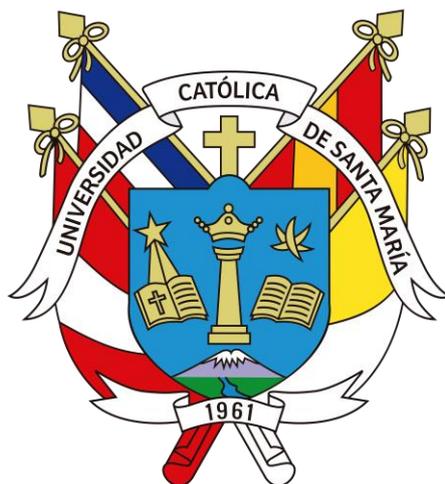


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotechnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LA MANGIFERINA PRESENTE EN
LA *MANGIFERA INDICA* L. “MANGO” CONTRA LA DIABETES
MELLITUS**

Tesis presentada por la
Bachiller:

Salinas Arenas, Sara Elena
para optar el Título profesional
de **Químico Farmacéutica**

Asesor:

Dr. Gómez Valdez, Badhin

Arequipa – Perú

2022

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FARMACIA Y BIOQUIMICA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 17 de Junio del 2022

Dictamen: 004344-C-EPFvB-2022

Visto el borrador del expediente 004344, presentado por:

2014246752 - SALINAS ARENAS SARA ELENA

Titulado:

**EFFECTO HIPOGLUCEMIANTE DE LA MANGIFERINA PRESENTE EN LA MANGIFERA INDICA L.
(MANGO) CONTRA LA DIABETES MELLITUS**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

0376 - LOPEZ VALENCIA YENNY CANDELARIA
DICTAMINADOR



2499 - DE LA FUENTE TORRES MOCITA HESSET LOURDES
DICTAMINADOR



2782 - PAREDES FUENTES JULITZA LINDSEY
DICTAMINADOR



DEDICATORIA

A Dios, por protegerme, por guiar mi camino, por brindarme la oportunidad de crecer cada día, por darme salud y sabiduría para alcanzar mis metas como persona y como profesional.

A mi familia, en especial a mis padres Carlos Salinas Roberts y Ana María Arenas Benavente, por ser los autores principales de mi vida, por haberme forjado como la persona que soy ahora, por su apoyo incondicional, por motivarme a ser mejor cada día y sobre todo por su constante motivación para seguir adelante, sin ellos no lo habría logrado.

A mi hijo Thiago, por ser lo más grande y hermoso que tengo, quien ha sido mi principal motivación e impulso para nunca rendirme y poder hacer un ejemplo para él. Cuando leas esto que te sirva de ejemplo para saber que puedes alcanzar todos tus sueños.

A todas las personas que han permanecido incondicionalmente en esta etapa de mi vida, por haber confiado en mí, por cada palabra de aliento, que me motivaron e inspiraron para poder superarme cada día más.

A mis mentores, personas de gran sabiduría, por la formación académica para poder desarrollarme profesionalmente, por haber compartido sus conocimientos y valores.

AGRADECIMIENTOS



A mis padres, por creer en mí. Gracias a su amor y trabajo me educaron y apoyaron en toda mi formación profesional.

A mis docentes por las enseñanzas brindadas, personas de gran sabiduría quienes se han esforzado en ayudarme a llegar al punto en donde me encuentro ahora y en especial a mi asesor Badhin Gómez por sus sabios consejos, su paciencia y sobre todo por brindarme su apoyo.

Le estaré eternamente agradecida.

Gracias.

ÍNDICE GENERAL

DICTAMEN APROBATORIO	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ÍNDICE DE TABLAS	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	IX
RESUMEN	X
ABSTRACT	XI
1. INTRODUCCIÓN	1
2. METODOLOGÍA	3
2.1. Tipo de estudio	3
2.2. Fundamentación de la metodología	3
2.3. Proceso de recolección de la información	4
2.4. Criterios de inclusión y exclusión	5
3. CUERPO DE LA REVISIÓN	7
3.1. Diabetes Mellitus	7
3.1.1. Relevancia mundial de la Diabetes Mellitus	8
3.1.2. Clasificación de la Diabetes Mellitus	11
3.1.2.1. Diabetes de tipo 1	12
3.1.2.2. Diabetes de tipo 2	13
3.1.2.3. Diabetes Gestacional	15
3.1.3. Impacto en la salud	16
3.1.4. Prevención	18
3.1.5. Diagnóstico	21
3.1.6. Tratamiento	23
3.2. Mangifera Indica L.	29
3.2.1. Mango “ <i>Mangifera indica L.</i> ”	29
3.2.2. Descripción general de la planta	29

3.2.3. Clasificación taxonómica	31
3.2.4. Descripción botánica	32
3.2.5. Fitoquímica	33
3.2.6. Mangiferina	33
3.2.7. Propiedades terapéuticas	34
3.2.8. Estudios toxicológicos	36
3.3. SÍNTESIS Y ANÁLISIS CRÍTICO DE LAS INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS SELECCIONADAS	36
3.3.1. Planta medicinal	36
3.3.2. Propiedad hipoglucemiante del mango	41
3.3.3. Mangiferina en gestantes y ancianos con Diabetes Mellitus	48
3.3.4. Posibles mecanismos de acción	52
3.3.5. <i>Mangifera indica L.</i> como alternativa para tratar la Diabetes Mellitus	57
3.3.6. Efecto de la Mangiferina en la glucemia	60
3.3.7. Complicaciones asociadas a la hiperglucemia atenuadas con el uso de la Mangiferina	62
3.3.7.1. Neuropatía diabética	65
3.3.7.2. Pie diabético	67
3.3.7.3. Retinopatía diabética	68
3.3.7.4. Nefropatía diabética	69
3.3.7.5. Enfermedades cardiovasculares	70
3.3.7.6. Obesidad	71
3.3.8. Limitaciones fisicoquímicas de la Mangiferina	74
4. PERSPECTIVAS FUTURAS	76
5. CONCLUSIONES	80
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de diabetes y sus respectivas características representativas	11
Tabla 2. Valores de glucosa en los distintos tiempos de muestra	21
Tabla 3. Valores sugeridos para pacientes con Diabetes Mellitus	23
Tabla 4. Insulinas	25
Tabla 5. Posibles mecanismos de acción de la Mangiferina como hipoglucemiante	54



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda	6
Figura 2. Acción de la insulina en una persona normal vs un diabético	7
Figura 3. Número de personas con diabetes (millones) según información Atlas ...	9
Figura 4. Estimación de diabetes en adultos (20-79años) según FID	10
Figura 5. Mecanismo de acción de la Diabetes tipo 1	12
Figura 6. Mecanismo de acción de la Diabetes tipo 2	14
Figura 7. Complicaciones ocasionadas en los pacientes con Diabetes Mellitus	17
Figura 8. Estrategias para prevenir la diabetes de tipo 2	19
Figura 9. Diferentes mecanismos de acción de los antidiabéticos orales.....	27
Figura 10. Hojas del Mango	30
Figura 11. Clasificación taxonómica de la <i>Mangifera Indica L.</i>	31
Figura 12. Estructura química de la mangiferina	34
Figura 13. Posible capacidad hipoglucemiante de la Mangiferina	35
Figura 14. Clasificación del IG y CG y rango donde se encuentra ubicado el mango	39
Figura 15. Estructura química de la glucosa	42
Figura 16. Función de la insulina en el organismo	46
Figura 17. Beneficios de la mangiferina en diabetes gestacional	50
Figura 18. Posibles formas de uso de la Mangiferina	59
Figura 19. Clasificación de los niveles de glucosa en sangre	61
Figura 20. Propiedades terapéuticas de la Mangiferina	63
Figura 21. Factores implicados en la Neuropatía Diabética	65
Figura 22. Factores implicados en el Pie diabético	67
Figura 23. Ojo enfermo con Retinopatía Diabética	68

LISTA DE ABREVIATURAS

DM	Diabetes Mellitus tipo 1
OMS	Organización Mundial de la Salud
Hb1Ac	Hemoglobina Glicosilada
FID	Federación Internacional de Diabetes
CTGO	Curva de tolerancia a la glucosa
DPP-4	Dipeptidil peptidasa 4
SGLT-2	Cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
PPARγ	Proliferador de peroxisomas
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad
LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
IMC	Índice de masa corporal
AGE	Productos finales de glicación

RESUMEN

La extensa investigación reciente de la mangiferina presente en la *Mangifera indica L.* nos proporciona una alternativa debido a sus propiedades antihiper glucemiantes de brindarle importancia frente a la Diabetes Mellitus, proporcionando una extraordinaria y novedosa opción terapéutica. El objetivo de la presente investigación es ejecutar un estudio crítico del efecto hipoglucemiante de la mangiferina contenida en la *Mangiferina Indica L.* frente a la Diabetes Mellitus. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos consideradas con mejor exactitud y veracidad como Web of Science, Scopus y Science Direct entre el 2017 al 2022. Las investigaciones se evaluaron mediante el gestor bibliográfico Mendeley. Se efectuó una síntesis y lectura crítica de la calidad de información obtenida. Después de la selección de artículos, se incluyeron un total de 69 investigaciones en esta tesis. Se logró mediante la búsqueda e indagación en línea de información cuantitativa, cualitativa, casos clínicos, ensayos clínicos, metaanálisis evidenciar que la molécula mangiferina presente en el mango posee efecto hipoglucemiante. Este compuesto químico disminuye los niveles de glucosa en sangre demostrado con una fuerte evidencia científica. Es una alternativa terapéutica con gran relevancia y trascendencia frente a la diabetes mellitus debido a sus extraordinarios efectos beneficiosos en esta patología y sus complicaciones.

Palabras clave: Diabetes; Hyperglycemia; Mangiferin; Mango; Complications.

ABSTRACT

The extensive recent research of the mangiferin present in *Mangifera indica* L. provides us with an alternative due to its antihyperglycemic properties of giving it importance against Diabetes Mellitus, providing an extraordinary and novel therapeutic option. The objective of this research is to carry out a critical study of the hypoglycemic effect of mangiferin contained in *Mangifera indica* L. against Diabetes Mellitus. An exhaustive search of the published literature was carried out in the main databases considered to have the best accuracy and veracity, such as Web of Science, Scopus and Science Direct between 2017 and 2022. The investigations were evaluated using the Mendeley bibliographic manager. A synthesis and critical reading of the quality of the information obtained was carried out. After the selection of articles, a total of 569 investigations were included in this thesis. It was achieved through the online search and investigation of quantitative, qualitative information, clinical cases, clinical trials, meta-analysis to show that the active ingredient mangiferin present in mango has a hypoglycemic effect. This chemical compound lowers blood glucose levels demonstrated with strong scientific evidence. It is a therapeutic alternative with great relevance and transcendence against diabetes mellitus due to its extraordinary beneficial effects in this pathology and its complications.

Keywords: Diabetes; Hyperglycemia; Mangiferin; Mango; Complications

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente la Diabetes Mellitus es, en estos momentos, tópico de serios debates de salud pública en el ámbito mundial que afecta a adultos, jóvenes y niños. Todo esto, debido a un estilo de alimentación inadecuado, calidad de vida deplorable, estrés ocasionado por estudio o trabajo, una vida sin actividad física, además de los factores de herencia genética. La hiperglucemia es el efecto de la diabetes no controlada, esta alteración metabólica es el detonante que desencadena la patogénesis en muchos órganos y sistemas, que conlleva a la aparición de complicaciones como lesionar gravemente el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios; en consecuencia, son perjudiciales para la salud y ponen en peligro la vida.

Hay una serie de intervenciones costo eficaces para los pacientes diabéticos que pueden mejorar su estado de salud, independientemente del tipo de diabetes que padezcan. Estas comprenden el control de la glucemia mediante una combinación de régimen alimentario, actividad física y, si es necesario, tratamiento farmacológico; además, de algunos chequeos frecuentes como es el control de la presión arterial, el perfil lipídico para reducir el riesgo cardiovascular y otras complicaciones; por último, la vigilancia periódica para detectar cualquier lesión de los ojos, los riñones o los pies y facilitar el tratamiento temprano.

La diabetes es un problema de salud pública, no solo por constituir las primeras causas de morbilidad, sino por las dificultades que enfrenta el diabético para llevar a cabo su tratamiento, lograr el control metabólico y prevenir sus múltiples complicaciones. De hecho, en diversos lugares la deficiencia de políticas eficaces para establecer estilos de vida saludables y la falta de tratamientos adecuados para esta enfermedad, sobre todo en el caso de personas vulnerables, ocasiona efectos económicos nefastos para estos pacientes y sus familias, así como para los sistemas de salud y economías a nivel mundial.

Debido al incremento de la ocurrencia cada vez mayor de DM, esta enfermedad es calificada como una enfermedad endémica no contagiosa, y según los datos presentados OMS, su incremento en la ocurrencia es de 5% anuales, y esto la hace convertirse en una enfermedad de importancia social a ser abordada. Actualmente, la prevalencia de esta patología va en aumento sobre todo en países de ingresos medianos a bajos, especialmente a estos últimos ocasionando serias implicaciones a corto y largo plazo.

Dado el problema de salud mundial de esta enfermedad sin un enfoque terapéutico eficaz en la sociedad, existe una necesidad de plantear alternativas para prevenir y controlar los niveles de glucosa en sangre. Hay varias medicinas a base de hierbas que han atraído mucha atención como agentes terapéuticos potenciales frente a la diabetes mellitus.

En el Perú existe una gran variedad de hierbas que son usadas para tratar diversos malestares, conviene destacar que varias de estas ya han sido exploradas evidenciando sus propiedades beneficiosas. Sin embargo, existen otras plantas, hierbas aromáticas y medicinales que aún la información es escasa debido a que los investigadores no le han tomado la importancia respectiva a pesar de haber cierta evidencia científica que respalde sus propiedades funcionales, por tanto, no son aprovechadas debidamente como es el caso de la Mangiferina presente en la *Mangifera indica L.* conocida como mango.

Así mismo, en nuestros días hay evidencia bibliográfica que indica que la *Mangifera indica L.* es fuente de compuestos bioactivos con potentes propiedades antioxidantes e hipoglucemiantes. En la medicina tradicional las hojas secas del árbol de mango se consideran útiles para tratar la diabetes y las infecciones respiratorias. Estudios demuestran que una molécula de esta fruta llamada “Mangiferina” es uno de los principales compuestos que posee el efecto hipoglucemiante, antiinflamatorio, antialérgico, neuroprotector, entre otros.

Con objeto de hacer frente a este problema de salud en ascenso, se pretende excavar sistemáticamente y sintetizar la evidencia disponible para así determinar y evidenciar el efecto hipoglucemiante de la mangiferina presente en el mango y poder brindar sugerencias para futuras investigaciones, además de sugerir una alternativa a la población para mejorar el tratamiento de esta enfermedad y así disminuir el riesgo de padecer otro tipo de patologías. Es así, que el problema a investigarse tiene especial trascendencia, por tratarse de una dolencia crónica degenerativa e irreversible, cuyo incremento va en aumento progresivo.

En síntesis, para esta investigación se realizó una búsqueda bibliográfica de específicas bases de datos como Web of Science, Scopus y Science Direct, además de algunas tesis con información fidedigna y confiable. Se aplicaron ciertos criterios para la selección de la información que ayudaran a obtener mejores conclusiones de este trabajo.

2. METODOLOGÍA

2.1. Tipo de estudio

Para la selección de la literatura internacional utilizada se llevó a cabo una revisión bibliográfica a partir de artículos de investigación científica sobre el efecto hipoglucemiante de la mangiferina contenida en el mango (*Mangiferina indica* L.) frente a la Diabetes Mellitus. La pregunta de investigación para realizar este proceso metodológico fue la siguiente; ¿Poseerá efecto hipoglucemiante la mangiferina presente en la *Mangifera indica* L. frente a la Diabetes Mellitus?

2.2. Fundamentación de la metodología

La revisión de la literatura científica es un método de recopilación de información que se manifiesta ante la necesidad de profundizar el

conocimiento científico y solucionar diversos problemas dando a conocer de manera sintética los resultados de las investigaciones.

2.3. Proceso de recolección de la información

Para asegurar la sensibilidad del proceso de una búsqueda exhaustiva se definieron como descriptores los siguientes términos a partir de la pregunta de investigación “mangiferin”, “hyperglycemia”, “diabetes”, “mango”, “complications”. Por especificidad de la búsqueda de la literatura científica, se diseñó un protocolo con la combinación de los términos establecidos y los operadores booleanos: [(“hyperglycemya” OR “diabetes” OR “mango”) AND (“mangiferin” OR “complications” OR “mango”) AND (“diabetes” OR “complications”)]. Del mismo modo, se definió como base de datos multidisciplinaria se eligieron Web of Science, Scopus y Science Direct.

Las rutas específicas de búsqueda se describen a continuación:

- **Web of science**

[(“hyperglycemya” AND “mangiferin”) OR (“mangiferin” AND “diabetes”) OR (“diabetes” AND “complications”) OR (“mango” AND “diabetes” OR (“mango” AND “hyperglycemia”))]]

- **Scopus**

[(“hyperglycemya” AND “mangiferin”) OR (“mangiferin” AND “diabetes”) OR (“diabetes” AND “complications”) OR (“mango” AND “diabetes” OR (“mango” AND “hyperglycemia”))]]

- **Science Direct**

[(“hyperglycemya” AND “mangiferin”) OR (“mangiferin” AND “diabetes”) OR (“diabetes” AND “complications”) OR (“mango” AND “diabetes” OR (“mango” AND “hyperglycemia”))]]

2.4. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos originales publicados en bases de datos científicas indexadas. Se tomaron como criterios de inclusión todos los estudios sin restricción del tipo de investigación con términos de búsqueda que describieran un enfoque y/o estrategia basada en el título con un límite de tiempo entre los años 2017 y 2022, además todos se encuentran en idioma inglés. Los criterios de exclusión fueron estudios que no contribuyan al objetivo de esta revisión y la restricción de fechas en los documentos de búsqueda.

Se seleccionaron un conjunto de 69 estudios científicos publicados entre los años antes mencionados utilizando el almacenador y gestor bibliográfico Mendeley para poder obtener información totalmente actualizada sobre el efecto de la Mangiferina exclusivamente frente a la diabetes mellitus y realizar esta revisión sistemática.

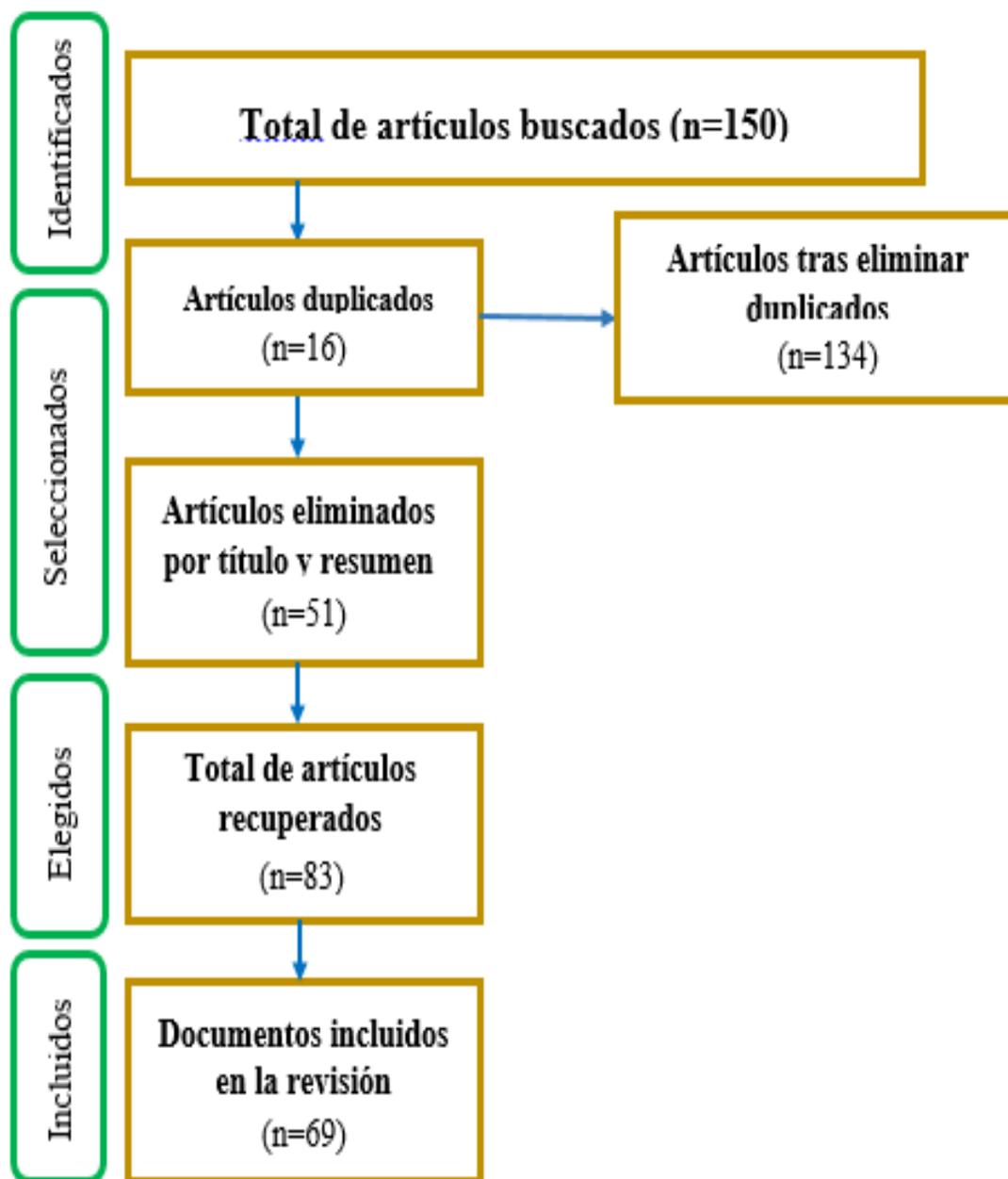


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda. (Elaboración propia).

3. CUERPO DE LA REVISIÓN

3.1. DIABETES MELLITUS

La diabetes es una patología crónica que se evidencia cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza adecuadamente la insulina que genera, es decir, esto se da debido a que el cuerpo no es capaz de convertir la glucosa en energía. La insulina es una hormona encargada de regular la cantidad de glucosa en el organismo, su función es ayudar a la absorción de glucosa presente en la sangre a las células (1). La figura 2 ejemplifica la función de la insulina en una persona sana en comparación con una persona que padece de esta patología.

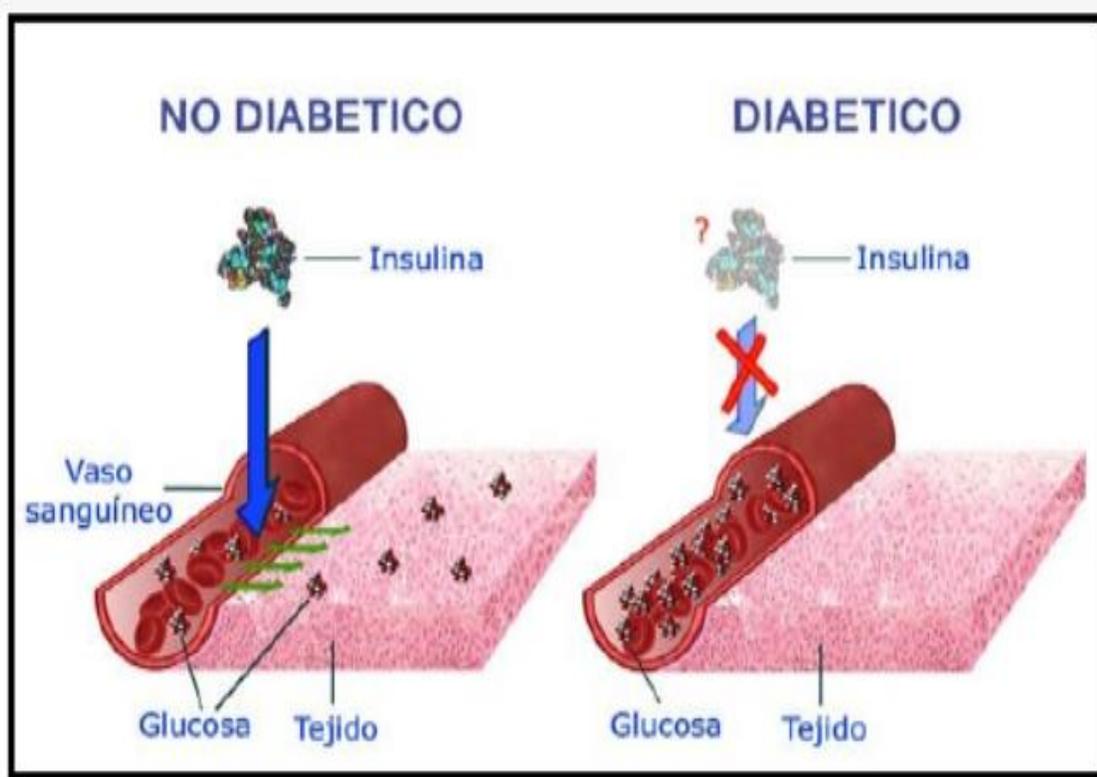


Figura 2. Acción de la insulina en una persona normal vs un diabético. En una persona sana la insulina ayuda a controlar la glucosa presente en la sangre. Lo contrario sucede en un paciente diabético, al no producir la cantidad suficiente de esta hormona genera niveles elevados de glucosa en sangre (1).

La DM comprende un conjunto de alteraciones metabólicas que se manifiestan con valores de glucosa elevados en la sangre, es decir, se produce hiperglucemia. Al no controlar la hiperglucemia (azúcar elevada en la sangre) aparecen una serie de complicaciones, por ende, con el transcurso del tiempo ocasiona daños graves que pueden llegar a ser potencialmente fatales en varios órganos y sistemas, en especial, el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios (2-6).

Actualmente no se conoce las causas por las que se da esta enfermedad, pero los factores más relevantes son el genético, socioeconómico y el ambiental. Igualmente, el estrés genera aumento en la secreción de hormonas tiroideas y glucocorticoides, que predispone al aumento de la glucemia, y las catecolaminas y el glucagón, incentivan la glucogenólisis hepática y a partir de aminoácidos y lactato mediante la gluconeogénesis, reduciendo la aceptación de la glucosa por los tejidos (7).

3.1.1. RELEVANCIA MUNDIAL DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus representa un gran peligro para todo el mundo, es uno de los problemas de salud en mayor aumento en el siglo XXI, además, es considerada una de las cuatro enfermedades no transmisibles primordiales por la Organización Mundial de la Salud (enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes).

Según reportes dados por OMS se ha evidenciado un crecimiento del 5% en mortalidad debido a la diabetes. En 2019, esta patología ocasionó 1,5 millones de muertes. Sin embargo, en estas estimaciones aún no se toman en cuenta defunciones por enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal y tuberculosis que ocasiona el nivel de azúcar elevado en sangre (8).

La prevalencia va en aumento de manera exponencial sobre todo en países de ingresos medianos y bajos en comparación con países de ingresos altos (8). Hasta el 2019, se reportaron 463 millones de personas padeciendo esta enfermedad, ya en el 2021 se registraron 537 millones de casos. Se estima que para el 2045, esos números se acrecentarán de una forma agobiante pudiendo superar los 700 millones de personas que vivan con diabetes (8,9). En la figura 3 ejemplifica la prevalencia de esta enfermedad en las personas.

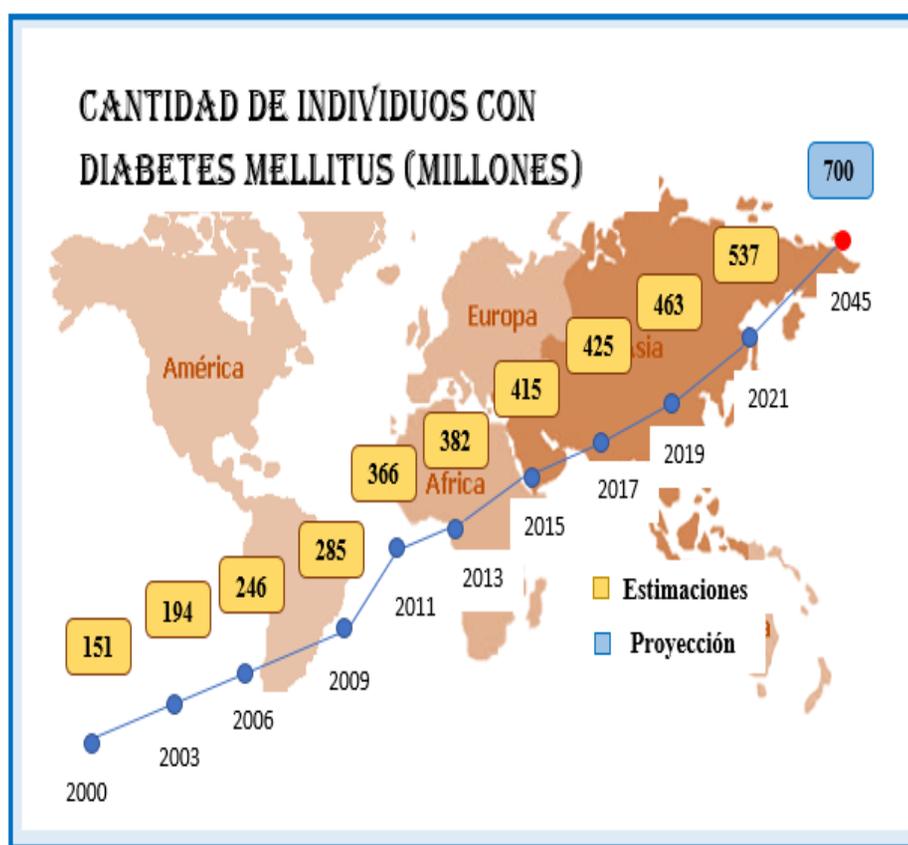


Figura 3. Número de personas con diabetes (millones) según información Atlas. ■ Número estimado de personas en el mundo con esta enfermedad. ■ Número de personas que podrían llegar a padecer la Diabetes Mellitus (10).

En América, se estima que 62 millones de sus habitantes viven con esta enfermedad, específicamente la de tipo 2. Este dato ya se ha triplicado y se considera que llegará a 109 millones para el año 2040 (8).

Según la Federación Internacional de la Diabetes (8), Oriente Medio y Norte de África cuenta con mayor predominio de diabetes. Por el contrario, África tiene menor predominio lo que podría deberse a la desnutrición y a los escasos reportes de obesidad (Figura 4).

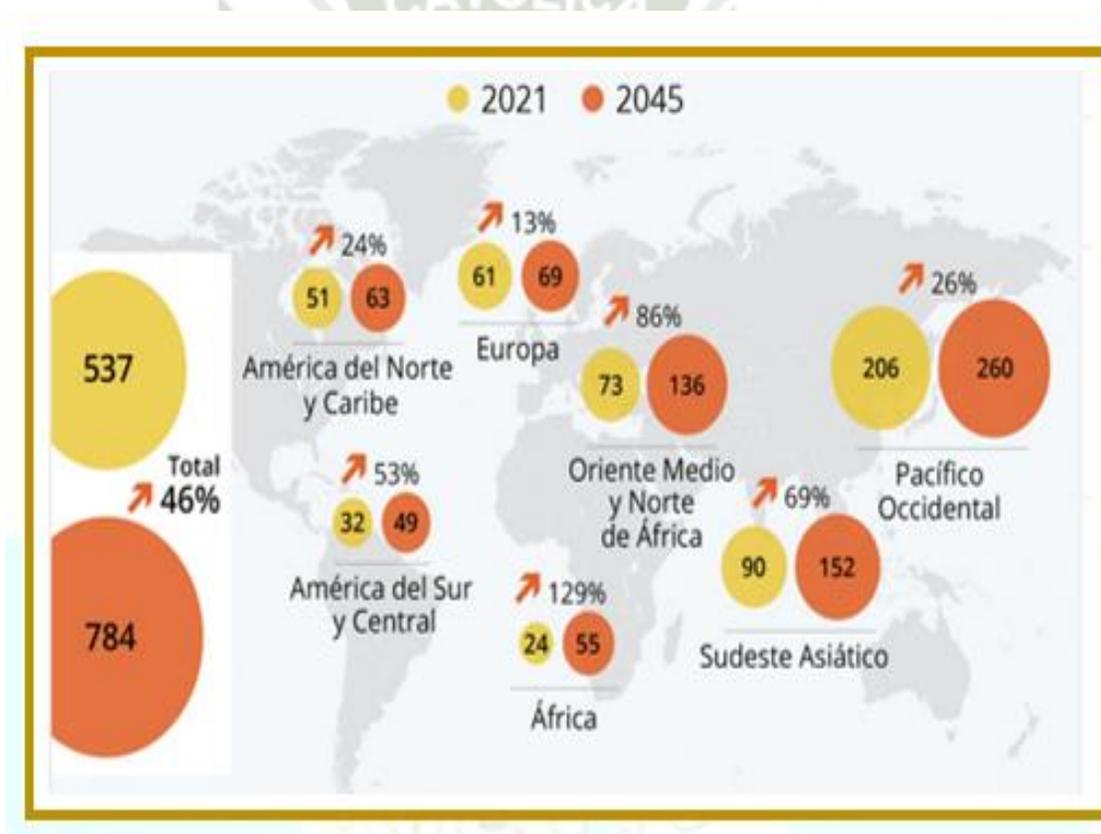


Figura 4. Estimación de diabetes en adultos (20-79 años) según FID. ● Número estimado de personas que podrían haber padecido diabetes mellitus hasta el año 2021. ● Número estimado de personas a futuro que podrían padecer esta enfermedad en el año 2045 (9,10).

La prevalencia que va paulatinamente ascendiendo y la cantidad de tiempo padeciendo esta enfermedad tienen una connotación en el progreso de diversas patologías y esto conlleva a un gran peso comunitario. Además, esta patología ocasiona un efecto económico para la mayoría de los centros de atención médica en pacientes con diabetes y a sus familias. Se calculan gastos de millones de dólares en todo el mundo, sin tener en cuenta las complicaciones que esta enfermedad produce y los gastos que puede conllevar esta situación aún son intangibles (11).

3.1.2. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELITUS

En esta década, los tipos de diabetes se fundamentan en bases etiológicas. Se centra en la alteración de las células beta, resistencia a la insulina y factores genéticos y ambientales.

Tabla 1. Tipos de diabetes y sus respectivas características representativas. (Elaboración propia).

TIPO	CARACTERÍSTICA
Diabetes Tipo 1 (Insulinodependiente)	Dstrucción autoinmune de las células β , deficiencia absoluta de insulina
Diabetes Tipo 2 (No insulinodependiente)	Resistencia o déficit en la producción de insulina
Diabetes Gestacional	Valor de glucosa por encima de lo normal, pero por debajo del valor de diagnóstico de diabetes

3.1.2.1. DIABETES DE TIPO 1

La diabetes de tipo 1 también conocida como insulino dependiente, se caracteriza cuando el páncreas produce poca o ninguna insulina por sí mismo, es decir, tiene una producción deficiente de esta sustancia, por lo que se necesita la administración diaria de esta hormona (Figura 5).

El páncreas autodestruye las células beta pancreáticas, frecuentemente esto evoluciona sin manifestar síntomas por mucho tiempo, las células beta se reducen hasta un nivel en donde los valores de insulina no pueden llegar a tener un control glucémico (2-5).

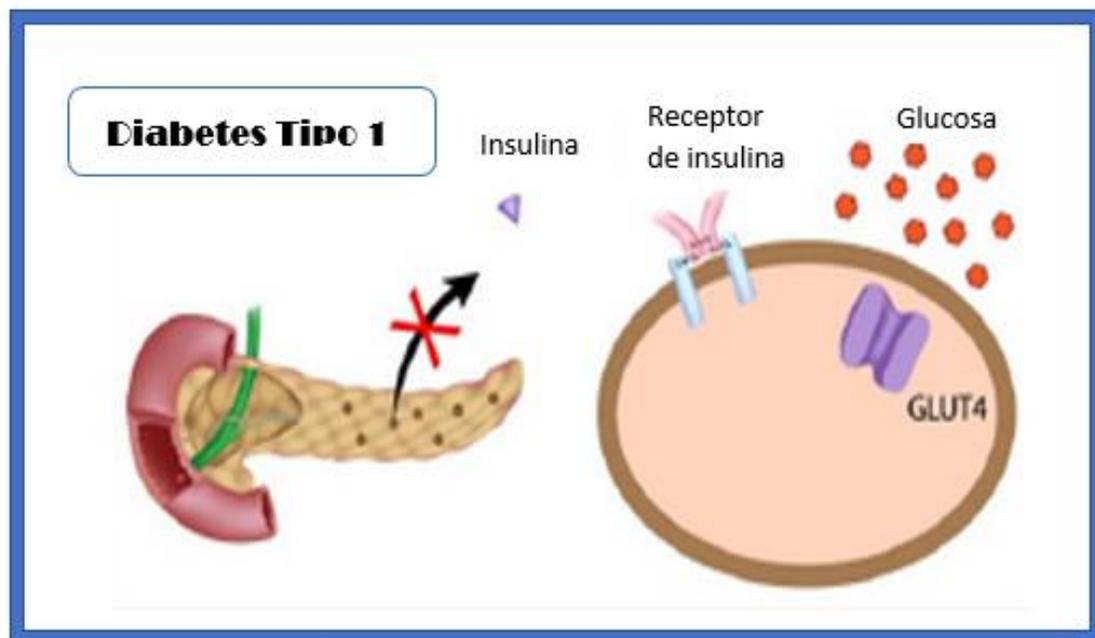


Figura 5. Mecanismo de acción de la Diabetes tipo 1. El páncreas al destruir las células beta pancreáticas no produce la suficiente cantidad de insulina e inclusive ninguna, por lo que no se llega a tener un control glucémico y conlleva a los elevados valores de glucosa en la sangre (2).

Actualmente se desconoce la causa de esta enfermedad por lo cual no hay medios para prevenirla (2). Este tipo de diabetes es el causante de menos del 10% de los casos de diabetes mellitus. Habitualmente se manifestaba en niños y jóvenes por lo que se le conoce también como diabetes juvenil, no obstante, en la actualidad, ya se reportan casos en personas adultas (2-5).

Los síntomas de este tipo de diabetes normalmente aparecen de manera inesperada, estos consisten en la excreción excesiva de orina (poliuria), la sed (polidipsia), el hambre constante (polifagia), la pérdida de peso, los trastornos visuales (ceguera), el cansancio y la fatiga (2-5).

3.1.2.2. DIABETES DE TIPO 2

La diabetes de tipo 2 también conocida como no insulino dependiente, se debe a que el cuerpo utiliza ineficazmente la insulina que produce. El organismo se vuelve resistente a esta hormona o no produce la necesaria (2,3).

Inicialmente, los tejidos no son totalmente capaces de responder a la insulina, por lo que se empieza a producir resistencia a esta hormona, esto dificulta que los músculos, grasa e hígado capturen la glucosa de la sangre (Figura 6). Durante este período la insulina no es completamente eficaz y con frecuencia los valores de esta hormona son muy elevados, después, el rendimiento de la insulina puede hacerse deficiente, lo que empeora el control glucémico (12). Al transcurrir el tiempo, las células beta pancreáticas no generan la suficiente insulina por lo que los valores de glucosa en sangre comienzan a elevarse. Por esa razón, el páncreas

genera mayor cantidad de insulina para favorecer a que el azúcar en sangre ingrese a las células (2-4,12).

Conviene enfatizar, que, al generarse la hiperglucemia, se producen distintas variaciones celulares y moleculares, lo que ayuda al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 y sus comorbilidades. Las complicaciones se clasifican en macro, englobando enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y las complicaciones micro vasculares, comprende la neuropatía, nefropatía, retinopatía entre otras (12).

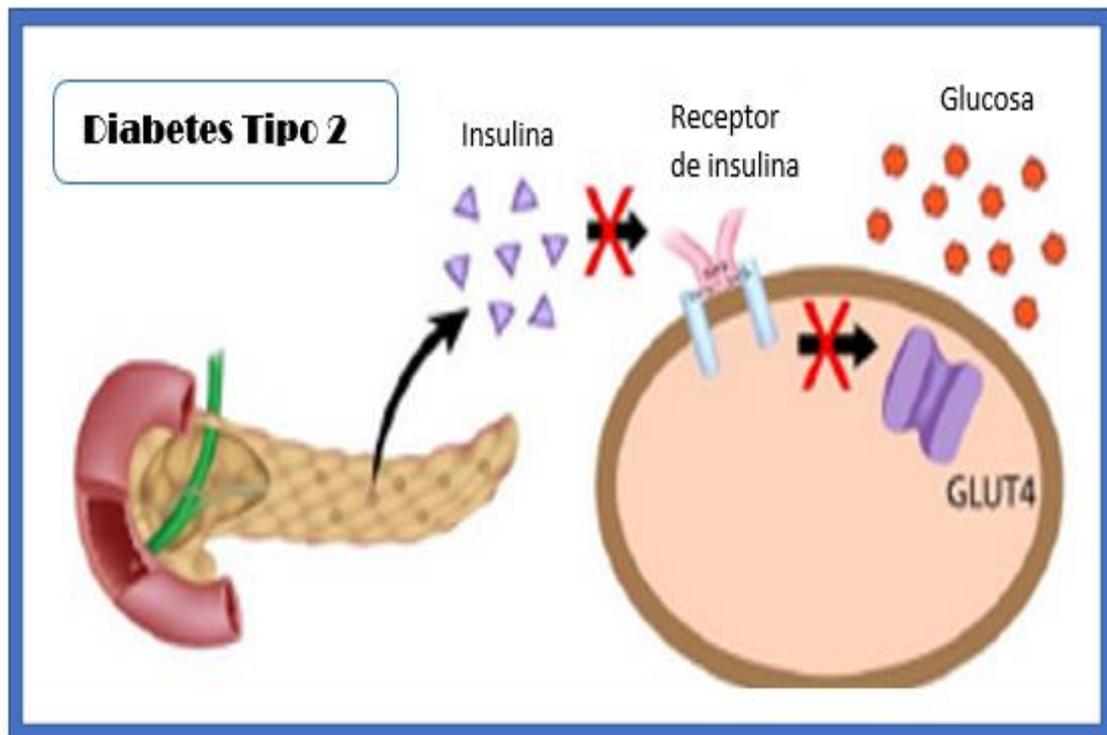


Figura 6. Mecanismo de acción de la Diabetes tipo 2. El organismo se vuelve resistente a la insulina. Esta acción genera que los músculos, grasa e hígado no absorban la cantidad de hormona suficiente para controlar los niveles de glucosa en la sangre (2).

La mayoría de los pacientes tienen este tipo de diabetes, representan alrededor del 90 al 95%, que, en síntesis, es ocasionado por el exceso de peso debido a la mala alimentación de hoy en día y la falta de actividad física en las personas (2-5,12). En definitiva, la patología se da en personas adultas y es más habitual en los de la tercera edad. En estos pacientes, la concentración de glucosa luego de consumir alimentos con alto contenido de carbohidratos es muchísimo más elevada en comparación con personas adultas.

Hasta hace poco, este tipo de diabetes solo se manifestaba en adultos, pero en estos tiempos la prevalencia de obesidad en niños debido al mal estilo de alimentación está conllevando que se generen casos de diabetes mellitus. Los síntomas pueden ser similares o los que se manifiestan en la diabetes tipo 1 pero muchas veces son menos acentuados. Por esta razón, la enfermedad se diagnostica mucho tiempo después de aparecer sus síntomas, cuando ya existen complicaciones (3,4).

3.1.2.3. DIABETES GESTACIONAL

La diabetes gestacional aparece durante el embarazo, se caracteriza por el aumento de la glucosa en sangre con valores por encima de lo normal, pero por debajo del umbral del diagnóstico de diabetes (2-5).

Las mujeres que lo padecen tienden a ser más propensas a sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto. Así mismo, estas pacientes y probablemente sus hijos tienen mayor riesgo de padecer en el futuro de diabetes tipo 2. Este tipo de diabetes se diagnostica mediante exámenes prenatales de rutina, más que por los síntomas que refiera la gestante (2-6).

3.1.3. IMPACTO EN LA SALUD

Con el pasar del tiempo, la diabetes mal controlada, es decir, cambios metabólicos y hemodinámicos originados por la glucemia elevada son un potencial determinante para dañar el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios.

Los pacientes con esta enfermedad tienen un riesgo tres veces mayor de sufrir infartos cardiacos o accidentes cerebrovasculares. Así también; la neuropatía, daño hepatorrenal, daño a los nervios, combinado con la disminución del flujo sanguíneo conlleva a la posibilidad de presentar úlceras e infecciones que finalmente puede llegar a una amputación.

Por ejemplo, la retinopatía diabética (lesiones en los vasos sanguíneos sensibles a la luz, la retina) que causa ceguera. Se calcula que el 1% de personas con esta enfermedad sufren de una deficiencia visual moderada o avanzada (11). Con el paso del tiempo, las excesivas cantidades de azúcar en la sangre, normalmente provoca la obstrucción de los diminutos vasos sanguíneos ligados a la retina, lo que limita el paso de la sangre. Como respuesta, el ojo genera una neovascularización, es decir, procura crear otros vasos sanguíneos debido a la isquemia, pero estos sangran con facilidad al no ser generados eficazmente.

La nefropatía diabética, también ocasionado por esta enfermedad, es un déficit en los riñones, no tiene la capacidad de eliminar los desechos y exceso de líquido en el organismo adecuadamente. Al comienzo de la enfermedad habitualmente no se detecta ningún signo ni síntoma. Posteriormente, se evidencia por una disminución en la cantidad de orina (11).

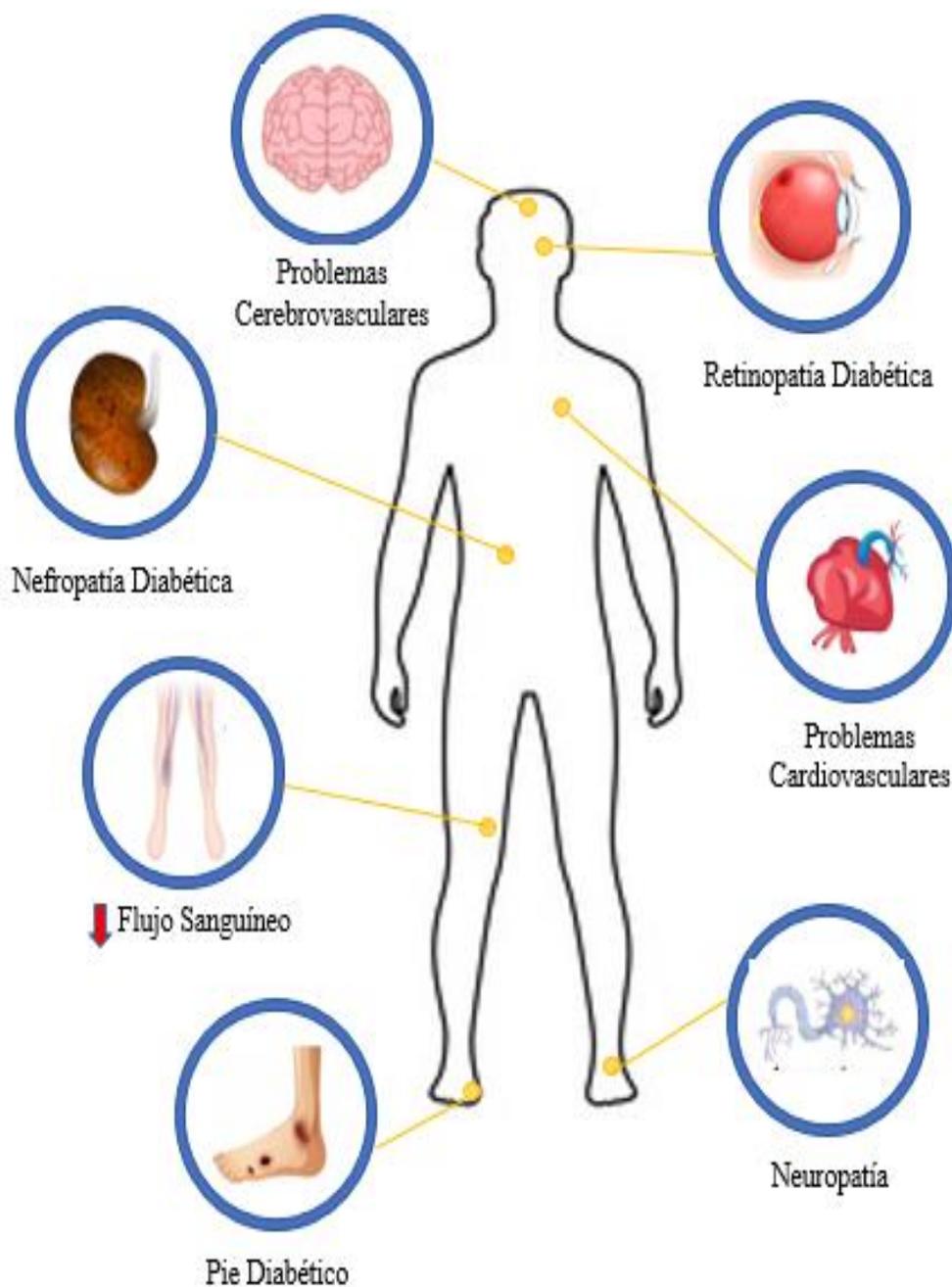


Figura 7. Complicaciones ocasionadas en los pacientes con Diabetes Mellitus. Al no tener un control glucémico adecuado en pacientes diabéticos, al pasar el tiempo estas personas tienen un riesgo a desarrollar una serie de complicaciones macrovasculares y microvasculares (Elaboración propia).

La diabetes también puede ocasionar el llamado pie diabético, los niveles exagerados de glucosa en sangre dañan los vasos y nervios lo que conlleva a disminuir la sensibilidad y a tener menor flujo sanguíneo. Esto tiene como riesgo la formación de una úlcera que si no es tratada a tiempo puede llegar a amputación (11).

Por otro lado, es indudable que el modo de vida tiene una función muy importante en agravar la diabetes mellitus, sobre todo la de tipo 2. En específico, un artículo de investigación prospectivo donde monitorearon alrededor de más de 9000 niños hasta adolescentes, demostraron que la elevada ingesta de productos procesados en este rango de edad colabora a un aumento en el índice de masa corporal y, por ende, aumentar el riesgo de obesidad (12). Esta enfermedad antes mencionada, es una causa crucial y valiosa para atribuir a la resistencia a la insulina, además, luego puede llegar a producirse diabetes mellitus.

En otras palabras, el defectuoso control de la glucemia, la dislipidemia, el tabaco, la mala alimentación son agentes peligrosos para desarrollar complicaciones. Con el fin de prevenir estas comorbilidades, se deben realizar exámenes preventivos de rutina.

3.1.4. PREVENCIÓN

La diabetes mellitus tiene distintos tipos, la de tipo 1 no se puede prevenir. Sin embargo, se ha comprobado que si se puede prevenir específicamente la diabetes de tipo 2 (2-4).

La metamorfosis en el modo de vida es el tratamiento de primera línea y uno de los pasos decisivos, esto comprende tener una alimentación balanceada y

saludable, realizar actividad física de manera regular y mantener un peso corporal adecuado. Es de importancia, evitar azúcares y grasas saturadas. Así como también, evitar el consumo de tabaco ya que este eleva el riesgo de sufrir diabetes y problemas cardiovasculares (2-6).



Figura 8. Estrategias para prevenir la diabetes de tipo 2. Si existe riesgo de desarrollar diabetes mellitus, es factible evitar y retrasar esta patología. Es recomendable un estilo de vida saludable que implican una serie de factores como una alimentación balanceada, ejercicio físico que conllevará a controlar el peso. Además, de otros factores como el no fumar (Elaboración propia).

Cuantiosas investigaciones clínicas sobre modelos alimenticios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con dietas bajas en carbohidratos y calorías, han demostrado excelentes progresos en la homeostasis de la cantidad de azúcar en sangre, valores adecuados de Hb1Ac, mayor sensibilidad en insulina, además, de reducir la necesidad de ingerir fármacos (12).

El realizar actividad física, puede generar diversas mejoras a la salud, ejercitarse frecuentemente ayuda a disminuir los valores de glucosa en ayunas, aumenta la sensibilidad a la insulina, mejora los resultados de la hemoglobina Glicosilada, mejora la función de las células β y atenúa los problemas cardiovasculares. La American Diabetes Association aconseja en especial a personas prediabéticas a realizar ejercicio 150 minutos por semana, esto puede prevenir, mejorar y dilatar la diabetes mellitus. Esta acción puede tener mejores resultados acoplando una alimentación balanceada y sana (12).

Por otro lado, algunas investigaciones indexadas, han sugerido que, cuando existe un diagnóstico prematuro de la enfermedad, las variaciones positivas en el modelo de vida podrían inclusive revertir la diabetes mellitus tipo 2 en jóvenes adultos o en personas con obesidad (12). Por ejemplo, un estudio sobre una participación audaz en el estilo de vida fusionada con una alimentación baja en calorías y ejercicio físico en más de 50000 personas diagnosticadas con diabetes tipo 2 máximo cinco años antes (12). Los resultados generaron una desaparición incompleta o completa de la enfermedad en el 10% a los dos años de tratamiento. A los cuatro años hubo un 7% extra, además, de mejorar notablemente las complicaciones.

Estas recomendaciones parecen simples de efectuarse, pero los pacientes batallan por cumplirlas. Pretender modificar las costumbres alimenticias y de realizar deporte manifiesta ser un reto y exige un trabajo y valentía constante, desarrollar autocontrol requiere un seguimiento constante (13,14).

3.1.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta enfermedad se puede realizar mediante un examen de la curva de tolerancia a la glucosa (CTGO), esta prueba mide como el cuerpo reacciona frente a altas concentraciones de azúcar en la sangre y como este es capaz de metabolizarla. La prueba se realiza evaluando la cantidad de glucosa cuando la persona está en ayuno y luego se mide nuevamente al ingerir una sustancia endulzada (glucosa anhidra) (2-6).

Para realizar el examen se le extrae sangre al paciente en ayunas y posteriormente se le administra 75 gr de glucosa anhidra en 250 ml de agua o 1,75 gr por kilogramo de peso, hasta un máximo de 75 gr. Luego se procede a extraer sangre en los tiempos indicados (1, 2 y 3 horas respectivamente) (6).

Tabla 2. Valores de glucosa en los distintos tiempos de muestra (Elaboración propia).

VALORES DE CORTE DE GLUCOSA	
TIEMPO DE ADMINISTRACION	GLUCEMIA NORMAL
Ayunas	95 mg/dl
60 min (1 hora)	180 mg/dl
120 min (2 horas)	155 mg/dl
180 min (3 horas)	140 mg/dl

Cuando todos los valores son menores a los límites establecidos la persona se encuentra normal, por otra parte, cuando uno de los valores es mayor a lo establecido se puede decir que la persona es intolerante a la glucosa, para confirmarlo se debe repetir la prueba en 3 semanas. Por el contrario, cuando

el paciente tiene dos o más valores superiores a los límites establecidos se le puede diagnosticar que sufre de diabetes (2-5).

La interpretación de estos valores en una persona normal es inferior a 100 mg/dl, es intolerante a la glucosa entre 100 y 125 mg/dl y es diagnosticada con diabetes cuando la cantidad es igual o superior a 126 mg/dl. Sin embargo, los valores a los 120 min de una persona normal son de 140 mg/dl, intolerante a la glucosa de 140 a 199 mg/dl y padece de diabetes cuando la concentración de azúcar es igual o superior a 200 mg/dl. Se detalla los datos obtenidos de la glucosa en ayunas y a los 120 minutos de someterse al examen, puesto que estos valores son los más trascendentales para diagnosticar la prediabetes y la diabetes. Se debe tener en cuenta que, cuando una persona tiene valores de tolerancia disminuida en glucosa existe un mayor riesgo de que posteriormente se convierta en diabetes.

Esta prueba es también de gran importancia en las gestantes, debido a que facilita saber si existe un riesgo de sufrir diabetes gestacional durante el embarazo. Los valores superiores a los normales de glucosa en este periodo pueden resultar perjudiciales en la madre, así como al bebé, podría ocasionar un parto prematuro o hipoglucemia neonatal.

Existe también la prueba de la Hemoglobina Glicosilada (HbA1c), solo es usada para diagnosticar la diabetes tipo 2 o prediabetes. Este examen mide el valor promedio de glucosa (azúcar en sangre) en un promedio de los 3 meses anteriores. Se extrae sangre del paciente. Se interpreta que el paciente se encuentra normal si el resultado es menor al 5.7%, se ubica en prediabetes entre 5.7 y 6.4% y es diagnosticado con diabetes por encima de 6.5%. Normalmente, esta prueba es realizada para monitorear a los pacientes, en cómo van llevando su enfermedad con todas las indicaciones para tenerla controlada (2-4).

Tabla 3. Valores sugeridos para pacientes con Diabetes Mellitus. HbA1C: Hemoglobina Glicosilada, IMC: Índice de masa corporal (Elaboración propia).

Indicadores	Valores Ideales
HbA1C	< 7% 6-6,5% en enfermedad cardiovascular
Glucosa preprandial	70-130 mg/dL
Glucosa posprandial	<180 mg/dL
Presión arterial	< 130/80 mmHg
Perfil lipídico	LDL < 130 mg/dL: bajo riesgo de enfermedad cardiovascular LDL < 100 mg/dL: riesgo moderado LDL < 70 mg/dL: riesgo muy alto LDL < 55 mg/dL: riesgo extremo HDL > 40 mg/dL: hombres HDL > 50 mg/dL: mujeres Triglicéridos < 150 mg/dL
Peso corporal	IMC < 25 jóvenes adultos

3.1.6. TRATAMIENTO

El tratamiento comprende en tener una dieta saludable, realizar actividad física constante, además, reducir el azúcar en sangre y tener en cuenta otras causas de riesgo que deterioran los vasos sanguíneos (2,3).

En la diabetes tipo 1 y diabetes gestacional, el tratamiento más idóneo es la administración de insulina, es fundamental controlar la glucemia. En la gestación está contraindicado los antidiabéticos orales ya que pasan a la

barrera placentaria y pueden llegar a ocasionar hipoglucemia en el feto. Además, las biguanidas y sulfonilureas son teratogénicas (4,5).

Estas formulaciones de insulina intentan simular la acción de la insulina en el organismo, para sostener la glucemia en ayunas. Los tipos de insulina tienen la misma eficacia, pero distintos niveles de riesgo a una hipoglucemia.

Su clasificación es la siguientes (15):

- **Insulinas de Acción Rápida**

Su acción en el organismo empieza después de 10 a 15 minutos de haberse administrado, dura entre 3 y 4 horas.

- **Insulinas de Acción Regular**

También llamado insulina soluble o cristalina. Su acción en el organismo empieza después de media a una hora de haberse administrado. Su duración es de 5 a 7 horas.

- **Insulinas de acción Intermedia**

Se denomina insulina NPH, es lechosa. Su duración es de 13 horas debido a que se le aumentó una proteína (protamina) y ocasiona que su absorción sea más lenta. Recién comienza su acción a partir de las 2 horas de haberse administrado. Puede aplicarse hasta 2 dosis por día, además, puede combinarse con fármacos orales.

- **Insulinas de Acción Lenta o Prolongada**

Tiene una duración de hasta 24 horas y su acción comienza a las 2 horas de su administración. Aquí se encuentra la insulina glargina. Se aplica una vez al día todos los días.

Tabla 4. Insulinas (Elaboración propia).

Insulina	Inicio efecto	Duración efecto	Pico máximo
Rápida Lispro Aspart	10 – 15 min	3 – 4 hrs	30 – 75 min
Regular Cristalina	30 min – 1 hrs	5 – 7 hrs	2 – 3 hrs
Intermedia NPH	2 hrs	13 hrs	8 – 10 hrs
Prolongada Glargina	2 hrs	24 hrs	No tiene pico máximo

Por otro lado, los pacientes con diabetes tipo 2 se les indica medicación vía oral, pero en algunos casos pueden necesitar de insulina. También, es importante monitorear los valores de presión arterial. Así como, tener una buena limpieza de los pies, además, realizar análisis de sangre para ver los niveles de colesterol y exámenes de detección de retinopatía y enfermedad renal.

El cuerpo humano requiere captar glucosa desde los alimentos que consumimos, luego necesita asimilarla por intermedio de los procesos de digestión y así poder pasar a la sangre y dividirse por todo el organismo, para, por último, entrar a las células y ser aprovechada. Para que la glucosa ingrese a las células necesita de la presencia de la insulina. Así pues, existen una amplia variedad de antidiabéticos orales para tratar la diabetes mellitus tipo 2, cuyo objetivo es recuperar el valor glucémico normal, con la finalidad de

evitar algún tipo de problema agudo (cetoacidosis) y a largo plazo, las complicaciones graves que esta enfermedad produce (2-5).

Los más resaltantes son los siguientes:

- **Biguanidas**

Las biguanidas, actualmente se utiliza la metformina, es la más usada y el antidiabético oral de primera elección, convirtiéndose en uno de los fármacos más eficaces metabólicamente en monoterapia. Su mecanismo de acción consiste en aumentar la sensibilidad de la insulina en los tejidos hepáticos, logrando la disminución del proceso de glucogenólisis y neoglucoogénesis. Sus efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea.

- **Tiazolidindionas**

Las tiazolidindionas o más conocidas como glitazonas, entre las más usadas están la rosiglitazona y la pioglitazona. Estas actúan como agonistas de los receptores gamma motivando la proliferación de peroxisomas (PPAR γ), regulando la transcripción relacionados al metabolismo de glucosa y lípidos. Esto mejora la sensibilidad a la insulina. Su efecto secundario más frecuente es la producción de edemas debido al aumento de reabsorción de sodio por la activación del PPAR.

- **Sulfonilureas**

Las sulfonilureas, destacándose la glibenclamida, glimepirida, glicazida. Promueven por medio de las células beta del páncreas la secreción de insulina e incrementa la sensibilidad de insulina en los tejidos actuando en el canal de potasio ligado a ATP. Su efecto

secundario más usual es la hipoglucemia que normalmente se controla con una sulfonilurea de acción corta (glicazida).

- **Meglitinidas**

Las meglitinidas, también estimulan la secreción de insulina, pero mediante el cierre de los canales de KATP en la membrana de las células beta pancreáticas, generando disminución en la salida de glucosa. La hipoglucemia es su efecto secundario pero menor en comparación con las sulfonilureas.

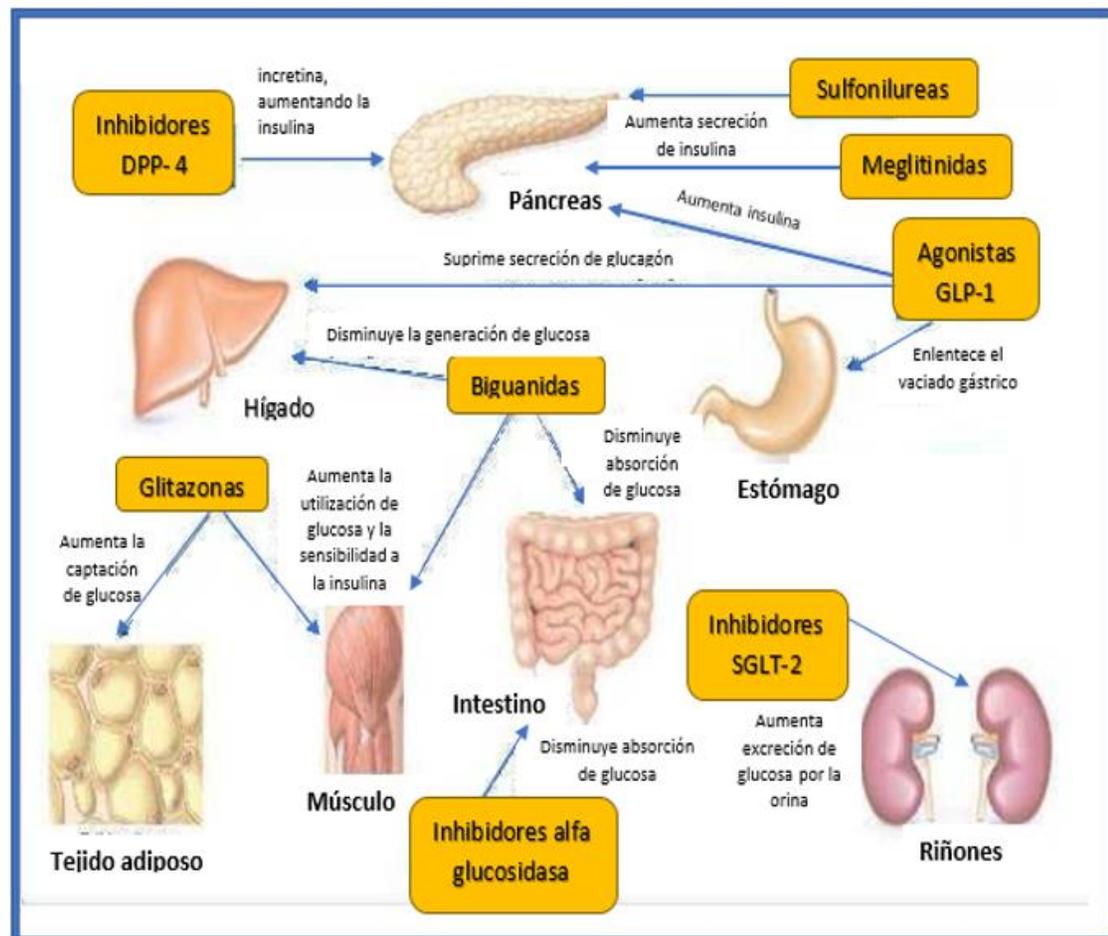


Figura 9. Diferentes mecanismos de acción de los antidiabéticos orales. Esquematación de los diferentes grupos de familias de fármacos para tratar la diabetes mellitus (Elaboración propia).

- **Inhibidores de la dipeptil peptidasa 4 (DPP 4)**

Los inhibidores de la dipeptil peptidasa 4 (DPP 4) o también llamadas gliptinas. La DPP-4 es una enzima encargada de degradar las incretinas. Las incretinas son hormonas que son segregadas por el intestino después de consumir alimentos, al aumentar los valores de incretinas estas generan un aumento en la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. Actualmente son consideradas de cuarta línea en tratamiento y hasta el momento no se han demostrado ni confirmado efectos adversos notables.

- **Agonistas del receptor GLP-1**

Los agonistas del receptor GLP-1, es un medicamento de administración subcutánea y copia la función de la hormona GLP-1 en el organismo. Existen las de vida media corta y administración diaria como la exenatida y las de vida media larga y administración semanal como la liraglutida. La proteína GLP-1, es una incretina intestinal que aumenta la secreción de insulina después del consumo de alimentos y reduce el apetito. Sus efectos secundarios son gastrointestinales y reacciones cutáneas en el lugar de inyección. A pesar de que es subcutáneo, está considerado como un medicamento antidiabético oral. Este péptido análogo natural, no sería activo por vía digestiva.

- **Inhibidores de SGLT-2**

Inhibidores del cotransportador de sodio- glucosa tipo 2 es una de las dos proteínas encargadas de la reabsorción de la glucosa filtrada por el glomérulo en el túbulo proximal. Estos inhibidores ocasionan una eliminación de orina de hasta 100 gramos diarios de glucosa. Su efecto adverso más común son infecciones micóticas genitales. Los más comunes son canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

- **Inhibidores de la alfa glucosidasa**

Los inhibidores de la alfa glucosidasa, los más usados son la acarbosa y miglitol. Actúan disminuyendo la digestión de polisacáridos en el intestino delgado, provocando la disminución de absorción intestinal de glucosa. Es más efectiva en la glucemia postprandial. Sus efectos secundarios son bien marcados entre ellos está la diarrea y flatulencias.

3.2. MANGIFERA INDICA L.

3.2.1. MANGO (*Mangifera indica L.*)

En la actualidad, investigaciones han evidenciado la capacidad terapéutica de diversos productos de la naturaleza (verduras, frutas, hierbas, entre otras plantas), ayudando a prevenir y controlar varias enfermedades (2-5,16).

Es por eso, el interés de los científicos, de seguir explorando para innovar y evidenciar actividad hipoglucemiante en plantas medicinales.

3.2.2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA PLANTA

Mangifera indica L. usualmente conocido como mango, es una fruta cultivada mayormente en el norte del Perú y alrededor de todo el mundo (17). Se ha evidenciado que las hojas de mango poseen concentraciones valiosas de vitamina A, C, E, K y varias del complejo B. Así mismo, contiene hierro, fósforo, calcio, potasio, entre otros.

El mango logra su reproducción eficaz luego de seis años y es factible que viva pasados los 50 años. La temperatura adecuada para que crezca tiene un rango de 23 a 27°C, incluso puede resistir temperaturas mayores a 45°C en la sombra, pero temperaturas inferiores a 5°C pueden ser lamentable (2-5).

El pH de la tierra es de aproximadamente entre 5.5 a 7.5. Esta fruta cuenta con características medicinales no solo en sus hojas, sino también en el fruto y su corteza. El mango al lograr su maduración se torna de color amarillo, la pulpa es dulce y su cantidad de fibra es de medio a bajo (2-5).



Figura 10. Hojas del Mango

3.2.3. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

En la figura 8 se especifica el nivel jerárquico en el que se clasifica científicamente la *Mangifera Indica* L (2-6).

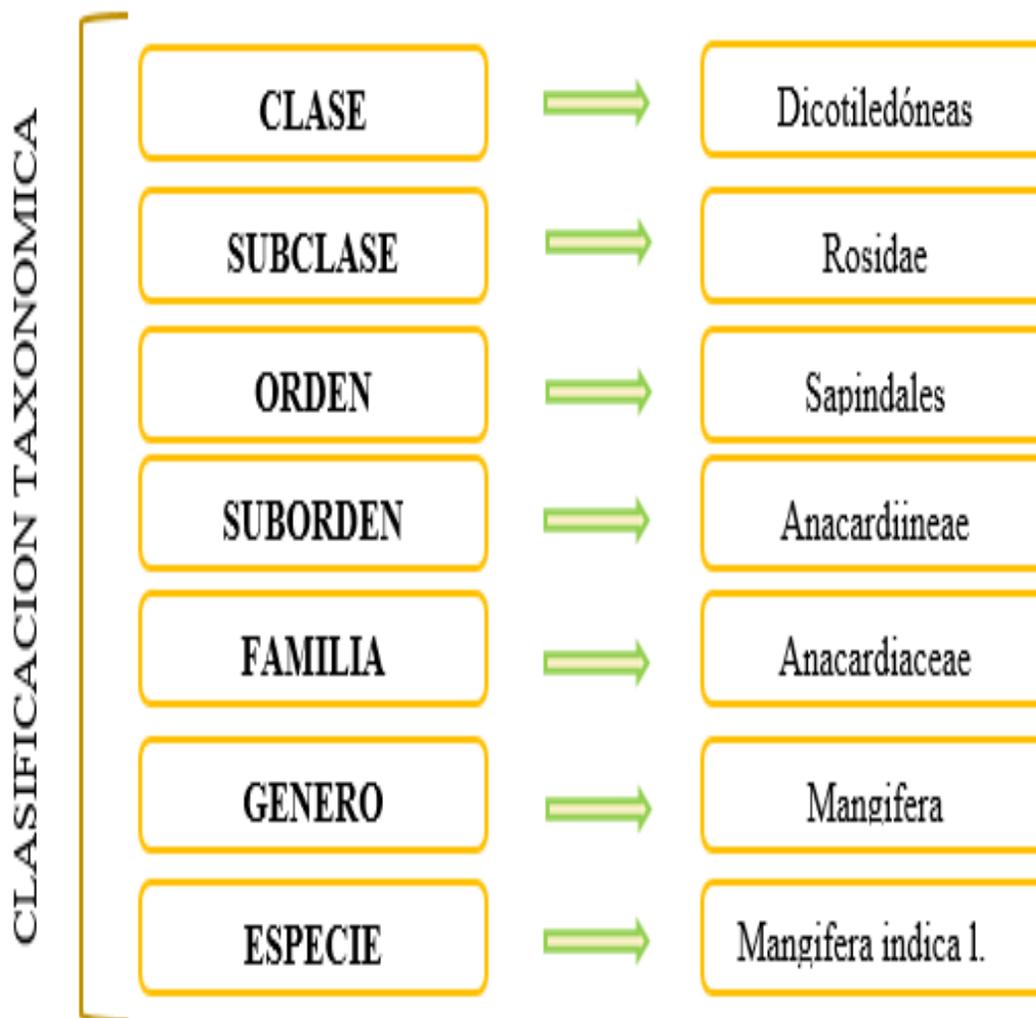


Figura 11. Clasificación taxonómica de la Mangifera Indica L. (Elaboración propia).

3.2.4. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Casi todas las partes del fruto del mango son fuentes abundantes de Mangiferina (18).

- **Planta**

Los árboles de esta fruta son muy vigorosos y duraderos, su madera es demasiado quebradiza (17). Se identifican por llegar a tener el diámetro del tronco hasta 1,5 metros, y por llegar a medir hasta 30 metros de altura.

- **Hojas**

Estas son enteras, alternas, pecioladas, habitualmente lanceoladas, miden de 15 a 25 cm de longitud. Durante todo el desarrollo vegetal sus hojas caen y renacen, preservando un arco copioso y constante. En cuanto a su composición química se tiene registro, que tiene flavonoides como la mangiferina, la quercetina, entre otros. Además, ácido cuxantinico y ácido benzoico.

- **Corteza**

Dentro de su composición química se ha encontrado poliéster, polifenoles, ácido benzoico, entre otros.

- **Flor**

Sus flores son de color amarillento o rojizo intenso, crecen de manera abundante con 4 o 5 pétalos acoplados y son pequeñas. Se ha reportado benzenoides y aceites esenciales en su composición química.

- **Fruto**

Es un fruto grande, su cáscara es lisa, de color rojizo amarillento, tiene forma ovalada. La pulpa es anaranjada amarillenta, muy dulce y jugosa, posee buen sabor y aroma. Pesa de 400 a 700 gramos.

3.2.5. FITOQUÍMICA

Los diversos estudios reportan que la *Mangifera indica* L. tiene una gran variedad de componentes químicos, es por eso que tienen muchas propiedades terapéuticas entre ellos están los flavonoides, carotenoides, polifenoles, terpenos y triterpenoides (19-21).

Se ha reportado que en un estudio donde utilizaron la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), el análisis cuantitativo arrojó que el compuesto predominante en esta fruta es la mangiferina y la responsable del efecto hipoglucemiante en el organismo (2-5).

3.2.6. MANGIFERINA

La mangiferina es C-glucosilxantona de color cristalino amarillo (18) y químicamente, 1,3,6,7-tetrahidroxi-2-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-xanten-9-ona (C₁₉H₁₈O₁₁). La figura 9 ejemplifica la estructura química de la mangiferina. Esta estructura contiene tetrahidroxidibenzo- γ -piranona y glucosa, constituyendo un c-glucósido.

La estructura química tiene un anillo aromático acoplado con fracción glucosa por enlace C-C de peso molecular 422,35 g/mol (22,23).

Este compuesto de xantona, se halló al principio como un tinte de las raíces de los árboles de mango. La mangiferina no solo está en el mango, también fue encontrado en otros productos naturales. Los investigadores indican que este metabolito secundario a pesar de estar en otras plantas, es el mango el que contiene mayor cantidad de Mangiferina (20-22).

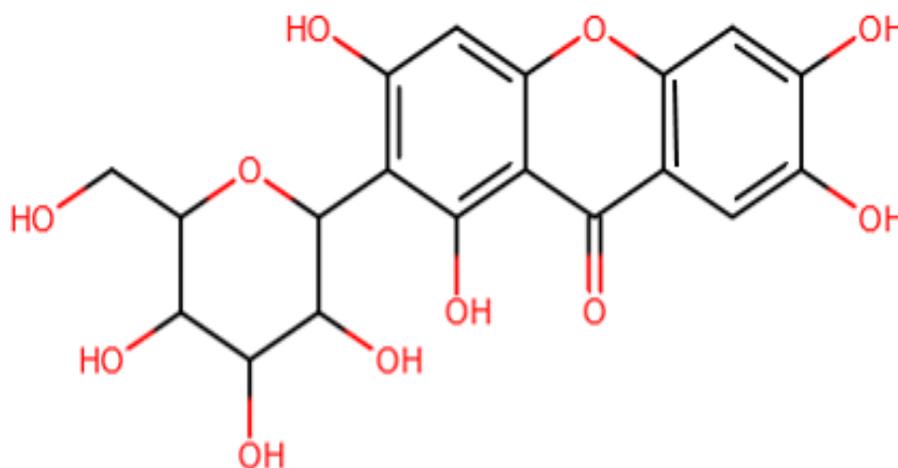


Figura 12. Estructura química de la Mangiferina. (Fuente: Diseño propio bajo la plataforma de Fishersci.com)

3.2.7. PROPIEDADES TERAPÉUTICAS

Diversidad de investigaciones farmacológicas han demostrado las distintas funciones medicinales de esta planta debido a sus compuestos químicos. La mangiferina tiene beneficiosos efectos frente al sistema cardiovascular, respiratorio y al sistema nervioso central. Inclusive posee variedad de acciones farmacológicas evidenciadas en estudios, como hipoglucemiante, antiinflamatorio, antioxidante, hiperuricémico, antiviral, regulador del lipometabolismo, protector del hígado, antitumoral (23-29).

Las hojas de mango son utilizadas para tratar la diabetes (30), ya que debido a su contenido de mangiferina ayuda a reducir los niveles de glucosa en la sangre y trata sus complicaciones como la retinopatía diabética y angiopatía diabética. Además, gracias a la quercetina sirve en afecciones respiratorias como bronquitis, asma, entre otros; esto debido a que inhibe la liberación de histamina y ayuda a atenuar los signos de la gota al ser antiinflamatoria. También, al contener catequinas, es beneficioso para los dientes y encías. Impide que se genere sarro en los dientes al tener propiedades antibacterianas y antioxidantes (31). Igualmente, ayuda a los problemas cardiovasculares. De modo similar, en el tratamiento de los cálculos biliares y renales, además, este fruto, específicamente su corteza es utilizada para la disentería, hemorragias uterinas, leucorreas (31).

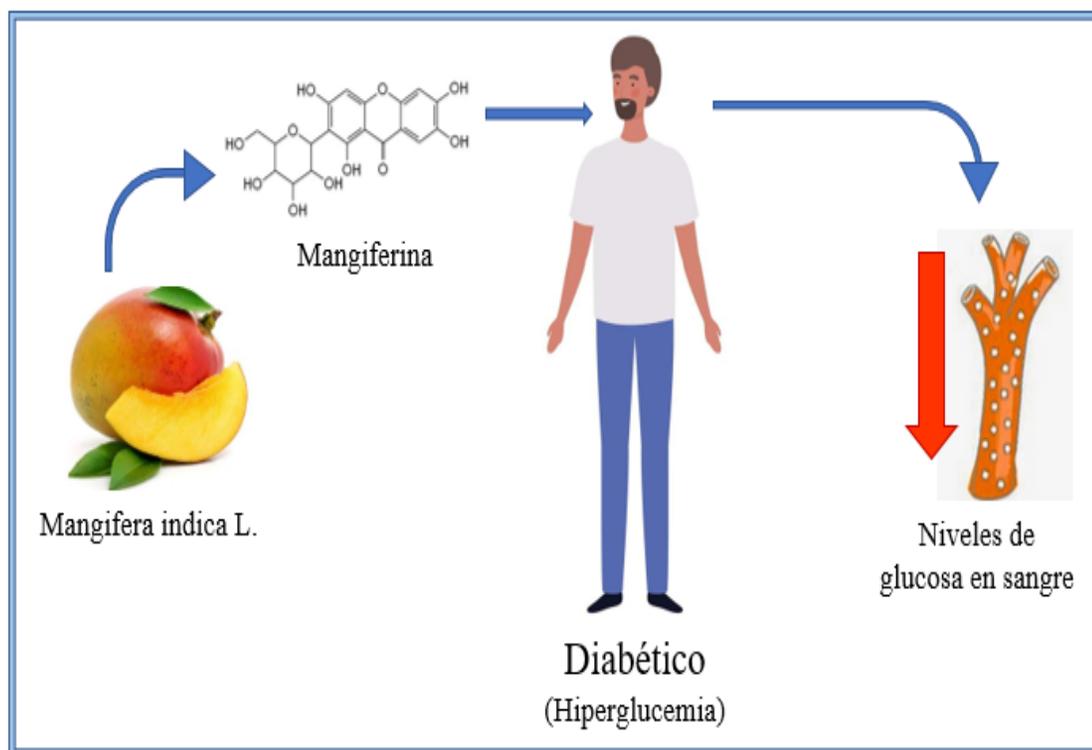


Figura 13. Posible capacidad hipoglucemiante de la Mangiferina presente en el mango (Elaboración propia).

3.2.8. ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

Se ha evidenciado en distintas investigaciones respecto al uso del mango como alternativa natural para mejorar el control glucémico, que no producen contraindicaciones.

Recientes investigaciones farmacocinéticas (32), evidencian que una dosis de hasta 900 mg de mangiferina en personas no provoca efectos secundarios. Otros estudios de hasta 2000 mg/kg durante 3 meses (90 días) en dosis repetidas no presento efectos tóxicos ni mortalidad en ratas Wistar. Con fundamento en estas investigaciones, la mangiferina es segura, no produce efectos secundarios, ni tóxicos, ni mortales. De igual forma, se necesita seguir investigando para lograr la dosis adecuada.

3.3. SÍNTESIS Y ANÁLISIS CRÍTICO DE LAS INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS SELECCIONADAS

3.3.1. PLANTA MEDICINAL

El uso de las plantas medicinales es tan remoto como la creación de los humanos en el planeta tierra, ya que desde el comienzo de la cultura y en todos los continentes estas han sido la primordial herramienta terapéutica para tratar o curar las dolencias de las personas.

Con el transcurrir de los siglos, la evolución de la tecnología inventó medicamentos que hasta la actualidad son usados de manera habitual en distintos padecimientos de la sociedad. Provocando poco a poco el alejamiento y abandono de estos antiguos remedios tradicionales. Cabe

resaltar, en estos tiempos, la ciencia abocada a lo clínico pretende recobrar la utilización de los productos naturales beneficiosos para la salud.

No obstante, esta posibilidad de tratamiento manifiesta limitaciones, debido a su escaso conocimiento. Por esta razón, los investigadores tienen una especial atracción por obtener el dominio y la sabiduría de la medicina tradicional al ser un gran banco de medicinas por descubrir.

La diabetes es una enfermedad que hasta el momento no tiene cura, según el avance del conocimiento, se sabe que son diversos factores los que la provocan y que su forma de desarrollarse es distinta según las evidencias de cada individuo, por lo que existen distintos tipos de esta patología. Al ser una afección crónica, es una necesidad de por vida la utilización de una variedad de fármacos para poder tratarla. Esto con el tiempo, causa una serie de efectos adversos y complicaciones, por lo que es una excelente opción obtener alternativas en la medicina no convencional.

Ante esta situación, una revisión recolectó información de diversas bases de datos sobre frutas, verduras, especias, entre otros; que podrían ayudar en mejorar la diabetes mellitus (33). Se evidenció dentro del grupo variado de productos indagados que, el mango tiene un compuesto biológicamente activo que es la mangiferina, la cual posee efectos hipoglucemiantes. Según el artículo de investigación, este potencial podría ser debido a la inducción en las células β pancreáticas para la segregación de insulina.

Otro estudio similar tuvo como finalidad evidenciar los efectos medicinales de distintos productos naturales (34) específicamente en la reparación y regeneración de las células β del páncreas frente a esta enfermedad. Se halló en varias bases de datos científicas que varios de estos productos entre ellos la mangiferina antes mencionada, tienen propiedades regeneradoras,

previenen la muerte celular y, además, al incentivar a estas células genera que se acrecenté la producción de la insulina.

Por lo tanto, el mango, específicamente su molécula llamada mangiferina, según evidencia científica tiene un magnífico potencial terapéutico, por lo cual, sería recomendable más indagación y estudios experimentales para poder usarlo como una alternativa de tratamiento debido a su acción frente a las células beta pancreáticas en el organismo. Se le añade gran importancia a este principio activo de este fruto ya que tiene una supuesta acción en las células beta pancreáticas. Y la deficiencia de estas, es una causa que ocasiona la enfermedad estudiada en esta tesis.

Por otro lado, una revisión acerca de diversas frutas que habitualmente son utilizadas para complementar en tratamientos de enfermedades crónicas, entre ellas el mango, fueron evaluadas para determinar su valor glucémico (35). Se logró evidenciar que frutas como el mango, guayaba, carambola, coco, tamarindo y papaya generaban un índice glucémico disminuido. Esto quiere decir, desde otra perspectiva, que estas frutas podrían ser tomadas en cuenta en el tratamiento de personas diabéticas al poder ser utilizadas como una alternativa de alimento en la dieta de estos pacientes. Sin embargo, muchas veces a los diabéticos se les limita el consumo de una gran variedad de frutas y verduras. Sin tener en cuenta, que la mayoría de estos alimentos tienen un valor de glucemia bajo a medio (36), además de tener muchos otros usos ventajosos en la salud, no solo de personas con diabetes mellitus sino también de otras enfermedades.

Actualmente, el uso del mango en personas diabéticas es muy controversial debido a que los médicos y los pacientes le atribuyen a esta fruta como la responsable de ocasionar el desorden y descontrol metabólico, inclusive, de generar el aumento de peso en personas con esta patología. No obstante, el

índice de glucosa del mango está clasificado como bajo. El valor de glucosa en un mango de 120 gramos es aproximadamente 52 y su carga glucémica es ocho (37). Por este motivo, realizaron un estudio recopilando diferentes estudios clínicos sobre los efectos de la mangiferina en los diabéticos. En conclusión, este compuesto químico presente en las hojas, cáscara y corteza del mango disminuye los niveles de glucosa en la sangre y mejora los valores de insulina, además, aminora el nivel de la inflamación.

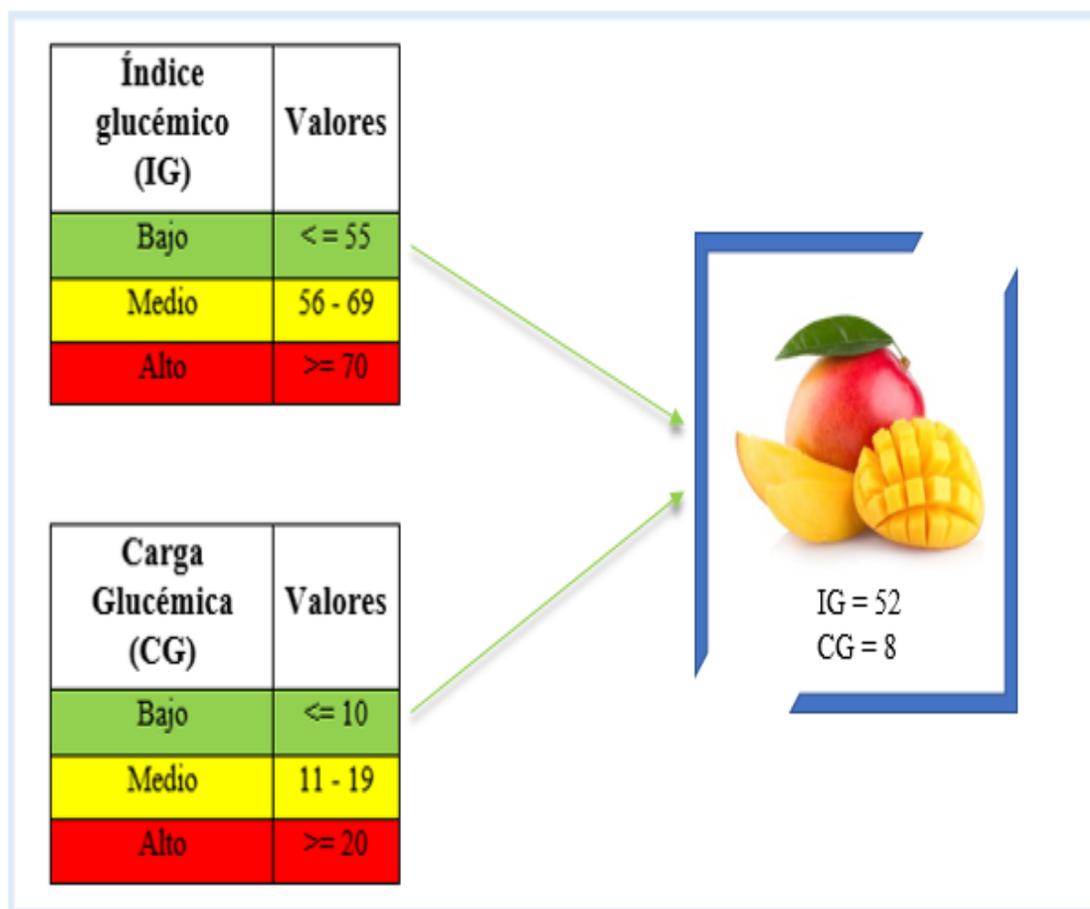


Figura 14. Clasificación del IG y CG y rango donde se encuentra ubicado el mango. Esta fruta tiene un índice glucémico de 52 por lo que es considerado bajo y tiene una carga glucémica de 8 por lo tanto está en el rango bajo (Elaboración propia).

Por otra parte, se hizo una investigación con el mango fresco en comparación con unas galletas isocalóricas (38). Participaron 27 personas las cuales ingirieron durante tres meses (12 semanas) 100 kcal/d de mango fresco. Luego, esperaron 4 semanas sin administrarles producto alguno y, los mismos individuos ingirieron galletas bajas en grasas isocalóricas. Se evidenció que el nivel de glucosa después de consumir el mango fresco disminuyó significativamente. En cambio, sucedió lo contrario con la actividad antioxidante la cual aumentó. Se puede concluir, que el mango en su estado fresco en proporciones adecuadas puede ayudar al control glucémico de las personas diabéticas.

Del mismo modo, una investigación cuyo objetivo fue aislar el almidón de la semilla del mango, dio como resultado ser uno de los almidones más resistentes en comparación con otros usados comúnmente, debido a su nivel glucémico y perfil de digestibilidad (35). Además, esta estructura es manipulable de manera fácil por distintos procedimientos químicos, físicos y biológicos, lo que ayuda a poder perfeccionar su uso, convirtiéndolo en un ingrediente adecuado e idóneo para controlar la diabetes (39).

Gracias a las evidencias experimentales se puede demostrar que la *Mangifera indica* L. conocida como mango posee entre sus distintos constituyentes como planta, un principio activo llamado mangiferina, el cual tiene propiedades terapéuticas productivas para la diabetes mellitus. Este enfoque permite seguir con la indagación de esta planta medicinal, saliendo del empirismo y de las ambigüedades del enfoque tradicional.

3.3.2. PROPIEDAD HIPOGLUCEMIANTE DEL MANGO

Esta enfermedad multifactorial, donde se generan distintas alteraciones metabólicas que dan comienzo debido a la hiperglucemia la cual es una de las señales características de este mal, puede conllevar a complicaciones graves. Pero, se tiene la certeza que el mango tiene evidentes propiedades hipoglucemiantes y su aplicación puede tener resultados provechosos en personas diagnosticadas con prediabetes o personas diagnosticadas con diabetes, ayudando a mejorar el control de la glucosa sanguínea y control de los niveles de la insulina.

Debido a esta convicción, se realizó un proyecto de investigación con el objetivo de evaluar la capacidad antidiabética de las hojas de la *Mangifera indica* L. Cuantificaron esta molécula, un principal componente terapéutico del mango, mediante el método de HPLC. Mientras que, para evaluar el efecto de la glucemia utilizaron ratas diabéticas inducidas por estreptozocina y nicotinamida. Se dividieron en dos grupos, ambos con ratas enfermas los cuales fueron denominados grupo control diabético al que no se le fue administrado nada y el grupo de ensayo al cual se le administró el extracto. Se evidenció que a una dosis de 1000 mg/kg disminuyó cuantitativamente el nivel de azúcar en sangre en los ratones diabéticos frente al grupo control, este estudio sospecha que uno de los posibles mecanismos de acción hipoglucemiante sea el bloqueo de captación de glucosa (40). Otro análisis indexado (41), indica que podría ser que la mangiferina tenga función oxidativa en las mitocondrias lo que conlleva al aumento del flujo de la glucolisis.

Los anteriores conceptos ayudan a evidenciar que la mangiferina *indica* L. se le atribuyen propiedades reguladoras de glucemia las cuales son comprobadas experimentalmente, siendo sus resultados positivos frente a

estos niveles inadecuados ocasionados por este mal. Es decir, ya no es solo información empírica de nuestros ancestros, sino por el contrario, este producto natural al tener evidencia científica sustentada sobre su gran potencial hipoglucémico debe ser investigado con mayor suspicacia.

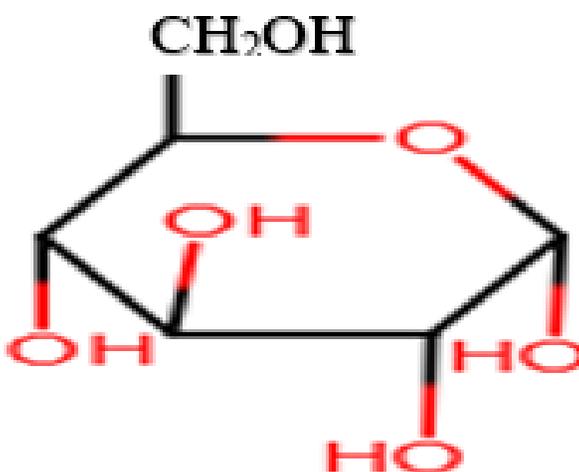


Figura 15. Estructura química de la glucosa. (Fuente: Diseño propio bajo la plataforma de Fishersci.com)

La diabetes mellitus a pesar de tener tratamiento como son los fármacos orales y la administración de insulina sigue siendo una amenaza en el siglo XXI. No obstante, esta forma de tratar la enfermedad conlleva a una variedad de efectos secundarios. Por otro lado, existen fármacos a base de hierbas que han demostrado ser excelentes y eficaces hipoglucemiantes (42). Una gran variedad de fármacos actuales como la metformina se derivan a base de plantas. Al ser una patología sin un tratamiento realmente efectivo, se realizó un estudio enfocándose específicamente en la mangiferina de las hojas de mango. Se concluye, que este C-glucósido natural aumenta la sensibilidad a la insulina, ayuda a controlar el panel de lípidos. Se ha evidenciado ser hipoglucemiante y antihiperlipidémico lo que ayuda a reducir los accidentes

vasculares. Igualmente, genera una mejora renal frente a la nefropatía, complicación causada por esta enfermedad (16,43).

Otra investigación científica, evalúa la capacidad de la mangiferina en poder reducir los niveles de glucosa postprandial al inhibir la alfa glucosidasa. Realizaron un extracto metanólico con la pulpa del mango y lo cuantificaron por medio del HPLC. Por otro lado, en el suero investigaron la inhibición que causa la mangiferina sobre la α -glucosidasa y la α -amilasa mediante una prueba de acoplamiento in silico con un software llamado Autodock. Ambas pruebas obtuvieron resultados significativamente favorables lo que indica que el extracto metanólico de mangiferina disminuye el metabolismo de la glucosa por ende podría ser usado como agente hipoglucemiante (44).

En otro estudio, realizaron una extracción de este compuesto bioactivo en las hojas del mango con una serie de solventes orgánicos, los cuales fueron hexano, etanol, acetato de etilo y acetona. Utilizaron 10 gramos de hojas secas del mango las que fueron pulverizadas y se le agregaron 150 ml de cada solvente. Luego del proceso, al polvo de hojas de mango restante se le agregó nuevamente 150 ml del solvente, debido a que una extracción doble ocasiona que el proceso sea más eficaz y se obtenga la mayor concentración del compuesto. Este proceso se repitió por cada solvente en investigación. La extracción fue a una temperatura de 40 a 70°C y el tiempo duró de una a seis horas. Se evidenció que a las seis horas y a una temperatura de 70°C fue la extracción de mangiferina más óptima. La extracción que fue realizada con el etanol de solvente fue el más eficaz ya que se extrajo gran cantidad del compuesto estudiado. Esto puede deberse a que el etanol es polar por su grupo hidroxilo (OH), esto facilita a la creación de enlaces hidrógeno con diversas moléculas. Además, el etanol posee un grupo etilo. Este es naturalmente polar, por esta razón, tiene la capacidad de disolver moléculas polares y no polares. El etanol está indicado para extraer productos con

presencia de polifenoles, inclusive, es seguro para la ingesta humana. Por el contrario, la extracción con hexano dio como resultado la menor concentración de mangiferina con respecto a los demás solventes. Esto puede deberse a que este solvente no es eficaz frente a compuestos polares. En conclusión, utilizaron el método simple de extracción y se obtuvo resultados significativos, fue ecológico y económico (27).

Hace poco, un proyecto de investigación aisló la mangiferina, la cual fue comprobada por espectroscopia infrarroja. Luego, indujeron por estreptozocina a ratas para convertirlas en diabéticas. Se les administró una dosis de 50 mg/kg por vía intraperitoneal dos veces al día por cinco días, un valor de 250 mg/dl o mayor se consideró como hiperglucemia. Al décimo día, les extrajeron sangre de la cola y midieron sus niveles de glucosa en sangre. Después, se les administró por vía oral la dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg durante un tiempo de quince días. Los datos obtenidos revelaron que la concentración de glucosa ha disminuido, de igual manera sucedió con el peso y se reguló los datos de lípidos. También, realizaron un estudio de acoplamiento el cual indicó que esta molécula tiene afinidad al receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ) y el transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4). Debido a estas evidencias, una vez más la mangiferina tiene potencial antidiabético y al parecer podría ser por sus actividades agonistas de PPAR γ y GLUT4 (45).

En una investigación Asiática realizada por Saleem M. se quería comprobar la capacidad antidiabética de las hojas de mango. Normalmente en ese lugar las hojas son consideradas desecho. El grupo de investigadores realizaron un extracto hidroalcohólico de esta planta. Sus fitoquímicos se cuantificaron mediante el HPLC. Utilizaron ratones diabéticos de modelo experimental. Se detectó la presencia de mangiferina y otros compuestos fenólicos y flavonoides. Evidentemente, se obtuvieron resultados a favor del control de

los niveles de glucosa en sangre, control del perfil lipídico y control del peso corporal (46).

Otro ensayo con el objetivo semejante al anterior en hojas de mango, extrajeron la mangiferina de las hojas secas de la planta usando como solventes, isopropanol y agua. Mediante espectrofotometría se probó la estructura química de la molécula. Se evidenció un bloqueo de la alfa glucosidasa, el mecanismo de acción que probablemente genere el potencial de este fruto (47). Además, es posible que la extracción de nutrientes de la planta sea más eficaz en comparación con el fruto (48). Existe una investigación reciente en donde se demuestra que un jugo de frutas de mango con extracción de sus nutrientes tiene mejores resultados en los valores de glucosa en sangre de paciente diabéticos en comparación de consumir la fruta pura (11).

Hasta el momento hay varias investigaciones sobre las propiedades de la mangiferina frente a la diabetes. Sin embargo, no hay muchas revisiones sistemáticas ni mucho menos metaanálisis referidos a esta potencial molécula. Debido a esta situación, indagaron en 6 bases de datos desde enero hasta abril del 2020 e incluyeron diecinueve artículos. Investigaron los efectos de la mangiferina administrada por vía oral en animales diabéticos. Los parámetros a evaluar fueron los niveles de glucemia, peso corporal, valores de colesterol y triglicéridos mediante el software RevMan 5.3 y STATA 14.0. El metaanálisis dio como resultado que la mangiferina vía oral tiene una gran función en la mejora de la glucosa. Mientras que la revisión sistemática, concluyó que esta capacidad puede deberse a su capacidad antioxidante, antiinflamatoria y capacidad de mejorar la producción de insulina (48).

En tal sentido, esta molécula nueva en investigación, según todos los artículos científicos descritos anteriormente, es un maravilloso antihiperglucemiantes frente a la diabetes. Indagar este producto de alta calidad más a profundidad implicaría tornarlo más factible a captar la atención en la industria alimentaria, nutraceútica, farmacéutica y cosmética. Esta recopilación crítica de información es una base para futuros bioensayos, además, realizar investigación de aislamiento del fitoquímico específico responsable de el gran potencial frente a la diabetes y poder dilucidar su dosis, eficacia y seguridad sería de gran aporte.

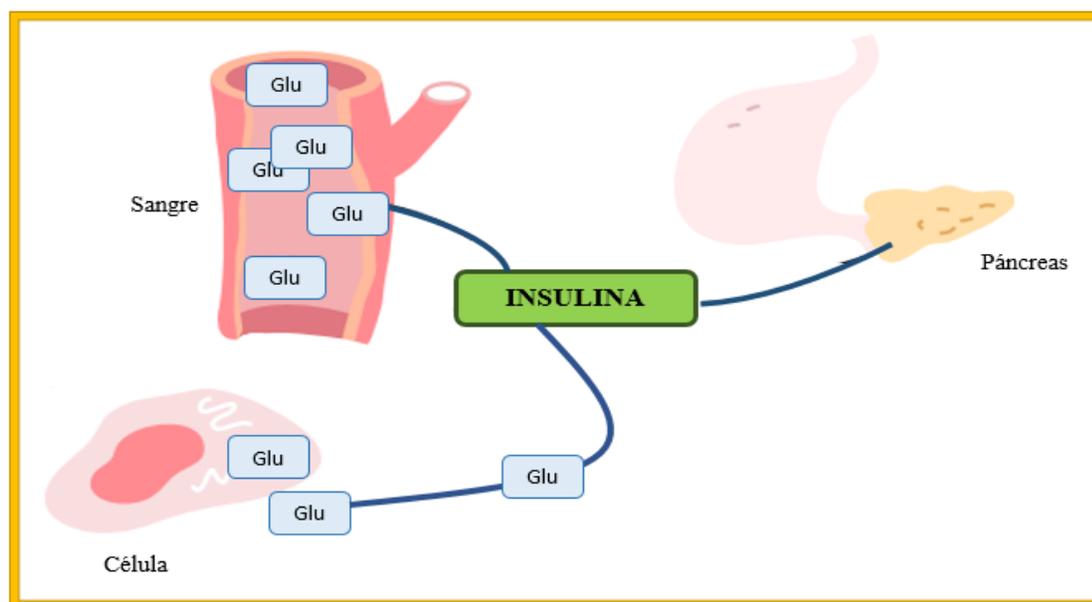


Figura 16. Función de la insulina en el organismo. Mediante las células beta del páncreas en los islotes de Langerhans, este órgano es el encargado de fabricar la insulina. Esta hormona tiene como finalidad permitir la entrada de glucosa al torrente sanguíneo. Una vez que la glucosa se encuentra en el torrente sanguíneo, la insulina hace que las células del cuerpo la absorban para obtener energía (Elaboración propia).

En muchas ocasiones no solo basta con controlar los niveles glucémicos en sangre sino también hay que monitorear la insulina, hormona producida en el páncreas, específicamente por las células beta pancreáticas. Esta hormona, juega una función fundamental en la diabetes mellitus al ser la encargada de regular la cantidad de glucosa presente en la sangre, sin la cantidad de insulina necesaria la glucosa no puede ingresar a los distintos tejidos y por ende sus niveles serán elevados. Por lo que al estar alterada va a ocasionar hiperglucemia en las personas.

Un artículo de investigación realizado por Chao Y. y sus investigadores indagaron si la mangiferina mejoraba la resistencia a esta hormona. Realizaron un cultivo celular el cual fue tratado con mangiferina. Los científicos inhibieron la captación de glucosa y dañaron la vía de señalización de insulina para poder observar si existía mejora alguna. Los resultados evidenciaron que la vía alterada de señalización de insulina se restauró a una magnitud idónea para su correcta funcionalidad, además, aumentó la capacidad de captación de glucosa (49).

Por lo tanto, esta molécula ayuda a regular los niveles de glucosa en la sangre, quizás gracias a que mejora el control de la producción de insulina y a distribuir eficazmente la glucosa, esto genera que se controle el azúcar presente en la sangre en niveles adecuados. Demostrando una vez más el valor de este producto medicinal frente a una enfermedad que hasta el momento no tiene cura.

3.3.3. MANGIFERINA EN GESTANTES Y ANCIANOS CON DIABETES

Un tipo de diabetes que es importante considerar, es la que se da en mujeres embarazadas, ya que son consideradas población de riesgo. Las gestantes recurren habitualmente a las plantas medicinales en busca de aliviar diversos síntomas que les produce este estado. En muchos casos, incluso, sin antes haber consultado con un experto de las probables reacciones adversas que le puede ocasionar a la madre y al bebe, como abortos y teratogenicidad. Pero, existen plantas que, sí son aptas para ser consumidas en este período de riesgo. De modo que, se considera esencial saber si el mango y en especial su metabolito activo podría ser utilizado en pacientes diabéticas gestantes, con la finalidad de impulsar su uso racional.

Es por eso que Meng Z. y su equipo realizaron un estudio. Esta investigación tenía como objetivo probar los efectos beneficiosos de la mangiferina en ratas con diabetes gestacional. Utilizaron cuarenta y dos ratas preñadas, las cuales fueron separadas en tres grupos de forma al azar. Los grupos conformados por 14 ratas fueron llamados grupo control, grupo modelo y grupo mangiferina respectivamente. El grupo modelo se le inyectaba intraperitonealmente estreptozocina, medicamento para inducirles diabetes mellitus a los animales en experimentación y, al grupo mangiferina se le administraba 50 mg/kg del compuesto antes mencionado. Este proceso se realizó en el transcurso de 14 días, luego del procedimiento se realizaron algunas pruebas para precisar una serie de valores, entre ellos la concentración de glucosa, resultado de lípidos y el nivel de inflamación. Lograron evidenciar que, en el grupo de mangiferina la glucemia en ayunas disminuyó y la insulina en ayunas aumentó, ambos de manera relevante y significativa. Además, los valores de interleucina 6, de colesterol total, de triglicéridos y colesterol LDL más conocido como el colesterol malo dieron

valores disminuidos, en cambio el colesterol HDL (colesterol bueno) aumentaron sus niveles. Este experimento concluyó que, la mangiferina ayuda a la diabetes mellitus gestacional en ratas. Esta evidencia es importante ya que se obtuvieron valores significativos como para poder asegurar que este principio activo llamado mangiferina puede regular el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Sobre todo, al estimular mayor producción de insulina, ayudará a las células del cuerpo a que la metabolicen para lograr ganar energía o transformarla como glucógeno (grasa) y reservarla, logrando así la homeostasis de la glucosa (50).

En otro trabajo realizado por Sha H., se evaluó la mejora del estrés oxidativo placentario en ratas diabéticas gestantes. Este tipo de diabetes normalmente es transitorio durante el embarazo y puede ocasionar un desarrollo no normal del feto. Esta investigación reveló que la mangiferina atenuaba de una manera significativa el nivel de glucosa alterado, además, de los niveles lipídicos. Ayudando a atenuar el estrés oxidativo placentario y la inflamación (51).

Un estudio similar, realizado por S. Muruganandan y su grupo de colaboradores evaluaron el efecto de la mangiferina frente al nivel de glucosa en sangre y el grado de obstrucción de las arterias en ratas inducidas con estreptozocina para que se vuelvan diabéticas. Se les administraba 10 y 20 mg/kg de mangiferina una vez al día por 28 días consecutivos vía intraperitoneal. Los resultados fueron maravillosamente positivos. Los niveles de glucosa en ayunas, índice antiteratogénico, triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de baja densidad disminuyeron. Por el contrario, los niveles de colesterol de alta densidad aumentaron (52). Estos resultados evidencian, que la mangiferina tiene un gran potencial antihyperglucémico, antihyperlipidémico y antiteratogénico, pudiendo mejorar y ayudar en el tratamiento de diabetes, así como también en sus complicaciones cardiovasculares.

Otra investigación en diabetes gestacional donde evaluaron distintos parámetros alterados ocasionados por esta enfermedad. En esa lista estaba el control glucémico, el perfil lipídico (colesterol LDL Y HDL, triglicéridos), estrés oxidativo e inflamación. Utilizaron 20 animales divididos en tres grupos, grupo sano, grupo con diabetes no tratado y grupo con diabetes tratado respectivamente. La mangiferina se les administraba vía intraperitoneal. Después del proceso, se pudo observar la mejoría en el metabolismo de la glucosa y lípidos, la glucosa y colesterol LDL disminuyeron y el colesterol HDL aumento. También mejoró la inhibición de agentes inflamatorios y estrés oxidativo (53).

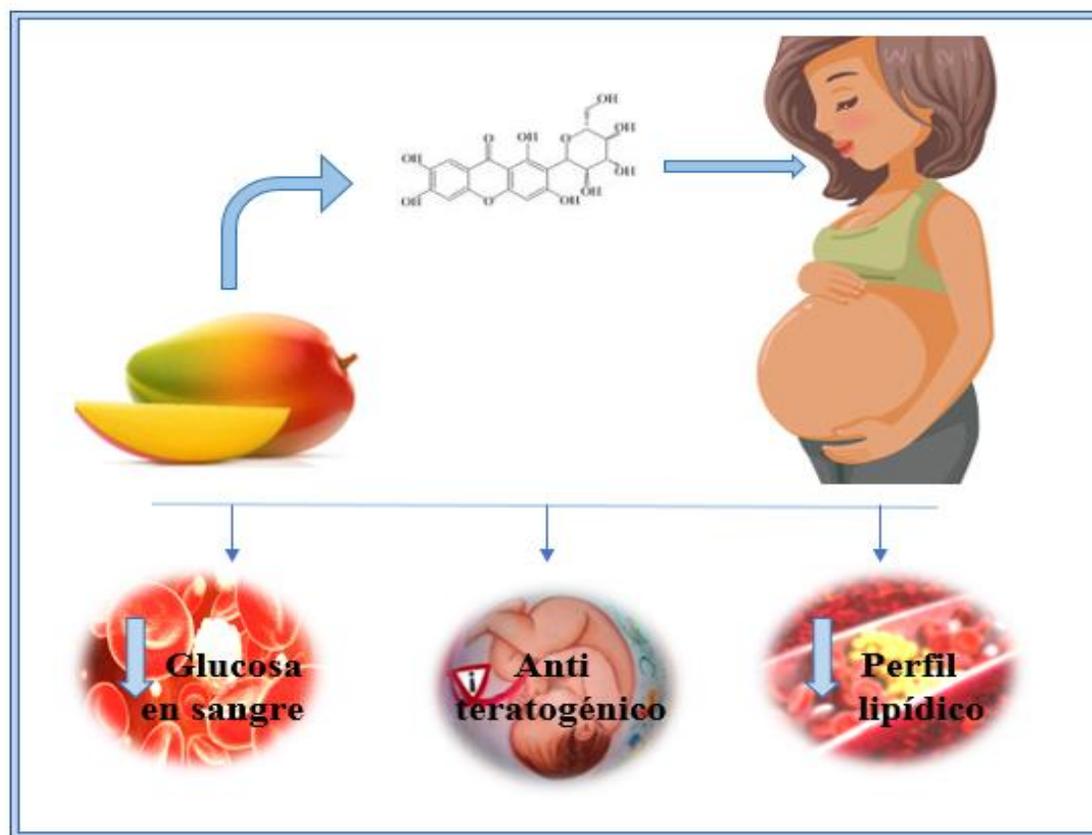


Figura 17. Beneficios de la mangiferina en diabetes gestacional. La Mangiferina, molécula presente en el mago disminuye en personas diabéticas gestantes la cantidad de glucosa en sangre, es antiteratogénico y disminuye el perfil lipídico (Elaboración propia).

La diabetes gestacional que no es adecuadamente controlada y se llega a elevados niveles de glucosa puede ocasionar complicaciones graves. Entre tanto, la evidencia científica muestra que la mangiferina si ayuda a este tipo de diabetes. Logra regular los niveles de glucosa, así como también los del perfil lipídico, además resulta ser antiteratogénica por lo que si puede ser consumida por estas pacientes. Este fruto gracias a su efecto hipoglucemiante podría disminuir en gran porcentaje las riesgosas complicaciones que trae padecer esta enfermedad.

Habría que decir también, que esta enfermedad es muy frecuente en los ancianos, la prevalencia de la diabetes mellitus en este rango de edad es muy mayor y un inadecuado manejo o control puede provocar complicaciones graves. En la edad avanzada el organismo experimenta una serie de alteraciones fisiológicas, como la enorme reducción de la proliferación de células beta (54). Sin embargo, es de consideración obtener suficiente documentación sobre si la mangiferina es capaz de revertir esta disminución en pacientes mayores.

En una investigación escogieron noventa ratones de 1 año (12 meses), los cuales fueron divididos en tres grupos de 30 animales cada uno. Un grupo sano, un control y uno experimental. El grupo experimental, fueron tratados con mangiferina a una dosis de 90 mg/kg vía intraperitoneal durante un tiempo de 28 días. Los resultados manifestaron un decrecimiento de los valores de glucosa y mejoría en la tolerancia a esta, además los valores de insulina aumentaron en el grupo tratado en contraste con el que no se le administró mangiferina. Esta investigación, brinda indicios de que la mangiferina también sería útil en diabéticos de edad avanzada pudiendo revertir la disminución de las células beta del páncreas (54).

El mango según información recaudada sería útil en gestantes con diabetes y en ancianos de edad avanzada, ayudando a mejorar el control de esta enfermedad.

3.3.4. POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA MANGIFERINA

Uno de los actuales desafíos para los científicos internacionales es poder dilucidar el mecanismo de acción de las plantas medicinales. Cabe resaltar, que una misma planta puede tener distintas propiedades farmacológicas en varios sistemas o aparatos del cuerpo humano. En estos tiempos, existen varias investigaciones sobre las propiedades terapéuticas antihiper glucemiantes de la mangiferina y de sus otras propiedades farmacológicas frente a la diabetes. Pero, por otro lado, no existe mucha evidencia sobre su mecanismo de acción y las interacciones fármaco/fármaco.

Por esta razón, efectuaron una investigación de la interacción de esta molécula (mangiferina) frente a hipoglucemiantes orales. Para realizar el experimento seleccionaron dos fármacos, la metformina y la glicazida. Utilizaron ratas machos a los cuales se les indujo diabetes mellitus mediante la administración de una alimentación abundante en grasas por el período de 2 meses (8 semanas) y después se les administró por vía intraperitoneal una dosis baja de estreptozocina (35 mg/kg de peso). Se distribuyó siete ratas por grupo experimental. Había los grupos controles y los grupos combinados de mangiferina más metformina y mangiferina más glicazida. El tratamiento fue por un tiempo de 28 días, luego, se evaluaron los marcadores bioquímicos, los cuales arrojaron una disminución significativa en los valores de glucosa, creatinina y urea. Además, se demostró que la unión entre esta

molécula y los fármacos antidiabéticos generan una respuesta satisfactoria en la mejoría de lesiones renales (29). Se recomendaría como una terapia complementaria para mejorar las complicaciones de esta enfermedad combinando la mangiferina con hipoglucemiantes orales pudiendo obtener un sinergismo en sus acciones.

Una investigación innovadora realizó un apósito con polifenoles presentes en el mango en diabéticos. Realizaron un extracto de hoja de mango con etanol para ser administrado vía transdérmica mediante este apósito. Se realizó una corrida de HPLC y se evidenció la presencia de mangiferina, ácido gálico y 3-C- β -D-glucósido de iriflofenona. Este producto sanitario impregnado con el extracto dio como resultado ser un buen antibacteriano, antidiabético y antioxidante. En específico, la capacidad antihiperoglucemiante se observó por medio de la inhibición de la α -glucosidasa. Este estudio lo determinaron mediante el reactivo incoloro 4-nitrofenil α -D-glucopiranosido (p-NPG), esta enzima actúa frente a este reactivo y se hidroliza en p-nitrofenol y da un color amarillo. Cuando este reactivo entra en contacto con un compuesto con propiedades antidiabéticas, se impide la función de esta enzima, lo que conlleva a disminuir el p-nitrofenol y por ende el color amarillo es menos intenso. Esta enzima lentifica la absorción de los carbohidratos en el tracto digestivo, específicamente en el intestino delgado, por lo que reduce el nivel de aumento de glucosa en sangre después de los alimentos (55). A comparación de otras investigaciones, esta pudo evidenciar un mecanismo de acción por el cual actuaría la mangiferina frente a la glucemia en pacientes diabéticos.

Tabla 5. Posibles mecanismos de acción de la Mangiferina como hipoglucemiante.

Título de la investigación	Posible Mecanismo de Acción	Referencia	Año de investigación
Development of functionalized alginate dressing with mango polyphenols by supercritical technique to be employed as an antidiabetic transdermal system	Inhibición de la alfa - glucosidasa	(56)	2021
Therapeutic potential of mangiferin in the treatment of various neuropsychiatric and neurodegenerative disorders	Inhibe formación de ROS	(57)	2021
Exploring the potential of Mangifera indica leaves extract versus mangiferin for therapeutic application	Inhibe la alfa – glucosidasa y la alfa - amilasa	(58)	2018
Alpha-Glucosidase and alpha-amylase inhibitory activities of medicinal plants in Thai antidiabetic recipes and bioactive compounds	Inhibe la alfa – glucosidasa y la alfa - amilasa	(59)	2020
Antidiabetic and anticancer activities of Mangifera indica cv. Okrong leaves	Inhibe la alfa - glucosidasa	(29)	2017
Natural Breviscapin, Mangiferin, and a Modified Mangostin Present Inhibitory Effect on Dipeptidyl Peptidase-IV	Inhibe la DPP - IV	(60)	2018

Existen otras evidencias donde indican que según las reglas de Lipinski (32), ésta sustancia química tiene capacidades semejantes a las de un medicamento. Tiene muy buena disponibilidad, además, de solubilidad en agua y estabilidad térmica debido a que la mangiferina forma una estructura con la β -ciclodextrina (56,57). Su enlace C-glucosilo es estable con diferentes grupos aromáticos –OH lo que permite la eliminación de radicales libres (56). Consigue impedir la formación de ROS en varios órganos como el corazón, riño, pulmón, hígado. Es por eso, que la mangiferina es un componente bioactivo eficaz y novedoso para futuros tratamientos complementarios.

Vrushali M. también realizó un trabajo de investigación mediante un extracto acuoso de hojas de mangifera indica L. y compararla con su molécula fundamental que es la mangiferina. Hicieron el ensayo utilizando la inhibición de la α -amilasa y la α -glucosidasa. El extracto de hojas de mango evidenció superior capacidad antioxidante en paralelo con la biomolécula principal de este fruto (58). En cambio, la mangiferina logró inhibir la α -amilasa y la α -glucosidasa (59) con mayor intensidad que el extracto de mangiferina indica L. Los valores obtenidos tanto de la mangiferina como del extracto de hojas de mango indican que son una gran alternativa para el tratamiento de esta enfermedad gracias a su mecanismo de acción que permite la disminución de la glucosa. Esta comparación permite dilucidar si la molécula es eficaz por sí sola o si se necesita un extracto para poder proyectar un desarrollo apropiado para futuros fármacos naturales. Otro ensayo también evidenció que las hojas de mango y su molécula activa mangiferina, limitan a la α -glucosidasa (12)

La dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) es una clase de medicamentos inhibidores que son prescritos a los pacientes con diabetes ya que ayuda a controlar la glucosa en sangre en conjunto con dieta y ejercicios. Este mecanismo de acción es atractivo para los científicos ya que ayuda a prevenir

la diabetes tipo 2, además, de que estos fármacos sintéticos ocasionan efectos secundarios. Por esta razón, se investigan inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV en fuentes naturales. Evaluaron ocho productos naturales, entre ellos la mangiferina de la planta mangifera indica L. (60) las cuales mostraron inhibición moderada mediante el método de fluorescencia. Por lo que se propone seguir investigando su farmacocinética para poder obtener un futuro fármaco natural. Ciertos polifenoles tienen similar acción a fármacos antidiabéticos, pero se necesitan más ensayos para poder afirmarlo (61).

Aún hay estudios limitados sobre la farmacocinética de la mangiferina en humanos. Por eso, Hou SY y su equipo de investigación realizaron un estudio de la farmacocinética de la mangiferina en plasma de humano. Participaron 21 personas chinas sanas. Se midieron los valores farmacocinéticos. La concentración máxima de esta molécula en plasma se logró aproximadamente una hora después de la administración vía oral de Mangiferina (62).

Las distintas investigaciones dan a conocer una variedad de posibles mecanismos de acción por las cuales este metabolito secundario farmacológicamente activo tiene propiedades como hipoglucemiante. De todas maneras, es necesario seguir realizando investigaciones ligadas al mecanismo de acción de este principio activo para poder asegurar la formulación de futuros productos medicinales para tratar la enfermedad o como terapias complementarias coadyuvando a los medicamentos ya existentes para esta afección. Con el fin, de obtener mejores resultados en la mejoría de estos pacientes.

3.3.5. *MANGIFERA INDICA L* COMO ALTERNATIVA PARA TRATAR LA DIABETES

Los anteriores conceptos validan y apoyan al mango como un fruto eficaz para tratar la diabetes. Por lo que se buscan alternativas para poder administrar este producto natural en estos pacientes y contribuir a su mejora. Es de conocimiento que el consumo de plantas medicinales como los nutraceuticos está en aumento. Estos son de origen natural con características biológicamente activas, ventajosos para prevenir, tratar y mejorar la salud de la población. Es importante tener en cuenta, que muchas personas combinan los medicamentos prescritos por un profesional de salud con alguna planta a la cual le atribuyen una utilidad positiva frente a la enfermedad que los aqueja. Si bien es cierto, esta práctica utilizada como monoterapia resulta en muchas ocasiones ser más beneficiosa que la medicina moderna para tratar algunas dolencias, con menor proporción de efectos secundarios y mucho más económico. Pero, podría resultar riesgosa, porque muchos principios activos tienen efectos potentes en el organismo y al combinar con fármacos podría llegar a ser perjudicial para la salud. Es por eso, los nutraceuticos con actividad antidiabética derivados de las plantas para formular alimentos o suplementos alimenticios y tratar la diabetes mellitus, está investigándose actualmente para que logren ser provechosos para la salud y no por el contrario, sean riesgosos (63).

En tal sentido, un estudio realizado en el año 2018, midió el efecto en la glucosa postprandial y los valores de la insulina presentes en la sangre mediante galletas que fueron suplementadas con cáscara de mango y orujo de manzana. Para seleccionar las muestras eligieron 30 mujeres de edad media de quince a treinta y cinco años y con un índice de masa corporal adecuado menor a 25 kg/m². A las 30 personas se le administraban las galletas más nutritivas del mercado y luego de un periodo determinado las

galletas preparadas con harina blanca y suplementados con mango y manzana. Como resultado, en el grupo de tratamiento se obtuvo que ambos valores tanto los niveles de glucosa en sangre como la insulina, fueron niveles significativamente favorables en contraste con las del grupo control (64).

En otra investigación, evaluaron los cambios metabólicos en ratas diabéticas con dieta suplementada con mango. Utilizaron 26 ratas, divididas en tres grupos; grupo sano, grupo no tratado y grupo tratado respectivamente. Se evidenció diferencias relevantes, por lo que se concluyó que una dieta suplementada con esta fruta ayuda al control glucémico (14).

Por lo tanto, se puede demostrar que este fruto si resulta ser útil como una alternativa nutracéutica en esta enfermedad crónica no transmisible (65), manifiesta tener una gran incidencia en la nutrición y salud. Se debe seguir indagando para tener la certeza de su eficacia y seguridad. Hay que mencionar, además, hoy en día la limitación de fármacos usados para el tratamiento de la diabetes y la administración constante de estos remedios ocasionan en muchos casos efectos adversos (66,67). Los investigadores tienen en la mira encontrar opciones en productos naturales que sean seguras, económicas y sobre todo más eficaces que los fármacos sintéticos con menos a aun ningún efecto secundario (68,69). De ahí, el interés de innovar en formulaciones fitoquímicas con resultados beneficiosos en el control glucémico de ésta enfermedad. Inclusive existe trabajos de investigación de formulaciones poliherbales en las cuales participa la mangiferina permitiendo garantizar acciones sinérgicas entre los principios activos dando un rendimiento productivo superior (70).

Evaluaron la comparación farmacocinética de mangiferina en ratas, administrándoles mangiferina pura y luego una formulación polih herbal por vía oral. Ambos tenían relativamente la misma dosis 30mg/kg de esta molécula. Luego, recolectaron muestras de plasma los cuales fueron

evaluados. Los resultados evidenciaron que la formulación permaneció por mayor tiempo en el cuerpo y obtuvo mayor concentración plasmática en comparación con la mangiferina pura. Se pudo evidenciar que la mangiferina se conjugó con distintos órganos como el corazón, intestino delgado, hígado, bazo y riñones. Además, se puede interpretar que resultaría más eficaz una formulación herbaria que contenga mangiferina en vez de utilizar una dosis exacta de esta molécula sola (71).

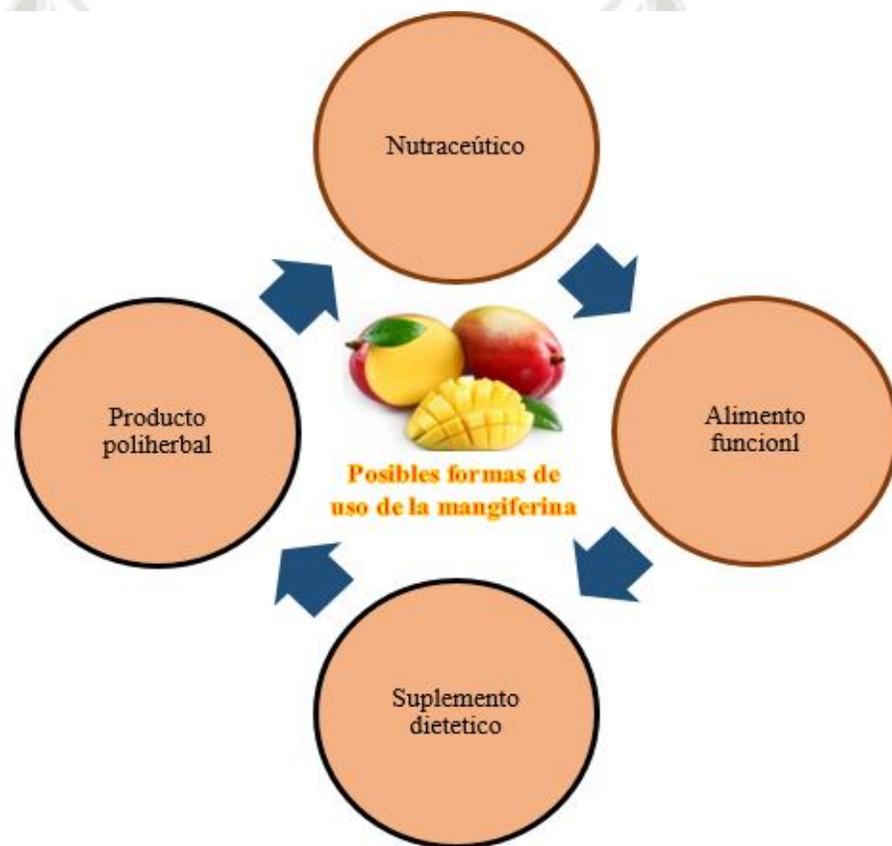


Figura 18. Posibles formas de uso de la Mangiferina (Elaboración propia).

Otra investigación Según Pillai G y su grupo de científicos, combinó varias hierbas con propiedades farmacológicas como mangiferina, curcumina, berberina y kaempferol y realizó una formulación polihierbal para poder coadyuvar al tratamiento de la diabetes mellitus. Evaluaron los valores

bioquímicos y hematológicos que altera esta enfermedad, por otro lado, verificaron la eficacia y seguridad in vivo de este extracto en un animal de experimentación. En las pruebas de eficacia se evidenció el poder antidiabético de esta formulación. Sugieren que esta propiedad podría deberse al acrecentar la captación de glucosa y provocar que se libere mayor cantidad de insulina, esto podría ser a través del aumento de la captación de glucosa y la estimulación de la liberación de insulina por parte de las células pancreáticas. Por otro lado, se realizó una prueba de toxicidad de dosis aguda y toxicidad de dosis repetida por 90 días de la formulación polihierbal administradas por vía oral realizada en ratas lo que concluyó que es segura hasta una dosis de 1000 mg/kg. Razones por las cuales, la mangiferina fusionada con otras moléculas genera cambios eficaces significativos (70).

Se sugiere seguir indagando en las diversas alternativas de uso de este metabolito activo para poder en el futuro tener un producto botánico que trate la diabetes mellitus.

3.3.6. EFECTO DE LA MANGIFERINA EN LA GLUCEMIA

Es necesario recalcar que los pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus necesitan realizarse un control para poder evaluar la glucemia. Se sabe que la prueba de la hemoglobina Glicosilada (HbA1c) mide el promedio de azúcar en sangre durante los tres últimos meses. Habitualmente, los médicos la prefieren para poder examinar cómo es que el paciente controla su patología, por lo que si los valores resultan demasiado elevados el diabético tiene que variar su estrategia de cuidado.

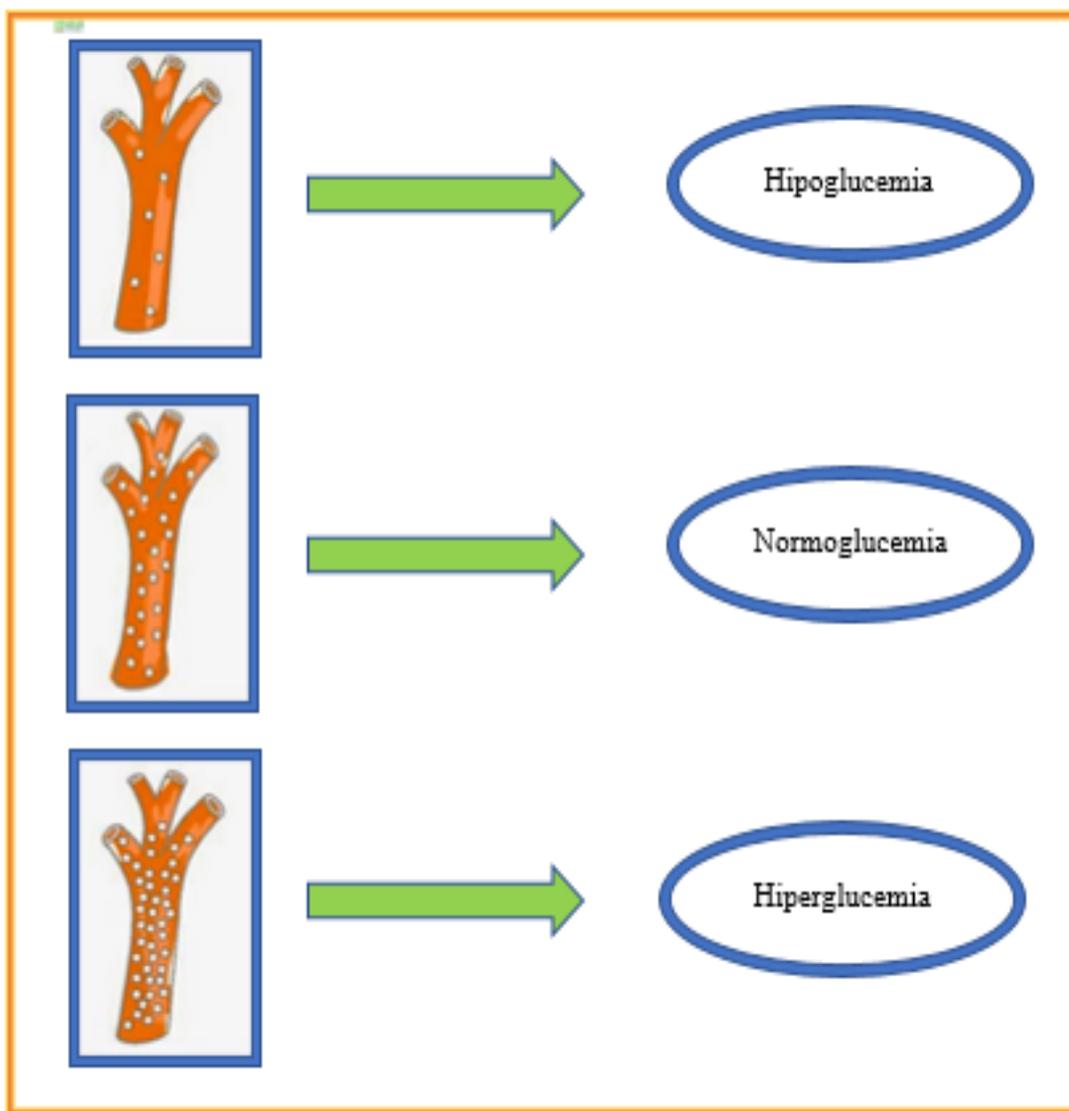


Figura 19. Clasificación de los niveles de glucosa en sangre. Cuando los valores se encuentran por debajo del rango establecido se denomina hipoglucemia, cuando los valores de la glucosa se encuentran por encima del rango normal es denominado hiperglucemia y cuando los valores están dentro del rango dado se denomina normoglucemia (Elaboración propia).

A causa de la importancia de esta prueba en evidenciar el control de la glucosa en pacientes diabéticos, Shandali H, pretendió evaluar la eficacia de las hojas del mango frente a la Hemoglobina Glicosilada en pacientes con diabetes tipo 2. Ochenta personas aceptaron participar en el estudio, fueron

divididos en dos grupos de cuarenta cada uno (27 damas y 13 varones). Un grupo siguió su tratamiento normal prescrito por el médico y el segundo grupo además de seguir su tratamiento designado se le administró extracto de hojas de mangiferina en una dosis de 0.5 mg/kg/día. Al transcurrir los tres meses, se procedió a tomar la prueba glicosilada, las cuales dieron resultados significativamente buenos. Realmente, el extracto evidenció disminución en la concentración de glucosa en sangre a comparación del grupo que no fue intervenido por el extracto y sobre todo porque no se evidenciaron complicaciones al consumirlo. El mecanismo de la mangiferina podría ser por el aumento de liberación de insulina o el decrecimiento de captación de glucosa en el intestino, por ende, se necesita más investigaciones al respecto (72).

Esto parece confirmar que el mango como coadyuvante en el tratamiento de esta dolencia crónica genera mejores resultados en el control de los niveles de glucosa, por lo que de tener un paciente con hiperglucemia al consumir la mangiferina podría llegar a estar en niveles clínicos y saludables de glucosa.

3.3.7. COMPLICACIONES OCASIONADAS POR HIPERGLUCEMIA ATENUADAS CON EL USO DE LA MANGIFERINA

Eventualmente, las complicaciones de la diabetes mellitus se suscitan por anomalías metabólicas provocadas por la hiperglucemia debido a cambios en la segregación de la insulina, o por deficiencia en su función o ambos. El mantener un control estricto de azúcar en sangre ayudaría a prevenir las distintas complicaciones de esta enfermedad. Además, conviene subrayar que, existen investigaciones de la mangiferina donde se evidencia que su

potencial farmacológico es exquisitamente amplio lo que la hace más factible de ayudar a atenuar las complicaciones (Figura 20).

Jangra A. indica que este potencial compuesto tiene funciones hepatoprotectoras, gastroprotectoras, cardioprotectoras, nefroprotectoras, antidiabéticas, entre otras. Además de ser muy buen hipoglucemiante y ayudar a tratar la diabetes, colabora también en mejorar las complicaciones que esta enfermedad puede causar en estos pacientes (73). Por ejemplo, hicieron un estudio frente a como actuaba en trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos dando resultados alentadores (57).

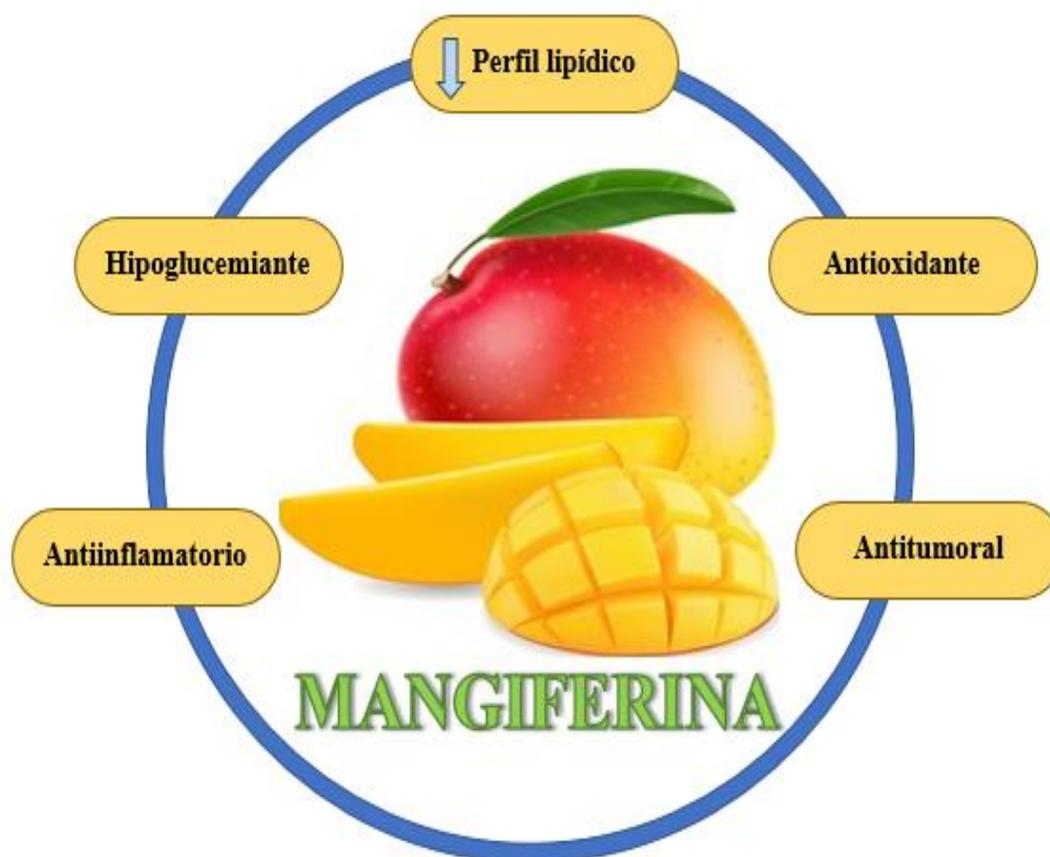


Figura 20. Propiedades terapéuticas de la Mangiferina. Esta molécula cuenta con una diversidad de propiedades que contribuyen a mejorar la salud (Elaboración propia).

Así también, Lum P. investigó los efectos de la mangiferina en el daño de la memoria experimentando en animales in vivo. Según los datos obtenidos la dosis de mangiferina mínima que usaban era de 10 mg/kg y la dosis máxima fue de 200 mg/kg respectivamente. Estas dosis fueron administradas por un período mínimo de doce días y un máximo de cinco meses. Las 11 revisiones que usaron evidenciaron ser buen antioxidante, antiinflamatorio y sobre todo hipoglucemiante (32).

De hecho, se le atribuyen otras actividades biológicas, no solo como antidiabética, antioxidante, antiinflamatoria y analgésica. A su vez, se cree que contribuye a reducir el riesgo de afecciones cardíacas y neurológicas que son complicaciones ocasionadas por valores elevados de la glucosa en sangre. La mangiferina realmente tiene grandes potenciales para ayudar a tratar esta enfermedad y poder prevenir la mayoría de sus complicaciones.

En un estudio, analizaron las propiedades de la mangiferina en las morbilidades asociadas ocasionadas por la diabetes mellitus. Trataron a ratas por un largo plazo, exactamente 22 semanas. Luego, evaluaron la glucosa, insulina y peso. Los resultados fueron exitosos (17).

De forma similar, Rodríguez S. evaluó las características de esta molécula, pero específicamente en su pulpa. Esta parte del fruto también cuenta con concentraciones de mangiferina las cuales también actúan para mejorar la estabilidad de la diabetes (74). Dicho de otra manera, el fruto entero podría ser usado para poder obtener mayor concentración de la biomolécula y obtener mejores resultados, ya que, según la evidencia descrita, su molécula activa ayuda a disminuir los niveles de glucosa en sangre y por ende disminuyen sus complicaciones.

3.3.7.1. Neuropatía diabética

La hiperglucemia está ligada con el comienzo de complicaciones microvasculares involucrando el metabolismo de distintas vías, generando estrés oxidativo y esto provocará la neuropatía diabética. En la figura 21 se esquematiza los factores implicados en esta complicación.

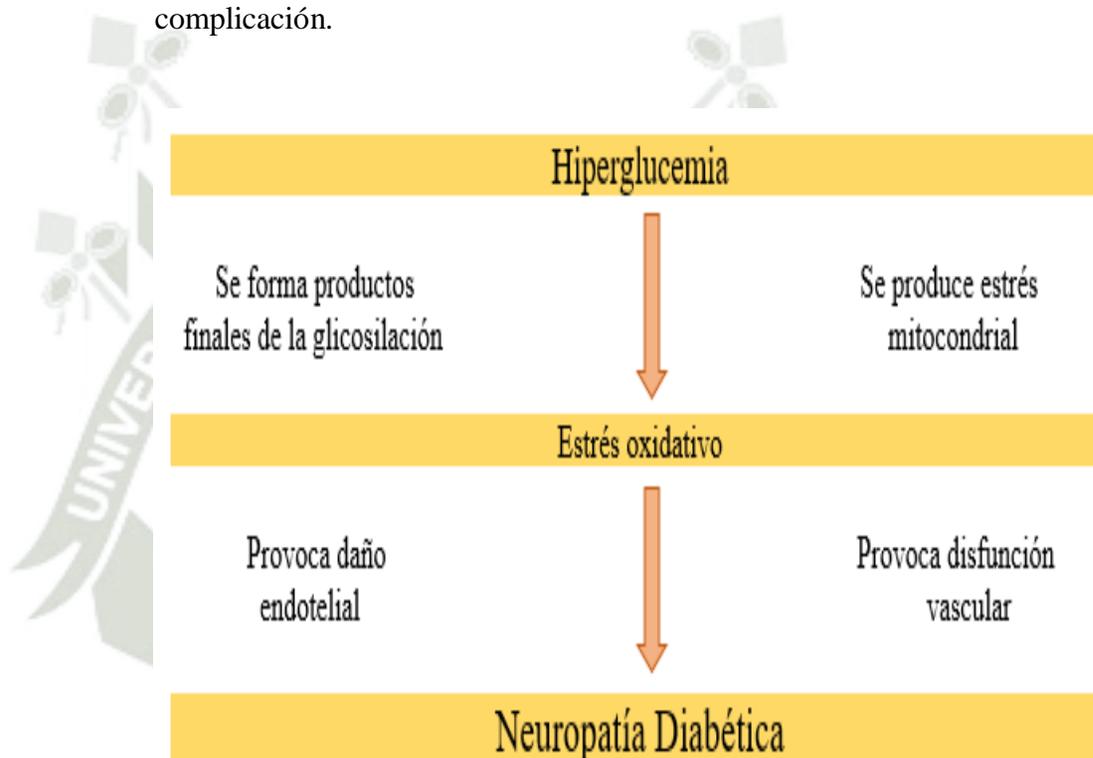


Figura 21. Factores implicados en la Neuropatía Diabética (Elaboración propia)

Debido a esta complicación, se hizo un estudio en ratas diabéticas para comprobar el efecto neuroprotector del mango, específicamente frente al estrés oxidativo provocado por una hiperglucemia. Utilizaron veinticuatro ratas machos y las dividieron en cuatro grupos aleatoriamente. Se les indujo la enfermedad administrándoles la estreptozocina. Los grupos se clasificaron en grupo control, grupo diabético no tratado, grupo diabético tratado con alimento

suplementado con mango y grupo diabético pretratado con alimentación suplementada con mango respectivamente. Este proceso fue realizado durante un mes (cuatro semanas). Luego, se recolectó suero para ser evaluado. En síntesis, se evidenció que en los grupos pretratados y tratados con suplementación con mango no presentaron aumento en ambas regiones, se controló la polifagia y la disminución del peso, igualmente, los niveles de glucemia en ratas diabéticas estuvieron estables (75).

Aswal S y su grupo de investigación, indagaron en varias fuentes de datos indexadas para poder evidenciar la actividad antidiabética que posee la mangiferina. Este C-glucósido natural, según toda la información recaudada si posee efectos como hipoglucemiante, antiinflamatorio, antioxidante, entre otros. Sus infusiones tienen efecto terapéutico (16). Por lo tanto, este principio activo es eficaz en la diabetes mellitus y sus comorbilidades.

Hou J. evidenció que este principio activo limitó el estrés oxidativo ligado a los niveles elevados de glucosa en sangre al disminuir la ROS, MAO y la caspasa 3. Estos resultados revelan las propiedades de la mangiferina y su posible forma de actuar en beneficio de mejorar la enfermedad (42).

Por consiguiente, el mango es un potente neuroprotector frente al estrés oxidativo en diabetes mellitus. Es un gran ingrediente de interés para ayudar a prevenir e intervenir en los cambios bioquímicos que produzca esta enfermedad ocasionados por una hiperglucemia.

3.3.7.2. Pie diabético

Así mismo, la neuropatía del diabético es comúnmente el factor de inicio del daño de otra complicación grave y devastadora como la del pie diabético, se empieza a perder la sensibilidad al dolor y la temperatura y luego se pierde la sensibilidad superficial.

Un estudio de administración de estreptozocina y nicotinamida para inducir diabetes a ratas, evaluaron la capacidad de la mangiferina en regeneración de heridas en diabéticos. Realizaron un gel con esta molécula bioactiva al 1% y la administraron tópicamente en las patas traseras de las ratas donde les generaron una herida por un período de 21 días (76). Si se obtuvo una mejora significativa en la cicatrización de las heridas en las ratas diabéticas, por lo que se sugiere esta formulación para tratar una de las complicaciones de esta enfermedad (Figura 22)

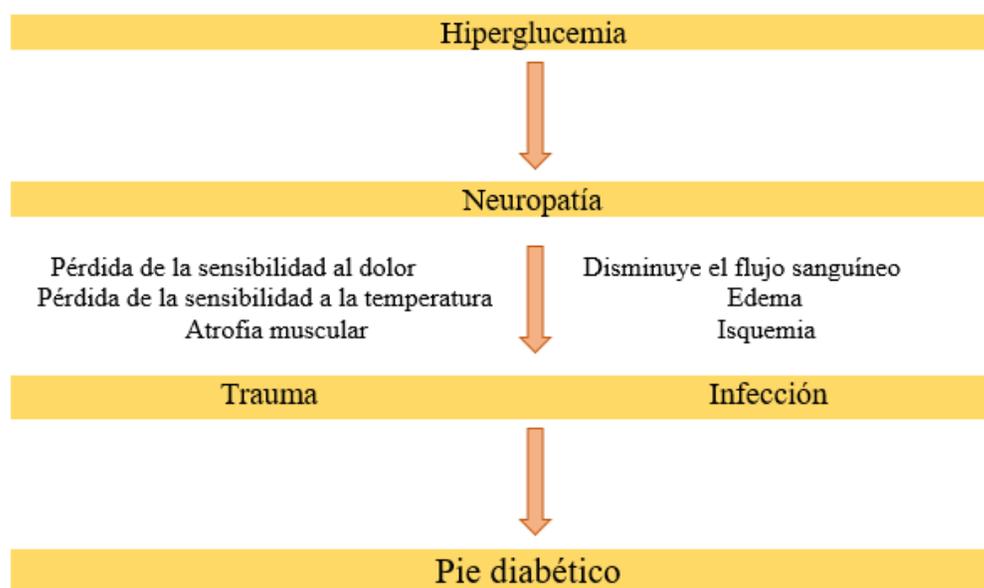


Figura 22. Factores implicados en el pie diabético (Elaboración propia).

3.3.7.3. Retinopatía diabética

En este ámbito vascular, también se encuentra como complicación de la hiperglucemia la retinopatía diabética, esta enfermedad microvascular con el transcurso del tiempo causa ceguera irreversible en estos pacientes.

Gondi M. realizó una investigación sobre las posibles mejoras en esta complicación frente a suplementación con cáscara de mango. Lo midieron en ratas diabéticas inducidas por el medicamento estreptozocina, los animales fueron tratados durante cuatro meses (16 semanas). Los resultados arrojaron que el extracto con mango logra dilatar el avance de las cataratas debido a los valores elevados de antioxidante, la limitación de enzimas de la vía de polioles y generación de AGE en el cristalino de los animales diabéticos estudiados (8). Por lo que la suplementación de cáscara de mango en la dieta de estas personas ayudaría a una mejora con respecto a esta complicación.

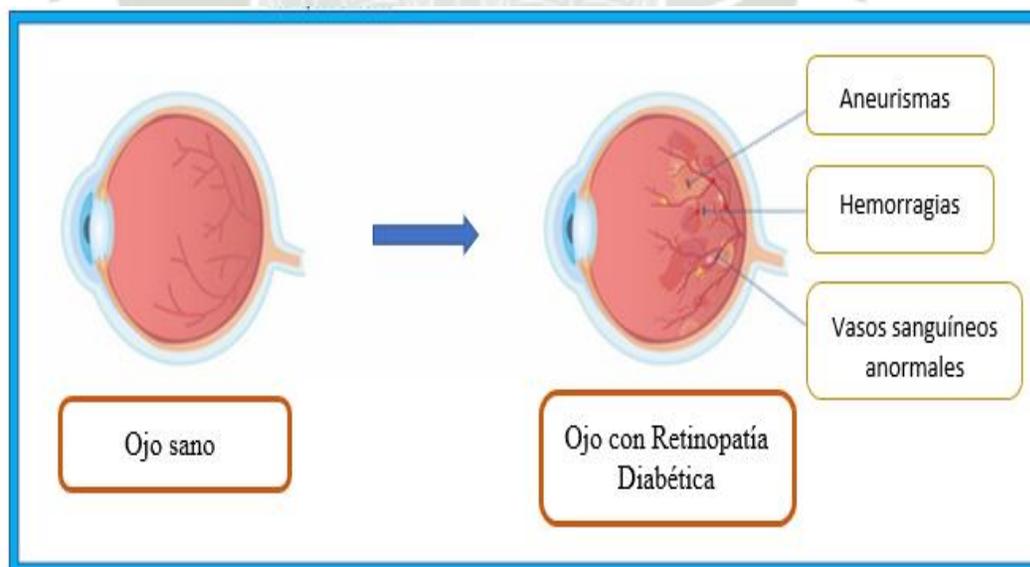


Figura 23. Ojo enfermo con Retinopatía Diabética (Elaboración propia).

3.3.7.4. Nefropatía diabética

Los niveles elevados de glucosa en sangre juegan un papel protagónico en el daño renal. La nefropatía diabética actualmente está teniendo mayor prevalencia (77). Esta afección renal involucra la estructura molecular renal y génica de las nefronas en el riñón. La solución es mantener en un rango saludable la glucemia en estos pacientes para lograr un mejor control metabólico, con la finalidad de disminuir los riesgos. Se ha evidenciado que tener los niveles de glucosa estables es un método capaz de mejorar los signos de las complicaciones microvasculares.

Una revisión de la mangiferina sobre su actividad medicinal y mecanismo de acción específicamente en alternaciones renales demuestra que el mecanismo de acción por el cual podría estar actuando es mediante la limitación de la inflamación dada por el ajuste de NF- κ B (25). Este mecanismo también está respaldado con otra investigación científica que realizó una prueba in vivo donde la mangiferina inhibe la liberación de NF- κ B al interrumpir con sus quinasas (78).

Similar estudio evaluó la capacidad de la mangiferina para mejorar esta complicación ligada a los valores altos de glucosa en sangre. Utilizaron ratas diabéticas administrándoles una dosis de mangiferina de 20 mg/kg. Después de 20 días de ser tratadas, evaluaron la glucosa, la hemoglobina glicosilada, el peso, perfil de lípidos y enzimas hepáticas. Mejoró la mayoría de los parámetros evaluados, dando indicios de que la mangiferina si ayuda a esta complicación (79).

Según la información encontrada en ensayos clínicos, este compuesto puede ser considerado seguro para proteger el riñón, los estudios

clínicos sostienen la capacidad terapéutica de la mangiferina para tratar lesiones renales en personas. Esto es un paso muy importante en la ciencia para poder tener un nuevo agente eficaz para la DM en un futuro muy cercano.

3.3.7.5. Enfermedades cardiovasculares

Otra complicación son las enfermedades cardiovasculares. Igualmente, se ha probado que un mal control de los niveles de glucosa se convierte en un factor de riesgo para ayudar a que se produzcan.

Por ejemplo, la enfermedad arterial periférica, ocurre cuando los vasos sanguíneos se estrechan ya que existe acumulación de grasa en las arterias. Por consiguiente, se disminuye la circulación de sangre a los miembros. En vista de este conocimiento, RamPravinKumar M. exploró el impacto del extracto etanólico de la mangifera indica L. en ratas diabéticas produciéndoles reperusión isquémica en las extremidades posteriores. Procedieron a administrar vía oral con el extracto etanólico de mango de 0,2 y 0,4 g/kg en un período de 2 semanas. Al finalizar la investigación, se evaluaron parámetros bioquímicos de importancia. Los resultados indicaron la reducción de óxido nítrico, así como también, los valores de las citosinas proinflamatorias disminuyeron de manera significativa en comparación con el grupo control (80). Según estos resultados, podemos concluir, que el proceso de administración del extracto etanólico por un periodo corto de tiempo logra mejorar la isquemia reduciendo la inflamación y estrés oxidativo.

Otro estudio parecido, también evaluó el efecto de la mangiferina en la reperusión isquémica miocárdica. Para llevar a cabo el análisis

utilizaron ratas Wistar macho a las cuales se les inyectó vía intraperitoneal la estreptozocina (70 mg/kg) para inducirles la diabetes. A los animales en experimentación los dividieron en dos grupos, uno de control y otro de experimentación al que se le administró 40 mg/kg de mangiferina durante 28 días calendario. Después de este período los resultados fueron similares a los de la investigación anterior. Redujeron los niveles de inflamación, además, se disminuyó los niveles de glucemia, ayudando así a tratar la diabetes (81).

Lo evidenciado hasta aquí supone que el control de la hiperglucemia mediante la mangiferina reduce las complicaciones vasculares. Para lograr una disminución aún más significativa, se debe tratar la hipertensión arterial, así como la dislipidemia.

3.3.7.6. Obesidad

La variación de peso también está incluida en estas alteraciones. La obesidad puede ocasionar otras complicaciones de la mano con la diabetes. Hay investigaciones donde se observa que el extracto de mango ayuda a inhibir la adipogénesis, proceso beneficioso, debido a que los adipocitos son los encargados de almacenar grandes cantidades de grasa (triglicéridos) y al limitarlos puede ser un nutraceutico efectivo para prevenir o tratar las complicaciones (82).

Acevedo L, realizó una investigación en las hojas del mango en ratas obesas y diabéticas. También, se pudo evidenciar que la mangiferina además de ayudar a las complicaciones dadas por esta enfermedad, mejoró significativamente la hiperglucemia (83,84).

Es necesario recalcar que, la hiperglucemia, en específico, es un proceso que gasta más oxígeno gracias al metabolismo celular alterado. Por lo tanto, este estudio evalúa las respuestas ventilatorias reducidas de oxígeno alteradas en ratas diabéticas. Después de confirmar la enfermedad en los 21 animales de experimentación, se dividieron en dos grupos aleatoriamente, un grupo no tratado y otro grupo tratado con mangiferina. El proceso de evaluación duro 14 días. Los resultados evidenciaron que esta molécula si revirtió los niveles de la hipoxia, disminuyeron los niveles de inflamación y el estrés oxidativo ocasionado por la diabetes al ayudar a la ventilación y mejorar PaO₂. Por lo tanto, la mangiferina parece también ser eficaz al mejorar la hipoxia en diabéticos producida por la hiperglucemia (85).

Por otra parte, también es de incertidumbre poder observar los cambios en el hígado y suero ocasionados por la diabetes, se realizó un ensayo con ratas diabéticas inducidas por estreptozocina después de suplementarlas con mango. Utilizaron a veintiséis ratas, distribuidas en tres grupos (control, sin tratamiento y tratadas con mango). Se les administraron vía intraperitoneal 60 mg/kg del medicamento disuelto en NaCl al 0.9%. a cada animal. Después, el grupo tratado fue alimentado con suplementación de mango durante cinco semanas. Finalmente, les tomaron muestras de hígado y suero respectivamente. Se observaron diferencias significativas entre los grupos de experimentación. Se puede demostrar según la información obtenida que las comorbilidades diabéticas son producidas por alteraciones en las vías metabólicas gracias a los niveles elevados de glucosa en sangre (14).

Debido a esto, se sugiere que una alimentación suplementada con mangiferina indica L. ayudará a tener efectos positivos no solo como antioxidante en el hígado, sino también, esta molécula podría usarse

como un biomarcador para coadyuvantes novedosos en la enfermedad. No obstante, aún es necesario seguir indagando esta posible actividad del compuesto.

En realidad, hasta el momento, existen diversas investigaciones sobre como poder mejorar, prevenir, tratar la diabetes mellitus y sus complicaciones ocasionadas por la hiperglucemia, pero, es muy importante que estos pacientes entiendan y comprendan la importancia de su estilo de alimentación para que en conjunto con los tratamientos pueda haber un sinergismo. Estudios demuestran que estas personas no siguen una dieta saludable. La mayoría de personas con diabetes mellitus al realizarles la prueba de la hemoglobina glicosilada ésta arroja valores elevados (86). Es necesario enseñar a las personas diabéticas sobre la alimentación saludable ligado a las concentraciones glucémicas. Una encuesta realizada a pacientes diabéticos con tipo 2, evaluaron su tipo de alimentación y consumo de frutas, verduras, grasas, dulces, lácteos, entre otros. Los resultados arrojaron que las mujeres siguen una dieta más rigurosa en comparación con los varones (87).

El control de la cantidad y tipo de alimentos que ingiere una persona, es decir su hábito alimenticio o dieta juega un papel muy importante en la probabilidad de acrecentar las enfermedades crónicas, sobre todo en la diabetes (6). El mango, como fruto o aislado, o como extracto es fitoquímicamente valioso y beneficioso para tratar esta patología y sus complicaciones. Hay evidencias in vitro e in vivo que indican diversos mecanismos de acción por los que este fruto o sus moléculas bioactivas disminuyen el peligro o mejoran enfermedades ligadas al metabolismo e inflamación del organismo.

En síntesis, gracias a toda la evidencia recopilada la mangifera indica L. tiene acción hipoglucemiante, lo que permite controlar los niveles de glucosa en sangre y a su vez esto beneficia en atenuar las complicaciones que esta alteración produce en el organismo de estos pacientes. Este fruto es muy completo para tratar en conjunto a esta enfermedad heterogénea y progresiva, inclusive atenuando sus complicaciones. Se puede lograr mayor evolución y mejores resultados si educamos a los pacientes.

3.3.8. LIMITACIONES FÍSICOQUÍMICAS DE LA MANGIFERINA

A pesar de que la mangiferina goza de poseer distintas propiedades farmacológicas, existen investigaciones donde evidencian que, esta molécula activa tiene baja solubilidad y biodisponibilidad por lo que dificulta su uso en las industrias. En el presente, cuando una sustancia química tiene estas características limitantes en su uso clínico, una de las alternativas factibles es el cribado de polimorfos, que permite revertir dicha situación. Esta tecnología permite que los polimorfos tengan distintas cualidades fisicoquímicas. Una investigación demuestra que los polimorfos de mangiferina tienen una disolución más veloz, por lo que la convierte en una opción de ingrediente farmacéutico eficaz. (30)

Otro estudio donde sintetizaron sistemáticamente a la mangiferina y sacarosa. Dio como resultado (1→6)- α -d-glucopiranosido (Mg-G1). El resultado fue que la solubilidad aumento 2300 veces más de la solubilidad de la mangiferina y sin perder sus propiedades terapéuticas (88).

Un estudio similar, realizado por Ying Wang para solucionar el problema de la baja solubilidad de la mangiferina. Se basaron en nanopartículas de quitosano N-succinilado (NSC) injertado con alginato. El nanaoconjugado dio como resultado la disminución significativa de glucosa en sangre de valores de 300 mg/dL a valores de 90 mg/dL así como también la disminución de colesterol y triglicéridos (89).

Esto quiere decir que, si los investigadores se sienten un poco limitados por la baja solubilidad de la mangiferina expuesta en muy pocos artículos, existen investigaciones donde evidencian distintas alternativas para poder contrarrestar este obstáculo sin perder sus propiedades medicinales. Estas opciones conseguirían tener una mayor solubilidad y biodisponibilidad de esta sustancia química activa lo que soluciona este impedimento de poder utilizarla frente a la diabetes.

Como resultado de todo lo expuesto la mangiferina, principio activo fundamental de la mangifera indica L. realmente posee una gran actividad frente a los niveles de glucosa presentes en la sangre. Además, se evidenció que el no mantener un control adecuado de la hiperglucemia ocasiona que se desencadene una serie de complicaciones. Este metabolito activo proveniente del mango, es capaz de reducir la hiperglucemia en diabéticos de todo tipo, lo que conlleva a ayudar a la mejora del control de glucemia en estos pacientes y por ende mejorar y aminorar las complicaciones de esta enfermedad. A su vez, hay una serie de alternativas de formas de uso de este gran producto natural y sus posibles soluciones si se presentan algunas limitaciones en sus características fisicoquímicas. Es por eso que la mangiferina contenida en el mango es un producto natural idóneo para progresar en el tratamiento de la diabetes mellitus.

4. PERSPECTIVAS FUTURAS

Se demostró, mediante la evaluación de las investigaciones científicas que, la prevalencia cada vez en aumento de diabetes en todo el mundo requiere estrategias eficaces no solo para la salud del paciente sino también en su economía.

En los últimos años los científicos han puesto gran importancia en investigar plantas con potencial terapéutico, con el propósito de encontrar alternativas para prevenir o coadyuvar en el tratamiento de las enfermedades, sobre todo aquellas que son crónico degenerativas como es el caso de la diabetes mellitus.

Esta investigación da a conocer opciones de nuevos recursos naturales económicos que tienen efectos beneficiosos en la glucemia de las personas. Además, es una oportunidad para recalcar la urgente necesidad de encontrar alternativas para el tratamiento de esta patología, disminuir sus complicaciones y sobre todo mejorar la calidad de vida de las personas que viven con esta enfermedad.

Cabe resaltar que la hiperglucemia ocasionada por la DM conlleva a la aparición de distintas complicaciones en estos pacientes. Gracias a toda la información recopilada en bases de datos confiables y realizadas en condiciones experimentales se puede demostrar que el mango (corteza, pulpa, hojas, cáscara) posee actividad hipoglucemiante gracias a un principio activo llamado mangiferina.

El mango se ha utilizado con resultados eficaces, por lo tanto, deberían ejecutarse más investigaciones clínicas para incentivar su utilización terapéutica. Es por eso que, se pueden sugerir usos etnofarmacológicos por su gran potencial, el cual podría ser utilizado como un producto alternativo natural, como nutracéutico ya sea utilizándolo como ingrediente en alimentos funcionales o como un suplemento dietético, como productos poliherbales o quizás como una estrategia en la dieta para el tratamiento de

personas que presentan intolerancia a la glucosa y personas diagnosticadas con diabetes mellitus.

Se debe tener en cuenta, que a pesar que esta molécula tiene efecto hipoglucemiante, es necesario sugerir futuras investigaciones que evalúen los posibles efectos adversos, por el consumo por tiempo prolongado de la Mangiferina. Con la finalidad de identificar y evaluar riesgos no conocidos para obtener seguridad en su utilización para tratar esta enfermedad.

Por otro lado, el mecanismo responsable de este efecto hipoglucemiante en el mango actualmente aún no está claro. Sin embargo, las investigaciones científicas nos permiten suponer los posibles mecanismos de acción. Pero, es de vital importancia seguir indagando en esta línea para poder descubrir la forma en la que actúa esta molécula activa y utilizarla a favor de innovar y mejorar el tratamiento de esta patología.

Además, como consecuencia de la diversidad de factores como el estilo de vida, alimentación, factores genéticos, ambientales, entre otros; cada paciente tiene complicaciones distintas. Es ahí donde los profesionales de salud, debemos de estar capacitados para contribuir en su atención constante y educación, para salvaguardar la salud de todos los diabéticos.

Como punto de vista de situaciones limitantes comprenden los diferentes tipos de extractos realizados a todas las partes del fruto, formulaciones o suplementaciones con otras plantas y dosificaciones variadas, los cuales son temas expresamente perfeccionables. Otra limitación encontrada es el hecho que aquí en Perú y a nivel mundial existen diferentes tipos de mango, cada uno con sus propiedades. Por esta razón es ambiguo asegurar que tipo de fruto tiene mayor concentración de mangiferina que ocasione mejores resultados en la actividad hipoglucemiante. A pesar de que la cantidad de investigaciones es reducida y sus características de estos son distintas, aun

así, se demuestra el excelente potencial de la mangiferina presente en esta planta y se puede considerar de gran interés para ensayos más específicos y completos.

Se recomienda y es de vital importancia y urgencia fomentar investigaciones sobre el principio activo mangiferina contenido en el mango, para así próximamente se pueda elaborar productos a base de este fruto, que puedan beneficiar a los pacientes con esta enfermedad. Muchos países aun no tienen datos sobre los beneficios de esta planta frente a una enfermedad que va acrecentándose cada vez más.

Los organismos que subvencionan proyectos de investigación deben apoyar investigaciones sobre el impacto de esta planta, para mejorar el tratamiento de la diabetes. Debería ser de interés científico el aumento de revisiones sistemáticas y metaanálisis de este relevante fruto, especialmente por aquellos expertos de la industria relacionada con la fitoterapia. Contribuyendo a su calidad, eficacia y aminorando efectos no deseados. Es fundamental seguir actualizando la información de este tema, con el objetivo de asegurar la veracidad y calidad de referencias para futuras investigaciones.

En definitiva, con el aumento de interés de los químicos farmacéuticos en relación a la acción farmacológica y progreso constante de la ciencia para la creación de nuevos medicamentos, y con evidencia positiva frente a la Mangiferina, se puede inferir que tiene una gran perspectiva de desarrollo en el futuro frente a la enfermedad conocida como diabetes mellitus.

Por ejemplo, en estos tiempos, la fitoterapia debería ser recomendada como una opción a ser reconsiderada como una terapia leve y no agresiva, con grandes márgenes terapéuticos para ayudar a mejorar afecciones ligeras, hasta enfermedades crónicas como lo es esta afección. Inclusive teniendo el respaldo de la población que si está dispuesta a ser tratada con plantas con propiedades medicinales. Lo que demuestra la importancia de ocupar e invertir en investigación.

Seguir incentivando a la comunidad científica en la exploración de la mangiferina como hipoglucemiante en diabéticos para en el futuro garantizar una alternativa terapéutica con calidad, seguridad y eficacia que pueda ser recomendada en la atención de salud.

En consecuencia, esto motiva a los químicos farmacéuticos a continuar con los estudios a fin de dilucidar dichos mecanismos, seguir indagando en la medicina natural con la finalidad de que la población cuente con más opciones para sus tratamientos, además de tener la responsabilidad de educar a los diabéticos en cuanto a su estilo de vida y alimentación para que puedan controlar su índice glucémico y en conjunto con una terapia coadyuvante de *mangifera indica L.* produzcan efectos sinérgicos extraordinarios.

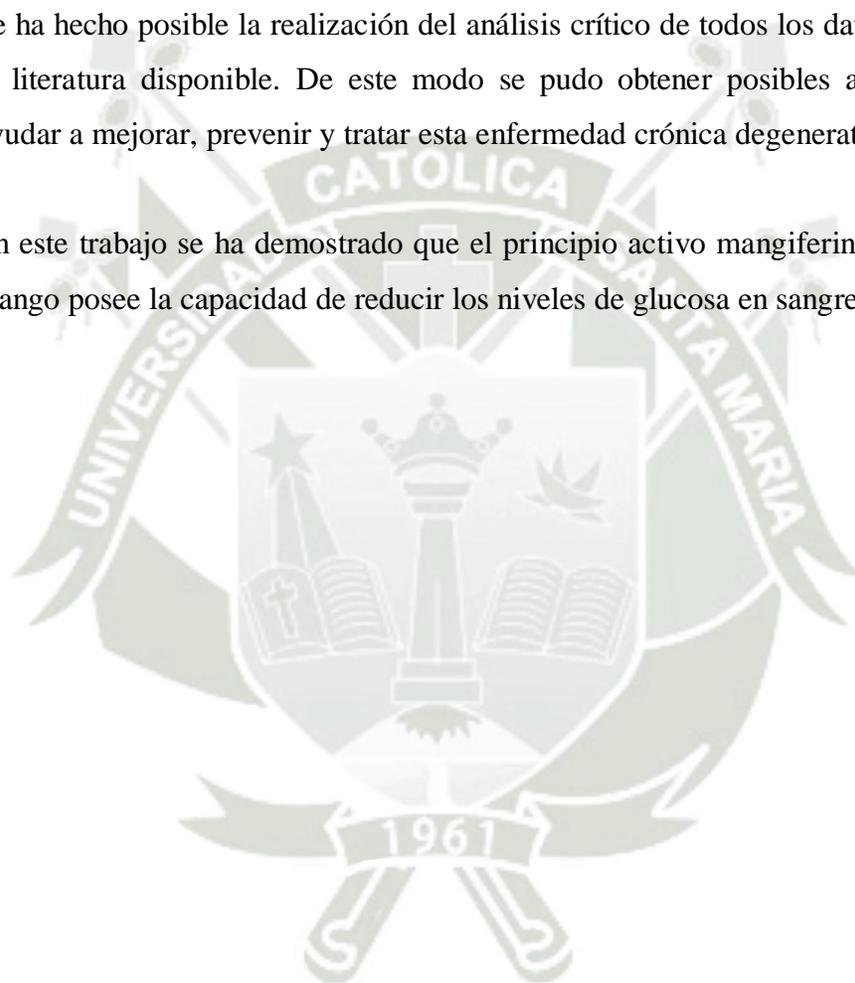
La proyección a futuro de este fruto realmente es promisorio, debido a la inmensa capacidad de disminuir los niveles de glucosa en sangre. Es importante tener como objetivo a este principio activo para avanzar en la adquisición de fármacos a partir de este producto natural para mejorar los controles en los pacientes diabéticos a través de la medicina complementaria.

5. CONCLUSIONES

Se ha realizado la recopilación de información de la actividad hipoglucemiante de la mangiferina presente en la *Mangifera indica L.* frente a la diabetes mellitus a partir de referencias de bases de datos fidedignas.

Se ha hecho posible la realización del análisis crítico de todos los datos obtenidos de la literatura disponible. De este modo se pudo obtener posibles alternativas para ayudar a mejorar, prevenir y tratar esta enfermedad crónica degenerativa.

En este trabajo se ha demostrado que el principio activo mangiferina presente en el mango posee la capacidad de reducir los niveles de glucosa en sangre.



6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cazares-Camacho R, Dominguez-Avila JA, Astiazaran-Garcia H, Montiel-Herrera M, Gonzalez-Aguilar GA. Neuroprotective effects of mango cv. 'Ataulfo' peel and pulp against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric.* 2021;101(2):497–504.
2. Castro Morales WF. Uso de la hoja de mango como alternativa natural en el control de la glucosa en las personas adultas del barrio san juan en el d.m.q. 2017 [Tesis de pregrado]. Ecuador: Instituto tecnológico Superior "Cordillera"; 2017. Recuperado a partir de: 27-FAR-17-17-1722758057(1).pdf
3. Arquero Portal HH. Efecto hipoglucemiante de las hojas mangifera indica "mango" en diabetes experimental inducida por aloxano en *rattus rattus* var. *Albinus* [Tesis de pregrado]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo, 2013. Recuperado a partir de: Arquero Portal, Harold Heison .pdf.pdf
4. Guevara Becerra AJ. Elaboración de una infusión filtrante a base de hojas de "mango" (*mangifera indica* L.), "cola de caballo" (*equisetum bogotense* L.) y "estevia" (*stevia rebaudiana* bert.) para evaluar su aceptabilidad sensorial [Tesis de pregrado]. Perú: Universidad Nacional de Cajamarca; 2019. Recuperado a partir de: ELABORACIÓN DE UNA INFUSIÓN FILTRANTE A BASE DE HOJAS DE MANGO (*Mangifera indica* L.), COLA DE .pdf
5. Bazalar Palacios JS. Actividad antioxidante e hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las hojas de mango *mangifera indica* L. (*edward*) en *rattus norvegicus* var. *albinus* con hiperglicemia inducida por aloxano [Tesis de pregrado].

Perú: Universidad Católica los Ángeles Chimbote;2019. Recuperado a partir de:
MANGO_ALOXANO_BAZALAR_PALACIOS_JONNI_STARLYN(1).pdf

6. Burton-Freeman BM, Sandhu AK, Edirisinghe I. Mangos and their bioactive components: adding variety to the fruit plate for health. *FOOD Funct.* 2017;8(9):3010–32.
- 7.. Bharti SK, Krishnan S, Kumar A, Kumar A. Antidiabetic phytoconstituents and their mode of action on metabolic pathways. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2018;9(3):81–100. Available from:
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85042085910&doi=10.1177%2F2042018818755019&partnerID=40&md5=458b56ee029965ba67ce22dd176e0459>
8. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;138:271–81. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85043509509&doi=10.1016%2Fj.diabres.2018.02.023&partnerID=40&md5=fc212da4721a594e894ffcacc683fa18>
9. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [citado 10 nov 2021]. Disponible en : <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
10. International Diabetes Federation. Atlas de la Diabetes de la FID [Novena edición 2019]. Disponible en:
https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
11. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular

Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet].

2021;50(3):431–55. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852921000396>

12. Lima JEBF, Moreira NCS, Sakamoto-Hojo ET. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen* [Internet]. 2022;874–875:503437. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383571821001285>

13. Romo-Robles DP, Dominguez-Avila JA, Montiel-Herrera M, Ayala-Zavala JF, Astiazaran-Garcia H, Gonzalez-Aguilar GA. Effects of a Diet Supplemented with Fruit Antioxidants (Mango) on the Expression of K(ir)6.2 (KCNJ11) in the Hippocampus and Kidney of Diabetic Rats. *Neurophysiology*. 2020;52(6):430–7.

14. Kelly SD. Diabetes Prevention: Focusing on Lifestyle and Behavior Change. *Physician Assist Clin* [Internet]. 2022;7(1):1–12. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405799121000864>

15. INFAC. Actualización de insulinas. Vol. 25. 2017

16. Singh G, Passari AK, Momin MD, Ravi S, Singh BP, Kumar NS. Ethnobotanical survey of medicinal plants used in the management of cancer and diabetes. *J Tradit CHINESE Med*. 2020;40(6):1007–17.

17. Zhang Y, Chen Q, Liu M, Ruan J, Yu H, Li J, et al. Effects of Benzophenones from Mango Leaves on Lipid Metabolism. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019 Jul;67(7):634–9.

18. Lum PT, Sekar M, Gan SH, Jeyabalan S, Bonam SR, Rani NNIM, et al. Therapeutic potential of mangiferin against kidney disorders and its mechanism of action: A review. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X21009803>
19. Sahu M, Kumar V, Joshi V. Indian medicinal plants with antidiabetic potential: An overview. *Res J Pharm Technol* [Internet]. 2021;14(4):2328–35. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85108100575&doi=10.52711%2F0974-360X.2021.00411&partnerID=40&md5=c2bfc5e5150d54806b3c60c15c93e89f>
20. Anbalagan K, Kumar MM, Ilango K, Mohankumar R, Priya RL. Prelusive scale extraction of mangiferin from *Mangifera indica* leaves: Assessing solvent competency, process optimization, kinetic study and diffusion modelling. *Ind Crops Prod* [Internet]. 2019;140:111703. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669019307137>
21. Arshad F, Umbreen H, Aslam I, Hameed A, Aftab K, Al-Qahtani WH, et al. Therapeutic Role of Mango Peels in Management of Dyslipidemia and Oxidative Stress in Obese Females. *Biomed Res Int* [Internet]. 2021;2021. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85118668263&doi=10.1155%2F2021%2F3094571&partnerID=40&md5=105d794f4d417ec574398ba46d2097f5>
22. Sekar V, Mani S, Malarvizhi R, Barathidasan R, Vasanthi HR. Positive interaction of mangiferin with selected oral hypoglycemic drugs: a therapeutic strategy to alleviate diabetic nephropathy in experimental rats. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020;47(6):4465–75. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85085348863&doi=10.1007%2Fs11033-020-05517->

0&partnerID=40&md5=8caf373397b26e85de9c006b056d7109

23. Du SY, Liu HR, Lei TT, Xie XF, Wang HL, He X, et al. Mangiferin: An effective therapeutic agent against several disorders. *Mol Med Rep.* 2018;18(6):4775–86.
24. Fernández-Ochoa Á, Cázares-Camacho R, Borrás-Linares I, Domínguez-Avila JA, Segura-Carretero A, González-Aguilar GA. Evaluation of metabolic changes in liver and serum of streptozotocin-induced diabetic rats after Mango diet supplementation. *J Funct Foods* [Internet]. 2020;64:103695. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175646461930619X>
25. Aswal S, Kumar A, Chauhan A, Semwal RB, Kumar A, Semwal DK. A Molecular Approach on the Protective Effects of Mangiferin Against Diabetes and Diabetes-related Complications. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(7):690–8.
26. Infante-Garcia C, Jose Ramos-Rodriguez J, Marin-Zambrana Y, Teresa Fernandez-Ponce M, Casas L, Mantell C, et al. Mango leaf extract improves central pathology and cognitive impairment in a type 2 diabetes mouse model. *BRAIN Pathol.* 2017 Jul;27(4):499–507.
27. Gondi M, Basha SA, Salimath P V, Rao UJSP. SUPPLEMENTATION OF MANGO (MANGIFERA INDICA L.) PEEL IN DIET AMELIORATES CATARACT IN STREPTOZOTOCININDUCED DIABETIC RATS. *J Food Biochem.* 2017 Feb;41(1).
28. Alkutbe R, Redfern K, Jarvis M, Rees G. Nutrient Extraction Lowers Postprandial Glucose Response of Fruit in Adults with Obesity as well as Healthy Weight Adults. *Nutrients.* 2020 Mar;12(3).

29. Ganopichayagrai A, Palanuvej C, Ruangrunsi N. Antidiabetic and anticancer activities of *Mangifera indica* cv. Okrong leaves. *J Adv Pharm Technol Res.* 2017;8(1):19–24.
30. Begum S, Banerjee A, De B. Antioxidant and Enzyme Inhibitory Properties of *Mangifera indica* leaf Extract. *Nat Prod J.* 2020;10(4):384–94.
31. Liu Y, Mo H, Zhang K, Yin M, Yuan S, Li Y, et al. Enhanced Antioxidation Capacity Endowed to a Mixed Type Aldose Reductase Inhibitor Leads to a Promising Anti-Diabetic Complications Agent. *Bioorg Chem* [Internet]. 2022;105624. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045206822000293>
32. Lum PT, Sekar M, Gan SH, Pandey V, Bonam SR. Protective effect of mangiferin on memory impairment: A systematic review. *Saudi J Biol Sci* [Internet]. 2021;28(1):917–27. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X20305982>
33. Beidokhti MN, Jäger AK. Review of antidiabetic fruits, vegetables, beverages, oils and spices commonly consumed in the diet. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2017;201:26–41. Available from:
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85014223035&doi=10.1016%2Fj.jep.2017.02.031&partnerID=40&md5=2aa2152643a8a9522b7a189647b4d955>
34. Semwal DK, Kumar A, Aswal S, Chauhan A, Semwal RB. Protective and therapeutic effects of natural products against diabetes mellitus via regenerating pancreatic β -cells and restoring their dysfunction. *Phyther Res* [Internet]. 2021;35(3):1218–29. Available from:
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

85091613335&doi=10.1002%2Fptr.6885&partnerID=40&md5=e79876d91dce42be4d719dd280864cab

35. Kamchansuppasin A, Sirichakwal PP, Bunprakong L, Yamborisut U, Kongkachuichai R, Kriengsinyos W, et al. Glycaemic index and glycaemic load of commonly consumed Thai fruits. *Int Food Res J* [Internet]. 2021;28(4):788–94. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85113395393&partnerID=40&md5=f45a114e6c43b6e40a2e53106afbb56d>
36. Gupta L, Lal PR, Suma S V, Goel G, Sharma A, Khandelwal D. Potential health benefits of fruits and vegetables: Epic inspite glycemia. *J Indian Med Assoc* [Internet]. 2021;119(5):36–40. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85112349974&partnerID=40&md5=91b20a2d3368a2caab25a759f53467cd>
37. Kehar S, Misra A. Mango: A fruit too far in patients with diabetes? (or is it?). *DIABETES Metab Syndr Res Rev*. 2020;14(2):135–6.
38. Rosas M, Pinneo S, O’Mealy C, Tsang M, Liu C, Kern M, et al. Effects of fresh mango consumption on cardiometabolic risk factors in overweight and obese adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2022;32(2):494–503. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S093947532100541X>
39. Akter B, Rabeta MS. Synbiotic and antioxidant activity of fruit by-products and their effect on human health. *Food Res* [Internet]. 2021;5(1):24–35. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85102391703&doi=10.26656%2Ffr.2017.5%281%29.401&partnerID=40&md5=51d277a34b32e25494f62c6b54741108>
40. Chewchinda S, Suriyaphan O, Kanchanadumkerng P, Sato H, Sato VH.

Comparison of Antioxidant and α -Glucosidase Inhibitory Activities in Different Cultivars of Five Mango (*Mangifera indica* L.) Leaf Extracts. *Chiang Mai Univ J Nat Sci* [Internet]. 2021;20(1):1–16. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85098945293&doi=10.12982%2FCMUJNS.2021.014&partnerID=40&md5=669ac20d0f54c4e54ecb6b903294371f>

41. Liu Z, Apontes P, Fomenko E V, Chi N, Schuster VL, Kurland IJ, et al. Mangiferin accelerates glycolysis and enhances mitochondrial bioenergetics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018;19(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85040547088&doi=10.3390%2Fijms19010201&partnerID=40&md5=6326467baa7d491ad7cae463a7c5443e>

42. Hou J, Zheng D, Xiao W, Li D, Ma J, Hu Y. Mangiferin enhanced autophagy via inhibiting mTORC1 pathway to prevent high glucose-induced cardiomyocyte injury. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018;9(APR). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85045518856&doi=10.3389%2Ffphar.2018.00383&partnerID=40&md5=94a8099aabb17bf7eb0448c4d197f482>

43. Dixit S, Tiwari S. Review on plants for management of diabetes in India: An ethno-botanical and pharmacological perspective. *Pharmacogn J* [Internet]. 2020;12(6):1801–10. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85096337754&doi=10.5530%2Fpj.2020.12.243&partnerID=40&md5=5a6c8ca22bb1f1d6451feedc500c7da0>

44. Sekar V, Chakraborty S, Mani S, Sali VK, Vasanthi HR. Mangiferin from *Mangifera indica* fruits reduces post-prandial glucose level by inhibiting α -

- glucosidase and α -amylase activity. South African J Bot [Internet]. 2019;120:129–34. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629917315508>
45. Singh AK, Raj V, Keshari AK, Rai A, Kumar P, Rawat A, et al. Isolated mangiferin and naringenin exert antidiabetic effect via PPAR γ /GLUT4 dual agonistic action with strong metabolic regulation. Chem Biol Interact [Internet]. 2018;280:33–44. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279717309912>
46. Saleem M, Tanvir M, Akhtar MF, Iqbal M, Saleem A. Antidiabetic Potential of Mangifera indica L. cv. Anwar Ratol Leaves: Medicinal Application of Food Wastes. MEDICINA-LITHUANIA. 2019 Jul;55(7).
47. Vo THT, Nguyen TD, Nguyen QH, Ushakova NA. Extraction of Mangiferin from the Leaves of the Mango Tree Mangifera indica and Evaluation of its Biological Activity in Terms of Blockade of alpha-glucosidase. Pharm Chem J. 2017;51(9):806–10.
48. Redfern KM, Cammack VL, Sweet N, Preston LA, Jarvis MA, Rees GA, et al. Nutrient-extraction blender preparation reduces postprandial glucose responses from fruit juice consumption. Nutr Diabetes. 2017 Oct;7.
49. Wu Y, Liu W, Yang T, Li M, Qin L, Wu L, et al. Oral administration of mangiferin ameliorates diabetes in animal models: a meta-analysis and systematic review. Nutr Res. 2021 Mar;87:57–69.
50. YANG C-Q, XU J-H, YAN D-D, LIU B-L, LIU K, HUANG F. Mangiferin ameliorates insulin resistance by inhibiting inflammation and regulating adipokine expression in adipocytes under hypoxic condition. Chin J Nat Med

[Internet]. 2017;15(9):664–73. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187553641730095X>

51. Meng Z, Wang J, Li R, Tian Q, Mu H, Li W, et al. An in vivo experimental study on protective effect of mangiferin in gestational diabetes mellitus rats. *Lat Am J Pharm* [Internet]. 2020;39(7):1415–20. Available from:

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85090739093&partnerID=40&md5=cb365d690ef9276266517b27e37de3e8>

52. Sha H, Zeng HR, Zhao J, Jin HY. Mangiferin ameliorates gestational diabetes mellitus-induced placental oxidative stress, inflammation and endoplasmic reticulum stress and improves fetal outcomes in mice. *Eur J Pharmacol*. 2019;859.

53. Muruganandan S, Srinivasan K, Gupta S, Gupta PK, Lal J. Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2005;97(3):497–501. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874105000097>

54. Chen L, Xiao WZ, Wang M. EFFECTS OF MANGIFERIN ON SERUM INFLAMMATORY CYTOKINES, OXIDATIVE STRESS, ISLET CELL APOPTOSIS AND GLUCOSE AND LIPID METABOLISM IN RATS WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS. *ACTA MEDICA Mediterr*. 2020;36(1):335–9.

55. Wang HL, He X, Lei TT, Liu YL, Huai GL, Sun MH, et al. Mangiferin induces islet regeneration in aged mice through regulating p16(INK4a). *Int J Mol Med*. 2018;41(6):3231–42.

56. Fernandez-Ponce MT, Gomez E, Cejudo-Bastante C, Casas L, Montes A, Mantell C, et al. Development of functionalized alginate dressing with mango

polyphenols by supercritical technique to be employed as an antidiabetic transdermal system. *J Supercrit Fluids*. 2021;175.

57. Walia V, Chaudhary SK, Kumar Sethiya N. Therapeutic potential of mangiferin in the treatment of various neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. *Neurochem Int* [Internet]. 2021;143. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85098092192&doi=10.1016%2Fj.neuint.2020.104939&partnerID=40&md5=35b56a95ebda9acc5be8fa714f2e2f64>
58. Kulkarni VM, Rathod VK. Exploring the potential of *Mangifera indica* leaves extract versus mangiferin for therapeutic application. *Agric Nat Resour* [Internet]. 2018;52(2):155–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452316X17300819>
59. Thengyai S, Thiantongin P, Sontimuang C, Ovatlarnporn C, Puttarak P. alpha-Glucosidase and alpha-amylase inhibitory activities of medicinal plants in Thai antidiabetic recipes and bioactive compounds from *Vitex glabrata* R. Br. stem bark. *J Herb Med*. 2020;19.
60. Hou B, Kuang M-T, Chi X-Q, Li J-Y, Yang L, Liu Z-H, et al. Natural Breviscapin, Mangiferin, and a Modified Mangostin Present Inhibitory Effect on Dipeptidyl Peptidase-IV. *CHEMISTRYSELECT*. 2018 Oct;3(39):10864–8.
61. Avila JAD, Garcia JR, Aguilar GAG, de la Rosa LA. The Antidiabetic Mechanisms of Polyphenols Related to Increased Glucagon-Like Peptide-1 (GLP1) and Insulin Signaling. *MOLECULES*. 2017;22(6).
62. Hou SY, Wang F, Li YM, Li Y, Wang MQ, Sun DJ, et al. Pharmacokinetic study of mangiferin in human plasma after oral administration.

FOOD Chem. 2012;132(1):289–94.

63. Naveen J, Baskaran V. Antidiabetic plant-derived nutraceuticals: a critical review. *Eur J Nutr* [Internet]. 2018;57(4):1275–99. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85031112059&doi=10.1007%2Fs00394-017-1552-6&partnerID=40&md5=63a12113f27444afb19f17bbea3f5e45>
64. Umbreen H, Javed S, Noreen R, Meraj M. Bioevaluation of agro-waste for postprandial glucose and insulin concentration in blood. *J Pak Med Assoc*. 2021 Mar;71(3):830–3.
65. Castejón-Vega B, Giampieri F, Alvarez-Suarez JM. Nutraceutical compounds targeting inflammasomes in human diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(14):1–34. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85087763345&doi=10.3390%2Fijms21144829&partnerID=40&md5=771bfbce611af38038d33534acfbcd5>
66. Mendoza-Meneses CJ, Burgos-Araiza AK, Feregrino-Pérez AA. Chapter 18 - Antidiabetic herbal biomolecules. In: Mandal SC, Nayak AK, Dhara AKB, HB in HA, editors. Academic Press; 2022. p. 407–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323858526000123>
67. Qais FA, Khan MS, Althubiani AS, Al-Ghamdi SB, Ahmad I. Chapter 13 - Understanding Biochemical and Molecular Mechanism of Complications of Glycation and Its Management by Herbal Medicine. In: Ahmad Khan MS, Ahmad I, Chattopadhyay DBT-NL to P, editors. Academic Press; 2019. p. 331–66. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128146194000136>
68. Meng X, Li Q, Shi R, Chang J, Chang H, Li M. Food supplements could

be an effective improvement of diabetes mellitus: a review. *J Futur Foods* [Internet]. 2021;1(1):67–81. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772566921000069>

69. Nair RVR, Varma K, Paul B, Amalraj A, Kuttappan S. Evaluation of the anti-hyperglycemic and antioxidant activities of a novel phytochemical formulation. *Phytomedicine Plus* [Internet]. 2021;1(3):100093. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667031321000750>

70. Gopalakrishna Pillai GK, Bharate SS, Awasthi A, Verma R, Mishra G, Singh AT, et al. Antidiabetic potential of polyherbal formulation DB14201: Preclinical development, safety and efficacy studies. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2017;197:218–30. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874116304846>

71. Kammalla AK, Ramasamy MK, Inampudi J, Dubey GP, Agrawal A, Kaliappan I. Comparative Pharmacokinetic Study of Mangiferin After Oral Administration of Pure Mangiferin and US Patented Polyherbal Formulation to Rats. *AAPS PHARMSCITECH*. 2015;16(2):250–8.

72. Shandadi H, Randar Z, Mansouri A. THE EFFECT OF MANGO LEAF ON GLYCATED HEMOGLOBIN IN TYPE II DIABETIC PATIENTS. *INDO Am J Pharm Sci*. 2017;4(12):4595–9.

73. Jangra A, Arora MK, Kisku A, Sharma S. The multifaceted role of mangiferin in health and diseases: a review. *Adv Tradit Med* [Internet]. 2021;21(4):619–43. Available from:

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85088814858&doi=10.1007%2Fs13596-020-00471-5&partnerID=40&md5=6c651d714695975b9959668b3eb22d6f>

74. Rodríguez-Gonzalez S, Mireya Gutierrez-Ruiz I, Perez-Ramirez IF, Mora O, Ramos-Gomez M, Reynoso-Camacho R. Mechanisms related to the anti-diabetic properties of mango (*Mangifera indica* L.) juice by-product. *J Funct Foods*. 2017 Oct;37:190–9.
75. Cázares-Camacho R, Domínguez-Avila JA, Astiazarán-García H, Montiel-Herrera M, González-Aguilar GA. Neuroprotective effects of mango cv. ‘Ataulfo’ peel and pulp against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric* [Internet]. 2021;101(2):497–504. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85089008736&doi=10.1002%2Fjsfa.10658&partnerID=40&md5=b31f1605224fa7f61ba9484fabcfcdc5>
76. Lwin OM, Giribabu N, Kilari EK, Salleh N. Topical administration of mangiferin promotes healing of the wound of streptozotocin-nicotinamide-induced type-2 diabetic male rats. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(8):1039–48.
77. Feng XS, Farej R, Dean BB, Xia F, Gaiser A, Kong SX, et al. CKD Prevalence Among Patients With and Without Type 2 Diabetes: Regional Differences in the United States. *Kidney Med* [Internet]. 2022;4(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85122762011&doi=10.1016%2Fj.xkme.2021.09.003&partnerID=40&md5=876b79cf99cc7f9d32c234ca6996c28d>
78. Rauf A, Imranb M, Patel S. Mangiferin: A phytochemical with panacea potential. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;96:1562–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217329293>
79. Bhargava S, Shah MB. Evaluation of efficacy of *Bombax ceiba* extract

and its major constituent, mangiferin in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *J Complement Integr Med* [Internet]. 2021;18(2):311–8. Available from:

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85092787997&doi=10.1515%2Fj cim-2020-0027&partnerID=40&md5=11608539e882a425159c81f66fad3eda>

80. RamPravinKumar M, Dhananjayan K. Peripheral arterial disease: Effects of ethanolic extracts of seed kernels of mango (*Mangifera indica* .L) on acute hind limb ischemia-reperfusion injury in diabetic rats. *J Tradit Complement Med* [Internet]. 2021;11(6):520–31. Available from:

<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85107438364&doi=10.1016%2Fj.jtcme.2021.05.004&partnerID=40&md5=f139911ac9c12f117a1add88f35b018f>

81. Suchal K, Malik S, Khan SI, Malhotra RK, Goyal SN, Bhatia J, et al. Protective effect of mangiferin on myocardial ischemia-reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats: role of AGE-RAGE/MAPK pathways. *Sci Rep*. 2017 Feb;7.

82. Taing M-W, Pierson J-T, Hoang VLT, Shaw PN, Dietzgen RG, Gidley MJ, et al. Mango fruit peel and flesh extracts affect adipogenesis in 3T3-L1 cells. *FOOD Funct*. 2012;3(8):828–36.

83. Acevedo LM, Raya AI, Martinez-Moreno JM, Aguilera-Tejero E, Rivero JLL. Mangiferin protects against adverse skeletal muscle changes and enhances muscle oxidative capacity in obese rats. *PLoS One*. 2017;12(3).

84. Liu YW, Cheng YQ, Liu XL, Hao YC, Li Y, Zhu X, et al. Mangiferin Upregulates Glyoxalase 1 Through Activation of Nrf2/ARE Signaling in Central Neurons Cultured with High Glucose. *Mol Neurobiol*. 2017;54(6):4060–70.

85. Pokorski M, Poździk M, Mazzatenta A. Antioxidant treatment for impaired hypoxic ventilatory responses in experimental diabetes in the rat. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2018;255:30–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904818300880>
86. Farooq MU, Mushtaq F, Naeem Z, Iqbal S, Naseem S, Ishtiaq O. Dietary habits and practices of type-2 diabetic patients in a tertiary care centre of Islamabad, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2018 May;68(5):825–30.
87. de Almeida FC, Tavares Landim MA, Borges KM, Torres R de A, Nunes Ferreira Silva JB. Dietary habits of type 2 diabetic patients covered by the Family Health Strategy Program at Cajazeiras, Paraíba, Brazil. *RBONE-REVISTA Bras OBESIDADE Nutr E EMAGRECIMENTO*. 2018;12(71):301–9.
88. Septiana I, Nguyen TTH, Lim S, Lee S, Park B, Kwak S, et al. Enzymatic synthesis and biological characterization of a novel mangiferin glucoside. *Enzyme Microb Technol* [Internet]. 2020;134:109479. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141022919302170>
89. Wang Y, Karmakar T, Ghosh N, Basak S, Gopal Sahoo N. Targeting mangiferin loaded N-succinyl chitosan-alginate grafted nanoparticles against atherosclerosis – A case study against diabetes mediated hyperlipidemia in rat. *Food Chem* [Internet]. 2022;370:131376. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814621023827>

