



Efecto del extracto de *Cinnamomum zeylanicum* Blume sobre la glicemia en ratones cepa Balb/C con diabetes experimental

Effect of *Cinnamomum zeylanicum* Blume extract on glycemia in Balb/C mice with experimental diabetes

José Aranda-Ventura¹, Lener Núñez-Tuesta^a, German González-Aspajo¹, Jorge Villacrés-Vallejo^{1,3}

¹ Instituto de Medicina Tradicional (IMET), Seguro Social de Salud (EsSalud), Lima, Perú.

² Facultad de Agronomía, Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, Iquitos, Perú.

^a Investigador independiente

RESUMEN

Introducción: El aumento de la prevalencia de diabetes mellitus implica un desafío importante para la salud pública e impulsa la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas en la medicina tradicional. **Objetivo:** Determinar el efecto del *Cinnamomum zeylanicum* Blume cultivado en Perú sobre la glicemia en ratones con diabetes experimental. **Materiales y métodos:** Estudio experimental, preclínico, analítico, prospectivo. Se formaron 7 grupos experimentales 1) Diabetes experimental (DE) + acarbosa 100 mg/kg; 2) sin DE + placebo (agua destilada 10 ml/kg); 3) DE + placebo; 4) DE + *Cinnamomun zeylanicum* 150 mg/kg; 5) DE + *Cinnamomun zeylanicum* 200 mg/kg; 6) DE + *Cinnamomun zeylanicum* 250 mg/kg; 7) DE + *Cinnamomun zeylanicum* 300 mg/kg. Se realizó la prueba de ANOVA y la prueba de comparaciones múltiples *post-hoc* de Tukey para determinar las diferencias entre los grupos. Se consideró un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo. Resultados: El día 11, el ANOVA fue $p < 0,05$, en el grupo que recibió *Cinnamomun zeylanicum* a 250 y 300 mg/kg y el grupo que recibió acarbosa, disminuyeron sus glicemias significativamente ($p < 0,05$) con respecto al grupo placebo. En el grupo con *Cinnamomun zeylanicum* 300 mg/kg, la glicemia disminuyó en un 26,27% comparado a su basal hiperglicémico. **Conclusión:** El extracto acuoso de *Cinnamomun zeylanicum* procedente de Perú, a la dosis de 300 mg/kg, tiene efecto hipoglicémico en un modelo de diabetes experimental, con un efecto dosis dependiente.

Palabras clave: *Cinnamomum zeylanicum*; Glucemia; Diabetes Mellitus Experimental; Medicina Tradicional (DeCS Bireme)

ABSTRACT

Introduction: The increase in the prevalence of diabetes mellitus implies an important challenge for public health and drives the search for new therapeutic strategies in traditional medicine. **Objective:** To determine the effect of *Cinnamomum zeylanicum* Blume cultivated in Peru on glycemia in mice with experimental diabetes. **Methods:** Experimental, preclinical, analytical, prospective study. 7 experimental groups were formed 1) Experimental diabetes (DE) + acarbose 100 mg/kg; 2) without DE + placebo (distilled water 10 ml/kg); 3) SD + placebo; 4) DE + *Cinnamomun zeylanicum* 150 mg/kg; 5) DE + *Cinnamomun zeylanicum* 200 mg/kg; 6) DE + *Cinnamomun zeylanicum* 250 mg/kg; 7) DE + *Cinnamomun zeylanicum* 300 mg/kg. The ANOVA test and Tukey's *post-hoc* multiple comparisons test were performed to determine the differences between the groups. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** On day 11, the ANOVA was $p < 0.05$, in the group that received *Cinnamomun zeylanicum* at 250 and 300 mg/kg and the group that received acarbose, their glycemia decreased significantly ($p < 0.05$) with respect to the placebo group. In the group with *Cinnamomun zeylanicum* 300 mg/kg, glycemia decreased by 26.27% compared to their hyperglycemic baseline. **Conclusion:** The aqueous extract of *Cinnamomun zeylanicum* from Peru, at a dose of 300 mg/kg, has a hypoglycemic effect in an experimental diabetes model, with a dose-dependent effect.

Keywords: *Cinnamomum zeylanicum*; Blood Glucose; Diabetes Mellitus, Experimental; Medicine, Traditional. (MeSH)

Información del artículo

Fecha de recibido
06 de abril del 2022

Fecha de aprobado
8 de junio 2022

Correspondencia
José Alberto Aranda Ventura
+51 965766025
jarandaventura@gmail.com;
jose.aranda@essalud.gob.pe

Conflictos de interés
Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribuciones de autoría
Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento
Autofinanciado

Citar como: Aranda-Ventura J, Núñez-Tuesta L, González-Aspajo G, Villacrés-Vallejo J. Efecto del extracto de *Cinnamomum zeylanicum* Blume sobre la glicemia en ratones cepa Balb/C con diabetes experimental. Rev Peru Med Integrativa. 2022; 7(2).

INTRODUCCIÓN

La décima edición del Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes (FID) ha informado un incremento mundial continuo de la prevalencia de la diabetes. El 2021 se reportó diabetes mellitus en 537 millones de adultos entre los 20 a 79 años, intolerancia a la glucosa en 541 millones de adultos, 6,7 millones de muertes y gastos en salud de 966 mil millones de dólares⁽¹⁾. En el Perú, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 ha aumentado y se registran aproximadamente dos casos nuevos por cada cien personas al año⁽²⁾.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) requiere un tratamiento largo multidisciplinario y otros cuidados para prevenir complicaciones, por ende, esta enfermedad representa un costo alto para los sistemas de salud⁽³⁾. Lamentablemente, la evidencia científica sugiere que estos costos continuarán aumentando, a pesar de lograr una reducción en la carga de esta enfermedad⁽⁴⁾. En ese contexto, la prevención primaria y secundaria de la diabetes, la mejora de la adherencia al tratamiento no farmacológico y farmacológico; y la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas con plantas medicinales, son temas de prioridad.

Según una extensa revisión de estudios se reportó que las plantas son una fuente de productos químicos bioactivos que tienen efectos farmacológicos en diferentes dianas de la DM2⁽⁵⁾. En la historia de los descubrimientos de compuestos bioactivos en plantas, un ejemplo de gran experiencia exitosa fue la identificación de guanidina y compuestos relacionados en la planta *Galega officinalis* L., que condujo al desarrollo de las biguanidas⁽⁶⁾. Una de las biguanidas que continúa en uso es la metformina, el fármaco de primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

En ese contexto, el Instituto de Medicina Tradicional (IMET) de EsSalud, en Iquitos, Perú, viene desarrollando una serie de estudios preclínicos con plantas medicinales (nativas y no nativas) con potencial efecto antidiabético⁽⁷⁻¹²⁾. El propósito es desarrollar una medicina herbal formulada y estandarizada que ayude en la prevención primaria de la DM2 y/o complemente los tratamientos farmacológicos convencionales. Con la especie *Cinnamomum zeylanicum* Blume procedente de varios países, en especial de la India, hay varios estudios que demuestran el efecto hipoglicemiante de los extractos de su corteza en animales con diabetes experimental⁽¹³⁻¹⁷⁾. Sin embargo, no se ha reportado estudios de este tipo con el extracto acuoso de la corteza del *Cinnamomum zeylanicum* Blume cultivado en Perú.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es determinar el efecto del *Cinnamomum zeylanicum* Blume cultivado en Perú sobre la glicemia en ratones con diabetes experimental.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y área experimental

Estudio experimental, preclínico, analítico, prospectivo. Realizado en Instituto de Medicina Tradicional (IMET) de EsSalud, localizado en la selva peruana.

Población y muestra

La población del estudio estuvo conformada por 35 ratones machos cepa Balb/C con 6 a 8 semanas de edad y con pesos entre 16 a 18 g. Los ratones fueron distribuidos aleatoriamente en 7 grupos de 5 ratones cada uno.

Variables e instrumentos

La variable independiente fue el tratamiento con el extracto de corteza de *Cinnamomum zeylanicum* Blume a diferentes concentraciones 150mg/kg, 200mg/kg, 250mg/kg, 300mg/kg. Para ello se clasificaron 7 grupos experimentales: Grupo 1 con Diabetes experimental (DE) + droga control (acarbosea 100 mg/kg); Grupo 2 sin DE + placebo (agua destilada 10ml/kg); Grupo 3 con DE + placebo (agua destilada 10 ml/kg); Grupo 4 con DE + *Cinnamomun zeylanicum* 150 mg/kg; Grupo 5 con DE + *Cinnamomun zeylanicum* 200 mg/kg; Grupo 6 con DE + *Cinnamomun zeylanicum* 250 mg/kg; Grupo 7 con DE + *Cinnamomun zeylanicum* 300 mg/kg. La variable dependiente fue el efecto hipoglicemiante, evaluado mediante la medición de la glucosa en sangre.

Procedimientos

Material vegetal certificada y composición química

Se usó la corteza seca del *Cinnamomum zeylanicum* Blume, recolectada en enero 2021 en la provincia de Oxapampa, distrito Puerto Bermúdez, Departamento Pasco. Coordenadas geográficas: 10° 17' 51" Sur, 74° 56' 8" Oeste. Altura promedio 257 m. Sinonimia vulgar: canela de Ceylán, canela, canelo, canelero⁽¹⁸⁾.

La identificación taxonómica de la especie botánica fue realizada por el Herbarium Amazonense (AMAZ) del Centro de Investigación de Recursos Naturales de la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, ubicada en Iquitos. El espécimen *Cinnamomum zeylanicum* Blume, perteneciente a la familia Lauraceae tuvo un número de voucher (NV) 20,234.

Se realizó la marcha fitoquímica del extracto acuoso de la corteza de *Cinnamomum zeylanicum* Blume usando métodos cualitativos. Para evaluar la presencia de antocianinas se usó el ensayo prueba cualitativa; para los alcaloides se usaron los ensayos: reacción de *Dragendorff*, reacción de *Mayer*, reacción de *Wagner*. Para evaluar la presencia de lactonas, flavonoides, aminoácidos, cardenólidos, esteroides, saponinas, taninos, triterpenos, azúcares reductores y fenoles,

se usaron los siguientes ensayos respectivamente: reacción de Baljet, reacción de Shinoda, reacción de Ninhidrina, reacción de Kedde, reacción de Liebermann-Burchard, reacción de espuma, reacción con cloruro férrico, reacción de Liebermann-Burchard, reacción de Fehling y reacción con cloruro férrico.

Este estudio se realizó en el Centro de Control Analítico (CCA) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima.

Preparación del extracto vegetal

La corteza de la especie fue secada en una estufa MEMMERT®, modelo INB 200 a 50 °C por 3 días. Luego, fueron pulverizadas en una máquina molidora Vulcano®, pasadas por un tamiz fino (Entre 350 y 500 um) y sometidas a un calentamiento constante a 70 °C por 3 horas considerando una proporción de 1/10 (1 kg de materia prima/10 lt de agua). El extracto fue filtrado primero en papel filtro grueso y luego en uno fino (poro de 2 micras, diámetro 150 mm) para luego ser concentrado en un rotavapor mcr®, modelo Rova100 a 50 °C y 50 rpm hasta obtener un volumen de 1L, el cual fue guardado en un frasco oscuro. Seguidamente, el extracto fue deshidratado a 50 °C en estufa hasta obtener un polvo seco que se guardó en refrigeración a 2- 8 °C. Todo el proceso se realizó en el Laboratorio de Farmacognosia del IMET de EsSalud, Iquitos.

Animales de experimentación

Se emplearon 35 ratones machos cepa Balb/C fueron aclimatados durante 15 días en el Bioterio del IMET-EsSalud, a una temperatura entre 23 a 27 °C, con humedad de 50 a 80% y un ciclo de luz/oscuridad de 12/12. El alimento y el agua fueron dados *ad libitum*. El manejo de los animales de laboratorio se realizó según las normas establecidas para el uso de animales en trabajos de laboratorio, respetando sus derechos universales sobre el uso de animales en la investigación biomédica⁽¹⁹⁾.

Inducción de la diabetes experimental(DE)

Los materiales químicos estreptozotocina 2%, acarbosa 95% y buffer citrato procedieron de Sigma-Aldrich Chemical Co (Estados Unidos). La acarbosa y el polvo de *Cinnamomum zeylanicum* se disolvieron en agua destilada y la administración de todas las sustancias fue por vía oral, usando una cánula orogástrica. La Diabetes experimental (DE) se indujo en los ratones sanos con la administración de 200mg/kg p.c. de estreptozotocina en dosis única usando la vía intraperitoneal, previo ayuno de 18 h (la estreptozotocina se disolvió en 0,09 mol/L de buffer citrato a pH 6,4), después de cinco días se instaló la hiperglicemia(corresponde al día 5). La DE se definió como valores de glicemia superiores a 200 mg/dl. Este procedimiento se realizó en el Departamento de Farmacología-Toxicología del IMET.

Durante el estudio a todos los ratones se les proporcionó la misma alimentación en pellet, procedente del Programa

de Investigación y Proyección Social en Alimentos de la Universidad Nacional Agraria La Molina(UNALM). Cien gramos de este alimento en pellets contienen carbohidratos 62,5 g, proteínas 19,6 g, grasa 2,5 g, y provee de energía total 350,9 kcal. El Grupo 2 no estuvo en iguales condiciones que el resto de ratones de los otros grupos de estudio, ya que no se les indujo la DE, pero sirvieron como un control del comportamiento de la glicemia en ratones sanos durante el experimento. Las diferentes sustancias se administraron en dosis única cada 24 h durante 5 días continuos (los días 6, 7, 8, 9 y 10), siendo el día 11 la fecha en que se realizó la evaluación final de las glicemias en ayunas.

Determinación de las glicemias

Las glicemias se determinaron al inicio (día 0) cuando los ratones estaban sanos, y a los 5 días de la administración de la estreptozotocina (día 5) para verificar la presencia de hiperglicemia, este mismo día se evaluaron las glicemias del grupo de ratones sanos. Además, la última medición de glicemia en ayunas se realizó a las 24 h después del último día de administrar las sustancias de ensayo (día 11), este día también se evaluaron las glicemias del grupo de ratones sanos. Las glicemias se determinaron a partir de muestras de sangre obtenidas con un capilar, de la región de la cola (en el ámbito de la vena caudal), se usó el método GOD-PAP(20), prueba enzimática colorimétrica para la glucosa, un método con desproteínización. Se usó un espectrofotómetro JENWAY 6400 con una longitud de onda de 500 nm para leer la absorbancia. El análisis de estas muestras, se realizó en el Departamento de Farmacología y Toxicología.

Análisis estadístico

Los datos fueron expresados con sus medidas de tendencia central como la media y su desviación estándar. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo en el p. Se aplicó la prueba de ANOVA de una vía, seguido por la prueba de comparaciones múltiples post-hoc de Tukey para determinar entre que grupos experimentales presentaron diferencias. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

El proyecto de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de ética y Bienestar Animal(CEBA) de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San marcos(UNMSM), con una constancia de autorización ética 2019-6.

RESULTADOS

La marcha fitoquímica de la corteza del *Cinnamomum zeylanicum* determinó la presencia de antocianinas, alcaloides, azúcares reductoras, flavonoides, cardenólidos, taninos y fenoles (Tabla 1).

Tabla 1. Tamizaje fitoquímico del extracto acuoso de la corteza de *Cinnamomum zeylanicum* Blume

| Metabolito | Ensayo | Resultados |
|---------------------|-----------------------------------|------------|
| Antocianinas | Prueba cualitativa | +++ |
| | Reacción de Dragendorff | +++ |
| Alcaloides | Reacción de Mayer | ++ |
| | Reacción de Wagner | ++ |
| Lactonas | Reacción de Baljet | - |
| Flavonoides | Reacción de Shinoda | + |
| Aminoácidos | Reacción de Ninhidrina | - |
| Cardenólidos | Reacción de Kedde | + |
| Esteroides | Reacción de Liebermann – Burchard | - |
| Saponinas | Reacción de espuma | - |
| Taninos | Reacción con cloruro férrico | + |
| Triterpenos | Reacción de Liebermann – Burchard | - |
| Azúcares Reductores | Reacción de fehling | ++ |
| Fenoles | Reacción de cloruro férrico | + |

+++ : Reacción muy evidente, ++ : Reacción evidente, + : Reacción poco evidente, - : No hubo reacción

El día 0, al inicio del experimento, la población de 35 ratones tuvieron glicemias basales promedio de $88,06 \pm 9,68$ mg/dL; la prueba de ANOVA de una vía indicó que no existieron diferencias significativas entre las glicemias de los diferentes grupos experimentales en el día 0 ($p > 0,05$). El día 5, posterior a la administración de estreptozotocina, los grupos G1, G3, G4, G5, G6 y G7, mostraron glicemias superiores a 200 mg/dL. El día 5 la ANOVA fue significativa y la prueba de Tukey mostró que existían diferencias significativas entre el grupo de ratones sanos y los grupos con DE inducida (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de promedios de glicemias en ratones por efecto del *Cinnamomum zeylanicum* y sus controles

| Grupos de tratamiento | Glucosa (mg/dL) | | |
|--|-----------------|-------------------|--------------------|
| | DIA 0a | DIA 5b | DIA 11b |
| Grupo 1: DE + acarbosa 100 mg/kg | | $94,32 \pm 7,24$ | $232,46 \pm 17,22$ |
| Grupo 2: Sanos + agua destilada | | $81,53 \pm 13,61$ | $87,29 \pm 17,96$ |
| Grupo 3: DE + agua destilada (placebo) | | $84,83 \pm 3,19$ | $242,06 \pm 12,80$ |
| Grupo 4: DE + <i>Cinnamomum zeylanicum</i> 150 mg/kg | | $83,35 \pm 8,00$ | $266,04 \pm 8,74$ |
| Grupo 5: DE + <i>Cinnamomum zeylanicum</i> 200 mg/kg | | $91,25 \pm 8,20$ | $264,80 \pm 8,09$ |
| Grupo 6: DE + <i>Cinnamomum zeylanicum</i> 250 mg/kg | | $86,14 \pm 10,62$ | $218,01 \pm 20,47$ |
| Grupo 7: DE + <i>Cinnamomum zeylanicum</i> 300 mg/kg | | $95,00 \pm 9,17$ | $235,33 \pm 17,30$ |

Leyenda: DE: diabetes experimental ^a Anova no significativo.

^b Anova significativo.

+ Indica diferencias Significativas con respecto al placebo, prueba de Tukey ($p < 0,05$).

*Indica diferencias significativas con respecto a la droga control (Acarbosa) prueba de Tukey ($p < 0,05$).

Los promedios se muestran con el límite de confianza al 95%

Después de 5 días continuos de administrar las diferentes intervenciones, se obtuvo las glicemias en ayunas, el día 11, este día la ANOVA fue $p < 0,05$ lo cual indica que uno o más tratamientos fueron significativamente diferentes. El día 11, el grupo que recibió *Cinnamomum zeylanicum* a 250 y 300 mg/kg, y el grupo que recibió acarbosa, disminuyeron sus glicemias significativamente ($p < 0,05$) con respecto al grupo placebo.

El día 11, entre los grupos que recibieron *Cinnamomum zeylanicum*, se observó mayor disminución de la glicemia a mayor dosis (300 mg/kg); todos los grupos que recibieron *Cinnamomum zeylanicum* mostraron diferencia significativa con respecto al grupo que recibió la droga control, siendo este último grupo el que mostró mayor disminución de la glicemia. El grupo con DE que recibió placebo se mantuvo con valores hiperglicémicos.

DISCUSIÓN

Este experimento in vivo, evidencia que el extracto acuoso de corteza de *Cinnamomum zeylanicum*, cultivada en Perú, a las dosis de 250 y 300 mg/kg tienen efecto hipoglicemiante en ratones machos Balb/c con DE con respecto al grupo que recibió placebo, después de 5 días de tratamiento. Con la dosis de 300 mg/kg de *Cinnamomum zeylanicum*, la glicemia disminuyó aproximadamente en un 26,27% cuando se compara con su basal hiperglicémico, mientras que con la dosis de 250 mg/kg solo disminuyó la glicemia aproximadamente en un 0,09%, esto sugiere un efecto dosis dependiente.

Todos los grupos que recibieron *Cinnamomum zeylanicum* mostraron diferencia significativa con respecto al grupo que recibió acarbosa. Si bien es cierto que este grupo y el

grupo de *Cinnamomum zeylanicum* 300 mg/kg lograron un efecto hipoglicémico por debajo de 200 mg/dL, el grupo que recibió la droga control mostró un mayor efecto hipoglicémico disminuyendo la glicemia aproximadamente en un 51,62% cuando se compara con su basal hiperglicémico. El grupo placebo aumentó su glicemia en un 7,62%.

El tamizaje fitoquímico del extracto acuoso de la corteza de *Cinnamomum zeylanicum* cultivado en Perú reportó una reacción muy evidente para el grupo de compuesto antocianinas, y se conoce que estos metabolitos son glucósidos de antocianinas⁽²¹⁾. Otro grupo de compuesto hallado en el presente estudio fue los taninos, se conoce que hay dos tipos de taninos los hidrolizables y los condensados, a estos últimos también se les conoce como proantocianidinas⁽²²⁾. Estos dos grupos de compuestos, pertenecen a la familia de los flavonoides, quienes conforman la gran familia de los fenoles.

Las antocianidinas y los taninos hallados en *Cinnamomum zeylanicum*, cultivado en Perú, podrían sustentar su efecto hipoglicémico porque se reportó que a partir de extractos acuosos de canela se identificó polímeros polifenólicos que aumentan el metabolismo de la glucosa aproximadamente 20 veces a nivel in vitro en un ensayo de células grasas del epidídimo. Este estudio identificó que los principales polímeros polifenólicos son las proantocianidinas de tipo A, también se demostró que estas moléculas tienen una actividad biológica potenciadora de la insulina a nivel in vitro que mide los efectos dependientes de la insulina en el metabolismo de la glucosa⁽²³⁾. Por otro lado, se ha demostrado que estos mismos compuestos activan el receptor de la insulina quinasa⁽²⁴⁾. En otro estudio se logró aislar una proantocianidina tipo A, denominada cinnamtanino B1, de la corteza del *Cinnamomum zeylanicum* procedente de Indonesia, la cual demostró que activa la fosforilación de la unidad β del receptor de insulina en los adipocitos 3T3-L1, lo cual sugiere una actividad similar a la insulina⁽²⁵⁾.

Por otro lado, diversos estudios consideran que el cinamaldehído (8,5 mg/ml) y el alcohol cinámico (3,6 mg/ml) encontrados en el extracto acuoso de la corteza de *Cinnamomum zeylanicum* serían los responsables del efecto antidiabético. También se evidenció que la canela exhibe su efecto antidiabético independientemente de la insulina por al menos dos mecanismos: la regulación positiva de la proteína desacopladora 1 (UCP-1) y la translocación mejorada del transportador de glucosa 4 (GLUT4) en los músculos y el tejido adiposo^(14,16). Ambos compuestos se encuentran en el aceite esencial de la corteza de canela, y se ha reportado que el aceite esencial solo representa entre el 0,5 a 2% de la corteza de canela⁽²⁶⁾. Por lo tanto, la cantidad de aceite esencial, la fracción insoluble, en un extracto acuoso de canela es mucho menor, y las cantidades del cinamaldehído y el alcohol cinámico serán aún menores. Ante las deducciones previas, se considera la existencia de otras moléculas con actividad

antidiabética en los extractos acuosos de canela que tengan una cantidad mayoritaria y que sean solubles en agua, como los polifenoles en especial las proantocianidinas⁽²³⁾. Sin embargo, eso no significa que los componentes minoritarios no tengan un efecto antidiabético. Una revisión sobre el cinamaldehído reportó que este componente aislado y a dosis mayores (20 a 40 mg/kg) administrado durante 21 a 60 días, logró mejorar significativamente los niveles de glicemia y hemoglobina glicosilada (HbA1c) en ratas con DE⁽²⁷⁾. En este contexto, es válido plantear que el efecto antidiabético del extracto de canela se debería a la acción sinérgica de sus componentes mayoritarios y minoritarios, los cuales actúan a través de diferentes mecanismos.

Con respecto a estudios en animales de experimentación con DE realizados en Perú usando la canela, se reportó uno con el uso de aceite esencial del *Cinnamomum zeylanicum* procedente de Perú⁽²⁸⁾, y otro con extracto hidroalcohólico del *Cinnamomum zeylanicum* procedente de la India⁽²⁹⁾. Asimismo, se ha reportado el uso del extracto acuoso del *Cinnamomum verum* procedente de Cusco⁽³⁰⁾. Cabe recalcar que en los tres estudios se demostró una disminución significativa de la glicemia, pero no evaluaron el tipo de extracto usado.

En cuanto a estudios realizados en el extranjero, para evaluar el efecto del extracto acuoso de la corteza del *Cinnamomum zeylanicum*, Kannappan *et al.* estudió dosis de 8 mg/kg y 80 mg/kg. Los autores concluyeron que 80 mg/kg de *Cinnamomum zeylanicum* administrada por 60 días, en ratas alimentadas con una dieta alta en fructosa (DAF), como modelo de resistencia a la insulina logró disminuir las glicemias en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Mientras el grupo control, es decir, ratas alimentadas con DAF tuvo 268,51 mg/dl; el grupo que recibió la DAF más la canela tuvo 166,58 mg/dl⁽¹⁵⁾, una glicemia menor.

Por otro lado, Shen *et al.* reportó una glicemia en ayunas en los que recibieron canela (30 y 100 mg/kg) durante 22 días significativamente más baja al grupo control, el cual tuvo 580,5 mg/dl. El grupo con DE+ 30 mg/kg de canela tuvo 351,8 mg/dl y el grupo con DE + 100 mg/kg de canela tuvo 378,0 mg/dl⁽¹⁴⁾. Asimismo, en otro estudio Shen *et al.* demostró que 100 mg/kg de canela administrada durante 15 semanas mejoró la tolerancia a la glucosa⁽¹⁶⁾. Ranasinghe *et al.* evaluaron el efecto de 600 mg/kg de canela en ratas con DE y hallaron que el grupo de canela redujo significativamente la glicemia en ayunas en los días 20 (254 mg/dl) y 30 (247 mg/dl) al compararlo con el día 20 (372 mg/dl) y 30 (320 mg/dl) del grupo control. Aunque el grupo de canela a los 10 días aumentó su glicemia en 7,01%, a los 20 y 30 días disminuyeron la glicemias en 6,27% y 8,86% respectivamente, comparado con su basal hiperglicémico⁽³¹⁾.

El presente estudio se asemeja al estudio de Kannappan *et al.* y al estudio Shen *et al.*, respecto al efecto dosis dependiente.

Nuestro estudio con 150 mg/kg de canela y el de Shen *et al.* con 100 mg/kg de canela solo alcanzaron a amortiguar el efecto hiperglicémico, mientras que a dosis mayores (300 mg/kg) el presente estudio disminuyó la glicemia en 26,27%. Nosotros evidenciamos una disminución de la glicemia al final del estudio (173.53 mg/dl) semejante al estudio de Kannappan *et al.* que fue 166,58 mg/dl, pero este estudio logró ese valor con menor dosis (80 mg/kg) solo que en 60 días. Nuestro estudio con la mitad de la dosis de canela y en menos tiempo que el estudio de Ranasinghe *et al.*, logró disminuir la glicemia en 26,27%, mientras que Ranasinghe *et al.*, sólo logró disminuir la glicemia en 8,86% a los 30 días⁽³¹⁾. Es posible que el *Cinnamomum zeylanicum* procedente de Perú tenga mayores concentraciones de principios activos con efecto antidiabético, aunque también la forma y la concentración de preparación del extracto acuoso es otro factor a considerar.

La DM2 se debe principalmente a la resistencia a la insulina, el cual es un estado en el que las células diana no responden a los niveles normales de insulina, por lo que moléculas que promuevan el inicio de la señalización del receptor de la insulina mediante la mejora de la autofosforilación de este receptor debería ser importante para el tratamiento de la DM2; además hay que considerar las otras vías de acción sobre la diabetes de otras moléculas de este tipo de extracto, por lo que consideramos que evaluar el extracto acuoso como un fitocomplejo sería la forma más adecuada, acompañado de la búsqueda de la o las moléculas que sirvan para estandarizar dicho extracto.

Hay varios estudios clínicos con la canela en pacientes con DM2, una revisión sistemática de ensayos clínicos concluyó que no presenta efectos adversos y que puede mejorar el estado de salud de los pacientes con DM2 como tratamiento adyuvante, pero se necesitan más estudios que exploren su perfil de efectividad y seguridad⁽³²⁾, en ese contexto el presente estudio preclínico con el *Cinnamomum zeylanicum* procedente de Perú, puede ser el inicio para desarrollar una medicina herbal con un recurso que crece en nuestro país.

Entre las limitaciones del presente estudio se encuentra la corta administración del extracto, solo por 5 días. Al ser un modelo que intenta simular una enfermedad crónica, sería ideal administrar por al menos 3 meses para poder evaluar marcadores como la HbA1c, considerado el Gold estándar en la respuesta a un tratamiento de la diabetes tipo 2. Otra limitación es que falta profundizar los estudios de composición química, como cuantificar la cantidad de polifenoles y/o cinnamtanino B1.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el extracto acuoso de *Cinnamomum zeylanicum* procedente de Perú, a la dosis de 300 mg/kg, tiene efecto hipoglicémico en un modelo de diabetes experimental y manifiesta un comportamiento dosis dependiente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. International Diabetes Federation (IDF). 10th edition of the IDF Diabetes Atlas. [(accessed on 25 October 2022)]; Available on line: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
2. Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general [Type 2 diabetes mellitus in peru: a systematic review of prevalence and incidence in the general population]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019 Jan-Mar;36(1):26-36. Spanish. doi: 10.17843/rpmesp.2019.361.4027. Epub 2019 May 13. PMID: 31116335; PMCID: PMC7613195.
3. Chow CK, Ramasundarahettige C, Hu W, AlHabib KF, Avezum A Jr, Cheng X, *et al.* Availability and affordability of essential medicines for diabetes across high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective epidemiological study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Oct;6(10):798-808. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30233-X. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30170949.
4. Bommer C, Sagalova V, Heeseemann E, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, *et al.* Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018 May;41(5):963-970. doi: 10.2337/dc17-1962. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29475843.
5. Salehi B, Ata A, V Anil Kumar N, Sharopov F, Ramírez-Alarcón K, Ruiz-Ortega A, *et al.* Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules*. 2019 Sep 30;9(10):551. doi: 10.3390/biom9100551. PMID: 31575072; PMCID: PMC6843349.
6. Perla V, Jayanty SS. Biguanide related compounds in traditional antidiabetic functional foods. *Food Chem*. 2013 Jun 1;138(2-3):1574-80. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.09.125. Epub 2012 Nov 23. PMID: 23411283.
7. Aranda-Ventura J, Villacrés J, Mego R, Delgado H. Efecto de los extractos de *Geranium ayavacense* W. (pasuchaca) sobre la glicemia en ratas con diabetes mellitus experimental. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2014; 31(2): 261-6. Spanish. PMID: 2512386
8. Aranda-Ventura J, Villacrés Vallejo J, Mego Bardales R. Efecto hipoglicémico de los extractos de *Tabebuia obscura* (Tahuari oscuro) sobre ratas con diabetes mellitus experimental. *Rev Peru Med Integrativa*. 2016;1(1): 19-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.26722/rpmi.2016.11.8>
9. Aranda-Ventura J, Villacrés Vallejo J, García-de Sotero D, Sotero Solís V, Vasquez Torres D, Monteiro Temmerman U, Gonzalez-Aspajo G, Mego Bardales R, Vigo Alfaro W. Toxicidad, actividad antioxidante in vitro e hipoglicémico in vitro e in vivo del extracto acuoso de *Juglans neotropica* Diels (nogal peruano). *Rev Peru Med Integrativa*. 2016;1(4): 16-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.26722/rpmi.2016.14.37>
10. Ayarza Contreras T, Aranda-Ventura J, Villacrés Vallejo J, Núñez Tuesta L, González-Aspajo G. Efecto antidiabético

- de los extractos liofilizados de *Guazuma ulmifolia* Lam., *Dracontium lorentense* Krause, *Physalis angulata* L, y *Handroanthus obscurus* (Bureau & Schum) Mattos, mediante la inhibición in vitro de la α -glucosidasa Rev Peru Med Integrativa. 2020; 5(1):05-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.26722/rpmi.2020.51.165>
11. Aranda-Ventura J, Villacrés Vallejo J, Núñez-Tuesta L, González-Aspajo G.. Efecto del *Syzygium aromaticum* (clavo de olor), sobre la glicemia en ratones con diabetes experimental. Rev Peru Med Integrativa. 2020; 5(4):140-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.26722/rpmi.2020.54.187>
 12. Aranda-Ventura, J., Núñez-Tuesta, L., Villacrés-Vallejo, J., & González-Aspajo, G. (2021). Efecto de los alimentos *Curcuma longa* L, *Zingiber officinale* Roscoe, *Lupinus mutabilis* Sweet y *Myrciaria dubia* (Kunth) McVaugh sobre la inhibición in vitro de la alfa-glucosidasa. Revista Peruana de Medicina Integrativa, 6(1). <https://doi.org/10.26722/rpmi.2021.61.194>
 13. Mohamed Sham Shihabudeen H, Hansi Priscilla D, Thirumurugan K. Cinnamon extract inhibits α -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. Nutr Metab (Lond). 2011 Jun 29;8(1):46. doi: 10.1186/1743-7075-8-46. PMID: 21711570; PMCID: PMC3155477.
 14. 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(12):2418-25. doi: 10.1271/bbb.100453. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21150113.
 15. Kannappan S, Jayaraman T, Rajasekar P, Ravichandran MK, Anuradha CV. Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat. Singapore Med J. 2006 Oct;47(10):858-63. PMID: 16990960
 16. Shen Y, Honma N, Kobayashi K, Jia LN, Hosono T, Shindo K, Ariga T, Seki T. Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. PLoS One. 2014 Feb 14;9(2):e87894. doi: 10.1371/journal.pone.0087894. PMID: 24551069; PMCID: PMC3925101
 17. Nishikai-Shen T, Hosono-Fukao T, Ariga T, Hosono T, Seki T. Cinnamon extract improves abnormalities in glucose tolerance by decreasing Acyl-CoA synthetase long-chain family 1 expression in adipocytes. Sci Rep. 2022 Jul 22;12(1):12574. doi: 10.1038/s41598-022-13421-9. PMID: 35869105; PMCID: PMC9307619.
 18. Mostacero J, Castillo F, Mejía F, Gamarra O, Charcape J, Ramírez R. Plantas medicinales del Perú: Taxonomía, ecogeografía, fenología y etnobotánica. Trujillo: Asamble Nacional de Rectores Fondo Editorial, 2011: 177.
 19. Petkov C.I, Flecknell P, Murphy K, Basso M.A, Mitchell A, Hartig R, Thompson-Iritani S, Unified ethical principles and an animal research 'Helsinki' declaration as foundations for international collaboration. Current Research in Neurobiology (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100060>.
 20. Barham D, Trinder P. An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. Analyst. 1972 Feb;97(151):142-5. doi: 10.1039/an9729700142. PMID: 5037807.
 21. Garzón G. Las antocianinas como colorantes naturales y compuestos bioactivos: revisión. Acta biol. Colomb. 2008; 13(3): 27-36. [(citado el 9 de Noviembre 2022)]. Disponible desde: <https://www.redalyc.org/pdf/3190/319028004002.pdf>
 22. Vázquez-Flores A, Alvarez-Parrilla E, López-Díaz J, Wall-Medrano A, De la Rosa L. Taninos hidrolizables y condensados: naturaleza química, ventajas y desventajas de su consumo. Tecnociencia Chihuahua. 2012: 84-93.
 23. Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, Schmidt WF, Khan A, Flanagan VP, Schoene NW, Graves DJ. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. J Agric Food Chem. 2004 Jan 14;52(1):65-70. doi: 10.1021/jf034916b. PMID: 14709014.
 24. Imparl-Radosevich J, Deas S, Polansky MM, Baedke DA, Ingebritsen TS, Anderson RA, Graves D. J. Regulation of phosphotyrosine phosphatase (PTP-1) and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon: implications for cinnamon regulation of insulin signaling. Hormone Res. 1998, 50, 177- 82.
 25. Taher Muhammad, Fadzilah Adibah Abdul Majid, Mohamad Roji Sarmidi. A proanthocyanidin from *Cinnamomum Zeylanicum* stimulates phosphorylation of insulin receptor in 3T3-L1 adipocytes. Jurnal Teknologi. 2006: 53-68.
 26. Juarez E. Efecto antifúngico del aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum* Blume "canela" sobre el crecimiento de *Rhizoctonia solani* J.G. Kühn. SAGASTEGUIANA.2015, 3(2): 137 – 144.
 27. Zhu R, Liu H, Liu C, Wang L, Ma R, et al. Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. Pharmacological Research. 2017, 122: 78-89. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.019>
 28. Ayala K, López Lizbeth. Determinación de la dosis adecuada de los aceites esenciales de *Cinnamomum zeylanicum*(canela) sobre la hiperglicemia en *Rattus norvegicus* con diabetes mellitus tipo 2 inducida. Tesis para obtener el título profesional de Licenciada en Nutrición. Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Ciencias biológicas. Escuela profesional y académica de ciencias de la nutrición. 2015.
 29. Vásquez J. Efecto del extracto hidroalcohólico de *cinnamomum zeylanicum* sobre la glicemia en *rattus rattus* variedad albinus con diabetes inducida. Tesis para obtener el título profesional de licenciada en nutrición. Universidad Cesar Vallejo. Facultad de ciencias médicas. Escuela profesional de nutrición.2018

30. Neyra-Rivera C, Espinoza-Portilla D, Soriano-Chavez G, Fabian-Medina D, Herrera-Hernández N, *et al.* Efecto hipoglicemiante de la canela *cinnamomun verum* j. Presl en ratas inducidas a hiperglicemia con estreptozocina. *Medicina naturista*.2021; 15(1), 80-89.
31. Ranasinghe P, Perera S, Gunatilake M, Abeywardene E, Gunapala N, Premakumara S, Perera K, Lokuhetty D, Katulanda P. Effects of *Cinnamomum zeylanicum* (Ceylon cinnamon) on blood glucose and lipids in a diabetic and healthy rat model. *Pharmacognosy Res.* 2012 Apr;4(2):73-9. doi: 10.4103/0974-8490.94719. PMID: 22518078; PMCID: PMC3326760.
32. Gu DT, Tung TH, Jiesisibieke ZL, Chien CW, Liu WY. Safety of Cinnamon: An Umbrella Review of Meta-Analyses and Systematic Reviews of Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 18;12:790901. doi: 10.3389/fphar.2021.790901. PMID: 35115937; PMCID: PMC8804376.