

La fabulosa historia de las glifozinas.

Hernán Valdés-Socin ¹ , Miguel Vanoni Patiño ² .

1. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Lieja. Bélgica, Cátedra de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad de Lieja. Bélgica.
2. Servicio de Medicina Interna y Nefrología de la Universidad Espíritu Santo, UEES Clinic, Guayaquil - Ecuador.


Resumen

Recibido: Junio 12, 2022
Aceptado: Julio 30, 2023
Publicado: Agosto 15, 2023
Editor: Dr. Franklin Mora Bravo.

Como citar:

Valdés-Socin H, Vanoni M. La fabulosa historia de las glifozinas. REV SEN 2023;11(2):91-97.

DOI: <http://doi.org/10.56867/53>
SOCIEDAD ECUATORIANA DE NEFROLOGÍA DIÁLISIS Y TRASPLANTE.
ISSN-L: 2953-6448

 Copyright 2023, Hernán Valdés-Socin, Miguel Vanoni. This article is distributed under the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution, citing the source and the original author for non-commercial purposes.

Introducción: La sorprendente historia de las gliflozinas se inicia con el modelo de diabetes renal inducida por florizina y culmina con la síntesis de los C glucósidos derivados de la floridzina: las gliflozinas. Estos medicamentos, inhibidores específicos de SGLT-2, constituyen una nueva clase de antidiabéticos orales con insospechados efectos benéficos a nivel cardiovascular y renal.

Objetivo de la revisión: El objetivo de la presente revisión narrativa histórica de los eventos relacionados con el desarrollo de las gliflozinas a partir de florizina.

Puntos importantes de la revisión:

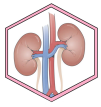
- La floridzina o florizina, un O-glucósido natural, es descubierta en 1835 por dos químicos belgas: Laurent-Guillaume de Koninck (1809-1887) y Jean Servais Stas (1813-1891).
- Joseph von Mering describe en 1883 los efectos glucosúricos de la florizina, primero en perros, luego en humanos, lo que dará lugar a un modelo de diabetes nefrogénica.
- En la década de 1950, se observa que la florizina bloquea el transporte de glucosa en diferentes epitelios, incluidos el riñón y el intestino.
- Hoy en día, se sabe que la florizina es un antagonista inespecífico de los receptores (GLUT) de glucosa. Mucho debemos también a los pacientes con glucosuria congénita, en quienes se identificaron mutaciones inactivadoras de los receptores GLUT.

Conclusión: El fabuloso destino de las gliflozinas ilustra al lector la relevancia de la historia de la medicina y de la investigación traslacional que permitieron importantes avances terapéuticos para un gran número de pacientes diabéticos, renales y cardíacos.

Palabras clave:

DeCS: Diabetes Mellitus, Historia, Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2, Insuficiencia Cardíaca, Insuficiencia Renal Crónica.

* Autor de correspondencia



The fabulous story of glyphozines.

Abstract

Introduction: The surprising history of gliflozins begins with the phlorizin-induced renal diabetes model and culminates with synthesizing the C glycosides derived from phloridzin: gliflozins. These drugs, specifically SGLT-2 inhibitors, constitute a new class of oral antidiabetics with unsuspected beneficial effects at cardiovascular and renal levels.

Objective of the review: The aim of the present historical narrative review of the events related to developing glyphozins from phlorizin.

Essential points of the review:

- Phloridzin or phlorizin, a natural O-glucoside, was discovered in 1835 by two Belgian chemists: Laurent-Guillaume de Koninck (1809-1887) and Jean Servais Stas (1813-1891).
- Joseph von Mering described in 1883 the glucosuric effects of phlorizin, first in dogs, then in humans, which will lead to a model of nephrogenic diabetes.
- In the 1950s, phlorizin was observed to block glucose transport in different epithelia, including the kidney and intestine.
- Today, phlorizin is known to be a nonspecific antagonist of glucose (GLUT) receptors. We also owe a lot to patients with congenital glycosuria, in whom inactivating mutations of GLUT receptors were identified.

Conclusion: The fabulous fate of gliflozins illustrates the relevance of the history of medicine and translational research that allowed significant therapeutic advances for many diabetic, renal, and cardiac patients.

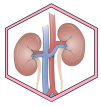
Keywords:

MeSH: Diabetes mellitus; History; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors; Heart Failure; Renal Insufficiency, Chronic.

La florizina es descubierta en 1835 por dos químicos belgas: Laurent-Guillaume de Koninck (1809-1887) y Jean Servais Stas (1813-1891) [1]. De Koninck fue médico y estudió en Lovaina, se convirtió luego en asistente en el laboratorio de química de Jean-Baptiste Van Mons (1765-1842) [1, 2].

Jean Servais Stas, también médico, nacido en Lovaina y asistió a su antiguo profesor de química, Van Mons. El Prof. Van Mons fue experto en árboles frutales y dueño de un vivero de manzanas [1-2]. Estos químicos cuentan con una gran cantidad de raíces de manzanas para analizar. A partir de la corteza de dichas raíces aíslan un glucósido cristalino, que llaman floridzina [1-4]. Más tarde, su nombre se simplificará: florizina [1-2].

La molécula de florizina está compuesta por una molécula de glucosa unida a una dihidrochalcona polifenólica, o floretina, por un enlace O-Osídico. Su estructura química es similar a otras dihidrochalconas conocidas por su intenso poder edulcorante [1-4]. Está presente de forma natural en árboles frutales como el manzano y el peral [1-4]. En esa época, se le atribuyen a la florizina propiedades antipiréticas, nunca después confirmadas [5]. La florizina desaparecerá de la literatura médica durante 50 años. A finales del siglo XIX, se le ocurre al fisiólogo Joseph Von Mering investigar sus efectos en perros [6]. Lo que descubre, inesperadamente, conducirá a avances significativos en el campo de la diabetes durante los próximos dos siglos.



La Florizina: un modelo experimental reversible de diabetes nefrogénica

Joseph Friedrich Freiherr, Barón Von Mering (1849-1908) nació en Colonia, Alemania, de una familia noble [1, 2]. En 1885, en Estrasburgo, Von Mering estudia los efectos fisiológicos de la florizina en perros [7-9]. Von Mering descubre un efecto glucosúrico después de su administración oral, pero también por inyección de florizina [7-9]. En 1886, von Mering informa también que la administración de florizina reduce el azúcar en sangre en los perros [7-9]. Especula sobre que, "la sustancia puede inducir glucosuria al cambiar algo en el riñón". Von Mering administra luego la florizina en humanos a la dosis de 2 g por día, durante un mes. Obtiene una glucosuria diaria de 91 g [1-2]. La glucosuria se detiene con la supresión de la florizina. Von Mering informa luego, que la administración en sujetos normales de florizina en dosis de 15 a 20 g diarios, induce una glucosuria diaria de 6 a 8 g/100 ml, sin afectar su estado general [1-2].

De la diabetes nefrogénica a la diabetes pancreática

El mecanismo de la diabetes de origen pancreático es descubierto gracias a la colaboración de Von Mering con Oskar Minkowski (1809-1887), un fisiólogo nacido en Alexoten (Kowno), en la Rusia Zarista [10]. El Premio Nobel argentino Bernardo Houssay [11-12], quien contribuyera a su vez a la descripción de la diabetes de origen hipofisaria en 1947, ha narrado en otro artículo [13] los detalles de este descubrimiento favorecido por el feliz papel del azar, que resumimos a continuación.

Von Mering investigaba la digestión del páncreas en 1889. Se encuentra en la biblioteca del instituto con el Dr. Minkowski quien le propone ayudarlo a realizar una pancreatometría en sus perros, operación reputada inviable. El perro operado por Minkowski sobrevivió a la operación, pero presentó luego una poliuria [13]. Minkowski se dio cuenta de que la orina del perro contiene 12 g/100 ml de glucosa. Creyendo que pudo haber operado a un perro previamente tratado con florizina por von Mering, Minkowski procedió solo, sin ayuda, a una pancreatometría total en tres nuevos perros. Dos de ellos presentaron glucosuria antes de morir rápidamente de necrosis duodenal. El tercer perro sobrevivió, pero con diabetes permanente [13]. Todo un gentleman, Minkowski concedió a Von Mering el puesto de primer autor de la publicación sobre la diabetes pancreática. Minkowski demostró más tarde que la acción hipoglucemiante de la florizina es principalmente renal [14, 15]. El fisiólogo ruso observó que la florizina perdía su efecto hipoglucemiante en perros nefrectomizados y vueltos diabéticos por pancreatometría [13, 15, 16].

Florizina y diabetes: una oportunidad terapéutica perdida

La idea de usar florizina o un derivado con fines hipoglucémicos y terapéuticos en la diabetes no estuvo madura aún en el siglo 20. Pero en 1980, el equipo de Di Fronzo desarrolló un modelo de rata diabética para demostrar que la glucosuria inducida por florizina se acompaña de una normalización de la glucosa plasmática, sin observar hipoglucemia [17]. La florizina normalizaba la sensibilidad a la

insulina en ratas parcialmente pancreatometrizadas, pero no afectaba la acción de la insulina en los controles [17].

Figura 1. Laurent Guillaume de Koninck.

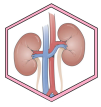


Laurent-Guillaume de Koninck (1809-1887)

Figura 2. Jean Servais Stas.



Jean Servais Stas (1813-1891).



Sin embargo, la florizina tampoco se utilizaría para tratar la diabetes en los años noventa, debido a su baja biodisponibilidad oral y sus efectos adversos. De hecho, la florizina se metaboliza a fletina por la glucosidasa intestinal [1, 2, 17]. Por lo tanto, debe administrarse por vía parenteral para ser suficientemente activa [1, 2, 17]. Además, la fletina también es un potente inhibidor de SGLT-1 (Sodium-Glucose Linked Transporter), que puede conducir a un transporte reducido de glucosa a otros tejidos, como el sistema nervioso central, un efecto considerado entonces potencialmente dañino [17].

Florizina: su efecto glucosúrico dilucidado

Los cotransportadores SGLT (cotransportadores sodio-glucosa) [18] son proteínas de membrana involucradas en el transporte de glucosa dependiente de sodio y son de dos tipos: SGLT-1 y SGLT-2. Están relacionados con la absorción de glucosa en el intestino delgado (SGLT-1) y a nivel renal (SGLT-2 y, en menor medida, SGLT-1). SGLT-2 está también presente en la membrana sinusoidal de los hepatocitos, donde participa en la absorción de glucosa y la liberación de glucosa en la sangre y las células β pancreáticas [18].

La florizina inhibe competitivamente a SGLT-1 y SGLT-2 [16]. Por lo tanto, promueve la pérdida urinaria de glucosa en el túbulo renal y reduce su absorción intestinal. La carga intestinal de glucosa se acompaña de efectos secundarios digestivos, como la diarrea [2, 16]. La hipótesis de la retroalimentación túbulo-glomerular para explicar el mecanismo de hiperfiltración glomerular en pacientes diabéticos permite postular que los inhibidores del co-transportador SGLT-2, al asegurar una mayor afluencia de sodio a nivel de la mácula densa, pueden reducir la hiperfiltración secundaria a la vasodilatación de la arteriola aferente [2]. Esto, combinado a su efecto diurético, explicado recientemente por Verma y Mc Murray [19], extrayendo selectivamente más líquido del espacio intersticial que del vascular, lo que explicaría que la administración de gliflozinas contribuya a reducir la mortalidad cardiovascular.

Receptores SGLT-2: mutaciones en humanos y modelos animales

En los humanos, las mutaciones inactivadoras que afectan el gen SGLT-2 (locus del cromosoma 3q26.2-q27) determinan el síndrome de Fanconi-Bickel, descrito en 1949 [20]. Este es un trastorno autosómico recesivo raro, que se caracteriza tempranamente por acumulación hepatorenal de glucógeno con hepatomegalia, nefropatía tubular, hipoglucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa y galactosa, y déficit de crecimiento en los niños afectados [20].

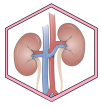
En los ratones, la inactivación del gen SGLT-2 produce tempranamente diabetes [21]. Esto se debe a la alteración de la secreción de insulina estimulada por la glucosa y al desarrollo anormal de los islotes pancreáticos en el período postnatal [21]. La muerte prematura de los animales se debe a la supresión de la secreción de insulina estimulada por glucosa [21].

Figura 3. Joseph Friedrich, Baron von Mering (1849-1908)



Figura 4. Bernardo Houssay (1887-1971).





De la florizina a las glifozinas

A finales de la década de 1990, un derivado O-glucósido de la florizina se desarrolló en Japón, bajo el nombre de T-1095 [22]. Esta sustancia, probada en ratas y ratones diabéticos, era eficaz en el tratamiento de la diabetes. En este modelo animal, T-1095 disminuía la hemoglobina glucosilada, retrasando la aparición de micro albuminuria. Al igual que la florizina, esta sustancia es inespecífica, inhibiendo SGLT-1 y SGLT-2. Debido a la presencia de SGLT-1 en el corazón y el cerebro, su desarrollo se detuvo, invocándose su falta de selectividad y un perfil de seguridad considerado insuficiente [18, 19].

Durante el siglo XXI, laboratorios americanos y europeos desarrollan sucesivamente antagonistas SGLT2 específicos: la canagliflozina, la empagliflozina, dapagliflozina y la ertugliflozina [2, 19, 23]. Ensayos recientes, randomizados y doble ciego realizados en gran cantidad de pacientes, han aportado beneficios importantes agregados en pacientes con diabetes mellitus, prevención y tratamiento de la insuficiencia renal crónica, proteinuria, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y levemente reducida. Estas nuevas moléculas cambiaron las guías internacionales del manejo de diabetes tipo 2, falla cardíaca y enfermedad renal crónica [19].

Conclusiones

La floridzina o florizina, un O-glucósido natural presente en los manzanos y perales, fue descubierta por investigadores belgas a fines del siglo XIX y sus posibilidades terapéuticas pasaron inadvertidas durante mucho tiempo. Von Mering descubre la "diabetes nefrogénica" al demostrar los efectos glucosúricos de la florizina y a principios del siglo XX, se hicieron esfuerzos para buscar puntos de similitud entre la "diabetes pancreática" y la "diabetes nefrogénica" inducida por la florizina. Aunque los efectos hipoglucémicos de la florizina también fueron demostrados tempranamente por von Mering, el paradigma de la "diabetes pancreática" (que el propio Von Mering y Minkowski ayudaron a descubrir) prevalecería durante el siglo XX. Como corolario, el tratamiento de los pacientes diabéticos se llevó a cabo principalmente con insulina, secretagogos y sensibilizadores de la insulina.

La identificación de los SGLT-2 a nivel renal, a su vez, contribuye a revelar el mecanismo glucosúrico de la florizina, al tiempo que proporciona una respuesta a la etiología de la glucosuria familiar o síndrome de Fanconi-Bickel. Estos descubrimientos dieron

un nuevo impulso a la búsqueda de derivados de florizina: los C-glucósidos o glifozinas. Hoy en día, las glifozinas se han convertido en una de las piedras angulares en el tratamiento de la diabetes, permitiendo a los investigadores apartar la mirada del páncreas, para redirigirla al intestino y al riñón, como nuevos actores en la diabetes. Por último, las glifozinas se perfilan como nuevos actores también en la insuficiencia renal y cardíaca, crónicas, con o sin diabetes. Pero esto, estimado lector, es otra historia...

Abreviaturas

iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2.
ERD: enfermedad renal diabética.
DM: diabetes mellitus.

Información suplementaria

Materiales suplementarios no han sido declarados.

Agradecimientos

No aplica.

Contribuciones de los autores

Hernán Valdés-Socin: concepción, escritura del artículo, análisis de conclusiones.
Miguel Vanonil: búsqueda bibliográfica, escritura del artículo y revisión de gráficas.
Ambos autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

Financiamiento

La fuente de financiación para este artículo fue con recursos propios.

Disponibilidad de datos o materiales

No aplica.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética y consentimiento para participar

No aplica.

Consentimiento para publicación

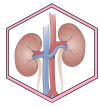
No aplica cuando no se publican imágenes o fotografías del examen físico o radiografías/tomografías/resonancias de pacientes.

Conflictos de interés

HVS declara no tener ningún conflicto de interés en relación con este artículo.
MV declara ser speaker para AstraZeneca y Novo Nordisk.

Referencias

- Jørgens V. The roots of SGLT inhibition: Laurent-Guillaume de Koninck, Jean Servais Stas and Freiherr Josef von Mering. *Acta Diabetol.* 2019 Jan;56(1):29-31. doi: [10.1007/s00592-018-1206-z](https://doi.org/10.1007/s00592-018-1206-z). Epub 2018 Aug 12. PMID: 30099672.
- Valdes-Socin H, Scheen AJ, Jouret F, Grosch S, Delanaye P. De la découverte de la phlorizine (une histoire belge) aux inhibiteurs des SGLT2 [From the discovery of phlorizin (a Belgian story) to SGLT2 inhibitors]. *Rev Med Liege.* 2022 Mar;77(3):175-180. French. PMID: [35258866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35258866/).
- de Koninck L, Stas J. Note sur une substance nouvelle nommée phloridzin. *Journal de Chimie Médicale, de Pharmacie et de Toxicologie* 1835;1:259.



4. De Koninck LG. Über das Phloridzin (Phlorrhizin). *Annalen der Pharmacie*. Heidelberg 1835; 15(1):75–77. doi: [10.1007/s00592-018-1206-z](https://doi.org/10.1007/s00592-018-1206-z)
5. de Koninck L. Observations sur les propriétés fébrifuges de la phloridzine. *Bulletin de la Société de Médecine de Gand* 1836; 1:75–110.
6. Jörgens, V. (2020). Josef von Mering: the baron who discovered SGLT inhibition. In: *Unveiling Diabetes-Historical Milestones in Diabetology* (Vol. 29, pp. 134-141). Karger Publishers. DOI: [10.1159/000506566](https://doi.org/10.1159/000506566)
7. Von Mering J. Über künstlichen Diabetes; *Centralblatt für die medizinische Wissenschaft* 1886; 22:31. DOI: [10.1007/s00592-018-1206-z](https://doi.org/10.1007/s00592-018-1206-z)
8. Von Mering J. Über Diabetes mellitus; *Verhandlungen des VI Congresses für Innere Medizin in Wiesbaden*. J. F. Bergmann, Wiesbaden, 1887; 349–358. DOI: [10.1159/000506566](https://doi.org/10.1159/000506566)
9. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes*. 2016 Jan 10;7(1):1-7. doi: 10.4239/wjdv7.i1.1. PMID: 26788261; PMCID: PMC4707300.
10. von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreas exstirpation. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie* 1890; 26:371-87.
11. Valdes-Socin H. Bernardo Alberto Houssay (1887-1971): sa contribution à la physiologie hypophysaire. *Histoire des Sciences Médicales* 2018; 52 (1) : 65-72.
12. Valdes-Socin H, Jouret F, Vroonen L, Scheen A, Lancelotti A. [Renin-angiotensin-aldosterone system: brief history and questions related to the COVID-19 pandemic]. *Revue Médicale de Liège* 2020; Sup;75(S1):123-129. [europepmc/33211434](https://doi.org/10.1007/s00033-020-01434-4)
13. Houssay BA. The discovery of pancreatic diabetes: the role of Oscar Minkowski. *Diabetes*. 1952 Mar-Apr;1(2):112-6. doi: 10.2337/diab.1.2.112. PMID: 14936829. doi: [10.2337/diab.1.2.112](https://doi.org/10.2337/diab.1.2.112)
14. Minkowski O. Untersuchungen fiber den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1892;31:85. doi: [10.1007/BF00271257.pdf](https://doi.org/10.1007/BF00271257.pdf)
15. Jörgens V. Oskar Minkowski (1858-1931). An outstanding master of diabetes research. *Hormones (Athens)*. 2006 Oct-Dec;5(4):310-1. doi: [10.14310/horm.2002.11197](https://doi.org/10.14310/horm.2002.11197). PMID: 17178707.
16. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Jan-Feb;21(1):31-8. doi: [10.1002/dmrr.532](https://doi.org/10.1002/dmrr.532). PMID: 15624123.
17. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest*. 1987 May;79(5):1510-5. doi: [10.1172/JCI112981](https://doi.org/10.1172/JCI112981). PMID: 3571496; PMCID: PMC424427.
18. Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA, Panico M, Blench I, Morris HR, Allard WJ, Lienhard GE, Lodish HF. Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science*. 1985 Sep 6;229(4717):941-5. doi: [10.1126/science.3839598](https://doi.org/10.1126/science.3839598). PMID: 3839598.
19. Verma S, Mc Murray J. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* volume 2018; 61, 2108–17. doi: [10.1016/j.diab.2018.08.011](https://doi.org/10.1016/j.diab.2018.08.011)
20. Fanconi G, Bickel H. Die chronische Aminoacidurie (Aminosäurediabetes oder nephrotisch-glukosurischer Zwergwuchs) bei der Glykogenose und der Cystinkrankheit [Chronic aminoaciduria (amino acid diabetes or nephrotic-glucosuric dwarfism) in glycogen storage and cystine disease]. *Helv Paediatr Acta*. 1949 Nov;4(5):359-96. German. PMID: [15397919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15397919/).
21. Guillam MT, Hümmler E, Schaefer E, Yeh JI, Birnbaum MJ, Beer-mann F, Schmidt A, Dériaz N, Thorens B. Early diabetes and abnormal postnatal pancreatic islet development in mice lacking Glut-2. *Nat Genet*. 1997 Nov;17(3):327-30. doi: [10.1038/ng1197-327](https://doi.org/10.1038/ng1197-327). Erratum in: *Nat Genet* 1997 Dec;17(4):503. Wu JY [corrected to Yeh JI]. PMID: 9354799.
22. Oku A, Ueta K, Arakawa K, Ishihara T, Nawano M, Kuronuma Y, Matsumoto M, Saito A, Tsujihara K, Anai M, Asano T, Kanai Y, Endou H. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes*. 1999 Sep;48(9):1794-800. doi: [10.2337/diabetes.48.9.1794](https://doi.org/10.2337/diabetes.48.9.1794). PMID: 10480610.
23. Santer R, Groth S, Kinner M, Dombrowski A, Berry GT, Brodehl J, Leonard JV, Moses S, Norgren S, Skovby F, Schneppenheim R, Steinmann B, Schaub J. The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC2A2 (GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet*. 2002 Jan;110(1):21-9. doi: [10.1007/s00439-001-0638-6](https://doi.org/10.1007/s00439-001-0638-6). Epub 2001 Nov 17. PMID: 11810292.

DOI: Digital Object Identifier. PMID: PubMed Identifier.



Nota del Editor

La REV SEN se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.
