

Efecto hipoglucemiante e hipolipemiante del extracto de *Mangifera indica* L. (mango) en rata ovariectomizada

MALDONADO-SAAVEDRA, Octavio*†, DOMINGUEZ-HERRERA, Jose Ernesto, PADILLA-FLORES, Juan Manuel y MENDEZ-BOLAINA, Enrique

Universidad Tecnológica del Centro de Veracruz. Av.Universidad 350, Dos caminos, 94910 Cuitláhuac, Veracruz

Recibido 09 Julio 2017; Aceptado 20 Septiembre, 2017

Resumen

Diversos estudios han demostrado que *Mangifera indica* L. presentan diversas propiedades farmacológicas. El empleo de extractos de hojas y tallo se ha reportado por poseer efectos antioxidantes, anti-inflamatorios, analgésicos, inmunomoduladores, anti-mutagénicos, hipolipemiante y efectos hipoglucemiantes. En este trabajo se evaluó la actividad hipolipemiante e hipocolesterolémica del extracto etanólico de hoja de *Mangifera indica* L. en un modelo de rata ovariectomizada. Para determinar el parámetro de colesterol total, se utilizó el Kit-SPINREACT (Colesterol-LQ). Para determinar los niveles de glucosa se utilizó el método de la glucosa oxidasa empleando un equipo Accutrend® de Roche. Además, se determinó su actividad antioxidante mediante método DPPH. Nuestros resultados mostraron que la depleción estrogénica mediante ovariectomía, incrementa los niveles de glucosa y colesterol total en ratas adultas jóvenes. Por otro lado, se demostró que la administración crónica del extracto de *Mangifera indica* L. a una concentración de 15 mg/mL vía oral, disminuye significativamente los niveles alterados de glucosa y colesterol en este modelo animal de menopausia inducida.

Antioxidante, *Mangifera indica* L, Diabetes, Dislipidemia, Menopausia.

Abstract

Several studies have shown that *Mangifera indica* L. have several pharmacological properties. The use of extracts of leaves and stem has been reported to possess antioxidant, anti-inflammatory, analgesic, immunomodulatory, anti-mutagenic, lipid-lowering and hypoglycemic effects. This study evaluated the hypolipidemic and hypocholesterolemic activity of leaf extract of *Mangifera indica* L. in an ovariectomized rat model. To determine the total cholesterol parameter, Kit-SPINREACT (Cholesterol-LQ) was used. To determine glucose levels, the glucose oxidase method was used using an Accutrend® equipment from Roche. In addition, its antioxidant activity was determined by DPPH method. Our results showed that estrogenic depletion by ovariectomy increases glucose and total cholesterol levels in young adult rats. On the other hand, it was shown that the chronic administration of *Mangifera indica* L. extract at a concentration of 15 mg/mL orally significantly decreases the altered levels of glucose and cholesterol in this animal model of induced menopause.

Antioxidant, *Mangifera indica* L, Diabetes, Dyslipidemia, Menopause

Citación: MALDONADO-SAAVEDRA, Octavio, DOMINGUEZ-HERRERA, Jose Ernesto, PADILLA-FLORES, Juan Manuel y MENDEZ-BOLAINA, Enrique. Efecto hipoglucemiante e hipolipemiante del extracto de *Mangifera indica* L. (mango) en rata ovariectomizada. *Revista de Simulación y Laboratorio*. 2017, 4-12: 25-36.

*Correspondencia al Autor (Correo Electrónico: octavio.maldonado@utcv.edu.mx)

†Investigador contribuyendo como primer autor

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por defectos en la secreción y la acción de la insulina, lo cual induce a hiperglucemia (Sacks et al., 2011). Afecta actualmente a más de 387 millones de personas en todo el mundo. En el año 2035 potencialmente afectará a más de 592 millones de personas (Shaw et al., 2010). De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016, existían 6.4 millones de mexicanos con DM, siendo las mujeres las más afectadas (2.84 millones de hombres vs 3.56 millones de mujeres) (ENSANUT 2016).

La hiperlipidemia se define como los niveles de lípidos elevados en la sangre, incluyendo el colesterol, ésteres de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos. El colesterol es una sustancia cerosa suave que se produce en el cuerpo o se obtiene de la dieta y es esencial para la producción de vitamina D, sales biliares y hormonas. Sin embargo, el incremento de los niveles de colesterol por encima de lo normal 200 mg/dL (NOM-037-SSA2-2002), conduce a un aumento para desarrollar enfermedades cardiovasculares, incluyendo aterosclerosis, enfermedad cardíaca, trombosis, hipertensión, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (Erling et al., 1995).

Las mujeres posmenopáusicas tienen un riesgo mayor que las mujeres premenopáusicas de la misma edad, esto para una serie de condiciones de salud tales como: la hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, la arteriosclerosis y la diabetes, lo que sugiere que la menopausia en sí, es un factor de riesgo. (Jarvis et al., 2013; Stubbins et al., 2012; Sites et al., 2002; Kamada et al., 2013). Estas condiciones se regulan positivamente mediante la terapia hormonal (Amina et al., 2013; Masahiro 2004).

El uso de hipoglucemiantes orales para tratar la DM (acarbose, metformina, sulfonilurea y meglitinidas) es considerado la primera línea de tratamiento antidiabético; sin embargo, periódicamente se discute su inocuidad y eficacia para evitar el principal problema adverso que consiste en el daño cardiovascular que se presenta a largo plazo y que constituye, en general, la causa de muerte del diabético (Sheehan 2003 ; Bastaki 2005 ; Bolen et al., 2007). Los agentes reductores de lípidos, que incluyen estatinas y fibratos, reducen los niveles sanguíneos de grasas como el colesterol y los triglicéridos, se han convertido en los fármacos prescritos más comunes y eficaces para el tratamiento de la aterosclerosis. Sin embargo, El efecto secundario clínicamente adverso de miotoxicidad se ha asociado con el uso de fármacos hipolipemiantes, y esta condición puede conducir eventualmente a insuficiencia renal y la muerte en los peores casos (Baer y Wortmann 2007).

Por lo tanto, existe una creciente demanda por parte de pacientes: diabéticos, con altos niveles de colesterol o pacientes que presentan simultáneamente estas condiciones, por el uso de productos naturales para el manejo de estas complicaciones (Visnagri et al., 2014). Generalmente, los productos vegetales se consideran menos tóxicos con menos efectos secundarios que los compuestos sintéticos (WHO 2002).

Se ha reportado que en México existen más de cien especies de plantas medicinales cuyos efectos hipoglucemiantes e hipolipemiantes han sido probados científicamente (Masahiro 2004). El árbol de mango (*Mangifera indica* L.) perteneciente a la familia Anacardiaceae es una fuente rica de diversos compuestos polifenólicos, especialmente manguiferina, que es el principal componente que se puede detectar en todas las partes del mango: raíces, tallos, corteza, flores y frutos (Prakash et al., 2005).

Este compuesto es un derivado de xantonas considerado un súper antioxidante. El empleo de extractos de hojas y tallo se ha reportado por poseer efectos antioxidantes, anti-inflamatorios, analgésicos, Inmunomoduladores, anti-mutagénicos, hipolipemiantes y efectos hipoglucemiantes (Telang et al., 2013; Sekar 2015). De acuerdo a la información expuesta, es evidente la necesidad de desarrollar un método seguro y eficaz para tratar o prevenir la DM y la disrupción de los niveles de colesterol asociados a la menopausia.

El propósito de este estudio fue determinar los efectos fitoterapéutico del extracto etanólico de hojas de mango, sobre los niveles de glucosa y colesterol total en un modelo de rata ovariectomizada, el cual nos permitirá, imitar los cambios asociados a estos parámetros fisiológicos que habitualmente se encuentran desregulados en las mujeres menopáusicas.

Materiales y métodos

Preparación del extracto etanólico de *Mangifera indica* L

Se recolecto la hoja de mango en abril de 2017, en los campos de la Universidad Tecnológica del Centro de Veracruz ubicada en Cuitláhuac Veracruz México. Se seleccionaron hojas completas y libres de plaga, se lavaron con abundante agua de grifo y se enjuagaron con agua destilada. Las hojas fueron secadas bajo sombra y posteriormente se metieron a deshidratación durante 24 hrs. a 40 °C en un horno ahumador (Weston 41-0701-W). Una vez totalmente seca las hojas, se trituraron en una licuadora doméstica (Delighther Oster BLSTDG-R00). Posteriormente, 200 g del material triturado y fue sometido a extracción continua con etanol al 95 % mediante el método Soxhlet. Los extractos líquidos se concentran a sequedad, a presión y temperatura reducida mediante un rotovapor (Buchi R-220 SE).

A partir de los extractos secos, se prepararon las dosis necesarias a una concentración de 15 mg/mL, la dosis media más efectiva según la literatura (Guo et al., 2011; Niu et al., 2012; Hou et al., 2012).

Animales de experimentación

Se utilizaron 30 ratas Wistar hembras, de 200 a 250 gramos de peso, las que fueron separadas en 3 grupos n= 10. Fueron alimentados con nutricubo (Purina) y agua a libre demanda, permanecieron a una temperatura de 20 ° C aprox. y fueron mantenidas en un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad.

Los grupos de animales distribuyeron de la siguiente manera:

1. Grupo 1. Animales control con ovariectomía simulada.
2. Grupo 2. Animales ovariectomizados.
3. Grupo 3. Animales ovariectomizados con 15 mg/dL de extracto etanólico de *Mangifera indica* L.

Se realizaron subgrupos de 15 ratas para los ensayos de glucosa y 15 ratas para los ensayos de colesterol. Los parámetros bioquímicos fueron analizados una hora después de la última administración en los tiempos: 0, 15, 30, 45 y 60 días.

Todos los procedimientos se realizaron de conformidad con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio aprobado por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y por la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999). A menos que se indique lo contrario, los reactivos fueron proporcionados por Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Ovariectomía

Se practicó diez días antes de empezar con los tratamientos. Se realizó bajo anestesia general con pentobarbital (0.1mL/100 g de peso corporal, vía ip) y a través de una incisión ventral izquierda a lo largo de la línea alba, se retirarán los ovarios y se realizó una sutura en los cuernos uterinos a fin de evitar el sangrado excesivo, utilizando una solución yodada para la desinfección. Posteriormente se saturó el musculo y la piel independientemente (Fang et al., 2015)

Determinación de los niveles de glucosa

Se utilizó el método glucosa oxidasa para la medición de los niveles de glucosa previo ayuno de 8 hrs. Las muestras sanguíneas fueron colectadas del ápice de la cola del animal, desechando la primera gota y recibiendo la siguiente sobre la tira reactiva insertada en un glucómetro digital Accutrend® de Roche siguiendo las instrucciones respectivas.

Determinación de los niveles de colesterol total

Al finalizar el último día de exposición del extracto a *Mangifera indica* L., las ratas fueron inducidas a un ayuno de 8 hrs. Se procedió a anestesiarlas con pentobarbital sódico (0.1mL/100 g de peso corporal, vía ip). Ya teniendo el campo operatorio listo y la rata bajo anestesia, se localizó la parte inferior de la vena cava, de la cual se extrajo la sangre, mediante una jeringa de 5mL. Se centrifugó la muestra a 2500 rpm durante 15 minutos y se separó el suero. Al concluir el procedimiento antes descrito, se realizó el análisis colorimétrico de las muestras para así obtener, las lecturas de los parámetros de colesterol total utilizando el Kit-SPINREACT (Colesterol-LQ).

Análisis estadístico

Los datos se presentan como la media \pm error estándar de la media (eem). La muestra consta de cinco ratas para cada grupo (n=5). La significancia estadística entre los grupos experimentales se determinó por la prueba paramétrica de Análisis de Varianza (ANOVA) unifactorial. La post-test Tuckey fue utilizada para realizar las comparaciones múltiples. El valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados

En el grafico 1, se puede comparar los niveles de glucosa tomadas a los 0, 15, 30, 45 y 60 días, correspondientes a grupos de animales con operación simulada (barras negras) vs animales ovariectomizados (barras grises) en la cual se puede observar, que los animales ovariectomizados incrementaron paulatinamente los niveles de glucosa cuando se comparan contra su control: 30 días (80.23 vs 93.25 mg/dL), 45 días (80.23 vs 102.75 mg/dL) y 60 días (80.23 vs 108 mg/dL) donde se aprecia una diferencia significativa.

Sin embargo, los niveles de glucosa están dentro del rango normal (80-100mg/dL), de acuerdo a lo establecidos por la NOM- 015-SSA2-2010. Cuando se comparan los grupos entre sus respectivos controles de tiempo a: 30 días (80.5 vs 93.25 mg/dL), 45 días (83.75 vs 102.75 mg/dL) y 60 días (87.25 vs 108 mg/dL) también existen diferencias estadísticamente significativas.

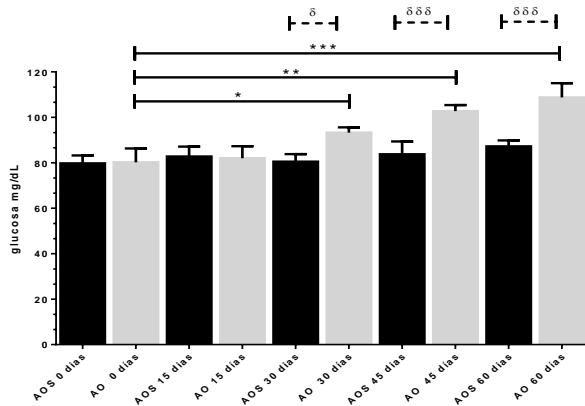


Grafico 1 Comparación de los niveles de glucosa de los grupos de Animales con Operación Simulada (AOS) vs el grupo de Animales Ovariectomizados (AO). Las barras representan la media +/- eem. n=5., * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$

En el grafico 2, se puede comparar los niveles de glucosa tomadas a los 0, 15, 30, 45 y 60 días, correspondientes a grupos de animales ovariectomizados (AO, barras negras) vs animales ovariectomizados y tratados con 15 mg/mL de extracto de Mangifera indica L (MFA, barras grises) se puede observar que disminuyen los niveles de glucosa cuando se comparan los grupos entre sus respectivos controles de tiempo a: 30 días (93.25 vs 82 mg/dL), 45 días (102.75 vs 78.5 mg/dL) y 60 días (108.75 vs 77.5 mg/dL).

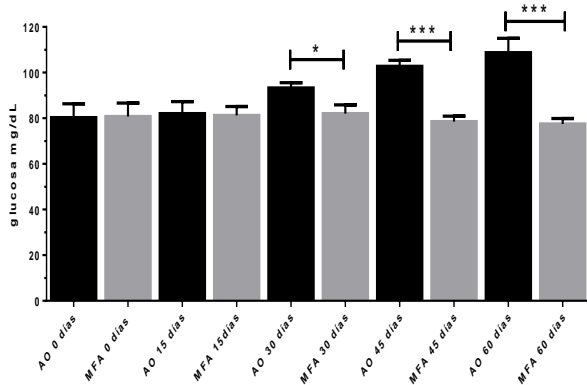


Grafico 2 Comparación de los niveles de glucosa de los grupos de Animales ovariectomizados (AO) vs Animales ovariectomizados y tratados con 15 mg/mL de extracto de Mangifera indica L (MFA). Las barras representan la media +/- eem. n=5., * $p \leq 0.05$, *** $p \leq 0.001$

En el grafico 3, se puede comparar los niveles de colesterol total medidos a los 0, 15, 30, 45 y 60 días, correspondientes a grupos de animales con operación simulada (aos, barras negras) vs animales ovariectomizados (ao, barras grises) en la cual se puede observar que el grupo de animales ovariectomizados después de 60 días, fue el único que incremento significativamente sus niveles de colesterol (62.66 vs 83.33 mg/dL), esto cuando se compara contra su control en cero días. Cuando se comparan los grupos entre sus respectivos controles de tiempo a 45 días (59.6 vs 78 mg/dL) y 60 días (60 vs 83.33 mg/dL) también existen diferencias estadísticamente significativas.

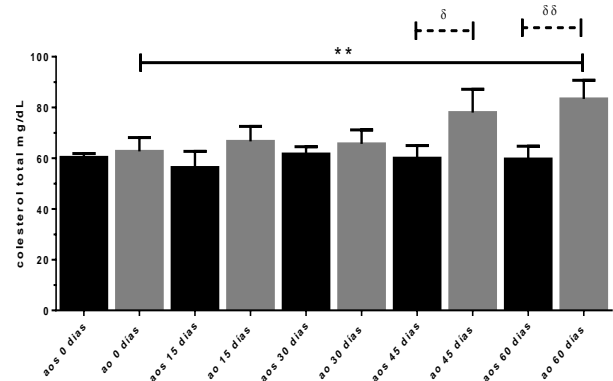


Grafico 3 Comparación de los niveles de colesterol total de los grupos de Animales con operación simulada (aos) vs el grupo de animales ovariectomizados (ao). Las barras representan la media +/- eem. n=5., $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$

En el grafico 4, se puede comparar los niveles de glucosa tomadas a los 0, 15, 30, 45 y 60 días, correspondientes a grupos de animales ovariectomizados (ao, barras negras) vs animales ovariectomizados y tratados con 15 mg/mL de extracto de Mangifera indica L (MFA, barras grises) se puede observar que únicamente existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ao 60 días vs MFA 60 días (83.33 vs 62.66 mg/dL, respectivamente).

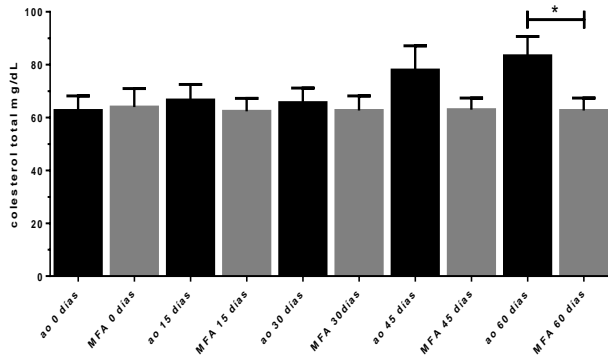


Grafico 4 Comparación de los niveles de colesterol de los grupos de animales ovariectomizados (ao) vs Animales ovariectomizados y tratados con 15 mg/mL de extracto de *Mangifera indica* L. (MFA). Las barras representan la media \pm eem. $n=5$, * $p \leq 0.05$

Determinación de la captación de radicales libres

El ensayo se basa en la reducción del radical libre estable 1,1-difenil-2-picril-hidracilo (DPPH) por los antioxidantes que se encuentren en la solución a evaluar. Se utilizaron extractos acuosos y etanólicos de *Mangifera indica* L, los cuales fueron concentrados a sequedad por liofilización (TELSTAR, LIOALFA-6) y reconstituidos en etanol absoluto, manteniendo la proporción de 1 mL por cada gramo de muestra seca. Se realizó una disolución a 0.5 g/mL tanto para el extracto acuoso como para el extracto etanólico de *Mangifera indica* L.

La actividad captadora del radical libre DPPH• fue evaluada de acuerdo al método de Molyneux., (1995), con las modificaciones propuestas por Reyes et al., (2009), en términos generales, a 500 μ l de una solución etanólica de DPPH° 0.2 mM (Sigma, ref. D9132), se le agregó un mililitro de la solución diluida de los extractos acuosos y etanólicos de *Mangifera indica* L y se agitó vigorosamente. La mezcla fue incubada en la oscuridad a temperatura ambiente durante 40 minutos. Finalmente se midió la absorbancia a 517 nm usando el blanco apropiado para cada muestra.

Como compuesto de referencia se utilizó el antioxidante sintético Trolox (Aldrich U.S. 0,1 g disuelto en 10 mL de etanol), un análogo de la vitamina E, utilizado como herramienta desde hace décadas para investigar la capacidad antioxidante y el flujo de radicales libres en infinidad de compuestos (Re et al., 1974).

La capacidad atrapadora de radicales libre se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ CRL} = [1 - (\text{Abs M} / \text{Abs B})] \times 100. \quad (1)$$

Donde:

% CRL = % Captación de Radical Libre
Abs Muestra = Absorbancia de la Muestra
Abs Blanco = Absorbancia del Blanco

En el grafico 5 se puede observar las comparaciones del porcentaje de captura de radicales libres del extracto acuoso y etanólico de *Mangifera indica* L. comparado contra Trolox, obsérvese que la barra perteneciente a el extracto etanólico no es diferente estadísticamente hablando, cuando se compara contra Trolox (87.1 vs 94.33 % CRL respectivamente).

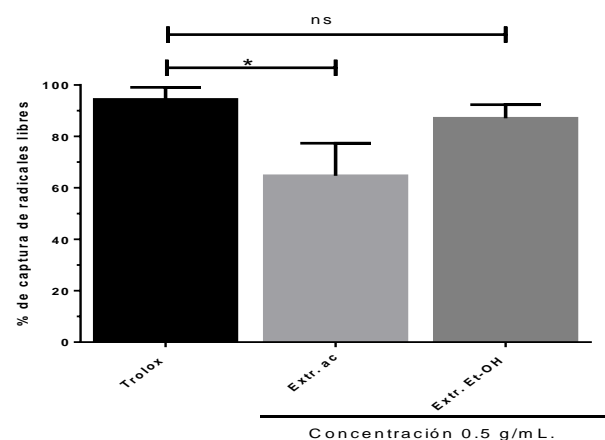


Grafico 5 Porcentaje de captura de radicales libres del extracto acuoso y etanólico de *Mangifera indica* L. con respecto a Trolox. Las barras representan la media \pm eem. $n=5$, * $p \leq 0.05$, ns= no significativo

Discusión

Diversos estudios han reportado que las mujeres después de la menopausia tienen un mayor riesgo de diabetes en comparación con los hombres en el mismo grupo de edad (Yang et al., 2010), lo que sugiere que los cambios hormonales que caracterizan la menopausia podría estar asociado con el riesgo de padecer diabetes en las mujeres después de la menopausia (Szmuiłowicz et al., 2009).

Un estudio transversal de mujeres italianas mostró una asociación positiva entre la menopausia espontánea (ovariectomía) y la diabetes independientemente de la edad y los factores demográficos (Di et al., 2005). Se sabe que los lípidos cambian en asociación con la edad y la transición menopáusica (Bakx et al., 2000; de Aloysio et al., 1999; Matthews et al., 2009). Durante la transición, aumenta los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), mientras que los niveles de colesterol de alta densidad (HDL-C) tienden a permanecer estables o aumentar ligeramente (Do et al., 2000; Berg et al., 2004; Kim et al., 2000; Derby et al., 2009). Estudios observacionales indican que los aumentos en LDL con la menopausia fueron invertidos por la terapia hormonal (Matthews et al., 1989)

El aumento en los niveles de colesterol total es una característica bioquímica común de la DM2 debido principalmente a la resistencia a la insulina ya la deficiencia de insulina (Chahil y Ginsberg 2006), y es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en el DM (Chehade et al., 2013). Las anomalías en el metabolismo de los lípidos resultantes del aumento de la liberación de ácidos grasos libres de las células grasas resistentes a la insulina, conducen a alteraciones en el perfil lipídico plasmático en la diabetes (Chehade et al., 2013).

Nuestros resultados concuerdan con las observaciones antes expuestas, se presentaron alteraciones en los niveles de glucosa y colesterol total en nuestro modelo animal inducido a la menopausia, tras ovariectomía bilateral.

La Mangiferina, 1,3,6,7-tetrahidroxixantona-C2-β-D-glucósido, es un polifenol natural presente en hojas, tallos, corteza hueso y fruto de *Mangifera indica* L. (árbol de mango) (Matkowski et al., 2013). Se ha demostrado que la mangiferina tiene muchas actividades biológicas beneficiosas, incluyendo efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antidiabéticos (Gong X et al., 2013; Prabhu et al., 2013; Sellamuthu et al 2014). Además, recientes estudios en animales han demostrado que la mangiferina puede disminuir los niveles de TG y colesterol total (TC) en ratas diabéticas (Rodríguez et al., 2006; Miura et al; 2001). Otro estudio, demostró que un extracto de metanol de hoja de *Mangifera indica* L. reduce significativamente los niveles de colesterol (Bailey et al., 1995).

Nuestros resultados van de la mano ante lo ya expuesto, la administración crónica del extracto de *Mangifera indica* L. 15 mg/ dL, redujo significativamente los niveles de glucosa y de colesterol total en animales ovariectomizados. La búsqueda de la literatura científica ha indicado que los componentes naturales que bajan los niveles de colesterol no se han identificado concretamente. Sin embargo, se sabe que los polifenoles como el ácido gálico, la catequina y la epicatequina de la semilla de uva, exhiben actividades hipoglucémicas e hipolipemiantes (Shah et al., 2010; Muruganandan et al., 2005; Miura et al., 2001; Muruganandan et al., 2002).

Los polifenoles presentan efectos antidiabético a través de mecanismos tales como la reducción en la absorción intestinal de carbohidratos dietéticos, mejora de la función de la célula β y de la acción de la insulina, estimula la secreción de insulina y poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Cabrera et al., 2006 ; Iwai et al., 2006).

Varios informes experimentales y clínicos sugieren que el estrés oxidativo juega un papel importante tanto en la diabetes como en la hipercolesterolemia (Baynes et al., 1999; Chen et al., 2005; Csonka et al., 2016). La alteración de estos dos parámetros bioquímicos, no solo generan radicales libres excesivos (ROS), sino que también atenúan las máquinas antioxidantes a través de la glicación de las enzimas antioxidantes (Bonfont et al., 2004)

Un número de estudios recientes demostraron que la suplementación de antioxidantes puede atenuar las principales complicaciones producidas por la diabetes: enfermedades cardíacas, nefropatías, neuropatía, enfermedades de la piel entre otras (Kim et al., 2016; Munir et al., 2013; Hanhineva et al., 2010) y por la hipercolesterolemia: infarto de miocardio, enfermedad arterial y accidentes cerebrovasculares principalmente (Brader et al., 2013; An et al., 2014; Khurana et al., 2013).

La acción anti-radical de manguiferina se basa en su capacidad para neutralizar directamente ROS, tales como radicales hidroxilo (Lei et al., 2012), los aniones superóxido, peróxido de hidrógeno (Kawpoomhae et al., 2010; Gold et al., 2016; Matkowski et al., 2013). Nuestros experimentos demostraron que el extracto etanólico de *Mangifera indica* L. posee un efecto anti-radicalario análogo a un antioxidante sintético. Por lo tanto, *Mangifera indica* L. es una alternativa natural y que posee potenciales aplicaciones clínicas.

Conclusión

En el presente estudio, hemos demostrado que el extracto etanólico de *Mangifera indica* L. fue más eficiente en la captura de radicales libres cuando se compara con el extracto acuoso a la misma concentración. También que posee un efecto antioxidante similar al compuesto “Trolox” un antioxidante sintético. Por otro lado, la administración crónica del extracto etanólico de *Mangifera indica* L. disminuye positivamente los niveles de glucosa y colesterol total en el modelo animal aquí empleado. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para dilucidar el mecanismo exacto y las dosis adecuadas para extrapolar clínicamente, los efectos moduladores que posee *Mangifera indica* L. sobre los niveles de glucosa y colesterol total.

Referencias

- Amina A, Alban F and Gabriela TM. (2013). Hormonal therapy and risk of breast cancer in Mexican women. PLoS One; 8: e79695.
- An-Na Li, Sha Li, Yu-Jie Zhang, Xiang-Rong Xu, Yu-Ming Chen, Hua-Bin Li. (2014). Resources and Biological Activities of Natural Polyphenols. Nutrients.; 6(12): 6020–6047.
- Baer AN, Wortmann RL. (2007). Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. Current Opinion in Rheumatology. 19 (1):67–73.
- Bailey JM, Gallo LL, Gillespie J. (1995). Inhibition of dietary cholesterol ester absorption by 3-BCP, a suicide inhibitor of cholesterol-esterase. Biochem Soc Trans. 23:408S.
- Bakx JC, van den Hoogen HJ, Deurenberg P, van Doremalen J, van den Bosch WJ. (2000). Changes in serum total cholesterol levels over 18 years in a cohort of men and women: The Nijmegen Cohort Study. Prev Med. 30(2):138–145.

- Bastaki S. (2005). Diabetes mellitus and its treatment. *Int J Diabetes Metab.* 13:111–134.
- Baynes JW, Thorpe SR (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48: 1–9.
- Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M, Muzzio ML, Schreier L, Siseles N, Benencia H. (2004). Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. *Horm Metab Res.* 36(4):215–220.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. (2007). Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 147:386–399.
- Bonnefont-Rousselot D, Beaudoux JL, Therond P, Peynet J, Legrand A, et al. (2004). Diabetes mellitus, oxidative stress and advanced glycation endproducts. *Ann Pharm Fr* 62: 147–157.
- Brader L, Overgaard A, Christensen L, Jeppesen P, Hermansen K. (2013). Polyphenol-Rich Bilberry Ameliorates Total Cholesterol and LDL-Cholesterol when Implemented in the Diet of Zucker Diabetic Fatty Rats. *Rev Diabet Stud.* 10(4): 270–282.
- Cabrera C., Artacho R., and Giménez R. (2006). Beneficial effects of green tea - a review. *J. Am. Coll. Nutr.* 25:79–99.
- Cavin A, Hostettmann K, Dyatmyko W, Potterat O. (1998). Antioxidant and lipophilic constituents of *Tinospora crispa*. *Planta Med.* 64:393-6.
- Chahil T. J., and Ginsberg H. N. (2006). Diabetic dyslipidaemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 35:491–510.
- Cehade J. M., Gladysz M., and Mooradian A. D. (2013). Dyslipidaemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs* 73:327–339.
- Chen HC, Guh JY, Chang JM, Hsieh MC, Shin SJ, et al. (2005). Role of lipid control in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 94: S60–2.
- Csonka C, Sárközy M, Pipicz M, Dux L, Csont T. (2016). Oxid Med Cell Longev Modulation of Hypercholesterolemia-Induced Oxidative/Nitrative Stress in the Heart 2016: 3863726.
- De Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, Pansini F, Bacchi Modena A, Bolis PF, Massobrio M, Maiocchi G, Peruzzi E, (1999). The Icarus Study Group The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. *Atherosclerosis.* 147(1):147–153.
- Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. (2009). Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 169(11):1352–1361.
- Di Donato P, Giulini NA, Bacchi Modena A, et al. (2005). Gruppo di Studio Progetto Menopausa Italia Risk factors for type 2 diabetes in women attending menopause clinics in Italy: a cross-sectional study. *Climacteric.* 8:287–293.
- Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. (2000). Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol.* 151(6):584–593.

- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016. Epidemiología de la diabetes en México. Fecha de consulta: 10/05/2017, recuperado de: <http://fmdiabetes.org/wpcontent/uploads/2017/04/ENSANUT2016-mc.pdf>
- Erling F, Prediman KS, Valentin F. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
- Fang J., Yang L., Zhang R., Zhu X., Wang P. (2015). ¿Are there differences between Sprague-Dawley and Wistar rats in long-term effects of ovariectomy as a model for postmenopausal osteoporosis? *Int J Clin Exp Pathol.* 8(2): 1491–1502
- Gold-Smith F., Fernandez A., Bishop K. (2016). Mangiferin and Cancer: Mechanisms of Action. *Nutrients.* 28:396
- Gong X., *et al.* (2013). Anti-inflammatory effects of mangiferin on sepsis-induced lung injury in mice via up-regulation of heme oxygenase-1. *J. Nutr. Biochem.* 24, 1173–81.
- Guo F., *et al.* (2011). Beneficial effects of mangiferin on hyperlipidemia in high-fat-fed hamsters. *Mol. Nutr. Food Res.* 55, 1809–18
- Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, Poutanen K. (2010). Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism. *Int J Mol Sci.* 11(4): 1365–1402
- Hou S., *et al.* (2012). Pharmacokinetic study of mangiferin in human plasma after oral administration. *Food Chem.* 132, 289–94
- Iwai K., Kim M. Y., Onodera A., and Matsue H. (2006). Alpha-glucosidase inhibitory and antihyperglycemic effects of polyphenols in the fruit of *Viburnum dilatatum* Thunb. *J. Agric. Food Chem.* 54:4588–4592.
- Kamada Y, Kiso S and Yoshida Y. (2013). Pitavastatin ameliorated the progression of steatohepatitis in ovariectomized mice fed a high fat and high cholesterol diet. *Hepato Res.* 43: 401- 412.
- Kawpoomhae K., Sukma M., Ngawhirunpat T., Opanasopit P., Sripattanaporn A. (2010). Antioxidant and neuroprotective effects of standardized extracts of *Mangifera indica* leaf. *Thai J. Pharm. Sci.* 34:32–43.
- Khurana S, Venkataraman K, Hollingsworth A, Piche M, Tai T. (2013). Polyphenols: Benefits to the Cardiovascular System in Health and in Aging. *Nutrients.* 5(10): 3779–3827.
- Kim CJ, Kim TH, Ryu WS, Ryoo UH. (2000). Influence of menopause on high density lipoprotein-cholesterol and lipids. *J Korean Med Sci.* 15(4):380–386.
- Kim Y, Keogh J, Clifton P. (2016). Polyphenols and Glycemic Control *Nutrients.* 8(1): 17.
- Lei J., Zhou C., Hu H., Hu L., Zhao M., Yang Y., Chuai Y., Ni J., Cai J. (2012). Mangiferin aglycone attenuates radiation-induced damage on human intestinal epithelial cells. *J. Cell. Biochem.* 113:2633–2642.
- Masahiro A. (2004). Atherosclerosis and hyperlipidemia. *JMAJ.* 47: 175- 178.
- Matkowski A., Kus P., Goralska E. & Wozniak D. (2013). Mangiferin - a bioactive xanthonoid, not only from mango and not just antioxidant. *Mini Rev. Med. Chem.* 13, 439–55.
- Matthews K, Meilahn E, Kuller L, Kelsey S, Caggiula A, Wing R. (1989). Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med.* ;321(10):641–646.

- Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, Sutton-Tyrrell K. (2009). Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol.* 54(25):2366–2373
- Miura T, Iwamoto N, Kato M, Ichiki H, Kubo M, Komatsu Y, et al. (2001). The suppressive effect of mangiferin with exercise on blood lipids in type 2 diabetes. *Biol Pharm Bull.* 24:1091–2.
- Molyneux P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakar J. Sci. Technol.* 26(2):211-219.
- Munir K, Chandrasekaran S, Gao F, Quon M. (2013). Mechanisms for food polyphenols to ameliorate insulin resistance and endothelial dysfunction: therapeutic implications for diabetes and its cardiovascular complications. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 15; 305(6): E679–E686
- Muruganandan S, Gupta S, Kataria M, Lal J, Gupta PK. (2002). Mangiferin protects the streptozotocin-induced oxidative damage to cardiac and renal tissues in rats. *Toxicology.* 176:165–73.
- Muruganandan S, Srinivasan K, Gupta S, Gupta PK, Lal J. (2005). Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 97:497–501.
- Niu Y., et al. (2012). Mangiferin decreases plasma free fatty acids through promoting its catabolism in liver by activation of AMPK. *PLoS One.* 7, e30782.
- Prabhu S., Jainu M., Sabitha K.E. & Devi C.S. (2006). Role of mangiferin on biochemical alterations and antioxidant status in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J. Ethnopharmacol.* 107, 126–33.
- Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic.Biol.Med.* 26:1231–1237.
- Reyes, M. A., Azúara, N. E., Beristain, C. I., Cruz, S. F., y Vernon, C. E. (2009). Propiedades antioxidantes del maguey morado (*Rhoeo discolor*). *Ciencia y Tecnología Alimentaria,* 7(3), 209- 216
- Rodríguez J., et al. (2006). Effects of a natural extract from *Mangifera indica* L, and its active compound, mangiferin, on energy state and lipid peroxidation of red blood cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 1760, 1333–42.
- Scott JW, Cort WM, Harley H, Parrish DR, Saucy G. (1974). 6-Hydroxychroman-2-carboxylic acids: Novel antioxidants. *J.Am.Oil Chem.Soc.* 51:200–203.
- Sekar M. (2015). Molecules of Interest – Mangiferin – A review. *Annu Res Rev Biol.* 5:307–20.
- Sellamuthu P.S., Arulselvan P., Fakurazi S. & Kandasamy M. (2014). Beneficial effects of mangiferin isolated from *Salacia chinensis* on biochemical and hematological parameters in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Pak J. Pharm. Sci.* 27, 161–7
- Shah AK, Patel BM, Shah SS, Chauhan NK, Parmar KP, Patel MN. (2010). Antihyperlipidemic activity of *Mangifera indica* l. leaf extract on rats fed with high cholesterol diet. *Pharm Sin.* 1:156–61.

Sheehan MT. (2003). Current therapeutic opinion in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. *Clin Med Res.* 1:189–200.

Szmuilowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. (2009). Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol* 5:553–558

Telang M, Dhulap S, Mandhare A, Hirwani R. (2013). Therapeutic and cosmetic applications of mangiferin: A patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 23:1561–80

Visnagri A, Kandhare AD, Chakravarty S, Ghosh P, Bodhankar SL. (2014). Hesperidin, a flavanoglycone attenuates experimental diabetic neuropathy via modulation of cellular and biochemical marker to improve nerve functions. *Pharma Biol.* 52:814–828.

Wellons M, Ouyang P, Schreiner P, Herrington D, Vaidya D. (2010). Early Menopause Predicts Future Coronary Heart Disease and Stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), Menopause. 19(10): 1081–1087

WHO. Traditional medicine strategy 2002–2005. Geneva: World Health Organization; 2002
Yang W, Lu J, Weng J, et al. (2010). China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 362:1090–1101.