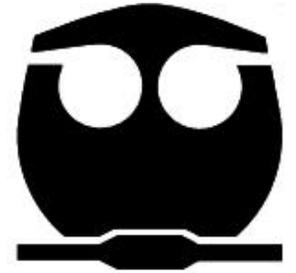




**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA CANELA (*Cinnamomum
zeylanicum* y *C. cassia*) SOBRE LA SALUD.**

Trabajo Monográfico de Actualización

Que Para Obtener el Título de

QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

Chávez Silva Azalea

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Pedraza Chaverri

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: MONTIEL AGUIRRE JESUS FERNANDO

VOCAL: PEDRAZA CHAVERRI JOSE

SECRETARIO: GONZALEZ HERNANDEZ ILIANA ELVIRA

1er. SUPLENTE: ORTEGA MUÑOZ RAQUEL

2do. SUPLENTE: CRUCES MARTINEZ ANA LILIA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**Laboratorio 209, Edificio F1, 2° Piso, Departamento de Biología, Facultad de Química,
Exterior S/N, Coyoacán, Cd. Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México.**

ASESOR DEL TEMA: Dr. José Pedraza Chaverri

SUSTENTE: Chávez Silva Azalea

CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
RESUMEN	10
OBJETIVOS GENERALES	11
1. CONSUMO MUNDIAL DE LA CANELA	12
2. COMPUESTOS BIOACTIVOS Y NUTRICIONALES	15
2.1. Composición nutrimental.....	15
2.2. Compuestos bioactivos	17
2.2.1. Componentes volátiles.....	17
2.2.2. Componentes no volátiles.....	19
2.3. Factores que influyen en la composición	21
2.4. Estudios cromatográficos	22
3. EFECTOS ANTIDIABETES Y ANTI-OBESIDAD	24
3.1. Contexto global de la diabetes	24
3.2. Posibles mecanismos de acción	25
3.2.1. Fosforilación de la subunidad β del receptor de insulina.....	25
3.2.2. Síntesis de receptores de insulina	26
3.2.3. Inhibidores de enzima digestivas	27
3.3. Estudios en animales	27
3.4. Estudios clínicos.....	29
4. EFECTOS ANTIOXIDANTES	35
4.1. Actividad antioxidante	35
4.2. Posible mecanismo de acción	36
4.3. Evaluación de la capacidad antioxidante mediante ensayos <i>in vitro</i>	37
4.3.1. Actividad captadora de radicales	38
4.3.2. Poder antioxidante reductor férrico (FRAP)	39
4.3.3. Prevención de la peroxidación de lípidos (blanqueo de β -caroteno)	41
4.4. Evaluación de la capacidad antioxidante mediante ensayos <i>in vivo</i>	41
5. EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS	43
5.1. Actividad antiinflamatoria.....	43
5.2. Marcadores proinflamatorios (posible mecanismo de acción).....	44
5.3. Canela para el tratamiento de la artritis.....	46
5.4. Canela y distintas condiciones clínicas inflamatorias	48

6. EFECTOS ANTIMICROBIANOS	51
6.1. Actividad antimicrobiana.....	51
6.2. Posible mecanismo de acción	52
6.3. Estudios de la canela como agente antimicrobiano	54
7. EFECTOS ANTICANCERÍGENOS	58
7.1. Actividad anticancerígena	58
7.2. Apoptosis y canela	59
7.2.1. Posible mecanismo de acción.....	60
7.2.2. Papel de la canela en varios tipos de cáncer	62
8. EFECTOS EN DESÓRDENES NEUROLÓGICOS	65
8.1. Actividad neurodegenerativa	65
8.2. Posible mecanismo de acción	66
8.3. Canela y efecto neuroprotector	68
9. PERSPECTIVA DEL USO DE LA CANELA COMO TRATAMIENTO CONTRA ENFERMEDADES	74
CONCLUSIÓN.....	76
BIBLIOGRAFÍA.....	76

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

<i>Figura 1.</i> Mapa de los principales países importadores de canela en 2019	13
<i>Figura 2.</i> Preparados de canela a disposición del público en general	15
<i>Figura 3.</i> Estructuras de los principales componentes volátiles del <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	18
<i>Figura 4.</i> Estructuras de los principales componentes fenólicos en <i>Cinnamomum zeylanicum</i> y <i>Cinnamomum cassia</i>	20
<i>Figura 5.</i> Compuesto principal (<i>trans</i> -cinamaldehído y eugenol) de corteza de canela y AE de hojas	22
<i>Figura 6.</i> Cromatograma de aceite esencial de <i>C. zeylanicum</i>	23
<i>Figura 7.</i> Posible mecanismo de la resistencia a la insulina en células debido a una deficiencia en la vía de señalización celular para la translocación del transportador 4 de glucosa (GLUT4)	26
<i>Figura 8.</i> Efecto del extracto de canela de Ceilán (CCE) (dosis de 1 g) sobre la respuesta de la insulina y la glucosa en sangre después de una comida estándar en humanos	34
<i>Figura 9.</i> Mecanismo de acción de la actividad antioxidante	47
<i>Figura 10.</i> La canela actúa como efecto antiinflamatorio reduciendo el nivel de diversas citosinas para finalmente inhibir la enfermedad	45
<i>Figura 11.</i> Mecanismo de acción de la actividad antimicrobiana	52
<i>Figura 12.</i> Microscopía electrónica de barrido, células de <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i> no tratadas (A, B), células de <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i> tratadas con aceite esencial de canela (C, D).	53
<i>Figura 13.</i> Apoptosis mitocondrial o intrínseca	61
<i>Figura 14.</i> El 2-MCA indujo apoptosis a través de la vía mitocondrial en células con cáncer de pulmón.....	62

Figura 15. Representación esquemática de la canela para prevenir/anular trastornos neurodegenerativos67

Figura 16. Eficacia terapéutica de canela *spp.*75

Tablas

Tabla 1. Producción mundial de canela en 2016.....12

Tabla 2. Composición nutrimental de corteza de canela 16

Tabla 3. Contenido de vitaminas y nutrimentos inorgánicos en la canela (mg/100 g) 16

Tabla 4. Principales constituyentes volátiles presentes en el aceite esencial de *C.zeylanicum*, extraído de diferentes partes de la planta (%) 17

Tabla 5. Compuestos fenólicos de *Cinnamomum zeylanicum* y *Cinnamomum cassia*20

Tabla 6. Moléculas naturales multifuncionales en la canela, importantes para la antidiabetes27

Tabla 7. Resumen de estudios en animales con canela o sus componentes para el tratamiento de la diabetes28

Tabla 8. Resumen de ensayos clínicos con canela para el tratamiento de la DM2 o pacientes relacionados30

Tabla 9. Efecto hipoglucemiante por sobrecarga de carbohidratos33

Tabla 10. Métodos químicos *in vitro* para determinar la actividad antioxidante38

Tabla 11. Actividad antioxidante por actividad captadora de radicales de DPPH de los componentes activos en la corteza de *C. zeylanicum*39

Tabla 12. Actividad antioxidante de diferentes estados de madurez de hojas de canela de Ceilán40

Tabla 13. Resultados de la actividad antioxidante *in vitro* de *C. zeylanicum* y sus efectos protectores *in vivo* sobre la toxicidad hepática y renal inducida por CCl₄.42

Tabla 14. Clasificación y mecanismo de acción de marcadores proinflamatorios45

Tabla 15. Estudios del efectos de *Cinnamomum cassia* en condiciones artríticas47

Tabla 16. Actividad antiinflamatoria preclínica de la canela en distintas enfermedades48

Tabla 17. Actividad antimicrobiana del AE de canela por el método difusión en disco	54
Tabla 18. Actividad antimicrobiana del AE de canela.....	55
Tabla 19. Actividad anticancerígena de los distintos componentes activos de la canela por apoptosis	63
Tabla 20. Estudios realizados sobre el efecto neuroprotector de la canela y sus compuestos	69

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
α -GI	Actividad de enzima alfa-glucosidasa intestinal
2-MCA	2-metoxicinamaldehído
μ g	Microgramo
μ M	Micromol
A β	Placas extracelulares de β -amiloide
AA	Ácido araquidónico
AChE	Enzima acetilcolinesterasa
AE	Aceites esenciales
AEC	Aceite esencial de canela
AINE	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
AlCl ₃	Cloruro de aluminio
APP	Proteína precursora amiloide
Apaf-1	Factor de activación de proteasa apoptótica-1
AR	Artritis reumatoide
ATP	Adenosín trifosfato
AUC	Area de glucemia bajo la curva
BDA	Base de datos de composición de alimentos para estudios epidemiológicos (Italia)
BHA	Butilhidroxianisol
BHT	Butilhidroxitolueno
Ca	Calcio
CA	Cinamaldehído
CCE	Extracto de canela de Ceilán
CCl ₄	Tetracloruro de carbono
CFA	Adyuvante de Freund
CMB	Concentración mínima bactericida
CMI	Concentración mínima inhibitoria
COX	Ciclooxygenasa
CzAE	Aceite esencial de corteza de <i>C. zeylanicum</i>

dL	Decilitro
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DPPH	Radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo.
DTU	Universidad Técnica de Dinamarca-Composición de alimentos daneses
DZI	Diámetro de la zona de inhibición
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECC	Extracto de corteza de canela
EFRV	<i>Esterococcus faecalis</i> resistente a vancomicina
EP	Enfermedad de Parkinson
EU	Eugenol
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
FBG	Glucosa en sangre en ayunas
Fe	Hierro
Fe³⁺	Óxido férrico
Fe²⁺	Óxido ferroso
FeCl₃	Cloruro de hierro(III)
FLA2	Fosfolipasa A2
FRAP	Poder antioxidante reductor férrico
g	Gramos
GC	Cromatografía de gases
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
GLUT4	Transportador 4 de glucosa
GSH	Glutación
GSK-3β	Glucógeno sintasa quinasa-3β
HbA1c	Hemoglobina glucosilada A1c
HDL	Lipoproteína de alta densidad
IC₅₀	Concentración inhibidora semimáxima
IL-1β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IMC	Índice de masa corporal
iNOS	Óxido nítrico sintasa inducible
i.p.	Intraperitonealmente
IS	Insulina sérica
ITC	International Trade Centre
K	Potasio
Kcal	Kilicalorias
kg	Kilogramo
LC-MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LOX	Lipoxigenasas
LPS	Lipopolisacárido
MAO	Monoaminoxidasa
MDA	Malondialdehído
mg	Miligramo
mL	Mililitro

MOMP	Poros de permeabilización de la membrana externa mitocondrial
MPTP	1 metil 4-fenil-1,2,3,6 tetrahidro piridina
MSG	L-glutamato monosódico
MXN	Peso mexicano
Na	Sodio
NAFLD	Enfermedad del hígado graso no alcohólico
NF-κB	Factor de transcripción nuclear Kappa B
NFT	Ovillos neurofibrilares
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintasa
Nrf2	Factor nuclear relacionado con el eritroide 2
o-MCA	o-metoxicinamaldehído
O₂	Oxígeno
OA	Osteoartritis
OGTT	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
OH	Grupos hidroxilo
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Fosforo
PCR	Proteína C reactiva
PMN	Polimorfonucleares
RE	Retinol equivalente
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina
SNC	Sistema nervioso central
SOCS3	Supresor de señalización de citosinas-3
SOD	Superóxido dismutasa
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
TC	Colesterol total
TCA	<i>Trans</i> -cinamaldehído
TG	Triglicéridos
TND	Trastornos neurodegenerativos
TNF-α	Factor de necrosis tumoral-α
USD	United States Dollars
USDA	Departamento de Agricultura de los Estados Unidos

RESUMEN

El presente trabajo es una investigación bibliográfica de los estudios realizados sobre los efectos de la canela y en específico de las especies, *Cinnamomum zeylanicum* y *C. cassia*, sobre la salud, actuando como especia medicinal multipropósito importante en la medicina moderna, y la demostración de las diversas actividades farmacológicas que poseen. Los artículos revisados corresponden al período del 2016 a 2021 y fueron obtenidos de la plataforma PubMed, Google Scholar, Scopus, ScienceDirect, entre otros.

Desde la antigüedad, las plantas se han utilizado para el tratamiento de diversas enfermedades. Se ha informado que varias partes de algunas plantas son importantes para diferentes síntomas de enfermedades. En este contexto, los productos naturales están ganando importancia debido a su vasta diversidad química. Los bioactivos vegetales están presentes de forma natural en las plantas y se ha demostrado que tiene un impacto significativo en la salud humana.

La canela se obtiene de la corteza interior de los árboles del género *Cinnamomum*; es una de las especias culinarias más importantes, ampliamente utilizada por su fragancia, sabor y propiedades farmacológicas. *Cinnamomum* deriva de la palabra griega "kinnamomon" que significa "especia" y "madera dulce". Alrededor de 250 especies de este género están identificadas en todo el mundo las cuales se encuentran en las regiones tropicales y subtropicales, frecuentemente en Asia, América del Sur, América Central y Australia. Hay dos variedades principales de canela; *Cinnamomum zeylanicum* o canela verdadera y *Cinnamomum cassia* o canela china.

La composición química de la canela varía según la materia prima biológica empleada. Las hojas de canela contiene altas cantidades del compuesto fenólico eugenol; el cinamaldehído y el alcanfor son los principales compuestos de la corteza del tallo y la corteza de la raíz, respectivamente. Finalmente, las frutas y flores contienen grandes cantidades de acetato de *trans*-cinamilo.

En diferentes partes del mundo se han demostrado numerosos efectos beneficiosos para la salud, como propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, actividad antimicrobiana, reducción de enfermedades cardiovasculares, mejora de la función cognitiva y reducción del riesgo de cáncer. Como sabemos, en la era moderna todas las personas se sienten atraídas por la medicina herbal para tratar diversas dolencias. Sin embargo, contrariamente a las creencias

populares, las medicinas a base de hierbas no son completamente seguras y pueden tener efectos adversos.

OBJETIVOS GENERALES

El objetivo de este trabajo de actualización es analizar la literatura científica para obtener una mayor información acerca de los efectos del consumo de canela sobre la salud, así como, dar a conocer el potencial de la canela como una herramienta para la prevención del desarrollo de diversas enfermedades de gran importancia en la actualidad.

1. CONSUMO MUNDIAL DE LA CANELA

Como una de las preciosas hierbas de acebo mencionadas en el Antiguo Testamento de la Biblia, el uso de la canela por parte de los humanos se remonta a la antigüedad. Se sabe que durante las civilizaciones egipcias alrededor del 3000 a.C., la canela se usaba no solo por su fragancia y sabor, sino también para momificar cadáveres (ya sea para eliminar el mal olor y/o para la preservación de los cadáveres) hasta ser actualmente una de las especias más populares y versátiles que se utilizan en todo el mundo, debido a algunos de sus populares beneficios para la salud (Esri, 2018; Habtemariam, 2019).

Desde el punto de vista de la explotación industrial, el comercio masivo de esta especia en Europa desde el siglo XVI se debe a su descubrimiento en Sri Lanka por los portugueses, quienes tenían el monopolio absoluto sobre el comercio de canela de su nativa Sri Lanka hasta que lo perdieron ante los holandeses a mediados del siglo XVII para pasar finalmente a los británicos cuando la isla (para entonces llamada Ceilán y de ahí el nombre canela de Ceilán) se independizó a finales del siglo XVIII (Habtemariam, 2019).

El mercado de la canela se divide en dos categorías diferentes: canela de Ceilán y canela Cassia. Según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), en 2016, Indonesia se posicionaba como un importante productor de canela, seguido de China y Sri Lanka (**Tabla 1**) (Habtemariam, 2019; Yoon *et al.*, 2020).

Tabla 1. Producción mundial de canela en 2016.

País	Toneladas
Indonesia	91,300
China	77,055
Vietnam	35,516
Sri Lanka	16,931
Madagascar	2,460

Fuente: Habtemariam, 2019.

Sin embargo, la canela de Ceilán o Sri Lanka tuvo una participación dominante en el mercado mundial en 2018, siendo América del Norte quien dominó el mercado global. Este mismo año la canela se valoró en 760,2 millones de dólares estadounidenses (Grand View Research, 2019).

La canela de Ceilán se cosecha principalmente en Sri Lanka, donde alrededor del 90% de la producción se destina a mercados extranjeros. Los principales socios comerciales de Sri Lanka siempre han sido México, Estados Unidos y Perú (**Figura 1**). Según los últimos datos del Centro de Comercio Internacional (ITC, por sus siglas en inglés, International Trade Center, 2019), México domina la mayor parte de las exportaciones de canela de Sri Lanka con el 40,9%, mientras que Estados Unidos ocupa el 15,2% y Perú el 10% (Yoon *et al.*, 2020).

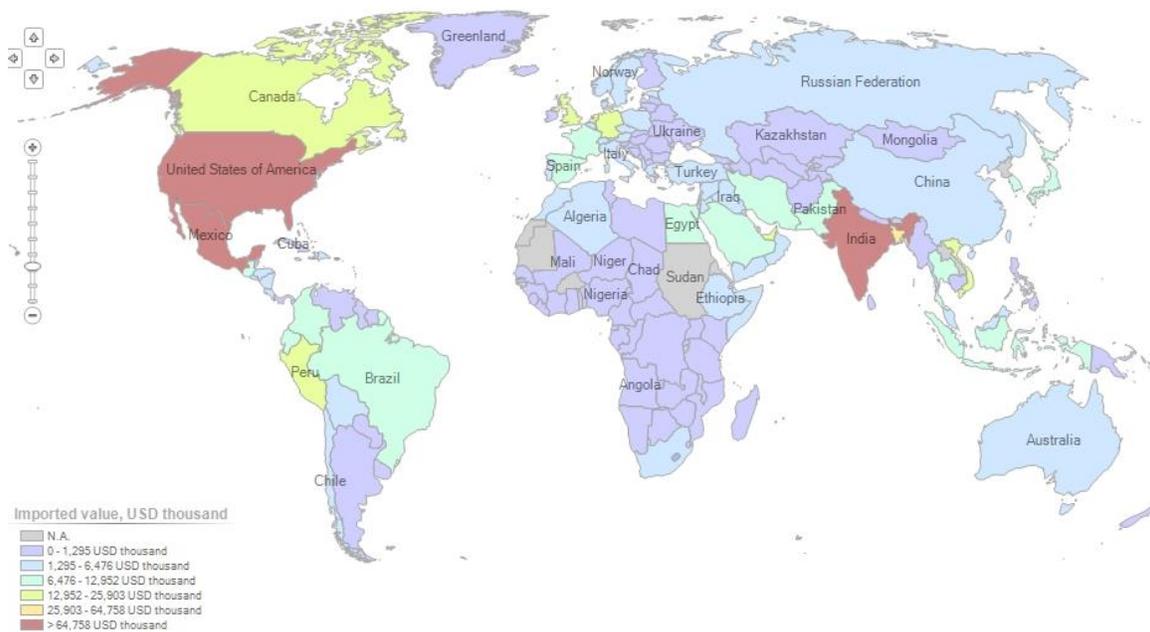


Figura 1. Mapa de los principales países importadores de canela en 2019 (ITC, 2019).

Considerando que esta especia se usa en numerosos platillos mexicanos y con la creciente popularidad de la cocina mexicana en todo el mundo, México se ha convertido en uno de los principales consumidores de canela de Ceilán (Grand View Research, 2019).

Por su parte, aunque el mercado europeo es favorable en términos de precios y demanda de canela, la canela Cassia sigue siendo la variedad principal debido a que Sri Lanka no cumple las normas adecuadas de seguridad e higiene, a los precios baratos de la canela Cassia y que las exportaciones de especias de Sri Lanka están sujetas al certificado de país de origen. Sin embargo, la creciente información entre los consumidores sobre los muchos beneficios de la canela Ceilán y su sabor único ha dado lugar a una mayor demanda en países como Reino Unido, Bélgica e Italia (Grand View Research, 2019; Yoon *et al.*, 2020).

En cuanto a precios en el mercado, la canela de Ceilán tiene un precio superior, es decir, más de 3 veces el precio de la canela Cassia. Por ejemplo, los palitos de Cassia de Indonesia alcanzan los 4,000 USD / tonelada, mientras que los palitos de canela de Sri Lanka rondan los 12,000 USD / tonelada. Empaquetada en su presentación orgánica en polvo, la canela de Ceilán es vendida en 7.52 USD (156 MXN) por una botella de 58.97 g mientras que la canela Cassia en 4.94 USD (102 MXN) por una botella de 69.46 g. Es por esto que la canela de Ceilán se encuentra con mucha menos frecuencia que la canela Cassia en el contexto del mercado global. Por otro lado, actualmente no existe ningún requisito para que las empresas etiqueten qué tipo de especie de canela se venden como canela en polvo (Esri, 2018; Yoon *et al.*, 2020).

Si bien la mayoría de las personas no pueden sentir inmediatamente la diferencia entre las dos especies, la canela Cassia se describe típicamente con un color marrón rojizo-oscuro, difícil de romper y sabor picante-intenso, mientras que la canela de Ceilán es frágil, color bronceado claro y brillante, con un sabor dulce, rico aroma y con múltiples beneficios para la salud conocidos en todo el mundo. Sin embargo, la comercialización poco clara puede dejar a muchos consumidores en la oscuridad con respecto a la elección del producto. Estas diferencias, aunque sutiles, deberían estar más disponibles para los consumidores (Esri, 2018).

Actualmente se sabe que la canela posee varias propiedades beneficiosas que ayudan en la prevención y el tratamiento de diversas afecciones médicas. Como resultado, encuentra aplicación en una gran cantidad de industrias, que incluyen alimentos y bebidas, así como en productos farmacéuticos y cosméticos. Además, la creciente conciencia de los consumidores con respecto a los alimentos e ingredientes saludables es un factor clave que impulsa el mercado. Es probable que estos beneficios estimulen la demanda del producto en los próximos años (Grand View Research, 2019).

Aunque la canela en polvo es la presentación más popular en la que se compra, la canela también está disponible en ramas, aceite de canela, saborizante de canela o en cápsulas para su uso con fines medicinales y/o nutracéuticos (Esri, 2018; Habtemariam, 2019).

Las cortezas de canela se venden como palitos de canela en los mercados de alimentos en grandes cantidades (especialmente en los países de origen) o empaquetadas en bolsas de plástico o botellas en cantidades más pequeñas. La canela en polvo envasada en bolsas de plástico sueltas o embotellada y los téis de canela a menudo combinados con otras hierbas están disponibles en los supermercados de alimentos, mientras que los aceites de canela (hojas y corteza) y cápsulas de extractos de corteza están disponibles en tiendas de salud (**Figura 2**), (Habtemariam, 2019).



Figura 2. Preparados de canela a disposición del público en general (Habtemariam, 2019).

2. COMPUESTOS BIOACTIVOS Y NUTRICIONALES

2.1. Composición nutrimental

Las plantas aromáticas, en particular la canela, proporcionan proteínas, fibra, componentes volátiles, vitaminas (A, C y B), nutrimentos inorgánicos (Ca, P, Na, K y Fe) y compuestos químicos que tienen propiedades medicinales. Además, el aceite de la corteza de canela contiene una alta proporción de ácidos grasos saturados como el ácido palmítico (31–33%)

siendo el principal ácido graso presente, seguido del ácido esteárico (12–14%). Este aceite también contiene ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados como el ácido oleico (29–30%) y ácido linoleico (15–16%), respectivamente (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017). La composición nutrimental de la canela se presenta en las **Tablas 2 y 3**.

Tabla 2. Composición nutrimental de corteza de canela

Componente	Unidades	<i>C. zeylanicum</i>	<i>C. cassia</i>
Agua		9.45	7.70
Ceniza		3,77	2,89
Proteína total	g / 100 g	4,99	4.10
Grasas totales		4.69	4.65
Carbohidratos		55,83	47.25
Fibra		21.27	33,41
Energía		kcal / 100 g	285

Fuente: Ribeiro-Santos *et al.*, 2017.

Tabla 3. Contenido de vitaminas y nutrimentos inorgánicos en la canela (mg/100 g).

Componente	Presentación								
	Varilla	Varilla	Polvo						
Vitamina A (RE*)	0.009	0.015	0.026						
β-caroteno	0.112	-	0.156						
Vitamina D	0	0	0						
Vitamina E (α-tocoferol)	2.32	2.32	0.01						
Vitamina K	-	0.031	-						
Vitamina B1 (tiamina)	0.02	0.02	0,08						
Vitamina B2 (riboflavina)	0.04	0.04	0,14						
Vitamina B3 (niacina)	1.33	1.332	1,30						
Vitamina B6	0.158	0.16	0,25						
Vitamina B9 (ácido fólico)	0.006	0.006	0						
Vitamina B12	0	0	-						
Vitamina C	3.80	3.8	28						
Referencia	DTU, 2015	USDA, 2016	BDA, 2015						
Fe	Zn	Cu	Mn	Mg	K	Na	P	Ca	Referencias
8.3	1,8	0,34	-	-	431	10	64	1000	DTU, 2015
	3								
8.3	1,8	0.34	17.47	60	431	10	64	1002	USDA, 2016
	3								
38,1	2	-	-		500	26	61	1228	BDA, 2015

Fuente: Ribeiro-Santos *et al.*, 2017; DTU -Universidad Técnica de Dinamarca-Composición de alimentos daneses; USDA - Departamento de Agricultura de los Estados Unidos; BDA-Base de datos de composición de alimentos para estudios epidemiológicos (Italia); *Retinol equivalente.

2.2. Compuestos bioactivos

Las plantas aromáticas son ricas en aceites volátiles responsables de aromas placenteros. Diversos estudios fitoquímicos de la canela han revelado la presencia de una variedad de sustancias químicas biológicamente activas. En este sentido, la canela tiene dos tipos principales de componentes bioactivos: los metabolitos secundarios volátiles y no volátiles (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017; Mbaveng *et al.*, 2017; Habtemariam, 2019).

2.2.1. Componentes volátiles

La composición química del aceite esencial de canela con respecto a los componentes volátiles depende principalmente de la parte de la planta de la que se extrae dicho aceite (Kumar *et al.*, 2019). Los principales componentes volátiles de la canela se presentan en la **Tabla 4** y las principales estructuras se representan en la **Figura 3**.

Tabla 4. Principales constituyentes volátiles presentes en el aceite esencial de *C.zeylanicum*, extraído de diferentes partes de la planta (%).

Componentes	Extraído de corteza	Extraído de ramas	Extraído de hojas
α-Pineno	0,5		0,73
β-Pineno	0,7		0,26
ρ-Cimeno	4.1		0,92
Limoneno	2.0		0,3
Linalol	4.1		2,77
α-terpineol	1.1		0,28
Benzaldehído	1.2		0,14
Cinamaldehído	56,3	2.0	2,7
Eugenol	2.0	60,4	76,7
β-cariofileno	3.2	1,9	
Acetato de cinamilo	7.1	5.6	1.0
α-Humuleno	0,6		0,57
Acetileugenol		18,3	0,64
Benzoato de bencilo			4.0
2-metoxi-cinamaldehído			
Canfeno	2,7		0,29
α-felandreno	2.1		0,65
α-terpineno	1.8		1,10
β-felandreno	6.3		4.47
α-terpinoleno	0,2		0,61
Óxido de cariofileno	0,5		

Fuente: Ribeiro-Santos *et al.*, 2017.

El principal compuesto en el aceite esencial de canela extraído de la corteza es el cinamaldehído, que puede aislarse con un rendimiento del 60 hasta el 90%. La corteza de canela contiene un contenido de aceites volátiles entre el 1% y el 4% en peso. El aceite de corteza es un líquido de color amarillo pálido a oscuro con un olor picante (pero no amargo) y un sabor dulce, siendo el cinamaldehído el principal responsable de dichas características. Además, se ha descrito la existencia de un efecto sinérgico al combinar el sabor dulce del azúcar y el aroma dulce de la canela, potencializando la sensación dulce del alimento (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017; Habtemariam, 2019; Vargas, 2019).

Cabe mencionar que la forma *trans*-cinamaldehído se presenta en concentraciones mayores respecto a la forma *cis*-cinamaldehído, por lo que los lectores deben tener en cuenta que el cinamaldehído mencionado en este trabajo se refiere a la forma isomérica *trans* (Habtemariam, 2019).

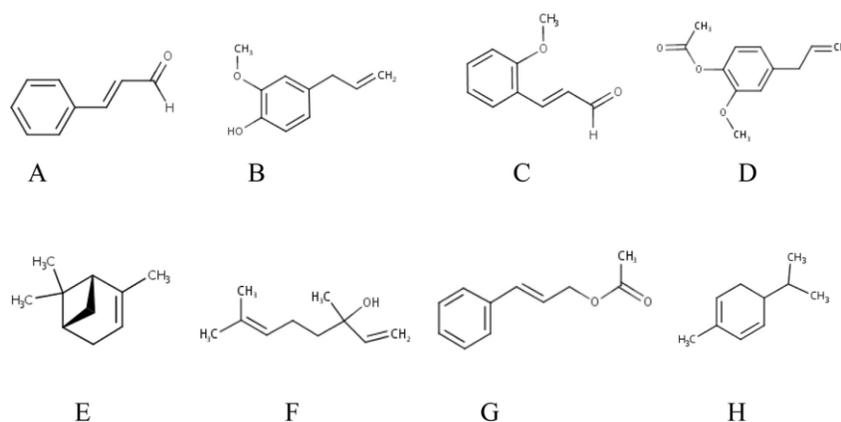


Figura 3. Estructuras de los principales componentes volátiles del *Cinnamomum zeylanicum*. (A) Cinamaldehído, (B) Eugenol, (C) 2-metoxi-cinamaldehído, (D) Acetileugenol, (E) α -Pineno, (F) Linalol, (G) Acetato de cinamilo, (H) α -Felandreno (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017).

El segundo componente más importante en el aceite esencial de corteza es el eugenol, que se puede obtener con hasta un 10% de rendimiento. Sin embargo, en el aceite esencial de canela extraído de las hojas, el eugenol (60–77%) es el compuesto principal. El aceite de hoja de canela tiene un olor picante bastante áspero, que carece del rico cuerpo del aceite de corteza; además es más barato y se utiliza como fuente de eugenol para la preparación de vainillina

sintética. El eugenol es un compuesto aromático presente también en el clavo, el sasafrás y la mirra (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017; Habtemariam, 2019; Vargas, 2019).

El aceite de corteza de raíz se compone de alcanfor al 60%. Es de incoloro a amarillento pálido, similar en olor al aceite de corteza de tallo pero más débil, sin fragancia ni olor alcanforado. Los frutos contienen acetato de *trans*- cinnamil y β -cariofileno, principalmente (Mbaveng *et al.*, 2017).

Los hidrocarburos y compuestos oxigenados (es decir, benzoato de bencilo, β -cariofileno, acetato de cinamilo, linalol y acetato de eugenilo) son los otros compuestos volátiles menores. La cumarina es otro compuesto presente en menor proporción, sin embargo, la abundancia de cumarina varía dentro de las especies de *Cinamomum*; además, se ha descubierto que la cumarina induce daño hepático. Entre los dos principales tipos de canela, *C. zeylanicum* tienen niveles bajos de cumarina (17 mg/kg) mientras que *C. cassia* tiene niveles altos de este compuesto (310 mg/kg) (Mbaveng *et al.*, 2017; Kumar *et al.*, 2019).

2.2.2. Componentes no volátiles

Los componentes no volátiles de la canela incluyen varios grupos polifenólicos como los flavonoides de los tipos catequinas, proantocianidinas y taninos (Habtemariam, 2019).

Generalmente, la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) se aplica para la identificación de constituyentes no volátiles. Por ejemplo, los ácidos cafeico, ferúlico, p-cumarico, protocatéquico y vainillico se identificaron a partir del extracto de agua de la corteza de *C. zeylanicum*. Por su parte en *C. cassia*, los compuestos fenólicos más predominantes en su forma libre fueron el ácido cinámico seguido por el ácido protocatéquico; sin embargo, fue mayor la cantidad conjunta de trazas detectadas como ácido gálico, ácido p-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzaldehído, 3,4-dihidroxibencildehído, ácido salicílico, ácido siríngico, ácido vainílico, vainillina, ácido cafeico, ácido clorogénico, ácido ferúlico, ácido p-cumárico y ácido sinápico (Habtemariam, 2019). Las principales estructuras y componentes no volátiles de la canela se presentan en la **Figura 4** y en la **Tabla 5**.

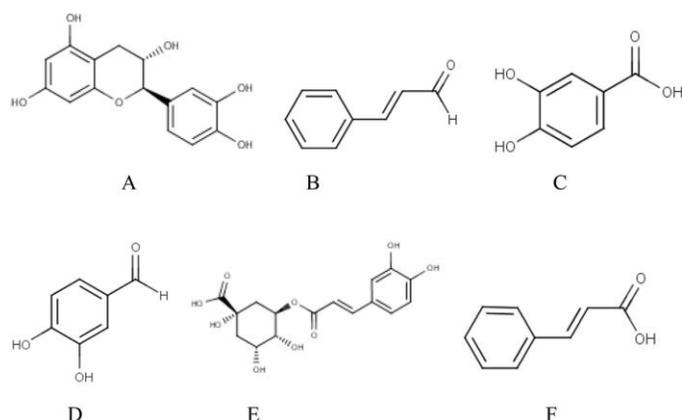


Figura 4. Estructuras de los principales componentes fenólicos en *Cinnamomum zeylanicum* y *Cinnamomum cassia*. (A) Catequina, (B) Acetato de cinamilo, (C) Ácido protocatéquico, (D) 3,4-Dihidroxibenzaldehído, (E) Ácido clorogénico, (F) Ácido cinámico (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017).

Tabla 5. Compuestos fenólicos de *Cinnamomum zeylanicum* y *Cinnamomum cassia*.

Compuestos	Unidades	<i>C. Zeylanicum</i>	<i>C. cassia</i>
Ácido gálico		0,17	8.21
Ácido <i>p</i> - hidroxibenzoico		2,86	3,54
<i>p</i> -hidroxibenzaldehído		0,33	0.40
Ácido protocatéquico		82,9	281,2
3,4-dihidroxibenzaldehído		18,5	2.30
Ácido salicílico	μg / g	2,87	3,28
Ácido siríngico	de peso seco	2.51	5.23
Ácido vainillico		3,78	0,89
Vanilina		4.34	3.36
Ácido cafeico		0,12	0,81
Ácido clorogénico		0,19	9.46
Ácido ferúlico		0,91	3,42
<i>p</i> -ácido cumárico		0,72	1,81
Ácido cinámico		235,7	604,9
Catequina	mg / 100 g	454,4	1057,7
Ácido cafeico	de peso seco	24,2	15,3
Adehído de cinamilo		16 162,3	17 109,1

Fuente: Ribeiro-Santos *et al.*, 2017.

2.3. Factores que influyen en la composición

Es importante señalar que la canela representa una serie de especies de plantas cultivadas en diferentes países. Por lo tanto, la diversidad química es inevitablemente común en los productos de canela, según la variedad genética, las condiciones de crecimiento (incluido el suelo, el clima y otros factores ambientales), así como el tiempo de cosecha y la etapa de la planta en crecimiento (niveles de madurez y estaciones) (Habtemariam, 2019).

Por ejemplo, el aceite esencial de *C. cassia* contiene de 80 a 90% de cinamaldehído con poco o nada de eugenol. Por otro lado, el aceite esencial de corteza de la variedad *C. zeylanicum* contiene 60 a 80% de cinamaldehído y aproximadamente 2% de eugenol, mientras que el aceite esencial de las hojas de *C. zeylanicum* tienen alrededor de 70 a 75% de eugenol (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017).

En diversos estudios se ha informado que el contenido de eugenol en *C. zeylanicum* disminuyó gradualmente con el desarrollo de las hojas. Por el contrario, el mayor contenido de *trans*-cinamaldehído se observó en hojas de ramas de 2 años y se ha argumentado que es debido a la absorción de oxígeno. De esta manera, a medida que la canela envejece mejora el contenido de *trans*-cinamaldehído (Hariri y Ghiasvand, 2016; Ribeiro-Santos *et al.*, 2017).

También hay que tener en cuenta el método de extracción empleado para la obtención de los aceites esenciales (AE), que incluyen extracciones con solventes, destilación al vapor, Soxhlet e hidrodestilación, fluidos supercríticos, extracción de líquidos presurizados, extracciones por ultrasonidos y microondas (Cardoso-Ugarte *et al.*, 2016).

Otros factores que puede afectar el contenido fitoquímico de las plantas aromáticas como la canela en varilla o en polvo son: proceso utilizado para la reducción del tamaño de partículas, el almacenamiento y métodos de secado prolongados. Todos los procesos antes mencionados están relacionados con el control de la temperatura, puesto que los nutrientes y compuestos responsables del sabor y color, pueden degradarse a altas temperaturas. Debido a que a los AE son volátiles, es necesario almacenarlos en recipientes herméticos en la oscuridad, para evitar cambios de composición. Por lo tanto, no toda la canela o todos los AE de canela son iguales (Hariri y Ghiasvand, 2016; Ribeiro-Santos *et al.*, 2017).

2.4. Estudios cromatográficos

Las técnicas modernas de análisis han permitido la identificación y cuantificación de los componentes individuales de la canela así como el estudio de sus efectos. Generalmente, la cromatografía de gases (GC) se emplea para la identificación de los principales compuestos volátiles (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017).

Cantó y Blázquez (2017) determinaron la composición química del aceite esencial de corteza de la especie *Cinnamomum zeylanicum* (obtenidos por hidrodestilación) de dos marcas comercializadas en dos supermercados españoles y del aceite esencial de hoja de canela adquirido en una farmacia española (**Figura 5**), el análisis lo realizaron mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS). El compuesto aromático *trans*-cinamaldehído (67.84%; 67.16%), fue el principal componente del aceite esencial de corteza de canela en las dos marcas comercializadas como especia (%supermercado 1; %supermercado 2), seguido de los hidrocarburos α -copaeno (3,94%; 3.99%) y β -cariofileno (3.33%; 2.67%). Los compuestos en menor cantidad (entre 1-2%) fueron δ -cadineno, *trans*-calameneno, α -muuroleno, acetato de bornilo, acetato de *trans*-cinamilo y α -terpineol. Las dos marcas presentaron un porcentaje mínimo del compuesto aromático eugenol siendo la marca número uno la muestra más rica con apenas 1.38% (Cantó y Blázquez, 2017).

Por otro lado, el eugenol (81.51%) fue el compuesto mayoritario del aceite esencial de hoja de canela con fines medicinales, seguido de los hidrocarburos β -cariofileno (5.57%), el monoterpeno oxigenado linalol (2.83%) y el compuesto aromático safrol (2.11%). El *trans*-cinamaldehído, el α -copaeno y el α -humuleno, principales compuestos de las marcas comerciales, apenas alcanzaron porcentajes cercanos al 1% (Cantó y Blázquez, 2017).

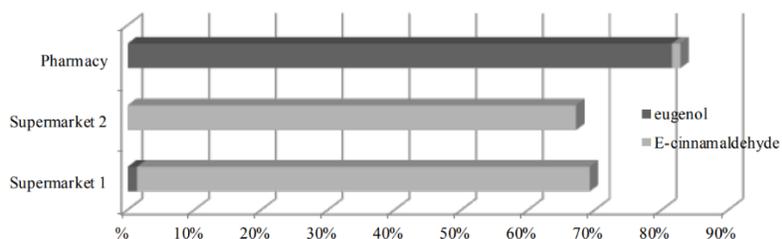


Figura 5. Compuesto principal (*trans*-cinamaldehído y eugenol) de corteza de canela y AE de hojas (Cantó y Blázquez, 2017).

Dichos resultados llevaron a los autores a la conclusión de que las importantes diferencias cualitativas y cuantitativas encontradas en las muestras analizadas corresponden a la materia prima biológica empleada, puesto que determinan tanto sus propiedades sensoriales como su actividad farmacológica. En este sentido, las especias de ambas marcas se utilizan en la industria alimentaria por sus propiedades sensoriales (principalmente su olor y sabor), y el aceite esencial de hoja de canela se utiliza principalmente para fines farmacológicos (Cantó y Blázquez, 2017).

En un estudio más reciente se identificaron, igualmente por GC-MS, 15 compuestos que se pueden observar en el cromatograma mostrado en la **Figura 6**, los picos más altos que se observan corresponden al cinamaldehído con un 46.30%, α -copaeno con un 16.35%, y β -cariofileno con un 8.26% (Vargas, 2019).

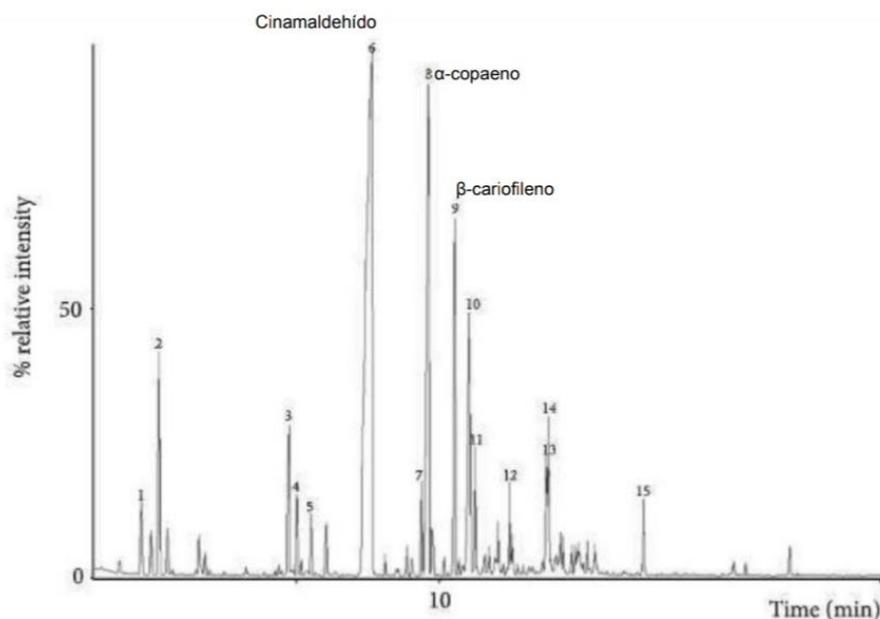


Figura 6. Cromatograma de aceite esencial de *C. zeylanicum* (Vargas, 2019).

3. EFECTOS ANTIDIABETES Y ANTI-OBESIDAD

3.1. Contexto global de la diabetes

El sobrepeso y la obesidad son dos condiciones de interés mundial que están asociadas al desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por lo que actualmente se ha creado la palabra diabetes. La obesidad es el resultado de una mayor ingesta dietética de energía en comparación con un menor gasto energético que causa una acumulación excesiva de grasa, mientras que la diabetes es el resultado de la incapacidad del páncreas para secretar insulina o debido a la resistencia a la insulina de los tejidos diana (Rathod y Yadav, 2021).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó a la obesidad como 'Globesidad' ya que quienes la padecen están presentes en todo el mundo. Las personas con índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25 se consideran con sobrepeso mientras que aquellos con un IMC mayor o igual a 30 son obesos. Además, el sobrepeso y la obesidad son causas fundamentales del desarrollo de la DM2 (Rathod y Yadav, 2021).

La DM2 va en aumento y se ha convertido en un importante problema de salud pública. En 2019, se estimó que 463 millones de personas tenían diabetes, lo que representa el 9,3% de la población adulta mundial (20 a 79 años). Se espera que este número aumente a 578 millones (10,2%) para 2030 y a 700 millones (10,9%) para el año 2045 (Sharma *et al.*, 2020).

El riesgo de DM2 está determinado por una interacción de factores genéticos, ambientales y metabólicos como por ejemplo: antecedentes familiares, diabetes gestacional, edad avanzada, sobrepeso, obesidad, horas de sueño, tabaquismo y consumo de alimentos ricos en grasas. Sin embargo, según la OMS, la obesidad es una condición prevenible, mediante la implementación de un estilo de vida más saludable, incluidas estrategias nutricionales y de ejercicio (Santos y Da Silva, 2018; Sharma *et al.*, 2020).

La diabetes es un trastorno metabólico que afecta los niveles de glucosa en sangre, que puede tener graves consecuencias que impactan significativamente en la calidad de vida a largo plazo. Si no se controla bien, puede afectar la función de muchos sistemas y órganos del cuerpo, provocando graves complicaciones de salud. Estas complicaciones incluyen enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares, nefropatías que conducen a insuficiencia renal,

cambios oculares que conducen a ceguera retiniana, neuropatías y gangrena periférica que conduce a amputaciones de miembros inferiores (Garg, 2016; Shinjyo *et al.*, 2020)

A pesar de los importantes avances científicos que han conducido al desarrollo y la disponibilidad de una amplia gama de productos farmacéuticos seguros y eficaces para la diabetes, la prevalencia y la morbilidad de esta enfermedad siguen siendo un importante desafío médico en todo el mundo (Garg, 2016).

El uso mundial de plantas medicinales para el tratamiento de enfermedades como la diabetes ha aumentado rápidamente durante la última década. Se afirma que hasta el 72,8% de las personas con diabetes usan medicamentos a base de hierbas. En los últimos años la canela ha aparecido en el mercado como un suplemento prometedor para los tratamientos de DM2, obesidad y dislipidemia. Es por ello que muchos investigadores han explorado el potencial de la canela como tratamiento alternativo para la obesidad, la diabetes y los síntomas asociados (Santos y Da Silva, 2018; Saleh *et al.*, 2020).

3.2. Posibles mecanismos de acción

La corteza seca de canela se percibe como una fuente potencial de varios compuestos polifenólicos y se ha utilizado en el tratamiento de numerosas enfermedades, incluida la diabetes. Se ha reconocido que la actividad hipoglucemiante de la canela se debe a numerosos mecanismos de acción, que comprenden: estimulación de la liberación de insulina y señalización del receptor de insulina, la activación y regulación de enzimas involucradas en el metabolismo de carbohidratos, la estimulación de la captación celular de glucosa y aumento de la síntesis de receptores de insulina necesarios para la translocación del transportador 4 de glucosa (GLUT4). En otro estudio se demostró que la cinamtanina B1, una proantocianidina tipo A aislada de la corteza de *C. zeylanicum*, estimula la fosforilación de la subunidad β del receptor de insulina en los adipocitos, así como en otros receptores de insulina (Al-Samydai *et al.*, 2018; Saleh *et al.*, 2020).

3.2.1. Fosforilación de la subunidad β del receptor de insulina

Cuando la insulina se une a la unidad α del receptor de insulina, tiene lugar la fosforilación (adición de fosfato de ATP) del residuo de proteína tirosina de la unidad β . La enzima tirosina

cinasa es la responsable de catalizar dicha transferencia. La reacción contraria, la defosforilación del receptor de insulina, es realizada por la enzima tirosina fosfatasa, encargada de inactivar a los receptores de insulina (Sharma *et al.*, 2020).

El mecanismo sugerido es que los compuestos polifenólicos solubles en agua (como la cinamtanina B1) extraídos de la canela son imitadores de la insulina, por lo que aumentan la sensibilidad a la insulina al inhibir la tirosina fosfatasa o en general la defosforilación y por lo tanto activan la fosforilación de los receptores de insulina (Sharma *et al.*, 2020).

3.2.2. Síntesis de receptores de insulina

El GLUT4 es el principal transportador de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo que tiene un papel clave en la captación de glucosa del torrente sanguíneo, su almacenamiento como glucógeno y su oxidación para producir energía. El GLUT4 está bajo el control de la insulina; está bien establecido que la insulina promueve la translocación de GLUT4 del compartimento intracelular a la membrana celular. En la diabetes mellitus debido a la ausencia de insulina o una sensibilidad insuficiente a dicha hormona, el GLUT4 está disminuido, por lo que la glucosa en sangre no se puede almacenar y aumentaría en el torrente sanguíneo (**Figura 7**). El polifenol del extracto de canela mejora de la glucemia en la DM2 al provocar la translocación y estimulación de la producción de GLUT4 (Garg, 2016).

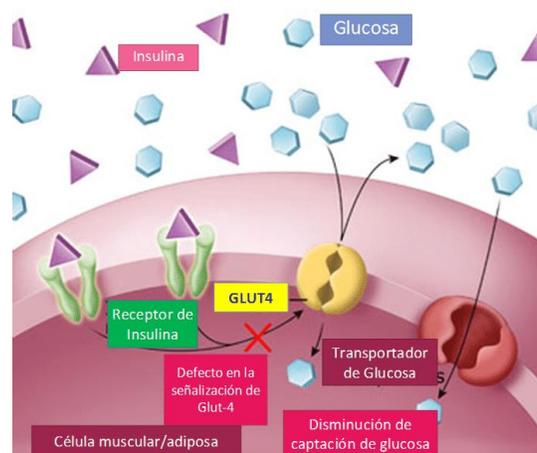


Figura 7. Posible mecanismo de la resistencia a la insulina en células debido a una deficiencia en la vía de señalización celular para la translocación del transportador 4 de glucosa (GLUT4) (Ortiz-Vilchis, 2017).

3.2.3. Inhibidores de enzima digestivas

Las diferentes estrategias para el manejo de la obesidad involucran enfoques dietéticos, conductuales y quirúrgicos. Una de las estrategias actuales para el manejo de la obesidad es el uso de inhibidores de enzimas digestivas. Muchas moléculas naturales derivadas de plantas tienen el potencial de inhibir las enzimas metabólicas como la lipasa pancreática, la α -glucosidasa y la α -amilasa, enzimas que desempeñan un papel importante en la digestión de los componentes de los alimentos por lo que su inhibición puede ser de utilidad en el tratamiento de la obesidad y la diabetes (**Tabla 6**). Esta capacidad de las moléculas naturales para inhibir enzimas puede ser potencialmente valiosa para el mercado de fármacos comerciales (Rathod y Yadav, 2021).

Tabla 6. Moléculas naturales multifuncionales en la canela, importantes para la antidiabesidad.

Molécula	Actividad biológica
Eugenol	Actividad inhibidora de la α -amilasa, actividad inhibidora de la α -glucosidasa, capacidad de captación de radicales DPPH Actividad inhibidora de la α -amilasa pancreática, actividad inhibidora de la lipasa, actividad de la enzima convertidora de angiotensina, <i>in vivo</i> reduce el colesterol total, de LDL y aumenta los niveles de HDL Actividad antioxidante y captadora de radicales
Cinamaldehído	Actividad antihiper glucémica y anti-obesidad, supresión de la resistencia a la insulina y también reducción de la masa grasa. Promueve la reducción del peso corporal y la tolerancia a la glucosa Reduce la glucosa plasmática, la hemoglobina glucosilada, la circunferencia de la cintura y el IMC Disminuye los niveles de glucosa en sangre, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; IMC, índice de masa corporal; DPPH, radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo. Fuente: Rathod y Yadav , 2021.

3.3. Estudios en animales

Existe una gran cantidad de estudios en animales que respaldan la eficacia de la canela en polvo, la fracción de extracto acuoso, el cinamaldehído y otros ingredientes activos de la canela utilizados para controlar la hiperglucemia en animales (Garg, 2016). La **Tabla 7** resume algunos de ellos.

Tabla 7. Resumen de estudios en animales con canela o sus componentes para el tratamiento de la diabetes.

Referencia	Objetivo	Método	Resultados
Kim <i>et al.</i> (2006)	Efecto anti-diabético del extracto acuoso de corteza de <i>C. cassia</i> en un modelo animal diabético tipo II.	Dosis de 50, 100, 150 y 200 mg de extracto/kg de peso corporal durante 6 semanas.	IS: ↑ HDL: ↑ TC: ↓ TG: ↓ α-GI: ↓ Resultado en todas las dosis.
Badu <i>et al.</i> (2007)	Propiedades anti-diabéticas del cinamaldehído en ratas macho con diabetes inducida por estreptozotocina.	Dosis de 200 mg de canela/kg peso corporal durante 45 días.	IS: ↑ FBG: ↓ HbA1c: ↓ HDL: ↑ TC: ↓ TG: ↓
Al-Jamal y Rasheed, (2010)	Efecto del polvo de corteza de canela en ratas diabéticas macho.	Dosis de 80 mg de canela/kg de peso corporal al día durante 4 semanas.	FBG: ↓ 29% HDL: ↑ 20% LDL: ↓ 26% TC: ↓ 24% TG: ↓ 19%
Begum <i>et al.</i> (2012)	Efecto del extracto alcohólico de canela <i>C. cassia</i> en ratones diabéticos inducidos por aloxano.	Dosis de 150 y 200 mg/kg peso corporal durante 28 días.	FBG: ↓ Resultados en todas la dosis.
Li <i>et al.</i> (2013)	Efecto de los polifenoles de la canela en células pancreáticas de ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina.	Dosis de 0.3, 0.6, 1.0 y 1.2 g de polifenoles/kg de peso corporal durante 14 días.	Efecto hipoglucemiante e hipolipidémico por medio de mecanismos relacionados con la restauración eficaz de las células β pancreáticas, lo que indica una mejora en la síntesis de insulina.
Mohammad <i>et al.</i> (2015)	Efecto del extracto alcohólico de canela en ratas hiperlipidémicas y ratones diabéticos.	Dosis de 500 mg de extracto/kg de peso corporal durante 30 días.	Reducción de niveles de glucosa en prueba OGTT: 135.5 a 123.2 mg/dL en ratas hiperlipidémicas 401.8 a 221.1 mg/dL en ratas diabéticas

IS: insulina sérica; α-GI: actividad de enzima alfa-glucosidasa intestinal; FBG, glucosa en sangre en ayunas ; HbA1c , hemoglobina glucosilada A1c; HDL, lipoproteína de alta densidad ; LDL, lipoproteína de baja densidad ; TC, colesterol total ; TG, triglicéridos ; ↑, significancia estadística de niveles elevados; ↓, significancia estadística de niveles disminuidos. Fuentes: Mbaveng *et al.*, 2017; Saleh *et al.*, 2020; Sharma *et al.*, 2020.

En general, los estudios en animales han demostrado propiedades hipoglucémicas e hipolipidémicas de la canela. Los efectos beneficiosos observados con modelos animales incluyen: reducción de la glucemia en ayuno (FBG), reducción en lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumento en lipoproteínas de alta densidad (HDL), reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y aumento de los niveles de insulina circulante. De forma particular, el extracto de canela tiene un papel regulador en el nivel de glucosa en sangre y lípidos y también puede ejercer un efecto hipoglucemiante en sangre al mejorar la sensibilidad a la insulina o ralentizar la absorción de carbohidratos en el intestino delgado (Ranasinghe y Galappaththy, 2016; Mbaveng *et al.*, 2017; Shinjyo *et al.*, 2020).

3.4. Estudios clínicos

Aunque los datos de ensayos clínicos sobre el efecto de la canela en pacientes con DM2 son relativamente limitados, a partir de los años 2000 la realización de dichos ensayos ha ido en aumento por parte de muchos investigadores alrededor del mundo (**Tabla 8**). Los resultados de estos estudios sobre la eficacia de la canela en el control glucémico y el perfil de lípidos han mostrado resultados positivos.

Las tres formas más comunes de detectar afecciones diabéticas y prediabéticas son a través de la medición de FBG, de los niveles de HbA1c y de la tolerancia a la glucosa. La prueba de HbA1c es un análisis de sangre que proporciona se asocia con el promedio de glucosa en sangre durante los últimos tres meses. La prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) mide la tolerancia a la glucosa midiendo su concentración en sangre en ayuno y después de la ingesta de glucosa (Shinjyo *et al.*, 2020).

Tabla 8. Resumen de ensayos clínicos con canela para el tratamiento de la DM2 o pacientes relacionados.

Autor (año) lugar	No.de pacientes (tipo de diabetes)	Método	FBG (mg / dL)	HbA1c (%)	Perfil de lípidos (mg / dL)	Comentarios adicionales
Khan <i>et al.</i> (2003) Pakistán (primer ensayo clínico de canela)	60 (DM2) *	Polvo de <i>Cinnamomum cassia</i> , 1, 3 o 6 g / día en cápsulas (500 mg) durante 40 días; incluyó tres grupos de placebo paralelos.	↓ 52,2	N / A	HDL: ↔ LDL: ↓ 15,32 TC: ↓ 34,28 TG: ↓ 58,75	Parece haber alcanzado el efecto máximo con una dosis de 1 g / día. Redujo la FBG en comparación con cada grupo placebo; sin respuesta a la dosis.
Mang <i>et al.</i> (2006) Alemania	79 (DM2)*	336 mg de extracto acuoso de <i>Cinnamomum cassia</i> equivalente a 3 g de canela en polvo / día durante 4 meses	↓ 20,0	↔	HDL: ↔ LDL: ↔ TC: ↔ TG: ↔	FBG tuvo una reducción significativamente mayor en el grupo de canela que en el grupo de placebo.
Crawford (2009) Estados Unidos	109 (DM2) *	Canela en polvo . <i>Cinnamomum cassia</i> 1 g / día durante 3 meses	N / A	↓ 0,83	N / A	La suplementación con canela es útil como coadyuvante en el tratamiento con los medicamentos orales habituales. HbA1c redujo 0,83% en comparación con el 0,37% en placebo. FBG : no monitorizado
Akilen <i>et al.</i> (2010) Reino Unido	58 (DM2) *	Canela en polvo <i>Cinnamomum cassia</i> . 2 g / día durante 12 semanas, primer ensayo de canela en el Reino Unido	↓ 14	↓ 0,36	HDL: ↔ LDL: ↔ TC: ↔ TG: ↔	La suplementación con canela es útil además de los medicamentos orales. HbA1c se redujo con la canela; no hubo efecto

						en el grupo placebo. FBG: disminución.
Vafa <i>et al.</i> (2012) Irán	44 (DM2)	3 g de canela en polvo. <i>Cinnamomum zeylanicum</i> durante ocho semanas	↓ 12,87	↓ 0,45	HDL: ↔ LDL: ↔ TC: ↔ TG: ↓ 25,1	El IMC disminuyó significativamente en comparación con el valor inicial, pero no en el grupo placebo.
Lu <i>et al.</i> (2012) China	66 (DM2)	120 y 360 mg de extracto acuoso de <i>Cinnamomum cassia</i> , equivalentes a 4,8 y 14,48 g de polvo por un período de 3 meses	↓ 23,8 ‡	↓ 0,8 ‡	HDL: ↔ LDL: ↔ TC: ↔ TG: ↓ 69,08	La forma de canela utilizada y el método de extracción pueden afectar la eficacia de la canela. Reducción de TG solo en el grupo de dosis baja.
Anderson <i>et al.</i> (2016) China	137 (prediabetes)	500 mg de extracto acuoso. N / A del tipo de canela.	↓ 11,9	N / A	HDL: ↑ 3,48 LDL: ↓ 8,89 TC: ↓ 9,28 TG: ↑ 33,65	Mejóro la sensibilidad a la insulina de los participantes.
Zare <i>et al.</i> (2018) Iran	140 (DM2)	1000 mg de canela en polvo. N / A del tipo de canela. 12 semanas	↓ 13,1	↓ 0,27	HDL: ↑ 1.02 LDL: ↓ 5.7 TC: ↓ 16.2 TG: ↔	Mencionan el control de ingesta calórica pero no muestran la composición de los alimentos en la dieta.

DM2, diabetes mellitus tipo 2; FBG, glucosa en sangre en ayunas; HbA1c, hemoglobina glucosilada A1c; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; N / A, datos no disponibles; TC, colesterol total; TG, triglicéridos; ↑, significancia estadística de niveles elevados; ↓, significancia estadística de niveles disminuidos; ↔, sin significancia estadística; (*)Pacientes que no reciben insulina y continuaron con sus medicamentos orales regulares para DM2. Fuentes: Garg, 2016; Santos y Da Silva, 2018.

Shinjyo *et al.* (2020) realizaron una búsqueda de ensayos clínicos (desde el año 2000 hasta el año 2018) que utilizaran las dos especies de canela, *C. zeylanicum* y *C. cassia*, con el fin de conocer su efectividad en el manejo de la diabetes. La evidencia sugiere que la administración oral de *C. cassia* (especie mayormente utilizada en los ensayos) en dosis de 3-6 g por día podría mejorar el metabolismo de la glucosa en pacientes con DM2 así como en individuos sanos, mientras que la efectividad fue inconsistente con dosis por debajo de 1,5 g. Por otro lado, los datos son escasos y no concluyentes sobre la eficacia de *C. zeylanicum*. Además, los autores discutieron que la diversidad en los métodos utilizados en los ensayos, así como los problemas de calidad, incluida la falta de autenticación botánica, comprometen las pruebas de eficacia y seguridad debido al alto contenido de cumarina presente en *C. cassia*. De esta manera, los autores concluyeron que los ensayos futuros deben diseñarse teniendo en cuenta la evaluación de la hepatotoxicidad potencial mediante la inclusión de pruebas de función hepática durante la duración adecuada de los ensayos. Estos esfuerzos permitirían una evaluación de seguridad y eficacia más confiable de *C. cassia* como intervención para la diabetes (Shinjyo *et al.*, 2020).

En otro estudio similar en Brasil, Santos y Da Silva (2018) discutieron la evidencia de la administración de canela con respecto a sus efectos hipoglucemiantes e hipolipemiantes. Los resultados revelaron que en la DM2, la glucemia en ayuno y la hemoglobina glicosilada se reducen de forma significativa. Además, realizaron el análisis de ensayos basados en la prueba OGTT (**Tabla 9**) en la cual concluyen que, aunque la canela ayuda en la reducción de la glucemia, agregar canela a un plan dietético no justificaría la ingesta indiscriminada de carbohidratos en pacientes con DM2.

Tabla 9. Efecto hipoglucemiante por sobrecarga de carbohidratos.

Referencia	Tipo de voluntarios	Administración	Efectos en la glucemia
Solomon y Blannin (2007)	Sanos	75 g dextrosa en 300 mL de agua + 5 g canela o 5 g canela 12h antes de la prueba	Reducción de 13% (canela al momento de prueba) y 10% (canela 12h antes de prueba). Resultados tomados 2 h después de la administración de dextrosa.
Mettler <i>et al.</i> (2009)	Jóvenes	Bebida de arroz + 4 gramos de canela o + 2 cdas. de vinagre o los dos juntos (canela+vinagre)	Reducción más baja con los dos juntos (2h después de la administración)
Gutiérrez <i>et al.</i> (2016)	Obesos	75 g glucosa + 5 g canela en ayunas	Reducción de 156 mg/dL a 140 mg/dL (30 min después de la administración)
Mirfeizi <i>et al.</i> (2016)	DM2	90 días con canela	Reducción de 270 mg/dL a 224 mg/dL
Bernardo <i>et al.</i> (2015)	Adultos no diabéticos	100 mL de té preparado con 6 g canela + 75 g glucosa pura en 200 mL de agua.	Reducción de 183 mg/dL a 160 mg/dL (30 min después de la administración)
Anderson <i>et al.</i> (2016)	-----	250 mg de extracto acuoso de canela + 75 g glúcidos, 2 veces al día.	Reducción de 270 mg/dL a 240 mg/dL
Zare <i>et al.</i> (2018)	DM2	1 g canela por tres meses	Reducción de 16,9 mg/dL en comparación con el valor inicial

DM2, diabetes mellitus tipo 2; OGTT, prueba de tolerancia oral a la glucosa; OGTT menor a 140 mg/dL: Normal; OGTT entre 140-199 mg/dL: Prediabetes; OGTT mayor a 200 mg/dL: Diabetes. Fuente: Santos y Da Silva, 2018.

Puesto que la diabetes y obesidad son condiciones prevenibles, también son necesarios estudios en personas sanas. Garg (2016) discutió el trabajo realizado por Beejmohun *et al.* (2014) en Francia, en el cual se describieron los efectos del extracto de canela de Ceilán, mediante la administración por vía oral de dos cápsulas de 500 mg (como dosis única) para evaluar el efecto sobre la glucosa en sangre postprandial y la respuesta a la insulina en 18 voluntarios sanos, hombres y mujeres. La respuesta glucémica postprandial se redujo en aproximadamente un 20% y aproximadamente un 15% entre 0 y 60 min y entre 0 y 120 min de absorción postprandial, respectivamente. Este efecto se presenta en la **Figura 8**.

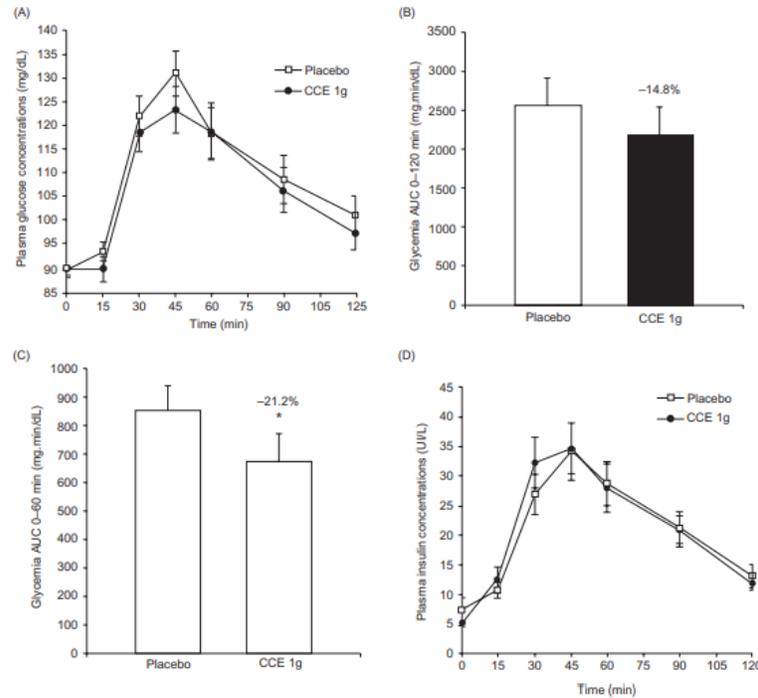


Figura 8. Efecto del extracto de canela de Ceilán (CCE) (dosis de 1 g) sobre la respuesta de la insulina y la glucosa en sangre después de una comida estándar en humanos. (A) Concentración de glucosa en sangre durante 120 min, (B) área de glucemia bajo la curva (AUC) durante 0 a 120 min, (C) AUC de glucemia durante 0 a 60 min y (D) concentraciones de insulina durante 120 min. Fuente: Garg, 2016.

En general, debido a la fácil accesibilidad y al bajo costo de la canela, esta se puede utilizar como agente auxiliar en el tratamiento de DM2. Sin embargo, los estudios clínicos que respaldan el efecto antihiper glucémico de la canela en pacientes con DM2 son limitados y la eficacia en humanos no parece estar bien establecida. Además, la variabilidad en la eficacia clínica podría estar relacionada en gran medida con factores como: el tipo de producto o formulación de canela utilizado en el estudio, el contenido de componentes bioactivos, la dosis, la duración del tratamiento, diferencias en la población de pacientes y los medicamentos concomitantes (Garg, 2016).

Por otro lado, el potencial de disminución de la concentración de lípidos así como la eficacia frente a otras condiciones clínicas asociadas con la desregulación de los perfiles glucémicos y lipídicos [como enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), síndrome de ovario poliquístico (SOP), síndrome metabólico y obesidad] necesita investigaciones más detalladas (Santos y Da Silva, 2018).

En conjunto, los estudios sugieren que la dosis eficaz recomendada es de 1 a 6 g de canela en polvo al día en dosis cuidadosamente escalonadas. La especie de canela más estudiada es la *C. cassia* y, por tanto, es el tipo más recomendado para su administración. Por el contrario, la administración de canela no debe utilizarse como tratamiento aislado. La terapia con medicamentos, la planificación dietética y los ejercicios físicos son cruciales antes de pensar en el uso de la canela (Santos y Da Silva, 2018).

4. EFECTOS ANTIOXIDANTES

4.1. Actividad antioxidante

En condiciones metabólicas normales, aproximadamente el 2–5% del O₂ consumido por las mitocondrias se convierte en especies reactivas de oxígeno (ROS) durante el proceso metabólico dentro del cuerpo. Su producción excesiva durante condiciones anormales está regulada naturalmente por el sistema antioxidante. La falla de las defensas antioxidantes da como resultado una condición fisiopatológica conocida como estrés oxidante. El estrés oxidante es un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes que se inclinan hacia un estado oxidante (Sharma *et al.*, 2016).

Las ROS se describen como moléculas, iones y radicales de vida corta. Sus vidas medias varían de nanosegundos a horas. Los radicales libres juegan un papel importante en el desarrollo de muchas enfermedades crónicas, como las cardiopatías, el cáncer y el proceso de envejecimiento. Para contrarrestar sus efectos adversos, eliminar o reducir la formación de radicales libres en el cuerpo se vuelve importante para la salud (Sharma *et al.*, 2016; Gulcin *et al.*, 2019).

Los antioxidantes son un grupo de sustancias que se producen *in situ* o se suministran a través de alimentos y suplementos. Los antioxidantes desempeñan un papel importante en la prevención de la oxidación al actuar como agentes reductores, eliminadores de radicales libres, quelantes de metales y también al actuar como captadores de ROS (Shahid *et al.*, 2018; Gulcin *et al.*, 2019).

En términos de productos alimenticios, los antioxidantes se describen como moléculas que previenen la oxidación en bajas cantidades o concentraciones. Además, retrasan o inhiben

fácilmente la oxidación de sustratos. Actualmente, los antioxidantes sintéticos se utilizan en las industrias alimentaria y farmacéutica para prolongar la vida útil del producto. El butilhidroxianisol (BHA) y el butilhidroxitolueno (BHT) se utilizan comúnmente como antioxidantes sintéticos, pero sus usos están restringidos por las normas legislativas debido a las dudas sobre sus efectos tóxicos y cancerígenos (Sharma *et al.*, 2016; Shahid *et al.*, 2018; Gulcin *et al.*, 2019).

Hoy en día los consumidores son más conscientes de su salud y demandan alimentos más frescos, lo que lleva a buscar antioxidantes de fuentes naturales. En este sentido, las especias son una fuente abundante de compuestos polifenólicos que poseen una gran capacidad antioxidante y pueden usarse potencialmente para sustituir los antioxidantes sintéticos de los productos alimenticios y conferir algunos efectos adicionales a la salud. Se presume que los antioxidantes derivados de plantas son seguros ya que son de origen natural y tienen la capacidad de contrarrestar el efecto dañino de las ROS (Sharma *et al.*, 2016; Shahid *et al.*, 2018).

Los fitonutrientes son cada vez más conocidos por su actividad antioxidante. La especia de canela contiene varios antioxidantes potentes y es la especia más importante que se utiliza para reducir el estrés oxidante. El potencial antioxidante de la canela se atribuye a la variedad de compuestos fenólicos que contiene (Shahid *et al.*, 2018).

4.2. Posible mecanismo de acción

Gulcin *et al.* (2019) afirmaron que la canela y sus componentes activos tienen la capacidad de donar un átomo de hidrógeno a los radicales libres. Después de ganar el átomo de hidrógeno, los radicales libres se estabilizan y alivian a la célula de un mayor estrés oxidante.

Li *et al.* (2016) informaron que el cinamaldehído puede mejorar la liberación de citocromo C de las mitocondrias y regular positivamente la actividad de caspasa 9 y 3, enzimas que juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis, puesto que catalizan la muerte celular programada o apoptosis. También regula al alza la expresión de los factores pro-apoptóticos (gen Bax) mientras que regula a la baja la expresión de los inhibidores apoptóticos (Bcl-2) para inducir la apoptosis y proteger a la célula del estrés oxidante (Ezzat *et al.*, 2017).

Long *et al.* (2015) informaron que el cinamaldehído es el activador del factor nuclear relacionado con el eritroide 2 (Nrf2), que es el regulador principal del sistema de defensa antioxidante celular. Así, la canela reduce la generación de radicales libres y minimiza el estrés oxidante.

Todos estos posibles mecanismos mencionados se representan en la **Figura 9**.

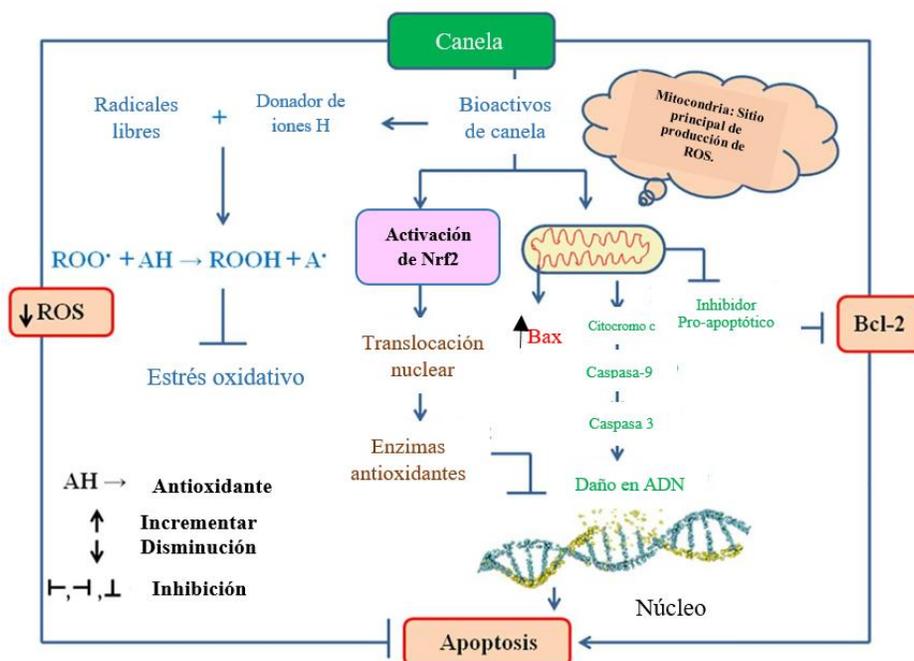


Figura 9. Mecanismo de acción de la actividad antioxidante (Singh *et al.*, 2021).

4.3. Evaluación de la capacidad antioxidante mediante ensayos *in vitro*

Los AE están formados por diferentes compuestos orgánicos que contienen dobles enlaces de carbono conjugados, así como grupos hidroxilo (OH), que pueden donar hidrógeno, inhibiendo así los radicales libres y minimizando el estrés oxidante. Se han desarrollado diferentes métodos químicos *in vitro* (**Tabla 10**) para determinar la actividad antioxidante de los AE y sus compuestos derivados naturales o sintéticos (Diniz do Nascimento *et al.*, 2020).

Tabla 10. Métodos químicos *in vitro* para determinar la actividad antioxidante.

Ensayo	Propósito
Eliminación de radicales libres DPPH	Evaluar la actividad captadora de radicales de los compuestos orgánicos, extractos, AE o sustancias orgánicas aisladas.
β -sistemas modelo de caroteno-linoleato	Evaluar alimentos y sustancias orgánicas con contenido lipídico.
Poder antioxidante reductor férrico (FRAP)	Evaluar el poder reductor de los compuestos o AE.

DPPH, radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo; AE, aceites esenciales; FRAP, Poder antioxidante reductor férrico. Fuente: Diniz do Nascimento *et al.* (2020).

Los resultados de los ensayos químicos *in vitro* son útiles, de bajo costo, de alto rendimiento y se han aplicado ampliamente para descubrir posibles fuentes de antioxidantes. No obstante, para evaluar la actividad antioxidante, se recomienda utilizar más de un ensayo (Diniz do Nascimento *et al.*, 2020).

4.3.1. Actividad captadora de radicales

La actividad captadora de radicales medida con el 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), es un método muy común para determinar las capacidades antioxidantes, los efectos de eliminación de radicales o para especificar un componente antioxidante especial presente en bebidas, alimentos y plantas (Yousefifar y Imungi, 2018; Gulcin *et al.*, 2019).

El DPPH es un radical libre estable centrado en nitrógeno y su color cambia de violeta a amarillo con la absorción de hidrógeno o electrones; por tanto, el grado de decoloración indica la actividad captadora de radicales libres del agente antioxidante. Es decir, cuando un componente antioxidante o un extracto vegetal reaccionan con el DPPH, pueden producir un átomo de hidrógeno y, en consecuencia, un DPPH reducido. El cambio de color se registra a 517 nm. La IC₅₀ se define como la concentración que inhibe la formación de radicales DPPH en un 50% (Sharma *et al.*, 2016; Gulcin *et al.*, 2019; Alizadeh Behbahani *et al.*, 2020).

En la **Tabla 11** se presentan los diversos estudios que han aplicado el ensayo de eliminación de radicales DPPH para probar el potencial antioxidante de la canela.

Tabla 11. Medición de la actividad antioxidante por medio de la actividad captadora de radicales de DPPH de los componentes activos en la corteza de *C. zeylanicum*.

Referencia	Componente activo principal	Actividad antioxidante DPPH	
		Inhibición de radicales (%)	IC ₅₀
Sharma <i>et al.</i> (2016)	Cinamaldehído y eugenol	CA: 57 EU: 81	CA: 0,842 mM/mL EU: 0,495 µM/mL
Shahid <i>et al.</i> (2018)	Fenólicos	90.18	
Gulcin <i>et al.</i> (2019)	Fenólicos		21.25 µg/mL
Yousefifar y Imungi (2018)	Cinamaldehído	85.98	
Alizadeh Behbahani <i>et al.</i> (2020)	Cinamaldehído	71.12	
Starowicz y Zieliński (2019)	-----	90.7	
Bellassoued <i>et al.</i> (2019)	Cinamaldehído		0.36 mg/mL

DPPH, radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo; CA, cinamaldehído; EU, eugenol; IC₅₀, concentración a la que el 50% de radicales libres se encuentra inhibido.

En su estudio, Sharma *et al.* (2016) demostraron la capacidad para eliminar radicales libres del cinamaldehído y del eugenol debido a su capacidad para donar hidrógeno. El eugenol presentó una mayor actividad de eliminación de radicales en comparación con el cinamaldehído porque dona fácilmente un átomo de hidrógeno del OH directamente unido al anillo de benceno. Además, los autores indicaron que la actividad de eliminación de radicales de los compuestos depende del número y la posición de los grupos OH en el anillo aromático de los compuestos fenólicos y, por lo tanto, presentan capacidad para reducir el nivel de radicales libres.

4.3.2. Poder antioxidante reductor férrico (FRAP)

El método FRAP se fundamenta en la reducción del hierro férrico (Fe³⁺) presente en el reactivo de FRAP hasta la forma ferrosa (Fe²⁺) por la presencia de antioxidantes; se produce un complejo de coloración azul de Prusia después de la adición de FeCl₃ el cual se determina midiendo la absorbancia a 700 nm. El aumento de la absorbancia indica un aumento en la capacidad de reducción (Rioja-Antezana *et al.*, 2018).

El poder reductor de los compuestos bioactivos se utiliza a menudo como indicador de la actividad donante de electrones, que es un mecanismo importante de acción antioxidante. Los antioxidantes pueden ser reductores que inactivan a los oxidantes. El poder reductor de la canela podría deberse principalmente al eugenol, que posee potentes capacidades de donación de hidrógeno o electrones promoviendo de esta manera las sustituciones de di y monohidroxilo en el anillo aromático (Sharma *et al.*, 2016; Abeysekera *et al.*, 2019).

Abeysekera *et al.* (2019) evaluaron el potencial antioxidante *in vitro* de la hoja de canela de Ceilán en diferentes estados de madurez mediante el ensayo FRAP. Todas las etapas de madurez, incluidas las hojas inmaduras, parcialmente maduras y maduras de la canela de Ceilán demostraron actividad antioxidante en términos de potencia reductora por el método FRAP. Sin embargo, los resultados revelaron claramente diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las distintas etapas de madurez de la hoja de canela de Ceilán para la actividad antioxidante. La hoja madura de canela de Ceilán tuvo la mayor actividad antioxidante, mientras que la hoja inmadura tuvo la actividad antioxidante más baja (**Tabla 12**). De acuerdo a lo anterior, el orden de potencia para la actividad antioxidante fue hoja madura > hoja parcialmente madura > hoja inmadura.

Aunque algunos estudios previos realizados con extractos de hojas de diferentes especies de *Cinnamomum* sobre FRAP indicaron que la hoja de canela de Ceilán posee el valor de FRAP más alto que otras especies de *Cinnamomum* en todo el mundo, el trabajo de Abeysekera *et al.* fue el primer informe que reportó diferencias en la actividad antioxidante de acuerdo a las distintas etapas de madurez de la hoja de canela de Ceilán. Los resultados destacaron que la hoja madura tenía un valor de FRAP casi 55 y 39 veces mayor en comparación con las hojas inmaduras y parcialmente maduras de la canela de Ceilán (Abeysekera *et al.*, 2019).

Tabla 12. Actividad antioxidante de diferentes estados de madurez de hojas de canela de Ceilán.

Extracto de hoja	Actividad antioxidante FRAP	
	(mg de equivalentes de Trolox/g de extracto)	(mg de equivalentes de Trolox/g de muestra)
Inmaduro	12,11 ± 0,98	0,31 ± 0,02
Parcialmente maduro	17,01 ± 1,40	0,92 ± 0,08
Maduro	665,44 ± 5,05	69,16 ± 0,52

Datos representados como media ± SEM. FRAP n = 3 cada uno. Los valores significativamente diferentes en $p < 0,05$. FRAP, poder antioxidante reductor ferrico. Fuente: Abeysekera *et al.*, 2019.

4.3.3. Prevención de la peroxidación de lípidos (blanqueo de β -caroteno)

Alizadeh Behbahani *et al.* (2020) emplearon el ensayo de blanqueo de β -caroteno para evaluar el potencial del aceite esencial de *C. zeylanicum* para prevenir la peroxidación de lípidos. Es un ensayo útil y práctico debido a que se realiza en emulsión y muchos productos alimenticios tienden a emulsionarse durante su producción. El aceite esencial de *C. zeylanicum* tuvo un alto efecto inhibitor (63,08 \pm 0,81%) contra la decoloración del β -caroteno. Esto significa que el aceite es capaz de eliminar y neutralizar los radicales libres de linoleato que son responsables de la decoloración del β -caroteno. Por lo tanto, es posible deducir que el aceite esencial de *C. zeylanicum* tenía fuertes características de eliminación de radicales junto con el potencial de suprimir la reacción de oxidación de lípidos. Además, los autores propusieron que el aceite de canela podría usarse como una alternativa natural a los antioxidantes sintéticos en las tecnologías de conservación de alimentos para mejorar la estabilidad oxidativa de muchos productos alimenticios.

4.4. Evaluación de la capacidad antioxidante mediante ensayos *in vivo*

Bellassoued *et al.* (2019) realizaron un estudio en el que tuvieron como objetivo investigar la composición y la actividad antioxidante *in vitro* del aceite esencial de corteza de *C. zeylanicum* (CzAE) así como evaluar sus efectos protectores *in vivo* sobre la toxicidad hepática y renal inducida por tetracloruro de carbono (CCl₄) en ratas.

El hígado es el órgano principal para el metabolismo y la desintoxicación, por lo tanto, es el sitio principal en donde las sustancias tóxicas pueden tener impacto. Anteriormente, el CCl₄ era utilizado como disolvente de limpieza industrial, pero su uso se ha abandonado en gran medida debido a los efectos adversos que produce en la salud como la hepatotoxicidad. Además, el CCl₄ induce la producción de varios tipos de ROS, contribuyendo de esta manera al daño hepático (Bellassoued *et al.*, 2019).

En general, Bellassoued *et al.* (2019) encontraron que el CzAE tiene un efecto preventivo contra la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad inducida por CCl₄ en ratas, debido a la capacidad de CzAE para eliminar los radicales libres e inhibir la acumulación de ROS (**Tabla 13**). Además, los autores aseguraron que, desde una perspectiva clínica, podría ser beneficioso complementar

la dieta con productos naturales como el CzAE y de esa forma aumentar la protección frente a la exposición de agentes tóxicos. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos para dilucidar la eficacia de este producto en humanos además de investigaciones que tengan como objetivo explorar las relaciones composición-efecto-mecanismo-dosis utilizando más pruebas de bioensayo *in vitro/in vivo*.

Tabla 13. Resultados de la actividad antioxidante *in vitro* de *C. zeylanicum* y sus efectos protectores *in vivo* sobre la toxicidad hepática y renal inducida por CCl4.

Actividad antioxidante <i>in vitro</i>		Estudio <i>in vivo</i>	
Compuesto principal (%)	Ensayo DPPH	Método	Resultados
Cinamaldehído (81.05)	IC ₅₀ : 0.36 mg/L	100 mg de CzAE/ kg de peso corporal en ratas macho durante 7 días; grupo control sin tratamiento. Al finalizar el tratamiento se administró CCl4 (tanto al grupo control y experimental) para inducir estrés oxidante.	Grupo control: el CCl4 indujo un aumento en los parámetros bioquímicos séricos y provocó estrés oxidante en hígado y riñones. Grupo experimental: CzAE provocó una disminución significativa en los parámetros bioquímicos séricos y del CCl4. Además, aumentó los niveles de HDL.

DPPH, radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo; IC₅₀, concentración a la que el 50% de radicales libres se encuentra inhibido; CzAE, aceite esencial de corteza de *C. zeylanicum*; CCl4, tetracloruro de carbono; HDL, lipoproteínas de alta densidad. Fuente: Bellassoued *et al.*, 2019.

En general, se ha demostrado que la canela, principalmente la especie *C. zeylanicum*, contiene varios antioxidantes potentes y es una especie importante para reducir el estrés oxidante, conllevando a un menor riesgo de enfermedades degenerativas y crónicas. El potencial antioxidante de la canela se atribuye a la variedad de compuestos fenólicos que contiene y muy probablemente a una sinergia entre sus principales componentes (Shahid *et al.*, 2018; Alizadeh Behbahani *et al.*, 2020).

Se debe destacar la importancia de seleccionar la etapa de madurez correcta para el desarrollo de productos funcionales de valor agregado y su uso en formulaciones medicinales tradicionales. Además, es necesario resaltar la importancia comercial de la hoja de canela de Ceilán en su presentación como aceite esencial de la hoja. El aceite esencial de hoja es una mezcla de compuestos con muchos beneficios para la salud y tiene muchas aplicaciones (Abeysekera *et al.*, 2019).

Se puede concluir que el extracto de canela tiene un fuerte potencial antioxidante para mejorar la salud y la nutrición humanas. Sin embargo, se sugiere realizar más investigaciones para respaldar los enfoques recientes con respecto a la evaluación analítica y biológica con el fin de comprender de manera más profunda los posibles efectos antioxidantes sobre la salud. Por otro lado, y dada la evidencia antes discutida, también es necesaria la evaluación del extracto de canela como antioxidante en diferentes condiciones de procesamiento y almacenamiento (Shahid *et al.*, 2018).

5. EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS

5.1. Actividad antiinflamatoria

La inflamación es una respuesta protectora compleja del cuerpo contra agentes nocivos, como microorganismos o células dañadas, cuyo objetivo es eliminar los estímulos nocivos del cuerpo y promover la curación. Sin embargo, esta respuesta debe controlarse y durar un período breve ya que de lo contrario puede dar lugar a la aparición de trastornos patológicos relacionados con el sistema inmunológico. Clásicamente, la inflamación se puede clasificar en aguda y crónica (Barboza *et al.*, 2018).

La inflamación aguda es una respuesta inicial, que se caracteriza por la activación de las células residentes con liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, que culmina con el reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares, principalmente neutrófilos, desde el sistema inmunitario innato hasta el lugar de la lesión. Las características clínicas definitorias de la inflamación son enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor (Gunawardena *et al.*, 2014; Barboza *et al.*, 2018).

Por otro lado, la inflamación crónica es una respuesta prolongada caracterizada por un cambio gradual en el tipo de células que se encuentran en el sitio inflamatorio, que con el tiempo causan tanto daño permanente como curación del tejido. La inflamación crónica es un factor que contribuye al desarrollo de muchas enfermedades relacionadas con la edad, incluidas enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares, diabetes, cáncer, asma, artritis reumatoide (AR) y enfermedad inflamatoria intestinal (Gunawardena *et al.*, 2014; Barboza *et al.*, 2018).

Hasta la fecha, la farmacoterapia para el tratamiento de las afecciones inflamatorias se basa en el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE se usan comúnmente para tratar el dolor y la inflamación, pero su uso clínico a largo plazo puede causar efectos secundarios no deseados, incluida una toxicidad gastrointestinal grave, como la formación de úlceras en el estómago y sangrado gástrico. Aún más inquietante, algunos AINE se han relacionado con un aumento de la presión arterial, accidentes cerebrovasculares e infartos al miocardio (Gunawardena *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2016).

Como alternativa, los medicamentos a base de plantas están obteniendo una mayor participación en el mercado terapéutico debido a su acción suave y menos efectos secundarios. De hecho, el desarrollo del ácido acetilsalicílico, comúnmente conocido como aspirina, fue motivado por el deseo de encontrar un reemplazo menos irritante para el salicilato tradicional (Gunawardena *et al.*, 2014).

La canela tiene una larga historia en la medicina tradicional India y China. En la medicina tradicional China, la corteza de canela (*C. zeylanicum*) se usa como analgésico y antipirético para resfriados, fiebre, dolor de cabeza, mialgia, artralgia y amenorrea. Por su parte en la medicina tradicional y alternativa de la India (ayurvédica), el aceite esencial de corteza de canela (*C. zeylanicum*) se ha utilizado durante miles de años para aliviar el dolor en las articulaciones y para adormecer el dolor (Gunawardena *et al.*, 2015; Han y Parker, 2017).

5.2. Marcadores proinflamatorios (posible mecanismo de acción)

Cualquier posible mecanismo de acción antiinflamatoria por parte de los componentes de la canela se genera mediante la modulación de la expresión o inhibición de enzimas relacionadas con la inflamación (**Figura 10**). Las principales funciones y clasificación de los marcadores proinflamatorios se presentan en la **Tabla 14**.

Hay dos aspectos moleculares que conllevan a una respuesta inflamatoria: la vía dependiente del ácido araquidónico (AA) y la vía independiente del AA. El AA es un ácido graso poliinsaturado que se encuentra normalmente esterificado en los fosfolípidos de la membrana celular. Los estímulos mecánicos, físicos y químicos liberan AA mediante la acción de fosfolipasas celulares. Los mediadores derivados del AA (eicosanoides) son sintetizados por

dos enzimas: ciclooxigenasas y lipoxigenasas. Estos derivados son los responsables de mediar prácticamente todas las fases de la inflamación (Gunawardena *et al.*, 2014).

Tabla 14. Clasificación y mecanismo de acción de marcadores proinflamatorios.

Tipo de vía	Enzima inhibida	Mecanismo de acción
Dependiente de AA	Ciclooxigenasa (COX)	Inhibición de COX, que convierte el AA liberado por los fosfolípidos de membrana en prostaglandinas.
	Lipoxigenasas (LOX)	Las LOX son las enzimas responsables de generar leucotrienos a partir del AA; involucrados en provocar trastornos inflamatorios.
	Fosfolipasa A2 (FLA2)	La inhibición de FLA2 disminuye la producción de AA y, por lo tanto, disminuye la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.
Independientes de AA	Óxido nítrico sintasa (NOS)	El NO, un radical libre gaseoso, es liberado por una familia de enzimas (NOS). Los resultados actuales sugieren inhibir la liberación de NO al suprimir la expresión y/o la actividad de las enzimas NOS.
	Sistema de citocinas	Las citocinas son los principales mediadores de las comunicaciones intercelulares locales necesarias para una respuesta integrada en los procesos inmunes e inflamatorios. Dos de la principales citocinas proinflamatorias son la IL-6 y el TNF- α .
	Factor de transcripción nuclear Kappa B (NF- κ B)	El NF- κ B es activado por radicales libres, estímulos inflamatorios, carcinógenos, promotores de tumores, endotoxinas, etc. Por tanto, los agentes que pueden suprimir la activación de NF- κ B tienen el potencial de suprimir la expresión de citocinas y, por tanto, reducir la respuesta inflamatoria

AA, ácido araquidónico; NO, óxido nítrico; IL-6, interleucina-6; TNF- α , factor de necrosis tumoral- α . Fuente: Gunawardena *et al.*, 2014.

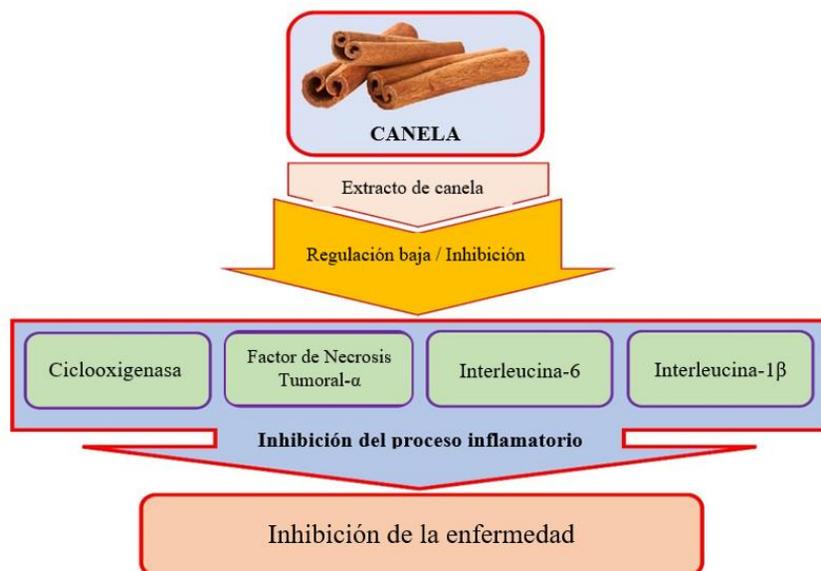


Figura 10. La canela actúa a través de un efecto antiinflamatorio reduciendo el nivel de diversas citocinas para finalmente inhibir la enfermedad (Saleh *et al.*, 2020).

5.3. Canela para el tratamiento de la artritis

El término artritis se deriva de las palabras griegas "artho" e "itis", que significan articulación e inflamación, respectivamente. Es un trastorno inflamatorio crónico articular, caracterizado por dolor, hinchazón y rigidez de las articulaciones, que se presenta más comúnmente en mujeres que en hombres. Aunque la artritis incluye más de 100 formas diferentes, la AR y la osteoartritis (OA) son las afecciones artríticas más comunes en adultos (Miraghajani y Ghiasvand, 2019; Tyagi *et al.*, 2020).

La OA es una enfermedad degenerativa, heterogénea y altamente prevalente, conocida comúnmente como artritis por desgaste. Se estima que más del 50% de las personas mayores de 60 años la presentan; se asocia con múltiples factores de riesgo, incluido el genético, la obesidad, el trabajo físico pesado, traumatismos, el sexo y la edad (Miraghajani y Ghiasvand, 2019).

Por el contrario, la AR es una enfermedad autoinmune que implica niveles más altos de sinovitis (inflamación de las articulaciones). Aproximadamente, el 1% de la población de adultos tiene AR, una menor prevalencia que la OA. Aunque las causas de la AR aún se desconocen, los factores ambientales y genéticos contribuyen al inicio y progresión de la enfermedad (Tyagi *et al.*, 2020).

El tratamiento de la AR y la OA se dirige principalmente a aliviar la respuesta inflamatoria y el dolor puesto que dichos síntomas generan una carga económica y social significativa en los pacientes. Sin embargo, hay varias opciones de tratamiento disponibles, incluidos: medicamentos, terapias locales (geles o cremas), métodos no farmacológicos (fisioterapia) y tratamientos quirúrgicos (reemplazo articular). A pesar de la disponibilidad de tratamientos, muchos pacientes recurren a alternativas naturales como la canela (Hariri y Ghiasvand, 2016; Miraghajani y Ghiasvand, 2019).

La evidencia disponible actualmente con respecto a los efectos de la canela en las condiciones artríticas es generalmente escasa, sin embargo, en investigaciones recientes (**Tabla 15**) se describieron disminuciones dependientes de la dosis en la inflamación, el edema, el dolor y la actividad de las citocinas. En conclusión, los estudios mencionados determinaron que la canela tiene una acción sobresaliente en la inflamación y en la artritis de modelos animales, por lo

tanto, pueden considerarse un potencial agente antirreumático, que puede usarse para tratar estas enfermedades (Hariri y Ghiasvand, 2016).

Tabla 15. Estudios de los efectos de *Cinnamomum cassia* en condiciones artríticas.

Referencia	Objetivo	Método	Resultados
Xia <i>et al.</i> (2019)	Evaluar los efectos protectores del TCA en los condrocitos en articulaciones con OA inducida por yodoacetato monosódico en ratas.	Inyección intraperitoneal de TCA (50 mg/kg) en macho durante cuatro semanas.	Los resultados <i>in vivo</i> mostraron que el TCA puede atenuar significativamente la degradación del cartílago en articulaciones con OA.
	Investigar el efecto inhibitorio <i>in vitro</i> del TCA en la vía NF- κ B, activada por IL-1 β .	Condrocitos primarios humanos se trataron con concentraciones variables de TCA (2-20 μ g/mL) durante 2 h, luego se estimularon con IL-1 β durante 6 h.	Los resultados apoyan que el TCA puede suprimir la vía NF- κ B y ejercer efectos protectores del cartílago con OA.
Sharma <i>et al.</i> (2018)	Evaluar la actividad antiartrítica del ECC en artritis inducida por formaldehído.	Se administró formaldehído (0,1 mL) en la pata trasera derecha de las ratas los días 0 y 3. Posteriormente fueron tratadas vía oral con 50, 100 y 200 mg/kg de ECC por 10 días. Finalmente se midió el diámetro de la articulación.	El tratamiento con ECC redujo la inflamación de las articulaciones el doble en relación con el grupo control con la enfermedad, de una manera dependiente de la concentración.
	Evaluar la actividad antiartrítica del ECC en artritis inducida por CFA.	Se administró CFA (0,1 mL) en la pata trasera derecha de las ratas los días 0 y 3. Posteriormente fueron tratados vía oral con 50, 100 y 200 mg/kg de ECC por 21 días. Finalmente se midió el diámetro de la articulación y el TNF- α y la IL-1 β en suero	El tratamiento con ECC redujo la inflamación de las articulaciones, de 2.07 mm en el grupo de control con la enfermedad a 1.54 mm en el grupo tratado con la mayor dosis de ECC; también se presentó una reducción en los niveles de IL-1 β y TNF- α .

TCA, *trans*-cinamaldehído; NF- κ B, factor de transcripción nuclear kappa B; IL-1 β , interleucina-1 beta; ECC, extracto de corteza de canela; CFA, adyuvante de Freund; OA, osteoartritis.

5.4. Canela y distintas condiciones clínicas inflamatorias

En diferentes estudios se ha descrito la actividad antiinflamatoria de la canela, sugiriendo propiedades funcionales beneficiosas en la prevención de una serie de enfermedades asociadas a procesos inflamatorios (**Tabla 16**).

Tabla 16. Actividad antiinflamatoria preclínica de la canela en distintas enfermedades

Referencia	Especie o componente estudiado	Condición clínica estudiada (tipo de estudio)	Duración y dosis	Resultados	Comentarios
Ahmed y Ghani (2020)	<i>C. zeylanicum</i>	Cicatrización de heridas cutáneas (<i>in vivo</i>)	Aplicación directa de AEC sobre la herida durante 7 días.	Conteo de células inflamatorias Día 1 ↑ 62.04 Día 3 ↓ 56.29 Día 7 ↓ 34.24	La canela promueve el proceso de cicatrización de heridas.
Li <i>et al.</i> (2020)	Cinamaldehído	Colitis (<i>in vivo</i>)	10 o 15 mg de AEC/kg de peso corporal durante 15 días.	Niveles séricos de citocinas IL-6 ↓ IL-10 ↑ TNF- α ↓	Aumento de IL-10, citocina con propiedades antiinflamatorias. La canela alivió la inflamación por colitis.
Hanci <i>et al.</i> (2016)	Cinamaldehído	Rinitis alérgica (<i>in vivo</i>)	20 mL de cinamaldehído vía nasal, dos veces al día durante 7 días.	Síntomas de rinitis alérgica: Estornudos ↓ Frotación de nariz ↓ Lagrimo de ojos ↓ Congestión nasal ↓	Reducción significativa en los síntomas de rinitis alérgica.
Prajapati <i>et al.</i> (2019)	<i>C. zeylanicum</i>	Modelo de edema en pata de rata con carragenina (<i>in vivo</i>)	Dosis única de 200 mg de AEC/kg de peso corporal.	Disminución máxima del volumen de la pata en un 30.58 %	La actividad antiinflamatoria más alta se observó a las 3 horas.

Sun <i>et al.</i> (2016)	<i>C. cassia</i> /TCA	Modelo de edema en pata de rata con carragenina (<i>in vivo</i>)	Dosis única de 60 mg de AEC/kg de peso corporal.	Niveles séricos de marcadores proinflamatorios TNF- α ↓ 48.7 % IL-1 β ↓ 68.8 % COX-2 ↓ 65.0 % NOS ↓ 18-8%	La canela inhibió la producción de TNF- α y IL-1 β , y redujo la expresión de COX-2 y NOS a las 3 horas.
Qabaha <i>et al.</i> (2017)	Ácido cinámico	Células PMN estimuladas con LPS (<i>in vitro</i>)	300 μ g/mL de extracto etanólico de canela.	Niveles de citocinas TNF- α ↓ 52.67% IL-6 ↓ 22.25%	Los efectos antiinflamatorios se atribuyen al ácido cinámico presente en la canela.
Gunawardena <i>et al.</i> (2015)	TCA y o-MCA	Células PMN estimuladas con LPS (<i>in vitro</i>)	-----	IC ₅₀ de TNF- α TCA: 8.3 μ g/mL o-MCA: 12.6 μ g/mL	TCA y o-MCA son responsables de la actividad inflamatoria de la canela.

AEC, aceite esencial de canela; TCA, *trans*-cinamaldehído; o-MCA, o-metoxicinamaldehído; PMN, polimorfonucleares; LPS, lipopolisacárido; IL-6, interleucina-6; IL-10, interleucina-10; TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; COX-2, ciclooxigenasa-2; NOS, Óxido nítrico sintasa; IL-1 β , interleucina-1 beta; IC₅₀, concentración a la que el 50% de las citocinas se encuentran inhibidas; ↑, significación estadística de niveles elevados; ↓, significancia estadística de niveles disminuidos.

En cuanto a estudios clínicos, se encontró que los más recientes se enfocan principalmente en evaluar el efecto de la canela sobre la proteína C reactiva (PCR) y en pacientes con migraña como se explica a continuación.

La PCR es una proteína de fase aguda comúnmente utilizada como marcador de inflamación que está asociada con las etapas tempranas de varias afecciones crónicas. Las reducciones en los niveles de PCR sérica son clínicamente importantes porque los niveles <1 mg/dL se asocian con un menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, mientras que las concentraciones > 3 mg/dL se asocian con un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares hasta en un 58% (Vallianou *et al.*, 2019).

En 2019, Vallianou *et al.*, realizaron un metanálisis para evaluar el efecto de la canela (*C. zeylanicum*) sobre la PCR sérica en varias afecciones inflamatorias crónicas. En resumen, se identificaron seis estudios publicados entre 2014 y 2018 los cuales fueron realizados en Francia, India, Irán y Estados Unidos, con un total de 285 participantes adultos, de los cuales 144 fueron asignados para recibir suplementos de canela y 141 a un grupo de control. La dosis de canela osciló entre 1,200 mg/día y 3,000 mg/día, con una dosis media de 1,850 mg/día. La duración varió de 8 a 24 semanas con una duración media de 14 semanas y los estudios seleccionados incluyeron pacientes con NAFLD, DM2, síndrome metabólico, obesidad, prediabetes y AR.

Los resultados encontrados sugieren que la suplementación con canela puede ejercer propiedades antiinflamatorias al reducir significativamente los niveles de PCR en suero, puesto que el nivel basal de PCR sérica osciló entre 1,69 mg/dL y 5,74 mg/dL, con una reducción promedio de -0,81 mg/dL después de la suplementación con canela sin cambios detectables en el grupo de control. Sin embargo, algunas limitaciones de este metanálisis incluyen no controlar factores como ingesta dietética, actividad física y medicamentos para varias enfermedades crónicas, que pueden haber influido en los resultados (Vallianou *et al.*, 2019).

Vallianou *et al.* (2019) concluyeron que la suplementación con canela mejora los niveles de PCR sérica, particularmente en condiciones crónicas, aunque sugieren se necesitan más estudios bien diseñados para confirmar los hallazgos mencionados anteriormente.

Con respecto a la migraña, se sabe que, aproximadamente el 53% de los pacientes presenta un deterioro grave o la necesidad de reposo en cama durante los ataques de migraña y aunque

la causa principal de la migraña aún se desconoce, la inflamación juega un papel significativo tanto en el inicio como en la persistencia del dolor.

Recientemente, Zareie *et al.* (2020) evaluaron el efecto del consumo de canela (*C. zeylanicum*) sobre los ataques de migraña y marcadores inflamatorios en pacientes con migraña. Cincuenta pacientes con migraña fueron aleatorizados para recibir canela en polvo (tres cápsulas/día con 600 mg de canela cada una) o tres cápsulas de placebo al día con 100 mg de almidón de maíz cada una (grupo de control) durante 2 meses. Los resultados revelaron que el consumo de canela redujo significativamente los niveles séricos de interleucina-6 (IL-6) en un 7.27% y de óxido nítrico (NO) en 20.21%, así como la frecuencia, gravedad y duración de los ataques de migraña (de 18 a 7 horas) en comparación con el grupo de control. Por lo tanto, la canela podría considerarse un suplemento seguro para aliviar el dolor y otras complicaciones de la migraña (Zareie *et al.*, 2020).

6. EFECTOS ANTIMICROBIANOS

6.1. Actividad antimicrobiana

Los microorganismos tienen una gran importancia para la salud humana y son uno de los principales desafíos para la seguridad alimentaria. Los patógenos microbianos presentes en los alimentos pueden causar además de su deterioro, la incidencia de enfermedades transmitidas por estos (Zhang *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2017a).

Como solución a los problemas transmitidos por los alimentos, las industrias alimentarias utilizan en la actualidad conservantes químicos para aumentar su vida útil. Sin embargo, muchos países han limitado su uso debido a sus efectos negativos en la salud de las personas y a las actitudes negativas de los consumidores hacia estos. Al mismo tiempo, ha aumentado el número de cepas de microorganismos resistentes a los antibióticos existentes. Los pacientes con infecciones causadas por bacterias resistentes a los medicamentos están, por tanto, expuestos a un mayor riesgo de peores resultados clínicos e incluso la muerte (Lalami *et al.*, 2019; Wińska *et al.*, 2019).

Por todas estas razones, los científicos alimentarios han renovado el interés en el uso de especias y conservantes naturales derivados de fuentes vegetales como agentes antimicrobianos alternativos. Los productos naturales son intrínsecamente mejor tolerados en el cuerpo humano, son de fácil accesibilidad, alta eficacia, baja toxicidad y además son ecológicos (Doyle y Stephens, 2019; Wijesinghe *et al.*, 2021). Entre las diversas plantas estudiadas con este fin, la canela ha surgido como un potencial agente antimicrobiano, inhibiendo eficazmente el crecimiento de una serie de microorganismos como bacterias y hongos (Doyle *et al.*, 2019).

6.2. Posible mecanismo de acción

La actividad antibacteriana del AE de canela se debe principalmente a su naturaleza hidrofóbica. La hidrofobicidad del AE de canela aumenta la permeabilidad de la membrana celular bacteriana, lo que da como resultado la liberación del contenido celular dando lugar a la muerte celular (**Figura 11**) (Singh *et al.*, 2021).

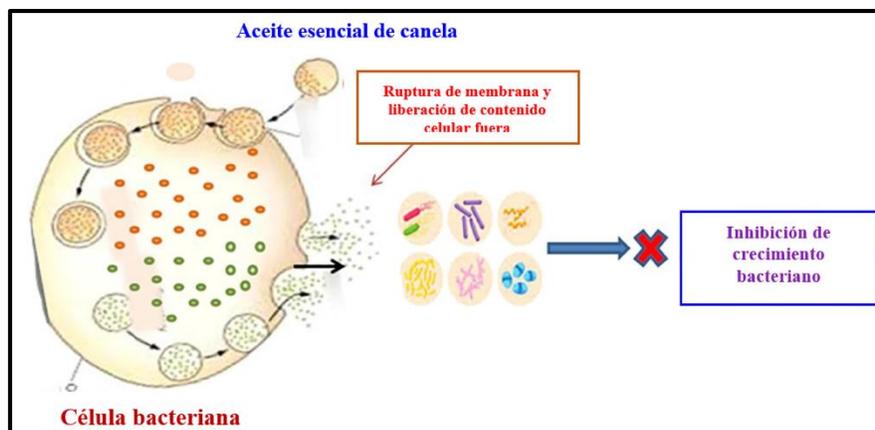


Figura 11. Mecanismo de acción de la actividad antimicrobiana (Singh *et al.*, 2021).

Diversos investigadores informaron previamente observaciones similares. Zhang *et al.* (2016) exploraron el uso del AE de canela como agente antimicrobiano natural y su modo de acción sobre *E. coli* y *S. aureus* como representantes de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, respectivamente. Sus resultados demostraron efectos perjudiciales del AE de canela hacia la pared celular de las bacterias tratadas en comparación con los grupos control, puesto que,

después de agregar AE de canela hubo cambios en la morfología de las células bacterianas (**Figura 12**).

Respecto al modo de acción, el AE de canela podría actuar sobre la membrana citoplasmática, afectando su integridad por medio de la fuga de electrolitos, ácidos nucleicos y proteínas debido a la interrupción de la permeabilidad celular, además de una despolarización de la membrana celular que conduce a una actividad metabólica celular irregular y a la muerte de las bacterias (Zhang *et al.*, 2016).

Sin embargo, *E. coli* ejerció más resistencia al AE de canela que *S. aureus*; esto probablemente debido a las diferencias estructurales en la membrana externa de las bacterias. Las bacterias Gram-positivas presentan una sola capa de peptidoglucano en sus membranas celulares que las hace más sensibles a los agentes antimicrobianos. Por el contrario, las membranas celulares de las bacterias Gram-negativas contienen una capa de lipopolisacáridos y fosfolípidos más compleja con una tasa de difusión notablemente menor a los compuestos antimicrobianos de base lipófila de los AE (Zhang *et al.*, 2016; Alizadeh Behbahani *et al.*, 2020).

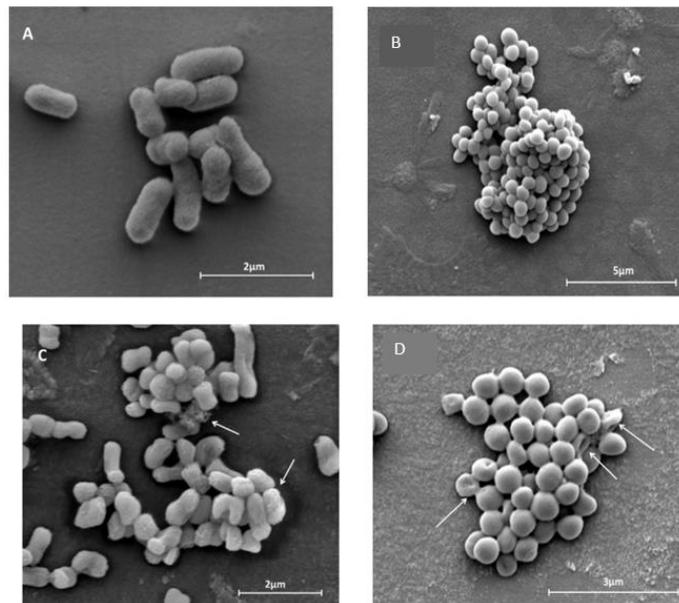


Figura 12: Microscopía electrónica de barrido, células de *E. coli* y *S. aureus* no tratadas (A, B), células de *E. coli* y *S. aureus* tratadas con aceite esencial de canela (C, D). Se observan células de *E. coli* arrugadas, irregulares y rotas (C), así como hundimiento y malformaciones (D) para *S. aureus*. Fuente: Zhang *et al.*, 2016.

6.3. Estudios de la canela como agente antimicrobiano

Las propiedades antimicrobianas del AE de canela contra diferentes patógenos de importancia clínica y alimentaria están sujetas a muchas investigaciones (**Tablas 17 y 18**). Estas propiedades se evalúan utilizando los métodos de difusión en disco, concentración mínima inhibitoria (CMI) y concentración mínima bactericida (CMB). La CMI es la concentración más baja de AE de canela sin crecimiento microbiano visible, mientras que la CMB es la concentración más baja que impide el crecimiento del microorganismo en un 99.9% (Zhang *et al.*, 2016; Yanakiev, 2020).

Tabla 17. Actividad antimicrobiana del AE de canela por el método difusión en disco.

Referencia	Especie/ Compuesto bioactivo	Volumen de AE en el disco	Microorganismo	DZI (mm)
Zhang <i>et al.</i> (2016)	<i>C.zeylanicum</i> /TCA	5 µL	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	19.2 28.7
Lalami <i>et al.</i> (2019)	<i>C.zeylanicum</i>	10 µL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas putida</i>	77.66 74.33 37.00 34.66 29.66
Alizadeh Behbahani <i>et al.</i> (2020)	<i>C.zeylanicum</i> /TCA Linalol	20 µL	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella entérica</i> <i>Listeria innocua</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus cereus</i>	18.00 24.00 19.00 30.00 26.00 27.00
Saki <i>et al.</i> (2020)	<i>C.zeylanicum</i> /Eugenol Linalol	10 µL	SARM EFRV <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i>	20.00 17.00 11.00 13.00 15.00
El Atki <i>et al.</i> (2019)	<i>C.cassia</i>	10 µg	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29.00 40.00 30.50

De Oliveira Carvalho <i>et al.</i> (2020)	<i>C.zeylanicum</i> /TCA Linalol	20 µL	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Lactobacillus lactis</i>	10.00 12.00 10.00 9.00
Elgamily <i>et al.</i> (2019)	<i>C.zeylanicum</i>	10 µL	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	14.00 16.67
Hu <i>et al.</i> (2019)	<i>C.zeylanicum</i>	10 µL	<i>Aspergillus spp.</i>	49.00

AE, aceite esencial; TCA, *trans*-cinamaldehído; CA, cinamaldehído; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; EFRV, *Esterococcus faecalis* resistente a vancomicina; DZI, diámetro de la zona de inhibición (incluido el diámetro del disco de 6 mm).

Tabla 18. Actividad antimicrobiana del AE de canela.

Referencia	Especie/Compuesto bioactivo estudiado	Rango de concentración de las diluciones con AEC	Microorganismo	CMI	CMB	Relación CMB/CMI
Zhang <i>et al.</i> (2016)	CA	0.25-8 mg/mL	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	1.0 1.0	4.0 2.0	4 2
Lalami <i>et al.</i> (2019)	CA	1.25-80 µL/mL	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas putida</i>	1.25 1.25 1.25 1.25	1.25 2.50 2.50 1.25	1 2 2 1
Alizadeh Behbahani <i>et al.</i> (2020)	<i>C.zeylanicum</i> /TCA Linalol	0.39-100 mg/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella entérica</i> <i>Listeria innocua</i> <i>Bacillus cereus</i>	3.12 6.25 0.78 1.56	12.5 25.00 3.12 3.12	4 4 4 2
Osanloo <i>et al.</i> (2020)	<i>C.zeylanicum</i> /CA Linalol	0.03-8.00 mg/mL	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.2 1.6 0.8 3.2	-----	-----
Saki <i>et al.</i> (2020)	<i>C.zeylanicum</i> /Eugenol Linalol	0.15-10 µL/mL	SARM EFRV <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i>	1.25 1.25 5.00 5.00 2.50	2.50 2.50 10.00 5.00 5.00	2 2 2 1 2

Akrami <i>et al.</i> (2021)	<i>C.zeylanicum</i> /TCA Eugenol	0.01-5 µL/mL	<i>Shigella spp</i>	0.83	0.83	1
Firmino <i>et al.</i> (2018)	<i>C.zeylanicum</i> /TCA Eugenol	0.01-2 mg/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.50	1.00	2
	<i>C. cassia</i> /TCA Cumarina	0.01-2 mg/mL	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.25	1.00	4
El Atki <i>et al.</i> (2019)	<i>C. cassia</i>	2-1250 µg/mL	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.88 4.88 19.53	-----	-----
Hu <i>et al.</i> (2019)	<i>C. zeylanicum</i>	0.031-16 mg/mL	<i>Aspergillus spp.</i>	0.104	-----	-----
Frankova <i>et al.</i> (2016)	<i>C.zeylanicum</i> /TCA Linalol	0.016-0.512 µL/mL	<i>Aspergillus niger</i> <i>Penicillium digitatum</i> <i>Penicillium expansum</i>	0.128 0.256 0.032	-----	-----
Sawicki <i>et al.</i> (2018)	<i>C.zeylanicum</i> /CA Eugenol Linalol	2-256 µg/mL	<i>Mycobacterium tuberculosis (H37Ra)</i>	8	32	4
De Oliveira Carvalho <i>et al.</i> (2020)	<i>C.zeylanicum</i> /TCA Linalol	0.078-10 mg/mL	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Lactobacillus lactis</i>	0.056 0.315 0.315 0.315	-----	-----
Elgamily <i>et al.</i> (2019)	<i>C.zeylanicum</i>	1.563-100 mg/mL	<i>Streptococcus mutans</i>	13.44	23.60	2
			<i>Lactobacillus acidophilus</i>	5.18	16.40	3
Rangel <i>et al.</i> (2018)	<i>C.zeylanicum</i> /Eugenol	15.62-2000 µg/mL	<i>Candida albicans</i>	125	125	1
			<i>Candida tropicalis</i>	250	500	2
			<i>Candida krusei</i>	1000	1000	1

AEC, aceite esencial de canela; TCA, *trans*-cinamaldehído; CA, cinamaldehído; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; EFRV, *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina; CMI, concentración mínima inhibitoria; CMB, concentración mínima bactericida.

Los productos naturales se consideran potentes inhibidores de la actividad microbiana cuando la CMI es igual o inferior a 500 µg/mL, 1.5 mg/mL o 1.0 µL/mL; además, la relación CMB/CMI debe ser menor o igual a 4 (Rangel *et al.*, 2018; Sawicki *et al.*, 2018; Yanakiev, 2020). En cuanto al método de difusión en disco, la velocidad de difusión del agente antimicrobiano desde las superficies del disco al medio determina su efecto inhibidor, clasificándose como sensible (15-20 mm) y muy sensible (más de 20 mm) (Saki *et al.*, 2020; Alizadeh Behbahani *et al.*, 2020).

El AE de canela indicó un fuerte efecto antibacteriano contra diversas especies de bacterias, de las cuales las más estudiadas son: *S. aureus* y *E. coli*. *S. aureus* se puede encontrar en múltiples productos alimenticios comerciales de origen animal o en aquellos que son manipulados por humanos; se le atribuyen la formación de biopelículas de importancia médica y puede desarrollar resistencia a múltiples fármacos. Por su parte, *E. coli* es también un patógeno importante transmitido por los alimentos, cuyas fuentes son extensas y donde la infección puede provocar síntomas graves e incluso puede ir seguida de complicaciones potencialmente mortales (Doyle *et al.*, 2019).

Por otro lado, la contaminación por hongos en alimentos conduce a un enorme deterioro y a una serie de problemas de seguridad alimentaria. El extenso deterioro de los alimentos causado por la contaminación por hongos es responsable de aproximadamente el 30% de las pérdidas anuales de alimentos en todo el mundo, de una considerable pérdida económica. Por otro lado, las micotoxinas producidas por algunos hongos son potencialmente tóxicas (Hu *et al.*, 2019). A este respecto, se ha demostrado que el AE de canela podría inhibir el crecimiento micelial y la germinación de esporas de los géneros de hongos *Aspergillus spp.* y *Penicillium spp* (**Tablas 17 y 18**).

Finalmente, la cavidad bucal es un entorno muy heterogéneo con óptimas condiciones fisicoquímicas y alta disponibilidad de nutrientes para el crecimiento de comunidades bacterianas, es por ello que la medicina dental es uno de los campos de la medicina donde las patologías más comunes son de origen bacteriano y fúngico (De Oliveira Carvalho *et al.*, 2020). De acuerdo con los resultados en la **Tabla 18**, el AE de canela y sus componentes principales muestran importantes actividades antimicrobianas contra *S. mutans* y *L. acidophilus*, microorganismos considerados como principales en la patología de las caries dentales, y además un potencial tratamiento para la candidiasis (*Candida spp.*) (Elgamily *et al.*, 2019).

Por lo tanto, de acuerdo a lo anterior y basado en los resultados, la canela tiene efectos fungicidas y bactericidas. Además, el cinamaldehído, el eugenol y el linalol han sido identificados como los componentes que dan lugar a muchas de las propiedades antimicrobianas descritas de esta especia (Doyle y Stephens, 2019).

En general, las propiedades antibacterianas favorables del AE de canela obtenidas en estos estudios resaltan la importancia de centrar más la investigación en la canela para encontrar un remedio herbal ideal para el tratamiento de patógenos humanos, particularmente bacterias resistentes a los medicamentos. Estos hallazgos podrían ser alentadores para más investigaciones *in vivo* en forma de ensayos clínicos para probar estos prometedores efectos, así como la determinación de un nuevo agente antimicrobiano con posible utilidad como conservante natural para prevenir la contaminación microbiológica en la industria alimentaria y prolongar la vida útil de los alimentos (Saki *et al.*, 2020; Elgamily *et al.*, 2021).

7. EFECTOS ANTICANCERÍGENOS

7.1. Actividad anticancerígena

En el cuerpo humano, continuamente se generan nuevas células para reparar los tejidos dañados. Normalmente, la proliferación celular y la muerte se producen de forma equilibrada, sin embargo, en condiciones cancerosas, el crecimiento celular, la división y la muerte están desregulados. El resultado de tal desregulación son probablemente fluidos como sangre o líquido linfático inusuales en el cuerpo, o la formación de una masa conocida como tumor (Sadeghi *et al.*, 2019).

El cáncer es la enfermedad más mortal y debilitante que conoce la humanidad. A nivel mundial, una de cada siete muertes se debe al cáncer. En las últimas dos décadas, la incidencia de cáncer se ha incrementado drásticamente principalmente como consecuencia de cambios en el estilo de vida. Según algunas estimaciones, el número de nuevos casos de cáncer alcanzará los 19.3 millones en 2025 (Husain *et al.*, 2018; Sadeghi *et al.*, 2019).

Los tratamientos contra el cáncer utilizados con más frecuencia son la quimioterapia, la radioterapia y el trasplante de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, a pesar de los tratamientos existentes hay dos obstáculos principales asociados a ellos que incluyen la recurrencia y muchos efectos secundarios, además de un tremendo dolor psicológico y físico en los pacientes durante el período de tratamiento (Xie *et al.*, 2018).

Una de las principales líneas de investigación en las últimas décadas corresponde al descubrimiento de estrategias novedosas para luchar contra el cáncer a través de elementos dietéticos naturales que incluyen plantas medicinales y fitoquímicos. Además, en los últimos años, las medicinas a base de hierbas han atraído una atención considerable como fuentes potenciales de agentes preventivos del cáncer porque son económicas, están ampliamente disponibles y son aplicables para enfermedades crónicas. La canela, una de las especias tradicionales que se usa con más frecuencia en casi todos los hogares de los países tropicales, está siendo investigada por su eficacia para combatir el cáncer (Liu *et al.*, 2017 b; Dutta y Chakraborty, 2018; Sadeghi *et al.*, 2019).

7.2. Apoptosis y canela

La apoptosis o muerte celular programada, es una interacción compleja entre numerosas moléculas y vías funcionales. En el cáncer, existe un desequilibrio entre la división celular y la muerte; esta desregulación en la muerte celular programada contribuye significativamente a la patogénesis del tumor al permitir que las células neoplásicas permanezcan vivas, incluso en presencia de estrés oxidante e hipoxia. Por lo tanto, el cáncer puede considerarse el resultado de una serie de alteraciones genéticas y ambientales que provocan la transformación de células normales en células malignas (Dutta y Chakraborty, 2018; Sadeghi *et al.*, 2019).

Aunque las células podrían morir por un mecanismo no apoptótico, la apoptosis es el mecanismo más frecuente y preferido a través del cual varios agentes quimioterapéuticos matan y erradican las células cancerosas. Además, se ha demostrado que la apoptosis es el principal mecanismo de muerte de las células tumorales inducida por varios polifenoles (Liu *et al.*, 2017b).

7.2.1. Posible mecanismo de acción

La apoptosis es un proceso muy investigado en condiciones patológicas o normales. Debido al papel importante de este proceso en diferentes condiciones patológicas es necesario comprender sus mecanismos relacionados para descubrir nuevas terapias. (Sadeghi *et al.*, 2019; Kubatka *et al.*, 2020)

La muerte celular programada puede activarse mediante una vía apoptótica interna o externa. En los estudios reportados en la literatura, la apoptosis por vía mitocondrial o interna es la más reportada (**Figura 13**). Los agentes inductores de la apoptosis que se dirigen a las mitocondrias pueden afectarlas de diversas formas, ya sea, induciendo la formación de poros en la membrana que conducen a la inflamación mitocondrial o aumentando la permeabilidad de la membrana mitocondrial, lo que da como resultado la liberación de efectores apoptóticos de las mitocondrias al citosol (Perng *et al.*, 2016).

La apoptosis a menudo implica la liberación de citocromo c de las mitocondrias al citosol. El citocromo c liberado se une al factor de activación de proteasa apoptótica-1 (Apaf-1), que luego se unen a la pro-caspasa-9 para crear un complejo proteico llamado apoptosoma. El apoptosoma separa a la pro-caspasa-9 en su forma activa de caspasa-9. La caspasa-9 activada, a su vez, activa la caspasa-3 efectora que posteriormente induce la apoptosis (Perng *et al.*, 2016).

Además, las actividades de diferentes genes determinan la decisión de la célula de activar su programa de autodestrucción. Un ejemplo de ello es el gen supresor de tumores p53 que promueve la reparación del daño del ADN. En los casos en que el daño no se puede reparar con éxito, p53 induce la apoptosis mediante la promoción de la expresión de proteínas relacionadas con la apoptosis como la proteína Bcl-2. El regulador de apoptosis Bcl-2 constituye una familia de proteínas involucradas en la regulación del poro de permeabilización de la membrana externa mitocondrial (MOMP), y puede ser proapoptótico (Bax y Bak) o antiapoptótico (Bcl-2 y Bcl-xL) (Qi *et al.*, 2016; Perng *et al.*, 2016).

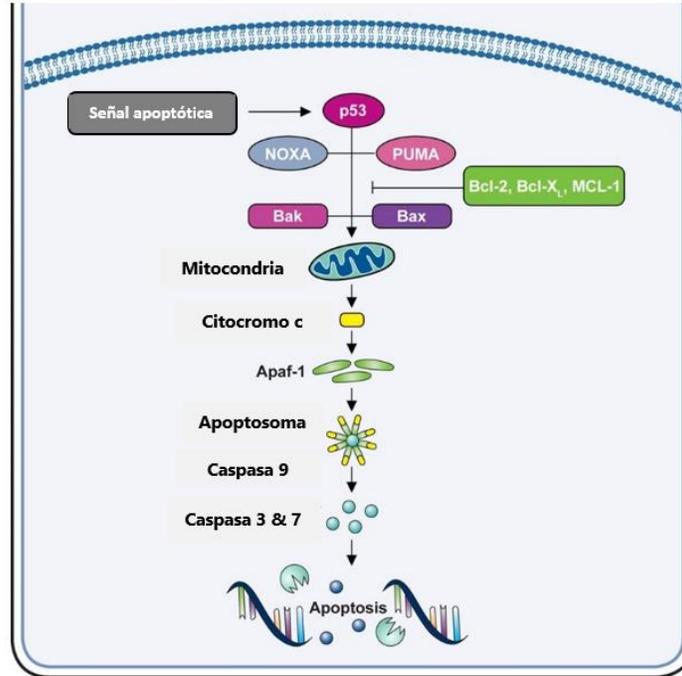


Figura 13. Apoptosis mitocondrial o intrínseca. La vía intrínseca (o vía mitocondrial) depende del equilibrio de las actividades entre las señales pro y antiapoptóticas de la familia Bcl-2; regulan la permeabilidad de la membrana mitocondrial y determinan si se liberará una señal pro-apoptótica o anti-apoptótica dentro de la célula. La vía extrínseca comienza fuera de la célula a través de la activación de receptores proapoptóticos y la superficie celular. Estos son activados por moléculas conocidas como ligandos proapoptóticos (Kantharaj, 2016).

Liu *et al.* (2017b) investigaron la disfunción mitocondrial mediante la medición del potencial de membrana mitocondrial en células con cáncer de pulmón con el fin de evaluar la apoptosis inducida por el compuesto 2-metoxicinamaldehído (2-MCA) a través de la vía mitocondrial. La **Figura 14** demuestra que el 2-MCA indujo la pérdida del potencial de membrana mitocondrial de una manera dependiente de la dosis y aumentó la actividad de las caspasas -3 y -9 lo que implica la participación de estas proteínas proapoptóticas en la apoptosis inducida por 2-MCA.

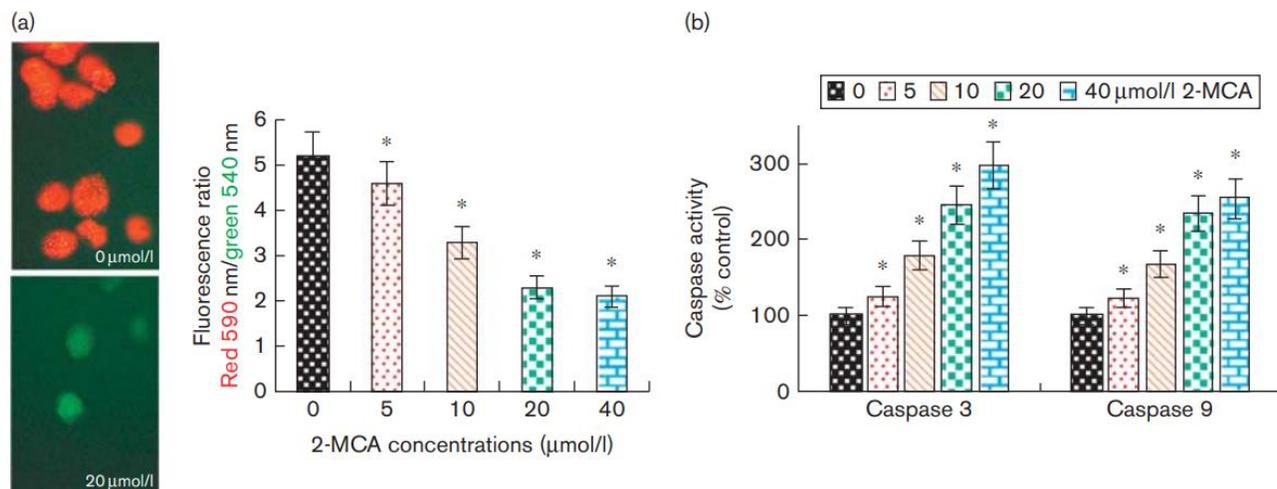


Figura 14. El 2-MCA indujo apoptosis a través de la vía mitocondrial en células con cáncer de pulmón. **(a)** Las células se incubaron con las concentraciones indicadas de 2-MCA durante 48 h y se analizó el potencial de membrana mitocondrial mediante microscopía de fluorescencia. Las células control (parte superior) con mitocondrias intactas emiten una fluorescencia roja. La mayoría de las células tratadas con 2-MCA (parte inferior) presentan una fluorescencia verde, lo que sugiere la pérdida del potencial de membrana mitocondrial. **(b)** Activación de caspasa 3 y caspasa 9. Las células se incubaron con las concentraciones de 2-MCA indicadas durante 48 horas y las actividades de caspasa 3 y caspasa 9 se evaluaron utilizando sustratos sintéticos marcados con fluorescencia espectrofotométricamente. Los datos se presentan como medias \pm SEM, $n = 3$. * Indica una diferencia significativa ($P < 0.05$) con respecto al control. 2-MCA, 2-metoxicinamaldehído (Liu *et al.*, 2017b).

7.2.2. Papel de la canela en varios tipos de cáncer

Una de las propiedades más importantes de cualquier compuesto anticancerígeno potencial es su capacidad para interferir con la viabilidad de las células cancerosas. Numerosos estudios han indicado los efectos antiproliferativos de la canela y sus compuestos activos contra varias células cancerosas afectando principalmente la apoptosis (**Tabla 19**) (Sadeghi *et al.*, 2019).

Tabla 19. Actividad anticancerígena de los distintos componentes activos de la canela por apoptosis

In vitro					
Referencia	Componente activo	Tipo de cáncer	Dosis	Efecto en la proliferación celular	Actividad de caspasas
Qi <i>et al.</i> (2016)	Ácido cinámico	Nasofaringe	2 mmol/L	↓	caspara-3 ↑
Gopalakrishnan <i>et al.</i> (2018)	Procianidina-B2	Próstata	0.31-10 µM	↓	caspara-3 ↑
Husain <i>et al.</i> (2018)	Cinamaldehído	Mama	33-100 µg/mL	↓ IC ₅₀ 25 mg/mL	-----
Tsai <i>et al.</i> (2016)	Cuminaldehído	Colorrectal	10-160 µM	↓	caspara-3 ↑ caspara-9 ↑
Perng <i>et al.</i> (2016)	2-MCA	Hígado	10-160 µM	↓ IC ₅₀ 23.33 M	caspara-3 ↑ caspara-9 ↑
Xie <i>et al.</i> (2018)	*Extracto de canela	Cuello uterino	0.1-1 mg/mL	↓	-----
Liu <i>et al.</i> (2020)	Cinamaldehído	Mama	10-20 µg/mL	↓ IC ₅₀ 12.23 g/mL	-----
Guan <i>et al.</i> (2016)	*Extracto de canela	Leucemia	50-75 µM	↓	-----
Liu <i>et al.</i> (2017b)	2-MCA	Pulmón	10-160 µmol/L	↓ IC ₅₀ 12.11 µmol/L	caspara-3 ↑ caspara-9 ↑
In vivo					
Referencia	Compuesto activo	Tipo de cáncer	Dosis diaria	Tiempo tratamiento	Reducción de tumor
Perng <i>et al.</i> (2016)	2-MCA	Hígado	10 mg/kg	32 días	65%
Liu <i>et al.</i> (2017b)	2-MCA	Pulmón	20 mg/kg	49 días	59%
Tsai <i>et al.</i> (2016)	Cuminaldehído	Colorrectal	20 mg/kg	42 días	69%
Kabatka <i>et al.</i> (2020)	Cinamaldehído	Mama	10 g/kg	29 días	44%

2-MCA: 2-metoxicinamaldehído; ↑, significación estadística de niveles elevados; ↓, significancia estadística de niveles disminuidos; IC₅₀, concentración en la que la proliferación celular se inhibió al 50%; (*), extracto alcohólico de canela.

Las caspasas son cisteína proteasas que desempeñan funciones críticas en la apoptosis. Las caspasas iniciadoras como la caspasa-9 inician la apoptosis, mientras que la caspasa-3 conocida como caspasa efectora, es un ejecutor clave de la apoptosis cuya sobreexpresión la apoptosis (Tsai *et al.*, 2016; Sadeghi *et al.*, 2019). Dada la importancia de las caspasas -3 y -9 en la apoptosis, en la **Tabla 19** se muestra el efecto de los distintos compuestos activos presentes en la canela sobre la actividad de las mismas.

En general, en todos los estudios evaluados, la actividad de ambas caspasas-3 y -9 aumentó de manera dependiente a la dosis en las células cancerígenas tratadas con el respectivo compuesto activo. Por tanto, es posible inferir que la canela es un factor iniciador capaz de inducir la apoptosis.

Además de los mecanismos asociados a las caspasas -3 y -9, Qi *et al.* (2016) demostraron que células con cáncer nasofaríngeo tratadas con 2 mmol/L de ácido cinámico aumentaron significativamente el nivel de expresión de la proteína P53 a medida que aumentaba la duración del tratamiento, induciendo así la apoptosis mediante la regulación positiva en la expresión de p53.

Debido a que se considera que la inducción de la apoptosis es la función principal de los fármacos que son eficaces contra muchos tipos de cáncer, como parte de la evaluación también se han hecho análisis de la proliferación y morfología de las células después de la exposición con los compuestos activos de canela (Guan *et al.*, 2016). Los resultados indican que estos compuestos inhiben la proliferación celular *in vitro*, puesto que suprimen el crecimiento celular de una manera dependiente de la dosis y tiempo. De forma similar se han observado cambios morfológicos como la producción de ampollas en la membrana plasmática, así como encogimiento y desprendimiento de las células.

En cuanto a los estudios *in vivo*, la citotoxicidad asociada al tratamiento y otros efectos secundarios de los fármacos antiproliferativos son las principales preocupaciones de la terapia contra el cáncer. En consecuencia, el agente anticancerígeno perfecto destruiría de forma discriminatoria las células malignas, pero no las sanas. En un estudio *in vivo*, Tsai y colaboradores encontraron que los compuestos activos de la canela disminuyeron la carga tumoral pudiendo tener un impacto clínico significativo. Por otro lado, ninguna de las terapias provocó una disminución observable en el peso corporal o el consumo de dieta en relación con

los ratones control. Esto implica que la canela tiene un efecto antiproliferativo y puede potencialmente servir como un fármaco anticancerígeno y/o quimiopreventivo (Tsai *et al.*, 2016).

Sadeghi *et al.* (2019) hicieron una revisión de los efectos anticancerígenos de la canela y discutieron que, en general, debido a la creciente prevalencia de neoplasias malignas en todo el mundo y a los efectos secundarios de las terapias actuales, encontrar nuevas terapias es una necesidad médica urgente (Sadeghi *et al.*, 2019). Esta revisión destacó el papel de la canela en la regulación de la apoptosis y de acuerdo a los datos existentes, la canela y sus diferentes compuestos activos actúan mediante una alteración significativa en la tasa de apoptosis en diferentes tipos de cáncer. Los datos mostrados indican que la canela causó la muerte celular apoptótica, como lo sugiere la pérdida del potencial de la membrana mitocondrial, el aumento de caspasa-3 y -9, junto con las características morfológicas cambiadas.

Dado que la mayoría de los estudios que evalúan los efectos de la canela se han realizado *in vitro* o en animales, los estudios en seres humanos son escasos y poco frecuentes. Por lo tanto, para establecer las posibles implicaciones significativas en la salud pública, estos efectos deben ser evaluados en humanos.

8. EFECTOS EN DESÓRDENES NEUROLÓGICOS

8.1. Actividad neurodegenerativa

Los trastornos neurodegenerativos (TND) comprenden trastornos marcados por eventos patológicos que resultan de un deterioro lento progresivo e irreversible de ciertas áreas del sistema nervioso, que finalmente conducen a un déficit neuronal y sináptico. A pesar de las mejoras en la esperanza de vida, los TND se han convertido posiblemente en las enfermedades más temidas entre las personas mayores (Kaur y Shri, 2018; Abd Rashed *et al.*, 2021).

Entre los TND, la enfermedad de Alzheimer (EA) se reconoce como una afección neurodegenerativa principal y una causa importante de demencia en los ancianos. La EA se considera un trastorno neurodegenerativo que deteriora progresivamente la función cognitiva y la memoria. En general, se destaca que un gran número de casos de la EA se presentan entre las personas mayores de 75 años; sin embargo, la aparición temprana de la EA también puede desarrollarse desde los 30 hasta los 60 años. En todo el mundo, 47.5 millones de personas padecen EA a los que se suman 7.7 millones de casos cada año. La patología de la EA afecta

la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y las habilidades de juicio en las personas que lo padecen (Singh *et al.*, 2020; Abd Rashed *et al.*, 2021; Noori *et al.*, 2021).

Debido a la naturaleza compleja y multifacética de estos TND, su causa inicial sigue siendo un signo de interrogación, sin embargo, los datos apoyan firmemente la asociación entre la genética y el estilo de vida humano para desarrollar tales condiciones. En muchos ensayos clínicos se ha demostrado que la intervención y el tratamiento temprano son la única forma de ralentizar o tal vez revertir la progresión. Por el momento, no existen curas efectivas que permitan eliminar estos trastornos; los tratamientos actuales se basan en retrasar su progresión y reducir los síntomas, particularmente en las etapas iniciales. Sin embargo, la mayoría de estos medicamentos comúnmente causan efectos secundarios como hepatotoxicidad, insomnio o diarreas (Momtaz *et al.*, 2018; Noori *et al.*, 2021).

En este sentido, recientemente los productos naturales están atrayendo la atención de la comunidad científica como factores capaces de disminuir los síntomas y paliar el desarrollo de diversas enfermedades como los TND. Además, la importancia de los alimentos de origen vegetal en la dieta para disminuir el riesgo de enfermedades crónicas se examina cada vez más y ahora se considera que las especias agregan más que sabor; es decir, son agentes que pueden retrasar, prevenir o incluso tratar enfermedades relacionadas con la edad como los TND (Mirmosayyeb *et al.*, 2017).

8.2. Posible mecanismo de acción

Actualmente existen numerosos estudios cuyos objetivos consisten en comprender el mecanismo y el tratamiento de los TND. Algunas vías biológicas importantes son el nivel de neurotransmisor colinérgico cerebral, la acumulación de placas extracelulares de β -amiloide ($A\beta$), la acumulación intracelular de proteína de microtúbulos Tau, la neuroinflamación y el estrés oxidante (**Figura 15**).

La primera vía propuesta para el desarrollo de los TND consiste en la acumulación de placas extracelulares de $A\beta$, que inicialmente afectan la eficiencia y función de la sinapsis que posteriormente conduce a la pérdida neuronal y causa demencia. Las $A\beta$ son pequeños péptidos solubles formados a través de escisiones progresivas de la proteína precursora amiloide (APP),

una proteína de membrana importante con las características comunes de un receptor de membrana que es metabolizado por algunas proteasas como la β -secretasa y la γ -secretasa. Sin embargo, los depósitos extracelulares de A β en la materia gris del cerebro conllevan al proceso de acumulación de A β que conduce al desarrollo de estructuras monoméricas y oligoméricas que producen las placas A β . Las placas A β o placas seniles son uno de los elementos que provocan un ciclo de cambios fisiológicos dañinos y tóxicos, además son un rasgo característico de la EA (Singh *et al.*, 2020; Noori *et al.*, 2021).

En este proceso, otro mecanismo implicado es el nivel de neurotransmisor colinérgico cerebral que está relacionado con el nivel reducido del neurotransmisor acetilcolina provocado por un aumento en la actividad de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), responsable del metabolismo hidrolítico del neurotransmisor. La relación entre estas dos vías consiste en que la AChE facilita la síntesis y agregación del A β tóxico. Por tanto, se supone que la inhibición de la AChE es una estrategia para el tratamiento de los TND, es por ello que la mayoría de los medicamentos aprobados para tratar la EA actúan como inhibidores de la AChE (Momtaz *et al.*, 2018; Singh *et al.*, 2020).

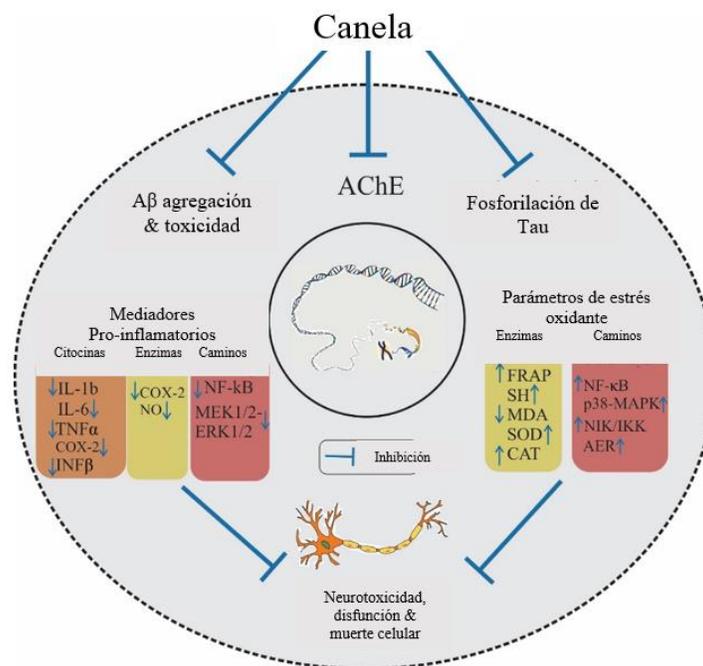


Figura 15. Representación esquemática de la canela para prevenir/anular trastornos neurodegenerativos mediante la reducción de la agregación de A β y Tau, la inhibición de la actividad de AChE y también mediante la inhibición de los elementos de estrés oxidante y la iniciación de parámetros proinflamatorios. A β , β -amiloide; AChE, acetilcolinesterasa, Momtaz *et al.* (2018).

Además de A β y AChE, la proteína Tau juega un papel crucial en el desarrollo de los TND. Tau es una proteína asociada a microtúbulos que estimula a la tubulina y establece su ensamblaje en los microtúbulos a través de fosforilación. En general, estos microtúbulos facilitan el transporte de proteínas y neurotransmisores que se han sintetizado dentro de la célula hacia las sinapsis. El equilibrio entre el montaje y el desmontaje de estos microtúbulos está sincronizado por Tau, por lo que de esta forma se mantiene regularmente la estabilidad y la integridad de las neuronas (Momtaz *et al.*, 2018).

En algunas condiciones patológicas la sobreexpresión excesiva y la acumulación de Tau hiperfosforilada provoca el desprendimiento de los microtúbulos y posteriormente la formación de ovillos neurofibrilares (NFT). Estas Tau hiperfosforiladas inducen la interrupción de la red de microtúbulos y provocan una neurodegeneración tanto axonal como dendrítica que, en consecuencia, afecta a la transmisión neural. Por lo tanto, la actividad anormal de Tau está relacionada con la progresión de los TND; además, la cantidad de NFT también se ha relacionado con la gravedad de la demencia en la EA (Momtaz *et al.*, 2018; Singh *et al.*, 2020).

En general, la acumulación de NFT y de las placas A β son los dos aspectos más importantes que pueden alterar la barrera hematoencefálica, inducir estrés oxidante e inducir una respuesta inflamatoria en el cerebro, causando daño a los nervios y subsecuentemente TND. Además, evidencias recientes informaron efectos sinérgicos entre las proteínas A β y Tau acumuladas, lo que sugiere que el A β extracelular aumenta la captación de Tau en las células (Noori *et al.*, 2021).

8.3. Canela y efecto neuroprotector

Durante las últimas dos décadas, numerosos estudios científicos han informado del potencial neuroprotector de la canela y sus componentes, así como también ha demostrado intervenir en múltiples mecanismos multidisciplinarios (Momtaz *et al.*, 2018). La canela se encuentra entre las especias más ampliamente exploradas para evaluar su eficacia en los TND relacionados con la edad; además, es importante recordar que la canela y sus componentes poseen importantes actividades antioxidantes y antiinflamatorias (previamente informadas) que pueden ser beneficiosas en la neuroprotección. En este contexto, el presente trabajo resume los informes de investigación sobre las especies de *C. zeylanicum* y *C. cassia* que se han explorado para el manejo de los TND (**Tabla 20**).

Tabla 20. Estudios realizados sobre el efecto neuroprotector de la canela y sus compuestos.

Referencia	Enfermedad (Tipo de estudio)	Especie, compuesto activo y/o presentación	Promotor de la enfermedad (control)	Tratamiento	Ensayos/Medición	Resultados
Roghani <i>et al.</i> (2017)	Parkinson (<i>In vivo</i>)	<i>C. zeylanicum</i> Cinamaldehído	MPTP (20 mg/kg por cuatro días i.p.)	30 mg/kg de CA por dos semanas, i.p.	Coordinación motora (Prueba de varilla giratoria) Número de neuronas perdidas	↑ Equilibrio ↓ Número de neuronas (sin embargo resultado menor que el control)
Tepe y Ozaslan (2020)	Alzheimer (<i>In vitro</i>)	<i>C. zeylanicum</i> Aceite esencial <i>C. zeylanicum</i> Cinamaldehído	-----	2- 20 mg/mL 2- 20 mg/mL	% Actividad inhibitoria -colinesterasa -MAO -Agregacion Aβ % Actividad inhibitoria -colinesterasa -MAO -Agregacion Aβ	AChE 99.0 % MAO 96.4 % Aβ autoinducida 57.8% Aβ inducida 84.5% AChE 86.9 % MAO 95.9 % Aβ autoinducida 28.7% Aβ inducida 76.5%
Zaidi <i>et al.</i> (2016)	Parkinson (<i>In vivo</i>)	<i>C. cassia</i> Extracto de corteza	Haloperidol (1 mg/kg por siete días, i.p.)	100 mg/kg por 36 días, vía oral	Comportamiento (Prueba de fuerza de agarre)	↑ Potencia muscular
Madhavadas y Subramanian (2017)	Neuroprotección (<i>In vivo</i>)	<i>C. zeylanicum</i> Extracto de corteza	MSG (4 mg/g por catorce días, i.p.)	50 mg/kg de ECC por veinte semanas, vía oral.	Actividad colinesterasa Niveles de GSK-3β	↓ AChE 76.6% ↓ GSK-3β

Ahmed <i>et al.</i> (2021)	Neurotoxicidad/ Estrés oxidante (<i>In vivo</i>)	Cinamaldehído Aceite esencial	Deltametrina (6 mg/kg, vía oral)	0.5 mg/kg de AEC por 21 días, i.p.	Actividad colinesterasa Estado antioxidante/oxidante del cerebro	↑ AChE ↑ GSH ↓ MDA ↑ SOD ↓ iNOS (Resultados respecto al daño oxidante provocado por el plaguicida)
Mustafa (2020)	Alzheimer (<i>In vivo</i>)	<i>C. cassia</i> Extracto de corteza	AlCl ₃ (100 mg/kg por sesenta días, i.p.)	200 mg/kg ECC por sesenta días, vía oral.	Función neurocognitiva (prueba de laberinto T-recompensada) Formación placas de Aβ	↓ Tiempo de tránsito en laberinto (23.3 a 18.4 segundos) ↓ Placas de Aβ
Chakrabarti <i>et al.</i> (2018)	Neuroinflamación (<i>In vitro</i>)	Ácido cinámico	Cultivo de microglía BV2 activado por LPS bacteriano	200-300 μM por dos horas.	Marcadores proinflamatorios Expresión SOCS3	↑ SOCS3 ↓ iNOS ↓ TNF-α ↓ IL-1β ↓ IL-6
Kang <i>et al.</i> (2016)	Alzheimer (<i>In vitro</i>)	<i>C. cassia</i> Extracto de corteza	Células ováricas de hámster chino que expresan APP	50 μg/mL	Producción de Aβ	↓ Aβ
Ho <i>et al.</i> (2013)	Neuroinflamación (<i>In vitro</i>)	Extracto de canela Cinamaldehído	Cultivo de microglía BV2 activado por LPS bacteriano	50 μg/mL 100μM	%Inhibición de marcadores proinflamatorios %Inhibición de marcadores proinflamatorios	↓ NO 65.1% ↓ TNF-α 65.7% ↓ IL-1β 85.0% ↓ IL-6 71.9% ↓ NF-κB 80.9% ↓ NO 98.0% ↓ IL-1β --- ↓ NF-κB 77.2%

Emamghoreish i <i>et al.</i> (2019)	Neuroprotección (<i>In vitro</i>)	Cinamaldehído	Línea celular de neuroblastoma humano (SH- SY5Y) tratadas con 20 μ M de A β	15, 20, 23 y 25 μ M	Viabilidad celular Expresión de GSK-3 β	CA revirtió la toxicidad del 57% inducida por A β ↓ GSK-3 β
--	--	---------------	--	----------------------------	--	---

i.p., intraperitonealmente; CA, cinamaldehído; ECC, extracto de corteza de canela; AEC, aceite esencial de canela; GSK-3 β , glucógeno sintasa quinasa-3 β ; MPTP, 1 metil 4-fenil-1,2,3,6 tetrahidro piridina; GSH, Glutatión; SOD, superóxido dismutasa; MDA, Malondialdehído; AlCl₃, cloruro de aluminio; MSG, L-glutamato monosódico; MAO, monoaminoxidasa; SOCS3, supresor de señalización de citosinas-3; LPS, lipopolisacárido; A β , β -amiloide; APP, proteína precursora amiloide; AChE, enzima acetilcolinesterasa; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible ; NO, óxido nítrico; IL-6, interleucina-6; TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; NF- κ B, factor de transcripción nuclear kappa B; IL-1 β , interleucina-1 beta; \uparrow , significación estadística de niveles elevados; \downarrow , significancia estadística de niveles disminuidos.

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por una pérdida progresiva de neuronas en la sustancia negra y se plantea la hipótesis de que puede ser el resultado de una producción excesiva de radicales libres, por lo que los esfuerzos se centran en el estudio de los antioxidantes naturales para la protección de las neuronas contra los radicales libres (Roghani *et al.*, 2017). Los resultados obtenidos por Ahmed *et al.* (2021), sugieren que los componentes antioxidantes de la canela restauraron el daño oxidante provocado por la deltametrina (un insecticida que aumenta la producción de radicales libres afectando negativamente a los sistemas de defensa antioxidante provocando estrés oxidante), elevando significativamente el contenido de glutatión (GSH), las actividades de AChE y superóxido dismutasa (SOD) hacia valores normales con la reducción de la concentración de malondialdehído (MDA).

Por otra parte, los TND se caracterizan por la pérdida de neuronas de los sistemas motor, sensorial o cognitivo. Una de las señales de identidad de estas enfermedades es la neuroinflamación asociada a la elevación de diferentes moléculas proinflamatorias. Entre estos mediadores proinflamatorios, las citocinas son cruciales para iniciar y agravar la respuesta inflamatoria, ya que las propias citocinas pueden inducir a otros mediadores inflamatorios. La respuesta neuroinflamatoria está mediada principalmente por la microglía activada (células inmunes residentes en el cerebro), sin embargo, se ha demostrado que su activación prolongada da como resultado una producción elevada de varias citocinas proinflamatorias, que se sabe contribuyen a la degeneración de las neuronas. En consecuencia, la inhibición de la neuroinflamación puede ser una estrategia para el tratamiento de los TND (Ho *et al.*, 2013; Chakrabarti *et al.*, 2018).

De acuerdo a los resultados de los estudios encontrados en la literatura, la canela es capaz de regular al alza al supresor de la señalización de citocinas-3 (SOCS3), una molécula antiinflamatoria que suprime la señalización de citocinas y la expresión de genes inflamatorios en diferentes células, incluida la microglía. Asimismo la canela puede suprimir la expresión de moléculas proinflamatorias (**Tabla 14**) (Chakrabarti *et al.*, 2018).

Además, se ha demostrado que la glucógeno sintasa cinasa-3 β (GSK-3 β), enzima reguladora involucrada en varias funciones del sistema nervioso central (SNC) como el desarrollo neuronal y la neurodegeneración, puede mejorar la fosforilación de Tau inducida por A β y la progresión de la patofisiología de la EA. En algunos de los estudios presentados en la **Tabla 20** se

demonstró que el cinamaldehído revirtió los efectos de A β en los niveles de proteína GSK-3 β . Por tanto, los efectos neuroprotectores del cinamaldehído pueden deberse a la inhibición de GSK-3 β (Emamghoreishi *et al.*, 2019).

Finalmente, y retomando lo mencionado en el mecanismo de acción, la inhibición de la colinesterasa y la acumulación de A β en el cerebro se encuentran entre las estrategias de tratamiento importantes para los TND. En conjunto, los estudios descritos sugieren que la canela y sus compuestos tienen el potencial de promover la degradación de A β e inhibir la AChE.

En general, los hallazgos presentados en esta revisión muestran que la canela puede actuar de diferentes formas contra los TND: reduciendo la neurotoxicidad de A β , inhibiendo la generación y acumulación de A β y también de la AChE, evitando la agregación de Tau y mejorando la función cognitiva. Otro punto muy importante es que se demostró que la canela reduce el estrés oxidante y varios procesos inflamatorios neuronales por lo que el consumo de una dieta rica en antioxidantes y componentes antiinflamatorios puede reducir el riesgo de desarrollar TND. Por lo tanto, los alimentos o fitoquímicos con actividades antioxidantes y antiinflamatorias potentes se consideran recursos importantes (Momtaz *et al.*, 2018).

Sin embargo, se requieren más estudios clínicos que permitan comprender de mejor manera su eficacia en el tratamiento y la prevención de los principales TND, así como su posible contribución para mantener las funciones cognitivas a medida que envejecemos. Por el momento, la canela y, en particular, el cinamaldehído parecen ser enfoques eficaces y seguros para el tratamiento y la prevención de la aparición y/o progresión de los TND, a través de múltiples rutas.

9. PERSPECTIVA DEL USO DE LA CANELA COMO TRATAMIENTO CONTRA ENFERMEDADES

En todo el mundo, las hierbas y especias se emplean generalmente en los alimentos para modificar o resaltar su sabor sin ser considerados nutricionalmente significativos. Las especias son sustancias vegetales aromáticas, enteras, partidas o molidas, cuya función principal en los alimentos es condimentar, mientras que las hierbas son "medicamentos crudos" de origen vegetal que se utilizan para tratar enfermedades o para alcanzar o mantener una condición de salud mejorada (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017).

La canela es una de las especias más utilizadas y en los últimos años ha despertado un gran interés por parte de la comunidad científica por ser considerada un producto natural con numerosos beneficios para la salud humana (**Figura 16**). La evidencia científica prueba el potencial de la canela como medicina alternativa natural para el tratamiento y prevención de enfermedades graves como la diabetes, el Alzheimer y el Parkinson, así como por sus actividades antiproliferativas y antiinflamatorias. También se puede utilizar en alimentos como planta aromática o como fuente dietética de antioxidantes y antimicrobianos naturales para mejorar la calidad y seguridad de los alimentos.

Además, desde un punto toxicológico, la canela es un ingrediente alimentario relativamente no tóxico que se puede utilizar en pequeñas cantidades como especia sin ninguna restricción. Sin embargo, para la aplicación como fármaco con dosis mucho más altas que el uso normal, es necesario presentar datos clínicos completos. Las cantidades actuales que se recomiendan para el consumo de la canela incluyen de 1 a 4 g por día o 1 a 6 g por día, sin ninguna complicación tóxica para los humanos (Habtemariam, 2019).

Otras preguntas que permanecen sin respuesta son ¿qué especie de canela? o ¿qué parte de la planta se debe usar? De acuerdo a los hallazgos encontrados en este trabajo es posible que sean preferibles las especies ricas en cinamaldehído o eugenol y bajas en cumarina (componentes potencialmente tóxicos). Una combinación de AE de hojas y corteza contribuiría a que las propiedades farmacológicas del producto sean más efectivas debido al alto contenido de cinamaldehído y eugenol,

Por lo tanto, la canela no debe tomarse como un nombre genérico que representa un producto estandarizado. Es más bien un producto heterogéneo de componentes, y por lo tanto, debe estar disponible una medida de control de calidad para cada fuente o especie para garantizar un alto nivel de seguridad como producto clínico. Esto se suma al desafío universal de estandarizar los productos herbales debido a las diferencias en las condiciones de crecimiento, diferencias genotípicas / de variedad, cambios estacionales, etapa de desarrollo de la planta, etc. (Habtemariam, 2019).

En cuanto al actual y futuro campo de aplicación de la canela en sus diferentes presentaciones comerciales (entera, molida, como extracto o aceite esencial), podría ser aplicado en la industria farmacéutica como fármaco terapéutico o en la industria alimentaria como aromatizante, agente antimicrobiano y antioxidante, etc; además otro uso futuro sería en la industria del envasado de alimentos (envasado activo de alimentos en forma de bolsitas o incorporados en matriz polimérica y recubrimiento) y en la industria cosmética. Sin embargo, se prevé que, en los próximos años, surjan nuevos productos y aplicaciones basados en el aprovechamiento de la canela (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017).

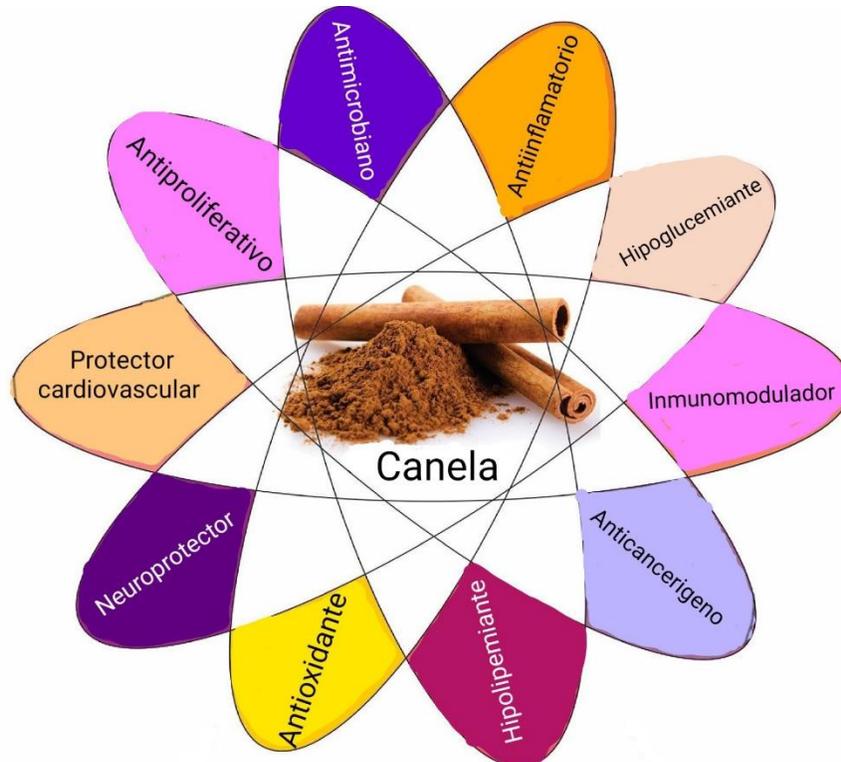


Figura 16. Eficacia terapéutica de canela *spp.*, Momtaz *et al.* (2018).

CONCLUSIÓN

Con base en la evidencia científica actual, se ha demostrado que *C. zeylanicum* y *C. cassia* poseen numerosos beneficios para la salud, por lo que podrían ser consideradas en la prevención y el retraso en el desarrollo de muchas enfermedades crónicas, así como controlar el estrés oxidante, la expresión de marcadores proinflamatorios y mecanismos de defensa antimicrobiano. Además, se ha demostrado que la canela contiene múltiples componentes responsables de los efectos positivos para la salud, siendo el principal y mayormente estudiado, el cinamadehído. Por lo tanto, la inclusión de la canela en la dieta ayuda en el tratamiento preventivo y/o control de muchas enfermedades de importancia médica en la población mundial y se motiva a los investigadores a realizar más estudios para optimizar y potenciar su uso.

BIBLIOGRAFÍA

Abd Rashed, A., Abd Rahman, A.Z., Rathi, D., 2021. Essential Oils as a Potential Neuroprotective Remedy for Age-Related Neurodegenerative Diseases: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(4), 1107.

Abeysekera, W.P.K.M., Arachchige, S.P.G., Abeysekera, W.K.S.M., Ratnasooriya, W.D., Medawatta, H.M.U.I., 2019. Antioxidant and Glycemic Regulatory Properties Potential of Different Maturity Stages of Leaf of Ceylon Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* Blume) in Vitro. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2693795.

Ahmed, H.K. y Ghani, B.A., 2020. Histological assessment of effect of *Cinnamomum Zeylanicum* Extract on Experimentally Induced Cutaneous Wound Healing in Rats. *Diyala Journal of Medicine*, 18(2), 1-11.

Ahmed, W.M., Abdel-Azeem, N.M., Ibrahim, M.A., Helmy, N.A., Radi, A.M., 2021. Neuromodulatory effect of cinnamon oil on behavioural disturbance, CYP1A1, iNOS transcripts

and neurochemical alterations induced by deltamethrin in rat brain. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 209, 111820.

Akilen, R., Tsiami, A., Devendra, D., Robinson, N., 2010. Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic Type 2 diabetic patients in the UK: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabetic Medicine*, 27(10), 1159-1167.

Akrami, S., Amin, M., Saki, M., 2021. In vitro evaluation of the antibacterial effects of *Cinnamomum zeylanicum* essential oil against clinical multidrug-resistant *Shigella* isolates. *Molecular Biology Reports*, 1-7.

Al-Samydai, A., Al-Mamoori, F., Shehadeh, M., Hudaib, M., 2018. Anti-Diabetic Activity of Cinnamon: A Review. *International Research Journal of Pharmacy and Medical Sciences*, 1, 43-45.

Al-Jamal, A. y Rasheed, I.N., 2010. Effects of cinnamon (*Cassia zelynicum*) on diabetic rats. *African Journal of Food Science*, 4(9), 615-617.

Alizadeh Behbahani, B., Falah, F., Lavi Arab, F., Vasiee, M., Tabatabaee Yazdi, F., 2020. Chemical Composition and Antioxidant, Antimicrobial, and Antiproliferative Activities of *Cinnamomum zeylanicum* Bark Essential Oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 5190603.

Anderson, R.A., Zhan, Z., Luo, R., Guo, X., Guo, Q., Zhou, J., Stoecker, B.J., 2016. Cinnamon extract lowers glucose, insulin and cholesterol in people with elevated serum glucose. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(4), 332-336.

Babu, P.S., Prabuseenivasan, S., Ignacimuthu, S., 2007. Cinnamaldehyde—a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14(1), 15-22.

Barboza, J.N., Da Silva Maia Bezerra Filho, C., Silva, R.O., Medeiros, J.V.R., De Sousa, D.P., 2018. An overview on the anti-inflammatory potential and antioxidant profile of eugenol. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 3957262.

Beejmohun, V., Peytavy-Izard, M., Mignon, C., Muscente-Paque, D., Deplanque, X., Ripoll, C., Chapal, N., 2014. Acute effect of Ceylon cinnamon extract on postprandial glycemia: alpha-amylase inhibition, starch tolerance test in rats, and randomized crossover clinical trial in healthy volunteers. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 351.

Begum, H., Parveen, F., Iqbal, M.J., Islam, S.N., 2012. Hypoglycemic Property of the Ethanollic Extract of Cinnamon on Alloxan Induced Diabetic Mice. *Bangladesh Medical Journal*, 41(2), 13-16.

Bellassoued, K., Ghrab, F., Hamed, H., Kallel, R., van Pelt, J., Lahyani, A., Ayadi, F. M., El Feki, A., 2019. Protective effect of essential oil of *Cinnamomum verum* bark on hepatic and renal toxicity induced by carbon tetrachloride in rats. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, 44(6), 606–618.

Bernardo, M.A., Silva, M.L., Santos, E., Moncada, M.M., Brito, J., Proença, L., de Mesquita, M.F., 2015. Effect of cinnamon tea on postprandial glucose concentration. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 913651.

Cantó, A. y Blázquez, M.A., 2017. Estandarización de aceites esenciales de canela comercial mediante análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas. *Nereis:Revista Iberoamericana Interdisciplinar de Métodos, Modelización y Simulación*, 9, 13-24.

Cardoso-Ugarte, G.A., López-Malo, A., Sosa-Morales, M.E. 2016. Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) Essential Oils. **En:** V.R. Preedy. ed. *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*. Londres: Academic Press, 38.

Chakrabarti, S., Jana, M., Roy, A., Pahan, K., 2018. Upregulation of Suppressor of Cytokine Signaling 3 in Microglia by Cinnamic Acid. *Current Alzheimer Research*, 15(10), 894–904.

Crawford, P., 2009. Effectiveness of cinnamon for lowering hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 22(5), 507-512.

De Oliveira Carvalho, I., Purgato, G.A., Píccolo, M.S., Pizziolo, V.R., Coelho, R.R., Diaz-Muñoz, G., Diaz, M.A.N., 2020. In vitro anticariogenic and antibiofilm activities of toothpastes formulated with essential oils. *Archives of Oral Biology*, 117, 104834.

Diniz do Nascimento, L., Moraes, A., Costa, K., Pereira Galúcio, J. M., Taube, P.S., Costa, C., Neves Cruz, J., de Aguiar Andrade, E.H., Faria, L., 2020. Bioactive Natural Compounds and Antioxidant Activity of Essential Oils from Spice Plants: New Findings and Potential Applications. *Biomolecules*, 10(7), 988.

Doyle, A.A. y Stephens, J.C., 2019. A review of cinnamaldehyde and its derivatives as antibacterial agents. *Fitoterapia*, 139, 104405.

Doyle, A.A., Krämer, T., Kavanagh, K., Stephens, J.C., 2019. Cinnamaldehydes: Synthesis, antibacterial evaluation, and the effect of molecular structure on antibacterial activity. *Results in Chemistry*, 1, 100013.

Dutta, A. y Chakraborty, A., 2018. Cinnamon in Anticancer Armamentarium: A Molecular Approach. *Journal of toxicology*, 2018, 8978731.

El Atki, Y., Aouam, I., El Kamari, F., Taroq, A., Nayme, K., Timinouni, M., Lyoussi, B., Abdellaoui, A., 2019. Antibacterial activity of cinnamon essential oils and their synergistic potential with antibiotics. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 10(2), 63–67.

Elgamily, H., Safy, R., Makharita, R., 2019. Influence of Medicinal Plant Extracts on the Growth of Oral Pathogens Streptococcus Mutans and Lactobacillus Acidophilus: An In-Vitro Study. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(14), 2328.

Emamghoreishi, M., Farrokhi, M.R., Amiri, A., Keshavarz, M., 2019. The neuroprotective mechanism of cinnamaldehyde against amyloid- β in neuronal SHSY5Y cell line: The role of N-methyl-D-aspartate, ryanodine, and adenosine receptors and glycogen synthase kinase-3 β . *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 9(3), 271.

Esri: The science of where, 2018. *Geographies of Consumption: Cinnamon*. [En línea] (Actualizado al 28 de Noviembre de 2018). Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/Cascade/index.html?appid=aaef46f14c54d6ebecaf9ac5c21d565> [Último acceso el 23 de febrero de 2021].

Ezzat, S.K., AbuElkhair, M.T., Mourad, M.I., Helal, M.E., Grawish, M.E., 2017. Effects of aqueous cinnamon extract on chemically-induced carcinoma of hamster cheek pouch mucosa. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 12, 72–78.

Firmino, D.F., Cavalcante, T., Gomes, G.A., Firmino, N., Rosa, L.D., de Carvalho, M.G., Catunda, F., 2018. Antibacterial and Antibiofilm Activities of Cinnamomum Sp. Essential Oil and Cinnamaldehyde: Antimicrobial Activities. *The Scientific World Journal*, 2018, 7405736.

Frankova, A., Smid, J., Bernardos, A., Finkousova, A., Marsik, P., Novotny, D., Kloucek, P., 2016. The antifungal activity of essential oils in combination with warm air flow against postharvest phytopathogenic fungi in apples. *Food Control*, 68, 62-68.

Garg, R.C., 2016. Nutraceuticals in Glucose Balance and Diabetes. **En:** R.C. Gupta. ed. *Nutraceuticals*. Kentucky, USA: Academic Press, 12.

Gopalakrishnan, S., Ediga, H.H., Reddy, S.S., Reddy, G.B., Ismail, A., 2018. Procyanidin-B2 enriched fraction of cinnamon acts as a proteasome inhibitor and anti-proliferative agent in human prostate cancer cells. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 70(5), 445-457.

Grand View Research: Market Analysis Report, 2019. *Cinnamon Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product, By Application, By Region, And Segment Forecasts, 2019 – 2025*. [En línea] (Actualizado al Agosto de 2019). Disponible en: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/cinnamon-market> [Último acceso el 23 de febrero de 2021].

Guan, X., Su, M.C., Zhao, R.B., Ouyang, H.M., Dong, X.D., Hu, P., Yang, T.H., 2016. Cinnamon effectively inhibits the activity of leukemia stem cells. *Genetics and Molecular Research*, 15(3), gmr.15037662.

Gulcin, I., Kaya, R., Goren, A.C., Akincioglu, H., Topal, M., Bingol, Z., Alwasel, S., 2019. Anticholinergic, antidiabetic and antioxidant activities of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark extracts: polyphenol contents analysis by LC-MS/MS. *International Journal of Food Properties*, 22(1), 1511-1526.

Gunawardena, D., Govindaraghavan, S., Münch, G. 2014. Anti-Inflammatory Properties of Cinnamon Polyphenols and their Monomeric Precursors. **En**: R.R. Watson, V.R. Preedy, S. Zibadi. eds. *Polyphenols in Human Health and Disease*. Australia: Academic Press, 30.

Gunawardena, D., Karunaweera, N., Lee, S., van Der Kooy, F., Harman, D.G., Raju, R., Bennett, L., Gyengesi, E., Sucher, N.J., Münch, G., 2015. Anti-inflammatory activity of cinnamon (*C. zeylanicum* and *C. cassia*) extracts - identification of E-cinnamaldehyde and o-methoxy cinnamaldehyde as the most potent bioactive compounds. *Food & Function*, 6(3), 910–919.

Gutierrez, J.L., Bowden, R.G., Willoughby, D.S., 2016. Cassia cinnamon supplementation reduces peak blood glucose responses but does not improve insulin resistance and sensitivity in young, sedentary, obese women. *Journal of Dietary Supplements*, 13(4), 461-471.

Habtemariam, S. 2019 .The chemical and pharmacological basis of cinnamon (*Cinnamomum* species) as potential therapy for type-2 diabetes and associated diseases. **En**: S. Habtemariam. ed. *Medicinal Foods as Potential Therapies for Type-2 Diabetes and Associated Diseases*. London: Academic Press, 15.

Han, X. y Parker, T.L., 2017. Antiinflammatory Activity of Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) Bark Essential Oil in a Human Skin Disease Model. *Phytotherapy Research : PTR*, 31(7), 1034–1038.

Hanci, D., Altun, H., Çetinkaya, E.A., Muluk, N.B., Cengiz, B.P., Cingi, C., 2016. Cinnamaldehyde is an effective anti-inflammatory agent for treatment of allergic rhinitis in a rat model. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 84, 81-87.

Hariri, M., Ghiasvand, R., 2016. Cinnamon and Chronic Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 929, 1-24.

Ho, S.C., Chang, K.S., Chang, P.W., 2013. Inhibition of neuroinflammation by cinnamon and its main components. *Food Chemistry*, 138(4), 2275-2282.

Hu, F., Tu, X.F., Thakur, K., Hu, F., Li, X.L., Zhang, Y.S., Wei, Z.J., 2019. Comparison of antifungal activity of essential oils from different plants against three fungi. *Food and Chemical Toxicology*, 134, 110821.

Husain, I., Ahmad, R., Chandra, A., Raza, S.T., Shukla, Y., Mahdi, F., 2018. Phytochemical characterization and biological activity evaluation of ethanolic extract of *Cinnamomum zeylanicum*. *Journal of Ethnopharmacology*, 219, 110-116.

International Trade Centre (ITC), World Trade Map, 2019. *Cinnamon and Cinnamon-tree flowers Exports (0906)*. [En línea] (Actualizado en 2019). Disponible en: <https://www.trademap.org/Index.aspx> [Último acceso el 26 de febrero de 2021].

Kang, Y.J., Seo, D.G., Park, S.Y., 2016. Phenylpropanoids from cinnamon bark reduced β -amyloid production by the inhibition of β -secretase in Chinese hamster ovarian cells stably expressing amyloid precursor protein. *Nutrition Research*, 36(11), 1277-1284.

Kantharaj, G.R., 2016. Molecular Biology for Masters: Cellular Protein Traffic. [En línea] (Actualizado al 11 de noviembre de 2016). Disponible en: https://mol-biol4masters.masters.grkraj.org/Molecular_Biology_Table_Of_Contents.html [Último acceso el 19 de mayo de 2021].

Kaur, R., Shri, R., 2018. Role of the Genus *Cinnamomum* in the Management of Neurodegenerative Diseases: Outcomes and Shortcomings. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(6), 984-995.

Kubatka, P., Kello, M., Kajo, K., Samec, M., Jasek, K., Vybohova, D., Mojzis, J., 2020. Chemopreventive and therapeutic efficacy of *Cinnamomum zeylanicum* L. bark in experimental breast carcinoma: mechanistic in vivo and in vitro analyses. *Molecules*, 25(6), 1399.

Khan, A., Safdar, M., Khan, M.M.A., Khattak, K.N., Anderson, R.A., 2003. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(12), 3215-3218.

Kim, S.H., Hyun, S.H., Choung, S.Y., 2006. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 104(1-2), 119-123.

Kumar, S., Kumari, R., Mishra, S., 2019. Pharmacological properties and their medicinal uses of *Cinnamomum*: A review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(12), 1735-1761.

Lalami, A.E.O., Moukhafi, K., Bouslamti, R., Lairini, S., 2019. Evaluation of antibacterial and antioxidant effects of cinnamon and clove essential oils from Madagascar. *Materials Today: Proceedings*, 13, 762-770.

Li, R., Liang, T., Xu, L., Li, Y., Zhang, S., Duan, X., 2013. Protective effect of cinnamon polyphenols against STZ-diabetic mice fed high-sugar, high-fat diet and its underlying mechanism. *Food and Chemical Toxicology*, 51, 419-425.

Li, J., Teng, Y., Liu, S., Wang, Z., Chen, Y., Zhang, Y., Zou, X., 2016. Cinnamaldehyde affects the biological behavior of human colorectal cancer cells and induces apoptosis via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway. *Oncology Reports*, 35(3), 1501–1510.

Li, A.L., Ni, W.W., Zhang, Q.M., Li, Y., Zhang, X., Wu, H.Y., Du, P., Hou, J.C., Zhang, Y., 2020. Effect of cinnamon essential oil on gut microbiota in the mouse model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Microbiology and Immunology*, 64(1), 23–32.

Liu, Q., Meng, X., Li, Y., Zhao, C.N., Tang, G.Y., Li, H.B., 2017a. Antibacterial and Antifungal Activities of Spices. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1283.

Liu, Y.H., Tsai, K.D., Yang, S.M., Wong, H.Y., Chen, T.W., Cherng, J., Cherng, J.M., 2017b. Cinnamomum verum ingredient 2-methoxycinnamaldehyde: a new antiproliferative drug targeting topoisomerase I and II in human lung squamous cell carcinoma NCI-H520 cells. *European Journal of Cancer Prevention*, 26(4), 314–323.

Liu, Y., An, T., Wan, D., Yu, B., Fan, Y., Pei, X., 2020. Targets and Mechanism Used by Cinnamaldehyde, the Main Active Ingredient in Cinnamon, in the Treatment of Breast Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 582719.

Long, M., Tao, S., De La Vega, M.R., Jiang, T., Wen, Q., Park, S. L., Wondrak, G.T., 2015. Nrf2-dependent suppression of azoxymethane/dextran sulfate sodium-induced colon carcinogenesis by the cinnamon-derived dietary factor cinnamaldehyde. *Cancer Prevention Research*, 8(5), 444–454.

Lu, T., Sheng, H., Wu, J., Cheng, Y., Zhu, J., Chen, Y., 2012. Cinnamon extract improves fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin level in Chinese patients with type 2 diabetes. *Nutrition Research*, 32(6), 408-412.

Madhavadas, S., y Subramanian, S., 2017. Cognition enhancing effect of the aqueous extract of Cinnamomum zeylanicum on non-transgenic Alzheimer's disease rat model: Biochemical, histological, and behavioural studies. *Nutritional Neuroscience*, 20(9), 526–537.

- Mahdie, H., Mohadeseh, O., Mohammad, J.R., Mohammad, H.H., Johannes, G.M., Mojtaba, H., 2019. Cinnamon: A systematic review of adverse events. *Clinical Nutrition*, 38, 594-602.
- Mang, B., Wolters, M., Schmitt, B., Kelb, K., Lichtinghagen, R., Stichtenoth, D.O., Hahn, A., 2006. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA1c, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *European Journal of Clinical Investigation*, 36(5), 340-344.
- Mbaveng, A.T., Kuete, V. 2017. Cinnamon Species. **En:** V. Kuete. ed. *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*. Camerún: Academic Press, 17.
- Mettler, S., Schwarz, I., Colombani, P.C., 2009. Additive postprandial blood glucose–attenuating and satiety-enhancing effect of cinnamon and acetic acid. *Nutrition Research*, 29(10), 723-727.
- Mhammad, H.A., Jubrail, A.M.S., Najeeb, M.K., 2015. Impact of cinnamon extract on hyperlipidemic and diabetic rats. *International Journal of Chemical and Biomolecular Science*, 1(3), 96-106.
- Miraghajani, M., Ghiasvand, R. 2019. Cinnamon and Arthritic Care. **En:** R.R. Watson y V.R. Preedy. eds. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases*. Iran: Academic Press, 15.
- Mirfeizi, M., Mehdizadeh Tourzani, Z., Mirfeizi, S.Z., Asghari Jafarabadi, M., Rezvani, H.R., Afzali, M., 2016. Controlling type 2 diabetes mellitus with herbal medicines: A triple-blind randomized clinical trial of efficacy and safety. *Journal of diabetes*, 8(5), 647-656.
- Mirmosayyeb, O., Tanhaei, A., Sohrabi, H.R., Martins, R.N., Tanhaei, M., Najafi, M.A., Safaei, A., Meamar, R., 2017. Possible Role of Common Spices as a Preventive and Therapeutic Agent for Alzheimer's Disease. *International Journal of Preventive Medicine*, 8, 5.
- Momtaz, S., Hassani, S., Khan, F., Ziaee, M., Abdollahi, M., 2018. Cinnamon, a promising prospect towards Alzheimer's disease. *Pharmacological Research*, 130, 241-258.
- Mustafa H.N., 2020. Neuro-amelioration of cinnamaldehyde in aluminum-induced Alzheimer's disease rat model. *Journal of Histotechnology*, 43(1), 11–20.

Noori, T., Dehpour, A.R., Sureda, A., Sobarzo-Sanchez, E., Shirooie, S., 2021. Role of natural products for the treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmacology*, 898, 173974.

Ortiz-Vilchis, C.M., 2017. El papel de la AMPK en el organismo, su activación durante el ejercicio y su potencial como modelo para el desarrollo de fármacos miméticos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. *Revista Medicina e Investigación*, 5(1), 86-93.

Osanloo, M., Ghaznavi, G., Abdollahi, A., 2020. Surveying the chemical composition and antibacterial activity of essential oils from selected medicinal plants against human pathogens. *Iranian Journal of Microbiology*, 12(6), 577-583.

Perng, D.S., Tsai, Y.H., Cherng, J., Kuo, C.W., Shiao, C.C., Cherng, J.M., 2016. Discovery of a novel anti-cancer agent targeting both topoisomerase I and II in hepatocellular carcinoma Hep 3B cells in vitro and in vivo: Cinnamomum verum component 2-methoxycinnamaldehyde. *Journal of Drug Targeting*, 24(7), 624-634.

Prajapati, J.A., Humbal, B.R., Sadariya, K.A., Bhavsar, S.K., Thaker, A.M., 2019. Experimental evaluation of anti-inflammatory activity of Cinnamomum zeylanicum oil in male wistar rats. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(4), 2483-2486.

Qabaha, K., Abu-Lafi, S., Al-Rimawi, F., 2017. Anti-inflammatory Activities of Ethanolic Extracts of curcuma Longa (Turmeric) and cinnamon (Cinnamomum verum). *Journal of Food and Nutrition Research*, 5(9), 668-673.

Qi, G., Chen, J., Shi, C., Wang, Y., Mi, S., Shao, W., Huang, J., 2016. Cinnamic acid (CINN) induces apoptosis and proliferation in human nasopharyngeal carcinoma cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 40(3-4), 589-596.

Ranasinghe, P. y Galappaththy, P., 2016. Health benefits of Ceylon cinnamon (Cinnamomum zeylanicum): a summary of the current evidence. *Ceylon Medical Journal*, 61(1), 1-5.

Rangel, M.D.L., Aquino, S.G.D., Lima, J.M.D., Castellano, L.R., Castro, R.D.D., 2018. In vitro effect of Cinnamomum zeylanicum Blume essential oil on Candida spp. involved in oral infections. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 4045013.

Rathod, P. y Yadav, R.P., 2021. Anti-diabesity potential of various multifunctional natural molecules. *Journal of Herbal Medicine*, 27, 100430.

Ribeiro-Santos, R., Andrade, M., Madella, D., Martinazzo, A.P., Garcia, L., Ramos, N., Sanches-Silva, A., 2017. Revisiting an ancient spice with medicinal purposes: Cinnamon. *Trends in Food Science & Technology*, 62, 154-169.

Rioja Antezana, A.P., Vizaluque, B.E., Aliaga-Rossel, E., Tejeda, L., Book, O., Mollinedo, P., Peñarrieta, J.M., 2018. Determinación de la capacidad antioxidante total, fenoles totales, y la actividad enzimática en una bebida no láctea en base a granos de chenopodium quinoa. *Revista Boliviana de Química*, 35(5), 168-176.

Roghani, M., Mehraein, F., Zamani, M., Negahdar, F., Shojaee, A., 2017. The effects of aqueous cinnamon bark extract and cinnamaldehyde on neurons of substantia nigra and behavioral impairment in a mouse model of Parkinson's disease. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology*, 5(1), 27-32.

Sadeghi, S., Davoodvandi, A., Pourhanifeh, M.H., Sharifi, N., ArefNezhad, R., Sahebnasagh, R., Mirzaei, H., 2019. Anti-cancer effects of cinnamon: Insights into its apoptosis effects. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 178, 131-140.

Saki, M., Seyed-Mohammadi, S., Montazeri, E.A., Siahpoosh, A., Moosavian, M., Latifi, S.M., 2020. In vitro antibacterial properties of Cinnamomum zeylanicum essential oil against clinical extensively drug-resistant bacteria. *European Journal of Integrative Medicine*, 37, 101146.

Saleh, A.A., Mohammed, A.A., Ahmad, A., Shehwaz, A., Amit K.V., Kapil, D., Arshad H.R., 2020. Cinnamon and its active compounds: A potential candidate in disease and tumour management through modulating various genes activity. *Gene Reports*, 21, 100966.

Santos, H.O. y Da Silva, G.A.R., 2018. To what extent does cinnamon administration improve the glycemic and lipid profiles?. *Clinical Nutrition ESPEN*, 27, 1-9.

Sawicki, R., Golus, J., Przekora, A., Ludwiczuk, A., Sieniawska, E., Ginalska, G., 2018. Antimycobacterial activity of cinnamaldehyde in a Mycobacterium tuberculosis (H37Ra) model. *Molecules*, 23(9), 2381.

- Shahid, M.Z., Saima, H., Yasmin, A., Nadeem, M.T., Imran, M., Afzaal, M., 2018. Antioxidant capacity of cinnamon extract for palm oil stability. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 116.
- Sharma, S., Mandal, A., Kant, R., Jachak, S., Jagzape, M., 2020. Is Cinnamon Efficacious for Glycaemic Control in Type-2 Diabetes Mellitus? *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 70(11), 2065–2069.
- Sharma, U.K., Sharma, A.K., Pandey, A.K., 2016. Medicinal attributes of major phenylpropanoids present in cinnamon. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 156.
- Sharma, H., Chauhan, P., Singh, S., 2018. Evaluation of the anti-arthritic activity of Cinnamomum cassia bark extract in experimental models. *Integrative Medicine Research*, 7(4), 366-373.
- Shinjyo, N., Waddell, G., Green, J., 2020. A tale of two cinnamons: A comparative review of the clinical evidence of Cinnamomum verum and C. cassia as diabetes interventions. *Journal of Herbal Medicine*, 21, 100342.
- Singh, N., Singh Rao, A., Nandal, A., Kumar, S., Singh Yadav, S., Ahmad Ganaie, S., Narasimhan, B., 2021. Phytochemical and pharmacological review of Cinnamomum verum J. Presl-a versatile spice used in food and nutrition. *Food Chemistry*, 338, 127773.
- Singh, A., Agarwal, S., Singh, S., 2020. Age related neurodegenerative Alzheimer's disease: Usage of traditional herbs in therapeutics. *Neuroscience Letters*, 717, 134679.
- Solomon, T.P.J. y Blannin, A.K., 2007. Effects of short-term cinnamon ingestion on in vivo glucose tolerance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9(6), 895-901.
- Starowicz, M. y Zieliński, H., 2019. Inhibition of Advanced Glycation End-Product Formation by High Antioxidant-Leveled Spices Commonly Used in European Cuisine. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 8(4), 100.
- Sun, L., Zong, S.B., Li, J.C., Lv, Y.Z., Liu, L.N., Wang, Z.Z., Xiao, W., 2016. The essential oil from the twigs of Cinnamomum cassia Presl alleviates pain and inflammation in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 194, 904-912.

- Tepe, A.S. y Ozaslan, M., 2020. Anti-Alzheimer, anti-diabetic, skin-whitening, and antioxidant activities of the essential oil of *Cinnamomum zeylanicum*. *Industrial Crops and Products*, 145, 112069.
- Tsai, K.D., Liu, Y.H., Chen, T.W., Yang, S.M., Wong, H.Y., Cherng, J., Cherng, J.M., 2016. Cuminaldehyde from *Cinnamomum verum* induces cell death through targeting topoisomerase 1 and 2 in human colorectal adenocarcinoma COLO 205 cells. *Nutrients*, 8(6), 318.
- Tyagi, V., Singh, V.K., Sharma, P.K., Singh, V., 2020. Essential oil-based nanostructures for inflammation and rheumatoid arthritis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60.
- Vafa, M., Mohammadi, F., Shidfar, F., Sormaghi, M. S., Heidari, I., Golestan, B., Amiri, F., 2012. Effects of cinnamon consumption on glycemic status, lipid profile and body composition in type 2 diabetic patients. *International Journal of Preventive Medicine*, 3(8), 531.
- Vallianou, N., Tsang, C., Taghizadeh, M., Davoodvandi, A., Jafarnejad, S., 2019. Effect of cinnamon (*Cinnamomum Zeylanicum*) supplementation on serum C-reactive protein concentrations: A meta-analysis and systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*, 42, 271-278.
- Vargas, M.B., 2019. Evaluación Microbiológica de aceite esencial canela y clavo de olor en la conservación de carne molida de res tipo hamburguesa (Tesis de pregrado). Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud, Machala, Ecuador.
- Wijesinghe, G.K., Feiria, S.B., Maia, F.C., Oliveira, T.R., Joia, F., Barbosa, J.P., Boni, G.C., Höfling, J.F., 2021. In-vitro Antibacterial and Antibiofilm Activity of *Cinnamomum verum* Leaf Oil against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 93(1), e20201507.
- Wińska, K., Mączka, W., Łyczko, J., Grabarczyk, M., Czubaszek, A., Szumny, A., 2019. Essential Oils as Antimicrobial Agents-Myth or Real Alternative?. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(11), 2130.
- Xia, T., Gao, R., Zhou, G., Liu, J., Li, J., Shen, J., 2019. *Trans*-Cinnamaldehyde Inhibits IL-1 β -Stimulated Inflammation in Chondrocytes by Suppressing NF- κ B and p38-JNK Pathways and

Exerts Chondrocyte Protective Effects in a Rat Model of Osteoarthritis. *BioMed Research International*, 2019, 4039472.

Xie, G.Y., Ma, J., Guan, L., Liu, X.M., Wang, A., Hu, C.H., 2018. Proliferation effects of cinnamon extract on human HeLa and HL-60 tumor cell lines. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22(16), 5347-5354.

Yanakiev S., 2020. Effects of Cinnamon (*Cinnamomum* spp.) in Dentistry: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(18), 4184.

Yoon, J., Jang, H., Cho, S., 2020. Get to Know the Market with Tridge: Analysis on the Cinnamon Industry in Sri Lanka. *Tridge*, 8, 1-14.

Yousefifar, H. y Imungi, C.N.K.J.K., 2018. Antidiabetic and Antioxidant Properties of Methanolic Extract for a Diabetic Supplement Developed from Drumsticks Leaves (*Moringa Oleifera*), Garlic (*Allium Sativum*) and Cinnamon (*Cinnamomum Verum*) Powders. *Food Science and Quality Management*, 79, 9-16.

Zaidi, A.A., Khan, T.A., Shakir, L., Khan, M.A., Yousaf, M., Ali, A., Saeed, A., 2016. Evaluation of *C. cassia* Effectiveness in Behavioral Modulation of Haloperidol Induced Parkinson's Disease (Mice Model). *Journal of Pharmaceutical Research International*, 13(6), 1-7.

Zare, R., Nadjarzadeh, A., Zarshenas, M.M., Shams, M., Heydari, M., 2018. Efficacy of cinnamon in patients with type II diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 38(2), 549-556.

Zareie, A., Sahebkar, A., Khorvash, F., Bagherniya, M., Hasanzadeh, A., Askari, G., 2020. Effect of cinnamon on migraine attacks and inflammatory markers: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy research : PTR*, 34(11), 2945–2952.

Zhang, Y., Liu, X., Wang, Y., Jiang, P., Quek, S., 2016. Antibacterial activity and mechanism of cinnamon essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Food Control*, 59, 282-289.