

Efecto de la dieta con semilla *Citrullus lanatus* (sandía) pulverizada sobre los niveles de glucosa y tejido pancreático de ratas con cuadro diabético inducido por aloxano

Effect of a diet containing powdered *Citrullus lanatus* (watermelon) seed on glucose levels and pancreatic tissue in rats with alloxan-induced diabetogenic symptoms

Luis Angelo PAUCAR DIAZ¹, Oscar Gustavo HUAMAN GUTIERREZ², Antonio HERRERA ROSALINO³

1 Escuela Profesional de Nutrición - Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

2 Instituto de Investigación de Bioquímica y Nutrición - Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

3 Facultad de Medicina Veterinaria - Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

Recibido: 1/julio/2025. Aceptado: 16/septiembre/2025.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica de elevada prevalencia, caracterizada por hiperglucemia persistente y alteraciones en la secreción o acción de la insulina. Frente a esta problemática, el estudio de plantas medicinales con potencial hipoglucemiante representa una alternativa terapéutica en evaluación. En este contexto, la semilla de *Citrullus lanatus* (sandía) se ha propuesto como coadyuvante en el control glucémico.

Objetivo: Evaluar el efecto de una dieta suplementada con semilla de sandía pulverizada sobre los niveles de glucosa y el tejido pancreático en ratas con diabetes inducida por aloxano.

Métodos: Se trabajó con 30 ratas albinas Holtzman macho, distribuidas aleatoriamente en cinco grupos: control negativo (agua), metformina (14 mg/kg), y tres grupos experimentales con dietas suplementadas con semilla de sandía al 1%, 3% y 9%. El tratamiento tuvo una duración de 9 días. Se midió la glucemia en los días 1, 5 y 9, y se evaluó histológicamente el páncreas al finalizar el estudio.

Resultados: El grupo con dieta al 3% mostró una reducción significativa de la glucemia (469 ± 107 mg/dL día 1 a 232 ± 48 mg/dL día 9; $p < 0,05$), acompañado de mejor conservación del tejido pancreático. La metformina también redujo la glucemia ($p < 0,05$). El grupo al 1% tuvo una reducción no significativa, mientras que el grupo al 9% no presentó mejoras. La histología evidenció islotes de Langerhans conservados y menor vacuolización en los grupos 3% y metformina.

Conclusión: La suplementación dietética con semilla de sandía al 3% mostró efecto hipoglucemiante y posible acción protectora pancreática en ratas diabéticas, lo que sugiere su potencial uso como complemento nutricional en el manejo de la diabetes. Se recomienda profundizar en su estudio clínico.

PALABRAS CLAVE

Citrullus lanatus, semilla de sandía, diabetes, aloxano, hipoglucemiante, páncreas.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease of high prevalence, characterized by persistent hyperglycemia and alterations in insulin secretion or action. In response to this issue, the study of medicinal plants with hypoglycemic potential represents an emerging therapeutic alternative. In this context, the seed of *Citrullus lanatus* (watermelon) has been proposed as a coadjutant in glycemic control.

Correspondencia:
Luis Angelo Paucar Diaz
instintonutri@gmail.com

Objective: To evaluate the effect of a diet supplemented with powdered watermelon seed on glucose levels and pancreatic tissue in rats with alloxan-induced diabetes.

Methods: Thirty male Holtzman albino rats were randomly distributed into five groups: negative control (water), metformin (200 mg/kg), and three experimental groups receiving diets supplemented with 1%, 3%, and 9% watermelon seed. The treatment lasted 9 days. Glycemia was measured on days 1, 5, and 9, and pancreatic histology was assessed at the end of the study.

Results: The group supplemented with 3% seed showed a significant reduction in glycemia (469 ± 107 mg/dL on day 1 to 232 ± 48 mg/dL on day 9; $p < 0.05$), along with better preservation of pancreatic tissue. The metformin group also showed significant glycemic reduction ($p < 0.05$). The 1% group had a non-significant decrease, while the 9% group showed no improvements. Histological analysis revealed well-preserved Langerhans islets and reduced vacuolization in the 3% and metformin groups.

Conclusion: Dietary supplementation with 3% *Citrullus lanatus* seed demonstrated a hypoglycemic effect and potential pancreatic protection in diabetic rats, suggesting its possible use as a nutritional adjunct in diabetes management. Further clinical studies are recommended to confirm these effects.

KEYWORDS

Citrullus lanatus, watermelon seed, diabetes, alloxan, hypoglycemic, pancreas.

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia es un cuadro muy común en la Diabetes Mellitus (DM), donde se altera la homeostasis interna y comienza a producir cuerpos cetónicos en el hígado¹. La hiperglucemia tiene diversas causas, entre las más comunes se encuentran la mala alimentación (exceso de carbohidratos), falta de actividad o entrenamiento físicos, enfermedades colaterales, incluso el uso de medicamentos no relacionados con la diabetes^{1,2}. Saltarse dosis o no administrarse la suficiente cantidad de insulina u otro hipoglicemiante también pueden provocar hiperglucemia².

La DM es una enfermedad crónica no transmisible que aparece cuando el páncreas no produce o produce insuficiente cantidad de insulina para ejercer el efecto hipoglicemiante, motivo por el que tras una comida alta en carbohidratos se puede presentar hiperglucemias post prandiales³. Cuando esta enfermedad no es controlada comienzan las complicaciones a nivel cardiovascular y renal (nefropatía diabética), neuropatía diabética, retinopatía diabética, problemas en los huesos y las articulaciones, infecciones en los dientes, las encías, entre otras más^{2,3}.

El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC Perú) del Ministerio de Salud (MINSA), informó 9 586 casos de diabetes durante los primeros seis meses del 2022 y 32 085 caso desde el inicio de la pandemia. Acotando que desde el inicio del 2022 y hasta el 30 de junio, el 63% de los 9 586 casos de diabetes registrados corresponden a mujeres^{4,5}.

El tratamiento actual de la DM se centra en la farmacología y autocuidado del paciente, basándose en el estilo de vida, buscando reducir al mínimo el uso de medicamentos porque presenta complicaciones a largo plazo como deficiencias nutricionales⁵. Por ello se buscan otras alternativas naturales para tratar la enfermedad sin generar o reducir los efectos adversos⁶. Por ejemplo, la sandía, canela, cúrcuma, jengibre, entre otras.

Las semillas de *Citrullus lanatus* (sandía) contienen una diversidad de compuestos bioactivos como flavonoides, taninos, saponinas, alcaloides, compuestos fenólicos y L-citrulina. Estos metabolitos secundarios poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y reguladoras de la glucemia^{7,8}. Actúan inhibiendo enzimas como la α -amilasa y la α -glucosidasa, lo que reduce la absorción de glucosa a nivel intestinal. Además, contribuyen a proteger las células β del páncreas frente al daño oxidativo y mejorar la sensibilidad a la insulina. La L-citrulina, presente en alta proporción, participa en la síntesis de óxido nítrico, lo cual podría favorecer la captación de glucosa en tejidos periféricos⁹⁻¹¹.

Este trabajo buscó explorar el efecto de la dieta con semillas de sandía (*Citrullus lanatus*) pulverizada sobre la hiperglucemia inducida en ratas albinas. La evidencia actual afirma que, por su contenido de flavonoides, alcaloides, saponinas, citrulina, L-arginina inhiben la actividad de la β -glucosidasa y evita hiperglicemias^{12,13}.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es de diseño experimental puro, con grupo control y post prueba¹⁴.

El fruto de sandía fue adquirido el mercado del Distrito del Rimac, Lima-Perú y clasificada e identificada como la especie de *Citrullus lanatus* en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (CONSTANCIA N° 104-USM-MHN-2024). Las semillas se extrajeron de forma manual, luego fueron lavadas con agua y colocadas en bandeja de vidrio de área amplia por 12 horas al aire libre. Posteriormente se tostaron en una sartén antiadherente marca Record® por tres minutos a movimiento constante, luego fue molido en una licuadora (Oster®) por un tiempo de dos minutos, finalmente fue cernido con un colador de acero inoxidable. El producto final se almacena en congelación dentro de un frasco hermético de color ámbar completamente sellado. Dicha muestra se combinó con el alimento estándar para esto tipos de animales, previamente molido en proporciones del 1%, 3% y 9%^{15,16}.

Adquisición y acondicionamiento de los animales de experimentación:

Las ratas fueron adquiridas en el Instituto Nacional de Salud (Bioterio certificado), luego trasladado al bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), los cuales se mantuvieron en condiciones controladas de temperatura ($22 \pm 3^\circ\text{C}$) y humedad relativa (entre 40 – 60%). Los animales fueron colocados en jaulas metálicas (dos ratas en cada jaula) y se expusieron a ciclos de luz y oscuridad, con agua *ad libitum* y alimentación balanceada por un período de cinco días. Estas condiciones están en base al cuidado y manejo del Instituto Nacional de Salud¹⁷.

El **efecto hipoglicemiante** de la semilla se evaluó mediante la inducción de la diabetes experimental con aloxano (110 mg/kg disuelto en buffer citrato 0,3 M pH 4,5), el cual fue administrado por dos dosis vía intraperitoneal, por espacio de dos días. Tras 48 horas de la segunda administración de aloxano se midió los niveles de glicemia, aquellos animales con glicemia superior a 200 mg/dL se incluyeron en el estudio¹⁸.

Los animales fueron distribuidos de forma aleatoria en cinco grupos (n=6), recibiendo el siguiente tratamiento, por un período de nueve días:

- Grupo I: dieta balanceada + agua por vía oral.
- Grupo II: dieta balanceada + metformina 14 mg/kg.
- Grupo III: semilla de sandía 1% en dieta
- Grupo IV: semilla de sandía 3% en dieta
- Grupo V: semilla de sandía 9% en dieta

La muestra de sangre fue tomada a 5 mm de la punta de la cola, previa desinfección con alcohol medicado, eliminado la primera gota. La medida de glicemia se realizó por duplicado al primer, quinto y noveno día de tratamiento, previo ayuno de 12 horas. El equipo utilizado para medir la glicemia fue el glucómetro de marca Accu chek instant®.

Terminado el tratamiento, los animales fueron sometidos a un ayuno de 12 horas y previa anestesia con pentobarbital sódico, vía intraperitoneal, para extraer el tejido pancreático, el cual fue conservado en formol 10% disuelto en buffer fosfato 0,01 M a pH 7,4. Los tejidos fueron fijados en parafina y teñidos con hematoxilina-eosina. Las láminas fueron leídas por un Médico Veterinario con experiencias en estudio histológicos. Se evaluaron la vacuolización citoplasmática, la hiperplasia de los islotes de Langerhans y la infiltración de linfocitos.

Para el **análisis estadístico** se ordenó los datos en una hoja de cálculo Excel 2021, y el programa estadístico SPSS v.25.0 en el cual se realizó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk, mostrando los datos distribución normal ($p > 0,05$), luego se aplicó el estadístico inferencial de ANOVA para ver

la existencia de diferencia en los grupos tratados, también se aplicó la prueba de Levene observándose heterogeneidad de la varianza, por lo tanto, se aplicó la prueba post hoc Games-howell, para la comparación intergrupala. Para comparar la glucosa entre días 1; 5 y 9 en cada grupo se utilizó la prueba T-student.

El presente estudio fue evaluado y aprobado por el comité de Ética en Investigación de la escuela Profesional de Nutrición (RD N° 002683-2024-D-FM/UNMSM). En el presente trabajo se ha cumplido con los principios de bienestar animal establecidos por la guía de las 3R (Reducción, Refinamiento y Reemplazo).

RESULTADOS

Después de la inducción con aloxano se observó que los niveles de glucosa sobrepasaron los 200 mg/dL, siendo significativo con los niveles de glicemia antes de la preinducción¹⁹.

Al analizar la comparación entre los grupos, al día 1 los niveles promedio de glicemia no mostraron diferencias significativas entre ellos. Al quinto día de tratamiento los grupos II y III mostraron un menor nivel de glicemia en comparación el grupo I, sin embargo, el grupo V se incrementó, sin llegar a ser significativo²⁰. El noveno día de tratamiento los grupos II, III y IV mostraron menores niveles de glicemia, respecto al grupo I, siendo el grupo IV el que presentó diferencia significativa. El grupo V no presentó diferencia significativa con el grupo I, en ninguno de los días evaluados. (Tabla 1).

El grupo tratado con metformina (grupo II) presentó una reducción significativa de la glucemia, pasando de 511 ± 103 mg/dL en el primer día a 286 ± 77 mg/dL en el noveno día, con una disminución promedio de 225 mg/dL (figura 1).

El grupo III (1% de semilla) mostró una reducción progresiva y significativa, mostrando un promedio de glicemia al primer día de 337 mg/dL, al quinto día 311 mg/dL y al noveno día 291 mg/dL. En el grupo IV, al quinto día los niveles de glicemia (395 mg/dL) disminuyeron respecto al primer día (469 mg/dL), sin llegar a ser significativo; para el noveno día el nivel de glicemia bajó (232 mg/dL), mostrando diferencia significativa. Respecto al grupo V se observó que al quinto día de tratamiento los niveles de glicemia (434 mg/dL) se incrementaron, respecto al primer día (387 mg/dL); para el noveno día de tratamiento los niveles ligeramente disminuyeron (407 mg/dL) (figura 1).

A nivel histológico, los grupos tratados con metformina y semillas de sandía al 1% y 3% mostraron islotes de Langerhans con mayor cantidad de células (hiperplasia) y escasas vacuolas intracitoplasmáticas, indicando mejor organización celular. El grupo control mostró islotes escasos y alteraciones celulares. El grupo con 9% de inclusión presentó hiperplasia similar, aunque sin correlación con mejora en la glucemia.

Tabla 1. Comparación del efecto hipoglicemiante entre días de la dieta con semilla de *Citrullus lanatus* (sandía) pulverizada en ratas diabéticas inducidas

Grupo - Tratamiento	Glicemia (mg/dL)			
	Pre-inducción(*)	día 1(*)	día 5(*)	día 9(*)
	MEDIA ± DE	MEDIA ± DE	MEDIA ± DE	MEDIA ± DE
Grupo I: Agua	85 ± 20	434 ± 55	414 ± 66	383 ± 84
Grupo II: Metformina 14 mg/kg	101 ± 4	511 ± 103	363 ± 53	286 ± 77
Grupo III: semilla de sandía 1%	88 ± 7	337 ± 21 ^{(a)(b)}	311 ± 11	291 ± 5
Grupo IV: semilla de sandía 3%	90 ± 8	469 ± 107	395 ± 80	232 ± 48 ^(a)
Grupo V: semilla de sandía 9%	105 ± 4	387 ± 60	434 ± 60	407 ± 85

* Shapiro-Wilk ($p > 0,05$). ANOVA ($p < 0,05$). Levene ($p > 0,05$). Games-Howell.

(a) $p < 0,05$ comparado con el grupo I. (b) $p < 0,05$ comparado con el grupo II.

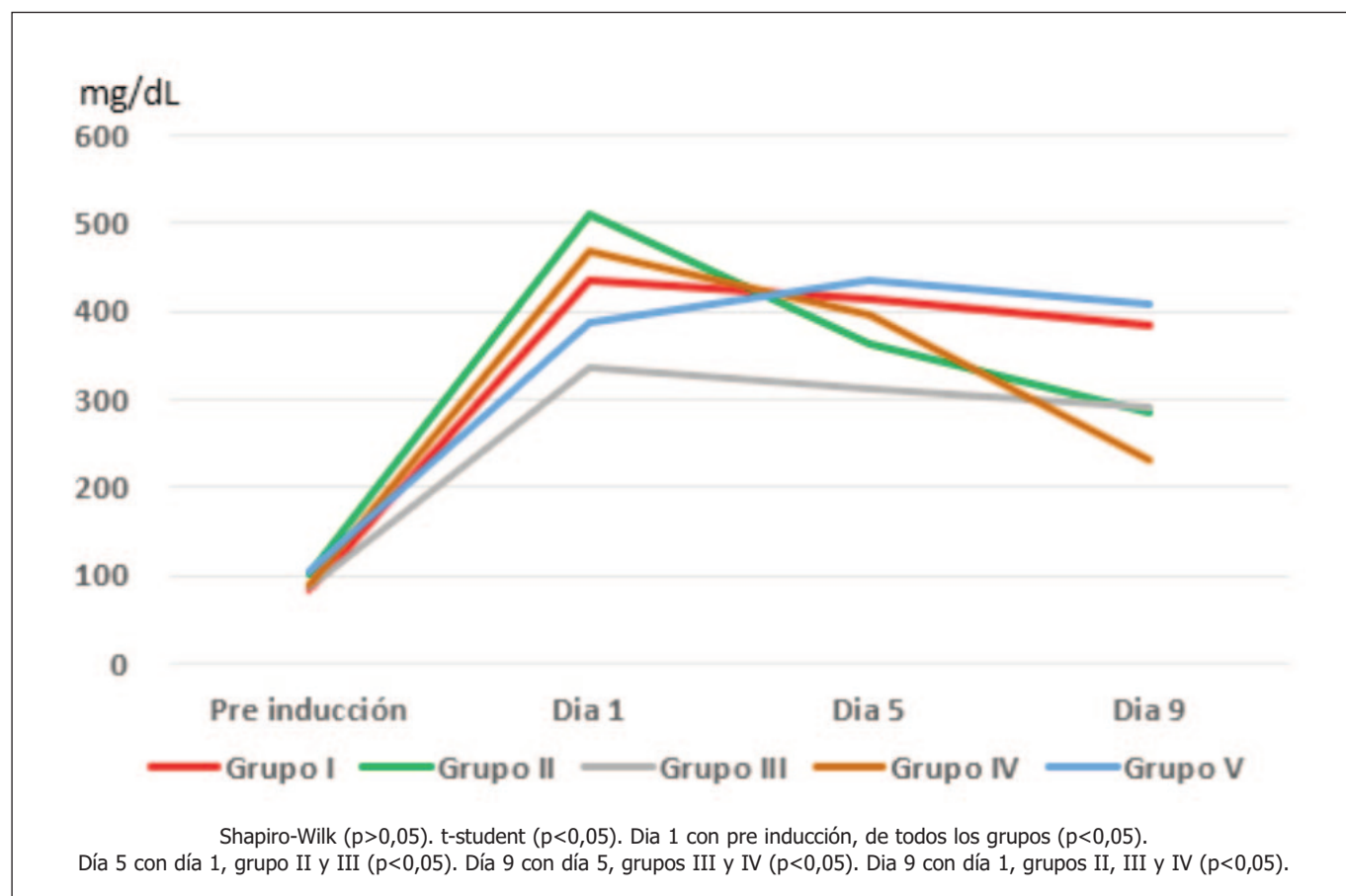
**Figura 1.** Evolución del nivel de glicemia según días de tratamiento de ratas diabéticas inducidas con aloxano tratadas con semilla de *Citrullus lanatus* (sandía) pulverizada

Tabla 2. Descripción histológica de tejido pancreático de ratas, según tratamiento

Grupo Experimental	Páncreas
Grupo I (Control)	Abundantes acinos serosos (basófilos) pancreáticos (parte exocrina), y escasos islotes de Langerhans (parte endocrina) conformados por células con pequeñas vacuolas con bordes definidos.
Grupo II (Metformina)	Abundantes acinos serosos (basófilos) pancreáticos (parte exocrina), e islotes de Langerhans conformados por abundantes células (hiperplasia) y escasas vacuolas intracitoplasmática.
Grupo III (Sandía al 1%)	Abundantes acinos serosos (basófilos) pancreáticos (parte exocrina), e islotes de Langerhans conformados por una moderada a abundante cantidad de células (hiperplasia), con escasas vacuolas con borde regular.
Grupo IV (Sandía al 3%)	Abundantes acinos serosos (basófilos) pancreáticos (parte exocrina), e islotes de Langerhans conformados por abundantes células (hiperplasia) y escasas vacuolas con borde regular.
Grupo V (Sandía al 9%)	Abundantes acinos serosos (basófilos) pancreáticos (parte exocrina), e islotes de Langerhans conformados por abundantes células (hiperplasia) y escasas vacuolas con borde regular.

DISCUSIÓN

El cuadro diabetogénico es una condición asociada al deterioro de la funcionalidad pancreática, específicamente por el daño a las células β productoras de insulina, lo que conlleva a una desregulación en la homeostasis de la glucosa. Actualmente, este trastorno es abordado mediante terapias farmacológicas y modificaciones en el estilo de vida; sin embargo, el uso crónico de ciertos medicamentos puede desencadenar efectos secundarios no deseados, lo que ha motivado el interés por alternativas terapéuticas naturales. En este contexto, el uso de alimentos funcionales como la semilla de *Citrullus lanatus* (sandía) ha cobrado relevancia por su contenido de compuestos bioactivos con potencial efecto antidiabético^{20,21}.

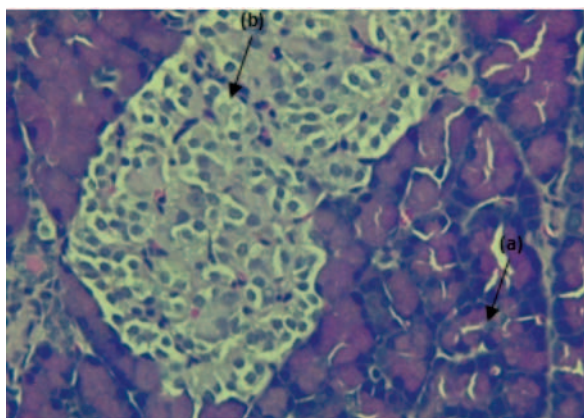
En el grupo experimental inducido con aloxano sin tratamiento, se evidenció hiperglucemia sostenida a lo largo del periodo de evaluación, sin mejoría significativa. El análisis histológico reveló islotes de Langerhans escasos y con alteraciones estructurales marcadas, reflejo del daño irreversible ocasionado por el aloxano a las células β . Este efecto ha sido previamente documentado y se atribuye principalmente al estrés oxidativo que genera dicho agente, con la formación de especies reactivas de oxígeno que inducen necrosis celular. Aunque se ha postulado que algunos micronutrientes podrían acentuar la toxicidad del aloxano, y que ciertas células podrían presentar resistencia en condiciones específicas, estas observaciones requieren mayor soporte experimental²²⁻²⁴.

En contraste, el grupo tratado con metformina (14 mg/kg) mostró una reducción significativa y sostenida de los niveles de glucosa desde el día 5 hasta el día 9, además de una recuperación parcial de la arquitectura pancreática. Estos hallazgos coinciden con la evidencia científica existente, que respalda el mecanismo de acción de la metformina mediante la activación de AMPK, la mejora de la captación periférica de glucosa y la

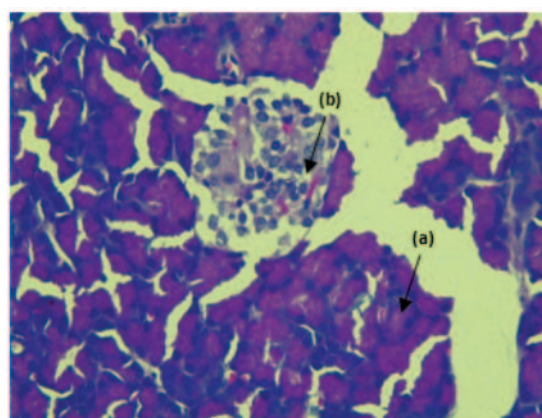
inhibición de su producción hepática. Adicionalmente, se reconocen sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios y su impacto positivo de la semilla de sandía (*Citrullus lanatus*) sobre el perfil del microbiota intestinal, lo cual contribuye a una regulación metabólica integral²⁵.

Respecto al uso de semilla de sandía, el grupo que recibió un 1% de inclusión en la dieta mostró una disminución moderada de la glucosa, sin alcanzar significancia estadística. No obstante, se evidenció una mejora histológica con cierto grado de regeneración de los islotes pancreáticos. Esta respuesta sugiere una posible relación dosis-dependiente. En efecto, el grupo que recibió un 3% de inclusión presentó una reducción significativa de la glucosa, así como una notable proliferación de los islotes de Langerhans y una mejor organización celular²⁶. Este efecto podría atribuirse a la presencia de compuestos bioactivos como flavonoides (luteolina, apigenina) y taninos, conocidos por su capacidad antioxidante y antiinflamatoria. Estos compuestos actúan inhibiendo enzimas como la α -amilasa y la α -glucosidasa, lo que reduce la absorción de glucosa a nivel intestinal. Así mismo pueden neutralizar especies reactivas de oxígeno y reducir el daño oxidativo a las células β pancreáticas, favoreciendo su funcionalidad y viabilidad. Estudios previos han demostrado que ciertos flavonoides presentes en la semilla de *Citrullus lanatus* poseen efecto protector sobre el páncreas al modular la expresión de enzimas antioxidantes y disminuir el estrés oxidativo en modelos animales con diabetes inducida^{27,28}. Esta acción antioxidante, sumada a su potencial para estimular la regeneración de islotes pancreáticos, podría explicar la mejora histológica observada en este grupo.

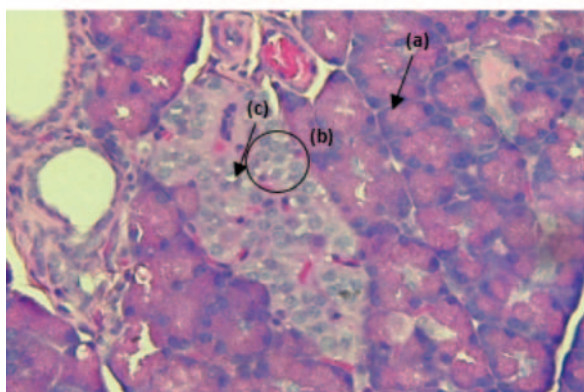
El grupo con el 3% de inclusión logró una disminución del 45% de glucosa al día 9, resultado comparable al obtenido con metformina, lo cual pone de manifiesto el potencial terapéutico de esta dosis intermedia. Este hallazgo está alineado con investigaciones que reportan una mayor eficacia de com-



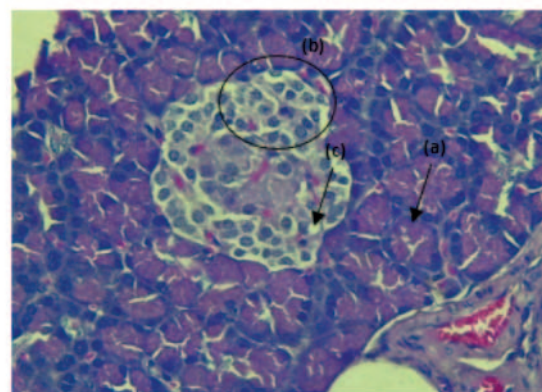
Micrografía óptica 1. Grupo I: Páncreas. Abundantes acinos pancreáticos serosos (a), escasos islotes con vacuolas con bordes definidos (b) HE (40x) .



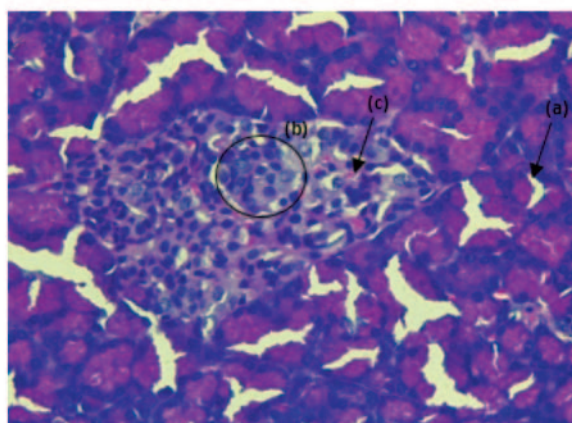
Micrografía óptica 2. Grupo II: Páncreas. Abundantes acinos pancreáticos serosos (a), islote con escasas vacuolas intracitoplasmáticas (b). HE (40x).



Micrografía óptica 3. Grupo III: Páncreas. Abundantes acinos pancreáticos (a), islotes hiperplásicos (b), con escasas vacuolas intracitoplasmáticas (c). HE (40x).



Micrografía óptica 4. Grupo IV: Páncreas. Abundantes acinos pancreáticos (a), islotes hiperplásicos (b), con escasas vacuolas intracitoplasmáticas (c). HE (40x).



Micrografía óptica 5. Grupo V: Páncreas. Abundantes acinos pancreáticos (a), islotes hiperplásicos (b) con vacuolas intracitoplasmáticas definidas (c). HE (40x).

Figura 2. Microfotografía de corte histológico de páncreas de ratas

puestos fitoquímicos en concentraciones moderadas, donde la biodisponibilidad es óptima y el riesgo de toxicidad es reducido. Además, diversos estudios sugieren que los componentes de la semilla de sandía pueden modular la expresión de transportadores de glucosa en el intestino y músculo esquelético, favoreciendo así la captación y utilización periférica de la glucosa²⁴. El análisis histológico del páncreas reveló una mejoría morfológica atribuida a compuestos como el licopeno, luteolin-7-O-glucósido y δ -tocoferol, este último presente en concentraciones de hasta 1476 mg/kg en las semillas, con propiedades citoprotectoras bien documentadas²⁹.

En cambio, en el grupo que recibió el 9% de semilla de sandía no se observaron mejoras significativas en la glucemia. Aunque la morfología pancreática mostró ciertos signos de regeneración similares a los otros grupos tratados con la semilla, la falta de efecto hipoglucemiante sugiere una posible saturación o interferencia en rutas metabólicas clave. Esto podría explicarse por un exceso de compuestos bioactivos que, en dosis elevadas, han sido asociados a alteraciones hepáticas o disrupciones en la homeostasis glucémica, tal como se ha señalado en investigaciones recientes^{19,25}.

La acción terapéutica observada en los grupos tratados con dosis intermedias podría relacionarse con la presencia de antioxidantes como luteolin-7-O-glucósido y δ -tocoferol, los cuales han demostrado inducir la proliferación de células β , mejorar la secreción de insulina y proteger frente al daño oxidativo. Si bien los resultados en modelos animales son prometedores y comparables con los tratamientos farmacológicos convencionales, aún se requiere evidencia clínica en humanos para validar estos hallazgos²⁹. En consecuencia, se sugiere la realización de estudios a largo plazo y de diseño controlado que profundicen en los mecanismos moleculares involucrados, considerando además el papel modulador del microbiota intestinal y su interacción con componentes dietéticos específicos³⁰.

CONCLUSION

La inclusión dietética de semilla pulverizada de *Citrullus lanatus* al 3% demostró una reducción significativa en los niveles de glucosa en ratas con cuadro diabetogénico inducido por aloxano, lo que sugiere un efecto hipoglucemiante relevante. Asimismo, tanto las dietas con 1% como con 3% de inclusión favorecieron una mejor preservación de la arquitectura histológica del tejido pancreático endocrino, evidenciando un posible efecto protector sobre las células β . Estos hallazgos respaldan el potencial terapéutico de la semilla de sandía como un alimento funcional en el manejo de la hiperglucemia y la preservación de la función pancreática en contextos de daño oxidativo inducido experimentalmente.

Limitaciones

Los resultados se obtuvieron en ratas bajo condiciones de laboratorio, por lo que no pueden extrapolarse directamente

a humanos. Se necesitan estudios clínicos para confirmar su efectividad en personas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Clínica Universidad de Navarra. Hiperglucemia: qué es, síntomas, diagnóstico y tratamiento [Internet]. Navarra: CUN; 2022 [citado 20 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/hiperglucemia>
2. Mayo Clinic. Hiperglucemia en la diabetes - Síntomas y causas [Internet]. 2022 [citado 20 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hyperglycemia/symptoms-causes/syc-20373631>
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Diabetes [Internet]. Paho.org; 2018 [citado 20 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
4. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. CDC Perú notificó más de 32 mil casos de diabetes en todo el país desde el inicio de la pandemia [Internet]. MINSA; 2022. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal-nuevo/informativo/prensa/cdc-peru-notifico-mas-de-32-mil-casos-de-diabetes-en-todo-el-pais-desde-el-inicio-de-la-pandemia/>
5. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4): 513–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120301144>
6. Ajilboye BO, Shonibare MT, Oyinloye BE. Antidiabetic activity of watermelon (*Citrullus lanatus*) juice in alloxan-induced diabetic rats. J Diabetes Metab Disord [Internet]. 2020;19(1):343–52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270380/>
7. Adebayo AO, Alozie I, Chuke-Okeke SO. Evaluating the influence of *Citrullus lanatus* seed extracts on electrolytes, urea and creatinine in Streptozotocin-induced diabetic albino rats [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/333930248_Evaluating_the_influence_of_Citrullus_lanatus_seed_extract_ on_electrolytes_urea_and_creatinine_in_Streptozotocin_induced_diabetic_albino_rats
8. Ogbeifun H, Peters D, Monanu M. Effect of Aqueous Extract of *Citrullus lanatus* (Watermelon) Seeds on Alloxan-Induced Diabetic Wistar Rats. Asian J Res Biochem [Internet]. 2020;7(3): 30–44. Disponible en: DOI: 10.9734/ajrb/2020/v6i230115
9. Hernández Ruiz de Eguilaz M, Martínez de Morentin B, San-Cristóbal R, Pérez Díez S, Navas-Carretero S, et al. Cambios alimentarios y de estilo de vida como estrategia en la prevención del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2: hitos y perspectivas. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2016;39(2):269–89. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272016000200009
10. Arauz E, Cardoze D, Salehji A, Liguas A. Deficiencia de Vitamina B12 relacionada al uso de Metformina. Rev Médico Científica [Internet]. 2020;33:52–63. Disponible en: <https://www.revista medicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/585>

11. Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* [Internet]. 2012;55(11):2895–905. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-012-2677-z>
12. Asociación Americana de Diabetes (ADA). Sitio oficial [Internet]. 2022 [citado 20 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://diabetes.org/espanol>
13. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención [Internet]. MINSA; Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3466.pdf>
14. Deshmukh C, Jain A. Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of methanolic extract of *Citrullus lanatus* seeds in rats. *Int J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 2018;7(10):232–6. Disponible en: <https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijpps/article/view/7766>
15. 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. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874116323054>
16. Ajithadas A, Vijayalakshmi K, Karthikeyan V. In vitro antioxidant screening of *Citrullus lanatus* leaves [Internet]. ResearchGate; 2014. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/304451594>
17. Reza A. Antidiabetic activity and antioxidant role of Watermelon (*Citrullus lanatus*) peels in Streptozotocin-induced diabetic rats [Internet]. ResearchGate; 2017. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/304451594_In_vitro_ANTIOXIDANT_SCREENING_OF_Citrullus_lanatus_LEAVES
18. Organización Mundial de la Salud. Diabetes Mellitus [Internet]. OPS; 2012. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&id=4475&layout=blog&Itemid=40610&lang=es
19. Brutsaert EF. Diabetes mellitus (DM) [Internet]. Manual MSD para profesionales; 2020. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-y-trastornos-del-metabolismo-de-los-hidratos-de-carbono/diabetes-mellitus-dm>
20. MedlinePlus. Hiperglucemia - cuidados personales [Internet]. 2022. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000332.htm>
21. Asociación Americana de Diabetes. Diagnóstico [Internet]. ADA; 2022 [citado 20 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://diabetes.org/diagnostico>
22. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2020;44(Suppl 1):S111–24. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S111/31020
23. Zhao F-F, Suhonen R, Koskinen S, Leino-Kilpi H. Theory-based self-management educational interventions on patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs* [Internet]. 2016;73(4):812–33. Disponible en: DOI: 10.1111/jan.13163
24. American Diabetes Association. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2020; 44(Suppl 1):S4–6. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S4/30968
25. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, Funnell MM, Harms D, Hess-Fischl A, et al. Diabetes self-management education and support in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2020; 43(7):1636–49. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/care/article/43/7/1636/35565>
26. American Association of Diabetes Educators. An Effective Model of Diabetes Care and Education: Revising the AADE7 Self-Care Behaviors®. *Diabetes Educ* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0145721719894903>
27. Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, Eckel RH, Ryan DH, Mechanick JI, et al. Joint international consensus statement for ending stigma of obesity. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(4):485–97. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0803-x> Al-Azm AM, Mohammad IS, Al-Juaid SW, et al. **Luteolin protects pancreatic β -cells against apoptosis and preserves function in diabetic models.** *Phytomedicine*. 2024;120:154856. Disponible en: DOI: 10.3390/ph16070975
28. Nissar J, Sidiqi US, Hussain DA, Akbar U. **Nutritional composition and bioactive potential of watermelon seeds: a pathway to sustainable food and health innovation.** *Food and Biology*. 2025;4:fb-d4fb00335g. Disponible en: DOI: 10.1039/D4FB00335G
29. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. **Role of AMP-activated protein kinase in the mechanism of metformin action.** *J Clin Invest*. 2001;108(8):1167–74. Disponible en: Doi: 10.1172/JCI13505
30. Davison KM, Temple NJ. Cereal fiber, fruit fiber, and type 2 diabetes: Explaining the paradox. *Journal of Diabetes and its Complications* [Internet]. 2018 Feb [cited 2022 Nov 22];32(2):240–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191432/>