

100 JAAR INSULINE

Tot 100 jaar geleden was de diagnose van diabetes type 1 een doodvonnis. Er was geen adequate medische behandeling beschikbaar. Niet verwonderlijk dat de levensverwachting van personen met diabetes type 1 heel laag was. De ontdekking van de molecule insuline door onderzoekers aan de Universiteit van Toronto was dan ook een echte 'gamechanger'.

INGE EVERAERT, STAFMEDEWERKER BELEID EN ONDERZOEK, DIABETES LIGA VZW



AFBEELDING 1: Laboratorium prof. John Macleod (Bron: Universiteit Toronto)



AFBEELDING 2: Prof. Frederick Banting (rechts) en Charles Best (links)



GESCHIEDENIS VAN DE MOLECULE INSULINE

VOOR 1921: GEBREK AAN BEHANDELING BETEKENDE DOODVONNIS

De beschrijving van zoete urine van zieke personen dook al op in de oude geschriften uit India, Egypte en Griekenland. Het was rond 250 voor Christus dat een Griekse arts de naam *diabetes*, letterlijk *doorstroming*, bedacht. Doorstroming verwijst daarbij naar de overvloedige productie van urine bij personen met diabetes. Aangezien de urine ook zoet rook, werd later *mellitus* of *honingzoet* toegevoegd.

De diagnose van diabetes werd gesteld door de zoetheid van de urine te proeven. Daarnaast werd de urine ook voorgeschoteld aan insecten die op zoek zijn naar zoetheid. Kwamen er veel insecten op af, dan kreeg men de diagnose.

Hoewel verschillende benaderingen werden uitgetest (aderlatingen, wijn drinken, opium en kruidendrankjes innemen), was er geen goede behandeling voorhanden.

Op het einde van de 19e en aan het begin van de 20ste eeuw werd er veelvuldig onderzoek gedaan naar diabetes. Meer en meer was duidelijk dat de pancreas een belangrijke rol speelde. Er werd dan ook veelvuldig geëxperimenteerd met het toedienen van oplossingen gebaseerd op pancreasweefsel.

1921 – 1922: ONTDEKKING VAN DE MOLECULE INSULINE

In het laboratorium van prof. John Macleod (Afbeelding 1) aan de Universiteit van Toronto (Canada) testten prof. Frederick Banting – samen met zijn student Charles Best (Afbeelding 2) –

welke pancreasextracten resulteerden in een daling van bloedglucose bij honden met diabetes. Na heel wat vallen en opstaan, hadden ze een extract voorhanden dat zuiver genoeg was om toe te dienen bij mensen. Het gezuiverde extract werd 'insuline' genoemd en in januari 1922 voor het eerst toegediend aan de 14-jarige Leonard Thompson. De maanden daaropvolgend werd insuline toegediend aan verschillende comateuze personen met diabetes en de getuigenissen spreken over het 'miraculeus ontwaken uit een dodelijke coma'. De universiteit schaalde de insulineproductie op en werd de jaren nadien gevolgd door verschillende commerciële bedrijven. Insuline werd op dat moment gehaald vanuit de pancreas van dieren (varkens en koeien), wat logistieke problemen met zich meebracht, maar ook resulteerde in onzuiverheden die nevenwerkingen uitlokten.

1923: NOBELPRIJS

De Nobelprijs werd uitgereikt aan Frederick Banting en zijn supervisor John MacLeod voor hun bijdrage aan de ontdekking van insuline. Zij deelden hun nobelprijs respectievelijk met student Charles Best en biochemicus James Collip (Afbeelding 3). Banting bedacht het idee en onderzoeksplan om insuline te isoleren en Charles Best assisteerde hem bij het uitvoeren van de experimenten. John MacLeod superviseerde de experimenten en zorgde voor het laboratorium en bijhorende materialen. James Collip was een belangrijke schakel bij het zuiver en veilig maken van het insuline-extract.

JAREN 1930 – 1980: KENNIS OVER INSULINE NEEMT TOE

Na de ontdekking in de jaren '20 werd er grote vooruitgang geboekt in de biochemische kennis van de molecule insuline. Deze kennis zorgde ervoor dat de werking van insuline beter afgestemd kon worden op de behoeftes van de personen met diabetes. Zo werd insuline bijvoorbeeld gekoppeld aan *protamine* om de werkingsduur te verlengen of werden fracties van snel – en traagwerkende insuline met elkaar gemengd.

JAREN 1980: BESCHIKBAARHEID VAN SYNTHETISCH HUMANE INSULINE

Door nieuwe – op DNA-gebaseerde – technologieën kon humane insuline in het labo gesynthetiseerd worden. Het hormoon kon geproduceerd worden door bacteriën (*Escherichia Coli*) of schimmels (*Saccharomyces cerevisiae*) waarvan het genetisch patroon werd gecodeerd voor het insulinegen. Dit impliceerde dat de molecule identiek was aan de lichaamseigen insuline, er geen dieren meer nodig waren en de beschikbaarheid van insuline sterk vergroot werd. Daarnaast stelden deze nieuwe DNA-technieken men ook in staat om heel gericht de molecule te gaan aanpassen zodat er variaties geproduceerd konden worden.

VANAF JAREN 1990: VERDERE OPTIMALISATIE VAN INSULINE-ANALOGEN

Insuline injecteren dat pas werkt een half uur nadat je het geïnjecteerd zorgt voor heel wat praktische ongemakken. Dankzij genetische manipulatie werd het mogelijk



AFBEELDING 3: Winnaars Nobelprijs geneeskunde 1923 (Bron: Fralick-Zinman et al. 2021 Diabetologia)

insuline te vervaardigen die een ultrasnelle werking hebben. Aan de hand van andere chemische manipulaties slaagde men er verder ook in om de werking van insuline te verlengen om zo basale insuline-analogen te ontwikkelen die maar 1 keer per dag geïnjecteerd dienen te worden. Om het in te spuiten volume insuline te verkleinen ontwikkelde men ook insulinepreparaten met een hogere concentratie.

TOEKOMST

Tot op heden zijn er nog altijd heel wat beperkingen bij het gebruik van insuline. Momenteel gebeurt er dan ook door zowel onafhankelijke onderzoeksinstellingen als insulineproducerende bedrijven heel wat onderzoek naar meer gebruiksvriendelijke vormen van insuline. Zo wordt er onder meer ingezet op het ontwikkelen van:

- Basale insuline die je maar 1 keer per week hoeft in te spuiten in plaats van 1 keer per dag.
- Insuline-analogen die je op het einde van de maaltijd kan injecteren.
- Orale insuline. Aangezien insuline als eiwit afgebroken wordt door de enzymen in het maag-darm stelsel is de ontwikkeling van orale insuline een grote uitdaging.
- Insuline die gevoelig is aan de hoeveelheid glucose in het bloed en zo zijn werking aanpast.

Daarnaast wordt er ook nog steeds hard ingezet op het voorkomen als op het genezen van diabetes.



AFBEELDING 5: Plastieke insulinespuitjes



GESCHIEDENIS VAN DE INSULINE HULPMIDDELEN

1924: SPECIFIEKE INSULINESPUITEN

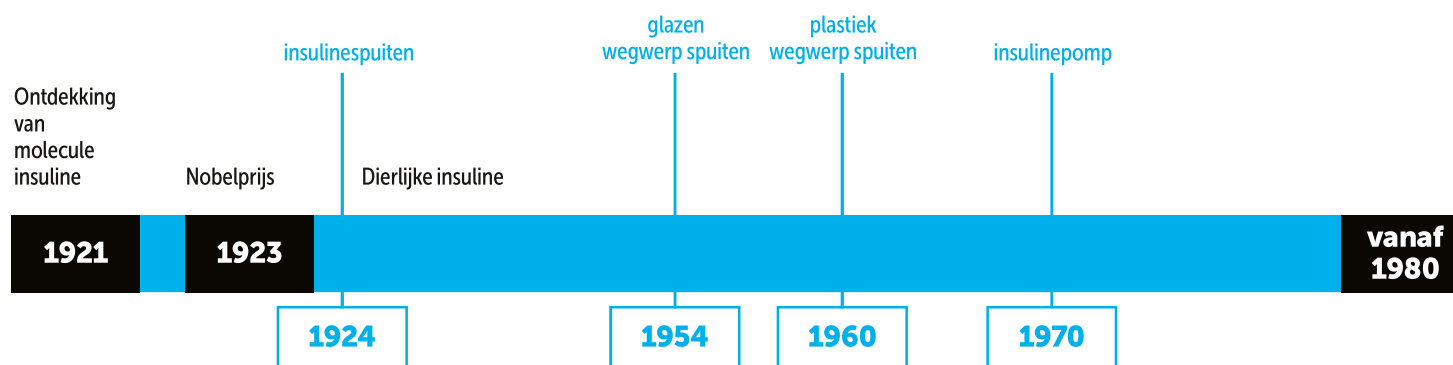
Bij de ontdekking van insuline werden er initieel grote, herbruikbare spuiten met lange naalden gebruikt. Na gebruik en sterilisatie door koken konden de spuiten daarna opnieuw gebruikt worden. De insuline moest nog zelf opgetrokken worden vanuit glazen flacons (Afbeelding 4). De persoon met diabetes moest dus zelf extra waakzaam zijn om de goede dosis op te zuigen zonder luchtbelletjes.



AFBEELDING 4: Herbruikbaar injectiemateriaal insuline (voor 1950) (Bron: National museum of American history)

WEGWERPBARE GLAZEN (JAREN 1950) EN PLASTIEKEN (JAREN 1960-1970) INSULINE-SPUIJTJES

Om de kans op infecties te verminderen werden er vervolgens wegwerpbare spuiten ontwikkeld. In eerste instantie waren dat glazen spuiten. Maar aangezien de glazen spuiten wat minder gebruiksvriendelijk waren, werden er ook plastieke spuitjes ontwikkeld, die momenteel nog steeds omschreven worden als de typische insuline-spuitjes (zie Afbeelding 5). De bijhorende naalden verminderden de pijn en het aantal infecties dat veroorzaakt wordt door de injecties.



AFBEELDING 6: Eerste insulinepomp (Bron: Alsaleh et al. 2010 J Clinical Pharmacy and Therapeutics.)

JAREN 1970 – 1980: INSULINEPOMP

Hoewel de insuline-spuitjes hun meerwaarde hadden, waren er ook grote nadelen. Zo was de dosis niet altijd betrouwbaar en was het psychologisch niet evident om zichzelf te injecteren met grote naalden. Deze nadelen leidden vaak tot verminderde trouwheid aan de therapie en dus een minder goed gecontroleerde glycemie. De ontwikkeling van een insulinepomp had als doel de insulievrijstelling op een meer natuurlijke wijze te laten verlopen, met minder gevaar voor hypo's en een betere glycemie regeling. De eerste pomp was groot en moest gedragen worden als een rugzak (Afbeelding 6). Rond de jaren 1980 kwamen de eerste gemakkelijk draagbare modellen in België op de markt. Een pomp bestaat uit een reservoir met insuline, een motortje, een katheter voor insuline-afgifte en een bedieningspaneel. Doorheen de jaren werden de pompen telkens compacter en gebruiksvriendelijker. (Afbeelding 7)



AFBEELDING 7: Huidige insulinepomp

EIND JAREN '80: INSULINE PEN

Insulinepennen hebben het voordeel dat ze gebruiksvriendelijker zijn, meer discreet en een betere dosisaccuraatheid hebben dan spuitjes. De eerste pennen waren herbruikbare pennen met vervangbare insulinepatronen. Vanaf de jaren '90 kwamen de eerste lichte, voorgevulde pennen ter beschikking in België waarbij geen wissel meer moest gebeuren van de insulinepatronen (Afbeelding 8).

Tegelijk met de pen verkleinden en verfijnden ook de naalden. Van naalden met een lengte van 16 mm en een dikte van 27G in de jaren 1980, zijn we nu beland bij naalden van 4 mm en 32G. Hoe hoger de 'G' (of Gauge), hoe fijner de naald. De naaldjes zijn nu zodanig klein en fijn dat injecteren haast geen pijn meer doet.



ROL VAN DIABETES LIGA IN GESCHIEDENIS VAN INSULINE

Tijdens de Duitse bezetting in de Tweede Wereldoorlog ontstond in België de vrees voor een tekort aan insuline. In 1942 werd dan ook een Belgische patiëntenvereniging opgericht 'Association Belge du diabète (ABD)' om deze bevoorradingsproblemen aan te pakken. Vanaf 1972 werd beslist om de vereniging op te splitsen in een Nederlandstalige (Belgische Vereniging voor Suikerziekte, BVS) en een Franstalige vereniging (Association Belge du diabète, ABD).

Vanaf 1978 stond de Belgische Vereniging voor Suikerziekte via verkooppunten bij de plaatselijke afdelingen in voor de verkoop van insulnewegwerpspuiten. Een tiental jaar later richtte de vereniging opleidingen in voor diabeteseducatoren, waardoor kwalitatieve informatie omtrent het gebruik van insuline

verspreid kon worden. De opleiding van diabeteseducator werd later toevertrouwd aan hogescholen.

Dankzij onderhandelingen van BVS, ABD, proffen van de universitaire ziekenhuizen en het RIZIV kwam er in 1990 een eerste RIZIV-conventie tot stand waardoor patiënten een gedeeltelijke terugbetaling kregen van de wegwerpspuiten voor insuline. Later werd via de pompconventie de terugbetaling van insulinepompen opgenomen.

De jaren die hierop volgen krijgt de vereniging nog 2 keer een nieuwe naam – namelijk Vlaamse Diabetes Vereniging (VDV – 1994) en Diabetes Liga (2013). Door de veelheid en verscheidenheid van nieuwe technologieën zet de Diabetes Liga sterk in op het verspreiden van correcte en up-to-date informatie en op educatie. Dit doen we onder meer via ons 2-maandelijks ledenmagazine, maar ook via onze website, gratis Diabetes Infolijn en brochures. Insuline-accessoires – zoals pennaalden, naaldcontainers, koeltassen ... – kunnen sinds 2018 gekocht worden via de online webshop (<https://shop.diabetes.be>).

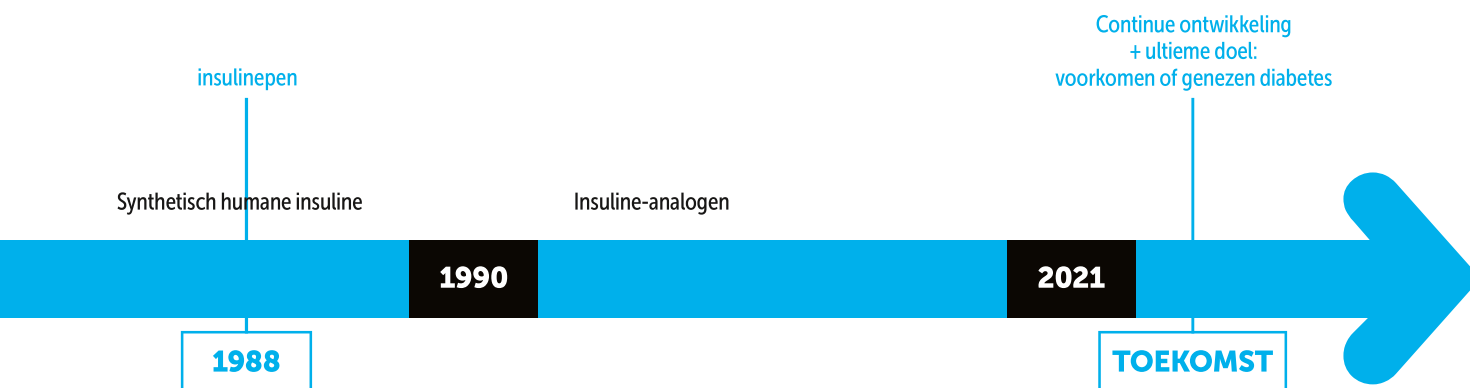
eerste insulinepen



huidige insulinepennen



AFBEELDING 8: Evolutie insulinepennen (Bron: Beyond Type 1)



100 JAAR INSULINE

Dankzij de vondst van insuline 100 jaar geleden, gaat Line vandaag gelukkig door het leven.

Scan de QR of surf naar www.diabetes.be/100-jaar-insuline.

Zie hoe Line leeft, groeit en open bloeit.



Lilly



SANOFI DIABETES 

DOE EEN GIFT EN STEUN ZO HET DIABETESONDERZOEK

De vooruitgang op het vlak van insuline kon niet tot stand komen zonder wetenschappelijk onderzoek. Aangezien er nog heel wat verbeterpunten mogelijk zijn, ondersteunt de Diabetes Liga via het Diabetes Liga Onderzoeksfonds sinds 2020 wetenschappelijk onderzoek. Ook jij kan het diabetesonderzoek actief ondersteunen door een financiële bijdrage te doen op het rekeningnummer BE44 0688 8882 2545. Voor giften vanaf 40 euro ontvangt de schenker een fiscaal attest.