

# Diabetes: historische beschouwingen

*Prof. Dr. R. Rottiers*

*BVS-Nieuws - jrg. 36 nr.1 – januari/februari 1993 – pg. 15-17*

**Wie zelf aan diabetes lijdt of wie er in de familie- of vriendenkring mee te maken krijgt, stelt eerder vroeg dan laat - een aantal vragen. Heeft die ziekte altijd bestaan? Hebben er altijd zo veel mensen mee te maken gehad? Was het dan echt zo moeilijk om die ziekte te doorgronden? Is het dan echt mogelijk die ziekte te genezen? Veel extra vragen kunnen hieraan worden toegevoegd. Een antwoord op enkel ervan vinden we terug tijdens een verre terugblik in het verleden van wat ik aartsvader diabetes zou willen noemen. Een stokoude man, die voor vele diabetici allicht eerder een aartsvijand dan een aartsvader kan lijken, die gedurende vele eeuwen al zijn geheimen angstvallig verborgen kon houden, maar gelukkig, vooral tijdens de bijna voorbijge eeuwen, in versneld tempo het éne geheim na het andere moest prijsgeven. De voornaamste mijlpalen op die lange tocht willen wij voor u schetsen.**

## **Het verre verleden.**

Voor wie thuis is in de geschiedenis der oude volkeren zal het wel geen verbazing wekken te vernemen dat de oude Egyptenaren - die ons prachtige pyramides en tempels hebben achtergelaten - ook reeds over heel wat kennis beschikten betreffende een aantal ziektebeelden. Op papyrusrollen, daterend van 1550 voor onze tijdrekening, wordt melding gemaakt van een aandoening waarbij overvloedig urineren het hoofdsymptoom was. Tegelijk worden daar ook middelen beschreven die in die tijd werden aangewend om die ziekte te bestrijden.

Ook de Oud-Indische cultuur dwingt respect af. In geschriften - opgesteld in een verdwenen taal, het Sanskriet duiken vanaf 300 v.C. tot 600 n.C. regelmatig verwijzingen op naar een aandoening waarbij men niet alleen overvloedig moet urineren, maar waarbij ook wordt vermeld dat die urine smaakt naar honing. Deze hoogste belangrijke waarneming blijkbaar een verwijzing naar wat wij nu glucosurie noemen - bleef door de quasi onbestaande communicatiemogelijkheden jammer genoeg totaal onbekend voor het toenmalige Westen. Dit blijkt uit het feit dat de Griek Hippocrates - in het Westen de vader van de geneeskunde genoemd - in zijn geschriften daterend van 400 v.C. nergens melding maakt van een aandoening die met overvloedige urine of zoetsmakende urine gepaard ging.

Het is de grote verdienste van Aretaeus van Cappadocië - het huidige centrale Turkije - in de 2e eeuw van de huidige tijdrekening op zeer uitvoerige wijze een ziektebeeld te hebben beschreven "waarbij spieren en ledematen dunner worden en als water in de urine terecht komen". Hij gaf de ziekte de naam "diabetes" naar het Griekse woord voor "doorstromen", daarbij wijzend op het gekend teken van overvloedig urineren en het snel vermageren. Alleen, hij wist niets af van de zoete urinesmaak, en legde de oorzaak ervan bij de nieren... Hij schreef overigens al zijn werken in het Grieks, hoewel hij leefde onder de heerschappij van het Romeinse keizerrijk.

Galenus - de grondlegger van de Romeinse geneeskunde en tijdgenoot van Aretaeus - gebruikte ook de naam diabetes, maar aanzag de aandoening als een grote zeldzaamheid vermits hijzelf slechts 2 gevallen had gekend! Ook hij dacht dat de oorzaak ervan in de nieren te zoeken was, een visie die nog vele eeuwen zou standhouden, ook in de Islamitische geneeskunde. Tussen die 2e en de 16e eeuw van onze tijdrekening gaat de kennis omtrent diabetes niet vooruit. Een groot deel ervan leven we in de donkere Middeleeuwen, een onrustige periode waarin de wetenschap weinig kansen kreeg. Ook aan de universiteiten, die vanaf de 13e eeuw waren opgericht, beperkte men zich tot het doceren van de oude begrippen die nog dateerden van Galenus. Over diabetes werd nergens gesproken.

Bovendien werd toen wel Latijn gesproken of bestudeerd, maar de Griekse taal was duidelijk in verval geraakt. De kennis van Aretaeus geraakte in de vergeetheek. De wetenschap begint pas een lange opmars vanaf de 16e eeuw, het begin van de Renaissance. De Griekse oudheid - ook haar geschriften - krijgt weer belangstelling en tegelijk maakt men komaf met conventionele denkbeelden. De Zwitser Paracelsus, die men wel eens de "Luther van de geneeskunde" noemt, ging uit van eigen waarnemingen als hij diabetes beschreef als een "systeemziekte" en introduceert de biochemie in de geneeskunde. Wel schreef hij diabetes toe aan een verstoring van de lichaamsvochten door een slechte combinatie van zwavel en zout, die - eens uitgescheiden in de urine - "gele vlekken" maakte op het linnengoed. Vervang zout door suiker, dan wordt die beschrijving interessant. Maar ook Paracelsus had de urine niet geproefd... De eerste die melding maakte van de zoete smaak van de urine van diabetici, was de Engelsman Thomas Willis, lijfarts van Karel II (1674).

Onwetend van de oude Indische beschrijving doopte hij de vinger in de urine van zijn patiënten en stelde vast dat die "merkwaardig zoet is, alsof zij met honing of suiker doortrokken was". Zo werd het bijvoeglijk naamwoord mellitus, van het Latijnse woord voor honingzoet, aan de Griekse naam diabetes, toegevoegd. Willis beschreef bovendien dat de ziekte blijkbaar steeds meer voorkwam, vooral bij "mensen die zich overgeven aan gezelligheid en het zwelgen van hoofdzakelijk onvermengde wijn. Over de oorzaak van dit fenomeen kan hij geen uitspraak doen. Zijn landgenoot Matthew Dobson toonde in 1776 voor het eerst aan dat die zoet smakende stof werkelijk een suiker was, die hij met bruine suiker vergeleek, en niet alleen in de urine maar ook in het bloed van diabetici

voorkwam. In 1838 pas kon de Parijzenaar Apollinaire Bouchardat verduidelijken dat het om druivesuiker (glucose) gaat. Diezelfde veelzijdige man slaagde er voor het eerst in een glycemie te meten, maar daarvoor had hij 300 ml bloed en 2 dagen arbeid nodig. Hij schreef ook - als eerste - aan zijn patiënten een dieet voor dat arm was aan koolhydraten, en legde alweer als allereerste - een verband tussen een pancreasaandoening en diabetes. In die periode dachten de meeste onderzoekers nog dat de alvleesklier (pancreas) alleen instond voor de spijsvertering. Wilhelm Petters toont in 1857 aan dat de eigenaardige adem- en urinegeur van (pre)comateuze diabetici te wijten is aan de aanwezigheid van ketonen.

Nog twee belangrijke mijlpalen werden uitgezet in de 19e eeuw. In 1869 beschrijft Paul Langerhans, een Duitse anatoom, in de alvleesklier cellen die zich in "eilandjes" hebben gegroepeerd. Over hun functie spreekt hij zich niet uit. Een tweede sprong voorwaarts wordt geboekt door twee Duitse fysiologen, von Mering en diens assistent Minkowski, die in 1869 als bij toeval ontdekten dat een hond, waarvan zij het pancreas hebben verwijderd, diabetes ontwikkelde. Zij legden echter geen verband met de door Langerhans beschreven eilandjes.

### **De voorbije eeuw.**

Vanaf dat moment - wij bereiken stilaan de 20e eeuw - zoeken talloze vorsers naar de onbekende stof die zich in het pancreas moet bevinden, en die blijkbaar belet dat iemand diabetes krijgt. In de literatuur wordt melding gemaakt van zowat 400 pogingen om een pancreasextract te maken dat werd toegediend langs de mond - waarbij het onwerkzaam bleek te zijn - of intraveneus of intramusculair, waarbij slechts zwakke resultaten werden bekomen, hoofdzakelijk omdat die onzuivere extracten of te weinig actief waren of nogal wat bijwerkingen veroorzaakten, w.o. een shocktoestand. Stilaan begon men zelfs te wanhopen de stof ooit te kunnen vinden. Nochtans kon de Amerikaanse patholoog Eugene Opie in 1901 het onderzoeksgebied vernauwen door aan te tonen dat bij sommige overleden diabetici de pancreasletsels zich beperkten tot het verschrompelen van de eilandjes die Langerhans had beschreven. Dit bracht onze landgenoot Jean de Meyer, zelf een fysioloog, ertoe in 1909 de naam "insuline" (eiland = insula, latijn) te geven aan de toen nog hypothetische stof die in die eilandjes moest aanwezig zijn. Intussen neemt de frequentie van diabetes duidelijk toe. Rond 1916 maakt men reeds gewag van 0,5 tot 2% van de bevolking. Men maakte toen reeds een onderscheid tussen de snel evoluerende vorm bij jongeren, die hooguit één jaar in leven bleven, en de trager evoluerende vorm bij wat ouderen, die het, mits een draconisch dieet, soms meer dan vijf jaar konden volhouden. E. Joslin startte dan ook in 1916 als eerste een gespecialiseerde diabeteskliniek in Boston

(V.S.A.), om de diabetespatiënten zowel op medisch als op sociaal vlak te begeleiden. De grote doorbraak kwam er dan in 1921.

### **Ontdekking van insuline.**

Vanaf april 1921 hield de Roemeense fysioloog Nicholas Paulescu mededelingen over zijn proeven bij pancreasloze, suikerzieke honden bij wie hij een extract van vers pancreasweefsel inspoot, dat hij "pancréine" noemde, en dat de bloedsuiker deed dalen. In mei van datzelfde jaar begonnen in Toronto (Canada), een 29-jarige orthopedische chirurg; Frederic Banting en de 22-jarige student geneeskunde Charles Best aan het bereiden van een werkzaam pancreas-extract. Zij waren zich bewust van het falen van talrijke voorgangers en wisten dat het anti-diabetes-hormoon moest worden gehaald uit de eilandjes van Langerhans. Zij merkten op dat hun extracten beter werkten als ze het excretiekanaal van het hondenpancreas voorafgaandelijk afbonden, waardoor het grootste deel van het orgaan degenereerde. Achteraf bleek dat dit procédé de kostbare inhoud van de eilandjes beschermde.

Op 21 augustus 1921 - nauwelijks 3 maand na de start van hun proeven konden zij de werkzaamheid van hun extract aantonen bij de hond. Zij noemden het aanvankelijk "isletine", naar het Engels "islet" voor eiland. Pas later zijn zij bereid gevonden hun kind om te dopen tot "insuline". Weliswaar kwam hun vondst - en de daaruit voortvloeiende publicatie - enkele maanden later dan die van Paulescu, maar Banting en Best hebben de verdienste, mede dank zij de deskundigheid van de scheikundige James Collip, de eerste diabetespatiënt met insuline te hebben behandeld. Dat gebeurde reeds op 11 januari 1922. Het ging om de 14-jarige Leonard Thompson, die sinds 2 jaar aan diabetes leed en met een hongerkuur werd behandeld. Bovendien waren zij, na hun patent voor een symbolische dollar te hebben verkocht, de motor achter een snelle produktie en commercialisatie van de insuline. Het Amerikaans bedrijf Eli Lilly verwierf deze licentie in augustus 1922 en liet de eerste klinische proeven op grotere schaal verrichten door E. Joslin in diens diabeteskliniek te Boston. In oktober 1922 waren reeds 3000 ml. insuline geproduceerd. Vanaf 1923 startte ook in Europa de produktie ervan. De zegetocht van insuline is begonnen. Het verbaast niemand dat de Nobelprijs Geneeskunde in 1923 gaat naar de ontdekkers van de insuline. Wel was men verrast dat de jonge student Best geen loon naar werken

kreeg, wel het hoofd van het laboratorium, dat de nodige hulpmiddelen had

ter beschikking gesteld, nl. MacLeod, die tijdens de experimenten zijn vakantie doorbracht in Schotland. Banting en MacLeod, de twee gegadigden

van de Nobelprijs, vonden het uiteindelijk billijk hun prijs te delen met Best, resp. Collip.

### **Sinds de ontdekking van de insuline.**

Vanaf 1923 wordt heel wat verbetering aangebracht in de produktie van de insuline. Aan de ene kant zoekt men naar erg gezuiverde insulinepreparaten, zoals de kristallijne insuline die beschikbaar is vanaf 1926, maar die men 4 maal daags moet inspuiten. Aan de andere kant zoekt men naar middelen om die korte werkingsduur te verlengen, precies om slechts één- of hoogstens tweemaal per dag een injectie te moeten geven. Dat gebeurde eerst door toevoeging van zink (1934), later van protamine (1936). De precieze structuurformule van insuline - een A-keten van 21 en een B-keten van 30 aminozuren - wordt in 1955 ontcijferd door Fredrick Sanger, terwijl in 1963 dierlijke insuline voor het eerst, maar dan langs scheikundige weg, bijna gelijktijdig wordt gesynthetiseerd door drie afzonderlijk werkende teams, onder de leiding van Helmut Zahn (Aken), P.G. Katsoyannis (Pittsburgh), resp. Du Yu-Cang (Shanghai). In 1974 slagen Sieber en zijn medewerkers erin ook de menselijke insuline te synthetiseren. Een dergelijke totale synthese is echter enorm tijdrovend en duur, en kwam dan ook niet in aanmerking voor commercieel gebruik. Dit in tegenstelling tot de biosynthetisch bereide insuline - steunend op het principe van de genetische manipulatie - die in 1980 voor het eerst werd geproduceerd door de firma Lilly, uitgaande van de E. Coli-bacil. In 1989 lanceerde de firma Novo-Nordisk biosynthetisch bereide menselijke insuline, bereid door genetische manipulatie van bakkersgist. De komst van deze insulines heeft het gebruik van dierlijke insulines (varkens- of runder) de laatste jaren sterk teruggedrongen. Men kan voorspellen dat in de nabije

toekomst uitsluitend menselijke insuline zal worden gebruikt.

## **Tot besluit.**

Wat wij schreven is in de allereerste plaats gericht naar de insuline-afhankelijke of type 1 diabetici. Diabetici, die geen insuline moeten inspuiten, maar met een dieet, al dan niet gecombineerd met orale anti-diabetestabletten, worden behandeld, zullen zich in dit overzicht nauwelijks thuisvoelen. Inderdaad hun geschiedenis begint heel wat later, nl. in 1918, en wat de praktische toepassing van de tabletten betreft zelfs pas in 1956. Allicht komen zij later aan hun trekken, op een ogenblik dat men een beter inzicht heeft in het ontstaansmechanisme van hun aandoening, die wij niet-insuline afhankelijke of type 2 diabetes noemen.

De lange weg die het diabetesonderzoek ging en de enorme vooruitgang die vooral in de voorbije eeuw werd geboekt betekenen helaas niet dat aartsvader diabetes al zijn geheimen heeft ontsluit. Wel hebben zij ervoor gezorgd dat de type 1 diabetici vandaag niet meer het droeve lot kennen van hen die voor 1921 diabetes kregen, maar integendeel de getuige kunnen zijn van de onbetwistbaar nog versnellende vaart van onze kennis, ten bate van een nog betere behandeling, en - hopelijk, en als einddoel - een echte preventie.