

Actividad hipoglucemiante de *Centaurea aspera* L.

J. L. Massó y T. Adzet

Laboratorio de Farmacognosia y Farmacodinamia
Facultad de Farmacia
Universidad de Barcelona
Barcelona - 14

(Recibido el 22 de marzo de 1976)

J. L. MASSO and T. ADZET. *Hypoglycaemic Activity of Centaurea aspera* L. *Rev. esp. Fisiol.*, 32, 313-316. 1976.

Two aqueous crude extracts of *Centaurea aspera* L. flowers were tested for hypoglycaemic activity in normal and alloxan-diabetic rats. Both extracts exert a significant hypoglycaemic effect by oral route and chronic administration in diabetic rats, but only the extract obtained by exhaustion with hot water displayed an acute hypoglycaemic activity in normal animals. All plant-treated groups were compared against glibenclamide as a standard. The acute toxicity by oral and intravenous routes was determined in mice.

Está bastante generalizada en las zonas rurales de todo el Levante español la costumbre de tomar los enfermos diabéticos infusiones de varias especies de *Centaurea*, especialmente *C. aspera* L. y *C. salmantica* L. (*Microlonchus salmanticus* DC), de la familia Compuestas.

La actividad hipoglucémica atribuida a plantas de este género fue descrita primeramente en animales por AGUILAR (1) y BELTRÁN *et al.* (2), que ensayaron extractos acuosos de varias especies de *Centaurea* en conejo, y hallaron que la mayoría de ellas mostraba una actividad más o menos intensa. Posteriormente, VIGUERA (9) llegó a separar, de unos extractos acuosos de *C. aspera* L. var. *stenophylla* Duf., una fracción activa que contenía

nitrógeno y se supuso de naturaleza peptídica.

El análisis de la composición química de las *Centaureas* ha dado lugar a un número elevado de estudios por parte de numerosos investigadores. En las especies examinadas se han encontrado sustancias diversas, tales como heterósidos flavónicos, lactonas sesquiterpénicas, hidrocarburos acetilénicos y alcaloides (5). De un modo general puede decirse que la composición del género se incluye perfectamente dentro de la más amplia atribuida a la familia Compuestas, donde la presencia de hidrocarburos insaturados y lactonas sesquiterpénicas es bastante específica (6).

Este contenido fitoquímico junto con el

hecho de que la planta continúa aún hoy usándose en medicina popular (4), hacen que tenga un notable interés el estudio de las propiedades farmacodinámicas atribuidas a *Centaurea aspera* L. En este trabajo se estudian los efectos hipoglucemiantes en rata normal y aloxanizada, por administración oral de extractos acuosos de la planta.

Material y métodos

Preparación de la planta. Se recolectaron ejemplares de *C. aspera* L. var. *genuina* Wk durante el período de floración-fructificación, en julio de 1973, procedentes de campos de cultivo de la provincia de Barcelona. Los órganos estudiados fueron la parte aérea verde con mayor proporción en peso de capítulos (70 % aproximadamente).

Con el polvo de la planta, una vez seca en corriente de aire y a temperatura ambiente, se prepararon dos extractos. El extracto I es un macerado en agua fría obtenido según las normas generales de la Farmacopea Española, y el extracto II es una infusión en agua al 5 % p/v. Ambos extractos se concentraron a presión reducida y a menos de 40° C de tal modo que 1 ml equivaliera a 10 g de planta anhidra. La humedad residual del polvo de la planta, determinada por pérdida de peso tras desecación en estufa fue de 8 %.

Los extractos utilizados han sido siempre de preparación reciente para evitar la fácil alterabilidad de estas soluciones acuosas.

Ensayo biológico. La toxicidad aguda se determinó por vías oral e intravenosa en ratones albinos Swiss de ambos sexos y peso 25 ± 4 g, de acuerdo con una modificación del método de REED y MUENCH (8).

La actividad hipoglucémica se estudió en rata albina Wistar, con animales machos de peso 150 ± 20 g, y administrándose siempre los extractos por vía oral. Se

utilizaron dos series de experiencias. En la primera se ensayó la actividad sobre la normoglucemia de ratas sometidas a un ayuno previo durante 24 horas, y tomándose muestras de sangre a las 0 y 2 horas de la administración de los extractos.

Otros ensayos se efectuaron con ratas a las que se les provocó una diabetes experimental por administración de aloxana monohidrato (Carlo Erba). Tras unas determinaciones previas siguiendo las especificaciones de BINET *et al.* (3) se observó como más adecuada la inyección intraperitoneal de aloxana a dosis de 225 mg/kg, y se consideraron diabéticos los animales con un incremento de más del 200 % de la glucemia basal a los siete días de la administración del agente beta-citotóxico (día 0). Los extractos vegetales se administraron *per os* diariamente, del día 7 al 15, efectuándose tomas de sangre por punción cardíaca en los días 0, 7, 11 y 15, y se determinaron los valores de glucemia mediante técnica enzimática (glucosa-oxidasa, Merck).

Como antidiabético tipo se utilizó en todos los casos glibenclamida (Boehringer-Manheim) suspendida en carboximetilcelulosa sódica al 1,5 % p/v en agua destilada.

Los valores obtenidos se expresan como valor medio \pm error estándar, y el análisis estadístico de las diferencias entre grupos se ha efectuado mediante la determinación del valor «t» de Student, comparando las glucemias de los animales tratados con las de los correspondientes controles.

Resultados y discusión

La determinación de la toxicidad aguda (48 horas) en ratón dio unos valores equivalentes a 8,2 g de planta/kg de animal con el extracto obtenido por maceración, y de 4,3 g/kg para el obtenido por infusión, cuando fueron administrados intravenosamente. Por vía oral, ambos extractos, a dosis tan altas como las equivalentes

Tabla I. *Actividad de los extractos I y II de C. aspera L. sobre la glucemia normal de rata.* Entre paréntesis número de animales por grupo. Significado de las diferencias de cada grupo respecto al control según «t» de Student. $M \pm$ error estándar.

| Grupo | Dosis (g/kg) vía p.o. | Glucemia (mg %) | | Varia- ción % |
|---------------|-----------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | | 0 horas | 2 horas | |
| Control * | | 79 ± 5 (7) | 83 ± 5 (7) | — |
| Glibenclamida | 0,01 | 86 ± 3 (8) | 62 ± 6 (8)** | 25,3 |
| Extracto I | 20,0 | 79 ± 3 (7) | 77 ± 6 (7) | 7,2 |
| Extracto II | 20,0 | 95 ± 8 (8) | 65 ± 4 (8)** | 21,7 |

* Agua destilada, 10 ml/kg.
** $p < 0,05$.

tes a 80 g de planta/kg carecieron de toxicidad.

En relación con el efecto hipoglucemiante, los extractos tuvieron actividad distinta según su forma de administración aguda o crónica. En las ratas normoglucémicas y a dosis única sólo manifestó actividad el extracto obtenido por infusión, mientras fue inactivo el obtenido por maceración. El primero produjo un descenso glucémico del 21 % a una dosis equivalente a 20 g de planta/kg (tabla I).

En ratas diabéticas ambos extractos fueron activos a los 4 días de la administración continuada de 5 g de planta/kg/día, logrando mantener los valores de glucemia dentro de la normalidad (ta-

bla II). A los 8 días del inicio del tratamiento los animales continuaban presentando niveles bajos de glucosa sanguínea, si bien la glucemia del grupo control había descendido a 167 mg %. Este hecho se ha interpretado como una remisión parcial de la diabetes aloxánica en los animales no tratados, lo cual es relativamente frecuente en los roedores para un porcentaje alto de los individuos aloxanizados (7).

Estos resultados confirman los obtenidos por otros autores respecto a las propiedades de esta planta para disminuir los niveles de glucemia en animales de experimentación. BELTRÁN (2) y VIGUERA (9) encontraron en conejos normoglucémicos unos descensos que pueden relacionarse con los obtenidos en la rata, si bien en aquellas experiencias la pauta experimental no fue comparable, pues se empleó la administración intravenosa y además se efectuaron determinaciones hasta 9 y 21 horas después de la inyección de los extractos.

Se considera más predictiva la administración por vía oral, por cuanto es la empleada en medicina humana (1). Por otra parte, si se acepta la diabetes aloxánica como un modelo experimental más cercano a la patología de la enfermedad, el hecho de que la especie ensayada mantenga su actividad bajo administración crónica confirma fuertemente su utilidad como droga vegetal antidiabética.

Tabla II. *Actividad de los extractos I y II de C. aspera L. en la hiperglucemia de rata inducida por aloxana.*

Entre paréntesis número de animales por grupo. Significado de las diferencias de cada grupo respecto al control según «t» de Student. $M \pm$ error estándar.

| Grupo | Dosis (g/kg/día) vía p.o. | Glucemia mg % | | |
|---------------|---------------------------|---------------|--------------|---------------|
| | | 0 | 4 | 8 (días) |
| Control | | 210 ± 22 (6) | 237 ± 42 (6) | 167 ± 16 (6) |
| Glibenclamida | 0,005 | 258 ± 94 (6) | 82 ± 6 (6)** | 59 ± 4 (6)*** |
| Extracto I | 5,0 | 246 ± 55 (6) | 56 ± 5 (5)** | 69 ± 8 (5)*** |
| Extracto II | 5,0 | 244 ± 53 (6) | 83 ± 5 (5)** | 92 ± 21 (5)* |

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$.

Resumen

Se estudian los efectos hipoglucemiantes de dos extractos acuosos de *Centaurea aspera* L. var. *genuina* Wk en ratas normales y diabéticas. Sólo un extracto obtenido por infusión del polvo de la planta fue capaz de disminuir los niveles de glucosa sanguínea en animales normoglucémicos, mientras que los dos extractos fueron activos administrados crónicamente y por vía oral en los animales diabéticos. Los resultados confirman el uso terapéutico de la planta.

Bibliografía

1. AGUILAR, C. y DE GREGORIO-ROCASOLANO, A.: *An. Fis. Quim.*, **39**, 782-787, 1943.
2. BELTRÁN, F., VIGUERA, J. M., CASABUENA, A. y PRIMO-YUFERA, E.: *Farmacognosia*, **10**, 197-215, 1950.
3. BINET, L., BINET, P. y WELLERS, G.: *Ann. Pharm. Franç.*, **15**, 518-524, 1957.
4. FONT I QUER, P.: *Plantas medicinales*. Labor. Barcelona, 1962, pp. 848-850.
5. HEGNAUER, R.: *Chemotaxonomie der Pflanzen*. Birkhauser. Basilea, 1964, p. 452.
6. HEROUT, V.: En «*Pharmacognosy and Phytochemistry*» (Wagner, H. y Hörhammer, L., eds.). Springer-Verlag. Berlín, 1971, pp. 93-110.
7. LAZAROW, A.: *Diabetes*, **1**, 363, 1952.
8. REED, L. J. y MUENCH, H.: *Am. J. Hyg.*, **27**, 493-497, 1938.
9. VIGUERA, J. M. y CASABUENA, I.: *An. Fis. Quim.*, **52**, 583-588, 1956.