

Acción hipoglucemiante y antidiabética de algunos extractos de plantas

por

Angel Mallol García

PRESENTADO POR EL ACADEMICO D. OBDULIO FERNÁNDEZ

Muy generalizada y antigua es la opinión acerca de la existencia de un principio antidiabético en algunas especies del género *Centaurea*. En distintas regiones españolas son utilizadas estas plantas por los diabéticos con resultado más o menos consolador. En el primer decenio de este siglo existía en España una especialidad farmacéutica antidiabética elaborada, entre otras plantas, con *Centaurea polymorpha*. Más recientemente C. Aguilar y A. de Gregorio Rocasolano (1, 2) estudiaron la acción hipoglucemiante de distintos extractos de *Centaurea salmantica* L., inyectándolo en conejos. Estos estudios son ampliados por F. Beltrán en colaboración con otros (3), los cuales ensayan once especies del género *Centaurea*, comprobando la acción hipoglucemiante de algunos extractos al ser inyectados en conejos por vía endovenosa.

Però no es únicamente en España donde se realizan tentativas para conseguir un principio de la naturaleza que nos ocupa. Así, F. García publica varios trabajos (4, 5, 6), estudiando la acción que presentan distintas especies botánicas (*Ipomoea batata*, *Lagestroemia speciosa*, *Andropogon citratus*, etc.), algunas de las cuales son utilizadas por los nativos filipinos que padecen *diabetes mellitus*.

En general, con extractos de distintas plantas, que no guardan entre sí parentesco botánico alguno, se obtiene acción hipoglucemiante más o menos intensa.

De otra parte, si en 1922 se consideró resuelto el problema de la *diabetes mellitus* con el aislamiento de la *insulina* por Banting y Bes, bien pronto se vió que fallaban parcialmente aquellas ilusiones; la insulina no cura la enfermedad, además de la molestia que supone su administración, junto con los riesgos que presenta una mala dosificación.

Entre nosotros, el Prof. Jiménez Díaz (7) clasifica las formas patogénicas de las diabetes en insular (defecto de acción insulínica) y tisular (¿falta del cosistema tisular que permite la acción de la insulina?).

¿No será debida la acción hipoglucemiante de los distintos extractos vegetales a la existencia en los mismos de la cosustancia que en colaboración de la insulina regula el metabolismo de los hidratos de carbono?

Bastante tiempo llevamos trabajando para contestar este interrogante, cuando aparece la publicación citada de F. Beltrán y colaboradores, que nos mueve a redactar el presente trabajo.

Hemos operado con extractos obtenidos de distintas partes de *Centaurea salmantica* L. Los administramos a conejos en la forma que se detalla, que comprueban los efectos hipoglucemiantes obtenidos por Aguilar y Rocasolano al inyectar conejos.

En las experiencias siguientes, siempre que nos referimos a inyectar los animales de experimentación queremos significar que es por *vía intramuscular*.

Experiencia n.º 1.—Extracto preparado con cabezuelas. Se inyecta al conejo, después de ayuno durante doce horas, la cantidad de extracto correspondiente a 0,05 gramos de planta.

Miligramos por 100 de glucosa en sangre	}	Antes de inyectar.....	117
		1 hora después	112
		3 horas »	98
		6 » »	105

que manifiesta la acción hipoglucemiante.

Experiencia n.º 2.—Extracto preparado con cabezuelas. Se inyecta en conejo en las condiciones de la experiencia anterior. Cantidad correspondiente a 0,08 gramos de planta.

Miligramos por 100 de glucosa en sangre	}	Antes de inyectar.....	94
		2 horas después.....	65
		3 " "	56

Comparando las dos anteriores experiencias se deduce que la disminución de la glucosa sanguínea depende de la cantidad de cabezuelas.

Experiencia n.º 3.—Extracto preparado a partir de ramas, sin cabezuelas. Se inyecta en conejo en condiciones análogas a las anteriores experiencias. Cantidad correspondiente de planta, 0,08 gramos.

Miligramos por 100 de glucosa en sangre	}	Antes de inyectar.....	95
		1 hora después.....	96
		3 horas "	96
		6 " "	96

que pone de manifiesto la falta de acción del extracto obtenido a partir de ramas desprovistas de cabezuelas; el principio activo, por tanto, está localizado en éstas.

Las anteriores experiencias fueron realizadas sobre conejos en régimen de ayuno durante doce horas y continuando el ayuno el tiempo que dura la experiencia. Procuramos que el ayuno comprendiera las horas de la noche.

Para poner de relieve el efecto sobre la glucemia alimenticia hacemos la siguiente

Experiencia n.º 4.—Conejo en ayunas durante doce horas. Después de extraerle sangre se inyecta extracto correspondiente a 0,08 gramos de cabezuelas. A continuación le ponemos comida en abundancia, rica en hidratos de carbono (patatas).

Miligramos por 100 de glucosa en sangre	}	Antes de inyectar.....	113
		2 horas después.....	88
		6 " "	69

que resalta, comparando estos resultados con los anteriormente expuestos, una mayor actividad, ya que lógicamente la glucemia en condiciones normales se hubiera elevado sobre la cifra obtenida al iniciar la experiencia.

La siguiente experiencia resalta la acción persistente que presenta el extracto de cabezuelas. Tenemos el conejo en régimen de ayuno veinticuatro horas, y durante cuatro días consecutivos se le inyecta extracto correspondiente a 0,05 gramos de cabezuelas. Se hace determinación de glucosa en sangre antes de inyectar y a las seis horas. Desde la primera inyección se mantiene el animal con comida abundante.

Experiencia n.º 5.

	D Í A S						
	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	6.º	
Al inyectar.....	75	165	114	140	136	113	} Miligramos por 100 de glucosa en sangre
6 horas después ..	76	97	105	86	75	63	

Aunque se deja de inyectar al cuarto día, se observa una tendencia a disminuir la glucosa circulante, incluso dos días después.

VÍA DIGESTIVA.—Vista la acción hipoglucemiante del extracto de cabezuelas cuando se administra al conejo por vía intramuscular, tanto sobre la glucemia en ayunas como en la sobrecarga alimenticia, nos pareció oportuno ver el efecto cuando este extracto se introduce por vía gástrica. Para ello introducimos hasta el estómago del animal una goma de pequeño diámetro, a través de la cual hacemos llegar al estómago el extracto, lavando después dos veces con 1 c. c. de agua destilada. Efectuamos las siguientes experiencias:

Experiencia n.º 6.—Conejo en ayuno previo de doce horas; se le administra extracto correspondiente a 0,08 gramos de planta y a continuación se le da comida en abundancia.

Miligramos por 100 de glucosa en sangre	}	Antes de administrar el extracto ..	104
		2 horas después	73
		6 " "	80

Experiencia n.º 7.—En semejantes condiciones que la anterior, pero sin tener al conejo en ayuno previo.

Miligramos por 100 de glucosa en sangre	}	Antes de administrar el extracto ..	120
		2 horas después	88
		6 " "	79

También se origina una hipoglucemia persistente cuando se administra por vía gástrica el extracto en días sucesivos, de forma análoga a la obtenida al inyectarlo intramuscular en el conejo, como evidencia la siguiente

Experiencia n.º 8.—Conejo en ayunas durante veinticuatro horas. Se le extrae sangre antes de introducir el extracto (correspondiente a 0,08 gramos de planta) en el estómago, haciendo otra determinación de glucosa en sangre seis horas después. A partir de la primera dosis se le da al animal comida abundante.

	D Í A S										
	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	6.º	7.º	8.º	9.º	10.º	
Antes de admin.	80	121	109	90			76	91	100	113	} Miligramos por 100 de glucosa en sangre
6 horas después.	72	94	90	78			—	—	—	—	

Las anteriores cifras ponen de manifiesto que la administración durante cuatro días, por vía bucal, de extracto correspondiente a 0,08 gramos de planta provoca en el conejo hipoglucemia, que persiste a los tres días de la última dosis, aunque ya se inicia una lenta recuperación, que no es total a los seis días de suspender el aporte de extracto.

EXPERIENCIAS CON EXTRACTOS DE OTRAS PLANTAS. — No es únicamente con los extractos de cabezuelas de *Centaurea salmantina* con los que obtenemos efectos hipoglucemiantes sobre el conejo.

Preparamos extracto de pimientos, secos, en la misma forma que lo hacemos con las cabezuelas de la compuesta anterior, y verificamos las siguientes

Experiencia n.º 9.—Conejo en ayuno previo de doce horas. Se inyecta extracto correspondiente a 0,1 gramo de pimientos, dándole después comida en abundancia.

Miligramos por 100 de glucosa en sangre	}	Antes de inyectar.....	108
		2 horas después.....	81
		6 » »	110

Experiencia n.º 10. — Conejo en ayunas durante doce horas. Se introduce en el estómago extracto correspondiente a 0,1 gramo de pimientos, dándole a continuación comida abundante.

Miligramos por 100	{	Antes de administrar el extracto...	105
de glucosa en sangre		2 horas después	78

De las experiencias 9 y 10 se deduce que lo mismo que con las cabezuelas de *Centaurea salmantica*, se obtiene una acción hipoglucemiante en el conejo al administrarle por las distintas vías experimentadas extracto de pimientos en cantidad correspondiente a 0,1 gramo de planta.

Todas las anteriores experiencias han sido realizadas con conejos cuyo peso oscilaba entre dos y dos kilos y medio, excepto la número 10, cuyo peso fué de tres kilos.

Las determinaciones de glucosa en sangre las hicimos por punción en la vena marginal de la oreja y utilizando la técnica de Hagedorn-Jensen.

TOXICIDAD.—No hemos observado ninguna acción, aparte la hipoglucemiante, en los animales con los cuales se realizaron las experiencias antes expuestas. Todos han sobrevivido y la reproducción entre ellos es normal, viviendo los hijos.

Inyectando extracto correspondiente a 0,1 gramo de cabezuelas de *Centaurea* en una rana, no se observó alteración.

A tres cavia se inyectaron durante tres días consecutivos extracto correspondiente a 0,1 gramo de cabezuelas de *Centaurea*, manteniéndolos en régimen de comida en exceso, no presentando alteración alguna. Peso de los cavia: 770 gramos, 650 gramos y 550 gramos, respectivamente.

EXPERIENCIAS HUMANAS. — Las siguientes experiencias han sido realizadas bajo la vigilancia médica del Dr. Sánchez Ruiz, al cual damos las gracias.

No es fácil encontrar enfermos diabéticos que se presten a que se ensaye en ellos «una cosa nueva»; su escepticismo les hace considerarse condenados a la inyección de insulina durante toda la vida, lo que nos ha obligado a efectuarlo sólo con aquellos enfermos en los cuales teníamos seguridad que habían de seguir nuestras indicaciones.

Primer caso. — Mi madre. Diabética desde hace más de veinte años, tuvo régimen de insulina hasta 1937, en que la falta de este medicamento en el mercado obligó a dejar el tratamiento. Lesión cardíaca. En 1939, el intentar renovar el tratamiento insulínico tuvo una reacción enérgica y aparatosa, sintiéndose muy mal (¿alergia?), cuadro que se repite al tratar de nuevo inyectar insulina de otra marca, por lo que se rechaza el tratamiento. Desde entonces, con dieta severa, tiene glucosuria, que oscila entre 20 a 50 gramos por litro. Hace un año que viene tomando, por vía bucal, extracto correspondiente a cuatro gramos de cabezuelas de *Centaurea salmantica*, descansando a temporadas. Glucosuria actual comprendida entre cuatro a ocho gramos por litro. Régimen de comida tolerante.

Segundo caso.—A. Navarro. Diabético antiguo, se pone insulina a temporadas. El 9-II-1950 tiene en orina 36,35 gramos de glucosa por litro. Durante tres días toma extracto correspondiente a tres gramos de planta; al cabo de estos días presenta una glucosuria de 21,15 gramos por litro. Le aconsejan no se preste a ensayos, y lo deja.

Tercer caso.—D. Gabriel Tofé Bufill. Nueva del Santísimo, 16, Granada. En 9-X-1950, por indicación del Dr. Sánchez Jiménez, se hace radiografía, curva de glucemia y análisis de orina, con los siguientes resultados (determinación del Dr. J. P. Casado):

Sangre: Glucemia en ayunas: 0,131 grs. por cien.
Glucemia a la media hora: 0,168 grs. por cien.
Glucemia a la una y media hora: 0,178 grs. por cien.
Método de Maraón: 25 grs. carga.

Orina: Albúmina, indicios ligeros.—Glucosa, 17,45 grs. por mil.—Acetona, indicios ligeros.

Diagnóstico: Diabetes Mellitus.—Coxalgia de cadera izquierda.

Régimen alimenticio con 260 gramos (aproximadamente) de hidratos de carbono.
10 unidades de insulina dos veces al día.

17-X-50.—Análisis de orina: Glucosa, 2,50 grs. por mil. Acetona, ausencia. Continúa con el mismo régimen alimenticio y se pone 5 u. de insulina dos veces al día.

23-X-50.—Análisis de orina: Glucosa, 15,6 grs. por mil. Acetona, ausencia.

Vuelve a ponerse 10 u. de insulina dos veces al día.

28-X-1950.—Glucosa en orina: 7,00 grs. p. mil. Acetona: No contiene. Se le suprime en este día totalmente la insulina, continuando con el régimen alimenticio que venía observando. Se le administra, por vía bucal, extracto correspondiente a dos gramos de planta (cabezuelas de la *C. salmantica*), distribuido en dos dosis, una antes de cada comida. Hacemos determinación de glucosa en orina los días que se indica, con los siguientes resultados:

30-X	5,37	grs.	p.	mil	
7-XI	7,87	»	»	»	Se aumenta el extracto a 2,5 grs. de planta.
14-XI	3,20	»	»	»	
22-XI	4,96	»	»	»	
28-XI	0,0	»	»	»	Se autoriza a comer de todo.
29-XI	3,92	»	»	»	
6-XII	3,93	»	»	»	
14-XII	1,50	»	»	»	

Desde el 14 de noviembre se le cambió el régimen alimenticio que venía observando por otro más tolerante. Una comida al día abundante en H. de C. (a base de patatas, garbanzos, alubias, etc.) y la otra comida a base de pescado, huevos, carne, etc. Sin limitación, en ninguna de ellas, de la cantidad de pan.

16-XII-1950. — Se hace curva de glucemia (determinaciones del Doctor J. P. Casado), con el siguiente resultado:

Glucemia en ayunas.....	0,090	grs.	p.	cien
» a la media hora.....	0,128	»	»	»
» a la hora y media.....	0,122	»	»	»

Técnica de Marañón, con 25 grs. de carga.

Cuarto caso. — Encarnación Díaz Alonso. Almuñécar (Granada). Le diagnosticaron diabetes mellitus hace más de ocho meses y presentaba poliuria, polidipsia y polifagia. Pérdida de más de 20 kilos de peso. No poseemos datos completos anteriores al presente mes. Según documentos recogidos, en 24-VII-1950 tenía una glucemia en ayunas de 1,92 gramos por mil y una glucosuria de 62 gramos por mil.

11-XII-1950.—Venía observando un régimen alimenticio severo,

poniéndose 20 u. de insulina antes de cada comida. Curva de glucemia:

Glucemia en ayunas.....	2,30	grs. p. mil		
» a la media hora.....	2,65	»	»	»
» a la hora y media.....	2,38	»	»	»

Carga: 25 gramos de glucosa.

Glucosuria en ayunas: 32 grs. por mil.

» » la orina de 24 horas: 42 grs. por mil.

Se le suprime la insulina totalmente y continúa con el mismo régimen alimenticio. Se le administra por vía bucal extracto correspondiente a cinco gramos de planta, distribuido en tres dosis, una antes de cada comida.

Evolución de la glucosuria:

12-XII	29,84	grs. por mil		
13-XII	25,80	»	»	»
14-XII	23,50	»	»	»
15-XII	17,67	»	»	» (se le aumenta ración de pan)
16-XII	13,42	»	»	»
17-XII	9,40	»	»	»
18 XII	9,79	»	»	»

19-XII-1950.—Curva de glucemia. Técnica y carga análogas a la curva anterior.

Glucemia en ayunas.....	0,91	grs. por mil		
» a la media hora.....	1,31	»	»	»
» a la hora y media.....	1,28	»	»	»

Continúa el tratamiento.

Naturaleza química del principio activo. — No podemos, todavía, dar datos definitivos sobre este punto. El extracto no presenta ninguna de las reacciones de identificación de alcaloides. Reduce, muy débilmente, al líquido Pasteur, pero si previamente se hierve con unas gotas de ClH la reducción es muy intensa. Existe, por lo tanto, un glucósido hidrolizable, cuyo componente glucídico es la glucosa, plenamente confirmada por la oxazona correspondiente. Este glucósido

es eliminado por la orina ; la orina del segundo caso (día 14-XII), al hacer la investigación de la glucosa, calentando en tubos separados la orina y la solución Pasteur hasta iniciar la ebullición, al reunir ambos líquidos no aparece reducción alguna. Una solución de glucosa al 1 por 1.000 da reacción positiva en las condiciones anteriores. Sólo después de hervir durante unos momentos la mezcla de orina y licor cupro-alkalino aparece la reducción.

DISCUSIÓN.—Las experiencias expuestas con animales demuestran que en el reino vegetal existe un principio activo, hipoglucemiante, que se absorbe fácilmente por la vía gastrointestinal. No podemos admitir para designar a este principio el término «insulinlike» que propone F. García (5), ya que ni en la naturaleza química, ni en el origen, ni en la forma de actuar, ni en las vías de absorción se parece a la insulina. Proponemos se designe este principio hipoglucemiante y antidiabético por CO-IN (COsustancia-INSulínica), ya que del equilibrio de este principio y de la insulina en el organismo depende el normal metabolismo de los glúcidos ; CO-IN tiene poder de acumulación, como señalan las experiencias reseñadas. Su acción antidiabética, puesta de manifiesto en los cuatro casos apuntados, puede explicarse por formar parte del grupo prostético de una cozimasa tisular, la cual, con la insulina, regula la transformación glucosa \rightleftharpoons glucógeno en el músculo. La falta de CO-IN hace que la insulina segregada normalmente por el páncreas del diabético sea insuficiente para metabolizar, ella sola, el aporte de hidratos de carbono que lleva la dieta alimenticia ; este metabolismo se fuerza de una manera anormal con el aumento de insulina que supone el tratamiento antidiabético hoy en uso.

No creemos, ni mucho menos, que CO-IN sustituye a la insulina en el organismo del diabético. En general, en estos casos, existe insulina en el organismo, ya que las lesiones que se encuentran en el páncreas del diabético no justifican muchas veces la supuesta falta de esta hormona. Vienen a confirmar estos puntos de vista los casos clínicos que dejamos relatados : cuando el organismo del diabético se va saturando de CO-IN es capaz de metabolizar cantidades muy superiores de hidratos de carbono a aquellas que quemaba con el auxilio de la insulina inyectada.

Estas ideas nos llevan a considerar a CO-IN de naturaleza vitamínica y que en el diabético la síntesis intraorgánica de la cozimasa

tisular no es posible, o que existe un aporte exiguo de CO-IN en la dieta. Puede ser que ambos trastornos se den en el diabético; desde hace algún tiempo venimos trabajando en el metabolismo del fluor, y aunque la consecuencia no es definitiva, no es disparatado sospechar que este elemento entra a formar parte, también, del grupo prostético de la cozimasa tisular.

Claro que no esperamos que sea CO-IN la panacea de todas las diabetes. Con arreglo a la hipótesis que venimos esbozando, podemos clasificar las diabetes en

Hormonales.....	{	Insuficiencia pancreática
	{	Alteraciones debidas a otras glándulas
Tisulares.....	{	Insuficiencia de CO-IN
	{	Insuficiencia de Fluor

con arreglo a esta clasificación, sólo en las diabetes tisulares tendrá CO-IN acción beneficiosa.

* * *

La escasez de medios económicos nos ha obligado a solicitar de varios amigos nos prestaran algunos de los animales de experimentación que hemos necesitado. A todos ellos, nuestra gratitud. No podemos silenciar los nombres de nuestros maestros, los Catedráticos de esta Facultad Dr. C. Rodríguez López-Neyra, Director del Instituto Nacional de Parasitología, y Dr. J. Clavera Armenteros, para agradecerles su constante guía y ayuda.

Diciembre, 1950.

*Facultad de Farmacia de Granada; Laboratorios del
Instituto Nacional de Parasitología y de Análisis Químico
Cuantitativo.*

BIBLIOGRAFIA

- 1) «Trab. Lab. Bioq. Aplicada», III, 142 (1941).
- 2) «Anales de Física y Química», 39, 787 (1943).
- 3) «Farmacognosia», X, 197 (1950).
- 4) «Jour. Philip. Med. Assoc.», 20, 395 (1940).

- 5) «Acta Medica Philippina», 3, 99 (1941).
- 6) «The Philip. Jour. of Scien.», 76, 3 (1944).
- 7) «Lecciones sobre las enfermedades de la nutrición». Editorial Científico-Médica. Madrid-Barcelona (1939).

RE S U M E N

En el presente trabajo se estudia la acción hipoglucemiante que tienen extractos de plantas al ser administrados por vía intramuscular y por vía gástrica a conejos. Se comprueba la acción persistente por ambas vías. Se comprueba la acción antidiabética al ser administrados a enfermos diabéticos los extractos por vía bucal. Se expone una hipótesis sobre la manera de actuar el principio activo, que se designa por CO-IN, como hipoglucemiante y como antidiabético.

S U M M A R Y

In this work is studied the hypoglycemic action that the extracts of the plants have when they are applied through intramuscular or gastric way to rabbits. The persistent action by both ways is proved. The antidiabetic action of extracts by oral way on diabetics patients is proved. A hypothesis is exposed on the acting way of the active principle, which we namé CO-IN, as a hypoglycemic and as a antidiabetic.