

Pagine di storia

LO ZUCCHERO MISTERIOSO. MEDICI E CHIMICI ALLA SCOPERTA DELLA MALATTIA DIABETICA TRA SEICENTO E OTTOCENTO

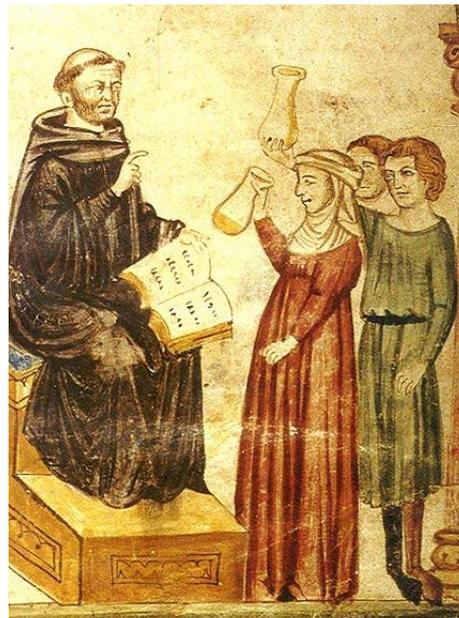
Marco Taddia

Gruppo Nazionale di Fondamenti e Storia della
Chimica

marco.taddia@unibo.it

Il sapore dolciastro delle urine e anche del sangue dei pazienti che manifestavano i sintomi della malattia, poi definita diabete 'mellito', condusse i medici, fin dal secolo XVII, a considerare la presenza di zucchero una traccia evidente di tale patologia. Si deve principalmente al chimico francese Chevreul il riconoscimento della natura di tale zucchero.

Alla luce delle norme di sicurezza oggi vigenti nei laboratori chimici può apparire incredibile che nei vecchi trattati di chimica, almeno fino a metà dell'Ottocento, per caratterizzare i composti ne venisse riportato il sapore. L'assaggio a scopo analitico serviva a distinguerli gli uni dagli altri, come ci dimostra una serie di 'problemi' proposti ai lettori alla fine del secondo volume di un testo di chimica per medici e farmacisti di Domenico Mamone Capria (1807-1888), più volte riedito [1]. Ad esempio, per distinguere il solfato di potassa, dal bi-arseniato e dal tartaro emetico, tre sali che 'sembrano isomorfi', si ricorda, al problema XI del volume citato, che il primo ha sapore 'amaretto disgustoso', il secondo ha sapore 'acido metallico' e odore di aglio, mentre il terzo non si sa. Altrove scopriamo che il bi-carbonato di potassa ha sapore 'alquanto urinoso', mentre l'azotato di potassa è 'fresco piccante' e l'acetato di ammoniaca è 'fresco molto piacente'. Non sorprende quindi che, a causa della mancanza di adeguate tecniche strumentali, i medici si avvalsero anche dell'assaggio dei fluidi corporei, comprese le urine e il sangue, come strumento diagnostico. Escludendo Cina e India per brevità, è documentato che in Occidente furono due medici britannici a mettere in relazione il sapore dolce delle urine con le condizioni specifiche dei loro pazienti e, in particolare, alcuni sintomi tipici del diabete come sete e minzione frequente, oltre che abbondante. Pare, tuttavia, che la malattia fosse nota fin dall'antichità, tant'è che pure il famoso papiro egiziano di Ebers (1550 a.C.) accenna, seppure in maniera imprecisa, a sintomi e rimedi (<http://www.museodeldiabete.com/storia02.htm>). Furono gli antichi greci a descrivere più accuratamente i sintomi della malattia mentre l'introduzione del termine 'diabete', derivato dal verbo greco διαβαίνω (diabaino), si deve ad Areteo di



Pazienti che presentano l'urina per l'analisi (Fonte:

<https://sassenachdoctor.wordpress.com/2016/04/24/the-sweet-taste-of-urine/>)

Pagine di storia



Fig. 1 - Areteo di Cappadocia



Fig. 2 - Thomas Willis (1621-1675)



Fig. 3 - Pharmaceutice Rationalis... (Thomas Willis, 1674)

Cappadocia (Fig. 1), vissuto alla fine del secondo secolo d.C. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707300/>).

Allo stato attuale delle conoscenze, fu Thomas Willis (Wiltshire, 1621 - London, 1675) (Fig. 2), dell'Università di Oxford, uno dei padri della moderna neurofisiologia e autore del "Cerebri anatome: cui accessit nervorum descriptio et usus" (Anatomia del cervello: cui si aggiunge la descrizione e la funzione dei nervi) (1664), il primo medico occidentale che nel 1674 collegò il sapore dolce dell'urina alle condizioni di una persona affetta da diabete. Willis riportò le sue scoperte in *Pharmaceutice rationalis sive diatribæ medicamentorum* (Farmaceutica razionale, ossia diatriba sulle azioni dei medicinali nel corpo umano) (Fig. 3) [2]. Riferendosi al diabete come 'male dell'urina', scrisse che questa era 'meravigliosamente' dolce, come se fosse imbevuta di 'miele o zucchero', concludendo che il fenomeno era degno di spiegazione. Fu lui che coniò il termine diabete mellito, infatti mellito in greco significa "come il miele"

(<http://www.storiadellamedicina.net/thomas-willis-un-pioniere-dellanatomia-della-fisiologia-e-della-neurologia/>).

Sfortunatamente Willis non riuscì a capire perché i campioni di urina fossero così dolci ma le sue osservazioni aiutarono altri ricercatori. Un secolo dopo, nel 1776, il medico inglese Mathew Dobson (1735?-1784) confermò il test di Willis e dimostrò che facendo evaporare a secchezza l'urina di un paziente diabetico si otteneva un residuo che somigliava a zucchero grezzo, con lo stesso sapore; assaggiato anche il siero del sangue, lo trovò dolce ma non riuscì ad isolare lo zucchero. Da queste osservazioni sperimentali, pubblicate sulla rivista "Medical Observations and Inquires" (Fig. 4), Dobson trasse conclusioni che alla fine indirizzarono gli studi sul diabete nella giusta direzione [3]. Tra i pionieri che intuirono un legame fra pancreas e diabete va ricordato Thomas Cawley, un chirurgo militare che visse dal 1756 al 1795. Il suo contributo, che rivelò anomalie nel pancreas di un paziente deceduto con il diabete, apparve nel 1788 sul *London Medical Journal* con il titolo 'A Singular Case of Diabetes, Consisting Entirely in the Quality of the Urine; with an Inquiry into the Different Theories of That Disease' (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5545243/>) [4]. Qualche anno dopo (1794), il medico Johann Peter Frank (1745-1821) nel suo trattato *De curandis hominum morbis epitome praelectionibus academicis dicata...* stabilì che esistevano due tipologie di diabete: mellito e insipido. Era un

tema sul quale Francesco Marabelli (1761-1846), professore di chimica farmaceutica a Pavia si era già esercitato (<https://swab.zlibcdn.com/dtoken/126d81efb143306a6a38912fb6d527dd>)

Pagine di storia

[4, 5]. Premesso che all'epoca la chimica faceva ancora parte dei piani di studio della medicina e che si affermò più tardi come scienza autonoma, possiamo affermare che i chimici iniziarono ad interessarsi attivamente al problema attraverso l'opera di Michel Eugène Chevreul (1786-1889). Nel frattempo dobbiamo registrare che attraverso il medico scozzese John Rollo (1749-1809), particolarmente interessato alle applicazioni della chimica alla medicina, si cominciò a parlare di un apposito regime alimentare (compresa la cosiddetta dieta rancida) per contrastare la malattia [6] <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=ucm.5320214711&view=1up&seq=5&skin=2021>.

Il punto della situazione ai primi dell'800

Un lavoro pubblicato sulle *Annales* (1806), intitolato 'Memoire sur le diabète sucré' [7] è importante perché fa il punto sullo stato dell'arte delle discipline interessate al riconoscimento della malattia. Nasce dalla collaborazione fra il chirurgo Guillaumon Dupuytren (1777-1835) (<https://archives.haute-vienne.fr/decouvrir-apprendre/zoom-sur/figures-haut-viennoises/guillaume-dupuytren-1777-1835-chirurgien-et-anatomiste-de-genie>) e il chimico Louis Jacques Thénard (1777-1857) di cui abbiamo parlato in altra occasione (https://www.soc.chim.it/sites/default/files/chimind/pdf/2019_4_26_ca.pdf). Nella parte introduttiva dell'articolo si ricordano gli autori che scoprirono per primi la presenza di zucchero nelle urine dei diabetici. Pur citando Willis, Pool e Dobson, si attribuisce la priorità a Caulcy (1778), i cui risultati furono confermati dal tedesco Frank (figlio?) (1791) e si citano le successive ricerche di Nicholas e Guendeville di Caen (1803). Nonostante ricerche accurate non è stato possibile reperire il contributo di Caulcy e si sospetta che quello citato sia di Cawley. A proposito di Johann Peter Frank (1745-1821), medico e igienista, pare sia stato il primo a differenziare il diabete mellito dal diabete insipido. La restante parte dell'articolo, divisa in tre parti, riguarda lo studio di un caso:

- 1) Osservazioni compiute sul diabetico di cui fu esaminata l'urina;
- 2) Analisi dell'urina del diabetico dopo il 15° giorno di ricovero presso l'Hôtel Dieu, prima del passaggio all'École de Medecine;
- 3) Analisi dell'urina del diabetico dopo il suo ingresso all'École de Medecine.

Dal punto di vista chimico il lavoro non presenta novità importanti, anche se tenta di indagare la natura dello zucchero presente nell'urina escludendo, ad esempio, sostanze dal sapore dolce come manna e melata.

Dal punto di vista terapeutico viene ribadito che gli alimenti di origine animale apportano benefici al paziente. Nel suo trattato di chimica elementare teorica e pratica in più volumi (1835)

Thenard, a proposito del diabete, accoglierà in parte la scoperta di Chevreul, di cui si parlerà a breve, e introdurrà la distinzione tra *diabètes sucré* e *non sucré* [8].



Fig. 5 - Eugène Chevreul (1786-1889)

Chevreul e lo zucchero d'uva

Eugène Chevreul, nato ad Angers nel 1786 e morto a Parigi all'età di 103 anni (Fig. 5), fu uno dei più longevi scienziati francesi e tra i più influenti e popolari del suo tempo. Terminati gli studi nella città natale si recò a Parigi, dove fu accolto da Louis Nicolas Vauquelin (1763-1829) nella sua fabbrica di prodotti chimici. Con l'appoggio di Vauquelin, che ne apprezzava il talento, fece rapidamente carriera e

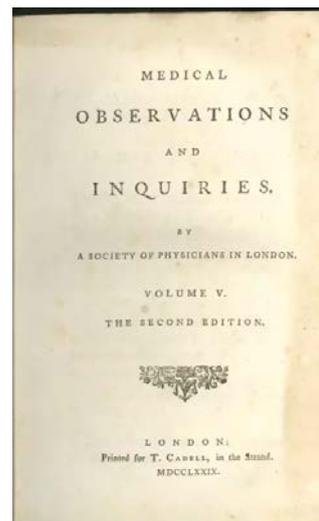


Fig. 4 - La rivista dove venne pubblicato il contributo di Dobson

nel 1824 divenne professore di chimica alla manifattura Gobelins. Qui si dedicò a una serie di studi sulle tinture e sui colori che sfociarono in una serie di importanti pubblicazioni sia a

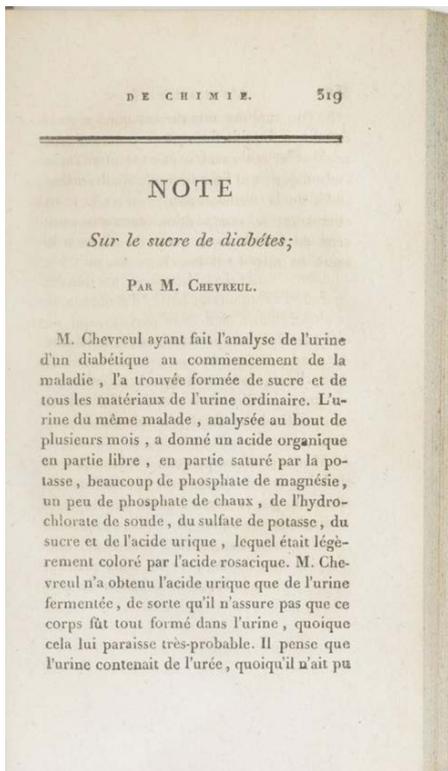


Fig. 6 – La Memoria di Chevreul (1815)

carattere pratico che teorico. La fama gli venne, tuttavia, dalle ricerche sulle sostanze grasse di origine animale, di cui Adrian offre un ampio e dettagliato resoconto [9]. Oltre a prestigiosi riconoscimenti per i risultati ottenuti in campo scientifico, gli venne attribuito anche il merito di aver adeguato la lingua francese alle scoperte scientifiche di cui fu autore. Può darsi che la notevole mole di lavoro svolta sui grassi, gli olii e le sostanze alimentari abbia oscurato, nella suddetta rassegna [9] un contributo che Chevreul diede al riconoscimento della malattia diabetica e che, viceversa, gli storici del settore non dimenticano. Si tratta di un articolo di due pagine che Chevreul pubblicò sulle *Annales de Chimie* nel 1815, dal titolo 'Sur le sucre de diabètes' [10] (Fig. 6). In esso riferì che l'urina di un diabetico all'inizio della malattia conteneva zucchero e tutti i componenti di quella normale, mentre dopo diversi mesi c'era un acido organico in parte libero e in parte come sale potassico, oltre a molto fosfato magnesiacco, poco fosfato di calcio, alcuni altri sali e ancora zucchero. Concentrando l'urina fino a consistenza sciropposa e lasciandola a riposo aveva ottenuto la sostanza zuccherina sotto

forma di piccoli cristalli, simili a quelli derivati dallo sciroppo d'uva. Una volta ricristallizzati da alcool risultarono perfettamente bianchi e, confrontati con quelli dello zucchero d'uva, mostrarono proprietà identiche, come la solubilità in acqua ed alcool, la fusione a calore moderato ecc. La conclusione di Chevreul, dopo aver ricavato tutto lo zucchero dell'urina in forma solida, fu che lo zucchero 'liquido' dei vegetali non era di tipo particolare ma bensì una combinazione di zucchero cristallizzabile con un altro 'principio' capace di vincere la forza di coesione del primo. L'analogia riscontrata da Chevreul fra zucchero diabetico e zucchero d'uva, che sappiamo composto principalmente da glucosio (48%) e fruttosio (50%), contribuì, con gli studi successivi sul glicogeno, ad indicare il glucosio come traccia della malattia diabetica.

Lo zucchero nel sangue

La presenza dello zucchero nel sangue dei diabetici, pur ipotizzata da alcuni Autori, fu una questione dibattuta a lungo perché non si riusciva ad isolarlo. Lo stesso Berzelius, considerato uno dei maggiori chimici del suo tempo non ci riuscì, così anche W.H. Wollaston che nel riferì nella memoria intitolata 'On the Non-Existence of Sugar in the Blood of Persons Labouring under Diabetes Mellitus' pubblicata nel 1811 [11]. Trascorsero altri due decenni perché Felice Ambrosioni (1790-1843), Capo Speciale presso l'Ospedale di Pavia, giungesse a dimostrarlo. Pubblicò il suo procedimento sotto forma di lettera negli Annali Universali di Medicina del 1835, in un articolo così intitolato: 'Dello zucchero nelle urine, e nel sangue dei diabetici' [12]. Ad esso seguì a ruota la pubblicazione in inglese 'Detection of sugar in the blood in diabetes, and on the best mode of separating the same substance from the urine' sulla *London Medical Gazette* (1836) [13].

Giovanni Polli

Medico di professione nacque a Milano nel 1812 e vi morì il 14 giugno 1880. Compì gli studi presso l'Università di Pavia, dove si laureò in medicina e chirurgia nel 1837. Fu professore di chimica in vari istituti della sua città, nella Scuola tecnica (1849), nella Scuola reale superiore (1851) e nell'Istituto tecnico di S. Marta (1860). Era un allievo che Ambrosioni stimava assai e partecipò allo storico esperimento con il quale venne dimostrata la presenza dello zucchero nel sangue. In una pubblicazione del 1839 sembra rivendicare un ruolo più attivo di quello che gli attribuì Ambrosioni nell'esecuzione di tale esperimento. Polli si può considerare un vero esperto di chimica clinica [5].

Normoglicemia e iperglicemia

Sarà Claude Bernard (1830-1878), medico, fisiologo ed epistemologo francese di grande fama e autorevolezza (https://it.frwiki.wiki/wiki/Claude_Bernard) a stabilire nel 1855 i livelli di 'normoglicemia' e 'iperglicemia' [5, 14] Poco prima della sua scomparsa uscirono le '*Leçons sur le diabète et la glicogénèse animale*' (1877).

Conclusioni

La storia della malattia diabetica, in particolare del suo riconoscimento e dei primi tentativi di cura si è avvalsa, almeno fino agli inizi dell'Ottocento, soprattutto del contributo di medici e farmacisti, anche perché la chimica è emersa come scienza autonoma solo sul finire del secolo XVIII. Prima di allora la chimica era di competenza delle categorie suddette, tant'è che anche in Italia e precisamente a Bologna, la prima cattedra di chimica fu attribuita al medico Jacopo Bartolomeo Beccari nel 1737 (https://www.soc.chim.it/sites/default/files/chimind/pdf/2015_2_59_ca.pdf). Una svolta importante, dovuta soprattutto ai chimici francesi, i primi 'professionisti' del settore, fu il riconoscimento dello zucchero presente nelle urine e nel sangue dei pazienti diabetici. Un discorso a parte riguarda la determinazione analitica degli zuccheri riducenti nei fluidi biologici, sul quale c'è molto da dire, per cui si rimandano gli interessati ad altro specifico contributo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] D. Mamone Capria, Elementi di chimica filosofico-sperimentale, Vol. II, V ed., Stabilimento Minerva Sebezia, Napoli, 1846, p. 352 e segg.
- [2] T. Willis, Pharmaceutice rationalis sive diatribe medicamentorum..., 1675.
- [3] I.A. MacFarlane, *Practical Diabetes*, 1990, **7**(6), 246.
- [4] T. Cawley, *London Med. J.*, 1788, **9**(3), 286.
- [5] G. Dall'Olio, Personaggi della chimica clinica dell'ottocento, Caleidoscopio Letterario, Medical Systems SpA, Genova, 2004.
- [6] J. Rollo, *Traité du diabète sucré*, Montardier-Cerieux, Paris, 1806.
- [7] L.J. Thenard, G. Dupuytren, *Ann. Chimie*, 1806, **59**, 42.
- [8] L.J. Thenard, *Traité de Chimie élémentaire theorique et pratique*, tome quatrième, 6e ed., Crochard, Paris, 1835, p. 350-1.
- [9] J. Adrian, Les pionniers français de la science alimentaire, TEC&DOC-Lavoisier, 1994, p. 135, p. 172.
- [10] E. Chevreul, *Ann. Chim.*, 1815, **95**, p. 319.
- [11] W.H. Wollaston, *Med. Phys. J.*, 1811, **26**(154), 462.
- [12] F. Ambrosioni, *Annali Universali Medicina*, 1835, **74**.
- [13] F. Ambrosioni, *London Med. Gaz.*, 1836, **18**, 541.
- [14] G. Polli, *Annali Universali Medicina*, 1839, **92**(276), 465.
- [15] V. Jörgens, M.Grüsser, *Diabetes*, 2013, **62**(7), 2181.