848) kidolgozzák a vizeletcukor kémiai kimutatásának módszereit, megteremtve egyben a betegség biztos kórismézésének alapjait is. Bár ily módon a diagnózis lehetővé vált és a betegséggel kapcsolatos klinikai ismeretek is sokat fejlődtek, a diabetes mellitus kórtani lényegének tisztázása még váratott magára.

A további fejlődés most már a diabéteszes anyagcsere-zavar pontosabb megismerése révén vált lehetségessé.

Claude Bernard (1813-1878) munkássága hatalmas lépés volt a szénhidrátanyagcsere megismerésében. Lényegében három alapvető megállapítás fűződik a nevéhez: (E. Frank: *Phatologie des Kohlenhydratstoffwechsels*, Basel 1949) [14].

1. Bizonyos mennyiségű cukor egészséges ember vérében is található.

2. A cukor az élő szervezetben glikogén formájában raktározódik, elsősorban a májban és az izmokban.

3. A vércukor mennyiségét az befolyásolja, hogy a glikogénből mennyi cukor keletkezik (glikogenolízis), illetve mennyi cukor alakul glikogénné (glikogenoneogenezis). Ezen folyamatokat elsősorban a sympathikus idegrendszer befolyásolja, állapítja meg „Sur le diabète” c. tanulmányában. Claude Bernard nevéhez fűződik az a megfigyelés is, hogy a IV agykamra fenekének megsértésével („pique”) kísérleti állatban glycosuriát lehet előidézni.

A cukorbetegség kezelése az inzulin felfedezéséig elsősorban diétás előírásokból állott.

A francia **Apollinaire Bouchardat** (1806-1886) felismeri a főzeléknek jelentőségét a cukorbeteg étrendjében, éheznapokat illetve főzeléknapokat ír elő és gluten kenyeret. Ugyancsak ő állapítja meg, hogy az izommunka fokozása javítani képes a beteg állapotát. A bécsi iskola képviselői, elsősorban **Noorden** és **Falta** ugyancsak hangsúlyozzák a szénhidrátszegénység fontosságát a cukorbeteg étrendjében. Ebben az időszakban a cukorbeteg korlátolt időre terjedő életbentartásának lényegében a kalóriaszegénység, a szénhidrátszegénység, a szénhidrátok helyettesítése (elsősorban zsírral), a koplalás, valamint a fokozott izommunka voltak az alapjai.

A diabetológia nagy alakja Németországban **Bernard Naunyn**, aki először hívja fel a figyelmet az öröklődési tényezőkre, észreveszi és leírja a juvenilis és az idősebb korban kezdődő diabetes közötti nagy különbséget, bevezeti az „acidosis” fogalmát és azt cukorbetegségben a ketontestekre vezeti vissza [31].

Az igazsághoz hozzá tartozik, hogy **Petters** már 1857-ben a cukorbeteg vizeletében, míg **Adolf Kussmaul** 1874-ben a súlyos esetek vérében is acetont mutatott ki. Az ameri-

kai diabetológia nagy alakja **Frederich M. Allen** – akinek kalóriamegszorításos előírásai az egész világon elterjedtek – a cukorbetegséget nemcsak a szénhidrátanyagcsere zavarának tekintette, hanem megállapította, hogy diabéteszben az egész anyagcsere kóros.

A döntő lépés a cukorbetegség kórtanának fejlődésében a pancreas-diabetes felfedezése volt (1889). Ez **Oscar Minkowski** és munkatársa **Franz Mehring** nevéhez fűződik [29].

A történet kezdete igen érdekes volt: az eredetileg zsíremésztési kísérletek céljából eltávolították egy kutya hasnyálmirigyét. A pancreas nélküli kutya televizelte a laboratóriumot, mert gyakran és rendkívül sok vizeletet ürített. Ekkor fogant meg Minkowskiban az az ötlet, hogy az operált kutya úgy viselkedik mint a cukorbeteg ember, aki polyuriás. Pipettával felszívott a padlóra ürített vizeletből és kiderült, hogy az óriási mennyiségű (12%-nyi) cukrot tartalmazott. Gyorsan megoperált még három kutyát és mindegyiknél ugyanazt tapasztalta [29]. A továbbiakban Minkowski és Mehring leírták a kísérleti pancreas-diabetes minden sajátosságát. Megállapították, hogy a pancreastól megfosztott szervezet a fehérjéből is cukrot készít (mégpedig 1 g nitrogénnek megfelelő 6,25 g fehérjéből 2,8 g cukrot). Az ún. Minkowski szám a dextroze/nitrogén quotiens (D/N) -2,8 ezt az összefüggést fejezi ki. Ugyancsak ők állapítják meg, hogy nem a pancreas eltávolításakor átvágott idegek átmetszése okozza a cukorbetegséget, hanem a pancreas hiánya. Ha a szervezet bármely területére pancreast ültettek be a cukorvétel elmúlt. Bár leírja, de nem nevezi meg a pancreas „endocrin” működését (ez néhány évvel később **Hédon** nevéhez fűződik), mert a kifejezést **Brown Sequard** alkotja meg még ebben az évben (1889) a „belső szekréció”, illetve az „endokrin működés” megfogalmazásával [26].

Bár Minkowski megkísérli hasnyálmirigy kivonatából cukorbetegség gyógyítására alkalmas extractum előállí-

tását, ez nem sikerül. (Az inzulin felfedezése ugyanis még több mint három évtizedet váratott magára.)

Annak ellenére, hogy **Paul Langerhans** már 1869-ben leírja a hasnyálmirigy állományában a későbbiekben róla elnevezett szigeteket, patológiai jelentőségükkel még nincs tisztában [26].

Először **Gustav Laguesse** fogalmazza meg azt a véleményét, hogy a diabétesz keletkezésében éppen ezeknek a szigeteknek, ezek inzulin állományának van szerepe. Ugyancsak az ő javaslata alapján vezetik be a „Langerhans-szigetek” elnevezést is [8].

Eugene Opie 1901-ben megerősíti az insuláris állomány endocrin működését és megállapítja, hogy ez az állomány a hasnyálmirigy emésztőnedveket termelő részétől teljesen független.

Warsale (1889), **Szoboljev** (1902), **Deswit** (1906) kísérletei bebizonyítják, hogy a pancreas kivezetőcsövének lekötésekor a mirigy külső elválasztást szolgáló állománya elsorvad, de a kísérleti állatok nem válnak cukorbetegékké, sőt az insuláris szöveti rész ilyen esetekben gyakran hypertrophizál [26].

Szoboljev vetette fel először azt az ötletet, hogy a cukorbetegség gyógyítására alkalmas anyagot a leköött kivezetőcsöví pancreas hypertrophias insuláris állományból lehetne előállítani. Ötlete sajnos megrekedt a megállapítás szintjén, kivitelezéssel nem próbálkozott. **Zülzer** 1909-ben pancreas-diabéteszes kutyákat megpróbált a hasnyálmirigy alkoholos kivonatával kezelni, de az állatok görcsök között elpusztultak. Valószínű hypoglikémiás convulsiokról volt szó. Így, bár vélhetően nagyon közel járt a megoldáshoz, a kísérleteket abbahagyta. A **Kleiner** által készített hasnyálmirigy extractum is tartalmazott hatásos anyagot, de nem elegendő mennyiségben.

Ennél erősebb határfokú készítményt sikerült kivonnia a román **Nicolae Paulesconak (Paulescu)** és ennek gyógyító hatását is észlelte cukorbetegségben. Kísérleteinek folytatását a világháború akadályozta meg [26].



18. ábra. Oscar Minkowski, Franz Mehring



19. ábra. Brown Sequard



20. ábra. Paul Langerhans



21. ábra. Gustav Laguesse



22. ábra. Eugene Opie



23. ábra. Nicolae Paulescu



24. ábra. Frederic Banting és Best



25. ábra. Bernard Alberto Houssay

Tudománytörténeti szempontból külön érdeklődésre tarthat számot **Glav** francia fiziológusnak **Claude Bernard** utódjának az a feljegyzése, amelyet 1905-ben helyezett letétbe a Párizsi Societé de Biologie archívumában, és csak Banting és Best felfedezésének közzététele után (1922) kérte annak felbontását. Ebben beszámol, hogy a pancreas kivezetőcsövének lekötése után az elsorvadt mirigyből, amelynek insuláris állománya ép maradt olyan extractumot készített, amely a pancreas- diabéteszes kutyák cukorvizeletét csökkentette. Felvetette, hogy eljárása esetleg emberi diabétesz kezelésében is alkalmazható lehetne, de ilyen irányú kísérleteket nem végzett [26].

Mindezek jelzik, hogy az inzulin felfedezése nem volt előzmény nélküli. Zülzer, Szoboljov, Kleiner, Gay, illetve Paulescu (aki a legközelebb járt a megoldáshoz) kísérletei és megfigyelései jelölték ki azt az utat amelynek eredménye a torontói **Frederic Banting** és munkatársa **Best** orvostanhallgató révén a kérdés tisztázásához vezettek és az inzulin felfedezésében csúcsoodtak ki. Banting feljegyzései szerint ő még 1920. október 30-án vetette papírra a következő elgondolást: „kösd le a kutyák pancreasának kivezető csövét, várakozz 6-8 hétig, amíg a hasnyálmirigy állománya fokozatosan elpusztul, degenerálódik, távolítsd el a megmaradt insuláris állományt, és készíts abból kivonatot”. Gondolatával főnökéhez **Mac Leod** professzorhoz fordult, aki az ötletet kételkedéssel fogadta ugyan, de rendelkezésére bocsátott 10 kutyát, helyiséget, műszereket, kémiai anyagokat és egy asszisztent **Best** orvostanhallgató személyében. Végül a 10 tökéletesen megoperált pancreas nélküli kutyán 75 kísérletben határozottan bizonyítani lehetett a készített kivonat vércukorcsökkentő és cukorvizeletét megszüntető hatását és a súlyos állapotban lévő haldokló állatok drámai javulását [3, 6, 7].

A **Baniting** és **Best** által előállított extractumot később **Collip** tisztította. Az ő munkájának eredménye a kereskedelmi forgalomba került emberen is jól használható **isletin**, amelyet később **inzulinnak** neveztek. A felfedezést Nobel-díjjal jutalmazták. A további mostmár ipari kémiai munkát az Eli Lilly gyógyszergyár laboratóriumában dolgozó **Clowes** vezetésével végzik, ily módon megteremtődnek az inzulin sorozatban történő gyártásának feltételei is. Az első klinikai közlemény az inzulinról 1922-ben jelenik meg. A szerzők **Baniting**, **Best**, **Collip**, **Campbell** és **Flechter** [3].



26. ábra. Gerti Cori és Carl Cori

Az első kristályos inzulint **Abel** állította elő (1926), **Scott** és **Fischer** a cink inzulin felszívódását lassító hatását vetették észre. Megfigyeléseik alapján készítették el **Hagedorn** és munkatársai az elhúzódó hatású cink-protamin-inzulint [16]. **Bauman** a globin-inzulint, míg **Hallas-Mollet** és munkatársai fejlesztették ki az ún. lente inzulinokat (semilente, lente, ultralente), amelyek már nem tartalmaztak protamint. Így a gyakorlatban az inzulin kezelés kérdése megoldottá vált ugyan, de a pathogenesis számos vonatkozása továbbra is homályban maradt [17, 37, 38, 39].

Bernardo Houssay 1924-ben hypophysectomiát végzett kutyákon és azt tapasztalta, hogy az állatok inzulinérzékenysége megnövekedett [19,20]. **Houssay** és **Magneta** megfigyelték, hogy pancreas-diabéteszes kutyán a hypophysectomia a kialakult diabéteszt javította, míg a hypophysis elülső lebeny kivonatának adása ismét rontotta.

Tartós cukorbetegséget („*hypophyser diabetes*”) **Young** hozott létre a hypophysis elülső lebenyének kivonatával, ha azt intraperitoneálisan tartósan alkalmazta (1937). A hypophyser diabetes fogalmát a **steroid diabetes** fogalma követte (**Ingle**, 1941). **LI** és **Evans** a *somatotrop hormon* diabétogen hatását igazolta, míg **Conn** az ACTH diabétogen voltát [11]. Az 1 (juvenilis) és 2 (adult) típusú diabétesz elkülönítésére 1936-ban kerül sor.

Bár **Jacobs** már 1937-ben foglalkozik az alloxán cukoranyagcserére vonatkozó hatásával a kérdés tisztázása **Dunn** (1943) nevéhez fűződik, aki kimutatja az alloxán béta-sejteket károsító hatását és megteremti az experimentális diabétesz kutatás gyógyszeres alapja it (*alloxán-diabetes*). Később a béta-sejtekre káros anyagok egész sora vált ismertté: streptozotocin, benzotiadiazin (diazoxid), illetve az 1963-ban leírt inzulin szekréciót gátló mannoheptulóz [12].

További előrelépést jelentett a diabétesz kutatásban a cukorfelszívódás pontosabb megismerése, a szénhidrátanyagcserében szereplő enzimek kimutatása, a foszforiláz identifikálása, a glukóz-1-foszfáttól a glikogénig terjedő kémiai folyamatok tisztázása, a glukokináz és bizonyos hormonhatások szerepének megvilágítása, amelyek elsősorban a Nobel-díjas **Cori házaspár** (Gerti és Carl Cori) munkásságának eredményei [8,26].

A glukagonnak mint hiperglikaemiát okozó glikogenolitikus hormonnak a felfedezése és hatásmechanizmusának tisztázása **Muslin**, **Bürger**, **Sutherland**, **De Duve**, **Staul**, **Sinn**, **Behrens** és **Bromer** érdeme [26].

Az inzulin molekuláris szerkezetének tisztázása **Sanger** nevéhez fűződik (1959) [35]. **Steiner** vizsgálatai kapcsán (1967) vált ismertté a proinzulin, amelynek molekulájában az A-láncot és a B-láncot a Sanger révén megismert diszulfid kötésekön kívül C-lánc (connecting peptid) köti össze [37]. Az inzulin bioszintézisének megoldása, a kromatográfias módszerekkel maximálisan tisztított („highly purified”) nem, vagy alig antigén természetű „*monokomponens inzulin*” bevezetése jelentették a következő lépéseket [37,38]. Az inzulinrezisztencia megismerése, az inzulin antitestek kimutatása, az immuno-assay-nek mint módszernek a bevezetése elsősorban **Bergson** és **Yalow** érdeme (1970). A fejlődés következő szakaszaiként ugyancsak az nevékhöz fűződik az

inzulinmeghatározás modern meghatározásának tekintett ugynevezett „receptor-assay” kidolgozása is [5,41,42].

Napjainkban az inzulinkezelés alapkérdései megoldottnak tekinthetők. Olyan készülékek is kerültek bevezetésre, amelyek a vércukor folyamatos regisztrálása alapján számítógép segítségével megfelelő mennyiségű inzulint, vagy glükózt adagolnak és így a vér cukortartalmát az egészséges szabályozáshoz hasonlóan állandó szinten tartják (*mesterséges béta-sejt, mesterséges pankreasz*), **Albisser, Pfeiffer** [1, 2, 34].

A *diabétesz orális kezelésének lehetőségei* **M. Yanbou** azon a régi megfigyelésen alapultak, amely szerint a typhusban alkalmazott szulfonamid készítmények hypoglykaemiát okoznak [21, 26]. A továbbiakban a klinikai gyógyszeres alapok megteremtése elsősorban **Loubatieres**, illetve **Franke** és **Fuchs** nevéhez fűződött [22, 23]. Így az évek folyamán kilakultak a diabétesz orális kezelésére alkalmas karbutamid, tobutamid, klorpropamid, glibenklamid készítmények, illetve bevezetésre készültek a periférián, a cukorfelhasználás szintjén ható biguanidin származékok (Meguán-Siofor) [22, 23, 28]. A cukorfelszívódás intesztinális gátlása révén hatnak az utóbbi évtizedekben kifejlesztett új típusú alfa - glukozydase gátló készítmények (pl. acarbose Glucobay). Biztató eredmények várhatók a legújabban bevezetett thiazolidine - dionoktól (rosiglitazone-Avandia) is.

Az orális antidiabétikumok elsősorban a 2-es „felnőtt típusú” diabéteszben nyertek alkalmazást. Továbbfejlesztésük napjainkban is folyik.

A cukorbetegséghez kapcsolódóan érintenünk kell a **hyperinsulinizmus** kérdéskörét is. Bár a világirodalomban legelőször **Nicholls** írt le insuláris adenomát a pancreas-ban (1902), **Seale Harris** volt az első aki az insulinoma okozta spon-tán hypoglykaemia lehetőségét felismerte és tőle származik a „hyperinsulinizmus” elnevezés is (1924), **Wilder, Allan Power** 1927-ben Marzo Klinikán metastatizáló insulinomát írnak le, míg 1939-ben **Campbell, Graham** és **Robinson** Torontóban elvégzik az első eredményes insulinoma eltávolítást [40].

A cukorbetegség történeti áttekintése nem tekinthető befejezettnek. Napjainkban is számos kísérlet és felmérés zajlik, melyek eredményei csak a közeljövőben fognak kikristályosodni és válnak kiértékelhetővé.

Kórtani vonatkozásokban főleg a *genetikai faktorok* és a vírus-infekciók szerepének, az *autoimmun történéseknek* és a *táplálkozási tényezőknek* az alaposabb megismerése képezik a fontosabb kutatási irányokat.

A **kezelés** tekintetében első sorban az *inzulin-terápia más adagolási lehetőségei* (például aerosol, implantáció), az orális antidiabétikumok *új gyógyszereinek* előállítása, míg sebészi vonatkozásban a *pancreas*, illetve a *béta-sejtek transplantációja* képezik azokat a területeket amelyeken a közeljövőben további fejlődés várható.

A történet természetesen itt nem ér véget. Napjainkban is folytatódik. Újabb és újabb megfigyelések születnek és naponta gazdagodnak ismereteink ebben a kórképben, amely nem csak magas morbiditása és prevalenciája, hanem szövödményei sokrétűsége révén is kiérdemelte azt a több évtizedes megállapítást: **„aki ismeri a diabéteszt és annak szövödményeit az egyben megtanulta a medicinát”**.

Irodalom

1. Albisser A.M., Leibel B.S., Ewart T.G. et al. – *An artificial endocrine pancreas*. Diabetes 1974, 23:389.
2. Albisser A.M., Leibel B.S., Ewart T.G. et al. – *Clinical control of diabetes by the artificial pancreas*. Diabetes, 1974, 23:397.
3. Banting F.G., Best C.H. – *The internal secretion of the pancreas*. J. Lab. Clin. Med. 1922, 7:251.
4. Barta L., Simon S – *Role of HLA-B8 and BW 15 antigens in diabetic children*. New Engl. J. Med. 1977, 296:397.
5. Berson S.A., Yallow R.S. – *Insulin „antagonists” and insulin resistance*. In Ellenberg M., Rifkin H. – *Diabetes mellitus. Theory and practice*. McGraw-Hill Book Co., New York, 1970, p:388.
6. Best C.H. – *Epochs in the history of diabetes*. In Williams R.H. – *Diabetes*. Hoeber, New York, 1960, p:1.
7. Best C.H. – *Souvenirs de 1921*. Médecine et Hygiène, 1961, 19:579.
8. Brassai Z., Makó K. – *A cukorbetegség jelentősége napjainkban*. Bevezető gondolatok, Orvostudományi Értesítő, 2005, 78, 3, 279-283.
9. Brassai Z., Makó K., Kelemen P. et al. – *A diabéteszes láb fogalomköre*. Orvostudományi Értesítő, 2005, 78, 3, 304-313.
10. Campbell A., Conway H. – *Gastric retention and hypoglycaemia in diabetes*. Scottish Med.J., 1960, 5:167.
11. Conn J.W., Knopf R.F., Nesbit R.M. – *Clinical characteristics of primary aldosteronism*. Amer J.Surg. 1964, 107:159.
12. Duncan G.G. – *Diabetes mellitus*. Saunders, Philadelphia, 1951.
13. Dunn A., Chenoweth M., Bever K. – *Use of 3H and 14C doubly labeled glucose and amino acids in the study of hormonal regulation of gluconeogenesis in rats*. Federation Proc. 1977, 36:245.
14. Frank E. – *Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels*, Benno Schwabe, Basel, 1949.
15. Franke H., Fuchs J. – *Ein neues antidiabetisches Prinzip*. Dtsch. Med. Wschr. 1955, 80:1449.
16. Hagedorn H.C., Jensen B.N., Krarup N.B. et al. – *Protamine insulinate*. J. Amer. Med. Ass. 1936, 106:177.
17. Hallas-Moller K., Petersen K., Schlichtkrull J. – *Crystalline and amorphous insulinzinc compounds with prolonged action*. Science, 1952, 116:394.
18. Harris H. – *The familial distribution of diabetes mellitus: a study of the relatives of 1241 diabetic propositi*. Ann Eugen, London, 1950, 15:95.
19. Houssay B.A. – *Role des glandes endocrines dans le diabète expérimental* (4e Congres de la Federation International du Diabète) vol.I., Geneve, 1961, p:27.
20. Houssay B.A. – *Experimental diabetes and diet*. Science, 1947, 105 :548.
21. Janbon M., Chaptal J., Vedel A. et al. – *Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamido thiadiazol (LeVK 57 ou 2254 RP)*. Montpell. Med. 1972, 21:441.
22. Loubatières A. – *Etude physiologique et pharmacodynamique de certains dérivés sulfamidés hypoglycémisants*. Arch. Int. Physiol. 1946, 54 :174.
23. Loubatières A. – *Drugs : past, present and future*. Diab. Croat. 1972, 1:315.
24. Magyar I. – *Insulin* in Góth E., Fövényi J.(eds): *Polipeptid hormones*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1970, p:381.
25. Magyar I. – *A félvszázados insulin*. Orv. Hetilap, 1971, 112:843.
26. Magyar I., Tamás Gy. – *Diabetes mellitus*, Medicina Budapest, 1979, 21:28.
27. Magyar I., Márton I. – *Über die Insulinresistenz*. Zsrtzl. Fortbild. 1958, 25:883.
28. Magyar I., Megyesi K., Pályi A. – *Szájon át ható antidiabétikumok*

- alkalmazása májbántalomban.* Orv. Hetilap, 1957, 98:958.
29. Mering J. Von, Minkowski O. – *Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation.* Arch. Exp. Path. Pharm. 1889, 26:371.
30. Minkowski O. – *Über den Kohlenaueregehalt des Blutes beim Diabetes mellitus und das Coma diabeticum.* In Naunyn B. – *Mitteilungen aus der Medizinischen Klinik zu Königsberg.* F.C.W. Vogel, Leipzig, 1888, p:174.
31. Naunyn B. – *Der diabetes mellitus.* In: *Northnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie.* 2. Aufl. Bd.7., Teil VI. Holder, Wien, 1906.
32. Paulsen E.R., Koury M. – *Hemoglobin A1c levels in insulin-dependent and independent diabetes mellitus.* Diabetes Suppl. 1977, 2.25:890.
33. Pav. J., Jezkova Z., Skrha F. – *Insulin antibodies.* Lancet, 1963, 2:221.
34. Pfeiffer E.F., Thum Ch., Clemens A.H. – *The artificial beta-cell. A continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion.* Horm. Metab. Res. 1974, 6:339.
35. Sanger F. – *Chemistry of insulin.* Science, 1959, 129:1340.
36. Staub A., Sinn L., Behrens O.K. – *Purification and crystallization of hyperglycemic glycogenolytic factor (H.G.F.)* Science, 1953, 117:628.
37. Steiner D.F. – *Proinsulin and biosynthesis of insulin.* New Engl.J.Med. 1969, 280:1106.
38. Steiner D.F. – *Insulin today.* Diabetes, 1977, 26:322.
39. Steiner D., Terries S., Chan S.J. et al. – *Chemical and biological aspects of insulin and proinsulin.* Acta Med. Scand. Suppl. 1976, 601:53.
40. Wilder R.M., Allain F.N., Power M.H. et al. – *Carcinoma of islands of pancreas. Hyperinsulinism and hyperglycemia.* J.Amet.Med.Ass. 1927, 89:348.
41. Yallow R.S. – *Application of radioimmunological methods to problems in insulin antigenicity and hormonal assay.* Acta med. scand. Suppl. 1976, 601:151.
42. Yallow R.S., Berson A. – *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.* J. Clin. Invest. 1960, 39: 1157.