

Bab 16

Kayu Manis dan Sensitivitas Insulin

Naufal Muharam Nurdin, Adi Teruna Efendi

Kayu manis (*Cinnamomum* sp) merupakan salah satu rempah tertua dan telah digunakan secara luas selama berabad-abad pada berbagai kebudayaan di dunia. Kayu manis atau *Cinnamomum* berasal dari kata *amomon* dari bahasa Hebrew dan Arab yang berarti tumbuhan rempah yang harum.¹

Indonesia merupakan produsen sekaligus pengeksportir utama kayu manis dunia dewasa ini. Pada tahun 2003–2005 Indonesia menguasai pangsa dunia sebesar 26,10%, diikuti Cina sebesar 24,63%, Sri Lanka 8,05%, Vietnam 5,30%, dan negara lainnya 35,92%.² Kayu manis tersebar hampir di sebagian besar provinsi di Indonesia. Di Provinsi Jambi terutama Kabupaten Kerinci merupakan pusat budi daya kayu manis terluas dengan luas areal pengembangannya 42.610 ha (31,61%) dan produksinya 65.422 ton (64,92%) dari total produksi nasional.²

Kayu Manis atau *Cinnamomum* terdiri atas 250 spesies, tetapi secara prinsip dibedakan menjadi 4 spesies utama yaitu *Cinnamomum zeylanicum* (*C. verum*: 'True cinnamon', Sri Lanka cinnamon atau Ceylon cinnamon), *Cinnamomum loureirii* (Saigon cinnamon atau Vietnam cinnamon), *C. burmanni* (Indonesia cinnamon), dan *Cinnamomum Cassia* (*aromaticum* or *Chinese cinnamon*).¹ Namun di luar banyaknya spesies tersebut, *cinnamomum aromaticum* (*cassia*) dan *cinnamomum zeylanicum* (*true cinnamon*) merupakan jenis kayu manis yang telah diteliti secara ekstensif.

Kayu manis mengandung berbagai macam bahan aktif. Komponen utama kulit kayu manis adalah minyak kayu manis yang mengandung cinnamaldehyd asam cinamik dan cinamik alkohol (eugenol). Selain itu, terdapat fraksi cair yang diperoleh setelah menghilangkan fraksi minyak sewaktu proses ekstraksi. Fraksi cair kayu manis juga mengandung polifenol.³ Ekstrak fraksi cair ini telah banyak diteliti dan diketahui memiliki efek dalam meningkatkan sensitivitas insulin.

KAYU MANIS DAN SENSITIVITAS INSULIN

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kayu manis memiliki efek dalam menurunkan gula darah maupun meningkatkan sensitivitas insulin. Penelitian pada tikus diabetes tipe II (C57BIKsj db/db), pemberian ekstrak kayu manis dengan dosis 100, 150, dan 200 mg/kg selama 6 minggu secara signifikan menurunkan glukosa darah, meningkatkan kadar serum insulin, dan kadar kolesterol-HDL.⁴ Penelitian *in vitro* pada sel adiposit 3T3L1, dijumpai kandungan *hidroxychacone* pada kayu manis berfungsi mirip dengan insulin (insulin mimetik).⁵ Pada penelitian yang membandingkan kayu manis dengan berbagai jenis tanaman obat, rempah, dan ekstrak tanaman berkhasiat medis, ekstrak kayu manis meningkatkan aktivitas insulin (*insulin-like* dan *insulin-potentiating activity*) hingga 20 kali lebih tinggi dibandingkan dengan bahan lain yang diuji pada tingkat pengenceran yang sama.⁶ Penelitian Anderson dan kawan-kawan menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas insulin oleh kayu manis didapatkan pada kandungan fraksi cairan (*aqueous cinnamon extracts*, CE), sedangkan kandungan minyak dan kandungan lainnya yaitu *cinnamaldehyde*, *cinnamic acid*, *eugenol*, dan *coumarin* tidak memiliki aktivitas meningkatkan aktivitas insulin pada penelitian *in vitro* menggunakan sel lemak epididymal.^{5,7}

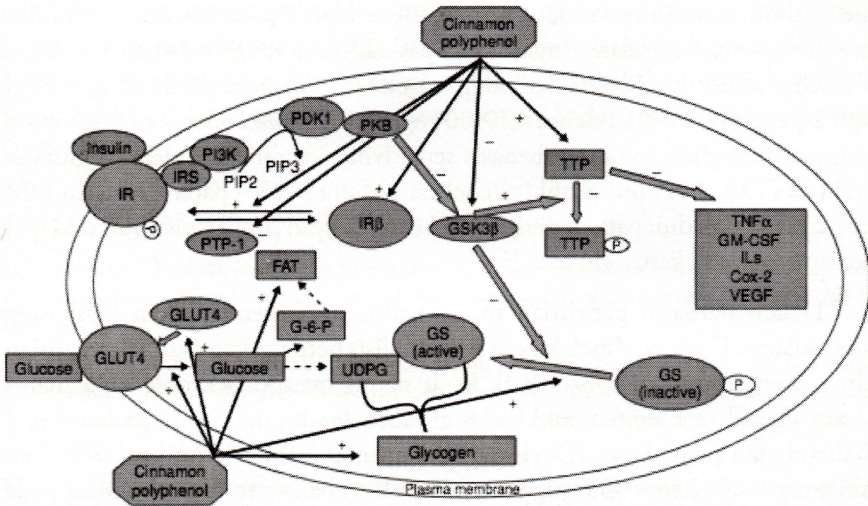
Pengujian *in vitro* pada sel preadiposit T3T-L1 dengan pemberian polifenol kayu manis yang dimurnikan (*purified cinnamon polyphenols*, CP) dan ekstrak cairan kayu manis (*Cinnamon Extract*, CE). CP dan CE berpengaruh terhadap glukosa dan fungsi insulin secara berjenjang. Penelitian Cao *et al* dengan menggunakan ekstrak *cinnamomum burmannii* (spesies kayu manis yang banyak terdapat di Indonesia) didapatkan bahwa CE meningkatkan ekspresi gen mRNA GLUT1 (*glucosa transporter*) 2 hingga 7 kali dibandingkan dengan kontrol serta meningkatkan pula GLUT 3 dan GLUT 4. *Glucose transporter* memfasilitasi transport glukosa melalui membran plasma masuk ke dalam otot skeletal dan sel *adiposity*.^{8,9}

Polifenol kayu manis (CP) juga mengaktivasi insulin reseptor (IRS) dengan meningkatkan aktivitas *tyrosine phosphorylation* dan menurunkan aktivitas *phosphatase*. Seperti diketahui *phosphatase* dapat meng-inaktifkan reseptor insulin. CP juga meningkatkan sintesis glikogen dan akumulasi glikogen dengan menghambat aktivitas GSK3-beta.

CP juga meningkatkan jumlah protein anti-inflamasi tristetraprolin (TTP). Tristetraprolin merupakan target terapi potensial pada penanganan penyakit terkait inflamasi. Ekspresi gen tristetraprolin pada jaringan adiposa menurun

pada subjek *obese* dengan sindroma metabolik. Selain itu telah dilaporkan pula bahwa tristetraprolin dapat melindungi dari perkembangan resistensi insulin dan obesitas.

Pada gambar di bawah ini dapat dilihat rangkaian reaksi subseluler yang timbul akibat pemberian kayu manis.¹⁰



Gambar 16.1 Suatu model aktivitas polifenol kayu manis (CP) pada jalur insulin *signal transduction* yang bermanfaat pada subjek dengan resistensi insulin (1) CP mengaktifkan reseptor insulin dengan meningkatkan *tyrosine phosphorylation* menghambat aktifitas *phosphatase*; (2) CP meningkatkan jumlah reseptor insulin-beta dan protein; (3) CP meningkatkan sintesis glikogen dan akumulasi glikogen; (4) CP menurunkan aktivitas *glycogen synthetase kinase-3beta* (*GSK3beta*); (5) CP meningkatkan jumlah protein tristetraprolin (TTP); dan (6) CP meningkatkan TTP dengan cara menurunkan phosphorylation melalui penghambatan aktivitas *GSK3beta*.¹⁰

KAJIAN PADA MANUSIA

Berbagai penelitian klinis telah dilakukan untuk mengetahui efek kayu manis terhadap pengendalian glukosa. Selain itu telah dipublikasikan pula beberapa penelitian meta-analisis mengenai efek kayu manis. Penelitian Khan *et al.* (2003) terhadap 60 orang pasien DM tipe 2 yang diberikan suplemen

kayu manis sebesar 1 g, 3 g, dan 6 g per hari selama 40 hari didapatkan bahwa ketiga dosis tersebut dapat menurunkan rata-rata gula darah puasa (18–29%), LDL kolesterol (7–27%) dan total kolesterol (12–26%). Walaupun penelitian tersebut sangat menjanjikan dengan bukti yang kuat, tetapi Khan dkk tidak melaporkan mengenai standar diet selama intervensi dan tidak dijelaskan pula mengapa kadar insulin darah dan HbA_{1c} tidak diperiksa sehingga sulit untuk mengambil kesimpulan efek suplemen kayu manis pada sensitivitas insulin tubuh.¹⁰ Penelitian selanjutnya mendapatkan hasil yang berbeda, penelitian Vanschoonbeek *et al* 2006, terhadap 25 pasien pos-menopause dengan DM tipe 2 yang diintervensi dengan 1.500 mg/hari *Cinnamomum cassia* selama 6 minggu tidak didapatkan perbedaan sensitivitas insulin, tes toleransi glukosa oral (OGTT), dan lipid profil.¹¹ Penelitian Mang (2006) pada 79 pasien DM tipe 2 juga tidak didapatkan perbedaan HbA_{1c}, lipid profil walaupun terdapat penurunan pada kadar glukosa.¹²

Dalam berbagai penelitian meta-analisis juga mendapatkan hasil yang tidak selaras. Davis *et al* melakukan metaanalisis berdasarkan data 13 penelitian klinis menyimpulkan bahwa baik kayu manis maupun ekstrak kayu manis secara signifikan memperbaiki kadar glukosa darah puasa pada pasien tipe 2 diabetes atau prediabetes (Davis dan Yokoyama, 2011).¹³ Hasil meta-analisis Akllen *et al* 2012 (n = 435) juga menyimpulkan bahwa terdapat manfaat pada pengendalian glukosa (HbA_{1c} dan Glukosa puasa) dengan pemberian kayu manis.¹⁴ Namun demikian hasil berbeda didapatkan pada beberapa meta-analisis lainnya yaitu meta-analisis yang dilakukan oleh Pham *et al* (n=164) menyimpulkan tidak terdapat perbedaan signifikan pada kadar glukosa darah pada intervensi dan plasebo.¹⁵ Hasil metaanalisis yang diperoleh Leach *et al*, 2012 (n=577) dan Baker *et al.* (2008) (n = 288) ternyata menyimpulkan hal yang senada yaitu tidak terdapat perbedaan kadar HbA_{1c}, serum insulin, glukosa postrandial, glukosa darah, dan profil lipid antara cinnamon dan kontrol.^{16,17} Oleh karena itu, walaupun pada penelitian *in vitro* dan hewan coba pemberian cinnamon mendapat hasil yang menjanjikan, tetapi penelitian klinis pada manusia belum dapat ditarik kesimpulan mengenai efektivitas cinnamon dalam pengendalian gula darah.

ISU KEAMANAN

Jenis spesies kayu manis terdapat beberapa perbedaan kandungan. Walaupun pada seluruh penelitian klinis pada manusia hingga saat ini menggunakan *cinnamomun cassia*.¹⁸ Spesies *cinnamomum cassia* memiliki isu keamanan yang penting yaitu adanya kandungan coumarin. Coumarin

diketahui merupakan antikoagulan kuat, dapat menyebabkan hepatoksik serta mungkin dapat menyebabkan kanker apabila digunakan dalam jangka panjang/kronik.¹⁹ Menurut *German Federal Institute for Risk Assessment*, 1 Kg bubuk cinnamon cassia mengandung 2,1–4,4 gr coumarin, atau tiap 1 sendok teh mengandung 5,8–12,1 mg coumarin,²⁰ dan hal ini diatas batas yang diperbolehkan yaitu 0,1/kg BB/hari (*European Food Safety Authority*).²¹ Di lain pihak jenis cinnanonum lain yang sering digunakan yaitu *C. zeylanicum* hampir tidak mengandung coumarin sama sekali, sedangkan kayu manis khas Indonesia *Cinnamomum brummnii* memiliki kadar coumarin yang bervariasi lebar, bahkan dalam 1 pohon yang sama, dengan kadar antara tidak terdeteksi (*trace*) hingga tinggi.²²

DAFTAR PUSTAKA

1. Bandara, Thushari, Inoka uluwaduge, Jansz R. *Bioactivity of cinnamon with special emphasis on diabetes mellitus: A review. International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2012; 63(3): 380-6.
2. Jaya, Askar, Ernan Rustiadi, Isang Gonarsyah, Deddy S. Bratakusumah, dan Bambang Juanda. 2009. *Dampak Pengembangan Komoditas Kayu Manis Rakyat Terhadap Perekonomian Wilayah: Kasus Kabupaten Kerinci, Provinsi Jambi*. Forum Pascasarjana. 2009; 32(1): 67–79
3. Anderson RA, Roussel AM. *Cinnamon, glucose and insulin sensitivity. Dalam: Pasupuleti V, Anderson JW, editors. Nutraceuticals, glycemic health and type 2 diabetes*. IFT Press Series, Wiley- Blackwell Publishing; 2008. p. 127-40.
4. Kim SH, Hyun SH, Choung SY: *Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice*. *J Ethnopharmacol* . 2006; 104: 119-23.
5. Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ: *A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic in 3T3-L1 adipocytes*. *J Am Coll Nutr* 20:327–336, 2001.
6. Qin, Bolin, Kiran S Panickar, Richard A. *Cinnamon: Potential Role in the Prevention of Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes*. *J Diabetes Sci Technol*. 2010; 4(3): 685-7.
7. Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, Schmidt WF, Khan A, Flanagan VP, Schoene NW, Graves DJ. *Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity*. *J Agric Food Chem*. 2004; 52(1): 65–70.
8. Cao H, Polansky MM, Anderson RA. *Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes*. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 459:214-22.
9. Cao, Heping, Doanald J Graves, Richar A, Anderson. *Cinnamon extract regulates glucose transporter and insulin-signaling gene expression in mouse adipocytes*. *Phytomedicine*. 2010; 1: 1027-32.
10. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. *Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes*. *Diabetes Care*. 2003; 26(12): 3215-8.

Bagian IV Prinsip Terapeutik Sindroma Metabolik dan Prediabetes

11. Vanschoonbeek K, Thomassen BJ, Senden JM, Wodzig WK, van Loon LJ. *Cinnamon supplementation does not improve glycemic control in postmenopausal type 2 diabetes patients.* J Nutr. 2006; 136(4): 977-80.
12. Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoeth DO, Hahn A. *Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA_{1c}, and serum lipids in diabetes mellitus type 2.* Eur J Clin Invest. 2006 ;36(5):340-4.
13. Davis PA, Yokoyama W. 2011. *Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis.* J Med Food. 2011; 14(9): 884-9.
14. Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. *Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis.* J Clin Nutr. 2012; 31(5): 609-15.
15. Pham AQ, Kourlas H, Pham DQ. *Cinnamon supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus.* Pharmacotherapy. 2007; 27(4): 595-9.
16. Leach MJ, Kumar S. *Cinnamon for Diabetes Mellitus.* Cochrane Database Syst Rev. 2012; 9: CD007170.
17. Baker WL, Gutierrez-Williams G, White CM, Kluger J, Coleman CI. *Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters.* Diabetes Care. 2008; 31(1): 41-3.
18. Ranasinghe P, Jayawardana R, Galappaththy P, Constantine GR, de Vas Gunawardana N, Katulanda P. *Review Article: Efficacy and safety of 'true' cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis.* Diabet Med. 2012; 29: 1480-92.
19. Abraham K, Wohrlin F, Lindtner O, Heinemeyer G, Lampen A. *Toxicology and risk assessment of coumarin: focus on human data.* Mol Nutr Food Res. 2010; 54: 228-39.
20. Bundesinstitut fur Risikobewertung. *High daily intakes of cinnamon: health risk cannot be ruled out. In: Federal Institute for Risk Assessment, ed. BfR Health Assessment No. 044/2006.* Berlin, Germany: Bundesinstitut fur Risikobewertung, 2006.
21. European Food Safety Authority (EFSA). *Opinion of the scientific panel on food additives, flavouring, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to coumarin.* Question no. EFSA-Q-2003-118. EFSA J. 2004; 104: 1-36.
22. Woehrlin, Friederike, Hildburg Fry, Klaus Abraham, Angelika Preiss-Weigert. *Quantification of Flavouring Constituents in Cinnamon. High Variations of Coumarin in Cassia Bark from the German Retail Market and in Authentic Samples from Indonesia.* J. Agric. Food Chem. 2010; 58 (19): 10568-75.