

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es seguramente el trastorno endocrinológico más frecuente en la práctica clínica. Se trata de una alteración metabólica en la que la concentración de glucosa en el plasma, en ayunas, es mayor que el límite de referencia. Se acompaña de desórdenes metabólicos de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en el año 2002 existían en el mundo, por cada 100.000 habitantes, unas 3.000 personas con DM y se producían 190 nuevos casos al año. Las previsiones de la OMS para el año 2030 son de 366 millones de diabéticos en todo el mundo. La mayoría de ellos presentarán diabetes mellitus tipo 2 (DM2); esta afección alcanzará dimensiones de epidemia en los países desarrollados. Desde la década pasada se identificó como una de las pocas causas que provoca mayor mortalidad en las mujeres que en los varones. En cuanto a la tendencia, se observa un aumento desde los años sesenta en los países europeos.

La insulina es la principal hormona que afecta la concentración de glucosa en el plasma. Es una proteína sintetizada en las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Actúa a través de receptores de membrana y sus principales tejidos diana son el hígado, los músculos y el tejido adiposo.

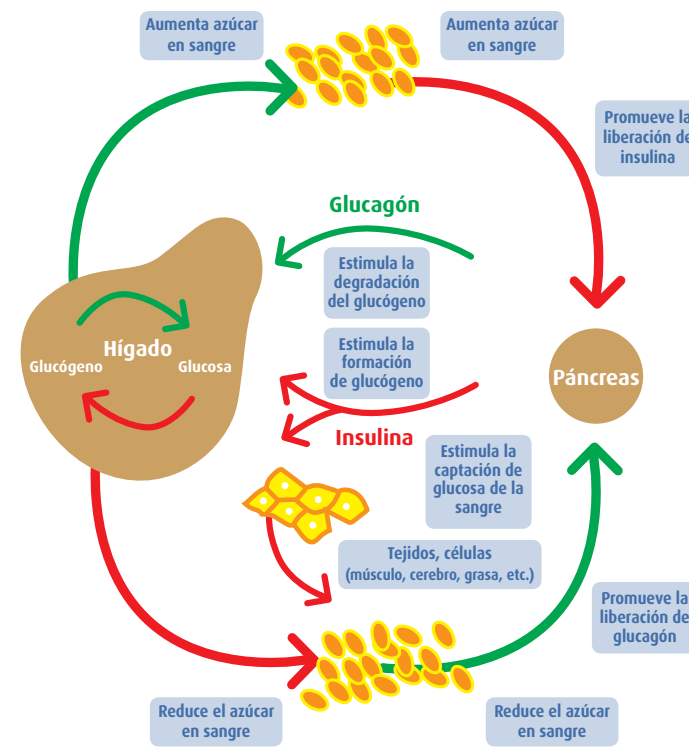


Figura 1. Homeostasis de la glucemia.

Esta hormona permite que la glucosa de los alimentos sea conducida al interior de las células para iniciar el proceso de transformación y obtención de energía, de tal forma,

que su acción global, se puede centralizar en promover la captación y almacenamiento celular de combustible metabólico.

En el caso de falta, insuficiencia o resistencia a la insulina (RI), la glucosa no podrá actuar correctamente en la mayoría de los tejidos, por tanto, si la glucosa no se absorbe adecuadamente, ésta se mantiene circulando en la sangre dañando progresivamente a los tejidos del organismo y generando complicaciones que amenazan la vida.

La RI es un estado fisiopatológico que incrementa la insulina circulante y facilita trastornos secundarios que aumentan el riesgo cardiovascular, debido a la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas. En 1988, Reaven describe el Síndrome Metabólico (SM) como un conjunto de alteraciones metabólicas y no metabólicas, que se presentan en forma secuencial o simultánea y que tienen como posible nexa la RI¹.

El SM no es en realidad una enfermedad moderna, en 1920 Gregorio Marañoń, alertaba de la acumulación clínica sucesiva o no, de enfermedades dentro de una misma familia o en grupos determinados y entre éstas destacaba: obesidad - diabetes mellitus - hipertensión arterial - gota. En ese momento, se atribuía este hecho a una probable herencia compartida.

La coexistencia de morbilidades crónico degenerativas y el incremento de la tasa de Mortalidad por Enfermedades Cardiovasculares (ECV) en este grupo de personas fue el principal detonante para observar, analizar y comparar todos los factores de riesgo hasta consensuar el concepto conocido hoy como SM.

INFLAMACIÓN, OBESIDAD Y RESISTENCIA INSULÍNICA

Sobre todo en los últimos años, la diabetes se ha asociado a complicaciones gastrointestinales², incluyendo el aumento de la permeabilidad intestinal y algunas otras alteraciones inflamatorias intestinales. Existen informes que han puesto de relieve una probable relación causal entre la inflamación, obesidad y la resistencia a la insulina³. Diabetes y SM representan estados inflamatorios crónicos caracterizados por la activación de vías inflamatorias sistémicas y células autónomas, que originan alteraciones a nivel gastrointestinal, incluyendo una mayor permeabilidad intestinal, que interrumpe la homeostasis entre el anfitrión y su microbiota intestinal.

Los niveles séricos de endotoxinas son elevados en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2. La expresión de la enzima ácido graso sintasa (FAS) es inducida por la insulina,



Figura 2. Corteza de *C. Zeylanicum*.

esta enzima es esencial para la lipogénesis de novo, ayudando a mantener la barrera mucosa por regulación de la mucina 2. Obesidad, diabetes y síndrome metabólico pueden ser impactados por el eje insulina-FAS-Muc2 en el intestino⁴.

Actualmente se cree que el intestino, además de la absorción de los nutrientes, tiene una relevante función en la homeostasis de los lípidos, tanto durante la ingesta, como en el ayuno⁵. La RI se asocia habitualmente con dislipemia metabólica. El intestino es sensible a las señales metabólicas, observándose que la insulina disminuye la secreción intestinal de quilomicrones y de apolipoproteína B-48 (apo B-48), los cuales participan en la formación de las placas ateromatosas. La secreción intestinal de lipoproteínas que contienen apo B-48 aumenta en los estados de RI y en la DM2⁶.

LA CANELA DE CEILÁN O VERDADERA CANELA

La canela o corteza interior seca de determinadas especies perennifolias tropicales del género *Cinnamomum*, ha sido utilizada tradicionalmente durante milenios para el tratamiento de la diarrea, malestar estomacal o halitosis, así como estimulante del apetito, antiséptico, antiinflamatorio, analgésico, carminativo, espasmolítico, regulador menstrual, mucolítico o afrodisíaco.

Resulta cuanto menos curioso que muchas de estas situaciones se puedan relacionar con un inadecuado metabolismo de la glucosa⁷.

Dentro de las numerosas especies vegetales utilizadas popularmente como coadyuvantes en el tratamiento de la DM y el SM, la canela de Ceilán: *Cinnamomum verum* J. S. Presl, (= *Cinnamomum zeylanicum* Nees), muestra efectos beneficiosos tanto *in vitro* como *in vivo* como un potencial agente terapéutico⁸.

Los mecanismos de acción⁹ por los que determinadas especies vegetales actuarían mejorando el control glucémico son:

- Aumentando la secreción de insulina.
- Mejorando la captación de glucosa por los tejidos adiposo y músculo esquelético
- Inhibiendo la absorción intestinal de glucosa.
- Inhibiendo la producción de glucosa hepática.

La mejora de la sensibilidad a la insulina por parte de *C. zeylanicum* se ha puesto de manifiesto en diferentes tipos de estudios¹⁰⁻¹⁴. El mecanismo informado incluye mejorar la sensibilidad a la insulina a través de un aumento de la fosforilación de proteínas de señalización y la activación del transportador de glucosa-4 (GLUT-4), que mediará en la captación de glucosa por parte del tejido adiposo y células musculares¹⁵.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis¹⁶ sobre la seguridad y eficacia de *C. zeylanicum*, ofrece resultados significativos sobre los efectos *in vitro* de esta especie de canela en la regulación de enzimas claves del metabolismo de los carbohidratos (glucólisis y gluconeogénesis), la estimulación del consumo de glucosa celular y el contenido de glucógeno, así como la estimulación de la secreción de insulina y la señalización del receptor de la misma. Varios grupo de polifenoles, incluyendo catequinas y proantocianidinas oligoméricas, se identificaron como los compuestos activos, potenciales responsables de estas acciones.

Los efectos reseñados *in vivo* incluyen la atenuación de la pérdida de peso asociada con la diabetes, reducción de la glucemia en ayunas, reducción de LDL y aumento de HDL, reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y disminución de la RI.

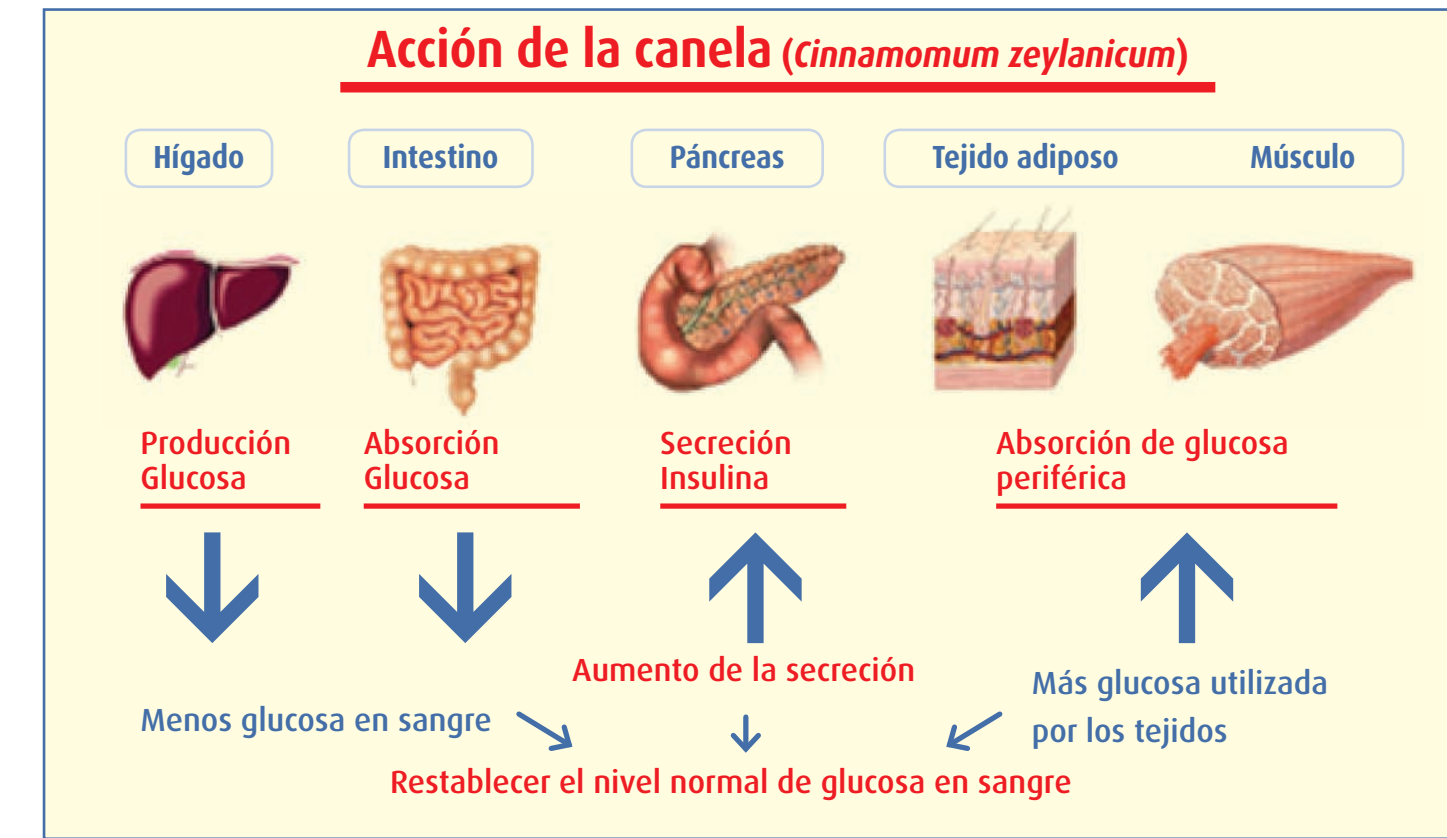


Figura 3. Potencial mecanismo de acción de *C. zeylanicum* sobre el control glucémico. Adaptado de: Hui H, Tang G, Go VL. Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. Chin Med. 2009 Jun 12;4:11.

LA IMPORTANCIA DE LOS EXTRACTOS ACUOSOS

Se ha demostrado *in vitro* que la potenciación de la acción de la insulina por la canela, reside principalmente en su fracción acuosa. El extracto acuoso del "*spent cinnamom*" (producto que queda cuando se extrae el aceite esencial de canela) en el que algunos de los componentes encontrados en la canela se eliminan, básicamente presenta la misma acción *in vitro* sobre la acción de la insulina, que antes de la extracción del aceite esencial.

El polvo de corteza de *C. zeylanicum* tratado con agua en condiciones específicas en temperatura, velocidad y presión, ofrece una menor presencia de cinamaldehído, ácido cinámico, alcohol cinámico y cumarina, que la extracción utilizando metanol, sugiriendo que la degradación de estos componentes ocurre durante el tratamiento con agua en estas condiciones.

Por otra parte, la obtención de los ácidos cafeico, ferúlico, p-cumárico y vanílico, fue más efectiva en el tratamiento con agua en estas mismas condiciones de temperatura que con metanol (50% v/v), tanto en número de componentes como en su recuperación; también resultó en un mayor contenido fenólico total y una mayor actividad antioxidante que el extracto obtenido con metanol¹⁷.

En contraste con otras especies de canela como *Cinnamomum aromaticum* Nees (= *Cinnamomum cassia* Blume) o canela china, *C. zeylanicum* ha demostrado contener una menor cantidad de cumarina^{18,19}, por lo que la canela de Ceilán podría utilizarse en dosis más altas, sin efectos tóxicos durante períodos más largos, ofreciendo un margen terapéutico significativamente alto.

EFFECTOS DE LOS POLIFENOLES PRESENTES EN LA CANELA EN LA GESTIÓN DE LA DIABETES Y EL SÍNDROME METABÓLICO

Los efectos de los polifenoles sobre el control glucémico, se atribuyen principalmente a su capacidad de reducir la absorción intestinal de carbohidratos dietéticos, modular enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa, mejorar la función de las células β pancreáticas, estimular la secreción de insulina y mejorar su acción²⁰.

Los constituyentes fenólicos de *C. zeylanicum* han demostrado actividad antioxidante *in vitro*, que puede ser eficaz en la reducción de aterogénesis y su progresión²¹. Estos polifenoles mejoran la sensibilidad a la insulina y alteran la composición corporal en modelos animales de SM²².

La formación y acumulación de productos finales de glicosilación avanzada *in vivo* se ha implicado como un importante proceso patogénico en las complicaciones diabéticas microvasculares y macrovasculares. Los componentes fenólicos presentes en *C. zeylanicum* inhiben la formación de estos compuestos²³ y junto con sus propiedades antioxidantes, anti-nociceptivas y antiinflamatorias pueden ser de utilidad en la reducción de la morbilidad asociada a la diabetes, evitando sus discapacitantes complicaciones^{24,25}.

En la actualidad, los extractos acuosos de *C. zeylanicum* son los que presentan más interés clínico, no obstante también se han ensayado en modelos animales otros tipos de extractos. Un extracto metanólico de *C. zeylanicum* mostró un efecto similar a la simvastatina en el tratamiento de la hiperlipidemia²⁶ y la administración intravenosa en ratas hipertensas de este mismo tipo de extracto, originó efectos antihipertensivos agudos y crónicos²⁷; la inyección intravenosa de un extracto acuoso mostró un efecto antihipertensivo y vasorrelajante *in vitro* e *in vivo*²⁸.

Los extractos acuosos de *C. zeylanicum* regulan genes relacionados con el metabolismo del colesterol/lipogénesis, inflamación y sensibilidad de insulina, implicados en el metabolismo intestinal de las lipoproteínas²⁹.

Está bien documentado que la obesidad está relacionada con la inflamación y la liberación de citoquinas pro-inflamatorias como el TNF-alfa, que a su vez estimula la sobreproducción de apolipoproteínas intestinales (apo B-48) que conducen al aumento de peso.

En un estudio en animales de laboratorio se ha encontrado que el extracto hidrosoluble de *C. zeylanicum* invierte la sobreproducción de TNF-alfa inducida por apo B-48 intestinal mediante la regulación de la expresión génica que implica a la insulina y las vías de señalización de lipoproteínas³⁰.

Los compuestos fenólicos presentes en la corteza de canela, han demostrado, una inhibición de la actividad hepática de la HMG-CoA reductasa, resultando en un menor contenido de colesterol hepático, suprimiendo al mismo tiempo la peroxidación lipídica mediante la mejora de la actividad enzimática antioxidante hepática³¹.

La ingesta de 6 g de *C. zeylanicum* junto con alimentos reduce la glucemia postprandial y la tasa de vaciado gástrico (GER) sin afectar a la saciedad. La inclusión de canela en la dieta disminuye la respuesta de la glucosa

postprandial, un cambio que se explica, al menos parcialmente, por un retraso de GER³². Los mismos autores del estudio anterior (Hlebowicz et al., 2009), pudieron comprobar sobre individuos sanos, que después de la ingesta de 1 y 3 gramos de *C. zeylanicum* junto con alimentos, se observó una reducción de la insulina sérica postprandial y un aumento del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1)³³.

Si existiese un punto de arranque que inicia el interés de la canela en el tratamiento de la diabetes y el síndrome metabólico, éste sería el estudio realizado por Khan et al. en el que se comprueba que la ingesta de 1, 3 ó 6 g de canela por día reduce la glucemia, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol total en personas con DM2 y sugieren que la inclusión de canela en la dieta de las personas con DM2 reducirá los factores de riesgo asociados con la diabetes y enfermedades cardiovasculares³⁴.

Extractos acuosos de *C. zeylanicum* también han demostrado mejoras de la glucosa en ayunas, tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina en mujeres con resistencia a la insulina asociada con el síndrome de ovario poliquístico³⁵.

CONCLUSIONES

Basadas en la comprensión actual de la fisiopatología de la RI, DM2 y SM, las estrategias de abordaje farmacológico y no farmacológico se han desarrollado con el objetivo de mejorar el control glucémico y la prevención de las complicaciones de la diabetes. En esta área, el uso de plantas medicinales como *C. zeylanicum* y sus principios activos, se han considerado como una alternativa válida en la prevención y manejo de la diabetes y sus complicaciones, que junto con la dieta y el estilo de vida, ofrecen un interesante papel seguro y eficaz en la gestión de la enfermedad.

DM2 y SM son desórdenes metabólicos acompañados de otras condiciones patógenas, incluyendo disfunciones intestinales, inflamación subclínica y estrés oxidativo, que conducen posteriormente a RI y las complicaciones diabéticas a largo plazo. Los extractos acuosos de *C. zeylanicum*, ricos en compuestos polifenólicos, se han propuesto en base a los resultados observados en diferentes tipos de estudios, como suplementos eficaces y seguros para el manejo de la DM, el SM y sus complicaciones.

Se requiere de un mayor número de estudios en humanos bien diseñados y rigurosos, en los que se defina claramente la especie de canela o el tipo de extracto utilizado, para poder diferenciar su acción de otras especies de canela.

REFERENCIAS

- 1 Reaven, G; Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-600.
- 2 Sellin, J.H., and Chang, E.B. Therapy Insight: gastrointestinal complications of diabetes—pathophysiology and management. Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 2008; 5:162-171.
- 3 Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. Gastroenterology 2007; 132: 2169–2180.
- 4 Wei X, Yang Z, Rey FE, Ridaura VK, Davidson NO, Gordon JJ, Semenkovich CF. Fatty acid synthase modulates intestinal barrier function through palmitoylation of mucin 2. Cell Host Microbe. 2012 Feb 16;11(2):140-52.
- 5 Masuda D, Sakai N, Sugimoto T, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, Ishigami M, Masuda Y, Matsuyama A, Komuro I, Yamashita S. Fasting serum apolipoprotein B-48 can be a marker of postprandial hyperlipidemia. J Atheroscler Thromb. 2011;18(12):1062-70. Epub 2011 Sep 24.
- 6 Hayashi AA, Webb J, Choi J, Baker C, Lino M, Trigatti B, Trajcevski KE, Hawke TJ, Adeli K. Intestinal SR-BI is upregulated in insulin-resistant states and is associated with overproduction of intestinal apoB48-containing lipoproteins. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011 Aug;301(2):G326-37.
- 7 Mancini-Filho J, Van-Koijj A, Mancini DA, Cozzolino FF, Torres RP. Antioxidant activity of cinnamon (Cinnamomum zeylanicum, Breyne) extracts. Boll Chim Farm. 1998;137:443-7.
- 8 Verspohl EJ, Bauer K, Neddermann E. Antidiabetic effect of Cinnamomum cassia and Cinnamomum zeylanicum in vivo and in vitro. Phytother Res. 2005 Mar;19(3):203-6.
- 9 Prabhakar PK, Doble M. Mechanism of action of natural products used in the treatment of diabetes mellitus. Chin J. Integr. Med. 2011 Aug;17(8):563-74.
- 10 Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. J Am Coll Nutr. 2001 Aug;20(4):327-36.
- 11 Solomon TP, Blannin AK. Effects of short-term cinnamon ingestion on in vivo glucose tolerance. Diabetes Obes Metab. 2007 Nov;9(6):895-901.
- 12 Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. Eur J Clin Invest. 2006 May;36(5):340-4.
- 13 Pham AQ, Kourlas H, Pham DQ. Cinnamon supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy. 2007 Apr;27(4):595-9.
- 14 Pham AQ, Kourlas H, Pham DQ. Cinnamon supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy. 2007 Apr;27(4):595-9. Revisión
- 15 Jitmir J, Willoughby DS. Cassia cinnamon for the attenuation of glucose intolerance and insulin resistance resulting from sleep loss. J Med Food. 2009 Jun;12(3):467-72.
- 16 Ranasinghe P, Jayawardana R, Galappaththy P, Constantine GR, de Vas Gunawardana 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 Dec;29(12):1480-92.
- 17 Khuwijitjaru P, Sayputikasikorn N, Samuhasaneetoo S, Penroj P, Siriwongwilaichat P, Adachi S. Subcritical water extraction of flavonoid and phenolic compounds from cinnamon bark (Cinnamomum zeylanicum). J Oleo Sci. 2012;61(6):349-55.
- 18 Rychlik M. Quantification of free coumarin and its liberation from glucosylated precursors by stable isotope dilution assays based on liquid chromatography-tandem mass spectrometric detection. J Agric Food Chem. 2008 Feb 13;56(3):796-801.

- 19 Blahová J, Svobodová Z. Assessment of coumarin levels in ground cinnamon available in the Czech retail market. ScientificWorldJournal. 2012;2012:263851.
- 20 Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. J Diabetes Metab Disord. 2013 Aug 13;12(1):43.
- 21 Mancini-Filho J, Van-Koijj A, Mancini DA, Cozzolino FF, Torres RP. Antioxidant activity of cinnamon (Cinnamomum zeylanicum, Breyne) extracts. Boll Chim Farm. 1998;137:443-7.
- 22 Couturier K, Batandier C, Awada M, Hininger-Favier I, Canini F, Anderson RA, Leverve X, Roussel AM. Cinnamon improves insulin sensitivity and alters the body composition in an animal model of the metabolic syndrome. Arch Biochem Biophys. 2010 Sep 1;501(1):158-61.
- 23 Peng X, Ma J, Chao J, Sun Z, Chang RC, Tse I et al. Beneficial effects of cinnamon proanthocyanidins on the formation of specific advanced glycation endproducts and methylglyoxal-induced impairment on glucose consumption. J Agric Food Chem 2010; 58:6692–6696.
- 24 Atta AH, Alkofahi A. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effect of some Jordanian medicinal plant extracts. J Ethnopharmacol. 1998;60:117-124.
- 25 Rathi B, Bodhankar S, Mohan V, Thakurdesai P. Ameliorative Effects of a Polyphenolic Fraction of Cinnamomum zeylanicum L. Bark in Animal Models of Inflammation and Arthritis. Sci Pharm. 2013 Jun;81(2):567-89. doi: 10.3797/scipharm.1301-16. Epub 2013 Feb 25.
- 26 Javed I, Faisal I, Rahman Z, Khan MZ, Muhammad F, Aslam B, Ahmad M, Shahzadi A. Lipid lowering effect of Cinnamomum zeylanicum in hyperlipidaemic albino rabbits. Pak J Pharm Sci. 2012 Jan;25(1):141-7.
- 27 Nyadjeu P, Nguuelefack-Mbuyo EP, Atsamo AD, Nguuelefack TB, Dongmo AB, Kamanyi A. Acute and chronic antihypertensive effects of Cinnamomum zeylanicum stem bark methanol extract in L-NAME-induced hypertensive rats. BMC Complement Altern Med. 2013 Jan 31;13:27.
- 28 Nyadjeu P, Dongmo AB, Nguuelefack TB, Kamanyi A. Antihypertensive and vasorelaxant effects of Cinnamomum zeylanicum stem bark aqueous extract in rats. J Compl Integr Med. 2011;8(1):article 2.
- 29 Qin B, Dawson HD, Schoene NW, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamon polyphenols regulate multiple metabolic pathways involved in insulin signaling and intestinal lipoprotein metabolism of small intestinal enterocytes. Nutrition. 2012 Nov-Dec;28(11-12):1172-9.
- 30 Qin B, Dawson H, Anderson RA. Elevation of tumor necrosis factor-alpha induces the overproduction of postprandial intestinal apolipoprotein B48-containing very low-density lipoprotein particles: evidence for related gene expression of inflammatory, insulin and lipoprotein signaling in enterocytes. Exp Biol Med (Maywood). 2010 Feb;235(2):199-205.
- 31 Lee JS, Jeon SM, Park EM, Huh TL, Kwon OS, Lee MK, Choi MS. Cinnamate supplementation enhances hepatic lipid metabolism and antioxidant defense systems in high cholesterol-fed rats. J Med Food. 2003 Fall;6(3):183-91.
- 32 Hlebowicz J, Darwiche G, Björgell O, Almér LO. Effect of cinnamon on postprandial blood glucose, gastric emptying, and satiety in healthy subjects. Am J Clin Nutr. 2007 Jun;85(6):1552-6.
- 33 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 Mar;89(3):815-21.
- 34 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 Dec;26(12):3215-8.
- 35 Wang JG, Anderson RA, Graham GM 3rd, Chu MC, Sauer MV, Guarnaccia MM, Lobo RA. The effect of cinnamon extract on insulin resistance parameters in polycystic ovary syndrome: a pilot study. Fertil Steril. 2007 Jul;88(1):240-3. Epub 2007 Feb 12.

Potencial fitoterapéutico de la canela (*Cinnamomun zeylanicum*) en el contexto de la diabetes y el síndrome metabólico



José Daniel Custodio

Licenciado en Ciencias Biológicas
Máster en Fitoterapia Clínica

Conferencia 7º Congreso de Fitoterapia de la SEFIT
© José Daniel Custodio, e – S Health. Octubre 2013.

PATROCINADO POR
Salus Floradix España