



Efecto del *Syzygium aromaticum* (clavo de olor), sobre la glicemia en ratones con diabetes experimental

Effect of *Syzygium aromaticum* (clove) on glycemia in mice with experimental diabetes

José Aranda-Ventura ¹; Jorge Villacrés-Vallejo^{1,2}; Lener Núñez-Tuesta¹; German González-Aspajo¹

¹ Instituto de Medicina Tradicional (IMET)-Seguro Social de Salud (EsSalud).

² Facultad de Agronomía. Universidad Nacional de la Amazonía Peruana (UNAP).

Información del artículo

Correspondencia

José Alberto Aranda Ventura
Psje. San Lorenzo 205, San Juan,
Iquitos, Perú.
+51.965766025; +51.65.265669
jarandaventura@gmail.com;
jose.aranda@essalud.gob.pe

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener
conflicto de interés en la publicación
del artículo.

Fuente de financiamiento

Este estudio fue financiado por el Instituto de Medicina Tradicional.

Citar como: Aranda-Ventura J, Villacrés-Vallejo J, Núñez-Tuesta L, González-Aspajo G. Efecto del *Syzygium aromaticum* (clavo de olor), sobre la glicemia en ratones con diabetes experimental. Rev Peru Med Integrativa. 2020; 5(4):140-5. doi:

RESUMEN

Cada vez se encuentra disponible en el mercado una variedad de alimentos etiquetados como «alimentos funcionales», con diferentes declaraciones sobre sus beneficios para la salud, incluyendo para la diabetes; los compuestos bioactivos hallados en varios alimentos justifican la investigación, en este estudio se evaluará la capacidad hipoglicémica de una especia de cocina. **Objetivo.** Determinar si el extracto acuoso del *Syzygium aromaticum* tiene efecto sobre la glicemia en ratones con diabetes experimental (DE). **Materiales y métodos.** Se elaboró un extracto acuoso de *Syzygium aromaticum*. Los ratones fueron distribuidos en cinco grupos de cuatro unidades cada grupo (G). El G1 sin DE recibió agua destilada (AD), los cuatro grupos restantes fueron ratones con DE. La diabetes experimental se indujo con estreptozotocina vía intraperitoneal. El grupo G2 con DE se trató con agua destilada; el G3 con DE fue tratado con *S. aromaticum* 50 mg/kg; el G4 con DE fue tratado con *S. aromaticum* 200 mg/kg; el G5 con DE fue tratado con acarbose 100 mg/kg. Estos tratamientos y la administración de agua destilada al grupo sin DE fueron en dosis única durante 5 días; la evaluación final de las glicemias se realizó 24 h después. **Resultados.** Los grupos G3 y G4 disminuyeron significativamente ($p < 0,05$) la glicemia con respecto al grupo placebo. El grupo G3 no mostró diferencia significativa con respecto al grupo tratado con acarbose, ambos mostraron un drástico efecto hipoglicémico. **Conclusiones.** En condiciones experimentales, el extracto de *Syzygium aromaticum* tiene efecto hipoglicémico equiparable a la droga control, y podría ser el primer paso para que esta especia se considere un alimento funcional con potencial preventivo y terapéutico para la diabetes tipo 2.

Palabras clave: Diabetes mellitus experimental; Hipoglucemiantes; Alimento funcional; *Syzygium aromaticum* (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

A variety of foods labeled "functional foods" are increasingly available on the market, with different claims about their health benefits, including for diabetes; the bioactive compounds found in various foods justifies the investigation, in this study the hypoglycemic capacity of a kitchen spice will be evaluated. **Objective:** To determine if the aqueous extract of *Syzygium aromaticum* has an effect on glycemia in mice with experimental diabetes (ED). **Materials and methods:** The aqueous extract of *Syzygium aromaticum* was prepared. The mice were divided into five groups of four units each group (G). Group G1 without DE received distilled water (DA), the remaining four groups where mice with ED. ED was induced with streptozotocin intraperitoneally, achieving hyperglycemic values. Group G2 with ED treated with distilled water, G3 with ED treated with *Syzygium* 50 mg / kg, G4 with ED treated with *Syzygium* 200 mg / kg, G5 with ED treated with acarbose 100 mg / kg, these treatments and the administration of distilled water to the group without ED were in a single dose for 5 days; the final evaluation of the glycemia was carried out 24 hours later. **Results:** The G3 and G4 groups significantly decreased ($p < 0.05$) the glycemia with respect to the placebo group. The G3 group did not show a significant difference with respect to the group treated with acarbose, both showed a drastic hypoglycemic effect. **Conclusions:** Under experimental conditions, the *Syzygium aromaticum* extract has a hypoglycemic effect comparable to the control drug, and could be the first step for this spice to be considered a functional food with preventive and therapeutic potential for type 2 diabetes.

Key words: Diabetes mellitus; Experimental; Hypoglycemic; Functional food; *Syzygium aromaticum* (Source: DeCS).

INTRODUCCIÓN

Se conoce que la resistencia a la insulina y la disfunción de las células β del páncreas son los factores principales fisiopatológicos detrás de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2); sin embargo, estos factores entran en juego en cursos de tiempo diferentes. La resistencia a la insulina en el músculo es la anomalía detectable más temprana en este tipo de diabetes. Por el contrario, los cambios en la secreción de insulina por las células β determinan tanto el inicio de la hiperglucemia como la progresión hacia la terapia con insulina ⁽¹⁾.

A nivel mundial, la cantidad de pacientes con diabetes *mellitus* sigue aumentando; más del 90% de personas con diabetes tienen DM2. En el 2019 había 463 millones de pacientes adultos con diabetes; 232 millones de adultos con diabetes no diagnosticada, y 374 millones de personas adultas con tolerancia a la glucosa alterada ⁽²⁾. En el Perú, según el reporte epidemiológico de DM2 del 2018, la incidencia y prevalencia de casos evidencian un insuficiente control metabólico ⁽³⁾. El abordaje establecido para esta enfermedad consiste en medidas de estilos de vida (dieta y ejercicio) y/o tratamiento farmacológico hipoglucemiante, pero a pesar del gran avance en estas áreas, la diabetes continua en aumento. Dado que la DM2 está asociada con las complicaciones microvasculares y macrovasculares, además de altos costos de atención médica, son necesarias nuevas estrategias eficaces para enfrentar esta pandemia ⁽⁴⁾.

La dieta es un factor ambiental que afecta al estado nutricional, lo cual se ve reflejado en la incidencia de varias enfermedades. Los alimentos funcionales se definen como: cualquier alimento o ingrediente alimentario modificado que puede proporcionar un beneficio para la salud humana más allá de los nutrientes tradicionales que contiene ⁽⁵⁾. Los alimentos funcionales son un área de investigación emergente que se corresponde con las investigaciones genómicas, epidemiológicas y clínicas integradas con la industria alimentaria ⁽⁶⁾. Cada día las investigaciones están demostrando una relación entre los compuestos bioactivos de la alimentación y la salud ⁽⁷⁾. Por ejemplo, las catequinas del té verde demostraron efectos en la reducción de la glucosa en ayunas en adultos, según un metaanálisis de 22 ensayos clínicos ⁽⁸⁾; en otro estudio, el consumo diario de aceite de oliva extra virgen, rico en polifenoles, durante ocho semanas, redujo significativamente la glucosa en ayunas, la HbA1c, y adipocinas inflamatorias, en pacientes con sobrepeso y DM2 ⁽⁹⁾. En una revisión narrativa, concluyeron que los polifenoles procedentes de alimentos de origen vegetal, pueden influir en la resistencia a la insulina y la DM2 ⁽¹⁰⁾.

Hay algunos alimentos denominados especias, que son muy utilizados en la cocina, y que han demostrado

efecto hipoglucemiante según estudios farmacológicos, así tenemos a la *Curcuma longa* (cúrcuma) ⁽¹¹⁾, *Cinnamomum zeylanicum* (canela) ⁽¹²⁾, *Nigella sativa* (comino negro) ⁽¹³⁾ y *Syzygium aromaticum* (clavo de olor) ^(14, 15). Esta última especia es nativa de Asia, tiene unos botones florales aromáticos llamados clavo de olor, comúnmente de uso culinario; el clavo de olor y su aceite tienen una gran cantidad de usos medicinales y recreativos ⁽¹⁴⁾; los estudios de su efecto hipoglucemiante a nivel farmacológico se han realizado con cultivos procedentes de otros países, pero no con el *Syzygium aromaticum* cultivado en Perú, no hay publicaciones al respecto; por ese motivo y por ser un condimento de cocina muy usado, con un amplio margen de seguridad, planteamos determinar si el *Syzygium aromaticum* cultivado en Perú tiene efecto sobre la glicemia en ratones con diabetes experimental.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal

Se usaron los botones florales secos del *Syzygium aromaticum*, los cuales son conocidos como «clavo de olor», los cuales fueron recolectados en febrero de 2020 en Oxapampa, Puerto Bermúdez, en el departamento de Junín.

Certificación de la especie vegetal

La identificación taxonómica y certificación de la especie botánica fue realizada por el Herbarium Amazonense-AMAZ-Centro de Investigación de Recursos Naturales de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, con número de voucher (NV) del espécimen: *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M. Perry (NV: 029636), pertenece a la familia Myrtaceae. En el Perú, sus nombres comunes son: claveró, clavo de olor ⁽¹⁶⁾.

Preparación del extracto vegetal

A partir de las inflorescencias se obtuvieron los botones florales (semejantes a un clavo) los cuales fueron secados en una estufa MEMMERT®, modelo INB 200 a 50 °C por 5 días. Seguidamente, se limpiaron de materiales extraños y se pesó 500 g (balanza digital Cavory®, modelo EK5350), luego fueron pulverizados en una máquina moledora Vulcano®, y sometidos a un proceso de extracción acuosa en una relación 1:10 (1 kg: 10 L) a 70 °C por 3 h. El extracto obtenido fue concentrado en rotavapor mrc®, modelo Rova100 a 50 °C y 50 rpm hasta obtener un volumen de 1 L que fue guardado en un frasco oscuro. Seguidamente, el extracto fue sometido a un deshidratado a 50 °C en estufa hasta obtener un polvo seco que se guardó en refrigeración a 2-8 °C. Este proceso se realizó en el laboratorio de Farmacognosia del Instituto de Medicina Tradicional (IMET) de EsSalud.

Material químico y reactivos

Estreptozotocina 2%, acarbosa 95% y *buffer* citrato son procedentes de Sigma-Aldrich Chemical Co. (USA).

Animales de experimentación

Se emplearon 20 ratones machos cepa Balb/C con 6 a 8 semanas de edad y un peso $23,70 \pm 2,06$ g. Los animales fueron aclimatados durante 15 días en el Bioterio del IMET-EsSalud, a una temperatura entre 23 a 27 °C, con humedad de 50 a 80% y un ciclo de luz/oscuridad de 12/12. El alimento y el agua fueron dados ad *libitum*. El manejo de los animales de laboratorio se hizo cumpliendo con las normas establecidas para el uso de animales en trabajos de laboratorio, respetando sus derechos universales de acuerdo con la Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre el uso de animales en la investigación biomédica⁽¹⁷⁾.

Inducción de la diabetes experimental (DE) y grupos experimentales

Los 20 ratones fueron distribuidos en cinco grupos de cuatro ratones cada uno: G1 sanos (sin DE); G2 con DE + placebo (agua destilada 10 mL/kg); G3 con DE + *Syzygium* 50 mg/kg; G4 con DE + *Syzygium* 200 mg/kg; G5 con DE + droga control (acarbosa 100 mg/kg). La diabetes experimental (DE) fue inducida en los ratones sanos (glicemias normales medidas el día 0) por la administración vía intraperitoneal de 200 mg/kg p. c. de estreptozotocina en dosis única, previo ayuno de 18 h (la estreptozotocina fue disuelta en 0,09 mol/L de *buffer* citrato a pH 6,4), cinco días después se instaló la hiperglicemia (día 5). Durante el estudio, con la finalidad de mantener la igualdad de condiciones, a todos los ratones se les proporcionó la misma dieta, normal en pellet, proveído por el Programa de Investigación y Proyección Social en Alimentos de la UNALM. La formulación de la dieta por 100 g de muestra fue: carbohidratos 62,5 g, proteínas 19,6 g, grasa 2,5 g, energía total 350,9 kcal. Solo el grupo G1 no estuvo en iguales condiciones que el resto de ratones de los otros grupos, ya que a este grupo no se le indujo la DE, pero sí fue sometido a la administración de 10 mL/kg de agua destilada a través de una cánula orogástrica; este mismo instrumento se usó para administrar las otras sustancias al resto de los grupos. Los 100 mg/kg p.c. de acarbosa se disolvió en agua destilada en relación de 0;5 mL/ratón. Las diferentes sustancias se administraron por vía oral en dosis única cada 24 h por 5 días continuos (días 6, 7, 8, 9 y 10), y la evaluación final de las glicemias en ayunas fue el día 11.

Exámenes auxiliares

Los valores de glicemia se determinaron al inicio (día 0) cuando los ratones estaban sanos, y a los 5 días de la administración de la estreptozotocina (día 5) para determinar la hiperglicemia, este mismo día también

se midieron las glicemias del grupo de ratones sanos; el último control de glicemia en ayunas se realizó a las 24 h después del último día de administrar las sustancias de ensayo (día 11) este mismo día también se midieron las glicemias del grupo de ratones sanos. Dichas glicemias fueron determinadas a partir de una muestra de sangre obtenida con un capilar, de la región de la cola (en el ámbito de la vena caudal), las cuales fueron procesadas por el método GOD-PAP⁽¹⁸⁾, prueba enzimática colorimétrica para la glucosa, método con desproteínización. Se usó un espectrofotómetro JENWAY 6400 con una longitud de onda de 500 nm para leer la absorbancia.

Análisis estadísticos

Los resultados fueron expresados como medias y desviaciones estándar. Los promedios se muestran con el límite de confianza al 95%. Los datos se analizaron con la prueba paramétrica análisis de varianza (ANOVA) de una vía, utilizando el programa estadístico STATA versión 12. Se consideró significativo $p < 0,05$. Se realizó la prueba post-hoc de Tukey HSD, para identificar que tratamientos son significativamente diferentes entre sí.

Aspectos éticos

La investigación se realizó respetando los principios de reducir el número de animales de experimentación, reemplazar los animales de experimentación por otros métodos y refinar las técnicas para aminorar el sufrimiento. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética y Bienestar Animal (CEBA) de la Facultad de Medicina Veterinaria de la UNMSM (constancia de autorización ética 2019-6). Al final del experimento los ratones fueron sometidos a eutanasia con ketamina 5 mg/kg vía intramuscular y luego sacrificados por el método de dislocación cervical.

RESULTADOS

Al inicio del experimento, día 0, los veinte ratones tuvieron valores de glicemia basales de $100,69 \pm 18,26$ mg/dL, con respecto a estos valores (día 0: primera columna de la Tabla 1), las comparaciones múltiples con la prueba de Tukey entre el grupo 4 (*Syzygium aromaticum* 200 mg/kg) y el resto de los grupos, indica que solo hubo diferencia significativa con el grupo 1 (sanos). El día 5, en la población de ratones de los grupos G2 al G5, posterior a la administración de la estreptozotocina, se logró valores hiperglicémicos de $218,94 \pm 29,10$ mg/dL. Con respecto a las glicemias del día 5 (segunda columna de la Tabla 1), el análisis con la prueba de Tukey entre el grupo 1 (sanos) y el resto de los grupos, indica que presentó diferencia significativa con el resto de grupos; un dato que era de esperarse dado que los ratones del G1 no fueron inducidos para DE.

Tabla 1. Comparación de promedios de glicemia por efecto del *Syzygium aromaticum* y sus controles

Grupos	Día 0	Día 5	Día 11
G1.Sanos+ A.D 10 mL/kg	80,38 ± 23,04	71,30 ± 18,55	80,09 ± 21,70* ^a
G2.DE+PlaceboA.D 10 mL/kg	99,88 ± 8,47	227,37 ± 15,16	255,42 ± 25,02*
G3.DE+Syzygium 50 mg/Kg	103,51 ± 10,90	225,94 ± 35,29	57,00 ± 15,35 ^a
G4.DE+Syzygium 200 mg/Kg	122,87 ± 5,78	189,90 ± 32,76	128,56 ± 18,95* ^a
G5.DE+ acarbosa (100 mg/kg)	102,89 ± 11,50	227,45 ± 31,26	37,96 ± 11,47 ^a

DE: ratones con diabetes experimental N.º de ratones/grupo: 4. A.D: agua destilada

*Indica diferencias significativas con respecto al control (Acarbosa) prueba de Tukey (p<0,05).
^aIndica diferencias significativas con respecto al placebo (A.D) prueba de Tukey (p<0,05).

Después de 5 días seguidos de administrar las intervenciones, se obtuvieron los valores de glicemias en ayunas finales, día 11 (ver las medias de las glicemias y sus desviaciones estándar por cada grupo experimental en Tabla 1). El ANOVA fue $p < 0,05$, lo que indica que uno o más tratamientos son significativamente diferentes. Los grupos de ratones que recibieron *Syzygium aromaticum* a 50 y 200 mg/kg, y el grupo que recibió acarbosa, el día 11 disminuyeron la glicemia significativamente ($p < 0,05$) con respecto al grupo placebo; entre los grupos que recibieron el *Syzygium* se evidenció una mayor disminución de la glicemia a menor dosis.

Por otro lado, el grupo que recibió *Syzygium* a 50 mg/kg, no mostró diferencia significativa con respecto a la droga control, acarbosa, ambos disminuyeron las glicemias drásticamente al punto de llegar a la hipoglicemia, sin llegar a comprometer la vida de los ratones. Mientras que, sí hubo diferencia significativa entre el grupo que recibió *Syzygium* a 200 mg/kg y el grupo de acarbosa, siendo este último grupo el que mostró mayor disminución de la glicemia. Con respecto al grupo de ratones sanos, no se evidencia diferencia significativa entre sus glicemias finales y las basales. El grupo con DE y que recibió placebo, se mantuvo con sus valores hiperglucémicos, incluso la glicemia final se incrementó en un 12,34%.

DISCUSIÓN

El presente estudio mostró evidencia que el extracto acuoso de los botones florales secos de *Syzygium aromaticum*, cultivado en Perú, a las dosis de 50 y 200 mg/kg (los grupos G3 y G4 respectivamente) tienen efecto hipoglicemiante en ratones Balb/c machos con diabetes experimental, después de 5 días de tratamiento. Con la dosis de 50 mg/kg se logró disminuir la glicemia en un 74,77%, mientras que la dosis de 200 mg/kg disminuyó la glicemia en un 32,30%. Estos resultados reflejan el denominado «efecto dosis-respuesta hormética», el cual se caracteriza por la estimulación (efecto hipoglicemiante drástico) por dosis bajas e inhibición (un menor efecto

hipoglicemiante) por dosis altas; este hecho pone en evidencia que la naturaleza no siempre se comporta de forma lineal, ni umbral⁽¹⁹⁾. No hubo diferencia significativa entre el grupo que recibió *Syzygium aromaticum* 50 mg/kg y el grupo que recibió acarbosa 100 mg/kg, es decir que el extracto de *Syzygium aromaticum* tiene un efecto equiparable a la droga control, según el presente ensayo. La acarbosa disminuyó la glicemia en un 83,31%.

Estos resultados se asemejan a otros estudios farmacológicos, aunque con diferentes diseños experimentales. En un estudio se reportó que el extracto etanólico de *Syzygium aromaticum* cultivado en Indonesia, suprimió significativamente el incremento de glicemia en ratones KK-Ay genéticamente diabéticos⁽²⁰⁾; otro ensayo informó que la suplementación de una dieta con polvo de botones florales secos de *Syzygium aromaticum* (a dosis de 20 y 40 g/kg) cultivado en Nigeria, redujeron gradualmente la glicemia en ratas con diabetes experimental, en comparación con las ratas diabéticas de control sin suplementación del polvo de esta especie⁽¹⁴⁾. Actualmente, se reportó que una forma de extracto acuoso de botones florales secos de *Syzygium aromaticum* (a dosis de 250 y 750 mg/kg) también cultivado en Nigeria, tuvo efecto hipoglicemiante en ratas con diabetes experimental, en comparación a las ratas diabéticas que no recibieron dichos extractos, el grupo que recibió la mayor dosis del extracto tuvo un mayor efecto hipoglicemiante, sin llegar a valores normales de glicemia⁽¹⁵⁾.

Este último estudio es el que más se asemeja a nuestro ensayo con respecto al tipo de extracto y al diseño experimental, pero lo relevante es que nuestro ensayo logró mejor efecto hipoglicemiante (normalizó los valores de glicemia) con una dosis mucho menor (50 mg/kg) que la dosis usada en dicho experimento (750 mg/kg)⁽¹⁵⁾, esto nos permite sugerir que el *Syzygium aromaticum* cultivada en Perú tenga mayor cantidad de principios activos. Con respecto a la composición química de esta especie, cultivada en otros países, se ha reportado que contiene compuestos fenólicos (kaempferol,

isoquercitrina, quercetina, rutina, quercitrina, glicósido de kaempferol, ácido gálico, ácido elágico, ácido cafeico, derivado de ácido cafeico⁽¹⁴⁾, aceites esenciales (eugenol, cariofileno), y triterpenos como el ácido oleanólico⁽²¹⁾.

De estas moléculas, en forma aislada, las que han demostrado un efecto hipoglicemiante en modelos in vivo de ratas con diabetes o prediabetes, son el eugenol⁽²²⁾ y el ácido oleanólico⁽²³⁾, mientras que en una evaluación in vitro, a través del fraccionamiento guiado por bioensayo del extracto etanólico de *Syzygium aromaticum*, dio como resultado el aislamiento de ocho compuestos, de los cuales el dehidrodieugenol y el dehidrodieugenol B tuvieron potente actividad de unión al ligando receptor peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR- γ), y el ácido oleanólico tuvo actividad moderada⁽²⁰⁾. Este receptor nuclear PPAR- γ pertenece a la familia de factores de transcripción dependientes de ligandos, y es la diana molecular predominante para los fármacos tiazolidinedionas, los cuales son sensibilizadores a la insulina⁽²⁰⁾. Además de estos efectos, el *Syzygium aromaticum* es claro ejemplo de cómo un componente de la dieta puede alterar la expresión genómica, ya que un estudio reveló que actúa como insulina en los hepatocitos y las células del hepatoma al reducir la expresión génica de enzimas gluconeogénicas hepáticas⁽²⁴⁾.

Es importante señalar que la Nutrigenómica es una de las disciplinas de estudio más promisorias para revelar los beneficios de los alimentos y sus componentes bioactivos; es decir, estudia la influencia de los nutrientes en la expresión de los genes⁽⁶⁾. Los componentes funcionales de los denominados «alimentos funcionales», son biomoléculas que se encuentran en dichos alimentos y que poseen la capacidad de modular uno o más procesos o vías metabólicas en el cuerpo, lo que resulta en beneficios para la salud y promoción del bienestar⁽⁷⁾.

En conclusión, el extracto acuoso de botones florales secos de *Syzygium aromaticum* cultivado en Perú, a la dosis de 50 mg/kg, tienen un efecto hipoglicemiante equiparable al fármaco de síntesis, acarbosa. Los resultados del presente ensayo y los estudios publicados hasta la fecha, sugieren que el consumo de determinadas dietas que contienen alimentos funcionales puede tener efectos beneficiosos promisorios para la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2, se justifica ampliar las investigaciones con el *Syzygium aromaticum* cultivado en Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1047-1055. doi:10.2337/dc12-1805
2. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. [(accessed on 29 January 2021)]; Available online: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>
3. Revilla Tafur L. Situación epidemiológica de la diabetes al I semestre 2018. *Boletín Epidemiológico del Perú*. Vol 27-SE 36-2018(del 02 al 08 de septiembre del 2018). [(citado el 29 de enero 2021)]. Disponible desde: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2018/36.pdf>
4. Inaishi J, Saisho Y. Beta-Cell Mass in Obesity and Type 2 Diabetes, and Its Relation to Pancreas Fat: A Mini-Review. *Nutrients*. 2020 Dec 16;12(12):3846. doi: 10.3390/nu12123846. PMID: 33339276; PMCID: PMC7766247
5. Ferguson LR. Nutrigenomics approaches to functional foods. *J Am Diet Assoc*. 2009 Mar;109(3):452-8. doi: 10.1016/j.jada.2008.11.024. PMID: 19248861
6. Marotta F, Celep GS, Cabeça A, Polimeni A. Novel concepts on functional foods and nutrigenomics in healthy aging and chronic diseases: a review of fermented papaya preparation research progress. *Funct Foods Health Dis*. 2012; 2:120-36.
7. Abuajah CI, Ogbonna AC, Osuji CM. Functional components and medicinal properties of food: a review. *J Food Sci Technol*. 2015 May;52(5):2522-9. doi: 10.1007/s13197-014-1396-5. Epub 2014 May 16. PMID: 25892752; PMCID: PMC4397330
8. Zheng XX, Xu YL, Li SH, Hui R, Wu YJ, Huang XH. Effects of green tea catechins with or without caffeine on glyce-mic control in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2013 Apr;97(4):750-62. doi: 10.3945/ajcn.111.032573. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23426037.
9. Santangelo C, Filesi C, Vari R, Sczzocchio B, Filardi T, Fogliano V, D'Archivio M, Giovannini C, Lenzi A, Morano S, Masella R. Consumption of extra-virgin olive oil rich in phenolic compounds improves metabolic control in patients with type 2 diabetes *mellitus*: a possible involvement of reduced levels of circulating visfatin. *J Endocrinol Invest*. 2016 Nov;39(11):1295-1301. doi: 10.1007/s40618-016-0506-9. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27344308
10. Guasch-Ferré M, Merino J, Sun Q, Fitó M, Salas-Salvado J. Dietary Polyphenols, Mediterranean Diet, Prediabetes, and Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6723931. doi: 10.1155/2017/6723931. Epub 2017 Aug 13. PMID: 28883903; PMCID: PMC5572601
11. El-Hadary A, Sitohy M. Safely effective hypoglycemic action of stevia and turmeric extracts on diabetic Albino rats. *J Food Biochem*. 2021 Jan;45(1):e13549. doi: 10.1111/jfbc.13549. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33161596.
12. Qureshi AS, Ghaffor J, Usman M, Ehsan N, Umar Z, Sarfraz A. Effect of ethanolic preparations of cinna-

- mon (*Cinnamomum zeylanicum*) extract on hematologic and histometric parameters of selected organs in Alloxan® induced diabetic female albino rats. *J Diabetes Metab Disord*. 2019 Nov 19;18(2):505-512. doi: 10.1007/s40200-019-00457-4. PMID: 31890676; PMCID: PMC6915164.
13. Mahmoodi MR, Mohammadzadeh M. Therapeutic potentials of *Nigella sativa* preparations and its constituents in the management of diabetes and its complications in experimental animals and patients with diabetes *mellitus*: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2020 May; 50:102391. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102391. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32444053.
 14. Adefegha SA, Oboh G, Adefegha OM, Boligon AA, Athayde ML. Antihyperglycemic, hypolipidemic, hepatoprotective and antioxidative effects of dietary clove (*Syzygium aromaticum*) bud powder in a high-fat diet/streptozotocin-induced diabetes rat model. *J Sci Food Agric*. 2014 Oct;94(13):2726-37. doi: 10.1002/jsfa.6617. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24532325.
 15. Sammy J, Tamuno-Emine D, Nwachuku E. Evaluation of Anti-diabetic, Hepatoprotective and Antilipidemic Potentials of *Syzygium aromaticum* (Clove) on Albino Rat. *JOCAMR*. 2020.11(1):38-50.
 16. Brack Egg A. 1999. Diccionario enciclopédico de plantas útiles del Perú. CBC—Centro de Estudios Regionales Andinos “Bartolomé de las Casas”, Cusco, p 479
 17. World Medical Association. WMA Statement on Animal Use in Biomedical Research. 25 th May 2020. [(citado el 06 Febrero 2021)]. Disponible desde: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-animal-use-in-biomedical-research/#:~:text=The%20World%20Medical%20Association%20therefore%20affirms%20the%20following%20principles%3A&text=The%20WMA%20Declaration%20of%20Helsinki,used%20for%20research%20be%20respected>.
 18. Barham D, Trinder P. An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. *Analyst*. 1972 Feb;97(151):142-5. doi: 10.1039/an9729700142. PMID: 5037807.
 19. Magalhães FO, Uber-Bucek E, Ceron PI, Name TF, Coelho HE, Barbosa CH, et al. Chronic treatment with hydroalcoholic extract of *Plathymenia reticulata* promotes islet hyperplasia and improves glycemic control in diabetic rats. *einstein (São Paulo)*. 2019;17(3):eAO4635. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4635
 20. Kuroda M, Mimaki Y, Ohtomo T, Yamada J, Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Kawada T. Hypoglycemic effects of clove (*Syzygium aromaticum* flower buds) on genetically diabetic KK-Ay mice and identification of the active ingredients. *J Nat Med*. 2012 Apr;66(2):394-9. doi: 10.1007/s11418-011-0593-z. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21987283.
 21. Batiha GE, Alkazmi LM, Wasef LG, Beshbishy AM, Nadwa EH, Rashwan EK. *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae): Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, Pharmacological and Toxicological Activities. *Biomolecules*. 2020 Jan 30;10(2):202. doi: 10.3390/biom10020202. PMID: 32019140; PMCID: PMC7072209.
 22. Carvalho RPR, Lima GDA, Machado-Neves M. Effect of eugenol treatment in hyperglycemic murine models: A meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021 Jan 23:105315. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105315. Epub ahead of print. PMID: 33497803
 23. Gamede M, Mabuza L, Ngubane P, Khathi A. The Effects of Plant-Derived Oleanolic Acid on Selected Parameters of Glucose Homeostasis in a Diet-Induced Pre-Diabetic Rat Model. *Molecules*. 2018 Mar 29;23(4):794. doi: 10.3390/molecules23040794. PMID: 29596390; PMCID: PMC6017303.
 24. Prasad RC, Herzog B, Boone B, Sims L, Waltner-Law M. An extract of *Syzygium aromaticum* represses genes encoding hepatic gluconeogenic enzymes. *J Ethnopharmacol*. 2005 Jan 4;96(1-2):295-301. doi: 10.1016/j.jep.2004.09.024. PMID: 15588682.