

Универзитет у Крагујевцу  
Факултет медицинских наука



**Ефекти суплементације исхране циметом  
или препаратима цимета код пацијената  
са дијагнозом *diabetes mellitus***

**МАСТЕР РАД**

Ментор:

Проф. Др Нела Ђоновић

Кандидат:

Живковић М. Миља 35/2023

## **Abstract**

*Cinnamon, a plant from the genus Cinnamomum, is being studied for its potential metabolic effects in patients with diabetes. Its bioactive compounds, such as cinnamaldehyde and polyphenols, may improve insulin sensitivity, inhibit carbohydrate-digesting enzymes, and reduce oxidative stress. Clinical studies show moderate reductions in fasting glucose, HbA1c, and certain lipid profile parameters, but results are not entirely consistent. It is important to distinguish between Cinnamomum cassia and Cinnamomum verum due to differences in coumarin content and safety profiles. Although promising as an adjuvant therapy, further controlled studies are needed to clearly assess its efficacy and safety.*

**Keywords:** *cinnamon; diabetes mellitus; supplementation; glycemia; lipid profile; cinnamaldehyde; coumarin.*

## **Резиме**

*Цимет, као биљка из рода Сиппатоит, испитује се због потенцијалних метаболичких ефеката код пацијената са дијабетесом. Биоактивна једињења, попут цинамалдехида и полифенола, могу побољшати осетљивост на инсулин, инхибирати ензиме варења угљених хидрата и смањити оксидативни стрес. Клиничке студије показују умерено снижење глукозе на празан стомак, HbA1c и појединих параметара липидног профила, али резултати нису уједначени. Важно је разликовати Сиппатоит cassia и Сиппатоит verum због различитог садржаја кумарина и безбедносног профила. Иако обећава као адјувантна терапија, потребна су даља контролисана истраживања ради јасније процене ефикасности и безбедности.*

**Кључне речи:** *цимет; diabetes mellitus; суплементација; гликемија; липидни профил; цинамалдехид; кумарин.*

## Садржај

1. Увод.....	1
2. Препарати на бази цимета .....	4
3. Хемијски састав и активне супстанце цимета .....	6
4. Дијабетес мелитус.....	9
4.1. Дијабетес мелитус тип 1 .....	9
4.2. Дијабетес мелитус тип 2 .....	10
5. Препоруке за суплементацију исхране код оболелих од шећерне болести.....	13
6. Ограничења употребе цимета.....	22
7. Закључак.....	25
8. Литература .....	27

## 1. Увод

Цимет је један од најстаријих и најпознатијих зачина који се користи не само у кулинарству већ и у традиционалној медицини. Са својим топлим и слаткастим укусом, чини се популарним у разним јелима, посланицама, чајевима и пићима. Цимет, добијен из различитих врста рода *Cinnamomum*, је од давнина цењен као зачин и помиње се у санскритским текстовима, Библији, као и у списима Херодота и Плинија (1). Осим што се користи као зачин, кора и листови биљке служе за производњу етарских уља (2). Научно је потврђено да етарско уље цимета испољава антимикробно, антиинфламаторно, антибактеријско, антифугално, цитотоксично, антисклеротно, антипролиферативно, антиоксидацијско и имуномодулаторно деловање. Етарско уље цимета представља комплексну мешавину биоактивних једињења, међу којима доминирају цинамалдехид, еугенол и различита фенолна једињења, која су одговорна за његову изражену биолошку активност. Ова једињења могу да делују на различите метаболичке и ћелијске путеве, што доприноси широком спектру фармаколошких ефеката (3-7).

Захваљујући својој економској вредности, цејлонски цимет (*Cinnamomum verum*) учинио је Шри Ланку (раније познату као Цејлон) једним од кључних центара међународне трговине зачинима, што је привукло бројне стране трговце и освајаче (8). У XVI веку, Португалци су успоставили контролу над трговином циметом освајањем Цејлона, главног извора цејлонског цимета. Они су монополисали трговину и наметнули високе цене на европском тржишту. Међутим, њихова доминација није дуго трајала, јер су их у XVII веку заменили Холанђани, који су преузели контролу над острвом и наставили са експлоатацијом цимета (9). Током XVIII века, Британци су преузели контролу над Шри Ланком и трговином циметом. У овом периоду, због високе цене цејлонског цимета, на тржишту је постао популаран јефтинији касија цимет (*Cinnamomum cassia*), који потиче из Кине и других делова Азије. Овај тренд је довео до шире доступности цимета широм света и његове масовније употребе у кулинарству и медицини (10). Данас, Шри Ланка остаје један од водећих произвођача цејлонског цимета, који је цењен због свог деликатног укуса и ниског садржаја кумарина, супстанце која може бити штетна у већим количинама. Савремена истраживања су потврдила бројне здравствене бенефите цимета, укључујући

антиоксидациона, антиинфламаторна и антимикуробна својства, што је допринело његовој популарности у алтернативној медицини и као додатка исхрани (8).

Назив *Cinnamomum* потиче од грчке речи „Kinnamon“ или „Kinnamomum“, што у преводу значи „слатко дрво“, док је у арапском и хебрејском језику коришћен термин „Amomon“, који означава мирисну зачинску биљку. Сматра се да ови називи потичу из старих семитских језика и да су у грчки језик доспели путем трговачких путева који су повезивали Медитеран са источним деловима Азије. Историјски извори указују да је цимет био познат и високо цењен у древним цивилизацијама, где се користио као драгоцен зачин, ароматична супстанца и средство у традиционалним медицинским праксама (11).

Род *Cinnamomum*, обухвата велику групу зимзелених ароматичних стабала и жбунова (око 250 врста), који припадају породици Lauraceae и расту углавном у Азији и Аустралији. Захваљујући својој распрострањености, различите врсте цимета се комерцијално пласирају широм света. Најпознатије врсте су: цејлонски цимет (*Cinnamomum zeylanicum*), који потиче са Шри Ланке и југозападне Индије и касија цимет (*Cinnamomum cassia*), пореклом из југоисточне Кине. Начин употребе овог зачина варира од региона до региона, зависећи од традиционалне кухиње и начина обраде (12). Цејлонски цимет (*Cinnamomum verum*), познат и као „прави“ цимет, сматра се најквалитетнијом врстом овог зачина. Његово стабло може достићи висину од 10–15 метара, а кора му је танка, светло смеђа, са деликатним и благо слаткастим укусом. Са хемијског аспекта, *Cinnamomum verum* је богат етарским уљем, чији су главни активни састојци: цинамалдехид, цинамска киселина, цинамил ацетат, линалоол, бета-кариофилен и еугенол. Касија цимет (*Cinnamomum cassia*), је једна од најчешће коришћених врста. За разлику од цејлонског цимета, има дебљу, тамнију кору и интензивнији, зачињенији укус. Његова главна предност је нижа цена и широка доступност, али садржи веће количине кумарина, који у високим дозама може имати негативне ефекте на здравље. Индонежански цимет (*Cinnamomum burmannii*) потиче из Индонезије и има сличне карактеристике као касија, али је блажег укуса и са нижим садржајем кумарина. Кора је дебела и тврда, што га чини погодним за индустријску прераду и комерцијалну употребу. Вијетнамски цимет (*Cinnamomum loureiroi*) је познат по јако зачињеном, слаткастом укусу и високим концентрацијама цинамалдехида, који му даје карактеристичну арому. Има дебљу кору и велику концентрацију етарских уља, што га чини популарним у

кулинарству и производњи етарских уља. Разлике између ових врста цимета огледају се у укусу, ароми, хемијском саставу и садржају кумарина. Док је цејлонски цимет пожељан због блажег укуса и ниског садржаја кумарина, касија, индонежански и вијетнамски цимет су чешће коришћени због јачег укуса и комерцијалне доступности. Савремена истраживања наглашавају да цејлонски цимет представља здравију алтернативу због својих антиоксидацијских, антиинфламаторних и антимикробних својстава (11). Квалитет цимета у великој мери зависи од врсте сировине која се прерађује, као и од географског порекла биљке. При складиштењу је од изузетне важности обезбедити заштиту од светлости и влаге, као и употребу добро затворене амбалаже, јер млевени цимет брзо губи ароматична и биолошки активна својства (13).

Због присуства биолошки активних једињења, цимет је предмет бројних истраживања у области нутриционизма и медицине. Посебно је занимљив његов потенцијал у регулисању нивоа глукозе у крви и побољшању осетљивости на инсулин, што га чини корисним додатком исхрани код особа са diabetes mellitus-ом. Овај рад анализира ефекте суплементације циметом код пацијената са diabetes mellitus-ом, са посебним освртом на резултате клиничких студија и експерименталних података.

## 2. Препарати на бази цимета

Анализом различитих препарата који садрже цимет уочава се значајна разноврсност у погледу врсте употребљене биљне сировине, облика препарата, начина примене и састава формулација. Ови препарати се најчешће користе као додаци исхрани и нису намењени терапијској употреби. Могу се наћи у више различитих облика, укључујући таблете, капсуле, прах, биљне чајеве, етарска уља и сирупе.

Најчешће коришћене ботаничке врсте су *Cinnamotum cassia* и *Cinnamotum verum* (синоним *Cinnamotum zeylanicum*). Препарати који садрже *C. cassia* чешће се јављају у облику таблета или капсула, док се *C. verum* углавном користи у облику праха или као компонента биљних чајева. Ова разлика делимично је повезана са различитим хемијским саставом ових врста, посебно у погледу садржаја кумарина.

### Моно препарати

Моно препарати садрже искључиво цимет као активну биљну компоненту. Најчешће се јављају у облику праха, таблета, чајева и етарског уља.

Прах цимета, најчешће добијен од коре *Cinnamotum verum*, користи се као додатак исхрани и примењује се у количинама од приближно 1 до 6 g дневно, што одговара приближно ½ до 1 кафене кашичице дневно.

Таблетирани облици који садрже прах коре цимета, најчешће врсте *Cinnamotum cassia*, обично садрже 300–500 mg цимета по таблети. Препоручена дневна доза најчешће износи 360 mg до око 1,5 g цимета, распоређено у једну или више доза.

Чајеви који садрже цимет најчешће представљају мешавине биљног материјала, у којима цимет може чинити 20–30 % укупне биљне мешавине.

Етарско уље цимета представља концентровани препарат добијен дестилацијом биљног материјала врсте *Cinnamotum zeylanicum*. Због високе концентрације активних једињења, употребљава се у врло малим количинама, најчешће 1–2 капи у разблаженом облику.

## Комбиновани препарати

Поред моно препарата, постоје и формулације у којима се цимет комбинује са другим биоактивним супстанцама. Ови препарати се најчешће налазе у облику таблета или капсула.

У комбинованим формулацијама цимет се често комбинује са:

- хромом (најчешће у облику хром-пиколината)
- екстрактом јабуковог сирћета
- екстрактом гимнеме (*Gymnema sylvestre*)
- екстрактом горке тиквице (*Momordica charantia*)
- алфа-липоинском киселином

У овим препаратима количина цимета по дозној јединици обично се креће у распону од 200 до 500 mg, док препоручена дневна доза најчешће износи 1–3 дозне јединице дневно.

Различити облици омогућавају различите начине употребе, од додавања у храну и напитке до примене у облику додатака исхрани.

Разлике у врсти коришћеног цимета, количини биљне сировине и присуству додатних компоненти указују на значај јасне декларације састава и одговарајућег информисања корисника о начину употребе ових препарата.

### 3. Хемијски састав и активне супстанце цимета

Цимет је доступан у различитим облицима, укључујући цели штапић (кору), уље, прах и екстракте, који се добијају прерадом циметовог праха. Цимет садржи различита биолошки активна једињења, од којих зависе његове карактеристике и примена. Хемијски састав екстракта значајно варира у зависности од дела биљке из ког су изоловани, што доводи до различитих својстава. Етарска уља добијена из листова, коре стабла и коре корена садрже сличан спектар монотерпенских угљоводоника, али се разликују по доминантним састојцима: цинамалдехид је примарна компонента у кори стабла, уље екстраховано из листова углавном садржи еугенол док уље из коре корена садржи камфор као главно једињење. Ове разлике у фитохемијском саставу утичу на мирис, укус, биолошку активност цимета и терапијски потенцијал, што га чини разноврсним у прехранбеној, фармацеутској и козметичкој индустрији (14). Цимет је познат по својим здравственим ефектима, укључујући антиоксидациона својства и потенцијални утицај на регулацију дијабетеса, кардиоваскуларно здравље, неуролошке поремећаје и антимикуробно деловање. Међу најважнијим компонентама је цинамалдехид, који игра кључну улогу у фармаколошким својствима цимета. Цинамалдехид је једно од кључних једињења које модулише инфламаторни одговор тако што смањује продукцију азот-моноксида (NO), интерлеукина (IL)-1 $\beta$ , IL-6 и фактора туморске некрозе (TNF)- $\alpha$  у активираним микроглијалним ћелијама (BV2). Овај механизам је одговоран за његово антиинфламаторно и неуропротективно дејство. Поред тога, цинамалдехид се истражује и због свог неуропротективног дејства, будући да може да спречи накупљање тау протеина, што представља један од кључних механизма у развоју Алцхајмерове болести. Заједно са еугенолом, цинамалдехид доприноси заштити гастроинтестиналног система, смањујући оштећења проузрокована упалним процесима, инфекцијама и оксидативним стресом (15).

Етарска уља чине 1–4% укупног садржаја производа цимета, а њихов састав укључује:

- 60–80% циннамалдехида, главног једињења одговорног за ароматичне и биолошке ефекте,
- 10% еугенола, који доприноси антимикуробним и антиоксидационим својствима,
- 5–10% транс-цннамске киселине, која је повезана са антиинфламаторним ефектима,

- 5–10% фенолних једињења, важних за антиоксидациону активност,
- 4–10% других биоактивних компоненти,
- трагове кумарина, чија концентрација варира у зависности од врсте цимета (16).

Цимет садржи неколико биоактивних једињења која могу утицати на регулацију нивоа глукозе у крви. Најзначајније активне супстанце укључују:

- **цинамалдехид** – главни активни састојак циметовог уља, који може повећати осетљивост на инсулин и смањити инсулинску резистенцију;
- **проантоцијанидини** (тип А) – полифеноли који имитирају деловање инсулина, побољшавају транспорт глукозе у ћелије и смањују оксидативни стрес;
- **цинатани** (метилхидроксиалкон полимер, МНСР) – једињења која су показала да побољшавају апсорпцију глукозе у ћелијама и могу повећати активност инсулинских рецептора;
- **еугнол** – једињење са антиинфламаторним и антиоксидационим својствима, које може индиректно помоћи у одржавању стабилног нивоа шећера у крви;
- **кумарини** – Природна једињења присутна у *Cinnamomum cassia* (али у мањим количинама у *Cinnamomum zeylanicum*), која могу утицати на циркулацију и ниво шећера у крви, али у већим дозама имају потенцијално токсичне ефекте.

Студијом коју су спровели Сиера-Пуенте и сар. закључено је да постоји велика варијабилност у методологији, као што су различите дозе (од 120 mg до 6 g), трајање интервенције, добијени подаци и употреба различитих пратећих (конкомитантних) лекова, што су били кључни аспекти већине испитивања и систематских прегледа са мета-анализама доступним до данас. У већини случајева спроведене су студије ниског квалитета са великом хетерогеношћу, што замагљује значај резултата. Потребно је више истраживања како би се добила тачна доказна средства за препоруке засноване на доказима. Његова употреба тренутно није поуздана и није препоручљива опција за лечење дијабетеса типа (12). У другој спроведеној студији обухваћено је 16 рандомизованих клиничких испитивања са укупно 1.020 пацијената, који су праћени у периоду од 40 дана до 4 месеца. Према резултатима мета-анализе, код дијабетичара који су примали цимет забележено је значајно побољшање нивоа гликолипида у поређењу са групом која је добијала плацебо. Нежељени

ефекат је регистрован само код једног пацијента. Ови налази указују да цимет има значајан утицај на регулацију метаболизма липида и глукозе, при чему је још израженији ефекат уочен код пацијената са HbA1c вредностима од 8%. Резултати студије сугеришу да цимет може бити потенцијално користан у терапији дијабетеса (17). На основу ових резултата може се закључити да, иако цимет показује потенцијалне користи у лечењу дијабетеса типа 2, неопходно је спровести додатна и методолошки квалитетнија истраживања ради утврђивања прецизнијих параметара дозирања и профила безбедности, као и ради коначне процене да ли цимет може представљати поуздану и препоручљиву терапијску опцију.

## 4. Дијабетес мелитус

Дијабетес мелитус (DM) је хронично и прогресивно метаболичко обољење, које представља један од најзначајнијих јавноздравствених изазова. Иако је познато обољење још из периода античке Грчке, у савременом добу бележи експоненцијални пораст преваленте, што му даје карактер глобалне епидемије. Уколико се овај тренд настави, дијабетес би у наредним деценијама могао постати један од водећих фактора морбидитета и морталитета на светском нивоу. Према дефиницији Америчке асоцијације за дијабетес (American Diabetes Association): дијабетес мелитус представља групу метаболичких болести коју карактерише хипергликемија настала због поремећаја у секрецији инсулина, поремећаја у његовом дејству или због присуства оба ова поремећаја. Постоји више различитих облика дијабетес мелитуса, који настају као резултат сложене интеракције генетских фактора и фактора животне средине. Највећи број пацијената припада једној од две најзаступљеније категорије: DM тип 1 и DM тип 2 (18).

### 4.1. Дијабетес мелитус тип 1

Дијабетес мелитус тип 1, такође познат као инсулин-зависни дијабетес мелитус (IDDM), представља аутоимуно обољење које доводи до прогресивног уништавања  $\beta$ -ћелија панкреаса, одговорних за синтезу и лучење инсулина. Овај процес резултира апсолутним недостатком инсулина, што нарушава метаболизам глукозе и доводи до хроничне хипергликемије. Развој DM1 последица је аутоимуне реакције, у којој имунолошки систем погрешно препознаје  $\beta$ -ћелије панкреаса као стране и постепено их уништава. Иако је генетска предиспозиција значајан фактор, сматра се да су фактори животне средине, попут вирусних инфекција и имунолошких дисфункција, важни покретачи болести. Због немогућности организма да производи инсулин, DM1 се често манифестује нагло, са симптомима као што су појава учесталог мокрења (полиурија), прекомерна жеђ (полидипсија), губитак телесне масе и замор. Дијагноза се поставља на основу мерења нивоа глукозе у крви, уз додатне тестове за аутоантитела усмерена против  $\beta$ -ћелија, која указују на аутоимуну механизам болести. Како је уништавање  $\beta$ -ћелија неповратно, основни терапијски приступ подразумева доживотну примену инсулинске терапије, како би

се одржала гликемијска контрола и спречиле хроничне компликације. Савремене терапијске стратегије укључују различите типове инсулина, напредне инсулинске пумпе и континуирано праћење глукозе, што значајно побољшава квалитет живота пацијената (18-20). Компликације дијабетеса мелитуса тип 1 могу бити акутне и хроничне. Акутне компликације укључују дијабетесну кетоацидозу (DKA), која настаје услед недостатка инсулина и повећане продукције кетона. Хроничне компликације се развијају током дужег периода и укључују дијабетесну ретинопатију, нефропатију и неуропатију, као и повећан ризик од кардиоваскуларних обољења. Ризик од развоја ових компликација у великој мери зависи од степена контроле гликемије и трајања болести. Стога је одржавање стабилне гликемијске контроле, уз адекватну инсулинску терапију и редовно праћење пацијената, кључно за смањење ризика од дугорочних последица дијабетеса типа 1 (21).

#### 4.2. Дијабетес мелитус тип 2

Дијабетес мелитус тип 2, познат и као неинсулин-зависни дијабетес мелитус (NIDDM), настаје као последица смањене осетљивости ћелија на инсулин (инсулинска резистенција) или недовољне синтезе инсулина у панкреасу. Ово доводи до поремећене регулације нивоа глукозе у крви и прогресивног развоја метаболичких дисфункција. Главни фактори који доприносе развоју дијабетеса мелитус типа 2 укључују: гојазност, која је директно повезана са инсулинском резистенцијом, нездраве животне навике, као што су неуравнотежена исхрана, недостатак физичке активности и хронични стрес (19,20). Учесталост дијабетеса тип 2 бележи континуирани раст на глобалном нивоу, посебно у 21. веку. Према подацима Међународне федерације за дијабетес (IDF), процењује се да је у 2021. години сваки десети одрасли појединац био погођен овом болешћу, што одговара 536 милиона људи широм света. Анализе указују да ће овај број наставити да расте, те се предвиђа да ће до 2045. године број оболелих достићи 783 милиона (22,23). Ови подаци указују на озбиљан јавноздравствени изазов, који захтева развој ефикасних стратегија превенције, ране детекције и иновативних терапијских приступа за контролу дијабетеса типа 2 (24).

Према смерницама Америчке асоцијације за дијабетес, дијагноза дијабетеса мелитус типа 2 се поставља на основу испуњења једног од следећих критеријума:

1. глукоза у плазми након поста (FBG)  $\geq 126$  mg/dL

2. гликирани хемоглобин (HbA1c)  $\geq 6.5\%$ ,
3. орални тест толеранције на глукозу (OGTT)  $\geq 200$  mg/dL (American Diabetes Association, 2018).

Глукоза у крви након поста (FBG) је концентрација глукозе у крви која се мери након периода неузимања хране најмање 8 сати. Ова вредност је кључна за дијагнозу дијабетеса и преддијабетеса, јер указује на способност организма да регулише ниво шећера у крви у одсуству уноса хране. Гликирани хемоглобин (HbA1c) представља стабилан биохемијски параметар који одражава просечну концентрацију глукозе у крви у периоду од два до три месеца. Формира се неензимском гликацијом хемоглобина (Hb) у еритроцитима, при чему се глукоза трајно везује за  $\beta$ -ланац хемоглобина. Орални тест толеранције на глукозу (OGTT) представља стандардизовани дијагностички метод за процену способности организма да регулише ниво глукозе у крви. Овај тест се користи за откривање поремећене толеранције на глукозу. Такође, овај тест је златни стандард за дијагнозу гестационог дијабетеса, где се примењује модификовани протокол са различитим дозама глукозе и временом мерења. Због своје високе осетљивости, OGTT је вредан алат у раном откривању дијабетеса и преддијабетеса, али се његова употреба ограничава у клиничкој пракси због временске захтевности и варијабилности резултата у зависности од индивидуалних фактора метаболизма. Иако се модификација животног стила широко препоручује као примарна стратегија у управљању дијабетесом, ефективност овог приступа остаје ограничена. Један од главних изазова је велики број недидијагностикованих случајева, док је други недовољна придржаност терапијским препорукама у општој популацији. Овај проблем је нарочито изражен у односу на резултате добијене у клиничким испитивањима, где су пацијенти под већом контролом и стриктније прате упутства. У лечењу дијабетеса типа 2 примењује се мултидисциплинарни приступ који обухвата модификацију животних навика, фармаколошку терапију и редовно праћење гликемије. Фармакотерапија укључује различите групе антидијабетика, као што су метформин, сулфонилуреје, инхибитори SGLT2, агонисти GLP-1 рецептора и инсулин, који се примењују у зависности од клиничког стања пацијента и степена контроле гликемије. (12,25).

Упркос доступности различитих фармаколошких терапија, постизање стабилне гликемијске контроле код великог броја пацијената и даље представља значајан изазов. Из

тог разлога, све већа пажња усмерава се ка испитивању природних биоактивних супстанци и биљних препарата који могу имати повољан утицај на регулацију глукозе у крви и метаболизам угљених хидрата. Међу таквим супстанцама, посебно интересовање привлаче различите биљке и зачини, укључујући и цимет, чији потенцијални метаболички ефекти представљају предмет бројних савремених истраживања.

## 5. Препоруке за суплементацију исхране код оболелих од шећерне болести

Поред воћа, поврћа и житарица, значајан извор фитохемикалија представљају зачини и лековито биље. Ова природна једињења се вековима користе у кулинарству и традиционалној медицини (26). Последњих година све је веће интересовање за њихову примену, како у исхрани, тако и у научним истраживањима, услед све већег броја доказа који указују на њихове повољне ефекте по здравље. Бројне студије су показале да су зачини и биљке богати извор биоактивних компоненти које могу допринети смањењу ризика и заштити од различитих болести. Редовно укључивање ових намирница у исхрану, у адекватним количинама, може значајно допринети очувању здравља и побољшању метаболичких функција (27). Ипак, потребна су додатна истраживања како би се у потпуности разумели механизми деловања фитохемикалија и њихов потенцијал у превенцији и лечењу хроничних обољења.

Цимет се све више истражује због његовог могућег утицаја на регулацију нивоа глукозе у крви (хипогликемијски ефекат), као и потенцијалног дејства на смањење холестерола (хипохолестеролемично својство). У терапијске сврхе примењују се екстракти коре и старска уља из различитих делова биљке. С обзиром на све веће интересовање за природне терапеутске агенсе, неопходна су даља истраживања ради дубљег разумевања механизма деловања и клиничког значаја цимета у превенцији и терапији различитих патолошких стања (10).

Механизам антидијабетичког деловања цимета резултат је различитих утицаја на сигнализацију инсулина. Инсулин улази у ћелију везивањем за рецептор на ћелијској мембрани, који преноси фосфат из АТП-а на тирозинске остатке унутарћелијских протеина. Рецептор се састоји од две подјединице, алфа и бета, које су повезане дисулфидним мостом. Када инсулин везује алфа-подјединицу, долази до аутофосфорилације бета-подјединице, која делује као ензим тирозин киназа и активира каталитичку функцију рецептора. Активација рецептора резултира фосфорилацијом многих унутарћелијских протеина, међу којима су највише истражени инсулински рецепторски супстрати (IRS) 1-4, који посредују специфичне ефекте инсулина у различитим ткивима. Способност инсулинског рецептора да

се аутофосфорилише и фосфорилише унутарћелијске супстрате кључна је за генерисање сложених ћелијских одговора на инсулин. Фосфорилација инсулинских рецепторских супстрата активира сигналне путеве који посредују метаболичке и митогене ефекте инсулина (28). Проучаван је ефекат четири различите врсте цимета на инхибицију ензима као што су цревна малтаза и сахараза, као и  $\alpha$ -амилаза панкреаса. Тајландски цимет је показао најјачи инхибиторни ефекат на малтазу ( $IC_{50}$  0,58 mg/ml), док је цејлонски цимет највише утицао на  $\alpha$ -амилазу ( $IC_{50}$  0,42 mg/ml) и сахаразу ( $IC_{50}$  1,23 mg/ml). Иако су ови ефекти били мањи у поређењу са акарбозом, комбинација цимета и акарбозе показала је адитивну инхибицију на тестиране ензиме. Друга истраживања су такође потврдила да цимет, у зависности од концентрације, инхибира  $\alpha$ -глукозидазе у цревима и  $\alpha$ -амилазу панкреаса (29). Шен и сар. спровели су експериментално истраживање на пацовима са стрептозотоцин-изазваним неконтролисаним дијабетесом типа 1, које је показало да водени екстракт цимета, у дози већој од 30 mg/kg/дневно примењен током 22 дана, значајно побољшава хипергликемију и нефропатију код дијабетичних пацова. Позитиван ефекат цимета био је повезан са повећањем експресије протеина 1 (UCP-1) и глукозног транспортера 4 (GLUT4) у смеђем масном ткиву и мишићима. На основу ових резултата, Шен и сар. су предложили да цимет има антидијабетичке ефекте који нису директно повезани с инсулином, већ да су можда посредовани повећањем активности митохондријског UCP-1 и стимулисањем транслације GLUT4 у масном ткиву и мишићима (30). *In vitro* истраживања су указала на потенцијал кинеског цимета у смањењу апсорпције глукозе у цревима након оброка. Ово се дешава инхибицијом  $\alpha$ -амилазе панкреаса и  $\alpha$ -глукозидазе, као и стимулисањем уноса глукозе у ћелије преко транспортера глукозе 4. Поред тога, цимет подстиче метаболизам глукозе, синтезу гликогена, инхибира гликогенезу, повећава ослобађање инсулина и активира инсулинске рецепторе. Спроведена мета-анализа *in vivo* студија која је укључивала истраживања на дијабетичким пацовима показала је да цимет има повољне ефекте, као што су смањење губитка телесне масе повезаног са дијабетесом, смањење нивоа глукозе на празан стомак, као и смањење нивоа LDL холестерола и HbA1c, уз истовремено повећање HDL холестерола и циркулишућег инсулина. Додатно, установљено је да цимет има заштитно дејство код дијабетске нефропатје, ублажава метаболичке поремећаје који се јављају услед инсулинске

резистенције и не изазива значајну токсичност на јетру и бубреге, што указује на његов широк терапеутски потенцијал (31).

До сада је спроведено неколико клиничких студија које су испитивале утицај кинеског цимета на одрасле особе са типом 2 дијабетеса. Кан и сар. су реализовали истраживање којим су анализирали ефекте овог зачинског биља на клиничке показатеље повезане са дијабетесом и болестима срца и крвних судова. У студији су учествовали људи старији од 40 година, са нивоом глукозе у крви између 7,8 и 22,2 mmol/l (140-400 mg/dl), који нису користили инсулин и нису узимали друге лекове осим оралних антидијабетичких препарата. Истраживање је обухватило 60 испитаника (30 мушкараца и 30 жена) који су били на терапији сулфонилуреом. Капсуле које су коришћене у истраживању садржале су 500 mg праха цимета (за испитивану групу) или пшеничног брашна (за групу са плацебом). Студија је трајала 60 дана, а испитанци су насумично подељени у шест једнаких група. Група I је узимала две капсуле цимета дневно, група II шест капсула, а група III 12 капсула цимета. Групе IV-VI су чиниле плацебо групе које су узимале одговарајући број капсула са пшеничним брашном. Конзумирање 1, 3 или 6 g цимета у периоду од 40 дана довело је до значајног смањења нивоа глукозе у серуму (18-29%), триглицерида (23-30%), укупног холестерола (7-27%) и LDL холестерола (10-24%), али није дошло до значајних промена у нивоу HDL холестерола. Закључено је да додавање цимета у исхрану може утицати на смањење фактора ризика који су повезани са дијабетесом и болестима срца и крвних судова (32). Истражен је и антидијабетички ефекат кинеског цимета код 25 жена са типом 2 дијабетеса у постменопаузи, старости  $62,9 \pm 1,5$  година и индексом телесне масе (BMI)  $30,4 \pm 0,9$  kg/m<sup>2</sup>. Студија је трајала 6 недеља. Резултати су показали да није било разлике између испитиване групе и контролне групе. Суплементација циметом (1,5 g дневно) није утицала на инсулинску резистенцију, толеранцију на глукозу или липидни профил код жена са гојазношћу у постменопаузи које пате од типа 2 дијабетеса (33). У студији коју су спровели Соломон и сар. укључено је седам здравих мушких добровољаца (старости  $26 \pm 1$  година и BMI  $24,5 \pm 0,3$  kg/m<sup>2</sup>) који су учествовали у студији с циљем утврђивања утицаја једнократне примене кинеског цимета на толеранцију на глукозу. Спроведен је тест са чистом глукозом, уз истовремену суплементацију циметом (5 g) и плацебом, као и уз претходну примену 5 g цимета 12 сати пре узимања глукозе. У оба случаја, када је коришћен цимет, способност организма да апсорбује глукозу била је побољшана, што указује да цимет

може позитивно утицати на контролу гликемије и осетљивост на глукозу како непосредно, тако и 12 сати након узимања (34). Клиничка студија објављена у часопису *The Journal of the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* 2018. године спроведена је на 138 пацијената, дијагностикованих са дијабетесом типа 2 (T2DM), од којих је 63 било жена, а 75 мушкараца. Учесницима је било дозвољено да користе оралне хипогликемичке агенсе. Студија је користила 1 g праха цимета (цејлонске врсте), који је добило 69 пацијената са T2DM, док је преосталих 69 добило плацебо на период од три месеца. Обе групе су подељене у две подгрупе: једна је имала индекс телесне масе (BMI) већи или једнак 27 kg/m<sup>2</sup>, а друга мањи од 27 kg/m<sup>2</sup>. Током студије утврђено је да је уље добијено из коре цимета садржавало 92,06% циннамалдехида, који се приписује повољном ефекту на гликемију. Други састојци, као што су 4-метоксициннамалдехид, δ-Кадинен, α-Копаен и α-Муролен, такође су пронађени у мањим количинама (6,41%). Резултати ове студије показали су значајно смањење у вредностима ФБГ, ОГТТ на два сата, HbA<sub>1c</sub>, дози инсулина и ХОМА-ИР индексу (који мери инсулинску резистенцију) у групи која је примала прах цимета. Треба напоменути да су сви ови параметри имали значајније смањење у групи са вишим BMI-ом (35).

Корисници дијететских суплемената требало би да буду опрезни у вези са употребом суплемената који комбинују више биљних састојака у једној дози. Многи од ових суплемената тврде да помажу у смањењу прогресије дијабетеса и у регулисању нивоа гликемије. Међутим, комбинације биљних састојака могу представљати озбиљне ризике ако се користе без пажљивог разматрања хемијских ефеката њихових компоненти и биљне компатибилности. Истраживачи су почели да испитују комбинације биљних суплемената са циметом, користећи прецизно дозиране састојке у капсулама са циљем убрзања потенцијалних ефеката. На пример, Лиу и сар. спровели су студију која је трајала четири месеца, у оквиру које су учесници узимали додаток исхрани који је садржавао касија цимет, хром и карнозин. Учесници су били особе са прекомерном тежином и преддијабетесом, са нивоима ФБС између 99 mg/dl и 126 мг/дл и BMI већим од 25. Резултати студије показали су да је овај додаток исхрани снизио ФБС за 3,6 mg/dl на крају испитивања, док је контролна група показала повећање од 1,8 mg/dl, што указује на разлику од 1,8 mg/dl између група. BMI обе групе се повећао за мање од 1%. Ови резултати указују на потенцијалну корист ових суплемената за превенцију дијабетеса типа 2 и кардиоваскуларних болести код

недијабетичара, као и за помоћ преддијабетичарима у спречавању развоја микро и макроваскуларних компликација DMII. Пацијенти са хроничним DMII не би имали значајне користи од оваквог третмана, јер су у напредном стадијуму болести, са вишим гликемијским маркерима. За овај узорак пацијената потребна је додатна терапија, укључујући антидијабетске лекове, како би се постигао дугорочни терапијски ефекат (36). У Ирану је спроведена студија која је била дизајнирана као мултицентрична, рандомизована, контролисана плацебом, а у којој је испитивано антидијабетичко дејство цимета (врста цимета није била прецизирана) и биљке *Vaccinium arctostaphylos L.* У студији је учествовало 105 пацијената са типом 2 дијабетеса који су у периоду од 90 дана дневно узимали 1 g једне од ових биљака или плацебо. Резултати су показали да може доћи до умјерене контроле гликемијског статуса, повећане осетљивости на инсулин и смањења BMI у односу на почетне вредности. Међутим, осим за BMI, није било значајних разлика у односу на плацебо групу (37). Циљ студије коју су спровели Rachid и сар. био је да се испита ефекат воденог екстракта коре цимета (*Cinnamomum burmannii*) на постпрандијалну регулацију гликемије код особа са дијабетесом типа 2. Истраживање је реализовано као рандомизовано клиничко испитивање, у којем је учествовало укупно 36 одраслих особа са DM2. Испитаници су насумично распоређени у две групе: контролна група (n = 18) подвргнута је стандардном тесту оралне толеранције на глукозу, док је интервенцијска група (n = 18) након OGTT-а примила водени екстракт цимета у дози од 6 g/100 ml. Мерење нивоа глукозе у крви спроведено је у стању гладовања, као и 30, 60, 90 и 120 минута након примене OGTT-а у обе групе. Поред клиничког испитивања, извршена је и хемијска анализа воденог екстракта цимета, која је обухватила одређивање укупног садржаја фенолних једињења и процену антиоксидативне активности коришћењем DPPH и FRAP метода. Резултати су показали да примена воденог екстракта *Cinnamomum burmannii* није довела до статистички значајне разлике у инкременталној површини испод криве (p = 0.834), максималној концентрацији глукозе (p = 0.527) и варијацији концентрације глукозе (p = 0.873) у односу на контролну групу. С друге стране, анализа хемијског састава екстракта показала је висок садржај фенолних једињења (1554,9 mg/l еквивалента галне киселине), као и значајну антиоксидативну активност, што је потврђено резултатима DPPH (5125,0  $\mu\text{mol Trolox/L}$ ) и FRAP (3658,8  $\mu\text{mol Trolox/L}$ ) тестова. На основу добијених налаза, закључено је да примена воденог екстракта *Cinnamomum burmannii* не доводи до значајних

промена у постпрандијалној глукозној реакцији код особа са дијабетесом типа 2 током OGTT-а. Иако је екстракт показао снажну антиоксидативну активност, његов утицај на регулацију гликемије остаје недовољно потврђен, те су неопходна додатна истраживања како би се боље разумели потенцијални механизми деловања и клинички значај ове биљке у контексту метаболичких поремећаја (38). Код пацијената са дијабетесом и дислипидемијом, профил липида може се модификовати додатком цимета. Додаци цимета чине се да смањују серумске триглицериде (TG), укупан холестерол (TC) и нивое холестерола ниске густине (LDL) (39). Касија цимет (*Cinnamomum cassia*) показује потенцијал у смањењу нивоа глукозе у крви, али је његова употреба препоручена у умереним количинама. Цимет који је доступан на тржишту често представља мешавину различитих врста, при чему је касија најзаступљенија у комерцијалној продаји, посебно у Сједињеним Америчким Државама. Клиничке студије указују на то да додавање касија цимета у исхрану пацијената са дијабетесом може довести до просечног смањења нивоа глукозе на празан стомак за 25 mg/dl. Америчка Управа за храну и лекове (FDA) сврстала је касија цимет у категорију „Обично признато као безбедно“ (GRAS) када се користи орално и у адекватним временским оквирима. Међутим, ова врста цимета садржи релативно високе концентрације кумарина, једињења које може имати ефекат разређивања крви и, у већим дозама, довести до хепатотоксичности. Такође, постоје индикације да касија цимет може утицати на активност ензима CYP2C9 и CYP3A4, који су одговорни за метаболизам различитих лекова, што потенцијално може довести до фармаколошких интеракција. Иако касија цимет показује обећавајуће ефекте у контексту гликемијске регулације, неопходна су додатна истраживања како би се боље дефинисала његова ефикасност, оптималне дозе и дугорочни безбедносни профил, посебно код пацијената који већ користе фармаколошку терапију за дијабетес (40).

Циљ студије коју су спровели Силва и сар. био је да се измери ефикасност цимета код пацијената са дијабетесом типа 2 (DM2), поредећи просечне вредности глукозе на празан стомак и липидни профил са плацебо групом путем мета-анализе. Истраживање је обухватило базе података: Medline/PubMed, LILACS и NCBI. У студију је укључено 11 рандомизованих клиничких испитивања која су оценила ефекат цимета на гликемијске и липидне параметре. Мета-анализу је обављена уз помоћ STATA® 16.0 софтвера, који је утврдио разлику у просечним вредностима глукозе и липидним профилима у поређењу са

плацебо групом. Цимет у концентрацији од 250 mg два пута дневно смањио је ниво глукозе у крви са MD = -0.25 (95%CI = -0.36 до -0.14; p<0.00001), док је интервенција са 2 г три пута дневно показала MD = -5.60 (95%CI = -6.98 до -4.22; p<0.00001). Укупни холестерол био је значајан са дозом од 2 г три пута дневно са MD = -0.98 (95%CI = -1.27 до -0.69), затим LDL-холестерол са MD = 0.64 (95%CI = 0.88 до 0.40; p<0.00001), и HDL-холестерол са 500 mg три пута дневно са MD = 0.12 (95%CI = 0.05 до 0.19). Високодозни додаци цимета могу смањити нивое глукозе и липидне профиле код пацијената са DM2. Закључено је да ова подршка лечењу може бити корисна када се дода у план исхране пацијената са DM2 (41).

Екстракти циннамалдехида могу се примењивати у дозама од 20 mg/kg без икаквих потенцијалних ризика, али медијана смртоносне дозе варира у зависности од врсте на коју се примењује (животиња или човек). Ова доза има распон од 0,6 g/kg до 3,4 g/kg телесне тежине, што значи да, иако је безбедносни простор висок, потребно је провести још много клиничких испитивања како би се утврдили прецизнији параметри безбедности (42).

Резултати анализираних студија указују на значајан потенцијал цимета као антидијабетичког агенса, али истовремено указују и на одређене ограничене и контрадикторне налазе у клиничким испитивањима. Испитивања механизма деловања сугеришу да цимет може утицати на више биохемијских процеса који су укључени у метаболизам глукозе, укључујући инхибицију цревних ензима  $\alpha$ -амилазе и  $\alpha$ -глукозидазе, побољшање осетљивости на инсулин, повећање експресије глукозног транспортера 4 (GLUT4) и активацију инсулинских рецептора (29). *In vitro* и *in vivo* студије на моделима дијабетеса типа 1 и типа 2 показале су да различите врсте цимета имају различите степене инхибиторног ефекта на ензиме варења угљених хидрата, при чему је цејлонски цимет показао најјачи ефекат на  $\alpha$ -амилазу, а тајландски цимет на малтазу (30). Ови налази указују на могућност употребе различитих врста цимета у зависности од специфичних терапијских потреба.

Резултати клиничких испитивања на људима су варијабилни. Кан и сар. су утврдили да конзумација 1–6 г касија цимета дневно током 40 дана доводи до значајног смањења нивоа глукозе у серуму, триглицерида, укупног и LDL холестерола код пацијената са дијабетесом типа 2. Насупрот томе, Vanschoonbeek и сар. нису уочили значајан ефекат цимета на инсулинску резистенцију код жена у постменопаузи са типом 2 дијабетеса. Овај резултат

сугерише да ефикасност цимета може зависити од различитих фактора, укључујући старост, пол, нутритивни статус и основни метаболички профил испитаника (32, 33). Метаболичке предности цимета додатно су испитиване у студији Соломон и сар. која је показала да краткорочна примена цимета може побољшати толеранцију на глукозу и повећати осетљивост на инсулин. Ови налази су потврђени у мета-анализи Ranasinghe и сар., где је утврђено да цимет доводи до смањења HbA1c, нивоа глукозе на празан стомак и побољшања липидног профила. (31, 34).

Међутим, постоје одређене недоследности у закључцима клиничких студија. На пример, Заре и сар. су утврдили да примена 1 г цејлонског цимета током три месеца доводи до значајног смањења нивоа глукозе и HbA1c, док Мирфеизи и сар. нису уочили значајну разлику између испитиваних и контролних група. Разлике у дозама, трајању студија, начину примене и врсти цимета могу делом објаснити ову хетерогеност резултата (35, 37). Кључно питање остаје безбедност дуготрајне примене цимета, посебно касија сорте, која садржи релативно високе концентрације кумарина. Кумарин може у већим дозама довести до хепатотоксичности и интеракција са ензимима CYP2C9 и CYP3A4, што може утицати на метаболизам лекова (40). С друге стране, екстракти цинамалдехида могу се користити у дозама до 20 mg/kg без значајних ризика, али је потребно додатно истражити његову дугорочну сигурност (42). С обзиром на све наведено, иако цимет показује обећавајуће ефекте у побољшању гликемијског статуса и липидног профила код пацијената оболелих од шећерне болести, неопходне су даље студије како би се прецизно одредиле оптималне дозе, трајање примене и дугорочни безбедносни профил. Будућа истраживања требало би да се фокусирају на поређење различитих сорти цимета, као и на механизме који посредују његов антидијабетички ефекат.

Иако бројна истраживања указују на потенцијалне повољне ефекте цимета на метаболизам глукозе и липида, важно је нагласити да се препарати цимета који су доступни на тржишту најчешће налазе у облику дијететских суплемената. Ови производи се користе искључиво као додатак уобичајеној исхрани и нису намењени за лечење или превенцију болести. Дијететски суплементи представљају концентроване изворе биоактивних супстанци биљног порекла и користе се ради допуне исхране, а њихова употреба не може заменити прописану фармаколошку терапију код пацијената са дијабетес мелитусом. Због

тога се употреба препарата на бази цимета може посматрати само као допуна здравом начину исхране и другим терапијским мерама, уз одговарајући опрез и информисаност корисника.

## 6. Ограничења употребе цимета

Иако цимет поседује бројна корисна фармаколошка својства, његова прекомерна или непрописна употреба може довести до нежељених ефеката. Посебну пажњу треба обратити на разлику између врста *Cinnamomum cassia* и *Cinnamomum verum*, јер *C. cassia* садржи знатно веће количине кумарина, једињења које у већим дозама може имати хепатотоксично и нефротоксично дејство. Европска агенција за безбедност хране (European Food Safety Authority – EFSA) препоручује максималан дневни унос кумарина од 0.1 mg/kg телесне масе, што значи да одрасла особа тешка 60 kg не би требало да уноси више од 6 mg кумарина дневно, односно приближно 1–1.5 g *C. cassia* праха (43).

Дуготрајна употреба високих доза препарата на бази *C. cassia* без надзора здравственог радника може довести до поремећаја функције јетре, нарочито код осетљивих особа или оних који већ користе хепатотоксичне лекове (44). Такође, употреба етарских уља цимета захтева додатни опрез, јер концентрисани облици могу изазвати иритацију коже, слузокоже или гастроинтестиналног тракта ако се не користе разблажени (45). Употреба код деце, трудница и особа са хроничним болестима треба да буде ограничена или под стручним надзором.

У контексту комбинованих суплемената (са хромом, сирћетом и сл.), потребно је пратити могуће интеракције са лековима, посебно код особа са дијабетесом или кардиоваскуларним болестима. Упркос природном пореклу, препарати са циметом не би требало да се сматрају потпуно безбедним, већ као средства која се морају користити у складу са препорукама произвођача и здравствених стручњака. Због потенцијала за иритацију и интеракцију са глутатионом, употреба уља цимета орално се не препоручује код особа са обољењем јетре, алкохоличара или при употреби парацетамола (46).

Поред ризика од токсичности, постоје и извештаји о фалсификованим или контаминираним производима, нарочито у случајевима када је земља порекла или процес производње непрегледан. Америчка агенција за храну и лекове (FDA) издала је упозорења поводом утврђеног присуства олова у појединим маркама млевеног цимета и сродним производима, при чему су измерене концентрације достигле вредности до 3,4 ppm. Додатно, према анализама организације *Consumer Reports*, приближно једна трећина испитаних

узорака садржала је концентрације олова веће од 1 ppm, што указује на потенцијални ризик по здравље потрошача, посебно осетљивих популационих група (47). Контаминација може настати као последица екотоксичног упијања из загађеног земљишта или економски мотивисаног фалсификовања сировина (48).

Додатни увод у безбедносни профил етарских уља цимета пружа анализа спроведена од стране Tisserand Института која је имала за циљ да испита учесталост и природу нежељених кожных реакција, начине употребе етарских уља, као и факторе који повећавају ризик од иритације. У оквиру истраживања издвојена су уља коре цејлонског цимета и касије цимета, с обзиром на то да садрже високе концентрације цинамалдехида, једињења које се у дерматолошкој литератури препознаје као потенцијално снажан иританс и алерген. Резултати анкете указују на изразито висок проценат самопријављених нежељених реакција. Чак 27% испитаника пријавило је одређене облике иритације или сензибилизације коже након употребе ових уља. Посебно је утврђено да примена неразблаженог етарског уља значајно повећава вероватноћу појаве нежељених ефеката, што потврђује значај адекватног разблажавања пре топикалне примене. Такође је уочено да су особе са сезонским алергијама осетљивије и подложније развоју кожных реакција на уља цимета у поређењу са општом популацијом. Анализа је указала и на недостатке у декларисању безбедносних смерница код бројних комерцијалних брендова етарских уља. Иако процена садржаја декларација није била формални део истраживања, аутори наводе да је честа пракса препорука разблажавања уља без јасно дефинисане концентрације, што може довести до неправилне и потенцијално ризичне примене. На основу прикупљених података, препоручује се успостављање максималне концентрације разблажења етарских уља цимета у опсегу од 0,1–1% ради обезбеђивања прихватљивог нивоа безбедности при топикалној употреби (49,50)

Примећени су случајеви акутне злоупотребе и прекомерног уноса цимета, најчешће у оквиру интернет изазова познатих као „cinnamon challenge“. У питању је интернет феномен који подразумева покушај ингестије једне супене кашике сувог, млевеног цимета у року од 60 секунди без узимања течности. Овај изазов, чија је популарност нагло порасла ширењем на дигиталним платформама и друштвеним мрежама, нарочито међу адолесцентима, представља облик ризичног понашања под снажним утицајем вршњачког притиска и

потребе за конформизмом. Највећи ризик произилази из аспирације честице прашка, што може изазвати запаљенске процесе у дисајним путевима и довести до аспирационе пнеумоније, бронхоспазма, хемоптизије, па чак и колапса плућа, при чему су забележени случајеви који су захтевали респираторну подршку и хоспитализацију (51). У раду Yesukumar приказан је редак случај хепатотоксичности изазване биљним производима, HILI (*herb-induced liver injury*) код 34-годишње пацијенткиње, повезан са дуготрајним и повећаним уносом цимета у сврху редукције телесне масе. Клиничка слика обухватала је абдоминални бол, жутицу и тамну пребојеност урина, док су лабораторијски налази указивали на акутну хепатоцелуларну повреду јетре. Након обустављања уноса цимета и примене конзервативног терапијског приступа, дошло је до потпуне нормализације биохемијских параметара и регресије клиничких знакова оштећења јетре (52).

## 7. Закључак

На основу свеобухватне анализе доступне литературе може се закључити да цимет, као биљка из рода *Cinnamomum*, представља значајан природни извор биоактивних једињења са потенцијално повољним метаболичким ефектима код пацијената са дијагнозом *diabetes mellitus*. Његова дуга традиционална употреба у исхрани и народној медицини, као и све већи број експерименталних и клиничких истраживања, указују на могућност примене цимета као адјувантне мере у регулацији гликемије и липидног статуса, посебно код пацијената са дијабетесом типа 2. Механизми антидијабетичког ефекта су вишеструки и укључују побољшање осетљивости на инсулин, стимулацију активности инсулинских рецептора, повећање експресије GLUT4 транспортера, инхибицију  $\alpha$ -амилазе и  $\alpha$ -глюкозидазе, као и редукцију оксидативног стреса и инфламаторних процеса. Ови механизми указују да цимет делује на више нивоа метаболичке регулације, што га чини потенцијално корисним у мултифакторској патогенези дијабетеса типа 2.

Резултати бројних клиничких студија и мета-анализа показују да суплементација циметом може довести до статистички значајног смањења вредности глукозе на празан стомак, HbA1c, триглицерида и LDL холестерола, уз повремено повећање HDL холестерола. Међутим, степен ефекта варира у зависности од врсте цимета, примењене дозе, трајања интервенције, основног метаболичког статуса испитаника и присутне фармаколошке терапије. Док су поједине студије показале изражен позитиван ефекат, друге нису утврдиле значајну разлику у односу на плацебо, што указује на потребу за опрезом у интерпретацији резултата. Посебно је значајно нагласити разлике између врста *Cinnamomum cassia* и *Cinnamomum verum*. Иако касија показује израженије хипогликемијско деловање у појединим студијама, она садржи веће концентрације кумарина, који у високим дозама може имати хепатотоксичне ефекте и потенцијално утицати на метаболизам лекова. Са друге стране, цејлонски цимет има повољнији безбедносни профил због ниског садржаја кумарина, што га чини погоднијим за дуготрајну употребу, нарочито код пацијената који већ користе оралне антидијабетике или инсулинску терапију.

Анализа комерцијално доступних препарата указује на значајну хетерогеност у погледу дозирања, фармацеутског облика и комбинације са другим активним супстанцама (нпр. хромом или биљним екстрактима). Ова варијабилност додатно отежава поређење резултата клиничких испитивања и наглашава потребу за стандардизацијом препарата и јаснијим регулаторним смерницама. Недостатак униформних критеријума у погледу квалитета сировине, концентрације активних једињења и контроле контаминаната представља додатни изазов у процени стварне ефикасности и безбедности суплементације.

Иако се цимет генерално сматра безбедним када се користи у умереним количинама, прекомерна или неконтролисана употреба, посебно препарата на бази *C. cassia*, може довести до нежељених ефеката, укључујући хепатотоксичност, гастроинтестиналне тегобе и потенцијалне интеракције са лековима. Додатно, употреба етарских уља захтева посебан опрез због високе концентрације активних супстанци и ризика од иритације. Стога је неопходно да суплементација циметом код пацијената са дијабетесом буде спроведена уз консултацију са здравственим радником, посебно у контексту већ постојеће фармакотерапије.

Упркос обећавајућим резултатима, тренутни ниво доказа није довољан да би се цимет препоручио као самостална терапијска опција у лечењу *diabetes mellitus*-а. Његова примена може се посматрати искључиво као адјувантна мера у оквиру свеобухватног терапијског приступа који обухвата модификацију животног стила, дијететски режим и фармаколошку терапију. Будућа истраживања треба да буду дизајнирана као добро контролисана, рандомизована клиничка испитивања са јасно дефинисаним дозама, стандардизованим екстрактима и дугорочним праћењем безбедносног профила.

Сумирајући наведено, може се закључити да суплементација исхране циметом или препаратима цимета показује потенцијал у побољшању гликемијске контроле и липидног профила код пацијената са дијабетесом типа 2, али да постоји потреба за даљим научним потврђивањем његове ефикасности, оптималног дозирања и дугорочне безбедности. Рационална, контролисана и индивидуално прилагођена примена представља кључни предуслов за безбедну интеграцију цимета у савремене стратегије подршке лечењу дијабетеса.

## 8. Литература

1. Lu Z, Jia Q, Wang R, Wu X, Wu Y, Huang C, и остали. Hypoglycemic activities of A- and B-type procyanidin oligomer-rich extracts from different Cinnamon barks. *Phytomedicine*. 2011.;18(4):298–302.
2. Kumari S. A Review Study on Different Properties of Cinnamon. 2023.;9(3).
3. Alizadeh Behbahani B, Falah F, Lavi Arab F, Vasiee M, Tabatabaee Yazdi F. Chemical Composition and Antioxidant, Antimicrobial, and Antiproliferative Activities of *Cinnamomum zeylanicum* Bark Essential Oil. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2020.;2020:5190603.
4. Behbahani BA, Falah F, Arab FL, Vasiee M, Yazdi FT. Chemical composition and antioxidant, antimicrobial, and antiproliferative activities of *Cinnamomum zeylanicum* bark essential oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020; 29:5190603.
5. Unlu M, Ergene E, Unlu GV, Zeytinoglu HS, Vural N. Composition, antimicrobial activity and in vitro cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). *Food Chem Toxicol*. 2010; 48(11): 3274–3280.
6. Nayak I.N., Chinta R., Jetti R. Anti-atherosclerotic potential of aqueous extract of *cinnamomum zeylanicum* bark against glucocorticoid induced atherosclerosis in wistar rats. *J. Clin. Diagn. Res*. 2017;11(5):Fc19–fc23. doi: 10.7860/JCDR/2017/23910.9864.
7. Yakhchali, M., Taghipour, Z., Mirabzadeh Ardakani, M., Alizadeh Vaghasloo, M., Vazirian, M., & Sadrai, S. (2021). Cinnamon and its possible impact on COVID-19: The viewpoint of traditional and conventional medicine.143, 112221. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112221>
8. Suriyagoda L, Mohotti AJ, Vidanarachchi JK, Kodithuwakku SP, Chaturika M, Bandaranayake PCG, и остали. “Ceylon cinnamon”: Much more than just a spice. *PLANTS PEOPLE PLANET*. 2021.;3(4):319–36
9. Chatoor, G. S. (2017). *The Spic(e)y story* (p. 47). Saboor Chatoor (Pvt) Ltd.

10. Barceloux, D. G. (2008). Cinnamon (*Cinnamomum* Species). *Medical toxicology of natural substances: Foods, fungi, medicinal herbs, toxic plants, and venomous animals* (pp. 39–43). John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2009.03.003>.
11. Fouzia Farooq, Dr Zaffar Hussain , Mir Idrees Hanief and Zarfah Fida. Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*); a brief review of the culinary spice with its potential therapeutic indications. *European Journal of Biomedical AND Pharmaceutical sciences*. 2023. Volume 10, Issue 6, XX-XX.
12. Sierra-Puente, D., Abadi-Alfie, S., Arakanchi-Altaled, K., Bogard-Brondo, M., Garcia-Lascurain, M., & Gutierrez-Salmean, G. (2020). Cinnamon (*Cinnamomum* Spp.) and Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Topics in Nutraceutical Research*, 18(3)).
13. Kolovrat M. Cimet. *Meso*. 2007;IX(629):292-4.
14. Gruenwald J, Freder J, Armbruester N. Cinnamon and Health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 30. Септембар 2010.;50(9):822–34
15. Błaszczak N, Rosiak A, Kałużna-Czaplińska J. The Potential Role of Cinnamon in Human Health. *Forests*. Maj 2021.;12(5):648.
16. Costello RB, Dwyer JT, Saldanha L, Bailey RL, Merkel J, Wambogo E. Do Cinnamon Supplements Have a Role in Glycemic Control in Type 2 Diabetes? A Narrative Review. *J Acad Nutr Diet*. Новембар 2016.;116(11):1794–802
17. Muheyuddeen, Gulam & Ahmad, Tanzeem & Tanweer, Saquib & Chaurasia, Veerendra & Ansari, Moh. (2024). A Meta-Analysis and Comprehensive Evaluation of the Impact of Supplementing with Cinnamon Bark on Glycolipid Metabolism in Type 2 Diabetic Mellitus: A Review.
18. Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M. *Farmakoterapija za farmaceute*. 2. izmenjeno i dopunjeno izdanje. Beograd: Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet; 2017.

19. Ananda Nabila, Rahma Ahsani Amalia, Veronika Mutiara Widiati, Saryono. The utilization of cinnamon (*cinnamomum cassia*) as a natural medicine for diabetes mellitus type 2: systematic review *International Journal Of Biomedical Nursing Review*. 2022, Volume 1, Number 1: 1-9.
20. Danne, T., et al. (2017). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19, 115-135.
21. Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93(1), 137-188.
22. Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., Stein, C., Basit, A., Chan, J.C.N., Mbanya, J.C., Pavkov, M.E., Ramachandaran, A., Wild, S.H., James, S., Herman, W.H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. and Magliano, D.J., 2022. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, p.109119.
23. Diabetesatlas., 2022. IDF Diabetes Atlas 2021. IDF Diabetes Atlas. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>
24. Talaat, S. M. (2023). Role of Cinnamon Supplementation on Glycemic Markers, Lipid Profile and Weight Status in Patients with Type II Diabetes. *ARO-THE SCIENTIFIC JOURNAL OF KOYA UNIVERSITY*, 11(1), 1-9. <https://doi.org/10.14500/aro.11041>.
25. NCD Risk Factor Collaboration (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: apooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet* 387:1513–1530.
26. Tapsell, L. C., Hemphill, I., Cobiac, L., Patch, C. S., Sullivan, D. R., Fenech, M., Roodenrys, S., Keogh, J. B., Clifton, P. M., Williams, P. G., Fazio, V. A., & Inge, K. E. (2006). Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *The Medical journal of Australia*, 185(S4), S1–S24. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00548>
27. Budimir, T. Bioaktivne komponente u hrani i njihov utjecaj na zdravlje. Sveučilište u Rijeci. Fakultet za menadžment u turizmu i ugostiteljstvu. Doktorska disertacija. 2016.

28. Smirčić-Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. *Medicus* 2004;13:15-25.
29. 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.
30. Shen Y, Fukushima M, Ito Y, Muraki E, Hosono T, Seki T, Ariga T., (2010). Verification of the antidiabetic effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) using insulin-uncontrolled type 1 diabetic rats and cultured adipocytes. *Biosci Biotechnol Biochem*, 74(12), 2418-25. Doi: 10.1271/bbb.100453.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Solomon TP, Blannin AK. Effects of short-term cinnamon ingestion on in vivo glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:895–901.
35. Zare, R., Nadjarzadeh, A., Zarshenas, M., Shams, M. and Heydari, M. (2018). Efficacy of cinnamon in patients with type II diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Clinical Nutrition* 8:549–556.
36. Liu Y, Cotillard A, Vatier C, Bastard J-P, Fellahi S, Stevant M, Allatif O, Langlois C, Bieuvelet S, Brochot A, Guilbot A, Clement K, & Rizkalla SW. (2015). 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, placebocontrolled trial. PloS One, 10(9). <https://doiorg.libproxy.eku.edu/10.1371/journal.pone.0138646>.

37. 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.
38. Rachid, A.P.; Moncada, M.; Mesquita, M.F.d.; Brito, J.; Bernardo, M.A.; Silva, M.L. Effect of Aqueous Cinnamon Extract on the Postprandial Glycemia Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. Nutrients 2022, 14, 1576. <https://doi.org/10.3390/nu14081576>.
39. Jamali, N.; Kazemi, A.; Saffari-Chaleshtori, J.; Samare-Najaf, M.; Mohammadi, V.; Clark, C.C.T. The effect of cinnamon supplementation on lipid profiles in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Complement. Ther. Med. 2020, 55, 102571.
40. Cross LV, Thomas JR. Safety and Efficacy of Dietary Supplements for Diabetes. Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc. Январь 2021.;34(1):67–72.
41. Silva, Antônio & Gonçalves, Lucas & Silva, Paulo Alex & Lilian, Carla & Sousa, José & Ataídes, Fábio & Passos, Xisto & Silva, Antonio & Maia, Yara. (2021). Lipid profile and blood glucose in patients with Diabetes Mellitus treated with Cinnamon - Systematic Review and Meta-analysis with randomized clinical research. Research, Society and Development. 10. e45910918203. 10.33448/rsd-v10i9.18203.
42. Zhu R, Liu H, Liu C, Wang L, Ma R, Chen B, и остали. Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety. Pharmacol Res. 01. Август 2017.;122:78–89.
43. EFSA (2008). *Scientific Opinion on Coumarin in flavourings and other food ingredients with flavouring properties*. EFSA Journal, 6(10), 793. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.793>
44. Woehrlin, F., Fry, H., Abraham, K., & Preiss-Weigert, A. (2010). Quantification of flavoring constituents in cinnamon: High variation of coumarin in cassia bark from the German retail market. *Food Chemistry*, 122(2), 452–456. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.04.012>

45. Tisserand, R., & Young, R. (2014). *Essential Oil Safety: A Guide for Health Care Professionals* (2nd ed.). Churchill Livingstone.
46. Price, S., & Price, L. (2007). *Aromatherapy for health professionals* (4th ed.). Edinburgh: Elsevier Health Sciences.
47. Consumer Reports. (2024). *Lead in cinnamon and applesauce pouches puts children at risk*. <https://www.consumerreports.org>
48. Yang, X., Wang, H., & Wang, J. (2021). Adulteration and contamination in herbal products: An overview. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 726842. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.726842>
49. Tisserand, R., & Young R. (2014). *Essential oil safety: a guide for health care professionals*, 2nd edition. London, Churchill Livingstone.
50. Ablard, K., Carson, C., & Tisserand, R. (2015). *The results of an online survey conducted in May & June 2015*. Published online by the Tisserand Institute
51. Grant-Alfieri, A., Schaechter, J., & Lipshultz, S. E. (2013). Ingesting and aspirating dry cinnamon by children and adolescents: the "cinnamon challenge". *Pediatrics*, 131(5), 833–835. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3418>
52. Yesukumar SJ, Bakir L, Mohamed IA, Danjuma M. Probable Cinnamon-Induced Mixed Hepatocellular-Cholestatic Liver Injury in a Young Woman: A Case Report. *Cureus*. 2025;17(9):e93328. Published 2025 Sep 27. doi:10.7759/cureus.93328