

# Mogućnosti primjene cimeta u kontroli šećerne bolesti tipa 2

---

Šantić, Marina

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:113693>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

Marina Šantić

**Mogućnosti primjene cimeta u kontroli**  
**šećerne bolesti tipa 2**

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

Poslijediplomski specijalistički studij: RAZVOJ LIJEKOVA

Mentor rada: prof. dr. sc. Sanda Vladimir\_Knežević

Specijalistički rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ na Zavodu za farmakognoziju, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Jelena Filipović Grčić
2. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević
3. dr. sc. Dubravko Jelić, viši znanstv. sur.

Rad ima 49 listova.

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen je pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Sande Vladimir-Knežević

Zahvaljujem prof. dr. sc. Sandi Vladimir-Knežević na stručnoj pomoći, razumijevanju i vremenu koje je izdvojila za izradu ovog specijalističkog rada.

# SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1. ŠEĆERNA BOLEST .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1.1. Definicija i klasifikacija .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1.2. Dijagnostički kriteriji .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1.3. Predijabetes .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1.4. Komplikacije šećerne bolesti .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.1.5. Farmakoterapija u glukoregulaciji oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 .....	<b>Error!</b>
	<b>Bookmark not defined.</b>
1.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.2.1. Šećerna bolest u svijetu .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.2.2. Šećerna bolest u Hrvatskoj .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1.3. FITOKEMIJSKI SASTAV I UPORABA CIMETA .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1. Mehanizam antidijabetičkog djelovanja cimeta .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2. Rezultati kliničkih studija cimeta povezanih sa šećernom bolešću .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	<b>not defined.</b>
5. ZAKLJUČCI .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6. LITERATURA .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
7. ŽIVOTOPIS .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

# SAŽETAK

## MOGUĆNOSTI PRIMJENE CIMETA U KONTROLI ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2

### Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je pregled znanstvenih spoznaja o antidijabetičkom učinku cimeta, s naglaskom na rezultatima kliničkih studija.

### Materijal i metode

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuju pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi. U pretraživanju su korištene bibliografske baze podataka kao što su: Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline, Cochrane Library i Lexicomp.

### Rezultati

Istraživanjima u uvjetima *in vitro* i *in vivo* ustanovljeno je da cimet povećava osjetljivost na inzulin, stimulira unos glukoze u stanicu, potiče metabolizam glukoze i sintezu glikogena, inhibira glukogenezu, stimulira oslobađanje inzulina te smanjuje intestinalnu apsorpciju glukoze nakon obroka. Najveći doprinos antidijabetičkom djelovanju cimeta pripisuje se cimetnom aldehidu i oligomernim proantocijanidinima. Kliničke studije su pokazale da cimet snižava razinu glukoze u krvi, glikoliziranog hemoglobina A1c (HbA 1c) i krvnog tlaka te da poboljšava lipidni profil u osoba sa šećernom bolešću tipa 2.

### Zaključci

Dosadašnja istraživanja ukazala na veliki potencijal cimeta u kontroli šećerne bolesti i otkrivanju novih antidijabetika. No, potrebne su buduće kontrolirane kliničke studije koje će omogućiti njegovu primjenu temeljenu na dokazima u svrhu prevencije i liječenja.

## **SUMMARY**

### **POTENTIAL USE OF CINNAMON TO CONTROL TYPE 2 DIABETES**

#### **Objectives**

The aim of this work is to review the scientific findings on antidiabetic effect of cinnamon, with an emphasis on the results of clinical studies.

#### **Material and methods**

Research in this work is a theoretical one and includes a detailed overview of the available professional and scientific data on the topic. Bibliographic database such as Current Contents, ScienceDirect, Scopus, PubMed, Medline, Cochrane Library and Lexicomp are searched.

#### **Results**

*In vitro* and *in vivo* studies demonstrated that cinnamon increases insulin sensitivity, stimulates glucose uptake, promotes glucose metabolism and glycogen synthesis, inhibits glucogenesis, stimulates insulin release, and reduces intestinal glucose absorption after a meal. The highest contribution to antidiabetic activity is attributed to cinnamic aldehyde and oligomeric proanthocyanidins. Clinical studies have shown that cinnamon reduces blood glucose levels, glycated hemoglobin A1c (HbA 1c) and blood pressure, and improves the lipid profile in people with type 2 diabetes.

#### **Conclusion**

Previous research showed a great potential for control type 2 diabetes and discovery of new antidiabetic drugs. However, further controlled clinical trials are required to enable its evidence-based application in prevention and therapy.

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Prema procjenama Međunarodne dijabetičke federacije (IDF), prevalencija šećerne bolesti u svijetu u 2015. godini za dobnu skupinu od 20 do 79 godina iznosila je 8,8% na svjetskoj razini, a u Europi 7,3%. Procjene također govore i o porastu učestalosti šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj, tako da u navedenoj dobnoj skupini prevalencija šećerne bolesti iznosi 6,86%. Predviđa se da će porast učestalosti u razdoblju od 2015. do 2040. godine iznositi 66,36% u svijetu, odnosno da će broj oboljelih od 415 milijuna porasti na 642 milijuna. Šećerna bolest je vrlo česti uzrok preuranjene smrti bolesnika, a najnoviji podaci govore da je tijekom 2015. godine u Europi umrlo 627 000 osoba u dobi od 20 do 79 godine. Od ukupnog broja, 26,3% je umrlo u dobi mlađoj od 60 godina. Veliki broj oboljelih kao i tijekom šećerne bolesti obilježen razvojem kroničnih komplikacija značajno opterećuju zdravstveni proračun neposrednim i posrednim troškovima. Procjenjuje se da je u 2015. godini 12% svjetskog zdravstvenog proračuna utrošeno na liječenje osoba sa šećernom bolešću, a očekuje se da će do 2030. godine troškovi liječenja porasti za oko 30-35% (1).

Najučestaliji tip šećerne bolesti je tip 2 (ŠBT2), čiji je udio u ukupnom broju bolesnika 90-92%. Osim antidijabetika, dokazano je da prirodni produkti, posebice biljnog porijekla, mogu također doprinijeti regulaciji ŠBT2. Stoga će se u ovom radu dati prikaz dosadašnjih znanstvenih spoznaja o antidijabetičnom djelovanju cimeta kojeg osobe oboljele od šećerne bolesti sve češće uzimaju zbog dostupnosti, pristupačne cijene i sigurnosnog profila.

Biljke iz roda *Cinnamomum* pripadaju porodici *Lauraceae*, iz koje potječu i mnoge druge vrste koje se komercijalno koriste kao začini. Cimetovac je jedna od najčešće korištenih biljaka od koje se dobiva cimet kao začin, odnosno sredstvo za poboljšanje okusa u industriji hrane i pića u cijelom svijetu, ali je još od davnina dobro poznat i po blagotvornim učincima na zdravlje i primjeni u tradicionalnim sustavima liječenja (2, 3). Najčešće se upotrebljava kao začin i aroma



u domaćinstvu i industrijskoj proizvodnji, gdje se u raznim oblicima (prašak, ekstrakt, eterično ulje) dodaje brojnim prehrambenim proizvodima, uključujući alkoholna i bezalkoholna pića, mliječne deserte, slastice, pekarske proizvode, mesne proizvode i začinske mješavine. Pri tome se najveće količine cimeta u prahu dodaju pekarskim proizvodima (4). U farmaciji se kao ljekovita biljna sirovina (droga) također koristi kora cejlonskog cimetovca (*Cinnamomi cortex*) kod gubitka apetita, dispeptičnih tegoba i nadutosti (3, 5, 6). Danas se pripravci sa cimetom registrirani kao dodaci prehrani preporučuju osobama oboljelim od šećerne bolesti i za smanjenje rizika od kroničnih bolesti povezanih s poremećajem metabolizma glukoze u krvi i inzulina. U novije vrijeme provode se znanstvena istraživanja koja pokušavaju dati siguran odgovor na pitanje može li cimet pomoći u kontroli šećerne bolesti te razjasniti mehanizme djelovanja.

## 1.1. ŠEĆERNA BOLEST

### 1.1.1. Definicija i klasifikacija

Dijabetes je kronična bolest koja nastaje ili kada gušterača ne proizvodi dovoljno inzulina ili kada tijelo ne može učinkovito upotrijebiti inzulin kojeg proizvodi. Inzulin je hormon koji se proizvodi u gušterači te omogućuje da glukoza iz hrane uđe u tjelesne stanice gdje se pretvara u energiju potrebnu za funkcioniranje mišića i tkiva. Osobe s dijabetesom ne apsorbiraju glukozu ispravno, pa glukoza nastavlja kružiti u krvi, što rezultira hiperglikemijom. Hiperglikemija, ili povišena razina šećera u krvi, je zajednički učinak nekontroliranog dijabetesa i tijekom vremena dovodi do ozbiljnih oštećenja mnogih tjelesnih sustava, posebice živaca i krvnih žila (1). Klinički se definiraju četiri osnovna oblika bolesti različita prema svojoj etiologiji, patofiziologiji, terapijskom pristupu i prognozi. Tipovi bolesti i njihova glavna obilježja prikazana su u tablici 1 (8).

Tablica 1. Klasifikacija šećerne bolesti

	<i>Tip bolesti</i>	<i>Obilježja</i>
1.	<b>tip 1</b>	uzrokovan razaranjem $\beta$ -stanica gušterače i posljedičnim apsolutnim nedostatkom inzulina
2.	<b>tip 2</b>	uzrokovan inzulinskom rezistencijom i progresivnim defektom izlučivanja inzulina
3.	<b>drugi specifični tipovi</b>	uzrokovani drugim razlozima, npr. genskim poremećajem $\beta$ -stanične funkcije i/ili inzulinskog djelovanja, bolestima egzokrinog dijela gušterače, lijekovima, kemikalijama
4.	<b>gestacijski</b>	očitovan ili dijagnosticiran prvi put tijekom trudnoće

Dodjeljivanje tipa dijabetesa često ovisi o okolnostima prisutnima u vrijeme postavljanja dijagnoze, te se mnogi dijabetičari ne mogu jednostavno uklopiti u samo jednu klasu. Primjerice, osoba s *gestacijskim dijabetesom melitusom* (GDM) može nakon poroda i dalje biti

hiperglikemična, a može se procijeliti da ima ŠBT2. Nadalje, osoba koja stekne dijabetes zbog velike doze egzogenih steroida može postati normoglicemična nakon što su glukokortikoidi UKINUTI, ali i TADA može razviti bolest mnogo godina kasnije nakon ponavljajućih epizoda pankreatitisa. Drugi primjer bi bila osoba tretirana tiazidima, koja će bolest razviti godinama kasnije. S obzirom da tiazidi sami mogu uzrokovati ozbiljne slučajeve hiperglikemije, takvi pojedinci vjerojatno imaju ŠBT2 koja se pogoršava djelovanjem lijeka (7).

Šećerna bolest je multifaktorska bolest koja se pod utjecajem okolišnih čimbenika razvija u genski osjetljivih pojedinaca. Općenito, rizične čimbenike za pojavu bolesti možemo podijeliti na one vezane uz pojedinca (genska predispozicija, spol i dob) te okolišne, potencijalno preventabilne čimbenike (8). Šećerna bolest tipa 1 (ŠBT1) javlja se u 5-10% oboljelih od dijabetesa, proizlazi iz stanično posredovanE autoimunE  $\beta$ -staničE gušterače. Markeri imunološkog razaranja  $\beta$ -stanice su autoantitijela, autoantitijela na inzulin, autoantitijela na dekarboksilaze glutaminske kiseline (GAD65A) i autoantitijela tirozin fosfataze IA-2 i IA-2p. Jedan ili obično više ovih autoantitijela su prisutni u 85-90% osoba s hiperglikemijom. U ovom obliku dijabetesa, stopa uništenja  $\beta$ -stanica je vrlo promjenjiva, brza u nekih pojedinaca (uglavnom dojenčadi i djece) ili spora u drugih (uglavnom odraslih). Neki bolesnici, osobito djeca i adolescenti, mogu dobiti ketoacidozu kao prvi znak bolesti. Drugi imaju slabu hiperglikemiju koja se brzo može razviti u tešku hiperglikemiju i/ili ketoacidozu u prisutnosti infekcije ili drugog stresa. Neki, posebice odrasli, mogu zadržati preostalu funkciju  $\beta$ -stanica, dovoljno da se spriječi ketoacidoza dugi niz godina. Takvi pojedinci s vremenom postaju ovisni o inzulinu te imaju rizik od ketoacidoze. U ovom posljednjem stupnju bolesti izlučivanje inzulina je malo ili nimalo, što se odražava niskim ili nedokazivim razinama C-peptida. Imunološki posredovani dijabetes se najčešće javlja u djetinjstvu i adolescenciji, ali se može pojaviti u bilo kojoj dobi, čak i u 8. ili 9. desetljeću života (9).

ŠBT2 javlja se u 90-95% oboljelih od dijabetesa, a obuhvaća pojedince s inzulinskom rezistencijom koji obično imaju relativni nedostatak inzulina. Barem na početku, a često i tijekom cijelog života, ti pojedinci ne trebaju liječenje inzulinom kako bi preživjeli. Iako specifične etiologije nisu poznate, ne pojavljuje se autoimuno razaranje  $\beta$ -stanica. Većina pacijenata s ovim oblikom dijabetesa je pretilo i sama pretilost izaziva određeni stupanj otpornosti na inzulin. Pacijenti koji nisu pretili mogu imati povećani postotak tjelesne masti koja se distribuira pretežno u području trbuha. Ketoacidoza se rijetko događa spontano u ovoj vrsti dijabetesa. Ona se obično javlja u kombinaciji s drugim bolestima, kao što su infekcije. Ovaj oblik dijabetesa često prođe nedijagnosticiran mnogo godina jer se hiperglikemija razvija postupno i u ranijim fazama često nije dovoljno ozbiljna da bi se primijetili bilo koji od klasičnih simptoma dijabetesa. Ipak, takvi pacijenti imaju povećan rizik od razvoja makro i mikrovaskularnih komplikacija. Izlučivanje inzulina u ovih bolesnika je nedovoljno da se nadoknadi otpornost na inzulin. Inzulinska rezistencija može se smanjiti redukcijom težine i/ili farmakološkim liječenjem hiperglikemije, ali se rijetko može vratiti u normalu. Rizik od razvoja ovog oblika šećerne bolesti raste s dobi, pretilošću i nedostatkom fizičke aktivnosti. Bolest je često povezana s jakom genetskom predispozicijom, više nego autoimuni oblik ŠBT1 (9).

Za razliku od ljudi sa ŠBT1, većina oboljelih od ŠBT2 obično ne trebaju unositi doze inzulina na dnevnoj razini kako bi preživjeli jer su u mogućnosti upravljati svojim stanjem kroz zdravu prehranu i povećanu fizičku aktivnost ili uzimanjem lijekova za oralnu primjenu. No, ako nisu u mogućnosti regulirati razinu glukoze u krvi, može im biti propisan inzulin. Broj oboljelih od ŠBT2 je u velikom porastu na svjetskoj razini. Taj rast se često dovodi u vezu s ekonomskim razvojem, starenjem populacije, povećanjem urbanizacije, promjenama u prehrani, smanjenjem fizičke aktivnosti i promjenama u načinu života (1).

Žene koje razviju otpornost na inzulin i naknadnu visoku razinu glukoze u krvi tijekom trudnoće, boluju od *gestacijskog dijabetesa melitusa* (GDM). Obično se javlja oko 24. tjedna trudnoće kada je djelovanje inzulina blokirano, najvjerojatnije zbog hormona koje proizvodi posteljica. S obzirom da GDM obično nastaje kasnije u trudnoći, nerođeno dijete je već dobro formirano ali još uvijek raste. Neposredna opasnost po dijete nije tako velika kao u djece čije su majke imale dijabetes tipa 1 ili 2 prije trudnoće. Ipak, nekontrolirani GDM može imati ozbiljne posljedice i za majku i za dijete. Slabo kontroliranje glukoze u krvi za vrijeme trudnoće može dovesti do znatnog povećanja tjelesne težine djeteta od prosjeka, stanje poznato kao makrosomija fetusa, što posljedično dovodi do teškog i rizičnog poroda normalnim putem. Novorođenče će biti u opasnosti od ozljeda ramena i problema s disanjem. U većini slučajeva će porod zahtijevati carski rez, što dovodi zdravlje majke u opasnost, posebice u situacijama kad liječnici imaju ograničene resurse. Za žene koje žive u udaljenim ruralnim područjima postoji rizik opasan po život koji se javlja zbog opstruiranog poroda. Dodatno, javlja se i rizik od preeklampsije, stanja gdje iznenadni visoki krvni tlak prijeti zdravlju, u nekim slučajevima i životu majke i njezinog djeteta. GDM u majki obično nestaje nakon rođenja, međutim, za žene koje su imale GDM veća je šansa od razvijanja istog u kasnijim trudnoćama te razvijanju ŠBT2 kasnije u životu. Djeca rođena od majki s GDM također imaju veći rizik od pretilosti i razvoja ŠBT2. Žene s GDM moraju pratiti i kontrolirati razinu glukoze u krvi kako bi se smanjili rizici za dijete. U normalnim okolnostima ovo se može postići zdravom prehranom i umjerenom tjelovježbom, ali u nekim slučajevima je potreban i unos inzulina ili lijekova s oralnom primjenom (1).

Za osobe koji imaju povišenu razinu glukoze u krvi ali ne toliko povišenu kao u onih s dijabetesom, govori se da imaju narušenu toleranciju glukoze, obično nazivanu IGT (*Impaired Glucose Tolerance*), ili narušenu glukozu tijekom posta, još poznatu kao IFG (*Impaired Fasting Glucose*). Narušena tolerancija na glukozu se definira kao visoka razina glukoze u krvi nakon

jela, dok se narušena razina glukoze tijekom posta definira kao visoka razina glukoze u krvi nakon razdoblja posta. Pojam „predijabetes“ se često koristi za opisane slučajeve, s obzirom da se radi o „sivoj zoni“ između normalne razine glukoze u krvi i dijabetesa. Osobe sa IGT imaju visoki rizik za razvoj ŠBT2, što nije nimalo iznenađujuće s obzirom da IGT dijeli mnoga obilježja s ovim tipom dijabetesa i povezan je s pretilošću, starenjem i nesposobnosti tijela da koristi proizvedeni inzulin. Iako postoji velika stopa rizika, to svakako ne govori da sve osobe sa IGT na kraju i obole od ŠBT2. Brojna istraživanja na ovu temu podupiru učinkovitost intervencija u načinu života, odnosno usvajanju zdrave prehrane i tjelovježbe (1).

### **1.1.2. Dijagnostički kriteriji**

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se na temelju vrijednosti glukoze određenih u krvi natašte, tijekom testa (OGTT) ili slučajnim uzimanjem uzorka krvi, a u novije vrijeme i određivanjem glikiranog hemoglobina (HbA1c). Dijagnoza šećerne bolesti tako se može postaviti u bilo kojem od sljedećih slučajeva:

- glikemija natašte  $\geq 7$  mmol/L
- glikemija 2h nakon OGTT-a  $\geq 11,1$  mmol/L
- HbA1c  $\geq 6,5\%$
- glikemija  $\geq 11,1$  mmol/L, uz klasične simptome hiperglikemije.

Samo uzorak uzet nakon noćnoga gladovanja od najmanje 8 sati može se smatrati uzorkom natašte, a ako se provodi OGTT, uzorak je potrebno uzeti natašte i zatim dva sata nakon oralnog opterećenja sa 75 g suhe glukoze otopljene u vodi. Ako nema jasnih kliničkih simptoma, odnosno hiperglikemije s akutnom metaboličkom dekompezacijom, kriteriji moraju biti potvrđeni ponavljanim mjerenjem u dva različita dana. Ponavljanja testiranja nužno je zbog mogućnosti preanalitičke i analitičke varijabilnosti, kao i kod svih ostalih laboratorijskih mjerenja. Važno je naglasiti da se navedene vrijednosti glikemije odnose na glikemiju određenu

iz venske plazme, a za punu krv i kapilarnu plazmu vrijednosti su nešto drukčije (pri uporabi kapilarne plazme dijagnostičke se vrijednosti natašte ne razlikuju, no nakon 2 sata u OGTT-u granična je vrijednost 12,2 mmol/L; pri uporabi pune krvi granične su vrijednosti natašte 6,1 mmol/L, a nakon 2h u OGTT-u za vensku punu krv 10,0 mmol/L te 11,1 mmol/L za kapilarnu punu krv). Jednako tako, određivanje HbA1c mora se provoditi u laboratoriju koji se služi metodom certificiranom prema NGSP-u (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) i standardiziranom na DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*).

HbA1c je kao dijagnostički kriterij uveden 2011. godine zbog određenih prednosti nad klasičnim određivanjem glikemije u plazmi. Bolesnik, naime, ne treba biti natašte, manje su izražene dnevne varijacije uzrokovane stresom i/ili bolešću, a preanalitička stabilnost znatno je veća nego u slučaju glukoze. No, svakako treba imati na umu da se HbA1c ne smije rabiti kao dijagnostički kriterij u osoba s promijenjenim stvaranjem/razgradnjom eritrocita, trudnica, u slučaju anemije, nedavnoga gubitka krvi ili transfuzija, hemoglobinopatije, uremije ta da je sama metoda nešto manje dostupna, napose u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao i to da vrijednost ispod graničnih 6,5% ne isključuju postojane šećerne bolesti u ispitanika (10). Godine 2009. glukotrijada se odnosila na postizanje kontrole HbA1c, glikemije na tašte i glikemije postprandijalno. No, to nije bilo dovoljno, pa je današnji pristup kontrola HbA1c, glikemije natašte, glikemije postprandijalno, hipoglikemije i glukovarijabilnosti (11, 12).

### **1.1.3. Predijabetes**

Predijabetes (intermedijalna hiperglikemija) je stanje visokog rizika za dijabetes koje je definirano glikemijskim varijablama koje su više od normalnih, ali niže od pragova za dijabetes. Podaci govore da 5-10% ljudi godišnje s predijabetesom napreduje do dijabetesa, a isti postotak se vraća u stanje normoglikemije. Prevalencija predijabetesa je u porastu u cijelom svijetu, a stručnjaci predviđaju da će do 2030. godine više od 470 milijuna ljudi imati predijabetes.

Predijabetes je povezan s istodobnom prisutnošću inzulinske rezistencije i disfunkcionalnim abnormalnostima  $\beta$ -stanica koje se javljaju prije nego se promjene glukoze mogu otkriti. Opservacijski dokazi pokazuju povezanost između predijabetesa i ranih oblika nefropatije, kronične bolesti bubrega, neuropatije malih vlakana, dijabetičke retinopatije i povećane opasnosti od makrovaskularne bolesti. Multifaktorijalni rezultati rizika koriste neinvazivne mjere i krvi na bazi metaboličke osobine, osim glikemijskih vrijednosti, mogu optimizirati procjenu rizika za dijabetes. Za preddijabetičkog pojedinca, promjena načina života je ključ za prevenciju dijabetesa, s dokazima o smanjenju relativnog rizika za 40-70%. Prikupljeni podatci pokazuju također potencijalnu korist i od farmakoterapije (13).

#### **1.1.4. Komplikacije šećerne bolesti**

Dugo se smatralo da je za razvoj mikrovaskularnih komplikacija najvažnija reguliranje glikemije, a da kod makrovaskularnih komplikacija njezina uloga nije toliko važna, već da njihov razvoj određuju vrijednosti tlaka, lipida i pušenje. Čak i danas neka istraživanja potvrđuju navedene pretpostavke, međutim, istraživanja s duljim praćenjem i većim brojem ispitanika nedvosmisleno pokazuju da je smanjenje HbA1c povezano sa smanjenjem rizika od razvoja mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija bolesti, a zadovoljavajuća regulacija glikemije neizostavna je od samog početka bolesti, napose dok ireverzibilne promjene još nisu nastupile (14). Tijekom vremena, dijabetes može oštetiti srce, krvne žile, oči, bubrege i živce. Dijabetes povećava rizik od bolesti srca i moždanog udara. U višenacionalnoj studiji, 50% ljudi s dijabetesom umire od kardiovaskularnih bolesti (prvenstveno bolesti srca i moždanog udara). U kombinaciji sa smanjenim protokom krvi, neuropatija (oštećenje živaca) u nogama povećava šanse za pojavu čireva na stopalima, infekcije i eventualne amputacije ekstremiteta.



Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok smrti i invaliditeta među ljudima s dijabetesom. One koje prate dijabetes uključuju anginu, infarkt miokarda (srčani udar), moždani udar, periferne arterijske bolesti i kongestivno zatajenje srca. U osoba s dijabetesom visoki krvni tlak, visoki kolesterol, visoka razina glukoze u krvi i ostali faktori rizika doprinose povećanom riziku od kardiovaskularnih komplikacija. Bolest bubrega (nefropatija) je daleko češća u osoba s dijabetesom nego u osoba bez dijabetesa kao jednog od vodećih uzroka kronične bolesti bubrega. Bolest je uzrokovana oštećenjem malih krvnih žila, što dovodi do smanjene učinkovitosti bubrega, odnosno njihovog potpunog otkazivanja. Održavanje glukoze u krvi i krvnog tlaka na normalnim razinama može uvelike smanjiti rizik od nefropatije. Mnogi ljudi s dijabetesom razvijaju neki oblik bolesti oka (retinopatija), što može oštetiti vid ili izazvati sljepoću. Uporno visoke razine glukoze u krvi, zajedno s visokim krvnim tlakom i visokim kolesterolom, glavni su uzroci retinopatije. Skupina krvnih žila koje opskrbljuju mrežnicu može se začepiti i oštetiti zbog retinopatije, što dovodi do trajnog gubitka vida. Retinopatija se može kontrolirati putem redovitih provjera vida i održavanjem razine glukoze u krvi blizu normalne. Kada je razina glukoze u krvi i krvni tlak pretjerano visok, dijabetes može izazvati oštećenje živaca po cijelom tijelu (neuropatija). Ovo oštećenje može dovesti do problema s probavom i mokrenjem, erektilnom disfunkcijom i nizom drugih funkcija. Najčešće zahvaćena područja su ekstremiteti, osobito noge. Oštećenje živaca u tim područjima se naziva perifernom neuropatijom i može uzrokovati bolove, trnce i gubitak osjeta na tim mjestima. Gubitak osjeta može biti posebno opasan jer se može dogoditi da ozljede prođu nezapaženo, što rezultira infekcijama, gnojnim upalama, dijabetičkom bolešću stopala i amputacijama ekstremiteta (1). Osobe s dijabetesom mogu razviti brojne probleme sa stopalima kao posljedicu oštećenja živaca i krvnih žila. Ovi problemi mogu lako dovesti do infekcije i ulceracije, koje povećavaju rizik od amputacije. Osobe s dijabetesom imaju rizik od amputacije koja može biti više od 25 puta veći u odnosu na zdrave osobe. No, s dobrim upravljanjem bolešću, veliki dio amputacija se

može spriječiti. Čak i kada osoba prođe kroz amputaciju, preostala noga, a i život te osobe, se može spasiti dobrom postoperacijskom njegom. Osobe s dijabetesom moraju redovno kontrolirati noge kako bi na vrijeme uočili možebitne komplikacije.

Dijabetes može predstavljati opasnost za oralno zdravlje jer postoji povećani rizik od upale zubnog mesa (gingivitis) u ljudi s lošom kontrolom glukoze. Gingivitis je glavni uzrok gubitka zuba i može povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti. Nedavna istraživanja pokazuju vjerojatnost odnosa između ŠBT2 i opstruktivne apneje za vrijeme spavanja. Procjene govore da do 40% ljudi s apnejom za vrijeme spavanja imaju dijabetes, iako incidencija novih slučajeva dijabetesa u ljudi s apnejom nije poznata. U osoba s ŠBT2 apneja za vrijeme spavanja može imati utjecaj na njihovu sposobnost kontroliranja glukoze u krvi.

Žene s bilo kojom vrstom dijabetesa u trudnoći riskiraju niz komplikacija ako ne prate pažljivo svoje stanje. Žene s dijabetesom zahtijevaju detaljno planiranje i pomno praćenje prije i za vrijeme trudnoće kako bi se smanjile komplikacije. Visoka razina glukoze za vrijeme trudnoće može dovesti do fetalnih abnormalnosti i uzrokovati višak tjelesne težine i veličine te pretjeranu proizvodnju inzulina, što dovodi do problema pri porodu, ozljede djeteta i majke te nagli pad šećera u krvi (hipoglikemija) djeteta nakon rođenja. Djeca koja su izložena visokoj razini šećera u krvi u maternici kroz duže razdoblje izložena su većem riziku od ŠBT2 (1).

Jednostavne promjene načina života su se pokazale učinkovitima u prevenciji ili odgađanju početka ŠBT2. Kako bi spriječili bolest i njezine komplikacije, ljudi bi trebali postići i održavati zdravu tjelesnu težinu, biti fizički aktivni odnosno vježbati barem 30 minuta umjerenim intenzitetom skoro svakog dana, jesti zdravu hranu i to 3 do 5 obroka određene vrste voća i povrća dnevno, uz smanjen unos šećera i zasićenih masti, te prestati pušiti.

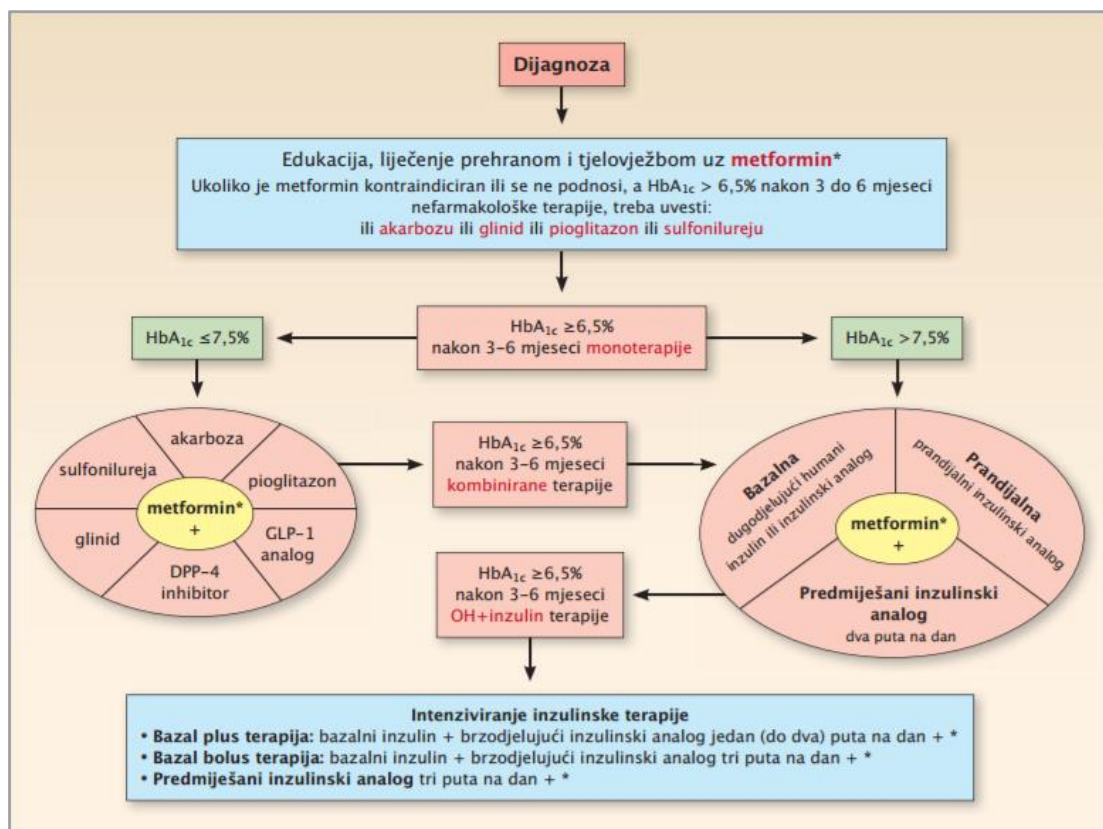
Rana dijagnoza se može postići relativno jeftinim testiranjem krvi. Liječenje dijabetesa uključuje snižavanje razine glukoze u krvi te razine drugih poznatih faktora rizika koji oštećuju krvne žile. Prestanak pušenja je vrlo važan kako bi se izbjegle eventualne komplikacije. Intervencije koje su povoljne i lako izvedive u zemljama u razvoju su kontrola umjerene razine šećera u krvi, kontrola krvnog tlaka te njegu stopala. Ostale intervencije koje štede troškove liječenja su probir i liječenje retinopatije, kontrola masnoće u krvi i probir za rane znakove bolesti bubrega koje mogu biti povezane sa dijabetesom. Sve navedene mjere bi trebale biti podržane zdravom prehranom, redovitom tjelesnom aktivnošću, održavanjem normalne tjelesne težine i izbjegavanjem upotrebe duhana (1).

### **1.1.5. Farmakoterapija u glukoregulaciji oboljelih od šećerne bolesti tipa 2**

Različita stručna društva daju preporuke o načinu postizanja glukoregulacije. Osnovni principi liječenja su:

- edukacija pacijenta o šećernoj bolesti i provođenje samokontrole
- dijabetička prehrana
- redovita tjelovježba
- medikamentozna terapija (15).

Američka dijabetička udruga i Njemačko dijabetološko društvo, čije je smjernice (16) uz prilagodbe prihvatilo i Hrvatsko društvo za dijabetes i poremećaje metabolizma (Slika 1 i 2) (17), preporučuju da se odmah uključi metformin, dakako, ako nema kontraindikacije. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2 opći su prijedlog liječenja te je pri pristupu pojedinom bolesniku ovaj prijedlog potrebno individualizirati.



SLIKA 1. Shematski prikaz hrvatskih smjernica za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (17)

Prilikom donošenja odluke u obzir treba uzeti sve komorbiditete, psihološki profil bolesnika kao i vrijeme nastanka ŠBT2. Jedan od ključnih parametara praćenja je određivanje glikiranoga hemoglobina (HbA<sub>1c</sub>). Osim farmakoterapije, smjernice donose pregled o edukaciji, prehrani, tjelovježbi i samokontroli bolesnika sa ŠBT2. Kao predloškom za stvaranje hrvatskih smjernica o farmakoterapiji, radna skupina Hrvatskoga društva za dijabetes i bolesti metabolizma koristila se njemačkim smjernicama, dok su dijelovi o prehrani i tjelovježbi nastali prema američkim i kanadskim smjernicama. S obzirom na učestalu pojavu novih spoznaja o regulaciji ŠBT2, smjernice su podložne promjenama. One su samo prijedlog liječenja, dok je konačna odluka na liječniku (17). Postoje li kontraindikacije za metformin, kao početni lijek može se primijeniti lijek iz neke druge skupine. Treba s oprezom interpretirati izvješća o prosječnome padu HbA<sub>1c</sub>, uz pojedinu terapiju. Bez obzira na terapiju, on je redovito veći što je veći polazni HbA<sub>1c</sub> (18).

Učinkovitost lijekova redovito uspoređuje Agencija za istraživanje i kvalitetu u zdravstvu SAD-a. Izvješće iz 2011. godine pokazuje da svi neinzulinski lijekovi imaju sličan učinak na HbA1c (oko 1%) te da su, što se tiče glukoregulacije, sve kombinacije također slično učinkovite. Uz uporabu sulfonilureje četiri je puta više hipoglikemija u usporedbi s uporabom metformina, a do pet puta više u kombinacijama. Srednja je razlika tjelesne težine 2,5 kg uz metformin u usporedbi s uporabom sulfonilureje i pioglitazona. Dokazi utjecaja na komplikacije i kardiovaskularni rizik male su snage i nedovoljni. Cilj glukoregulacije je HbA1c < 6,5%. Ako uz sam metformin (ili drugu terapiju u slučaju kontraindikacija) nakon 3-6 mjeseci nije postignut cilj, dodaje se lijek iz druge skupine. Kako su mehanizmi djelovanja lijekova različiti, mogu se međusobno kombinirati. Nakon sljedećih 3-6 mjeseci procjenjuje se učinak i, nije li postignut cilj, dodaje se dodatni lijek ili inzulin (19). Jasno je da neke od zadanih ciljeva, kao što su ciljne vrijednosti HbA1c od 6,5%, neće uvijek biti moguće postići. Postoje stari i bolesni ljudi kojima tako niska regulacija neće pomoći. Moraju biti realni i u određenim slučajevima ostaviti mogućnost procjene terapijskoga cilja i opcije samom liječniku (slika 3) (16).

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

### 1.2.1. Šećerna bolest u svijetu

Šećerna bolest također predstavlja veliko financijsko opterećenje za zdravstveni sustav. Oboljeli češće posjećuju liječnike, koriste više lijekova, češće su hospitalizirani te je za takve bolesnika povećana potreba za hitnim intervencijama i trajnom skrbi. U SAD-u, osobe s dijabetesom u prosjeku potroše 2,5 puta više na medicinsku skrb od osoba bez dijabetesa. Procjene sadašnjeg i budućeg gospodarskog tereta na zdravstveni sustav mogu pomoći pri razumijevanju problema te usmjeriti istraživačke napore i pravilnu raspodjelu resursa za pravilno upravljanje. Procjenom troškova za ovu bolest također se može pravilno intervenirati kako bi se osigurali potrebni resursi. Nakon provedenog istraživanja Zhang i suradnici (20) su procijenili kako se očekuje povećanje globalnih zdravstvenih izdataka za dijabetes na ukupno 376 milijarde USD-a ili 418 milijardi ID-a ili 12% od ukupnih izdataka za zdravstvo. U 2010. godini u prosjeku je potrošeno 1330 USD-a za svaku osobu s dijabetesom. Oko 80% zemalja će potrošiti 5-13% od ukupnih nacionalnih zdravstvenih izdataka za dijabetes. Ovi rezultati ukazuju da dijabetes nameće veliki ekonomski teret nacionalnom zdravstvenom sustavu širom svijeta te se zbog toga ulažu sve veći preventivni naponi kako bi se smanjio taj teret. Postoji značajna razlika u ukupnim izdacima zdravstvenog sustava za šećernu bolest u različitim regijama, zemljama i dobnim skupinama. Više od 90% svjetske potrošnje odnosi se na ekonomski najbogatije zemlje svijeta. SAD će potrošiti više od polovice svjetske potrošnje za šećernu bolest. Za usporedbu, manje od 10% svjetskih izdataka bit će utrošeno u zemljama s niskim i srednjim primanjima. U Indiji, koja ima najveću populaciju osoba sa šećernom bolešću, potrošit će manje od 1% ukupnih svjetskih zdravstvenih izdataka. Razlike u veličini i sastavu stanovništva, prevalencija dijabetesa i što je najvažnije, razina izdataka za zdravstvo pridonijeli su toj regionalnoj i nacionalnoj različitosti. Nerazmjerni iznosi globalnih zdravstvenih izdataka

za dijabetes utrošit će se na starije osobe, zbog veće učestalosti dijabetesa i viših cijena i zbog komplikacija povezanih s dijabetesom kod starijih dobnih skupina. Osim toga, zemlje s najvišim izdacima po stanovniku za dijabetes, kao što su SAD i Japan, imaju stariju populaciju, koja također doprinosi povećanju potrošnje. Apsolutna razina izdataka za zdravstvo u zemljama u razvoju je prilično niska. Dvadeset zemalja s najnižom potrošnjom koje spadaju u 80 najmnogoljudnijih država će trošiti manje od 50 USD-a po osobi godišnje za dijabetes i komplikacija povezanih s dijabetesom. Rashodi na ovoj razini ne mogu pokriti ni godišnju veleprodajnu cijenu generičkih oralnih lijekova kako bi se spriječile akutne, za život opasne hiperglikemije. Obzirom na zdravstvene usluge te terapijske tretmane za dijabetes i komplikacije povezane s dijabetesom, potrebno je osigurati više resursa za zdravstvenu skrb za dijabetes u siromašnim zemljama. Porast globalnih izdataka za dijabetes od 2010. do 2030. godine prelazi pretpostavljeni globalni rast populacije (28,6%) među ljudima u dobi od 20-79 godina. Rashodi će rasti brže od stanovništva jer se očekuje kako će se globalna prevalencija dijabetesa povećati zbog starenja i rasta urbanizacije. Potvrda procjena zemalja u razvoju i dalje je neizvjesna, jer postoji malen broj studija koje procjenjuju troškove za dijabetes u tim zemljama (20).

### **1.2.2. Šećerna bolest u Hrvatskoj**

Prema podacima CroDiab registra osoba sa šećernom bolešću u Republici Hrvatskoj je 2014. bilo 254 296 odraslih osoba sa šećernom bolešću, 125 506 muškaraca (49,35%) i 128 790 (50,65%) žena. Uz procjene da i do 40% bolesnika nije otkriveno (31), ukupan broj oboljelih procjenjuje se na preko 400 000. Bolesnici kojima je bolest dijagnosticirana najčešće ne dosižu ciljeve liječenja, što predstavlja veliki rizik za daljnji razvoj kroničnih komplikacija bolesti. Pored visoke prevalencije šećerne bolesti, izražen je trend porasta bolesti tipa 2, koji se uobičajeno javlja u odraslih, ali sve češće i u djece i adolescenata. Međunarodna dijabetička

federacija (IDF, *International Diabetes Federation*) evidentira također porast prevalencije šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj, tako da najnoviji podaci za 2014. govore da će u dobnoj skupini od 20-79 godina prevalencija šećerne bolesti iznositi 6,86% (21).

U Republici Hrvatskoj su prisutne i razlike u prevalenciji dijagnosticirane šećerne bolesti ovisno o županijama. Prevalencija šećerne bolesti tako je najveća u Sisačko-moslavačkoj (8,44%), Karlovačkoj (8,39%) i Bjelovarsko-bilogorskoj županiji (8,26%), a najmanja u Zadarskoj (3,69) i Šibensko-kninskoj županiji (4,93). S obzirom da se navedeni podaci odnose na bolesnike s dijagnosticiranom šećernom bolešću, podaci osim o učestalosti obolijevanja u pojedinoj županiji ovise i o učinkovitosti ranog otkrivanja i evidentiranja bolesnika s dijagnosticiranom šećernom bolešću (22). Podaci o mortalitetu u području šećerne bolesti iskazani u službenim statistikama podcjenjuju učinak šećerne bolesti na smrtnost populacije i do dva do četiri puta (23) (zbog navođenja samo jednog uzroka smrti u službenim statistikama), stoga je stvarni broj smrti čiji je osnovni uzrok šećerna bolest puno veći. Tako je 2014. godine od šećerne bolesti kao vodećeg uzroka smrti u Republici Hrvatskoj službeno umrlo 1333 osobe, a procjenjuje se da je u 2107 osoba u dobi 20-79 godina smrt bila povezana sa šećernom bolešću (21). Istraživanja provedena u Republici Hrvatskoj potvrđuju da je šećerna bolest slabo prepoznata kao uzrok smrti te se spominje kao jedan od višestrukih uzroka smrti u tri puta više umrlih osoba nego što je navedeno u službenim statistikama. Nadalje, u umrlih osoba s prethodno dijagnosticiranom šećernom bolešću ona se rijetko navodi kao uzrok smrti te je prepoznata kao jedan od višestrukih uzroka smrti u manje od polovice umrlih osoba s dijabetesom u Republici Hrvatskoj. Šećerna bolest se već dugi niz godina u našoj zemlji nalazi među deset vodećih uzroka smrti, a dugi niz godina prisutan je i ukupni trend porasta udjela šećerne bolesti u ukupnoj smrtnosti (24).



### 1.3. FITOKEMIJSKI SASTAV I UPORABA CIMETA

Naziv roda *Cinnamomum* dolazi od grčke riječi „kinnamon“ ili „kinnamomon“ sa značenjem sveto drvo. Cimet, kao jedan od najranijih začina koje smo poznavali, dobiva se od unutarnje kore vrste *Cinnamomum zeylanicum* Nees (sin. *C. verum* J. Presl) iz porodice Lauraceae (slika 2). Potječe iz Šri Lanke a poznat je kao cejlonski cimet. Kasija ili kineski cimet vrlo je zastupljen na međunarodnom tržištu začina, a dobiva se iz kore vrste *Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl (*C. aromaticum* Nees) koja raste u području Kine i Vijetnama. Indonezijski cimet se dobiva od vrste *Cinnamomum burmannii* (Nees & T.Nees) Blume s otoka Sumatre i Jave, a opsežno se u SAD (25).



SLIKA 2. *Cinnamomum zeylanicum* Nees – cejlonski cimetovac

(<http://www.tradewindsfruit.com/>)

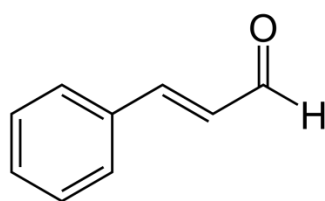
Osim kao začin, cimetova kora se primjenjuje za ublažavanje dispeptičnih tegoba, grčeva u gastrointestinalnom traktu i nadutosti, te kod gubitka apetita i dijareje (26). Farmakopejski drogu *Cinnamomi coretex*, koja se primjenjuje u farmaciji predstavlja osušenu koru kojoj je uklonjeno vanjski pluteni sloj i osnovni parenhim (slika 3). Dobiva SE od izdanaka koji rastu

na odrezanom deblu vrste *C. verum*. Kvantificira se na udio eteričnog ulja najmanje 15 mL/kg (5). Eterično ulje sadrži najviše cimetnog aldehida (65-75%), zatim cimetnog aceteta, eugenola (1-5%) i drugih fenilpropanskih spojeva te  $\beta$ -kariofilena (1-4%). Cimetova kora sadrži također diterpene (cincejlanol), fenolne kiseline (cimetnu kiselinu i njezine derivate), sluzi te oligomerne proantocijanidine čiji udio treba biti manji od 2% (veći postotak ukazuje na veću zastupljenost primarne kore) (3, 6, 26). Glavne sastavnice prikazuje slika 4.

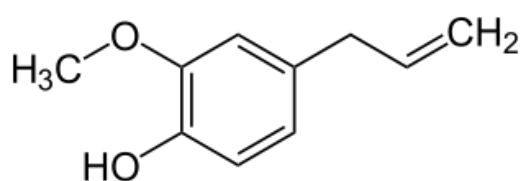


SLIKA 3. Cejlonski cimet

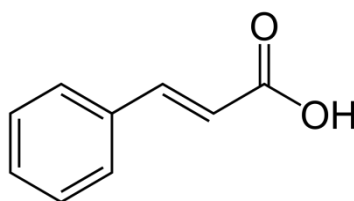
(<https://www.tropical-superfoods.com/ceylon-cinnamon.html>)



cimetni aldehyd



eugenol



cimetna kiselina

SLIKA 4. Glavne sastavnice cimetove kore (<https://en.wikipedia.org>)

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Dosadašnja istraživanja su ukazala na potencijal primjene cimeta u kontroli ŠBT2. Stoga je cilj ovog rada dati sveobuhvatan pregled znanstvenih spoznaja o antidijabetičnim učincima cimeta, s naglaskom na rezultatima kliničkih studija. Na osnovi prikupljenih i detaljno obrađenih rezultata fitokemijskog sastava cimeta i kliničkih ispitivanja antijabetičnog djelovanja ekstrahirat će se znanstveno utemeljene činjenice te procijeniti razina znanstvenih dokaza. Dodatno će se pojasniti mehanizmi djelovanja terapijski aktivnih sastavnica cimeta.

### **3. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA**

Istraživanja u okviru ovoga specijalističkog rada teorijskog su karaktera i uključuju detaljan pregled dostupne literature o fitokemijskom sastavu i antidijabetičnom djelovanju cimeta. U pretraživanju su korištene dostupne elektronske bibliografske baze podataka kao što su: *Current Contents*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *PubMed*, *Medline*, *Clinical Trials Databse*, *Cochrane*, *Lexicomp* te druga relevantna stručna literatura.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Mehanizam antidijabetičkog djelovanja cimeta

**Inzulinski receptor.** Mehanizam antidijabetičkog učinka cimeta vjerojatno je posljedica različitog utjecaja na inzulinsku signalizaciju. Inzulin ulazi u stanicu vezanjem za receptor stanične membrane koji prenosi fosfat iz ATP-a na tirozinske ostatke unutarstaničnih proteina, a čine ga dvije alfa i beta-podjedinice vezane disulfidnim mostom. Vezanje inzulina na alfa-podjedinicu uzrokuje autofosforilaciju beta-podjedinice koja je enzim tirozin kinaza, te aktivira katalitičko djelovanje receptora. Aktivacija receptora uzrokuje fosforilaciju brojnih unutarstaničnih proteina, među kojima su najbolje istraženi inzulinski receptorski supstrati (IRS) 1-4, koji posreduju specifične učinke inzulina u pojedinim tkivima. Sposobnost autofosforilacije inzulinskog receptora i fosforilacije unutarstaničnih supstrata ključan je čimbenik koji generira kompleksne stanične odgovore na inzulin. Fosforilacija inzulinskih receptorskih supstrata u daljnjem slijedu aktivira signalne putove koji posreduju metaboličke i mitogene učinke inzulina (27). Povećana autofosforilacija i smanjena defosforilacija inzulinskih receptora je mehanizam koji povećava osjetljivost na inzulin. Cinamtanin B1, proantocijanidin izoliran iz kore stabljike cejlonskog cimeta, aktivira fosforilaciju  $\beta$ -podjedinice inzulinskog receptor na adipocitima, kao i druge inzulinske receptore (28, 29).

**Transporteri glukoze.** Dva su glavna postreceptorska signalna puta. Prvi uključuje fosforilaciju IRS-a 1 i 2 te aktivaciju fosfatidilinozitol (PI) 3-kinaze, nužan je za nastanak metaboličkih učinaka inzulina, a pridonosi i mitogenom učinku. Signalni put PI 3-kinaza regulira glukozne transportere ovisne o inzulinu, putem kojih glukoza ulazi u tkiva (GLUT). Ulazak glukoze u periferna tkiva osjetljiva na inzulin određen je brojem i aktivnošću glukoznih transportera. Transporteri su strukturno slični, ali njihovu ekspresiju reguliraju različiti geni. GLUT 2 posreduje unos glukoze u jetru i beta-stanice gušterače. GLUT 4 je glavni transporter

glukoze u mišiće i masno tkivo, a nalazi se na membrani i u intracelularnim vezikulama. Vežanje inzulina na inzulinski receptor na membrani aktivira niz intracelularnih signala koji uzrokuju pomak vezikula što sadržavaju GLUT 4, njihovu fuziju s membranom i ulazak glukoze u stanice. Drugi signalni put uključuje aktivaciju protein kinaze aktivirane mitogenom (MAP) i posreduje samo mitogeni učinak inzulina, rast i proliferaciju stanica, i prokoagulantno djelovanje (27). Ustanovljeno je da cimetni aldehid značajno povećava ekspresije GLUT 4 receptora i njegove mRNA u C2C12 stanicama skeletnog mišića (30). Nadalje, ustanovljeno je da ekstrakt cimeta stimulira GLUT 4 translokaciju putem signalnog puta protein kinaze aktivirane adenozin monofosfatom (APMK) koja je prepoznata kao ciljna molekula u istraživanju antidijabetika (31). Dokazano je da ekstrakt cimeta u dozi  $\geq 30$  mg/kg/dan povećava proizvodnju i translokaciju GLUT 4 u smeđem adipoznom tkivu i mišićima štakora (32). Određeno je povećanje GLUT 4 translokacije od 42,8% do 73,1% u dijabetičnih štakora tretiranih cimetnim aldehidom u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom (33). Istraženo je djelovanje cimetnog aldehida na GLUT 1 transport glukoze u stanicama fibroblasta L 929 u bazalnom stanju i u slučaju kad se aktivira unos glukoze njezinom deprivacijom. Dokazano je da cimetni aldehid ima dvostruko djelovanje. Pri osnovnim uvjetima povećava unos glukoze koji je posredovan GLUT 1, postižući 3,5 puta veću stimulaciju pri 2,0 mM, međutim, inhibira unos glukoze koji je potaknut njezinom deprivacijom. Zaključeno je da su takva djelovanja cimetnog aldehida posljedica stvaranja kovalentne veze s ciljnim cisteinskim ostatkom, što je uvjetovano  $\alpha,\beta$ -nezasićenim aldehidnim strukturnim obilježjem. Spomenuto inhibitorno djelovanje moguće je zaustaviti predtretmanom cimetnog aldehida s tvarima koje sadrže tiolnu funkcionalnu skupinu. Zaključeno je da cimetni aldehid nije glavna sastavnica odgovorna za antidijabetička svojstva cimeta (34).

**Glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1).** Ustanovljeno je da se u tretmanu s cimetom smanjuje serumska koncentracija inzulina te povećava razina GLP-1, probavnog hormona koji se luči na

poticaj hrane te stimulira lučenje inzulina iz beta stanica gušterače ali ima i antioksidativni učinak (35). Slični su rezultati postignuti u zdravih ispitanika dodatkom cimeta u rižin obrok. Uzimanjem 3 g cimeta dovelo je do smanjenja postprandijalnog serumskog inzulina i povećane koncentracije GLP-1, bez značajnog utjecaja na glukozu u krvi, inzulotropni peptid ovisan o inzulinu (GIP), koncentraciju grelina, sitost ili brzinu pražnjenja želuca (36). Može se zaključiti da cimet poboljšavanjem prijenosa glukoze preko stanične membrane smanjuje inzulinsku rezistenciju te najvjerojatnije posljedično smanjuje razinu inzulina.

**Receptori aktivirani peroksisomskim proliferatorom (PPAR).** Poznata su tri tipa nuklearnih receptora skupine PPAR: PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\delta$  i PPAR- $\gamma$ . PPAR- $\gamma$  je ligandom aktiviran nuklearni receptor koji sudjeluje u metabolizmu lipida i šećera, kao i u diferencijaciji adipocita. Meta je djelovanja nekih oralnih antidijabetičkih lijekova, primjerice pioglitazona (37). Ustanovljeno je da cimet povećava ekspresiju PPAR- $\alpha$  i PPAR- $\gamma$ , čime povećava osjetljivost na inzulin (38).

**Aktivnost  $\alpha$ -glukozidaza.** Proučavan je inhibicijski učinak četiri vrste cimeta na crijevnu maltazu i saharazu te  $\alpha$ -amilazu gušterače. Tajlandski cimet najsnažnije je inhibirao maltazu ( $IC_{50}$  0,58 mg/mL), dok je cejlonski najsnažnije djelovao na  $\alpha$ -amilazu ( $IC_{50}$  0,42 mg/mL) i saharazu ( $IC_{50}$  1,23 mg/mL). Ti su učinci bili slabiji u usporedbi s akarbozom, međutim, cimet primijenjen s akarbozom je pokazao aditivna inhibitorna svojstva na testirane enzime (39). I druga su istraživanja potvrdila da cimet, ovisno o koncentraciji, inhibira crijevne  $\alpha$ -glukozidaze i  $\alpha$ -amilazu gušterače (40).

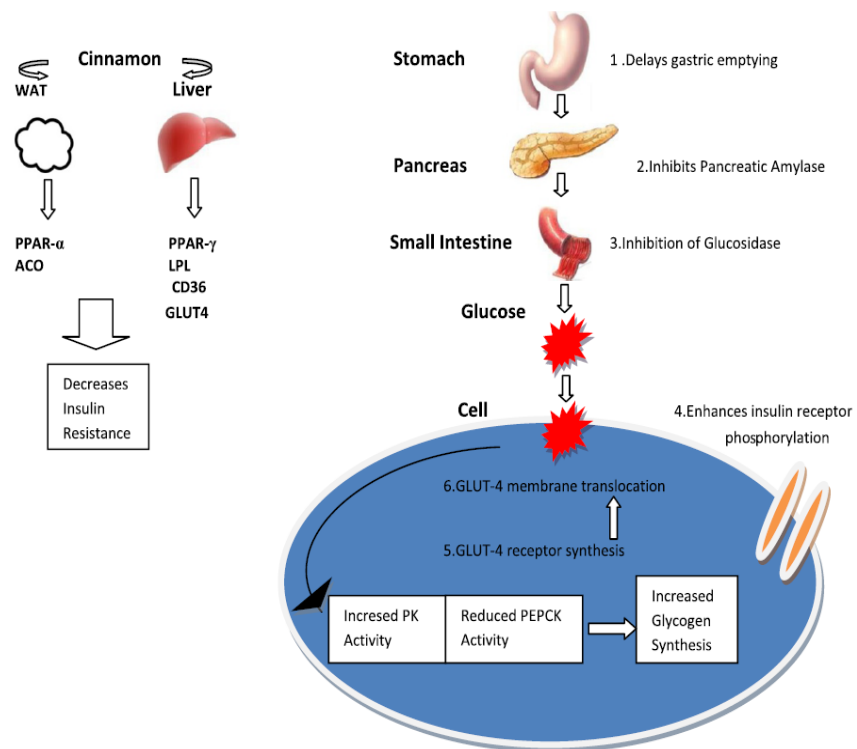
**Učinak na glukogenezu.** Piruvat kinaza (PH) i fosfoenol piruvat karboksikinaza (PEPCK) su dva ključna enzima koja reguliraju metabolizam glukoze u jetri. U dijabetičnih štakora PK aktivnost je smanjena, dok je PEPCK aktivnost povećana. Dvomjesečni tretman cimetnim aldehidom (20 mg/kg) značajno je poboljšao razine glikogena u jetri i mišićima štakora te je povratio je PK i PEPCK aktivnost na približno uobičajene vrijednosti, a učinak je bio usporediv

s glibenklamidom. Stimulacija glikogeneze i inhibicija glukogeneze utječe na poboljšanje metabolizma glukoze (41).

**Pražnjenje želuca.** Ispitano je djelovanje cimeta na brzinu pražnjenja želuca u 14 zdravih odraslih osoba primjenom ultrasonografije. Dnevno su uzimali 300 g rižinog pudinga uz dodatak 6 g cimeta ili bez dodatka. Cimet je odgodio pražnjenje želuca ali je uzrokovao smanjenje razine postprandijalne glukoze u krvi i nije utjecao na sitost (42). Drugo je istraživanje na ispitanicima pokazalo da cimet u dozi 1g ili 3 g nema učinak na brzinu pražnjenja želuca niti na razinu glukoze (36).

Slika 5 shematski prikazuje molekularne mehanizme djelovanja cimeta kojima se može razjasniti antidijabetički učinak cimeta. *In vitro* studije su pokazale potencijal kineskog cimeta u smanjenju intestinalne apsorpcije glukoze nakon obroka inhibicijom  $\alpha$ -amilaze gušterače i  $\alpha$ -glukozidaze, stimuliranjem unosa glukoze u stanicu pomoću membranskim transportera glukoze 4, poticanje metabolizma glukoze i sinteze glikogena, inhibicijom glukogeneze i stimuliranjem oslobađanja inzulina te pojačavanjem aktivnosti inzulinskih receptora. Provedena je meta analiza *in vivo* studija s kineskim cimetom u koju su uključena istraživanja na dijabetičkim štakorima. Povoljni učinci cimeta uključuju ublažavanje gubitka tjelesne mase povezane s dijabetesom, smanjenje glukoze natašte te razine LDL-a i HbA (1c), zatim povećanje HDL-a i cirkulirajućeg inzulina. Nadalje, ustanovljeno je da cimet ublažava metaboličke poremećaje povezane s inzulinskom rezistencijom, protektivno djeluje kod dijabetičke nefropatije, bez značajnih toksičnih učinaka na jetru i bubrege te posjeduje veliku terapijsku širinu (43).





SLIKA 5. Molekulski mehanizmi kojima cimet ostvaruje hipoglikemijski učinak (43)

PK- piruvat kinaza; PEPCK – fosfoenol karboksikinaza, PPAR- $\gamma$  - peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor- gama; WAT – tkivo bijelih adipocita; ACO – acilkoenzim A oksidaza, GLUT-4 – glukozni transportni protein 4, LPL – lipoprotein lipaza, CD36: transporter masnih kiselina

## 4.2. Rezultati kliničkih studija cimeta povezanih sa šećernom bolešću

Do danas je provedeno nekoliko kliničkih studija koje su proučavale učinak **kineskog cimeta** (*C. cassia*) na odrasle osobe sa ŠBT2. Khan i suradnici su 2003. godine proveli istraživanje njegovog učinka na kliničke varijable povezane s dijabetesom i kardiovaskularnim bolestima. Studija je uključila osobe u dobi iznad 40 godina, s razinom glukoze u krvi 7,8-22,2 mmol/L (140-400 mg/dL), a koje nisu na inzulinskoj terapiji te ne uzimaju druge lijekove osim oralnog antidijabetika. Sudjelovalo je 60 ispitanika (30 muškaraca i 30 žena) koji su na terapiji sulfonilureom. Kapsule za istraživanje sadržavale su 500 mg cimeta u prahu (ispitivana skupina) ili pšeničnog brašna (placebo). Istraživanje je trajalo 60 dana, a ispitanici su nasumično podijeljeni u šest jednakih skupina. Skupina I konzumirala je dnevno dvije kapsule cimeta, skupina II šest kapsula, a 12 kapsula cimeta skupina III. Skupine IV-VI su podijeljene u placebo skupine koje su konzumirale odgovarajući broj kapsula koje sadrže pšenično brašno. Konzumacija 1, 3 ili 6 g cimeta tijekom 40 dana dovela je do značajnog snižavanja razine glukoze u serumu (18-29%), triglicerida (23-30%), ukupnog kolesterola (7-27%), LDL kolesterola (10-24%), međutim, nije došlo do značajnih promjena u HDL kolesterolu. Zaključeno je da uvođenje cimeta u prehranu može smanjiti čimbenike rizika povezane dijabetesom i kardiovaskularnim bolestima (44).

Rezultate randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije objavili su 2006. Mang i suradnici. Cilj je bio istražiti utječe li pročišćeni vodeni ekstrakt **kineskog cimeta** na razinu glikoliziranog hemoglobina A1c (HbA 1c), glukoze u plazmi natašte, ukupnog kolesterola, lipoproteina niske gustoće (LDL), lipoproteina visoke gustoće (HDL) te triacilglicerola u bolesnika sa ŠBT2. U istraživanju je sudjelovalo 79 bolesnika koji nisu na inzulinskoj terapiji, ali su liječeni oralnim antidijabeticima ili prilagođenom prehranom. Bolesnici su dobivali ekstrakt cimeta ili placebo u kapsulama tri puta dnevno kroz četiri

mjeseca. Dnevna doza primijenjenog vodenog ekstrakta odgovarala je količini od 3 g cimeta u prašku. U ispitivanoj skupini zabilježen je značajan pad glukoze u plazmi (-10,3%) u odnosu na placebo, međutim, nije bilo promjene u razinama HbA 1c i lipida. Smanjenje glukoze u plazmi bilo je u korelaciji s vrijednostima glukoze, što znači da se u osoba s višom početnom razinom glukoze u plazmi može postići bolji učinak. Prilikom ispitivanja nisu opaženi nikakvi štetni učinci (45).

Istražen je antidijabetični učinak **kineskog cimeta** u 25 pacijentica s ŠBT2 u postmenopauzi u dobi  $62,9 \pm 1,5$  godina i BMI  $30,4 \pm 0,9$  kg/m<sup>2</sup>. Studija je trajala 6 tjedana. Pokazalo se da nema razlike između ispitivane i kontrolne skupine. Suplementacija cimetom (1,5 g/dan) nije utjecala na inzulinsku rezistenciju, toleranciju na glukozu i lipidni profil u pretilih, postmenopauzalnih žena koje boluju od ŠBT2 (46).

Šezdeset pacijenata sa ŠBT2 na standardnoj terapiji metforminom ili sulfonilureom bilo je uključeno u jednostruko slijepu, randomiziranu, placebo kontroliranu studiju. Tijekom 12 tjedana pacijenti su primali 1,5 g **kineskog cimeta** u prašku ili placebo. Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama u razinama HbA1c, glukoze u plazmi natašte i lipidnog profila (47).

Blevins i suradnici proveli su 2007. prvu američku studiju u kojoj su ispitivali učinke **kineskog cimeta** na razinu glukoze i lipida u 43 osobe sa ŠBT2 koji nisu koristili inzulin niti druge dodatke prehrani, čiji je HbA1C veći od 6,0% te ne boluju od neke akutne bolesti. Ispitanici su bili isključeni ukoliko su počeli koristiti, prekinuli koristiti ili promjenili terapiju sulfoniluree, meglitinida, metformina, tiazolidindiona, inhibitora  $\alpha$ -glukozidaza, eksenatida, inhibitora hidroksi-CoA reduktaze, ezetimiba, niacina ili derivata fibrične kiseline. Nasumično su podijeljeni u skupine, od kojih je jedna uzimala kineski cimet, a druga placebo (pšenično brašno). Ispitanici su tijekom tri mjeseca, uz doručak i večeru uzimali po jednu kapsulu s 500

mg cimeta. Kontrole su izvršene na kraju svakog mjeseca, a mjerene su razine glukoze, kolesterola (ukupnog, LDL i HDL), triglicerida i inzulina. Vrijednosti HbA1C su određene na početku i na kraju studije. Rezultati su pokazali da kineski cimet nije bitno utjecao na mjerene parametre u osoba sa ŠBT2. Kako bi se mogli donijeti sigurni zaključci o djelotvornosti kineskog cimeta preporučuje se provedba budućih studija u kojima će se uzeti u obzir različite doze cimeta te mogući utjecaj prehrane, etničke pripadnosti, BMI, razini glukoze i primjene drugih lijekova (48).

Sedam zdravih muških dobrovoljaca ( $26 \pm 1$  godina; BMI  $24,5 \pm 0,3$  kg/m<sup>2</sup>) bilo je uključeno u randomiziranu, križnu studiju s ciljem da se utvrdi kako jednokratna primjena **kineskog cimeta** utječe na toleranciju na glukozu. Proveden je test s čistom glukozom, zatim uz istovremenu suplementaciju cimetom (5 g) i placeboom te uz prethodno uzimanje 5 g cimeta 12 sati prije uzimanja glukoze. U oba slučaja uzimanja cimeta sposobnost preuzimanja glukoze u organizmu bila je bolja, što je ukazalo da cimet može neposredno i nakon 12 sati pozitivno djelovati na kontrolu glikemije i osjetljivost na glukozu (49).

Crawford je 2009. istraživao snižava li se pri svakodnevnoj primjeni **kineskog cimeta** razina HbA1c u bolesnika sa ŠBT2. Provedena je randomizirana, kontrolirana studija na 109 pacijenta s vrijednostima HbA1c  $> 7,0$ . Uz redovitu terapiju i njegu pacijenti su u ispitivanoj skupini dodatno primali kapsule s cimetom, 1 g dnevno tijekom 90 dana. U studiji nije korišten placebo jer bi se, u nedostatku intenzivnog mirisa i okusa na cimet, značajno razlikovao od testiranog pripravka. HbA1c je određen na početku i na kraju studije. Ustanovljeno je kako je skupina koja je koristila cimet, postigla sniženje HbA1c od 0,83% u usporedbi sa skupinom koja je imala samo uobičajenu medicinsku skrb (0,37%). Dnevna konzumacija 1g kineskog cimeta se smatra sigurnom te se može preporučiti bolesnicima s HbA1c  $> 7,0\%$  (50).

Ispitano je djelovanje **kineskog cimeta** (4 g) i octene kiseline (28 mmol; 1,68 g) pri suplementaciji obroka na postprandijalnu glukozu u 27 zdravih osoba. Razina glukoze u krvi i sitost su procijenjeni prije jela te 15, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta postprandijalno. Kombinacija cimeta i octene kiseline blago je smanjila razinu glukoze 15 minuta nakon obroka, međutim, kasnije nije bilo signifikantne razlike u odnosu na kontrolu (51).

U križnoj studiji u kojoj je bilo uključeno 15 zdravih ispitanika ustanovljeno je da uzimanje 1 ili 3 g **kineskog cimeta** uz obrok nema učinak na brzinu pražnjenja želuca, sitost, razinu postprandijalne glukoze, inkretina (hormona probavnog sustava koji potiču otpuštanje inzulina) i grelina (hormon gladi). No, primjenom 3 g cimeta smanjila se razina postprandijalnog inzulina i povećala koncentracija glukagonu sličnog peptida-1 (36).

Godine 2010. Akilen i suradnici proučavali su utjecaj **kineskog cimeta** na razinu glukoze u krvi, HbA1c, krvni tlak i lipide u osoba sa ŠBT2. U istraživanju je sudjelovalo 58 bolesnika s (25 muškaraca i 33 žena) u dobi  $54,9 \pm 9,8$ , koji su uzimali samo hipoglikemike te im je HbA1c bio viši od 7%. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine. Jedna je svakodnevno primala 2 g kineskog cimeta, a druga placebo tijekom 12 tjedana. Ispitivana skupina postigla je značajno smanjenje HbA1c (-0,36%) u usporedbi s placebom. Sistolički i dijastolički krvni tlak se također značajno smanjio u odnosu na kontrolnu skupinu. Vrijednosti plazmatske glukoze natašte (FPG), opsega struka i indeksa tjelesne mase (BMI) bile su značajno manje u odnosu na početne vrijednosti. No, nije bilo promjena triglicerida te ukupnog, HDL i LDL kolesterola. Ustanovljeno je da unos 2 g cimeta tijekom 12 tjedana značajno smanjuje HbA1c i povišen krvni tlak u slabo kontroliranih pacijenata sa ŠBT2. Zaključeno je da se cimet može uzimati kao dodatak prehrani koji će, uz konvencionalnu terapiju, doprinjeti reguliranju razine glukoze u krvi i krvnog tlaka (52).

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj i placebom kontroliranoj studiji istraženo je djelovanje **kineskog cimeta** u kombinaciji s kromom i karnozinom na glikemiju u osoba s predijabetesom koje su pretile ili imaju povećanu tjelesnu masu (glukoza natašte 5,55-7 mmol/L; BMI  $\geq$ 25). Sudjelovala su 62 ispitanika (40 žena, 22 muškarca), a studija je trajala 4 mjeseca. Ispitanici su dobivali tijekom ručka 2 kapsule (456 mg cimeta) pripravka Glycabiane (Pileje). Ustanovljena je statistički značajna razlika između ispitivane i kontrolne skupine u vrijednostima glukoze natašte, što je ukazalo na potencijal suplementacije cimetom, kromom i karnozinom na prevenciju šećerne bolesti (53).

Randomizirana, dvostruko slijepa i placebom kontrolirana studija na 21 ispitaniku s oštećenom tolerancijom glukoze pokazala je da uzimanje 6 g kineskog cimeta dnevno kroz 12 tjedana ne mijenja inzulinsku osjetljivost niti jetrene enzime (ALAT, ALP, GT, bilirubin). Nadalje, nije uočena signifikantna razlika u vrijednostima HbA1c, glukoze i inzulina natašte, triglicerida, ukupnog, LDL i HDL kolesterola te krvnog tlaka u odnosu na placebo (54).

Istraživan je i antidijabetički učinak **indonezijskog cimeta** (*C. burmanii*). Ziegenfuss i suradnici su proveli 2006. dvostruko slijepu, placebom kontroliranu studiju s vodenim ekstraktom indonezijskog cimeta (Cinnulin PF®). Bila su uključena 22 bolesnika s predijabetesom i metaboličkim sindromom koji su tijekom 12 tjedana primali 500 mg Cinnulin PF® (2 x 250 mg) dnevno ili placebo. Prema navodima proizvođača, 500 mg Cinnulin PF® ekvivalentan je 10 g cimeta u prašku. U skupini koja je primala kapsule s cimetom zabilježeno je značajno smanjenje plazmatske glukoze natašte (-8,4%) i sistoličkog krvnog tlaka (-3,8%), dok lipidi nisu smanjeni u odnosu na placebo. Rezultati su pokazali da cimet može smanjiti rizik od nastanka dijabetesa i metaboličkog sindroma. Tijekom studije nisu zabilježene nuspojave niti u jednoj skupini bolesnika (55).

Roussel i suradnici proveli su 2009. dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju na 22 ispitanika s povišenom razinom plazmatske glukoze natašte i BMI: 25-45. Tijekom 12 tjedana ispitanici su uzimali dva puta dnevno po 250 mg suhog vodenog ekstrakta **indonezijskog cimeta** (Cinnulin PF kapsule) ili placebo. Određeni su plazmatski malondialdehid (MDA), plazmatski antioksidacijski status (FRAP) te Cu-Zn SOD aktivnost. U skupini koja je primala cimet porasle su plazmatske vrijednosti FRAP i SH skupina, dok je razina MDA smanjena. Ustanovljena je pozitivna korelacija između MDA i glukoze natašte, pa je zaključeno da bi uključivanje vodenog ekstrakta cimeta u prehranu moglo smanjiti čimbenike rizika povezanih s dijabetesom i kardiovaskularnim bolestima. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja vrlo vjerojatno uključuje potenciranje učinaka inzulina i smanjenje stvaranja slobodnih radikala (56).

Anderson i suradnici proveli su randomiziranu, dvostruko slijepu i placebo kontroliranu studiju na 137 kineskih ispitanika s vrijednostima glukoze natašte > 6 mmol/L. Ispitivana skupina primala je pripravak CinSulin® (2 puta 250 mg/dan) standardiziran na najmanji udio od 4% procijanidinskih polifenola, a koji sadrži suhi vodeni ekstrakt **indonezijskog cimeta**. Nakon dva mjeseca, ustanovljeno je značajno smanjenje glukoze natašte i poboljšanje inzulinske osjetljivosti, dok nije bilo razlike u testu tolerancije na glukozu (57).

Istražen je učinak **indonezijskog cimeta** na postprandijalnu glukozu u osoba koji nemaju šećernu bolest. U randomiziranu studiju je bilo uključeno 30 osoba u dobi između 20 i 53 godine koji su uzimali vodeni ekstrakt pripremljen tako da su štapići indonezijskog cimeta namakani 24 sata na sobnoj temperaturi te zatim zagrijani na 100 °C pola sata i profiltrirani. Uzimanjem 6 g/100 mL dovelo je do blagog smanjenja razine postprandijalne glukoze. Ustanovljeno je snažno antioksidacijsko djelovanje pripravka najvjerojatnije povezano s velikim udjelom polifenola (58).

U tijeku je multicentrična, randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko maskirana studija koja traje 12 tjedana i ima za cilj ustanoviti ima li **indonezijski cimet** (*C. burmanii*) učinak na homeostazu glukoze u osoba s predijabetesom (59)ClinTrials).

U Iranu je provedena paralelna, randomizirana, jednostruko slijepa, placebom kontrolirana studija na 208 pacijenata starijih od 30 godina sa ŠBT2. Njihove vrijednosti glukoze natašte bile su  $\geq 126$  mg/dL, imali su prekomjernu tjelesnu masu ( $BMI \geq 25$  hg/m<sup>2</sup>), nisu uzimali druge lijekove osim oralnih antidijabetika (metformin ili glibenklamid). Pacijenti su podijeljeni u četiri ispitivane i kontrolnu skupinu. U tri šalice crnog čaja pacijenti su dnevno dobivali 3 g kardamoma, 3 g **cejlonskog cimeta**, 3 g đumbira ili 1 g šafrana, dok je kontrolna skupina primala samo crni čaj bez začina. Nakon 8 tjedana tretmana, ustanovljeno je da ispitivane biljne vrste u odnosu na kontrolu značajno poboljšavaju lipidni profil pacijenata, ali ne mijenjaju vrijednosti glukoze natašte, inzulina, HbA1c, serumskog F2-izoprostana (razina oksidacijskog stresa) i C reaktivnog proteina, kao i antropometrijskih mjerenja. U odnosu na druge skupine, cimet je značajno smanjio glukozu natašte i CRP, a đumbir F2- izoprostan i CRP (60).

Istražen je učinak **cimeta** (nije precizirana vrsta cimetovca) na razinu postprandijalne glukoze 14 zdravih ispitanika. Randomizirana, križna studija je pokazala da uzimanje 6 g cimeta uz obrok (300 g puding od riže) smanjuje razinu postprandijalne glukoze te odgađa pražnjenje želuca bez utjecaja na sitost (42).

Visoki unos oksalata prilikom konzumacije cimeta i kurkume može povećati rizik od hiperoksalurije kao značajnog čimbenika rizika za urolitijazu. Kako bi se ustanovilo koliko povećanje mokraćnog oksalata uzrokuju ova dva dodatka prehrani, Tang i suradnici proveli su 2008. studiju u kojoj su, uz navedeno, mjerili i promjene razina glukoze natašte, kolesterola i triacilglicerola. U studiji je sudjelovalo 11 zdravih ispitanika. Studija je bila randomizirana, križna, sa šest ispitanika koji su uzimali **cimet** (nije precizirana vrsta cimetovca), a preostalih



pet kurkumu. Učinci svakog dodatka prehrani praćeni su kroz četiri tjedna. Ispitanici su dnevno uzimali 3,0 g (6 kapsula) cimeta ili 2,8 g (7 kapsula) kurkume za svakodnevnu uporabu, što odgovara 55 mg oksalata dnevno. Razina oksalata određivala se iz uzoraka krvi na početku te na kraju studije. Utvrđena je značajno veća razina mokraćnog oksalata prilikom konzumacije kurkume, u usporedbi s cimetom. Ova studija je dodatno pokazala da primijenjene doze cimeta i kurkume ne utječu na smanjenje razine glukoze u krvi natašte niti na koncentracije lipida u zdravih ispitanika (61).

U Iranu je provedena studija dizajnirana kao multicentrična, randomizirana, placebom kontrolirana u kojoj je istraženo antidijabetičko djelovanje **cimeta** (nije precizirana vrsta cimetovca) i vrste *Vaccinium arctostaphylos* L. U studiju je bilo uključeno 105 pacijenata sa ŠBT2 koji su 90 dana primali po 1 g dnevno jednu od biljaka ili placebo. Ustanovljeno je da može doći do umjerene kontrole glikemijskog statusa, povećane osjetljivosti na inzulin te smanjenja BMI prema početnim vrijednostima. No, izuzev vrijednosti za BMI, nije bilo signifikantne razlike u odnosu na placebo (62).

U jednoj otvorenoj, randomiziranoj, križnoj studiji ispitano je djelovanje novozelandskog meda (53,5 g) od kanuke (*Kunzea ericoides* (A.Rich) Joy Thomps.) koji je obogaćen dodatkom 4,5 g **cimeta** (nije precizirana vrsta cimetovca), 200 µg magnezijeva citrata i 120 mg kromovog polinikotinata. U ispitivanju je sudjelovalo 12 pacijenata sa ŠBT2 koji su navedenu količinu meda uzimali na dva komada kruha (ukupni ugljikohidrati 70,4 g) za akutni tretman ili tijekom 40 dana (tri žlice) obogaćenog meda. Med bez dodataka predstavljao je kontrolu. Nije došlo do poboljšanja metabolizma glukoze ili kontrole glikemije, međutim, značajno je smanjena tjelesna težina i poboljšani lipidni status ispitanika (63).

Dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana studija provedena je 2017. na 44 ispitanika sa ŠBT2 starosti 25-70 godina. Trajala je 8 tjedana s ciljem da se ustanovi učinak 3

g **cimeta** dnevno na glikemijske i upalne parametre. Rezultati nisu potvrdili razliku između ispitivane i kontrolne skupine. No, važno je naglasiti da ni u ovoj studiji nije precizirana vrsta cimetrovca (64).

Provedeno je trostruko slijepo, placebo kontrolirano, randomizirano istraživanje paralelnih skupina. U studiju je bilo uključeno 140 ispitanika sa ŠBT2 podijeljenih u četiri skupine: **cimet** (nije precizirana vrsta cimetrovca) (BMI  $\geq$  27, BMI  $<$  27) i placebo ((BMI  $\geq$  27, BMI  $<$  27). Ispitanici su dobivali tijekom tri mjeseca dva puta dnevno kapsulu s 500 mg cimetrove kore u prašku ili placebo. Poboľjšali su se antropometrijski pokazatelji te glikemijski i lipidni profil, posebice u osoba s BMI  $\geq$  27 (65).

Recentno istraživanje učinka **cimeta** (nije precizirana vrsta cimetrovca) na inzulinsku rezistenciju, antropometrijske vrijednosti, profil glukoze i lipida te androgena provedeno je na ženama sa sindromom policističnih jajnika. Dizajnirana je randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija sa 80 ispitanica na terapiji medroksiprogesteron acetatom (10 mg/dan). Jedna skupina uzimala je 1,5 g cimeta dnevno u tri odijeljene doze tijekom 12 tjedana, a druga je primala placebo. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje inzulinske osjetljivosti, razine inzulina te LDL profila u ispitivanoj skupini u odnosu na kontrolnu (66).

## 5. ZAKLJUČCI

Prema Europskoj agenciji za lijekove medicinsku primjenu može imati samo kora cejlonskog cimeta (*C. verum*). Na temelju tradicionalne uporabe, biljni lijekovi s cimetom mogu se registrirati za ublažavanje simptoma grčeva u gastrointestinalnom traktu, nadutosti i proljeva. No, u samoliječenju je sve raširenija primjena cejlonskog i drugih vrsta cimeta za snižavanje povišenog šećera u krvi.

Istraživanjima u uvjetima *in vitro* i *in vivo* ustanovljeno je da cimet povećava osjetljivost na inzulin djelujući na inzulinske receptore, stimulira unos glukoze u stanicu pomoću membranskih transportera GLUT 4, potiče metabolizam glukoze i sintezu glikogena, inhibira glukogenezu i stimulira oslobađanje inzulina, smanjuje intestinalnu apsorpciju glukoze nakon obroka inhibicijom  $\alpha$ -glukozidaze i  $\alpha$ -amilaze. Najveći doprinos biološkim učincima cimeta pripisuje se cimetnom aldehidu kao glavnoj sastavnici eteričnog ulja te oligomernim proantocijanidinima u nehlapljivoj frakciji.

Kliničke studije su pokazale da cimet ima sposobnost snižavanja razine glukoze u krvi u osoba sa šećernom bolešću tipa 2, zatim glikoliziranog hemoglobina A1c (HbA 1c) i krvnog tlaka te da poboljšava lipidni profil, međutim, rezultati studija nisu jednoznačni. Neke su studije opovrgnule antidijabetička svojstva budući da nisu određene statistički značajne razlike u odnosu na placebo. Navedena istraživanja je teško međusobno uspoređivati jer su provedena s različitim vrstama cimeta, a ponekad vrsta nije niti precizirana. Udio djelatnih sastavnica često nije poznat. Nadalje, cimet je primjenjivan u različitim oblicima (ekstrakt ili prašak) i u različitim dozama (0,5-6 g/dan), uz različito trajanje tretmana.

Iako su dosadašnja istraživanja ukazala na veliki potencijal antidijabetičkog djelovanja cimeta, potrebne su nove dobro dizajnirane kliničke studije koje će omogućiti prihvatljivu snagu dokaza i biti podloga za njegovu primjenu temeljenu na dokazima.

## 6. LITERATURA

1. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas (2017).  
Dostupno na: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>; Pristupljeno: 15. listopada 2017.
2. Rao PV, Gan SH. Cinnamon: A multifaceted medicinal plant. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; doi: 10.1155/2014/642942.
3. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Cinnamomum verum* J. S. Presl cortex and corticis aetheroleum. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu>; Pristupljeno: 20. ožujka 2017.
4. Leung AY, Foster S. Encyclopedia of common natural ingredients used in food. *Drugs and Cosmetics* 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley & Sons 1996, str. 167-170.
5. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). European pharmacopoeia 8<sup>th</sup> edition, Council of Europe; 2013, str. 1317-1318.
6. Wichtl M. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. *Medpharm* 2004, str. 137-141.
7. American Diabetes Association (2009): Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2613584/>. Pristupljeno: 15. ožujka 2016.
8. Ekoe J-M, Rewers M, Williams R, Zimmet P. ur. The epidemiology of diabetes mellitus. Chichester: J. Wiley & Sons; 2008.
9. World Health Organization (2015): Diabetes. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>; Pristupljeno 15. ožujka 2016.
10. Vrca Botica M, Pavlić-Renar I. Šećerna bolest u odraslih. Školska knjiga; 2012, str. 3-4.
11. Hanefeld M, Bornstein SR, Pistrosch F. Shifting the disease management paradigm from glucose. What are the cons? *Diabetes Care* 2009;32:S353-S356.
12. Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: Does it matter? Simply put there are better glycemic markers! *Diabetes Care* 2015;38:1615-1621.
13. Tabák, AG, Herder, C, Rathmann, W, Brunner, EJ, Kivimäki, M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-2290.
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
15. Inzucchi SI, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2015: A patient-centered approach. Update to a position statement of the American

- Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-149.
16. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix* 2009;80:90-98.
  17. Kokić S, Prašek M, Pavli-Renar I i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix* 2011;17:8-34.
  18. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:439-445
  19. Oral diabetes medications for adults with type 2 diabetes. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55754/>. Pristupljeno: 15. ožujka 2016.
  20. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw R, Shaw J i sur. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:293-301.
  21. Metelko Z, Pavlic-Renar I, Poljicanin T, Szirovita L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:263-267.
  22. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na: [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr); Pristupljeno: 15. ožujka 2016.
  23. Roglic G, Unwin N. Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:15-19.
  24. Šekerija M. Uzroci smrti osoba sa šećernom bolešću u RH. Doktorska disertacija. Sveučilište u Zagrebu 2013.
  25. Ravindran PN, Nirmal Babu K, Shylaja M. ur. *Cinnamon and Cassia: The genus Cinnamomum*. CRC Press 2004, str. 1-13.
  26. European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP). Thieme 2003, str. 92-97.
  27. Smirčić-Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. *Medicus* 2004;13:15-25.
  28. Imparl-Radosevich J, Deas S, Polansky MM, Baedke DA, Ingebritsen TS, Anderson RA, Graves DJ. Regulation of PTP-1 and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon: implications for cinnamon regulation of insulin signalling. *Horm Res* 1998;50(3):177-182.
  29. Taher M, Fadzilah Adibah AM, Mohomad RS. A proanthocyanidin from *Cinnamomum zeylanicum* stimulates phosphorylation of insulin receptor in 3 T3-L1 adipocytes. *J Teknologi* 2006;44:53-68.

30. Nikzamir A, Palangi A, Kheirollaha A, Tabar H, Malakaskar A, Shahbazian, Fathi M. Expression of glucose transporter 4 (GLUT4) is increased by cinnamaldehyde in C2C12 mouse muscle cells. *Iranian Red Cresecent Med J* 2014, doi: 10.5812/ircmj.13426
31. Shen Y, Honma N, Kobayashi K, Jia LN, Hosono T, Shindo K, Ariga T, Seki T. Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3 T3–L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. *PLoS One* 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0087894
32. Shen Y, Fukushima M, Ito Y, Muraki E, Hosono T, Seki T, Ariga T. 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.
33. Anand P, Murali K, Tandon V, Murthy PS, Chandra R. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chemico-Biolog Interact* 2010;186:72-81.
34. Plaisier C, Cock A, Scott J, Opejin A, Bushhouse KT, Salie MJ, Louters LL. Effects of cinnamaldehyde on the glucose transport activity of GLUT1. *Biochimie* 2011;93(2):339-344.
35. Plexopathy DL. Cinnamon dose-dependently reduces insulin concentration. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:815-821.
36. Hlebowicz J, Hlebowicz A, Lindstedt S, Björgell O, Höglund P, Holst JJ, Darwiche G, Almér LO. Effects of 1 and 3 g cinnamon on gastric emptying, satiety, and postprandial blood glucose, insulin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1, and ghrelin concentrations in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2009;89:815-821.
37. Medagama, A. B. The glycaemic outcomes of Cinnamon, a review of the experimental evidence and clinical trials. *Nutr J* 2015, doi: 10.1186/s12937-015-0098-9.
38. Sheng X, Zhang Y, Gong Z, Huang C, Zang YQ. Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res* 2008, doi: 10.1155/2008/581348.
39. Adisakwattana S, Lerdsuwankij O, Poputtachai U, Minipun A, Suparpprom C. Inhibitory activity of cinnamon bark species and their combination effect with acarbose against intestinal  $\alpha$ -glucosidase and pancreatic  $\alpha$ -amylase. *Plant Foods Hum Nutr* 2011;66:143-148.

40. Ranilla LG, Kwon YI, Apostolidis E, Shetty K. Phenolic compounds, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. *Bioresour Technol* 2010;101:4676–489.
41. Anand P, Murali K, Tandon V, Murthy PS, Chandra R. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chemico-Biolog Interact* 2010;186:72-81.
42. Hlebowicz J, Darwiche G, Bjorgell O, Almer LO. Effect of cinnamon on post prandial blood glucose, gastric emptying and and satiety in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:969-976.
43. Ranasinghe P, Jayawardena R, Galappathy P, Constantine GR, de Vas gunawardena N, Katulanda P. Efficacy and safety of ‘true’ cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012;29:1480-1492.
44. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3215–3218.
45. Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, et al. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA<sub>1c</sub>, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest* 2006;36:340–4.
46. Vanschoonbeek K, Thomassen BJ, Senden JM, Wodzig WK, van Loon LJ. Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients. *J Nutr* 2006;136:977-980.
47. Suppapitiporn S, Kanpaksi N, Suppapitiporn S. The effect of cinnamon cassia powder in type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai* 2006;89 S200-S205.
48. Blevins SM, Leyva MJ, Brown J, Wright J, Scofield RH, Aston CE. Effect of cinnamon on glucose and lipid levels in non insulin-dependent type 2 diabetes. *Diab Care* 2007;30:2236-2237.
49. Solomon TP, Blannin AK. Effects of short-term cinnamon ingestion on in vivo glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:895–901.
50. Crawford P. Effectiveness of cinnamon for lowering hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009;22:507–129.
51. Mettler S, Schwarz I, Colombani PC. Additive postprandial blood glucose-attenuating and satiety-enhancing effect of cinnamon and acetic acid. *Nutr Res* 2009;29:723-727.

52. Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic type 2 diabetic patients in the UK: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabet Med* 2010;27:1159–67.
53. Liu Y, Cotillard A, Vatier C, Bastard JP, Fellahi S, Stévant M, Allatif O, Langlois C, Bieuvelet S, Brochot A, Guilbot A, Clément K, Rizkalla SW. A dietary supplement containing cinnamon, chromium and carnosine decreases fasting plasma glucose and increases lean mass in overweight or obese pre-diabetic subjects: A randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0138646.
54. Wickenberg J, Lindstedt S, Nilsson J, Hlebowicz J. Cassia cinnamon does not change the insulin sensitivity or the liver enzymes in subjects with impaired glucose tolerance. *Nutr J* 2014, doi: 10.1186/1475-2891-13-96.
55. Ziegenfuss TN, Hofheins JE, Mendel RW, Landis J, Anderson RA. Effects of a water-soluble cinnamon extract on body composition and features of the metabolic syndrome in pre-diabetic men and women. *J Intern Soc Sports Nutr* 2006;3:45–53.
56. Roussel AM, Hininger I, Benaraba R, Ziegenfuss TN, Anderson RA. Antioxidant effects of a cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese. *J Am Coll Nutr* 2009;28:16–21.
57. Anderson RA, Zhan Z, Luo R, Guo X, Guo Q, Zhou J, Kong J, Davis PA, Stoecker BJ. Cinnamon extract lowers glucose, insulin and cholesterol in people with elevated serum glucose. *J Tradit Complement Med* 2015;6:332-336.
58. Bernardo MA, Silva ML, Santos E, Moncada MM, Brito J, Proença L, Singh J, de Mesquita MF. Effect of cinnamon tea on postprandial glucose concentration. *J Diabetes Res* 2015, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/913651>.
59. Effects of cinnamon supplementation on glucose metabolism in patients with pre-diabetes. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03219411>; Pristupljeno: 20. travnja 2018.
60. Vafa M, Mohammadi F, Shidfar F, Sormaghi MS, Heidari I, Golestan B, Amiri F. Effects of cinnamon consumption on glycemic status, lipid profile and body composition in type 2 diabetic patients. *Int J Prev Med* 2012;3:531-536.
61. Tang M, Larson-Meyer DE, Liebman M. Effect of cinnamon and turmeric on urinary oxalate excretion, plasma lipids, and plasma glucose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1262-1267.



62. Mirfeizi M, Mehdizadeh Tourzani Z, Mirfeizi SZ, Asghari Jafarabadi M, Rezvani HR, Afzali M. Controlling type 2 diabetes mellitus with herbal medicines: A triple-blind randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Diabetes* 2016;8:647-656
63. Whitfield P, Parry-Strong A, Walsh E, Weatherall M, Krebs JD. The effect of a cinnamon-, chromium- and magnesium-formulated honey on glycaemic control, weight loss and lipid parameters in type 2 diabetes: an open-label cross-over randomised controlled trial. *Eur J Nutr* 2016;55:1123-1131.
64. Talaei B, Amouzegar A, Sahranavard S, Hedayati M, Mirmiran P, Azizi F. Effects of Cinnamon Consumption on Glycemic Indicators, Advanced Glycation End Products, and Antioxidant Status in Type 2 Diabetic Patients. *Nutrients* 2017, doi: 10.3390/nu9090991.
65. Zare R, Nadjarzadeh A, Zarshenas MM, Shams M, Heydari M. Efficacy of cinnamon in patients with type II diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2018, doi: 10.1016/j.clnu.2018.03.003.
66. Hajimonfarednejad M, Nimrouzi M, Heydari M, Zarshenas MM, Raei MJ, Jahromi BN. Insulin resistance improvement by cinnamon powder in polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Phytother Res* 2018;32:276-283.