

Efecto hipoglucemiante de la suplementación con hoja de frijol
(*Phaseolus vulgaris* L.) y la modulación metabólica en diabetes tipo 2
inducida por estreptozotocina v una dieta alta en grasa v fructosa

Diego Alejandro
Solís Hernández



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales

**Efecto hipoglucemiante de la suplementación con hoja de
frijol (*Phaseolus vulgaris* L.) y la modulación metabólica en
diabetes tipo 2 inducida por estreptozotocina y una dieta
alta en grasa y fructosa**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Licenciado en Nutrición

Presenta:

Diego Alejandro Solís Hernández

Dirigida por:

Dra. Santiago Marisela Ahumada Solórzano

Querétaro, Qro. a 22 de septiembre de 2026

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.

RESUMEN

Se estima que 17 de cada 100 adultos en México vive con Diabetes tipo 2 (DT2), lo que se traduce a 14.4 millones de mexicanos con esta enfermedad. Es de relevancia saber que la diabetes es un grupo de desórdenes en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, donde se puede presentar una resistencia a la insulina o una disminución progresiva de su secreción, provocando así un estado hiperglucémico, proinflamatorio y oxidante que afecta al organismo en general de forma aguda y crónica.

Previamente se ha trabajado con la hoja de frijol (HF) como suplemento en modelos animales inducidos a desórdenes metabólicos mediante una dieta alta en grasa y fructosa (HFFD), observando que en los grupos suplementados se presentaron mejoras en los parámetros evaluados, que indicaron un efecto preventivo o protector por parte de HF en estas condiciones.

Por lo tanto, en este estudio se indujeron a 24 ratas Wistar macho de 5 semanas de edad a DT2 mediante la administración de estreptozotocina (STZ) y HFFD. Una vez establecido el diagnóstico, a un grupo se le suplementó con HF durante 6 semanas. Se recolectó sangre y se procesó para obtener el suero con el que se hicieron determinaciones colorimétrico-enzimáticas para glucosa, triglicéridos y colesterol total, así como ensayo ELISA para cuantificación de insulina.

Al comparar los grupos sin la suplementación (DI) con los suplementados (DIHF), se encontraron diferencias significativas en la concentración sérica de glucosa (-25%), de triglicéridos (-37%), índice HOMA-IR (-20.88%) e índice triglicéridos/glucosa (-6.9%) (todos los valores disminuidos en DIHF); al mismo tiempo que se encontró incremento en la concentración de insulina (15.72% más en DIHF) y del índice HOMA- β (+ 71.25%). Con lo anterior, se propone un efecto hipoglucemiante de HF, así como un potencial terapéutico alternativo para la diabetes tipo 2.

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2, insulina, fitoquímicos, etnofarmacología, hoja de frijol.

ABSTRACT

It is estimated that 17 out of every 100 adults in Mexico live with type 2 diabetes (T2D), representing 14.4 million Mexicans with the disease. It is important to note that diabetes is a group of disorders involving the metabolism of carbohydrate, fats and proteins, characterized by either insulin resistance or a progressive decrease in insulin secretion; this leads to a hyperglycemic, pro-inflammatory, and oxidative state that affects the body systemically in both acute and chronic ways.

Previous research has investigated the use of bean leaves (BL) as a supplement in animal models with metabolic disorders induced by a high-fat, high-fructose diet (HFFD). These studies observed

improvements in the evaluated parameters among supplemented groups, suggesting a preventive or protective effect of BL under these conditions.

Therefore, in this study, 24 five-week-old male Wistar rats were induced to develop T2D through the administration of streptozotocin (STZ) and a high fat and fructose diet (HFFD). Once the condition was established, one group was supplemented with BL for six weeks. Blood samples were collected and processed to obtain serum; colorimetric-enzymatic assays were then performed to measure glucose, triglycerides, and total cholesterol, while an ELISA assay was used to quantify insulin.

Comparisons between the un-supplemented group (DI) and the supplemented group (DIHF) revealed significant differences: serum glucose (-25%), triglycerides (-37%), the HOMA-IR index (-20.88%), and the triglyceride/glucose index (-6.9%) were all lower in the DIHF group, whereas insulin concentration (15.72% higher in DIHF) and the HOMA- β index (+71.25%) were increased. Based on these findings, BL is proposed as a potential alternative therapeutic agent for type 2 diabetes.

KEYWORDS

Type 2 diabetes, insulin, phytochemical / phytoconstituents, ethnopharmacology, bean leaf.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos cálidamente a todas las instancias que han hecho posible este trabajo. A la MVZ Verónica Andrade Portillo, así como a la MCB Angélica Nuñez Corona, Bioterio FCN-UAQ. Al MVZ José Martín García Servín, la Dra. María A. Carbajo Mata y a su respectivo equipo de del bioterio del INB- UNAM (Campus Juriquilla) y a la propia Institución; al MVZ Rodrigo Jesús Barrón, del Hospital pequeñas especies y al Laboratorio de Inmunología y Vacunas (LINVAS) de la Facultad de Ciencias Naturales, UAQ; al Laboratorio de Biología Celular y Molecular FCN-UAQ y a su personal, la Dra. Teresa García Gasca, Mtro. Francisco Josué López Martínez y su equipo, por el acompañamiento y facilitación de sus equipos y espacios; así como a la Mtra. Mariela Camacho Barrón por el apoyo y préstamo de equipos en el Laboratorio en Nutrición Humana; al Laboratorio en Biomedicina interdisciplinaria de la Facultad de Ciencias Naturales, UAQ responsable Dra. Carmen Mejía y al apoyo técnico de Romina Poblette y Lilia Paloma Ruiz Gudiño, Yetsi Marcial Montalvo; así como al grupo de investigación liderado por la Dra. Santiago Marisela Ahumada-Solórzano.

Gracias a mi Comité sinodal por su acompañamiento y retroalimentación y a la Dra. Marisela por presidir y dirigir la presente obra.

CONTENIDO

RESUMEN	2
PALABRAS CLAVE	2
ABSTRACT	2
AGRADECIMIENTOS	3
CONTENIDO	4
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	4
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	6
EPIDEMIOLOGÍA DE LA DT2	6
ETIOLOGÍA Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	6
CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS	8
TRATAMIENTOS ACTUALES Y FITOFÁRMACOS	10
LA HOJA DE FRIJOL (<i>PHASEOLUS VULGARIS</i> L.) COMO AGENTE TERAPÉUTICO	13
MODELO ANIMAL	¡Error! Marcador no definido.
MATERIALES Y MÉTODOS	14
MODELO ANIMAL EXPERIMENTAL EMPLEADO	14
MATERIA VEGETAL UTILIZADO COMO TRATAMIENTO EN DT2	15
RECOLECCIÓN Y TRATAMIENTO DE MUESTRAS	15
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS	26

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Gráfica 1: Medición semanal de glucosa sérica en ayuno	17
Gráfica 2: Medición de insulina sérica a las 6 semanas de tratamiento	19
Gráfica 3: Índice HOMA-IR a las 6 semanas de tratamiento	20

Gráfica 4: Índice HOMA- β a las 6 semanas de tratamiento	21
Gráfica 5: Medición de TG séricos a las 6 semanas de tratamiento	22
Gráfica 6: Medición de colesterol sérico total a las 6 semanas de tratamiento	23
Gráfica 7: Índice TG/glucosa a las 6 semanas de tratamiento	24

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 (DT2) —conocida comúnmente como diabetes no insulínica— se ha convertido en uno de los desafíos de salud pública más críticos del siglo XXI. A nivel global y nacional, su impacto no solo se mide por las alarmantes tasas de prevalencia y las proyecciones de crecimiento continuo, sino también por un alto índice de personas con la enfermedad instaurada, aunque sin diagnóstico, que las mantiene sin atención oportuna. Esta patología impone una pesada carga socioeconómica a los sistemas de salud y deteriora profundamente la calidad de vida de los pacientes, quienes frecuentemente desarrollan complicaciones crónicas graves como retinopatía, nefropatía, neuropatía y eventos cardiovasculares, impactando directamente en las tasas de morbilidad y mortalidad. Es sumamente importante enfatizar que la evidencia indica que, pese a existir una carga genética que predispone a DT2, su desarrollo y complicaciones están influenciados en mayor medida por el estilo de vida, incluyendo el sedentarismo, hábitos alimentarios poco saludables y presencia de obesidad [1–3].

Aunque la medicina alopática actual ofrece diversas alternativas farmacológicas para el control de la glucemia, la terapéutica convencional presenta limitaciones importantes. Entre ellas destacan los altos costos económicos, la presencia de efectos secundarios adversos y las bajas tasas de apego al tratamiento a largo plazo. Ante este panorama, la fitoterapia y la etnofarmacología adquieren una gran relevancia científica, abriendo la puerta a la búsqueda de alternativas de origen vegetal que resulten biológicamente viables, más accesibles y con menores efectos colaterales. Dentro de esta línea de investigación, la hoja de frijol (HF, *Phaseolus vulgaris* L.) surge como una propuesta de estudio prometedora, pues este subproducto no cuenta con una bibliografía científica amplia, en contraste con la semilla, y aun así ha demostrado un alto potencial en la mejora de desórdenes metabólicos en modelos preclínicos (asociados directamente al estilo de vida, como una dieta alta en grasa saturada y azúcar simple) gracias a su contenido de compuestos bioactivos vegetales[4–6] .

En este estudio se utilizó un modelo preclínico inducido a DT2 con ayuda de estreptozotocina y una dieta alta en grasa y fructosa, en los cuales, un grupo fue tratado por 6 semanas con hoja de frijol (DIHF). Se monitoreó semanalmente su glucosa sérica y otros parámetros asociados a la fisiopatología de la diabetes tipo 2.

ANTECEDENTES

Epidemiología de la DT2

En México, se estima que la prevalencia de la DT2 alcanza el 17% de la población adulta, lo que representa aproximadamente 14.4 millones de mexicanos con esta enfermedad; de este total, se reporta que 5.4 millones de individuos cursan con la enfermedad de manera no diagnosticada [7]. A nivel internacional, la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) estima que esta patología afecta al 11.6% de la población en los Estados Unidos [8]. Asimismo, la Federación Internacional de la Diabetes (IDF) en la edición 2025 de su *Atlas de Diabetes* reportó una prevalencia global del 11.1% en la población de 20 a 79 años, lo que equivale a un estimado de 589 millones de adultos en el mundo [9]. En los tres niveles epidemiológicos, las proyecciones estadísticas anticipan un incremento sostenido de estas cifras en los próximos años.

La DT2 representa más del 95% de los casos globales de diabetes, asimismo la OMS destaca una transición epidemiológica notable, ya que esta afección —históricamente catalogada como de inicio en la edad adulta y no dependiente de insulina— exhibe actualmente una incidencia creciente en la población infantil y adolescente [2,10]. En consonancia con este panorama, Silva—Quiñones y colaboradores (2024) confirman que la DT2 constituye aproximadamente el 90% de la carga mundial de diabetes; además, los autores atribuyen esta prevalencia a factores de riesgo modificables, principalmente vinculados a patrones dietéticos caracterizados por el consumo de alimentos hipercalóricos y ultraprocesados, con una elevada densidad de grasas saturadas e hidratos de carbono refinados, aunado a una deficiente ingesta de fibra dietética [11].

ETIOLOGÍA Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

La DT2 se puede definir como un conjunto heterogéneo de trastornos metabólicos caracterizados por una alteración en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas. De acuerdo con Fernández—Jerez *et al.*, esta condición es consecuencia de una deficiencia en la secreción de insulina, de un defecto en su acción periférica, o bien, de la coexistencia de ambos factores; además, menciona que el curso clínico es una hiperglucemia crónica que desencadena un proceso fisiopatológico multifásico, degenerativo y sistémico [11].

Para explicar el mecanismo fisiopatológico de la DT2 a nivel tisular, se ha postulado la hipótesis de los dos ciclos (*twin cycle hypothesis*) la cual establece que la resistencia hepática a la insulina y la disfunción reversible— más no la apoptosis— de las células β pancreáticas constituyen los ejes determinantes en el desarrollo de la DT2 [12]. Bajo este modelo, un exceso calórico crónico promueve la acumulación ectópica de energía en forma de triglicéridos en el tejido hepático. Esta infiltración lipídica atenúa la respuesta celular a la insulina, lo que suprime el control inhibitorio sobre la gluconeogénesis y la glucogenólisis, elevando así la glucemia plasmática basal. De manera simultánea, la hiperglucemia compensatoria estimula la lipogénesis *de novo* en el hígado y una concentración de triglicéridos en circulación también aumentada, generando un ciclo de

retroalimentación metabólica que perpetúa la lipotoxicidad sistémica y el fallo pancreático progresivo [13].

Así mismo, cuando se habla de estadios tempranos (cerca a la instalación de la DT2) se relaciona con la reversibilidad del daño de las células β pancreáticas, pues no han llegado al punto de apoptosis; por otro lado, cuando se refiere a estadios más avanzados, se relaciona a la muerte celular de estas con las elevadas concentraciones de ácidos grasos y la generación de ceramidas que las afectan a nivel mitocondrial. Es así entonces que la resistencia a la insulina se considere una condición central en el metabolismo de la DT2 [12,13].

Por lo anterior es importante para este tópico revisar el mecanismo molecular y celular que es llevado a cabo cuando la insulina se une a su receptor, y a qué se refiere con el concepto «resistencia a la insulina». El receptor de insulina en la mayoría de los mamíferos se expresa de acuerdo con el tipo y función (patológica o no) celular de cada tejido, siendo sus principales objetivos para acción metabólica el hígado, el tejido adiposo y el músculo. En general, son reconocidas principalmente dos vías de transducción en respuesta a la insulina; la vía de las MAP cinasas (MAPK), que tiene efectos particularmente mitogénicos y de síntesis de proteínas; y la vía del fosfatidilinositol 3—cinasa (PI3K—AKT), que resalta por su participación en el metabolismo de la glucosa dependiente de insulina, concretamente mediante la participación de los transportadores de glucosa GLUT—4. Esta segunda vía también interviene en la glucogenogénesis y el metabolismo lipídico y proteico por la mTOR (diana de rapamicina en mamíferos) y la familia de factores FOXO, y es importante señalar que ocurre una vez que se forma el complejo insulina—receptor y posteriormente se activa la correspondiente cascada de señalización [14–16]. A partir de lo esto, la resistencia a la insulina se puede definir como un estado metabólico en el que las células objetivo de la insulina (hígado, músculo y tejido adiposo, principalmente) responden de una manera reducida a una concentración específica de esta hormona, y puede deberse a una incorrecta unión de insulina—receptor que pueda disminuir su afinidad, a mutaciones o modificaciones postraduccionales del receptor de insulina, o a defectos en la transducción de la señal (posteriores a la unión insulina—receptor, señales «ríó abajo») impactando así en sus vías metabólicas, especialmente en donde se involucran hidratos de carbono, lípidos y proteínas, particularmente la traslocación celular de GLUT—4 [14,17].

Es remarcada en la literatura la frecuencia de anomalías lipídicas en pacientes con DT2 (particularmente cuando hay un control glucémico deficiente), pues representan una causa importante de morbilidad y mortalidad, al mismo tiempo que es un factor reversible. En específico para DT2 se reporta un perfil de triglicéridos, colesterol de baja densidad y no HDL elevados, mientras que niveles bajos de HDL y normales de LDL [18].

Esfingolípidos como las ceramidas y dihidroceramidas son compuestos lipídicos generados en el metabolismo de grasas y proteínas que han sido objeto de estudio por su estrecha relación con enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes mediante la interferencia de la señal de la insulina, pues inhibe proteínas AKT a través de dos mecanismos, su inactivación por

desfosforilación de residuos de serina-473 y treonina-308, y por su fosforilación en su sitio de inhibición (en treonina-34), afectando su funcionamiento metabólico en la captación y utilización de glucosa [19,20]. Se asocian además niveles altos de estas sustancias lipídicas plasmáticas con niveles de insulina y HOMA—IR más altos, al mismo tiempo, se reporta su acumulación en tejidos como el hígado, el tejido adiposo y el músculo y en suero [19,21].

El estado hiperglucémico en la DT2, el inflamatorio de bajo grado y el de estrés oxidativo aumentado son situaciones crónicas entrelazadas entre sí y directamente relacionadas en el desarrollo y afectaciones de la patología, por lo que puede resultar atractivo el manejo de ésta dirigiéndose a las vías de señalización de citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo [22]. El tejido adiposo, el hígado, el músculo y el páncreas son en particular focos de inflamación cuando hay presencia de obesidad y de DT2, y en ellos se observa una infiltración de macrófagos que después producen moléculas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 (IL—6) e interleucina 1 beta (IL—1 β) [23]. También es sabido que la glucosa puede reaccionar con aminoácidos de las proteínas y formar bases de Schiff, que luego pueden formar productos finales de glicación avanzada (PFG) y causar daño tisular por la propia atrofia de las proteínas afectadas, posteriormente propiciando y postergando el estrés oxidativo y la inflamación [24]. El estrés oxidativo aumentado y crónico, en adición a que se ha considerado como un punto clave en todo el curso patológico de la DT2, puntualmente se ha asociado a conducir a la resistencia a la insulina, deficiente tolerancia a la glucosa, dislipidemias y disfunción en las células β del páncreas [25].

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con respecto al perfil clínico y diagnóstico, la ADA, en sus *Estándares de Atención de la Diabetes 2026* valida formalmente los biomarcadores plasmáticos para el establecimiento de la enfermedad; el diagnóstico definitivo se fundamenta en el cumplimiento de al menos uno de los siguientes criterios:

Hemoglobina glucosilada (HbA1c): Valores iguales o superiores al 6.5 % ($\geq 6.5\%$).

Glucemia plasmática en ayuno: Concentraciones ≥ 126 mg/dL tras un período de privación calórica mínimo de 8 h.

Prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG): Niveles de glucemia (≥ 200 mg/dL) medidos 2 h posteriores a la administración por vía oral de una carga de 75g de glucosa anhidra disuelta en agua.

Glucemia plasmática al azar: Una medición aleatoria ≥ 200 mg/dL en pacientes que manifiesten simultáneamente la sintomatología clásica de la enfermedad (poliuria, polidipsia y pérdida ponderal inexplicable), o bien, que cursen con crisis agudas como cetoacidosis diabética o estado hiperglucémico hiperosmolar [26].

Del mismo modo, los índices HOMA (*homeostatic model assessment*, o evaluación del modelo homeostático) son modelos matemáticos propuestos desde 1985, caracterizados por su relativa simplicidad para ser utilizados, pues sólo emplean valores séricos de insulina y glucosa en estado de ayuno. Por un lado, está el HOMA—IR, que mide la resistencia a la insulina y se obtiene al sustituir los resultados bioquímicos en la siguiente fórmula: glucosa en ayuno (mg/dl) * insulina en ayuno (mU/L) / 405. Por el otro lado, el HOMA— β se usa como un buen indicador de la función de las células beta pancreáticas, y se calcula con la fórmula: $20 * \text{insulina en ayuno (uU/mL)} / \text{glucosa en ayuno (mmol/L)} - 3.5$ [27,28]. Un estudio en ratas inducidas a DT2 mediante STZ en 2026, evaluó los cambios en los índices HOMA- β e IR en grupos controles, con la enfermedad, con DT2 + metformina, y con DT2 + vitamina D y magnesio; reportaron una mejora (disminución) en el índice HOMA-IR y un aumento en el HOMA- β (relacionado a una mejora en la función de las células beta pancreáticas) en los grupos DT2 con tratamiento al compararse con el grupo DT2 sin tratamiento. Resaltan que, en la historia natural de la DT2, primero hay una sobreproducción compensatoria de insulina, pero conforme progresa la enfermedad, la masa de las células β —y por consiguiente la secreción de insulina— disminuye y propicia el estado hiperglucémico [29].

El índice triglicéridos (TG) / glucosa ha sido propuesto como un buen predictor del control glicémico, ya que se ha visto que tiene una significativa correlación positiva con la HbA1c y el índice HOMA—IR, pues se sabe que los pacientes con DT2 con frecuencia presentan dislipidemias aterogénicas y obesidad, representando finalmente factores de riesgos altos para enfermedades cardiovasculares; se calcula con la siguiente fórmula:

$\ln [\text{TG en ayuno (mg/dL)} \times \text{glucosa en ayuno (mg/dL)} / 2]$ [30].

La diabetes también está asociada directamente a un amplio y elevado riesgo de complicaciones crónicas que se pueden clasificar en:

Microvasculares: entre ellas nefropatía, que altera el funcionamiento de los riñones y en los pacientes puede conducir a enfermedad renal crónica (ERC); neuropatía, que implica daños en nervios periféricos que pueden causar dolor, disfunción sensorial y amputaciones en casos más graves; y retinopatía, una causa común de ceguera.

Y macrovasculares como derrames cerebrales, infarto al miocardio, aterosclerosis y enfermedad arterial periférica. Hay evidencia de que la disfunción metabólica asociada a hígado graso MAFDL, progresión en demencia y Alzheimer también son condiciones a las que la diabetes contribuye, impactando finalmente en el deterioro de la calidad de vida y mortalidad prematura de las personas [1,31].

Aunado a lo anterior mencionado de carácter en un descontrol más crónico, de forma aguda la diabetes también puede ocasionar cetoacidosis diabética (CAD) y síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetónico (SHHNC). El primero es más común entre personas con diabetes tipo 1 mal controlada y se caracteriza por un estado de deshidratación, hiperglucemia y concentración elevadas de cetonas que desembocan en una acidosis metabólica ($\text{pH} < 7.3$) y es potencialmente

mortal. A pesar de que en la DT2 también puede llegar a ocurrir en un caso extremo una CAD, el SHHNC suele ser más común en esta patología, tiene una mortalidad de entre el 10 y el 20%, y consiste en que también se presenta hiperglucemia, deshidratación grave y confusión o coma, además de hiperosmolaridad plasmática —no hay una acidosis metabólica ni incremento de cetonas en plasma— [32].

DT2 INDUCIDA CON STZ

Becerril-Campos A. A. y Ahumada-Solórzano S. M. en 2018 propusieron un modelo de diabetes tipos 2 en rata Wistar a partir de una dosis baja de STZ (40 mg/kg) y una dieta obesogénica (HFFD, con 20% de fructosa, 20% de manteca de cerdo y 0.15% de colato de sodio), siendo una alternativa más viable y que emula mejor la instalación y desarrollo de la enfermedad a la de los humanos, en contraste con animales modificados genéticamente [45]

Un estudio de 2019 demostró que un extracto de semilla de frijol mejora el perfil lipídico, valores de glucosa e insulina en ratas Wistar inducidas a DT2. En este, usaron una dosis de STZ de 55 mg/kg de peso del animal que se inyectó intraperitonealmente a cada animal, usando como disolvente buffer recién hecho de citratos 0.1 mol/L a pH de 4.5. 72 horas después de dicha administración se evaluó la glucosa sérica a partir de una muestra de sangre de la vena de la cola, y se diagnosticó con diabetes a las ratas con valores superiores a 250mg/dl. Tuvieron una dieta estándar, sin modificaciones reportadas en los nutrimentos [46].

Una revisión integradora del 2025 donde se contemplaron decenas de investigaciones al respecto, reportó como resultados principales que, en la mayoría de los estudios incluidos, se emplearon ratas macho de entre 4 y 24 semanas de edad de entre 150 y 280 g de peso corporal, con intervenciones de dieta alta en grasa de 14 a 91 días (siendo la de 28 días la más frecuente); composiciones de las dietas de 17 a 48% de hidratos de carbono, 10 al 25% de proteína, y lípidos de 22 a 60% (provenientes principalmente de fuentes de ácidos grasos saturados, como la manteca de cerdo). Respecto al uso de ratas macho o hembra, se reporta que, aunque estas últimas pueden ser menos sensibles a la acción de STZ, no hay cambios discernibles en parámetros glucémicos, metabólicos y vías de señalización de la insulina cuando se les induce a DT2 mediante una dieta alta en grasa y STZ [47].

TRATAMIENTOS ACTUALES PARA DT2 Y FITOFÁRMACOS

Está ampliamente registrado el impacto que tiene el estilo de vida y sus modificaciones como estrategias primarias en la prevención y manejo de la DT2, medidas no farmacológicas que deberán ser sostenidas durante todo el tratamiento y enfocadas en un plan de alimentación, actividad física, control de peso y educación terapéutica[33]. En lo que respecta a la pérdida de peso, y particularmente a estados de obesidad —una enfermedad crónica—, hay una amplia compilación de evidencia que esta enfermedad es clave en la fisiopatología de la diabetes y todas las

complicaciones de morbilidad y mortalidad relacionadas; por ende, la pérdida de peso en personas con DT2 y sobrepeso u obesidad mejora el estado glucémico, reduce el uso de fármacos e incluso reduce notablemente la hemoglobina glucosilada y promueve la remisión sostenida de la diabetes [34].

Pasando entonces al plano de la farmacología tradicional, alcanzada cuando el juicio del médico tratante así lo indique, se recomienda priorizar el uso de medicamentos que promuevan la pérdida saludable de peso, incluyendo también las farmacoterapias que reduzcan la glucosa. Dentro de este grupo, los más efectivos son los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP—1, que además se propone para reducir eventos cardiovasculares, para personas con DT2, ERC avanzada o esteatohepatitis asociada al metabolismo), inhibidores del cotransportador de sodio—glucosa 2 (SGLT2, como la dapagliflozina y la canagliflozina, recomendados además en personas con DT2 con insuficiencia cardíaca o ERC). Otros fármacos hipoglucemiantes orales se pueden clasificar entre «sensibilizantes a la insulina» y «secretagogos de insulina»; en los primeros se encuentran las biguanidas (como la metformina, que actúa disminuyendo la gluconeogénesis y aumentando la captación periférica de glucosa), y las tiazolidinadionas (como la pioglitazona, que promueve el uso metabólico de hidratos de carbono en lugar de los lípidos); entre los segundos están las sulfonilureas (ejemplo de estos es la gliclazida, que activa canales de potasio sensibles al ATP en las células β y favorece así la secreción de insulina), y las meglitinidas (como la nateglinida y la repaglinida, que actúan similar a las sulfonilureas, y además aperturan canales de calcio, estimulando todavía más la liberación de insulina por las células β del páncreas). Otros grupos farmacológicos son las gliptinas (miméticos de incretinas, como la sitagliptina, vildagliptina y la saxagliptina, que inhiben a DPP—4, permiten mayor liberación de GLP—1 y de insulina) y los inhibidores de la glucosidasa (como la acarbosa, que retrasa la hidrólisis de almidón y disminuye la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal). Algunos de los inconvenientes que se pueden llegar a presentar por los anteriores medicamentos son el riesgo de hipoglucemia, la presencia de malestares digestivos, malabsorción de micronutrientes (como vitamina B12), retención de líquidos, edema muscular, aumento de peso, reacciones alérgicas y mayor frecuencia en infecciones de vías urogenitales. La terapia con insulina en la DT2 se reserva para cuando, con las anteriores intervenciones, no se consiga un control glucémico suficiente [32–35].

Desde la antigüedad las plantas han sido utilizadas con fines medicinales, pues son una fuente considerable de compuestos biológicamente activos de carácter terapéutico para diversas enfermedades, y a menudo son consideradas como parte importante del origen de la medicina moderna. Además, se pueden actualmente utilizar extractos herbales en combinación con medicamentos ya establecidos para una terapia combinada, se reconocen en las plantas medicinales fitoquímicos como, entre otros, los flavonoides, cumarinas, terpenoides, saponinas, carotenoides y alcaloides [36]. Además, frente a la farmacología moderna —alopática—, las plantas medicinales pueden ser más disponibles y seguras, pues al tiempo que son una importante fuente de fitoquímicos beneficiosos para la salud, suelen ser menos costosas y con menores complicaciones secundarias. Se atribuyen en particular a diversas plantas (como *Aloe vera*, *Camellia*

sinensis, *Capsicum frutescens*, *Eucalyptus. Globulus*, *Panax ginseng*, entre otras) efectos hipoglucemiantes, y por ello se usan como remedios para la diabetes, sugiriendo entre sus posibles mecanismos la mejora de la masa y función de las células β y así una mejor estimulación de la secreción de insulina, reduciendo la absorción gastrointestinal de la glucosa, mimetización de la insulina, y el aumento de la unión de la insulina a su receptor [36,37].

Cada compuesto fitoquímico puede ser extraído de la raíz, del tallo, de la hoja, de la flor y/o del fruto. Cerca de 13,000 compuestos fitoquímicos han sido aislados de plantas medicinales, y se pueden categorizar de acuerdo con su composición química en, por ejemplo, alcaloides, flavonoides, terpenoides, fenoles y saponinas [37]. Los flavonoides, que son compuestos polifenólicos y polihidroxilados (características que explican su potencial antioxidante), están ampliamente presentes en las plantas medicinales y se clasifican en flavonoles, flavonas y flavononas [38,39].

La quercetina ($C_{15}H_{10}O_7$; 3,3',4',5,7—pentahidroxi flavona) es un compuesto flavonol —que además de sustentarse como una que ha mostrado efectos antihipertensivos, antioxidantes y antiinflamatorios— se ha reportado en modelos animales como implicada en la regulación glucémica mediante la sensibilización y la promoción de la secreción de la insulina, sugiriendo así a la quercetina como un «agente antidiabético». Se destaca que la quercetina no actúa de forma aislada, sino que ejerce esta clase de efectos con otros compuestos fitoquímicos, como la rutina [38,40]. En modelos roedores inducidos a diabetes mediante STZ (40mg/kg) y posteriormente administrados con quercetina (10 ó 15 mg/kg al día durante 10 días) se halló una reducción en la concentración de glucosa plasmática —normalizando los valores con similitud al grupo estándar—, en contraste con el mismo modelo, pero sin la administración de quercetina; además, no se halló diferencia significativa entre el grupo de 10 y el de 15 mg/kg. En adición, se encontró en los modelos con quercetina un aumento de la actividad de la hexocinasa y la glucocinasa —enzimas clave en la correcta internalización y posterior uso de la glucosa en las células— [39]. La rutina ($C_{27}H_{30}O_{16}$; 3,3',4'; 5,7—pentahidroxi flavona—3—rutinosido) es también un flavonoide, se ha encontrado en vegetales como *Panax notoginseng*, *Urtica dioica*, *Bauhinia variegata* y *Camellia sinensis*, y se le ha atribuido la función de restaurar células β pancreáticas, promover la secreción de insulina, y el incremento de la traslocación de GLUT—4 con el consiguiente aumento de captación celular de glucosa, así como una actividad antiinflamatoria y antioxidante, y prevenir accidentes cardiovasculares [41,42]. Al ácido cumárico (ácido p—cumárico), por su parte, en ratas y ratones experimentales inducidos a desórdenes metabólicos (como diabetes u obesidad) se le ha atribuido la disminución de niveles de glucosa en sangre, en conjunto con compuestos fitoquímicos presentes en diferentes plantas medicinales «antidiabéticas». Una intervención de 10 mg/kg de ácido cumárico en ratones C57BL/6J inducidos a obesidad con una dieta alta en grasa, encontró que, pese a no haber diferencias significativas en el peso corporal entre el grupo obeso sin suplementación y el grupo obeso con suplementación, en este último grupo se encontró una menor resistencia a la insulina (menor HOMA-IR), una mayor excreción de grasa en heces, una mayor oxidación de ácidos grasos, una menor presencia de genes lipogénicos y proinflamatorios (como

IL-6, TNF α , y el receptor Toll 2 y 4), y un menor peso de tejido adiposo visceral; concluyendo que, además de los efectos antioxidantes y antiinflamatorios del ácido p-cumárico en enfermedades metabólicas como obesidad, DT2, enfermedad de hígado graso no alcohólico y dislipidemias, este fitoquímico tiene diversos y positivos potenciales en el metabolismo lipídico [37,43].

La fibra —en particular la soluble— se ha reconocido como contribuyentes de la regulación glucémica al retrasar el vaciamiento gástrico y ralentizar la absorción intestinal de glucosa. Al mismo tiempo, la fibra soluble fermentable es sustrato de bacterias colónicas que posteriormente producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que tienen efectos benéficos en el metabolismo del huésped, como la mejora de la integridad de la barrera intestinal y la modulación de la inflamación, así como una mejora en la sensibilidad a la insulina. En diversos estudios clínicos que evaluaron el efecto de fibra dietética soluble en personas con DT2 o prediabetes, se ha demostrado también una reducción en el HOMA-IR después de dichas intervenciones —de entre 8 y 17 semanas de duración—. Se menciona también que la fibra insoluble tiene un efecto complementario a la soluble, con efectos en la mejora de la sensibilidad a la insulina y una asociación a una progresión menor de la diabetes en el largo plazo, así como modestos impactos en la mejora de glucosa y HbA1c en ayunas y en estado posprandial [44].

LA HOJA DE FRIJOL COMO AGENTE TERAPÉUTICO

Las hojas de *Phaseolus Vulgaris L.* aunque no ampliamente, han sido estudiadas con el uso modelos preclínicos con anterioridad [4–6] , encontrando en primera instancia que es una fuente importante de compuestos bioactivos; donde los mayoritarios fueron la fibra dietaria (27.2% de la composición total), los flavonoides quercetina y rutina, ácido cumárico —un ácido fenólico—, y saponinas (que se relaciona su consumo a una disminución en el tejido adiposo y el perfil lipídico). Se encontró también que HF es una fuente mínima de lípidos. En segunda instancia se encontró que al suplementar a ratones (con previa inducción a obesidad) con HF no hubo una disminución en el peso corporal, pero sí se vio inhibida la acumulación de triglicéridos séricos, de tejido adiposo subcutáneo y visceral —que puede promover la inflamación crónica de bajo grado, resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular—, así como una mejora en la integridad intestinal (lo que consecuentemente disminuye endotoxemia metabólica provocada por traslocación bacteriana, y en última instancia propicia el decremento de la inflamación sistémica de bajo grado) [6].

En 2023 se evaluaron los efectos de HF en ratas Wistar alimentadas por 13 semanas con HFFD, a la par otro grupo con la misma dieta fue suplementado con HF; la finalidad fue, mediante la dieta, emular un modelo con lipotoxicidad a nivel hepático a partir de un estado de obesidad (aumento de peso y masa grasa corporal), dislipidemia y resistencia a la insulina, alteraciones estrechamente relacionadas al desarrollo de NAFLD. Se reportó que, en contraste con el grupo no suplementado, el grupo con HF mostró una mejora en la tolerancia a la glucosa postprandial (-26% en AUC), colesterol y triglicéridos total en circulación menor (-11% y -51%, respectivamente), una menor expresión de factor de TNF α , y un aumento de glutatión (GSH) sérico (+70% que se asoció a una mejora del sistema de defensa antioxidante del organismo). En cuanto a la materia vegetal, se

indicó en el estudio que HF es fuente de compuestos bioactivos como hierro, proteínas, fibra insoluble y polifenoles [5].

En otro estudio preclínico con ratas macho Wistar a las que se les administró HFFD con y sin HF desde el inicio del estudio hasta cumplir 6 semanas de experimentación se encontró y reportó que el grupo con HFFD, en contraste con el grupo de dieta estándar (grupo control), presentó un aumento de peso corporal, de acumulación de grasa abdominal, de triglicéridos, de glucosa, de HOMA-IR, triglicéridos fecales y una menor producción de AGCC. Los resultados encontrados en el grupo HFFD + HF fueron consistentemente los contrarios en cada parámetro antes mencionado, efectos atribuidos (-12% de ganancia de peso corporal, -10% en el valor de la circunferencia de cintura, -6% en AUC de glucosa, +54% de producción de AGCC) aquí también a la fibra y los polifenoles presentes en HF, En particular, respecto a los AGCC, el grupo suplementado con HF fue el que mayor producción mostró de estos compuestos [4]. Se propone así a HF como una alternativa nutricional de bajo costo para tratar y prevenir alteraciones metabólicas tempranas asociadas al consumo elevado de grasa saturada y fructosa.

MATERIALES Y MÉTODOS

MODELO ANIMAL EXPERIMENTAL

Para el desarrollo de nuestro modelo experimental el protocolo fue aprobado por el comité de bioética de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro (FCN—UAQ) bajo el folio 101FCN2024. En este trabajo se emplearon 24 ratas Wistar macho de 5 semanas de edad, provenientes por adquisición del bioterio INB-UNAM), campus Juriquilla. Posteriormente, los animales fueron alojados y aclimatados en el bioterio de la FCN-UAQ, Campus Juriquilla. Durante su estancia, los especímenes se mantuvieron bajo condiciones ambientales controladas de humedad (50 ± 10 %) y temperatura (22 ± 2 °C), sujetos a un ciclo regulado de luz/oscuridad de 12:12 h.

Después de la aclimatación, los animales fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos experimentales: control (SD, n=6); inducido a obesidad (OB, n=6); inducido a DT2 (DI, n=6, al final n=4); y DI con suplementación de hoja de frijol (DIHF, n=6). Este último grupo fue formado a partir del establecimiento y mantenimiento de diabetes en los animales inyectados con STZ, es decir, a partir de que dichos animales se encontraran con glucosas sanguíneas superiores a 150 mg/dl.

La inducción a DT2 se realizó con una administración intraperitoneal de 49.5 mg/kg de estreptozotocina (STZ) disuelta en buffer de citratos 0.1M a un pH de 4.5, y además se alimentó a los grupos OB, DI y DIHF con la misma dieta hiperenergética de base (ver composición más adelante), adicionando hoja de frijol seca y molida para el grupo DIHF. La proporción de hoja de

frijol fue equivalente a $\frac{1}{5}$ parte de lo que debe de consumir diariamente una persona mayor de 10 años de vegetales (400 g diarios, $\frac{1}{5} = 80\text{g}$ en humano) [48].

La dieta hiperenergética utilizó como base la dieta Laboratory Rodent Diet 5001 (LabDiet®), cuya distribución energética es la siguiente: 28.9% de proteína, 13.6 de grasa y 57.49% hidratos de carbono (proporcionando una densidad energética de 3.35 kcal/g). A ella se le realizaron modificaciones mediante la adición de manteca de cerdo (grasa saturada) y fructosa (hidrato de carbono simple), de tal forma que su distribución energética quedó calculada de 20% para proteína, 40% de lípidos y 40% de hidratos de carbono, dando así una densidad energética de 4.48 kcal/g. Para llevar a cabo dichas modificaciones de forma homogénea, los ingredientes secos (dieta estándar y fructosa) se utilizaron en polvo, y la manteca de cerdo contribuyó a dar una consistencia final de una pasta arenosa semi-compactable [4–6].

El grupo estándar (SD) tuvo alimentación *ad libitum* —al igual que el resto de los grupos— únicamente con dieta *Laboratory Rodent Diet—5001 (LabDiet®)* en polvo molida con ayuda del molino antes descrito. Todos los grupos tuvieron acceso libre a agua purificada de garrafón.

Al inicio de la experimentación, se realizó limpieza de jaulas (recambio de cama de viruta y enriquecimiento ambiental, que consistió en objetos de cartón o de madera para que pudieran roer y manipular) y dotación de alimento cada tercer día, sin embargo, por la naturaleza de la enfermedad establecida (y presencia de poliuria) la limpieza, el enriquecimiento y la vigilancia de los animales finalizó haciéndose diariamente.

MATERIA VEGETAL UTILIZADO COMO TRATAMIENTO EN DT2

El material vegetal consistió en polvo de hoja de frijol (*Phaseolus vulgaris* L.) variedad Eugenia, cultivada en campo abierto en el campus Amazcala (FCN, UAQ, junio 2019). Tras la recolección, se seleccionaron las hojas verdes que presentaron una longitud de 6 a 15 cm y un ancho de 3 a 11 cm. Las hojas seleccionadas se lavaron con agua corriente, aireadas a temperatura ambiente por 24 h y posteriormente deshidratadas en horno de convección a 45°C hasta alcanzar peso constante. Finalmente, el material seco se molió y tamizó a través de una malla de 0.2 mm utilizando un molino Thomas—Wiley (modelo 4). El polvo de HF se almacenó en condiciones constantes de temperatura bajo restricción estricta de luz para su posterior incorporación en las dietas experimentales y para los respectivos análisis fitoquímicos [4].

RECOLECCIÓN Y TRATAMIENTO DE MUESTRAS

La medición de glucosa se realizó semanalmente con ayuda de un glucómetro Accu-check® (modelo Active) mediante un corte en la punta de la cola de cada animal, previamente administrándole localmente solución de lidocaína para buscar contrarrestar el malestar del individuo al obtener la gota de sangre que el equipo requirió. Para la extracción de suero a la 6ª semana, se hizo uso de la técnica anterior, implementando el uso ahora de heparina para promover un flujo de sangre más eficiente. Una vez recolectada la muestra de cada individuo en tubos con gel separador de 600 µl (BD Microtainer SST®), se llevó a centrifugación 15 min a 3000 rpm para

después recolectar el suero, alicuotar y llevar a ultracongelación (-80°C) para los posteriores análisis [4]. Todos los ensayos se realizaron al menos por duplicado.

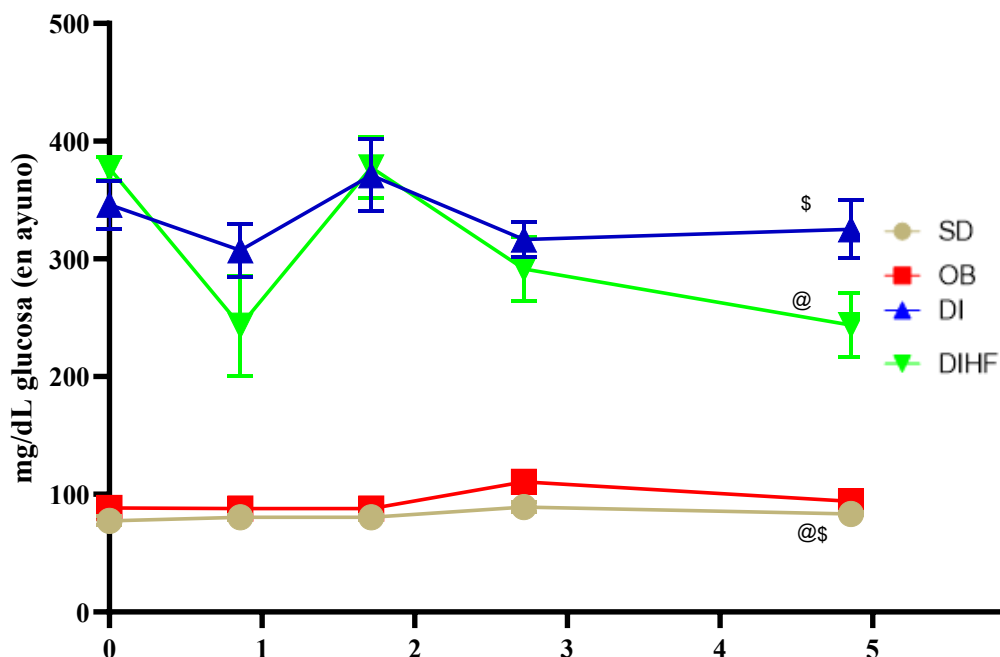
La insulina se midió mediante técnica de ELISA de tipo sándwich (ALPCO®, *Rat Insulin ELISA*, No. De catálogo 80—INSRT—E01) siguiendo y sin modificar las instrucciones del fabricante. Los resultados se obtuvieron en ng/mL y se convirtieron a $\mu\text{UI/mL}$ (multiplicando el valor por 24.8) para las fórmulas que así lo requerían [4].

La cuantificación de componentes lipídicos se hizo mediante kits colorimétricos-enzimáticos. Para la medición de triglicéridos se utilizó el kit GPO-PDO (Ref. 1001313) y el kit CHOD-POD (Ref. 1001092) para la determinación de colesterol total, ambos de Spinreact® [4]. En los dos ensayos y guardando las respectivas proporciones, se modificaron las cantidades con el fin de eficientar los procesos, empleando así para cada réplica 2 μL de muestra problema (suero) con sus respectivos controles y blancos, continuando con el resto del protocolo como lo indica en fabricante.

Una vez recopilados los datos, se organizaron, analizaron y reportaron con ayuda de los programas computacionales Excel® (Office de Microsoft 365®) y GraphPad Prism (v. 8.0.1). Se obtuvieron y reportaron los promedios con error estándar (promedio $\pm$ SEM), se sometieron los datos a pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov) y luego a ANOVA de una sola vía con post hoc Tukey si se comportaban los datos como normales; en caso contrario, se analizaron los datos con pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis) para calcular la significancia estadística.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El monitoreo de la glucemia durante las seis semanas de tratamiento reveló concentraciones significativamente más altas en los grupos DI y DIHF en comparación con el grupo SD ($p < 0.05$). En la primera semana de estudio, los grupos SD y OB registraron promedios de 77.5 mg/dL y 88.3 mg/dL, respectivamente; en contraste, los grupos DI y DIHF mostraron niveles iniciales significativamente elevados de 346.1 mg/dL y 376.8 mg/dL. Hacia la sexta semana, la glucemia media en el grupo DI se mantuvo en 325.1 mg/dL y en el grupo DIHF descendió a 243.7 mg/dL, mientras que el grupo SD permaneció basal con 83.3 mg/dL.



Gráfica 1: Medición semanal de glucosa sérica. Reportado como promedio $\pm$ SEM. SD = Grupo estándar, OB = Grupo inducido a obesidad, DI = Grupo inducido a DT2, DIHF = Grupo inducido a DT2 suplementado con hoja de frijol. No se encontró normalidad mediante prueba Shapiro-Wilk. ANOVA de una sola vía Kruskal-Wallis. \$ = $p=0.0055$; @ = $p=0.0138$, respecto a SD. $n=6$.

Los grupos SD y OB se mantuvieron notablemente más estables en glucosa en el tiempo de experimentación, registrando una variabilidad mínima con valores normoglucémicos de 77.5 y a 89.1 mg/dL en el grupo SD. En contraste, los grupos DI y DIHF, mostraron hiperglucemia basal severa desde el inicio del estudio, concordando con la inducción esperada en el modelo experimental [4]. Estos datos además sugieren que la intervención o tratamiento administrado tuvo un efecto atenuante o regulador sobre los niveles de glucosa en sangre, aunque sin retornar a la normoglucemia. De acuerdo con da Silva Brito et al. (2025) señalan que, pese a no haber un consenso único y universal para diagnosticar DT2, a partir de los niveles de glucosa en sangre en ratas, se sugiere un umbral glucémico en ayuno superior a 150 mg/dL (con un rango reportado en la literatura de 140 a 250 mg/dL), cifras que respaldan la validez del modelo empleado (inducción a STZ + dieta HFFD) y los hallazgos observados en la investigación (Gráfica 1) [47]. En ambos grupos inducidos a DT2 es notable la hiperglucemia característica de esta enfermedad, concordando así con la idea de la hipótesis de los dos ciclos, en cuanto a cómo el excesivo consumo calórico prolongado en el tiempo, interfiere en el metabolismo de hidratos de carbono y eleva la glucemia plasmática basal [13]; sin embargo, a la sexta semana de tratamiento la glucosa de los grupos DI y DIHF se encuentra con diferencias significativas entre ellos, siendo menores las encontradas en este último grupo (325.16 vs 243.66 mg/dl, una cuarta parte disminuida). Lo anterior se puede sustentar a partir de, en primera instancia, el aporte de fibra soluble e insoluble

que da HF, que se han asociado a una absorción de glucosa intestinal más controlada, a la vez que mejora la sensibilidad a la insulina y retrasa la progresión de DT2 [37].

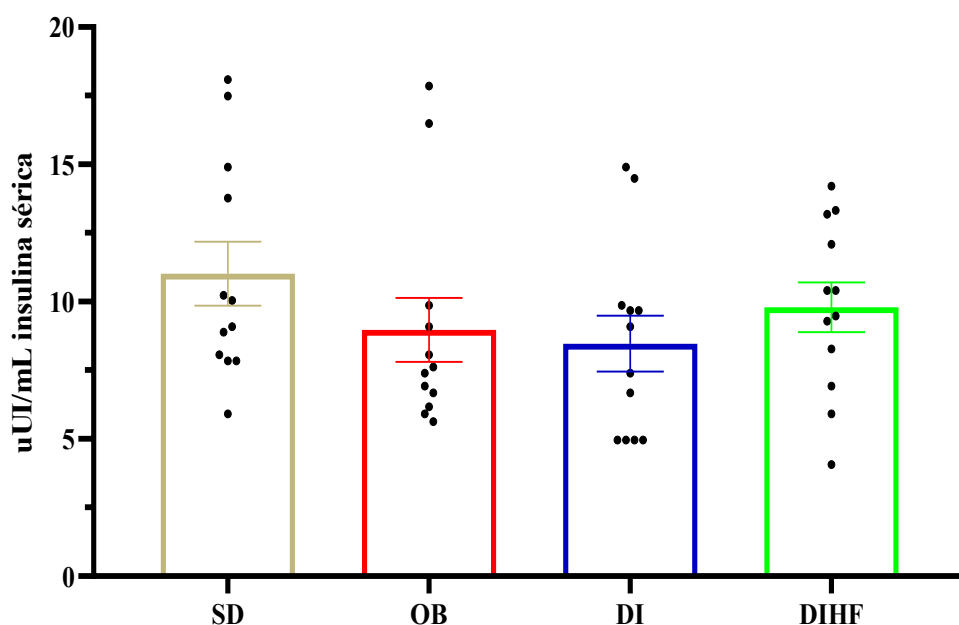
Desde la parte de los compuestos fitoquímicos, la quercetina ha mostrado en conjunto con otros componentes bioactivos de plantas, características sensibilizantes a la insulina, lo que directamente se ha visto reflejado en la reducción de glucosa plasmática en modelos animales inducidos a DT2, postulándose su efecto sobre aumento de actividad en enzimas que clave para la internalización celular de glucosa, entre estas la α -amilasa pancreática y la α -glucosidasa intestinal, lo que provoca una menor hidrólisis del almidón y absorción de glucosa intestinal [38–40]. La rutina, además de su efecto en promover la secreción insulínica, se ha visto que aumenta la traslocación de transportadores GLUT-4, que igualmente impactaría directamente en la internalización y distribución de glucosa en el cuerpo [41,42].

Los estudios previos de suplementación de HF a modelos preclínicos están en sintonía con lo que aquí reportamos, en específico, respecto a valores séricos de glucosa, Becerril-Campos, *et al.* en el 2022, coincidieron en la disminución de este parámetro bioquímico cuando se suplementó con HF, y como se verá más abajo (Gráfica 3), también en el mejoramiento del HOMA-IR [4].

A la sexta semana de intervención, la determinación de insulina en suero en el grupo SD registró una concentración promedio de 11.01 μ UI/mL. En contraste, los grupos DI y DIHF presentaron valores promedio de 8.46 y 9.79 μ UI/mL, respectivamente, que representa un aumento significativo del 15.72% en el grupo DIHF. En tanto, el grupo OB presentó una media de 8.97 μ UI/mL (Gráfica 2).

El grupo SD y DIHF fueron los dos grupos donde mayor concentración de insulina en suero se encontró, el tratamiento con HF normalizó este parámetro aún en presencia de ingesta de HFFD. Por el contrario, la tendencia encontrada en los grupos OB y DI fue una disminución de esta hormona en sangre, concordando con la literatura que argumenta un decremento de insulina en el progreso de la DT2 [29]. Estos datos también sugieren el papel de la hipótesis de los dos ciclos, donde gradualmente aumenta el daño de las células beta pancreáticas (y por ende disminuye su capacidad secretora de insulina) y condiciona a un estado hiperglucémico [12,13].

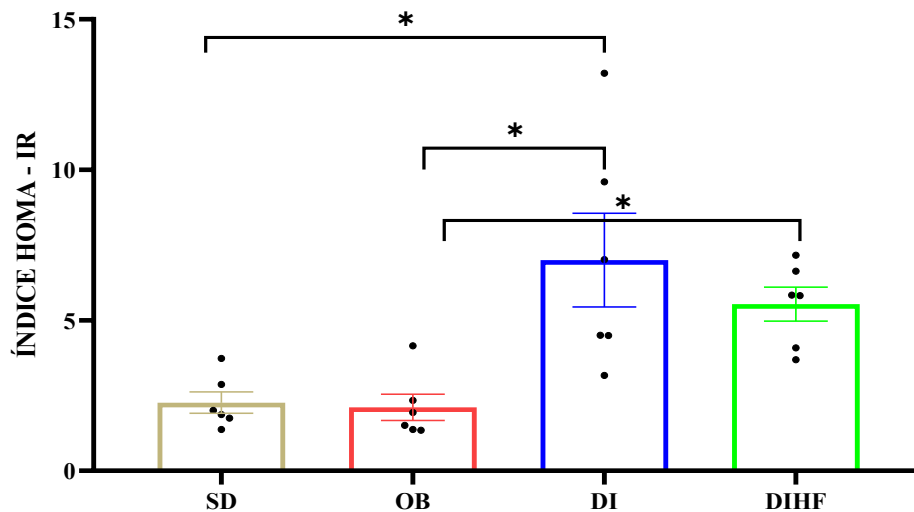
Particularmente, de los compuestos fitoquímicos encontrados principalmente en HF, está reportada la acción de la quercetina y la rutina como promotores no aislados de la secreción de la insulina, además de que a esta última se le han atribuido propiedades restauradoras de las células β . Esto puede sustentar la mayor concentración de insulina en el grupo DIHF en contraste con el grupo DI [38,40–42].



Gráfica 2: Medición de insulina sérica a la 6a semana de tratamiento. Reportado como promedio $\pm$ SEM. SD = Grupo estándar, OB = Grupo inducido a obesidad, DI = Grupo inducido a DT2, DIHF = Grupo inducido a DT2 suplementado con hoja de frijol. No se encuentra normalidad mediante prueba Shapiro-Wilk ni Kolmogorov-Smirnov. Prueba Kruskal-Wallis $\alpha=0.05$. n=6, cada punto en las barras representa una réplica.

El índice HOMA para resistencia a la insulina (HOMA-IR, obtenido mediante los valores de glucosa e insulina de la sexta semana de tratamiento) resultó de 2.26 para el grupo control y de 2.11 para el grupo OB. Mientras tanto, en el grupo DI se encontró un índice de 6.99, y en DIHF un índice promedio de 5.53; es decir 3 y 2.44 más veces en comparación con SD. De manera equivalente, el grupo DIHF refirió un HOMA-IR 20.88% menor que el grupo DI.

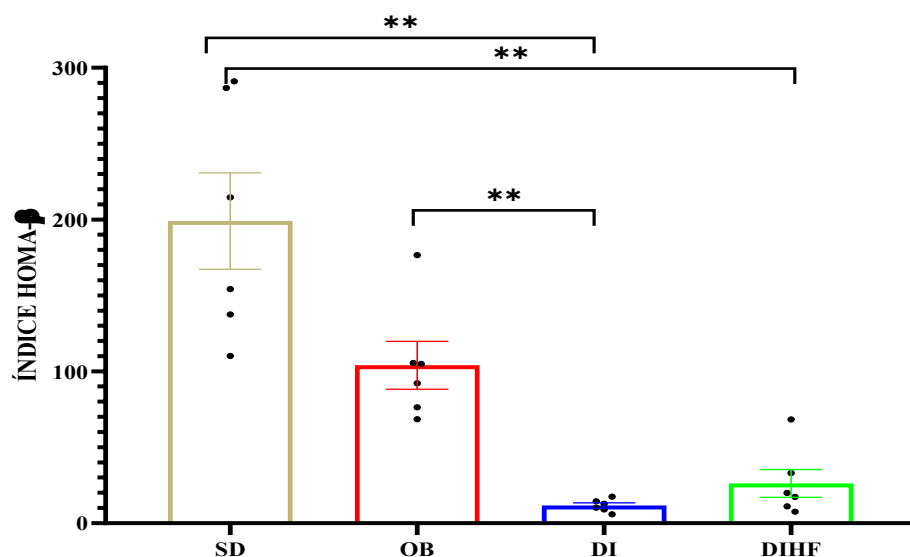
Las tendencias en los grupos inducidos a DT2 concuerdan con la fisiopatología de la enfermedad, al mismo tiempo, no se encuentran diferencias significativas entre el grupo SD y DIHF, lo que sugiere un efecto positivo en el tratamiento con HF; además, sí hay diferencia significativa entre SD y DI, sin embargo, en este trabajo no se puede concluir que la suplementación con HF normaliza los valores de HOMA-IR. Entonces, la disminución encontrada en DIHF está en concordancia con estudios previos que han visto puntualmente cómo compuestos presentes en HF (como el ácido cumárico), pese a no indicar cambios en el peso corporal de los individuos, sí han reportado una mejora en el HOMA-IR, patrón que sí observamos en nuestro estudio (Gráfica 3) indicando una menor resistencia a la insulina en el modelo suplementado con este fitoquímico [37,43].



Gráfica 3. Índice HOMA-IR a la 6a semana de tratamiento. Reportado como promedio $\pm$ SEM. SD = Grupo estándar, OB = Grupo inducido a obesidad, DI = Grupo inducido a DT2, DIHF = Grupo inducido a DT2 suplementado con hoja de frijol. Se realizó prueba Shapiro-Wilk y no se encontró normalidad. ANOVA de una sola vía prueba de Friedman $\alpha=0.05$. * $p < 0.05$. $n=6$, cada punto en las barras representa un animal.

El índice HOMA beta (HOMA- β) —también calculado a partir de muestras séricas correspondientes a la sexta semana de tratamiento— fue de 199.03 en el promedio del grupo SD y de 104.03 en el OB, representando así una diferencia del 47.7%. Correspondientemente, el grupo DI presentó en promedio un HOMA- β DE 11.69, mientras que el del grupo DIHF fue de 20.02, representando así un aumento de 71.25% en este índice (Gráfica 4) [28] .

Lo que aquí se encontró se alinea con cómo este parámetro, que indica el funcionamiento de las células beta pancreáticas, se ve mejorado con intervenciones fitoquímicas gracias a su sugerido efecto como la mejora en la masa de dichas células con consiguiente mejor secreción de insulina y aumento de esta hormona a su receptor, pudiendo dilucidar así los efectos a nivel molecular de la suplementación [14,17,36,37]. En ese sentido, han sido reportadas otras plantas medicinales que también contienen rutina, y se les ha atribuido la cualidad de ayudar a la restauración de células beta y la estimulación en la secreción de la insulina, que directamente mejoraría el índice HOMA beta [41,42].



Gráfica 4. Índice HOMA- β a la 6a semana de tratamiento. Reportado como promedio $\pm$ SEM. SD = Grupo estándar, OB = Grupo inducido a obesidad, DI = Grupo inducido a DT2, DIHF = Grupo inducido a DT2 suplementado con hoja de frijol. Se realizó prueba Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov con $\alpha=0.05$ para normalidad. ANOVA de una sola vía. prueba post-hoc Tukey ** $p < 0.007$. $n=6$, cada punto representa un animal.

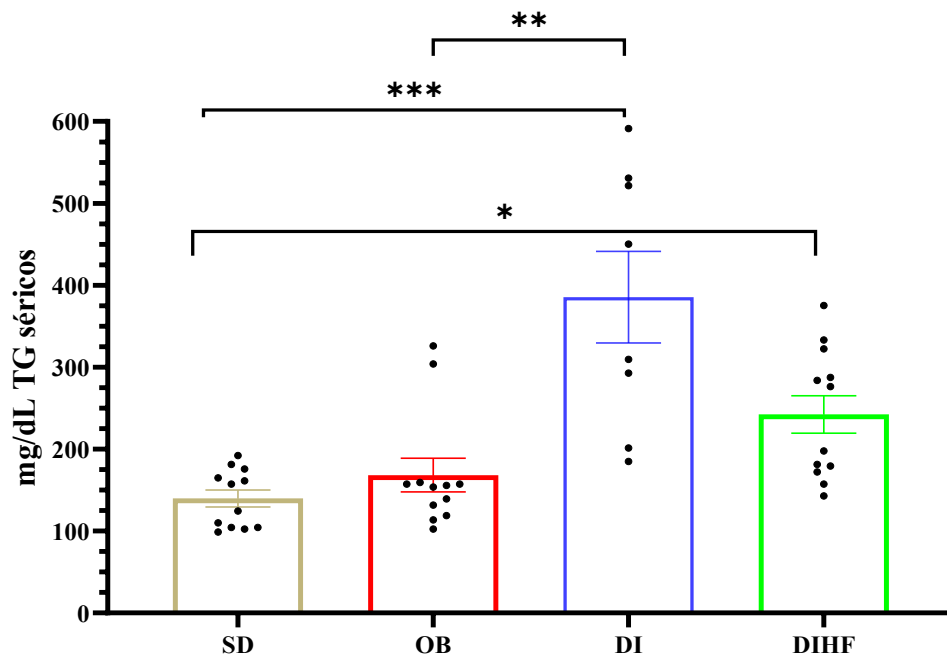
Tanto en el índice HOMA-IR como en el HOMA- β , las modulaciones propuestas por los compuestos bioactivos de HF incidieron directamente estos valores, en su conjunto (como además la literatura sugiere que es como actúan estos compuestos) expresando cambios positivos o «antidiabéticos».

Los triglicéridos (TG) en suero en la semana número 6 indicaron una media de 139.74 mg/dL en el grupo SD, mostrando una diferencia significativa con los grupos DI (2.75 veces) y DIHF (1.73 veces), que resultaron con 385.35 y 242.41 mg/dL, en ese orden; es decir, el grupo DIHF presentó una disminución del 37% en TG séricos en comparación con DI. Por su parte, el grupo OB presentó un valor de 168.26 mg/dL, un aumento del 20.4% a lado del grupo SD (Gráfica 5).

A pesar de no mostrar aquí una diferencia significativa entre el grupo DI y el DIHF, hay una menor diferencia significativa entre el grupo SD y DIHF, en contraste con SD y DI; la tendencia es además clara al comparar la menor concentración de TG en sangre obtenida en el grupo suplementado con HF con el grupo DI, pues hubo una reducción de casi una tercera parte.

La bibliografía, por una parte, concuerda en cómo en la fisiopatología de la DT2 es común encontrar alteraciones metabólicas en los perfiles lipídicos, la hipótesis de los dos ciclos explica cómo en este «círculo vicioso» está estimulada la lipogénesis *de novo* a nivel hepático y la presencia anormal y elevada de TG, que perpetúan la lipotoxicidad a nivel sistémico y, en particular al progresivo daño pancreático [12,13]. Un perfil elevado de TG, a pesar de ser un factor reversible, suele ser común en pacientes con DT2, y representa una causa importante de morbilidad y mortalidad [18].

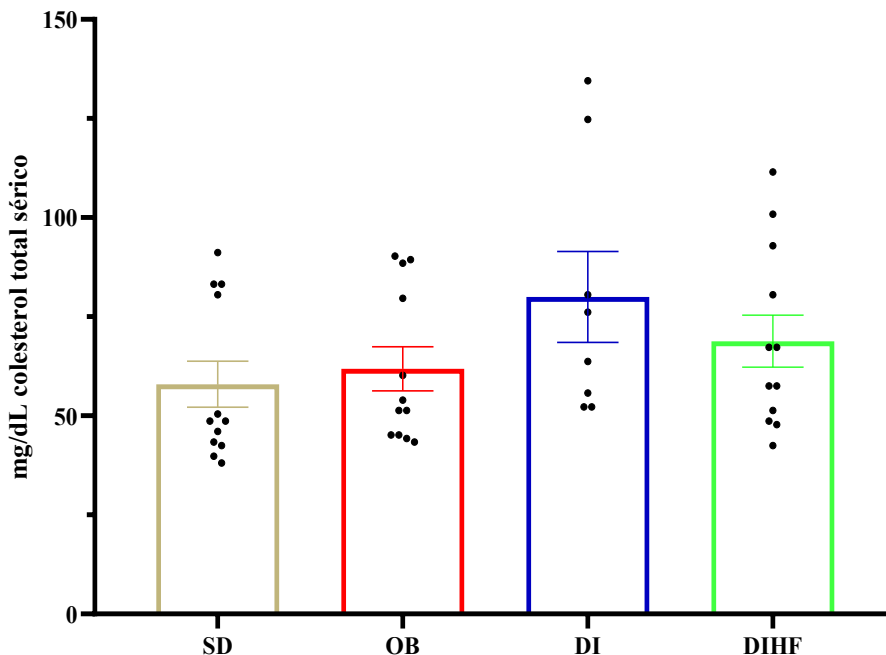
Por la otra parte, de los compuestos identificados como mayoritarios hasta ahora en HF, el ácido p-cumárico, además de sus actividades antioxidantes y antiinflamatorias, se ha reportado como una sustancia que puede modificar positivamente el metabolismo lipídico en modelos animales inducidos a desórdenes metabólicos; entre lo que se reporta de este fitoquímico es que promueve una mayor excreción de grasa mediante las heces, una mayor oxidación de ácidos grasos, una menor presencia de genes lipogénicos, y una menor presencia de tejido adiposo visceral [37,43]. Hallazgos similares a este nivel se han reportado previamente en otros modelos animales alimentados con dietas altas en grasa y fructosa y suplementados con HF: disminución de TG séricos, efecto que contrarresta la lipotoxicidad en el individuo y mayor excreción de TG por las heces [4–6].



El colesterol total resultó de 57.96 mg/dL en promedio en el suero de los individuos del grupo SD y de 60.17 mg/dL en el OB. Mientras tanto, el grupo DI mostró una media de 79.97 mg/dL y el grupo DIHF —a las mismas 6 semanas— de 68.80 mg/dL, mostrando así una diferencia del 13.9% de colesterol total menos. En general no hubo diferencias significativas entre grupos, pero sí hubo una tendencia en el grupo DI a presentar una mayor concentración de esta molécula.

Hay que recalcar que, en general, en pacientes con DT2 es común la alteración de los perfiles lipídicos, y el colesterol total comprende tanto el de baja (LDL) con el alta (HDL) densidad; se reporta que en DT2 este perfil tiende a ser alto en LDL y bajo en HDL, que a su vez impacta directamente y en particular con las complicaciones macrovasculares de la patología (relacionadas

con accidentes cerebrovasculares) [18] . Se puede teorizar que, en este estudio a pesar de no haber cambios significativos en la concentración de colesterol total, la proporción entre HDL y LDL sí pudo verse afectada entre grupos. Hay que recordar que, entre las alteraciones de lípidos en DT2, la presencia anormal de ceramidas —generadas en el metabolismo de este macronutriente—, se ha relacionado estrechamente con enfermedades metabólicas, proponiendo su mecanismo de acción a nivel molecular al interferir con la cascada de señalización de la insulina y la correcta captación de glucosa por las células, abonando todavía más a la DT2 [19–21] .

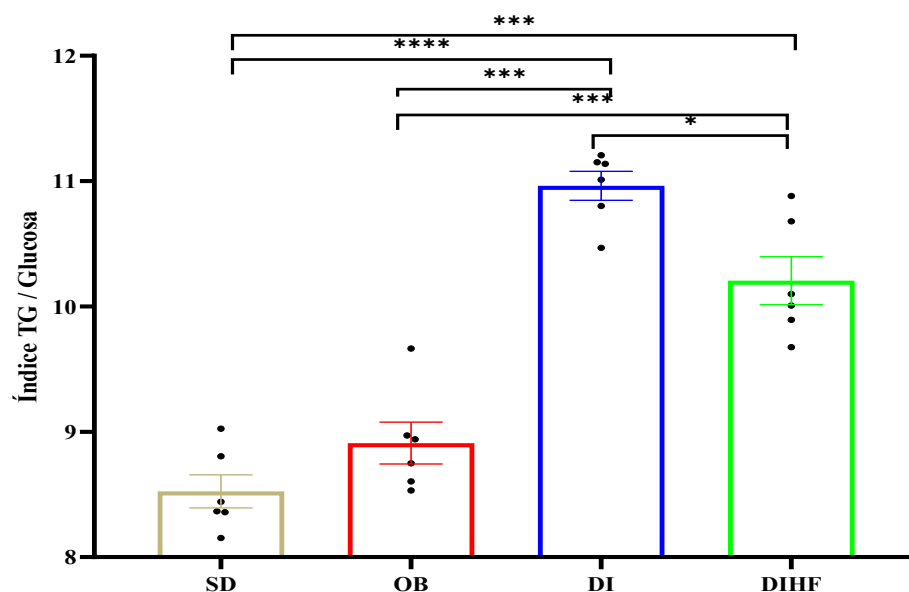


Gráfica 6: Medición de colesterol sérico total a la 6a semana de tratamiento. Reportado como promedio $\pm$ SEM. SD = Grupo estándar, OB = Grupo inducido a obesidad, DI = Grupo inducido a DT2, DIHF = Grupo inducido a DT2 suplementado con hoja de frijol. No se encuentra normalidad mediante prueba Shapiro-Wilk ni Kolmogorov-Smirnov. Prueba Kruskal-Wallis $\alpha=0.05$. SD, OB y DIHF, $n=6$; DI, $n=4$, cada punto en las barras representa una réplica.

Con respecto a los resultados del índice de triglicéridos y glucosa, el promedio del grupo SD fue de 8.52, que no tuvo diferencia significativa con el obtenido en promedio con el grupo OB (8.90). En cuanto al grupo DI, se obtuvo una media de 10.96, que contrasta con el del grupo DIHF, de 10.20, representando este un decremento significativo estadísticamente del 6.9% (Gráfica 7).

El índice TG/glucosa, además de ser un buen predictor del control glucémico, es una buena herramienta para predecir la resistencia a la insulina. A pesar de que es difícil establecer puntos de cohorte globales para animales en estos parámetros, al estar correlacionado positivamente con la hemoglobina glucosilada y el HOMA-IR, este índice permite comprender mejor la diferencia significativa y tendencia que tiene de disminuir en el grupo DIHF en comparación de DI [30]. Por lo que los resultados sugieren que hubo una mejora en la sensibilidad a la insulina con el

tratamiento de HF. Se aprecia también que hay una mayor diferencia significativa entre el grupo SD y DI que entre el grupo SD y DIHF, reforzando la idea anterior, y pudiendo atribuir esta disminución a las propiedades antes explicadas de los compuestos bioactivos de HF en la glucosa y en los triglicéridos séricos.



Gráfica 7. Índice triglicéridos (TG) - glucosa a la 6a semana de tratamiento. Reportado como promedio $\pm$ SEM. SD = Grupo estándar, OB = Grupo inducido a obesidad, DI = Grupo inducido a DT2, DIHF = Grupo inducido a DT2 suplementado con hoja de frijol. Se realizó prueba Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov con $\alpha=0.05$ para normalidad. ANOVA de una sola vía. prueba post-hoc Tukey. **** $p < 0.0001$, *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$. $n=6$, cada punto en las barras representa un animal.

Es interesante indicar que, en este estudio de 6 semanas, y en los parámetros aquí evaluados, los grupos OB y SD no mostraron diferencias significativas, pero sí se pueden apreciar tendencias en el aumento en suero de glucosa, de triglicéridos, de colesterol, y en el índice TG/glucosa; así como una disminución de la concentración sérica de insulina, en el índice HOMA-beta, patrones esperados para modelos alimentados con una dieta alta en grasa y fructosa sin intervención. Creemos que un mayor tiempo de exposición puede hacer más evidentes estos resultados, de la misma forma que un mayor número de individuos en los grupos DI y DIHF puede abonar a esto.

CONCLUSIONES

La DT2 es una enfermedad cada vez más prevalente y sumamente peligrosa, pues puede interferir en una gran diversidad de órganos. Como se vio en los resultados obtenidos y con el respaldo de la literatura previa, el estado proinflamatorio y oxidante —análogamente a la hipótesis de los dos ciclos— son condiciones que sincrónicamente son causa y consecuencia de la DT2, por lo que es imperante el empleo de tratamientos integrales que puedan interferir positivamente en diversas desregulaciones presentes en la enfermedad.

A pesar de que la farmacología moderna se puede emplear para hacer más eficaz el control de la DT2, la insulinoaterapia y otros fármacos se deberían reservar para fases avanzadas o casos particulares. Instancias en pro del mejor manejo de la enfermedad, han reportado una diversa cantidad de efectos secundarios en los pacientes, sin contar la elevada carga económica que dichos tratamientos pueden representar.

En ese sentido, la evidencia disponible respalda el uso de compuestos bioactivos derivados de plantas para contribuir a la mejora de parámetros —y por consiguiente en aminorar el riesgo y/o la presencia de las complicaciones— asociados a DT2; es importante reiterar en que la mayoría de los beneficios reportados se atribuyen al actuar conjunto de estos compuestos, esto es, la forma natural en que se encuentran en plantas de usos tradicionales.

Se deriva de esto que el conocimiento alrededor de HF es un área prometedora para la salud pública local e internacional, y esta idea es reforzada por hallazgos anteriores en modelos preclínicos similares inducidos a desregulaciones metabólicas, donde al suplementarlos con HF se vieron mejoras significativas en los parámetros evaluados en comparación con los no suplementados, en particular: en la concentración sérica de glucosa (-25%), de triglicéridos (-37%), índice HOMA-IR (-20.88%) e índice triglicéridos/glucosa (-6.9%); al mismo tiempo que incrementó la concentración de insulina (+15.72%) y el índice HOMA- β (+ 71.25%).

Los resultados reafirman la capacidad preventiva y protectora de la hoja de frijol (HF). Lo observado coincide con estudios previos en los que el uso de plantas medicinales o metabolitos secundarios afines atenúan desórdenes metabólicos estrechamente vinculados. Particularmente en el modelo de DT2, la suplementación con HF indujo una mejora significativa en parámetros clínicos cruciales con respecto al grupo control con diabetes.

Para las perspectivas futuras, será valioso considerar las distintas limitantes de este estudio, como el tamaño de muestra, la indagación directa sobre marcadores proinflamatorios y oxidantes, parámetros corporales e histológicos en los grupos y —aunque no se han vislumbrado indicios hasta ahora—, enfocarse en garantizar la plena seguridad para consumir HF sin esperar efectos secundarios tóxicos.

REFERENCIAS

- [1] Zakir M, Ahuja N, Surksha MA, Sachdev R, Kalariya Y, Nasir M, et al. Cardiovascular Complications of Diabetes: From Microvascular to Macrovascular Pathways. *Cureus* 2023;15:e45835. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.45835>.
- [2] Sugandh F, Chandio M, Raveena F, Kumar L, Karishma F, Khuwaja S, et al. Advances in the Management of Diabetes Mellitus: A Focus on Personalized Medicine. *Cureus* 2023;15:e43697. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.43697>.
- [3] Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism* 2021;123:154838. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2021.154838>.
- [4] Becerril-Campos AA, Ocampo-Anguiano PV, Mondragón-Jacobo C, Escobar-García K, Camacho-Barrón M, Anaya-Loyola MA, et al. Phaseolus vulgaris L. Leaves Increase Short-Chain Fatty Acid (SCFA) Production, Ameliorating Early Metabolic Alterations. *Plant Foods for Human Nutrition* 2022 77:3 2022;77:421–6. <https://doi.org/10.1007/S11130-022-00992-1>.
- [5] Becerril-Campos AA, Ramos-Gómez M, De Los Ríos-Arellano EA, Ocampo-Anguiano PV, González-Gallardo A, Macotela Y, et al. Bean Leaves Ameliorate Lipotoxicity in Fatty Liver Disease. *Nutrients* 2023, Vol 15, Page 2928 2023;15:2928. <https://doi.org/10.3390/NU15132928>.
- [6] Ocampo-Anguiano PV, Victoria-Ruiz LL, Reynoso-Camacho R, Olvera-Ramírez AM, Rocha-Guzmán NE, Ramos-Gómez M, et al. Ingestion of Bean Leaves Reduces Metabolic Complications and Restores Intestinal Integrity in C57BL/6 Mice with Obesity Induced by a High-Fat and High-Fructose Diet. *Nutrients* 2024;16:367. <https://doi.org/10.3390/NU16030367>.
- [7] Reyes-García A, Basto-Abreu A, Reyes-Sánchez F, Stern D, Romero-Martínez M, Campos-Nonato I, et al. Prevalencia de diabetes y control glucémico en México, Ensanut 2011-2024. *Salud Publica Mex* 2025;67:622–32. <https://doi.org/10.21149/17286>.
- [8] American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026;49:S13–26. <https://doi.org/10.2337/DC26-S001>.
- [9] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2025 | Global Diabetes Data & Insights 2026. <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/> (accessed August 29, 2026).
- [10] Organización Mundial de la Salud. Diabetes 2024. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (accessed August 29, 2026).

- [11] Silva JBQ, Cebada AB, Escobar-Morreale HF, Chávez LN. Diagnosis of type 2 diabetes mellitus. Epidemiological situation, patient characteristics, risk factors, and prognosis. *Medicine (Spain)* 2024;14:1099–106. <https://doi.org/10.1016/j.med.2024.10.018>.
- [12] Fernández CIJ, Fernández CIJ, Pereira YAM, Chang ASO, Olmedo SIG, Gaete MCA. Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura. *Revista Nova Publicación Científica En Ciencias Biomédicas* 2022;20:65–103. <https://doi.org/10.22490/24629448.6184>.
- [13] Al-Mrabeh A. Pathogenesis and remission of type 2 diabetes: what has the twin cycle hypothesis taught us? *Cardiovasc Endocrinol Metab* 2020;9:132. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000201>.
- [14] Alberto J, Reyes O, Plancarte AA. BASES MOLECULARES DE LAS ACCIONES DE LA INSULINA*. 2008.
- [15] Choi E, Bai XC. Activation mechanism of the insulin receptor: a structural perspective. *Annu Rev Biochem* 2023;92:247. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-BIOCHEM-052521-033250>.
- [16] Santoro A, McGraw TE, Kahn BB. Insulin action in adipocytes, adipose remodeling, and systemic effects. *Cell Metab* 2021;33:748. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2021.03.019>.
- [17] W. Baynes John, H. Dominiczak Marek. Combustibles, nutrientes y minerales: diabetes mellitus. In: DRK Edición, editor. *Bioquímica MÉDICA*. 5th ed., Barcelona: ELSEVIER; 2019, p. 443–69.
- [18] Kenneth R. Feingold. Dyslipidemia in Patients with Diabetes. *Endotext* 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305900/> (accessed September 14, 2026).
- [19] Kim E, Jeon S. The Impact of Phytochemicals in Obesity-Related Metabolic Diseases: Focus on Ceramide Metabolism. *Nutrients* 2023, Vol 15, Page 703 2023;15:703. <https://doi.org/10.3390/NU15030703>.
- [20] Chaurasia B, Tippetts TS, Monibas RM, Liu J, Li Y, Wang L, et al. Targeting a ceramide double bond improves insulin resistance and hepatic steatosis. *Science* 2019;365:386. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAV3722>.
- [21] Lemaitre RN, Yu C, Hoofnagle A, Hari N, Jensen PN, Fretts AM, et al. Circulating sphingolipids, insulin, HOMA-IR, and HOMA-B: The Strong heart family study. *Diabetes* 2018;67:1663–72. <https://doi.org/10.2337/DB17-1449/-/DC1>.
- [22] Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2019;11:45.

- [23] Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:141–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>.
- [24] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010;107:1058. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>.
- [25] Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. *J Diabetes Res* 2020;2020:7489795. <https://doi.org/10.1155/2020/7489795>.
- [26] American Diabetes Association. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026;49:S27–49. <https://doi.org/10.2337/DC26-S002>.
- [27] Hooshmandi H, Ghadiri-Anari A, Ranjbar AM, Fallahzadeh H, Hosseinzadeh M, Nadjarzadeh A. Effects of licorice extract in combination with a low-calorie diet on obesity indices, glycemic indices, and lipid profiles in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Ovarian Research* 2024 17:1 2024;17:157-. <https://doi.org/10.1186/S13048-024-01446-9>.
- [28] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487–95. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.27.6.1487>.
- [29] Azzahra BF, Yueniwati Y, Permatasari HK, Rahayu RF, Tifani AS, Fauzi A. Combined Vitamin D and Magnesium Supplementation Improves Insulin, HOMA Indices, Blood Glucose, and Oxidative Stress Markers in Diabetic Rats. *Indonesian Biomedical Journal* 2026;18:20–7. <https://doi.org/10.18585/inabj.v18i1.3905>.
- [30] Nachimuthu Maithili Karpaga Selvi, Sivakumar Nandhini, Varatharajan Sakthivadivel, Shanmugam Lokesh, Abu Raghavan Srinivasan, Saravanan Sumathi. Association of Triglyceride–Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica (Bucur)* 2021;16:375. <https://doi.org/10.26574/MAEDICA.2021.16.3.375>.
- [31] Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes. *J Diabetes* 2024;16. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.70014>.
- [32] Philip Xiu, Shreelata Datta. Lo esencial en metabolismo y nutrición: Homeostasis de la glucosa y diabetes mellitus. 5th ed. Barcelona, España: ELSEVIER; 2019.
- [33] NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus n.d. <https://dof.gob.mx/normasOficiales/4215/salud/salud.htm> (accessed September 15, 2026).

- [34] Diabetes* ADAPPC for, Bajaj M, McCoy RG, Balapattabi K, Bannuru RR, Bellini NJ, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2026. *Diabetes Care* 2026;49:S166–82. <https://doi.org/10.2337/DC26-S008>.
- [35] Diabetes* ADAPPC for, Bajaj M, McCoy RG, Balapattabi K, Bannuru RR, Bellini NJ, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026;49:S183–215. <https://doi.org/10.2337/DC26-S009>.
- [36] Bushnak R, El Hajj M, Jaber A. A Review on the Antidiabetic Potential of Medicinal Plants. *Sumer J Med Healthc* 2021;172–89. <https://doi.org/10.47752/SJMH.44.172.189>.
- [37] Ansari P, Akther S, Hannan JMA, Seidel V, Nujat NJ, Abdel-Wahab YHA. Pharmacologically Active Phytomolecules Isolated from Traditional Antidiabetic Plants and Their Therapeutic Role for the Management of Diabetes Mellitus. *Molecules* 2022;27:4278. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27134278>.
- [38] Serra CA, dos Reis AF, Calsa B, Bueno CS, Helaehil JV, de Souza SAR, et al. Quercetin prevents insulin dysfunction in hypertensive animals. *J Diabetes Metab Disord* 2022;21:407. <https://doi.org/10.1007/S40200-022-00987-4>.
- [39] Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology* 2003;135:357–64. [https://doi.org/10.1016/S1532-0456\(03\)00140-6](https://doi.org/10.1016/S1532-0456(03)00140-6).
- [40] Song Q, Liu L, Yang Q, Pan M, Zhang Y. Quercetin in metabolic diseases: mechanisms, therapeutics, and multidimensional frontiers. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2026;17:1800322. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2026.1800322/FULL>.
- [41] Bharti SK, Krishnan S, Kumar A, Kumar A. Antidiabetic phytoconstituents and their mode of action on metabolic pathways. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2018;9:81. <https://doi.org/10.1177/2042018818755019>.
- [42] Soni H, Malik J, Yadav AP, Yadav B. CHARACTERIZATION OF RUTIN ISOLATED BY LEAVES ANNONA SQUAMOSA BY MODERN ANALYTICAL TECHNIQUES. India: 2018.
- [43] Yoon DS, Cho SY, Yoon HJ, Kim SR, Jung UJ. Protective effects of p-coumaric acid against high-fat diet-induced metabolic dysregulation in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021;142:111969. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2021.111969>.
- [44] Hajnal F, Florina R, Călin A, Simona TF, Mihai G. The Role of Dietary Fibers in the Management of Type 2 Diabetes: A Synthesis of Current Evidence and Clinical Implications. *Nutrients* 2026;18:691. <https://doi.org/10.3390/NU18040691>.

- [45] A. A. Becerril Campos, S. M. Ahumada Solórzano. Dieta obesogénica y estreptozotocina un modelo in vivo de diabetes tipo 2. NTHE 2018.
- [46] Obonyo HR, V SS. Evaluation of hydrated extract of phaseolus Vulgaris L. (bean plant) on hypoglycemia and hypolipidemic in streptozotocin-induced diabetic albino Wistar rats. International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences 2019;10:3704–10. <https://doi.org/10.26452/IJRPS.V10I4.1757>.
- [47] Brito AK da S, Mendes AV da S, Timah Acha B, Santos Oliveira AS da S, Lopes Macedo J, Suzuki Cruzio A, et al. Experimental Models of Type 2 Diabetes Mellitus Induced by Combining Hyperlipidemic Diet (HFD) and Streptozotocin Administration in Rats: An Integrative Review. Biomedicines 2025, Vol 13, Page 1158 2025;13:1158. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES13051158>.
- [48] World Health Organization. Alimentación saludable. WHO 2026. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet> (accessed September 20, 2026).