

Izabela Czapska-Pietrzak, Elżbieta Studzińska-Sroka, *Wiesława Bylka

Ocena aktywności biologicznej cynamonu w badaniach *in vivo*

In vivo biological activity evaluation of cinnamon

Katedra i Zakład Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Zakładu Farmakognozji: dr hab. Judyta Cielecka-Piontek, prof. UM

SUMMARY

Cinnamon, the bark of different species of cinnamon, is a food spice used all over the world. In medicine, cinnamon is recommended for dyspeptic conditions, fullness and flatulence, for symptomatic treatment of mild diarrhea and for the support of diabetes treatment. Cinnamon contains essential oil, whose main active ingredient is cinnamaldehyde, as well as procyanidins and terpenes. The paper presents the results of experiments performed on animals with induced diabetes assessing the antidiabetic activity of the extract, cinnamon bark oil and cinnamaldehyde. They are also described regarding spasmolytic, analgesic and cardiovascular stimulating activity.

Keywords: cinnamon, biological active compounds, antidiabetic activity, *in vivo* studies

STRESZCZENIE

Cynamon, czyli kora różnych gatunków cynamonowców, jest przyprawą używaną na całym świecie. W lecznictwie cynamon zalecany jest przy dolegliwościach dyspeptycznych, uczuciu pełności i wzdęciach, w leczeniu objawowym łagodnej biegunki, a także we wspomaganiu leczenia cukrzycy. Cynamon zawiera olejek eteryczny, którego głównym związkiem biologicznie aktywnym jest aldehyd cynamonowy, a także procyanidyny i terpeny. W pracy zaprezentowano wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach z cukrzycą doświadczalną oceniających aktywność przeciwcukrzycową ekstraktu, olejku cynamonowego i aldehydu cynamonowego. Zamieszczono też dane dotyczące aktywności spazmolitycznej, przeciwbólowej i stymulującej układ sercowo-naczyniowy ekstraktu, olejku i jego składników.

Słowa kluczowe: cynamon, związki biologicznie aktywne, działanie przeciwcukrzycowe, badania *in vivo*

Wprowadzenie

Nazwą „cynamon” określana jest kora różnych gatunków cynamonowców. Cynamon jest używany na całym świecie, jako aromatyczna przyprawa spożywcza. Cynamonu dostarczają głównie dwa gatunki cynamonowca: najczęściej cynamonowiec cejloński (*Cinnamomum verum* J.S. Presl, synonim *C. zeylanicum* Ness) oraz cynamonowiec wonny (*C. cassia* J.S. Presl, synonim cynamonowiec chiński, kasja, *C. aromaticum* Ness) (*Lauraceae*) (1).

W lecznictwie używane są następujące produkty: *Cinnamomi cortex* – kora cynamonowca cejlońskiego, *Cinnamomi corticis tinctura* – nalewka z kory cynamonowca cejlońskiego oraz olejki eteryczne: *Cinnamomi zeylanici corticis aetheroleum* (olejek eteryczny z kory odrostów cynamonowca cejlońskiego), *Cinnamomi*

cassiae aetheroleum (olejek z liści i młodych gałązek cynamonowca chińskiego) oraz *Cinnamomi zeylanici folii aetheroleum* (olejek eteryczny z liści cynamonowca cejlońskiego) (1-5).

Związki wykryte w korze cynamonowca należą do różnych grup chemicznych: olejek lotny do 4%, zawierający głównie aldehyd cynamonowy (60-75% w olejku z cynamonowca cejlońskiego, 75-90% w olejku z cynamonowca chińskiego), fenole (4-10%), w tym eugenol (1-10%), ponadto pentacykliczne diterpeny, proantocyjanidyny typu A i B, szczawian wapnia, kumaryny (w większej ilości w *C. aromaticum*), śluz, żywica, cukry, witaminy i związki mineralne (1, 3, 4).

Kora oraz olejek eteryczny zalecane są jako tradycyjne ziołowe produkty lecznicze do stosowania wyłącznie na podstawie długotrwałego użytkowania,

doustnie w leczeniu objawowym łagodnych, kurczowych dolegliwości żołądkowo-jelitowych, w tym wzdęć i odbijania, a kora także w leczeniu objawowym łagodnej biegunki. Preparaty w postaci naparu stosuje się w ilości 1,5-4 g dobowo (po 0,5-1,0 g 3-4 x dz.); płynnego ekstraktu: w dawkach 0,5-1,0 ml 3 x dz. (70% etanol 1:1); nalewki: 2-4 ml dz., w dawkach podzielonych (70% etanol 1:5); olejku eterycznego: 50-200 mg dz., w dawkach podzielonych, 2-3 x dz. (w postaci rozcieńczonej, powyżej 18. roku życia). Tradycyjnie kora stosowana jest też we wspomaganie leczenia cukrzycy oraz w łagodzeniu reumatycznych dolegliwości bólowych (1, 3).

Dotychczasowe badania przeprowadzone w warunkach *in vitro* przedstawione przez Czapską i wsp. (1) dostarczyły dowodów na wpływ cynamonu na poprawę metabolizmu komórkowego glukozy, poprzez wiele mechanizmów, takich jak aktywowanie kinazy receptora insulinowego oraz zwiększenie autofosforylacji receptora insulinowego. Ponadto wzrost syntezy receptora glukozy GLUT4 i wzmocnienie jego błonowej translokacji doprowadza do wzrostu wychwytu glukozy przez komórkę. Polepszenie transportu glukozy przez błonę komórkową zmniejsza insulinoporność i prawdopodobnie odpowiada za obniżenie poziomu insuliny. Aktywowanie receptorów uczynnianych przez proliferatory peroksysomów – PPAR γ oraz PPAR α , poprawia wrażliwość na insulinę. Opisane jest ponadto hamowanie przez cynamon aktywności enzymów: trzustkowej amylazy i jelitowej glikozydazy, odpowiedzialnych za rozkład węglowodanów, co wpływa na spowalnianie ich trawienia i wchłaniania. Cynamon wpływa także na zwiększenie syntezy glikogenu wątrobowego (1, 6-10).

Celem niniejszej pracy było przedstawienie wyników badań na zwierzętach laboratoryjnych, dotyczących skuteczności w leczeniu cukrzycy oraz świadczących o aktywności spazmolitycznej, przeciwbólowej, a także wpływie cynamonu na układ sercowo-naczyniowy.

Działanie przeciwcukrzycowe

Shihabudeen i wsp. (11) badali wpływ ekstraktu z kory cynamonu na poziom glukozy po posiłku (PPG). W eksperymencie w grupie szczurów z cukrzycą wywołowaną streptozotocyną (STZ), po podaniu maltozy oraz sacharozy prowadzono pomiar PPG. W grupie kontrolnej (szczury bez cukrzycy), po podaniu maltozy ekstrakt powodował zmniejszenie odpowiedzi glikemicznej o 65,1%. Natomiast u szczurów z cukrzycą obserwowano obniżenie hiperglikemii w porównaniu z grupą kontrolną o 78,2; 86,3 i 54,2%, gdy zwierzętom podawano ekstrakt odpowiednio w dawkach 300 i 600 mg/kg oraz akarbozę w dawce 5 mg/kg. Podobna

reakcja występowała po podaniu sacharozy szczurom bez cukrzycy i z cukrzycą, którym podawano ekstrakt z kory cynamonu (obniżenie odpowiednio o 42,5%, 52,0-67,5%). Z kolei u szczurów z cukrzycą, którym podawano glukozę i ekstrakt z kory cynamonu, hiperglikemia poposiłkowa nie była skutecznie obniżana. Obserwowane poposiłkowe złagodzenie glikemii wynika więc z hamowania α -glukozydaz. Rezultaty badań *in vitro* potwierdziły zdolność do hamowania tego enzymu i wskazują, że jest to jeden z mechanizmów supresji hiperglikemii poposiłkowej u szczurów z cukrzycą doświadczalną. Cynamon może być więc potencjalnym nutraceutykiem, skutecznym w łagodzeniu hiperglikemii poposiłkowej.

Wykazano, że ekstrakt z kory cynamonu zmniejszał niekorzystny wpływ diety z wysoką zawartością fruktozy na metabolizm glukozy oraz na profil lipidów u szczurów. Eksperyment prowadzono przez 60 dni, stosując ekstrakt w dwóch dawkach. Poziom glukozy na czczo (FPG) u szczurów z wysokofruktozową dietą był wyższy w porównaniu z grupą kontrolną. Podawanie ekstraktu spowodowało znaczący spadek poziomu FPG jedynie u szczurów karmionych wysokofruktozową dietą, w porównaniu ze szczurami z grupy kontrolnej ze standardową dietą oraz ze zwierzętami karmionymi standardową dietą i ekstraktem z cynamonu. Wysoki poziom insuliny w surowicy i poziom glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c}), a także podwyższony poziom cholesterolu całkowitego w osoczu, triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych u zwierząt karmionych wysokofruktozową dietą normalizował się po podawaniu ekstraktu w wyższej dawce, natomiast nie wywierał on znaczącego efektu w niższej dawce. Po zakończeniu eksperymentu w homogenacie wątroby, nerek i mięśni zwierząt doświadczalnych oznaczano poziom enzymów włączonych w metabolizm glukozy i stwierdzono, że ekstrakt z cynamonu powodował normalizację aktywności badanych enzymów (wzrost fruktozo-1,6-bisfosfatazy oraz glukozo-6-fosfatazy i spadek dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej w diecie z fruktozą wracał do poziomu obserwowanego w grupie zwierząt ze standardową dietą). Obniżony wysokofruktozową dietą poziom glikogenu i heksokinazy wzrastał po traktowaniu badanych ekstraktem. U szczurów grupy kontrolnej nie obserwowano znaczącego wpływu. Wyniki badań wykazują więc, że ekstrakt z cynamonu stymuluje szlak sygnału komórkowego insuliny, co wpływa na zmniejszenie insulinoporności. Biorąc pod uwagę zwiększone spożycie fruktozy w diecie ludzi i wzrost występowania insulinoporności, włączanie cynamonu do dziennej diety wydaje się uzasadnione (12).

Sheng i wsp. wykonali badania ekstraktu wodnego z kory cynamonu (CE) w warunkach *in vivo* w dwóch modelach: z udziałem myszy karmionych wysokokaloryczną dietą powodującą otyłość (szczep DIO C57BL/6J wykorzystywany w modelu otyłości wywołanej dietą) oraz myszy szczepu *db/db* (szczep z genetycznie uwarunkowaną otyłością). W wyniku badań stwierdzono, że ekstrakt CE (w dawce odpowiadającej 400 mg/kg/dzień) zwiększał wrażliwość na insulinę, zmniejszał objawy hiperlipidemii, poprawiał czynność wątroby u myszy (normalizowanie podwyższonych poziomów wolnych kwasów tłuszczowych (FFA), lipoprotein niskiej gęstości (LDL), aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST)) w surowicy, a także powodował obniżenie poziomu glukozy na czczo, poprawiał tolerancję glukozy oraz wywoływał obniżenie poziomu insuliny w surowicy u myszy DIO i myszy *db/db*. W badaniach *in vitro* autorzy udowodnili wpływ cynamonu na receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (PPAR γ i PPAR α). PPAR są czynnikami transkrypcyjnymi regulującymi ekspresję genów włączonych w proces adipogenezy, metabolizm węglowodanów i lipidów. Uczestniczą one w zaburzeniach metabolicznych, takich jak: otyłość, insulinooporność, dyslipidemia oraz nadciśnienie tętnicze. Wpływ cynamonu na PPAR γ i PPAR α jest więc korzystny w cukrzycy związanej z otyłością i hiperlipidemią (10).

W kolejnych badaniach szczurom z cukrzycą wywołaną streptozotocyną podawano doustnie wodny ekstrakt z kory cynamonu (CE) przez 22 dni. U szczurów z cukrzycą, które przyjmowały CE w dawce większej niż 30 mg/kg/dzień, obserwowano zmniejszenie objawów hiperglikemii i nefropatii, zwiększoną ekspresję białka rozprzęgającego-1 (UCP-1 – białko w komórkach brunatnej tkanki tłuszczowej, które wpływa na wykorzystanie przez komórki pożywienia do wytwarzania energii) oraz zwiększoną translokację transportera glukozy 4 (GLUT4) w brunatnej tkance tłuszczowej oraz w tkance mięśni. Wyniki potwierdziły badania z użyciem hodowli adipocytów 3T3-L1, w których CE podwyższał poziom translokacji GLUT4 i zwiększał wychwyt glukozy. Wyniki badań potwierdziły zatem również niezależny od insuliny mechanizm działania przeciw cukrzycowego, poprzez zwiększenie ekspresji białka mitochondrialnego UCP-1 oraz zwiększoną translokację GLUT4 w tkance mięśniowej i tłuszczowej, co ma istotny wpływ na zmniejszanie objawów hiperglikemii i nefropatii (13).

Qin i wsp. (9) ocenili wpływ ekstraktu z kory cynamonu na poziom insuliny u szczurów, stosując metodę kłamy euglikemicznej (złoty standard w ocenie insulinooporności). Badanie polega na oznaczeniu ilości

glukozy, która powinna być wprowadzona do organizmu, aby utrzymać stałą wartość glikemii, czyli stałe stężenie glukozy we krwi, przy podawaniu insuliny dożylnie przez 120 min. Poziom glukozy bada się co 5 min. Analizie poddano także zmiany w szlaku sygnalizacyjnym insuliny w mięśniach szkieletowych. W grupie zwierząt wydzielono grupę kontrolną oraz otrzymującą doustnie ekstrakt z cynamonu (30 i 300 mg/kg masy ciała: C30 i C300). Po 3 tygodniach szczury, którym podawano ekstrakt z cynamonu, wykazywały znacząco wyższą szybkość wlewu glukozy (GIR) przy 3 mU/kg/min infuzji insuliny w porównaniu z grupą kontrolną (wzrost o 118 i 146% dla C30 i C300). Przy wlewie insuliny 30 mU/kg/min, GIR u szczurów C300 wzrastał o 17% w stosunku do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono znaczących różnic w aktywacji receptora insulinowego (IR)- β , substratów receptora insulinowego (IRS)-1 i 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (PI 3K) między grupą szczurów otrzymującą ekstrakt w ilości 300 mg/kg i kontrolną. Natomiast poziom stymulowanych insuliną receptorów IR- β w mięśniach szkieletowych oraz poziom fosforylacji reszt tyrozynowych w IRS-1 u szczurów otrzymujących ekstrakt C300 były odpowiednio wyższe o 18 i 33%. Dodatkowo procesowi temu towarzyszył wzrost do 41% poziomu IRS-1/PI 3K. Fosforylacja reszt tyrozynowych odgrywa główną rolę w przekazywaniu sygnału komórkowego pod wpływem insuliny. Ekstrakt z kory cynamonu poprawiał więc działanie insuliny poprzez zwiększenie wychwytu glukozy *in vivo* oraz wzmocnienie szlaku sygnalizacji insuliny w mięśniach szkieletowych.

Ekstrakt wodny z kory cynamonu oraz z imbiru podawany otyłym szczurom karmionym dietą wysokotłuszczową, z cukrzycą wywołaną alloxanem, powodował wyraźne zmniejszenie masy ciała, poprawę profilu lipidowego, obniżenie poziomu glukozy i leptyny, z równoczesnym zwiększeniem poziomu insuliny u szczurów z cukrzycą, a także normalizację podwyższonych poziomów enzymów wątrobowych (AST, ASP, alkalicznej fosfatazy – ALP). Ekstrakty z obu surowców wpływały na wzrost poziomu enzymów przeciwutleniających w nerkach (dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej, katalazy). A zatem cynamon oraz imbir dzięki działaniu hipolipidemicznemu, przeciwdiabetycznemu, przeciwutleniającemu i hepatochronnemu mogą wspomagać walkę z otyłością i cukrzycą (14).

Aldehyd cynamonowy (CA) podawano w trzech różnych dawkach (5, 10 i 20 mg/kg m.c.) przez 45 dni szczurom z cukrzycą wywołaną streptozotocyną (STZ). Stwierdzono, że poziom glukozy znacząco i dawkozależnie obniżał się po podawaniu CA, w porównaniu do grupy kontrolnej. CA w dawce 20 mg/kg

m.c. również obniżał poziom glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c}), całkowitego cholesterolu i triglicerydów oraz powodował znaczący wzrost poziomu glikogenu wątrobowego i cholesterolu HDL, a także przywracał zmieniony poziom enzymów w osoczu (ALT, AST, dehydrogenazy mleczanowej – LDH, alkalicznej fosfatazy – ALP i kwaśnej fosfatazy – ACP) do poziomu bliskiego normie. Podobnie na wspomniane parametry wpływał podawany jako substancja referencyjna glibenklamid w dawce 0,6 mg/kg m.c. Rezultaty tych eksperymentów wskazują na hipoglikemiczne oraz hipolipidemiczne działanie CA u szczurów z cukrzycą (15).

Anand i wsp. (16) także poddali badaniom aldehyd cynamonowy (CA). Badania wykonano na szczurach z cukrzycą wywoływaną STZ, którym podawano doustnie CA (20 mg/kg m.c.) przez 2 miesiące. Próbą odniesienia był glibenklamid w dawce 200 mg/kg m.c. Rejestrowano parametry, takie jak: masa ciała, polidypsja (wzmoczone pragnienie), masa wątroby i nerek, poziom glukozy na czczo (FBG), HbA_{1c} i poziom insuliny w osoczu. Po 60 dniach trwania eksperymentu stwierdzono, że masa ciała podwyższona u szczurów z cukrzycą obniżała się w grupie leczzonej oboma preparatami, nieco obniżała się też polidypsja, obniżona masa wątroby normalizowała się (jednak biorąc pod uwagę zmiany w masie ciała, wpływ był niewielki). CA zapobiegał wzrostowi masy nerek, powodował znaczące obniżenie podwyższonych poziomów FBG, HbA_{1c}, a także podnosił poziom insuliny u zwierząt. Po zakończeniu eksperymentu analizom poddano wątrobę, nerki i mięsień tylnej kończyny szczurów. Zaobserwowano, że w trakcie inkubacji izolowanych wysepek trzustkowych w obecności glukozy, CA stymulował uwalnianie insuliny ponad dwukrotnie silniej w stosunku do grupy kontrolnej i silniej niż w grupie otrzymującej glibenklamid, a także powodował spadek glikogenu w mięśniach i wątrobie u szczurów z cukrzycą. Wykazano również, że aktywność całkowitej kinazy pirogronianowej (PK) obniżona u szczurów z cukrzycą, normalizowała się zarówno po podawaniu CA, jak i po glibenklamidzie, natomiast znaczący wzrost aktywnej postaci PK u szczurów cukrzycowych obniżał się wyłącznie w grupie otrzymującej CA. Ponadto zwiększona aktywność karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej (PEPCK) w wątrobie i w nerkach zwierząt z cukrzycą normalizowała się wyraźniej po CA niż po związku referencyjnym. Należy dodać, że PK oraz PEPCK należą do kluczowych enzymów biorących udział w metabolizmie glukozy.

Uzyskane wyniki świadczyły o stymulowaniu syntezy glikogenu, hamowaniu glukoneogenezy i poprawie metabolizmu glukozy pod wpływem CA. Badano też

wpływ CA na ekspresję mRNA kluczowych regulatorowych enzymów metabolizmu glukozy w wątrobie i nerkach. Dowiedzono, że istotnie obniżony poziom ekspresji mRNA kinazy pirogronianowej u szczurów z cukrzycą normalizował się do wartości zbliżonych do prawidłowych pod wpływem CA i glibenklamidu. Obserwowano też wpływ na poziom mRNA karboksykinazy w wątrobie i nerkach, podczas gdy w grupie z cukrzycą znacząco on wzrastał, po podaniu CA i glibenklamidu ulegał obniżeniu do wartości prawidłowych. Stwierdzono ponadto, że insulinotropowy efekt CA powodował zwiększanie wychwyty glukozy przez wzrost translokacji transportera glukozy (GLUT4) w tkankach obwodowych odpowiednio z 42,8 do 73,1% u szczurów z wywołaną cukrzycą po podawaniu cynamonu.

Oceniano również wpływ olejku eterycznego z kory *C. zeylanicum* na wczesne stadium nefropatii cukrzycowej. Nefropatię cukrzycową wywoływano przez podawanie alloksanu, natomiast olejek stosowano w różnych dawkach (5, 10 i 20 mg/kg m.c., dootrzewnowo). Badano takie parametry, jak: poziom glukozy we krwi na czczo, cholesterolu całkowitego, lipoprotein o wysokiej gęstości, mocznika, substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym, zredukowanego glutationu i katalazy zarówno w grupie zwierząt leczonych olejkami, jak i glipizydem (10 mg/kg m.c.) i porównywano z grupą kontrolną. Badania histopatologiczne tkanki nerki wykazały ochronny wpływ olejku cynamonowego, co wskazuje na jego potencjalną skuteczność w ochronie przed wywoływanym przez alloksan uszkodzeniem nerek. Maksymalny spadek stężenia glukozy we krwi na czczo osiągnięto przy podawaniu olejku w dawce 20 mg/kg m.c. (17).

Badania Zari i Al-Logmani (18) wskazują, że dieta zawierająca olejek z *C. zeylanicum* poprawiała niektóre parametry fizjologiczne u szczurów z cukrzycą wywoływaną STZ, zwłaszcza gdy była ona stosowana przez dłuższy okres. U szczurów z cukrzycą stwierdzono znaczny wzrost poziomu glukozy we krwi, triglicerydów, cholesterolu, lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), mocznika, ALT oraz AST, podczas gdy poziomy cholesterolu HDL, białka całkowitego i kwasu moczowego były znacząco obniżone w porównaniu do szczurów kontrolnych. Podawanie olejku cynamonowego przez 7 tygodni szczurom z cukrzycą powodowało znaczne obniżenie poziomu badanych parametrów, natomiast poziom cholesterolu HDL był podwyższony u szczurów z cukrzycą, którym nie podawano olejku (grupa kontrolna).

Oceniano także długo- i krótkoterminowy wpływ ekstraktu z kory cynamonu na spożycie żywności, masę ciała, glikemię, poziom lipidów u szczurów

zdrowych i z cukrzycą doświadczalną. Badanie przeprowadzono w dwóch fazach, na czterech grupach szczurów. W fazie I oceniano wpływ na poziom glukozy we krwi na czczo (grupy 1 i 2) oraz poziom glukozy we krwi po posiłku (grupy 3 i 4). Grupy 1 i 3 otrzymywały wodę destylowaną, a grupy 2 i 4 ekstrakt z cynamonu. W fazie II badano wpływ podawania cynamonu na przestrzeni 1 miesiąca na spożycie żywności, masę ciała, stężenie glukozy we krwi i lipidy. Grupa A (woda destylowana) i grupa B (ekstrakt z cynamonu) obejmowały szczury zdrowe, natomiast w grupie C (woda destylowana) i D (ekstrakt z cynamonu) uczestniczyły szczury z cukrzycą doświadczalną. Profil lipidów w surowicy i HbA_{1c} określano w pierwszym i ostatnim dniu, natomiast FPG, masę ciała i spożycie pokarmu co 5 dni. Po doustnym podaniu glukozy w grupach B i D następował szybszy spadek stężenia glukozy we krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano, że różnica w spożyciu pokarmu po miesięcznym podawaniu ekstraktu z cynamonu występowała tylko u szczurów z cukrzycą, co sugeruje, że cynamon zwiększa uczucie sytości i może działać przez nasilenie aktywności hormonów inkretynowych. Podobnie znaczące różnice po podaniu ekstraktu w FBG i FPG oraz HbA_{1c} wykazano tylko u szczurów z cukrzycą (w zakresie fizjologicznych poziomów, bez hipoglikemii). Nie zauważono zmian u zdrowych zwierząt, u których funkcjonują prawidłowe mechanizmy homeostazy glukozy. W grupach otrzymujących ekstrakt z cynamonu poziomy cholesterolu całkowitego i LDL były niższe w 30. dniu doświadczenia zarówno u zwierząt zdrowych, jak i z cukrzycą. Ekstrakt z kory *C. zeylanicum* obniżał zatem poziom glukozy we krwi, zmniejszał spożycie pokarmu i poprawiał parametry lipidowe u szczurów z cukrzycą doświadczalną (19, 20).

Aktywność spazmolityczna, przeciwbólowa oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Aldehyd cynamonowy wykazuje aktywność rozkurczową. Podawany dożylnie w dawkach 5 i 10 mg/kg m.c., hamował zarówno skurcze perystaltyczne żołądka u szczurów, jak i skurcze propulsywne u myszy. Potwierdzeniem były wyniki uzyskane u szczurów przy zastosowaniu dożylnym dawek 5-20 mg/kg m.c. aldehydu cynamonowego, gdzie obserwowano zmniejszenie perystaltyki żołądka oraz dawki 250 mg/kg m.c. u myszy, po podaniu której dootrzewnowo nastąpiło zmniejszenie perystaltyki jelit (3).

Aldehyd cynamonowy (CA) okazał się głównym agonistą receptora ankiry 1 (TRPA1). Po ekspresji receptora TRPA1 w komórkach nabłonkowych

żołądka myszy, po podaniu pojedynczej dawki CA, obserwowano znaczne zmniejszenie spożycia pokarmu i szybkości opróżniania żołądka. Kolokalizację TRPA1 i greliny w komórkach endokrynych dwunastnicy obserwowano zarówno *in vivo*, jak i w linii komórkowej MGN3-1 (model komórek wydzielających grelinę), w których inkubacja z CA powodowała wzrost ekspresji receptora TRPA1 i insuliny. Po stymulacji CA poziom greliny był niższy niż w kontrolnej grupie szczurów. Ponadto u otyłych myszy karmionych przez 5 tygodni dietą zawierającą CA, znacznie zmniejszał się przyrost masy ciała i poprawiała się tolerancja glukozy, bez wyraźnej zmiany wydzielania insuliny. W tkance tłuszczowej zaobserwowano regulację genów związanych z utlenianiem kwasów tłuszczowych. Podsumowując, wyniki potwierdzają działanie hipoglikemiczne aldehydu cynamonowego oraz zapobiegające otyłości (21).

Poza tym aldehyd cynamonowy hamował rozwój nadżerek w żołądku myszy pod wpływem stresu (3).

Wyodrębniony z kory cynamonu chińskiego kwas 3-(2-hydroksyfenilo)-propionowy i jego O-glukozyd zapobiegały powstawaniu wrzodów żołądka u szczurów. Substancje te podawano doustnie lub pozajelitowo w dawce 40 µg/kg m.c. zwierzętom z wywołanym za pomocą fenylobutazonu i etanolu stresem doświadczalnym. Stwierdzono, że kwas 3-(2-hydroksyfenilo)-propionowy nie hamował wydzielania kwasu żołądkowego, natomiast pobudzał przepływ krwi w żołądku (22).

W innym eksperymencie olejek cynamonowy (2,5 ml/kg m.c.) podawano szczurom na godzinę przed uszkodzeniem błony śluzowej za pomocą 70% etanolu. W próbkach uzyskanych z żołądka badano pH, skład śluzu i wskaźnik owrzodzenia. Oznaczano poziom dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), aldehydu malonowego i katalazy (CAT) w homogenatach żołądka, wątroby i nerek oraz hemolizacie erytrocytów. W grupie zwierząt otrzymującej olejek obserwowano normalizację zmienionych etanolem badanych parametrów. Wyniki badania histopatologicznego wykazały ponadto, że olejek cynamonowy chronił tkanki żołądka, wątroby i nerek przed uszkodzeniami wywołanymi przez etanol (23).

W dawkach 5 i 10 mg/kg m.c. olejek cynamonowy podawany dożylnie działał stymulująco na układ sercowo-naczyniowy. Podawany dożylnie psom w dawkach 5 i 10 mg/kg m.c. wykazywał zależny od dawki efekt hipotensyjny. Aldehyd cynamonowy stymulował wydzielanie żółci u szczurów (500 mg/kg m.c.) oraz aktywność układu nerwowego u królików (10-20 mg/kg dotętniczo), a także hamował aktywność ruchową myszy (250-1000 mg/kg, doustnie) (3).

Suchy etanolowy ekstrakt z kory *C. zeylanicum*, podawany doustnie myszom w teście gorącej płytki i w teście skręcania w obecności kwasu octowego w dawce 200 i 400 mg/kg masy ciała wykazywał dawkozależne działanie przeciwbólne. Podawany doustnie szczurom w dawce 400 mg/kg m.c. powodował zmniejszenie stanu zapalnego i wykazywał działanie przeciwproliferacyjne (3).

Aktywność przeciwzapalną wodnego ekstraktu z cynamonu chińskiego obserwowano na myszach, którym podawano go doustnie przez 6 dni przed dootrzewnowym wstrzyknięciem LPS. Godzinę po stymulacji LPS określano poziom TNF- α i IL-6 w surowicy krwi. Podawanie ekstraktu myszom znacznie obniżyło poziomy TNF- α i IL-6. Najwyższą aktywność ekstraktu z cynamonu odnotowano pod wpływem frakcji zawierającej najwięcej polifenoli (24).

Podsumowanie

Badania *in vitro* dostarczyły dowodów wpływu cynamonu na różne poziomy szlaku sygnalizacyjnego insuliny. Mechanizm działania polegał głównie na aktywowaniu kinazy receptora insulinowego oraz zwiększeniu autofosforylacji receptora insulinowego, wzroście syntezy receptora GLUT4 i wzmocnieniu jego błonowej translokacji poprzez szlak sygnalizacji AMPK, aktywowaniu PPAR γ oraz PPAR α , co prowadziło do polepszenia transportu glukozy przez błonę komórkową, a także do wzrostu wychwytu glukozy oraz wpływu na poprawę wrażliwości na insulinę. Mechanizm działania obejmuje też hamowanie trzustkowej amylazy i jelitowej glikozydazy, a także zwiększenie syntezy glikogenu wątrobowego.

Badania *in vivo* na zwierzętach obejmowały natomiast ocenę działania przeciw cukrzycowego ekstraktu z kory, aldehydu cynamonowego oraz olejku z kory cynamonu.

Wyniki badań z udziałem szczurów z wywołaną cukrzycą doświadczalną wykazały zdolność cynamonu i jego składników do normalizacji metabolizmu glukozy, poprawy profilu lipidowego oraz zmian masy ciała.

U szczurów z cukrzycą wywołaną STZ, cynamon, szczególnie gdy podawano go przez okres 1-2 miesięcy,

powodował obniżenie poziomu glukozy na czczo i po posiłku oraz hemoglobiny glikowanej, a także zmniejszenie masy ciała zwierząt. Zmiany te uwidaczniały się u zwierząt z cukrzycą, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej szczurów zdrowych, którym podawano cynamon. Ponadto zanotowano wzrost poziomu glikogenu wątrobowego i insuliny. Następową normalizacją enzymów biorących udział w metabolizmie węglowodanów, a także enzymów wątrobowych, zmienionych u szczurów z cukrzycą. Cynamon obniżał poziom cholesterolu całkowitego, triglicerydów, LDL, a także podnosił poziom HDL zarówno u szczurów zdrowych, jak i z cukrzycą. Podawany szczurom z dietą wysoko-fruktozową, wysokokaloryczną, również obniżał poziom glukozy na czczo i hemoglobiny glikowanej, poprawiał wrażliwość na insulinę, obniżał objawy hiperlipidemii, zmniejszał poziom podwyższonych dietą enzymów wątrobowych i powodował wzrost poziomu endogennych enzymów przeciwutleniających. Wpływ na zmniejszenie insulinooporności u zwierząt potwierdzono, stosując metodę klamry euglikemicznej. Cynamon wpływał ponadto na obniżenie hiperglikemii poposiłkowej na drodze hamowania aktywności glikozydaz.

Obniżenie stężenia glukozy we krwi i zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę może pomóc w zapobieganiu niszczenia komórek trzustkowych β w przewlekłej hiperglikemii w cukrzycy. Spadek hemoglobiny glikowanej zmniejsza ryzyko choroby makro- i mikronaczyniowej. Normalizacja glikemii ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy zarówno o typie makro-, jak i mikronaczyniowym. Ponadto działanie obniżające poziom cholesterolu wraz z właściwościami przeciwutleniającymi cynamonu może także potencjalnie przyczynić się do zmniejszenia ryzyka rozwoju mikro- i makroangiopatii u chorych z cukrzycą oraz stanowić uzupełnienie leczenia pacjentów z otyłością, hiperlipidemią i chorobami układu krążenia bez zdiagnozowanej cukrzycy.

Zwraca uwagę udowodniona aktywność spazmolytyczna, przeciwzapalna, przeciwbólowa oraz stymulująca układ sercowo-naczyniowy cynamonu i jego składników.

Piśmiennictwo

1. Czapska I, Studzińska-Sroka E, Bylka W. Cynamon – ocena aktywności biologicznej w modelach *in vitro*. Post Fitoterapii 2019; 20(4) (w druku).
2. Farmakopea Polska XI. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2017.
3. EMA – European Medicines Agency: Assessment report on *Cinnamomum verum* J.S. Presl, cortex and corticis aetheroleum. Doc. Ref.: EMA/HMPC/246773/2009 (data dostępu: 30.03.2019).
4. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for Herbal Medicines. 3rd ed. Med Econ Comp, New Jersey 2004.

5. ESCOP Monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products. *Cinnamomi cortex* Cinnamon. Thieme, Stuttgart 2003.
6. Medagama AB, Bandara R. The use of complementary and alternative medicines (CAMs) in the treatment of diabetes mellitus: is continued use safe and effective? *Nutr J* 2014; 21(13):102.
7. Shen YY, Muraki E, Honoso T i wsp. Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3 T3-L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. *PLoS ONE* 2014; 9(2):e8789432.
8. Cao H, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetrapolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3 T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys* 2007; 459(2):214-22.
9. Qin B, Nagasaki M, Ren M i wsp. Cinnamon extract (traditional herb) potentiates *in vivo* insulin-regulated glucose utilization via enhancing insulin signaling in rats. *Diabet Res Clin Pract* 2003; 62(3):139-48.
10. Sheng X, Zhang Y, Gong Z i wsp. Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res* 2008; 2008:58134.
11. Shihabudeen MS, Hansi PD, Thirumurugan K. Cinnamon extract inhibits α -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8(1):46.
12. Kannappan S, Jayaraman T, Rajasekar P i wsp. Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat. *Singapore Med J* 2006; 47(10):858-63.
13. Shen Y, Fukushima M, Ito Y i wsp. Verification of the antidiabetic effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) using insulin-uncontrolled type 1 diabetic rats and cultured adipocytes. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74:2418-25.
14. Shalaby MA, Saifan HY. Some pharmacological effects of cinnamon and ginger herbs in obese diabetic rats. *J Intercult Ethnopharmacol* 2014; 3:144-9.
15. Subash Babu P, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu S. Cinnamaldehyde – a potential antidiabetic agent. *Phytomed* 2007; 14(1):15-22.
16. Anand P, Murali K, Tandon V i wsp. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chemico-Biol Interact* 2010; 186:72-81.
17. Mishra A, Bhatti R, Singh A i wsp. Ameliorative effect of the cinnamon oil from *Cinnamomum zeylanicum* upon early stage diabetic nephropathy. *Planta Med* 2010; 76:412-7.
18. Zari TA, Al-Logmani AS. Long-term effects of *Cinnamomum zeylanicum* Blume oil on some physiological parameters in streptozotocin-diabetic and non-diabetic rats. *Bol Latin Caribe Plantas M* 2009; 8:266-74.
19. Ranasinghe P, Perera S, Gunatilake M i wsp. Effects of *Cinnamomum zeylanicum* (Ceylon cinnamon) on blood glucose and lipids in a diabetic and healthy rat model. *Pharmacognosy Res* 2012; 4(2):73-9.
20. Ranasinghe P, Jayawardena R, Galappathy P i wsp. Efficacy and safety of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012; 29(12):1480-92.
21. Camacho S, Michlig S, de Senarclens-Bezençon C i wsp. Anti-obesity and anti-hyperglycemic effects of cinnamaldehyde via altered ghrelin secretion and functional impact on food intake and gastric emptying. *Sci Rep* 2015; 21(5):7919.
22. Tanaka S, Yoon YH, Fukui H i wsp. Antiulcerogenic compounds isolated from Chinese cinnamon. *Planta Med* 1989; 55(3):245-8.
23. Ozbayer C, Kurt H, Ozdemir Z i wsp. Gastroprotective, cytoprotective and antioxidant effects of *Oleum cinnamomi* on ethanol induced damage. *Cytotechnol* 2014; 66(3):431-41.
24. Hong J-W, Yang G-E, Kim YB i wsp. Anti-inflammatory activity of cinnamon water extract *in vivo* and *in vitro* LPS-induced models. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12:237.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 02.08.2019

zaakceptowano/accepted: 25.09.2019

Adres/address:

*prof. dr hab. n. farm. Wiesława Bylka

Katedra i Zakład Farmakognozji

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań

e-mail: wieslawabylka@tlen.pl