

การวิเคราะห์ห่อภิมาณประสิทธิผลของอบเชยในการลดระดับน้ำตาล ไขมันในเลือดและขนาดร่างกาย : การทบทวนวรรณกรรมล่าสุด

เชษฐวัฒน์ สาขันธ์โคตร^{1*}, ทวิช โมระพัฒน์¹, พงศ์ประยูร คุณมี¹, กฤษณี สระมณี², บรรลือ สังข์ทอง³, วิระพล ภิบาลย์⁴

Received: 31 January 2017

Accepted: 4 April 2017

บทคัดย่อ

บทนำ: อบเชยถูกนำมาใช้เป็นการแพทย์ทางเลือกในการลดระดับน้ำตาล ไขมันในเลือดและลดขนาดร่างกาย อย่างไรก็ตามยังไม่มี การสรุปประสิทธิภาพคลินิกและความปลอดภัยของอบเชย ดังนั้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อยืนยัน ประสิทธิภาพทางคลินิกของอบเชย **วิธีดำเนินการวิจัย:** การศึกษานี้สืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลนานาชาติ และฐานข้อมูลในประเทศไทยจนถึงปี ค.ศ. 2016 โดยคัดเลือกงานเฉพาะงานวิจัยรูปแบบ Randomized controlled trials (RCT) เกี่ยวกับประสิทธิภาพของอบเชยในมนุษย์ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ผู้วิจัย จำนวน 2 คน ประเมินชื่อเรื่อง บทคัดย่อ คุณภาพงานวิจัยและสกัดข้อมูลแบบเป็นอิสระต่อกัน **ผลการวิจัย:** พบงานวิจัยจากการสืบค้นจำนวน 133 เรื่องโดยมีงานวิจัยจำนวน 15 การศึกษา (ผู้เข้าร่วมการศึกษารวม 621 คน) ถูกนำมาวิเคราะห์ประสิทธิภาพ ผลการศึกษาพบว่าอบเชยสามารถลดระดับน้ำตาล FBS (WMD -8.99 mg/dL; 95%CI -14.66, -3.31; p=0.002) ลดไขมันในเลือดชนิด LDL (WMD -10.05 mg/dL; 95%CI -18.12, -1.98; p=0.01) และ TG (WMD -7.03 mg/dL; 95%CI -12.56, -1.50; p=0.01) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างในการลดขนาดร่างกายเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกและไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้อบเชย **สรุปผลการวิจัย:** การวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้พบว่าอบเชยสามารถลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด แต่อย่างไรก็ตามควรพิจารณาถึงความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ร่วมด้วย และควรมีการศึกษาแบบ RCT ขนาดใหญ่ที่ใช้สารสกัดจากอบเชยในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่จำเพาะเพื่อยืนยัน ประสิทธิภาพของอบเชย

คำสำคัญ: อบเชย, น้ำตาลในเลือด, ไขมันในเลือด, การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ, การวิเคราะห์ห่อภิมาณ
วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2560; 13 (ฉบับพิเศษ): 241-257

¹ นิสิตเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

² Ph.D, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

³ Dr. rer. nat. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชเคมีและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

⁴ PharmD ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

* ติดต่อผู้พิมพ์: เชษฐวัฒน์ สาขันธ์โคตร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150
โทร. 043-754360, Fax. 043-754360 e-mail. c.sakhankort@gmail.com

A Meta-analysis of the Efficacy of Cinnamon on blood glucose, lipid profile and anthropometric parameters : An updated literature review

Chettawat Sakhankort^{1*}, Tawit Morapat¹, Pongprayoon Koonmee¹, Kritsanee Saramunee², Bunleu Sungthong³,
Wiraphol Phimarm⁴

Abstract

Introduction: Cinnamon has been used as alternative medicine for reducing blood glucose, lipid lowering, and decrease anthropometric parameters. However, no summarization of all clinical effects and safety has been evaluated. Therefore, our study aimed to review literatures systematically and conduct the meta-analysis to confirm clinical efficacy of cinnamon. **Methods:** International and Thai databases were searched from inception through year 2016. Comparative randomized controlled trials (RCT) investigating oral cinnamon in human, written in English or Thai. Two independent authors evaluated title, abstract, quality of studies and extract data. **Results:** From 133 articles were identified, 15 trials involving 621 participants were included for efficacy analysis. The resulted showed statistically significant difference of efficacy in FBS (WMD -8.99 mg/dL; 95%CI -14.66, -3.31; p=0.002), LDL (WMD -10.05 mg/dL; 95%CI -18.12, -1.98; p=0.01) and TG (WMD -7.03 mg/dL; 95%CI -12.56, -1.50; p=0.01). There were no statistically significant differences in anthropometric parameters. No serious adverse events from cinnamon had been found during the studies. **Conclusion:** This meta-analysis revealed that cinnamon may improve fasting blood glucose, lipid profile. However, the adverse side effect and safety should be concerned. A large, well-designed RCT using a standardized preparation of cinnamon will provide definitive data on specific participants.

Keyword: Cinnamon, Blood glucose, Blood lipid, Systematic review, Meta-analysis.

IJPS 2017; 13 (Supplement): 241-257

¹ PharmD student, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

² PhD., Asst. Prof, Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University,

³ Dr. rer. nat., Asst. Prof, Pharmaceutical Chemistry and Natural Products Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

⁴ PharmD, Asst. Prof, Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

* **Corresponding author:** Chettawat Sakhankort, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Kantarawichai, Maha Sarakham, 44150. Tel. 043-754360, Fax. 043-754360 e-mail. c.sakhankort@gmail.com

บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease; CVD) เป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง จากรายงานสถิติสาธารณสุขของประเทศไทยปี พ.ศ. 2550 – 2557 อัตราตายด้วย โรคหัวใจและหลอดเลือด มีอัตราตายเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง เฉพาะปี 2557 มีผู้เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งหมด 58,681 คนต่อประชากร 100,000 คน (Ministry of Public Health, Bureau of Non Communicable Disease. Annual Report, 2015)

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมีอยู่หลายปัจจัยเช่น การมีระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดสูง รวมถึงภาวะอ้วนหรือน้ำหนักเกิน (Chapman et al., 2011) การควบคุมปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวจะสามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวข้องได้อย่างมีนัยสำคัญ (Davidson et al., 2009)

อบเชย (Cinnamon) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Lauraceae มีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Cinnamomum spp.* เป็นสมุนไพรที่ใช้มานานทั้งในด้านการแต่งกลิ่นและรสในอาหาร (Singh et al., 2007) และมีรายงานว่าอบเชยสามารถใช้ลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดได้ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการใช้สารสกัดจากอบเชยหรืออบเชยชนิดผงแห้งสามารถลดระดับน้ำตาลไขมันในเลือดและลดน้ำหนัก เพิ่มความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity) เพิ่มกระบวนการ tyrosine phosphorylation (Anderson et al., 2008) และเพิ่ม peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) ได้ (Anand et al., 2010) นอกจากนี้อบเชยยังสามารถเพิ่ม plasma adipose-derived factors และยับยั้งเพิ่มกระบวนการเมตาบอลิซึมคาร์โบไฮเดรต รวมถึงเพิ่มการสลายไขมันได้อีกด้วย (Qin et al., 2010) จากการศึกษาแบบ *In vitro* พบว่า สารประกอบ Polyphenolic ของ

อบเชยสามารถยับยั้งการ differentiation ของ adipocyte นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าอบเชยสามารถยับยั้ง lipolysis, lipogenesis ยับยั้งการดูดซึมของไขมันที่ลำไส้ได้ ซึ่งกระบวนการต่างๆ เหล่านี้ส่งผลให้น้ำหนักลดลงได้และยังพบว่า cinnamaldehyde สามารถลดการหลั่ง ghrelin ซึ่งเป็นฮอร์โมนชนิดหนึ่งที่เป็นสาเหตุของโรคอ้วน (Mollazadeh et al., 2016)

การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกของอบเชยในการลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดยังคงให้ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน (Khan et al., 2003; Mang et al., 2006; Vanschoonbeek et al., 2006; Blevins et al., 2007; Crawford et al., 2009; Akilen et al., 2010) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิรมประสิทธิภาพของอบเชยที่ผ่านมาพบว่า อบเชยมีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (Fasting blood sugar; FBS) (Davis et al., 2011; Allen et al., 2013) ลดไขมันในเลือดชนิด Low density lipoprotein (LDL), total cholesterol และ triglyceride (TG) (Allen et al., 2013) แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงผลลัพธ์ทางคลินิกด้านน้ำหนักความปลอดภัยของอบเชย

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิรมประสิทธิภาพของอบเชยในการลดระดับน้ำตาลไขมันในเลือด น้ำหนักและความปลอดภัย

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิรมงานวิจัยรูปแบบ Randomized controlled trial (RCT) ที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของอบเชยในรูปแบบต่างๆ ในการลดระดับน้ำตาล ไขมันในเลือดและขนาดร่างกาย

ผู้วิจัยได้สืบค้นงานวิจัยอย่างเป็นระบบ (Systematic review) จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ PubMed, Science-Direct และ Scopus ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน 2559 และการค้นหาเองด้วยมือ (Hand searching) โดยใช้คำค้นได้แก่ Cinnamon, glucose, trial, human trial, glucose lowering, glycemic control, FBS, Hemoglobin A1c (HbA1c), lipid lowering, LDL, High density lipoprotein (HDL), TG, Total cholesterol (TC), blood pressure, anthropometric parameter, body weight, body mass index (BMI), effectiveness, pharmacological activity แล้วใช้คำเชื่อม and, or และ not

เกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัยเข้า (Inclusion criteria) ได้แก่ เป็นการศึกษาที่รายงานประสิทธิผลของอบเชยในรูปแบบต่างๆ โดยการรับประทานเช่น รูปแบบสารสกัดหรือผงแห้ง และรายงานประสิทธิผลอย่างน้อย 1 ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาได้แก่ FBS, HbA1c, LDL, HDL, TC, TG, body weight, BMI และ waist circumference รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางชีวเคมีเกี่ยวกับการทำงานของตับ (liver function test) และการทำงานของไต (renal function test) เป็นต้น เกณฑ์ในการคัดออกได้แก่ การศึกษาที่ไม่รายงานผลการศึกษาในรูปแบบของตัวเลขและไม่รายงานค่าพื้นฐานของตัวแปร

การย่อและประเมินคุณภาพงานวิจัย

ผู้วิจัยจำนวน 2 คนย่องานวิจัยโดยใช้แบบฟอร์มการย่องานวิจัยซึ่งมีหัวข้อดังต่อไปนี้ ชื่อผู้แต่ง ปีที่ตีพิมพ์ รูปแบบการศึกษา ระยะเวลาที่ทำการศึกษา ลักษณะกลุ่มประชากร ขนาดของประชากร ขนาดของอบเชยที่ศึกษาและความถี่ในการให้ ผลลัพธ์ที่ทำการศึกษา

งานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกทั้งหมดถูกประเมินคุณภาพด้วยแบบประเมินของ Jadad และ

คณะ (1996) โดยงานวิจัยที่ได้คะแนนตั้งแต่ 3 คะแนนขึ้นไปถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพสูง หลังจากนั้นผู้วิจัยประเมินความเสี่ยงของงานวิจัยตามแนวทางของ Cochrane risk of bias ตามแนวทางของ PRISMA การพิจารณางานวิจัย 1 เรื่องจะใช้ผู้วิจัย 2 คนหากมีความเห็นขัดแย้งกันจะใช้ผู้วิจัยคนที่ 3 เป็นผู้ตัดสิน

ผลลัพธ์หลักในการวิเคราะห์คือประสิทธิผลในการลดน้ำตาล ไขมันในเลือด ขนาดร่างกายและค่าทางห้องปฏิบัติการ การวัดผลใช้ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

การวัดผลลัพธ์ของแต่ละตัวแปรในการศึกษานี้จะอยู่ในรูปของตัวแปรต่อเนื่อง โดยรายงานผลการศึกษาเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การแสดงผลการวิเคราะห์อภิमानจะนำเสนอผลการรวมข้อมูล (pooled estimate) ในรูปกราฟ Forest plot ซึ่งจะใช้แสดงค่าเฉลี่ยของความแตกต่างแบบถ่วงน้ำหนัก (weighted mean difference; WMD) ซึ่งคำนวณได้จากการนำค่าผลลัพธ์ ณ สิ้นสุดการศึกษาลบค่าพื้นฐาน ณ จุดเริ่มต้นการศึกษา สำหรับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) จะคำนวณใหม่โดยใช้สูตร $SD = [(SD_{pre-treatment})^2 + (SD_{post-treatment})^2 - (2R \times SD_{pre-treatment} \times SD_{post-treatment})]$ (Serban C, 2015) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% Confidence interval; 95%CI) ในการรวมผลงานวิจัยจะใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Review Manager (Revman) version 5.3 การวัดความไม่เป็นเอกพันธ์ (Heterogeneity) ของการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ใช้ค่า percentage of inconsistency index (I^2) ซึ่งมีค่าอยู่ระหว่าง 0-100% หากมีค่า I^2 มีค่าร้อยละ 25 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ในระดับสูง หากมีค่าร้อยละ 50 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ในระดับปานกลาง แต่ถ้ามีค่าร้อยละ 75 แสดง

ว่ามีความเป็นเอกพันธ์ในระดับต่ำหรือไม่เป็นเอกพันธ์ (Higgins, et al. 2003) การรวมผลการศึกษาสำหรับข้อมูลที่มีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2 < 50$) จะใช้ Fixed effect model หากไม่มีความเป็นเอกพันธ์จะใช้ Random effect model และใช้ Funnel plot เพื่อวิเคราะห์หอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) และใช้ Begg and Egger's test เพื่อวิเคราะห์หอคติจากการตีพิมพ์สำหรับผลลัพธ์ที่มีตั้งแต่ 5 การศึกษาขึ้นไป

ผลการวิจัย

ผลการสืบค้นงานวิจัยด้วยคำค้นจากฐานข้อมูลที่กำหนด พบว่ามีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจำแนกตามฐานข้อมูลที่สืบค้นได้ดังต่อไปนี้ PubMed 36 เรื่อง Science-Direct 25 เรื่องและ Scopus 72 เรื่อง เมื่อคัดเลือกงานวิจัยตามเกณฑ์ที่กำหนดพบงานวิจัยที่ผ่านการพิจารณาจำนวน 15 เรื่อง ดังแสดงในรูปที่ 1

งานวิจัยทั้ง 15 เรื่องที่ถูกคัดเข้ามีขนาดตัวอย่างมากที่สุดจำนวน 109 คน น้อยที่สุดจำนวน 18 คน รวมทั้งหมด 621 คน งานวิจัยจำนวน 6 เรื่องทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา อีก 9 การศึกษาทำในประเทศปากีสถาน เนเธอร์แลนด์ ไทย เยอรมนี อังกฤษ อิสราเอล จีน อิหร่านและสวีเดน ระยะเวลาที่ติดตามผลการศึกษายู่ระหว่าง 20 วันถึง 4 เดือน รูปแบบผลิตภัณฑ์ของอบเชยที่ใช้ในการศึกษาได้แก่อบเชยผง รายละเอียดอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

การประเมินอคติงานวิจัย

การสรุปอคติของแต่ละงานวิจัยจากการประเมินอคติพบว่ามี 9 งานวิจัยที่ปกปิดรูปแบบการให้ยาที่ให้ (Allocation concealment) งานวิจัย 7 การศึกษามีกระบวนการสุ่มปกปิด 2 ทาง (Double

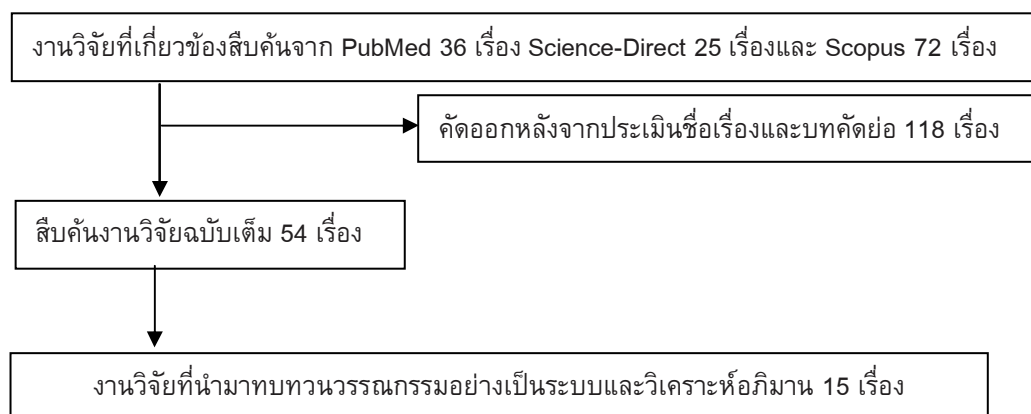
blind randomized controlled trial) และ 2 การศึกษาไม่ได้ปกปิดผู้ประเมินผลการศึกษา (Participant and personnel and blinding of outcome assessment) ส่วนผลการประเมินอคติในด้านอื่นๆ พบว่าทุกๆ การศึกษาที่ถูกคัดเข้ามีอคติอยู่ในระดับต่ำ (Low risk of bias) การศึกษาทั้งหมดที่นำมาวิเคราะห์ครั้งนี้มีอคติอยู่ในระดับต่ำดังแสดงในตารางที่ 2

ผลต่อน้ำตาลในเลือด

จากการวิเคราะห์ห่อภิณภพงานวิจัยจำนวน 12 เรื่องด้วย Random effect model พบว่าอบเชยสามารถลดระดับ FBS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -8.99 mg/dL; 95%CI -14.66, -3.31; $p=0.002$) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษพบว่ามีค่าไม่เป็นเอกพันธ์ ($I^2=87\%$, $p<0.00001$) (รูปที่ 2) ส่วนผลต่อระดับ HbA1c พบว่าอบเชยไม่มีประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA1c (WMD 0.06%; 95%CI -0.01, 0.13; $p=0.11$) ผลการทดสอบความไม่เป็นเอกพันธ์ระหว่างการศึกษพบว่ามีค่าความเป็นเอกพันธ์ ($I^2=37\%$, $p=0.10$)

ผลต่อระดับไขมันในเลือด

จากการวิเคราะห์ห่อภิณภพพบว่าอบเชยมีประสิทธิภาพในการลดไขมันในเลือดชนิด LDL และ TG (WMD -10.05 mg/dL; 95%CI -18.12, -1.98; $p=0.01$ และ WMD -7.03 mg/dL; 95%CI -12.56, -1.50; $p=0.01$ ตามลำดับ) ดังแสดงในรูปที่ 3 และรูปที่ 4 ตามลำดับ แต่ไม่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด HDL และ TC (WMD 0.24 mg/dL; 95%CI -1.19, 1.68; $p=0.74$ และ WMD -9.69 mg/dL; 95%CI -23.70, 4.32; $p=0.18$ ตามลำดับ) ผลการทดสอบความเป็นเอกพันธ์พบเฉพาะผลลัพธ์ต่อระดับ TG ที่มีความเป็นเอกพันธ์ ($I^2=0\%$; $p=0.64$)



รูปที่ 1 แสดงผลการคัดเลือกรงานวิจัย

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของการศึกษาที่คัดเข้า

การศึกษา	ประเทศ	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลา	การแทรกแซง		ผลการศึกษา	Jadad score
					กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม		
Khan 2003	ปากีสถาน	RCT	DMtype2	20 วัน	G1. อบเชย แคปซูล 1 กรัม ต่อวัน G2. อบเชย แคปซูล 3 กรัมต่อวัน G3. อบเชย แคปซูล 6 กรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยทั้ง 3 ขนาดลดระดับ FBS, TG, LDL และ TC ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	4
Vanchoonbeek 2006	เนเธอร์แลนด์	DRCT	DMtype2	6 สัปดาห์	อบเชย 1500 มก.ต่อวัน	ยาหลอก	อบเชย มีประสิทธิภาพไม่ต่างกับยาหลอกในการลดน้ำตาลและไขมันในเลือด	5

ตารางที่ 1 (ต่อ)

การศึกษา	ประเทศ	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลา	การแทรกแซง		ผลการศึกษา	Jadad score
					กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม		
Mang 2006	เยอรมันนี	RCT	DM type 2	4 เดือน	อบเชย 3 กรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยลดน้ำตาลและไขมันในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	4
Suppakitiporn 2006	ไทย	RCT	DM type 2	12 สัปดาห์	อบเชย 1.5 กรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยมีประสิทธิภาพไม่ต่างกับยาหลอกในการลดน้ำตาลและไขมันในเลือด	3
Ziegenfuss 2006	สหรัฐอเมริกา	DRCT	PreDM	12 สัปดาห์	อบเชย 500 มก.ต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยลด FBS ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	5
Altschuler 2007	สหรัฐอเมริกา	DRCT	DM type 1	90 วัน	อบเชย 1 กรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยลดระดับ HbA1c ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	5
Blevins 2007	สหรัฐอเมริกา	RCT	DM type 2	3 เดือน	อบเชย 500 มิลลิกรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยมีประสิทธิภาพไม่ต่างกับยาหลอกในการลดน้ำตาลและไขมันในเลือด	4

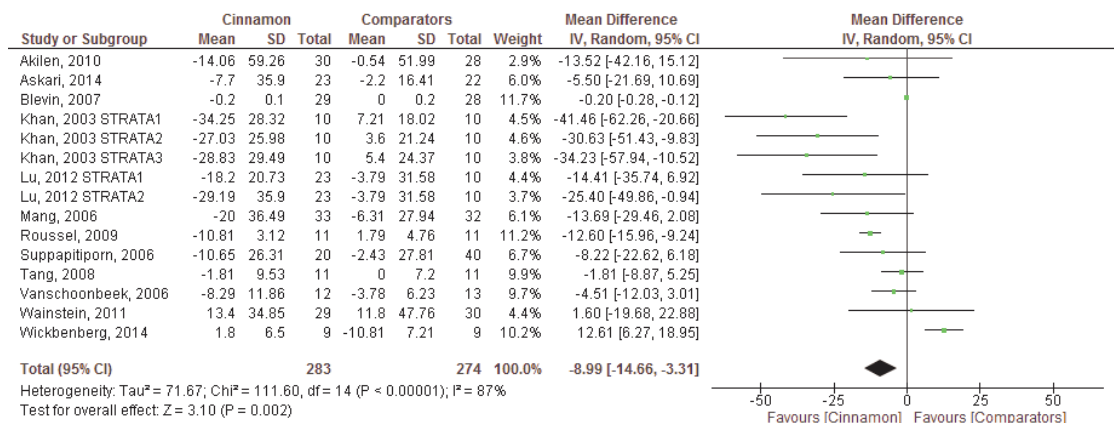
ตารางที่ 1 (ต่อ)

การศึกษา	ประเทศ	รูปแบบ การศึกษา	กลุ่ม ตัวอย่าง	ระยะเวลา	การแทรกแซง		ผล การศึกษา	Jadad score
					กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม		
Tang 2008	สหรัฐอเมริกา	RCT	อาสาสมัคร สุขภาพดี	4 สัปดาห์	อบเชย 2.8 กรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยมี ประสิทธิภาพ ไม่ต่างกับยา หลอกในการ ลดน้ำตาล และไขมันใน เลือด	4
Crawford 2009	สหรัฐอเมริกา	RCT	DM type 2	3 เดือน	อบเชย 1 กรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยลด ระดับ HbA1c ได้ อย่างมี นัยสำคัญ ทางสถิติ	4
Roussel 2009	สหรัฐอเมริกา	DRCT	ผู้ที่อ้วน และ น้ำหนัก เกิน	12 สัปดาห์	อบเชยสกัด 500 มิลลิกรัม	ยาหลอก	อบเชยลด ระดับ FBS ได้อย่างมี นัยสำคัญ ทางสถิติ	4
Akilen 2010	อังกฤษ	DRCT	DM type 2	12 สัปดาห์	อบเชย 2 กรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยลด ระดับ FBS, HbA1c ได้ อย่างมี นัยสำคัญ ทางสถิติ	5
Wainstein 2011	อิสราเอล	RCT	DM type 2	12 สัปดาห์	อบเชย 1.2 กรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยลด ระดับน้ำตาล ไขมันใน เลือด และ ขนาด ร่างกายไม่ แตกต่างจาก ยาหลอก	4

ตารางที่ 1 (ต่อ)

การศึกษา	ประเทศ	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ระยะเวลา	การแทรกแซง		ผลการศึกษา	Jadad score
					กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม		
Lu 2012	จีน	RCT	DM type 2	3 เดือน	อบเชยสกัด 120 มิลลิกรัมต่อวันและ 360 มิลลิกรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยสกัดทั้ง 2 ความแรงสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	4
Askari 2014	อิหร่าน	DRCT	ผู้ที่มีภาวะ NAFLD	12 สัปดาห์	อบเชย 750 มิลลิกรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยมีประสิทธิผลในการลด FBS, TC, LDL, TG แต่ไม่มีผลต่อขนาดร่างกาย	5
Wickenberg 2014	สวีเดน	DRCT	ผู้ที่มีภาวะ IGF	12 สัปดาห์	อบเชย 6 กรัมต่อวัน	ยาหลอก	อบเชยมีประสิทธิผลไม่ต่างกับยาหลอกในการลดน้ำตาลและไขมันในเลือด	5

หมายเหตุ : RCT : randomized controlled trial; DRCT : double blinded randomized controlled trial; DM : diabetes mellitus; NAFLD : Non-alcoholic fatty liver disease; FBS : fasting blood sugar; TC : total cholesterol; TG : triglyceride; LDL: low-density lipoprotein; HDL : high-density lipoprotein; HbA1c : Glycated hemoglobin



รูปที่ 2 ประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือด FBS ของอบเชย

หมายเหตุ : Khan et al., 2003 STRATA 1 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับอบเชยแคปซูล 1 กรัมต่อวันเปรียบเทียบกับยาหลอก

Khan et al., 2003 STRATA 2 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับอบเชยแคปซูล 3 กรัมต่อวันเปรียบเทียบกับยาหลอก

Khan et al., 2003 STRATA 2 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับอบเชยแคปซูล 6 กรัมต่อวันเปรียบเทียบกับยาหลอก

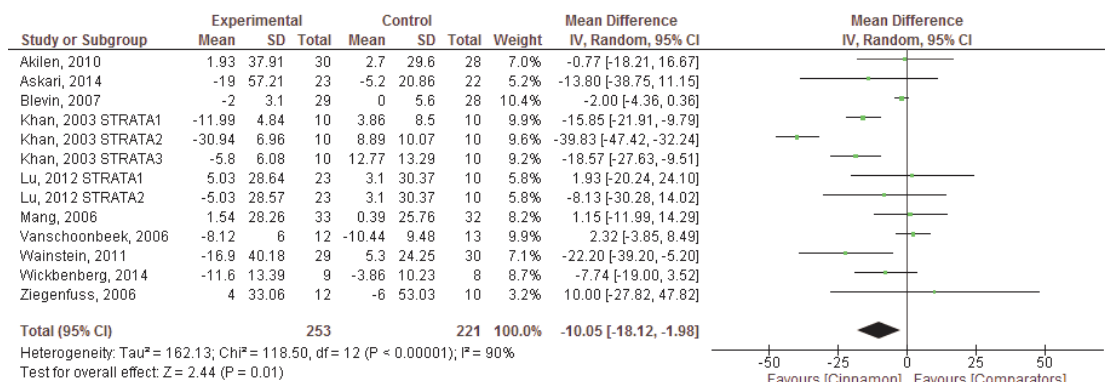
Lu et al., 2012 STRATA 1 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับอบเชยสกัด 120 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับยาหลอก

Lu et al., 2012 STRATA 2 หมายถึงกลุ่มที่ได้รับอบเชยสกัด 360 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับยาหลอก

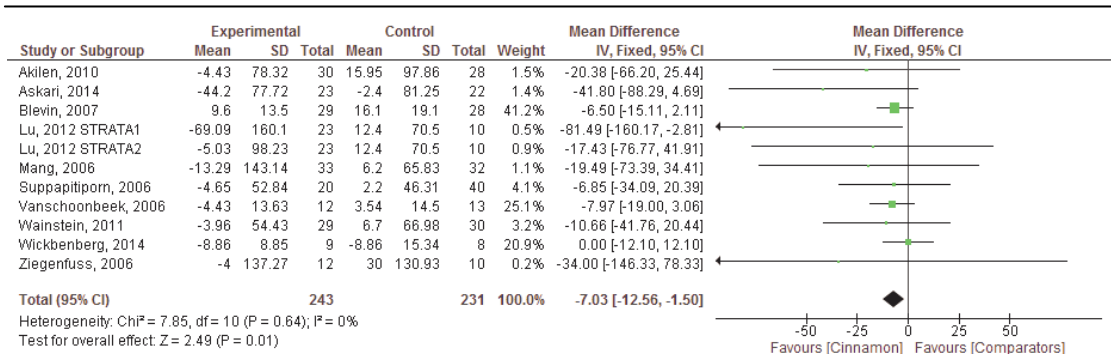
ตารางที่ 2 อคติที่พบในแต่ละการศึกษา

การศึกษา	Sequence generation	Allocation concealment	Investigator blinding	Patients blinding	Incomplete outcomes data	Selective outcome reporting	Other source of bias	Overall risk of bias
Khan 2003	L	H	U	L	L	L	L	U
Vanschoonbeek 2006	L	L	L	L	L	L	L	U
Mang 2006	L	L	L	L	L	L	L	U
Suppakitiporn 2006	U	U	H	U	L	U	H	U
Ziegenfuss 2006	L	L	L	L	L	L	L	U
Altschuler 2007	L	L	L	L	L	L	L	U
Blevins 2007	L	H	H	U	L	L	L	U
Tang 2008	L	H	L	L	L	L	L	U
Crawford 2009	L	H	L	L	L	L	L	U
Roussel 2009	L	L	L	L	L	L	L	U
Akilen 2010	L	L	L	L	L	L	H	U
Wainstein 2011	L	H	L	U	L	L	L	U
Lu 2012	L	L	L	L	U	L	L	U
Askari 2014	L	L	L	L	L	L	L	U
Wickenberg 2014	L	L	L	L	L	L	L	U

หมายเหตุ: L = Low risk, H = High risk, U = Unclear



รูปที่ 3 ประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือด LDL ของอบเชย



รูปที่ 4 ประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือด TG ของอบเชย

ผลต่อขนาดร่างกาย

จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า มี 4 การศึกษาที่รายงานผลต่อขนาดร่างกาย ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าอบเชยไม่สามารถลดน้ำหนักดัชนีมวลกายและรอบเอวได้ โดยมีค่า WMD -0.04 kg; 95%CI -2.01, 1.94; p=0.97, WMD -0.32 kg/m²; 95%CI -2.50, 1.86; p=0.77 และ WMD -0.12 cm; 95%CI -3.56, 3.32; p=0.95 ตามลำดับ

การติดตามผลทางห้องปฏิบัติการและอาการไม่พึงประสงค์

มี 4 การศึกษาได้รายงานการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการได้แก่ AST และ ALT 3 การศึกษา และ Serum creatinine 1 การศึกษา พบว่าผลการศึกษาทั้ง 4 การศึกษาให้ผลไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมและไม่พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากทั้ง 12 การศึกษา

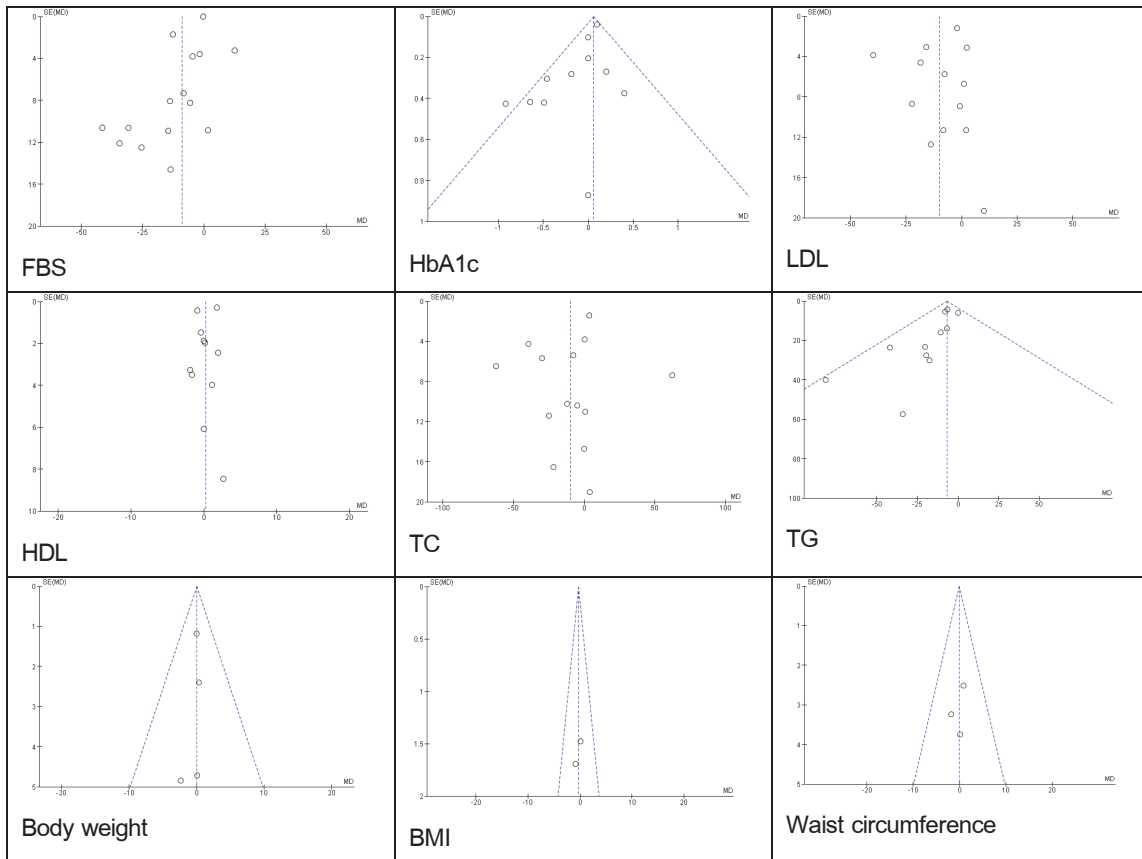
การวิเคราะห์อคติจากการตีพิมพ์ (Publication bias)

การวิเคราะห์อคติจากการตีพิมพ์ การศึกษานี้วิเคราะห์โดยใช้ Egger's and Begg's test สำหรับผลลัพธ์ที่มีการศึกษาดั้งแต่ 5 การศึกษาขึ้นไปและวิเคราะห์โดยใช้ Funnel plot พบผลลัพธ์

HbA1c และ LDL มีอคติจากการตีพิมพ์เนื่องจากพบว่าการกระจายของจุดบนกราฟไม่สมมาตร (p<0.05) สำหรับผลลัพธ์อื่นๆ พบว่าไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ (p>0.05) ดังแสดงในรูปที่ 6

การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

การศึกษานี้วิเคราะห์ความไวโดยการตัดการศึกษาออกทีละการศึกษา (One-removal analysis) ผลการศึกษาพบว่าในทุกๆ ผลลัพธ์ยังคงให้ผลการศึกษาเหมือนเดิม และเมื่อวิเคราะห์ความไวโดยจำแนกตามลักษณะผู้ป่วยโดยตัดการศึกษาของ Ziegenfuss และคณะ (2006), Tang และคณะ (2008), Roussel และคณะ (2009), Askari และคณะ (2014) และ Wickbenberg และคณะ (2014) เนื่องจากทำการศึกษาในผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน ผลการวิเคราะห์ความไวพบว่าผลการศึกษาไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อวิเคราะห์ตามรูปแบบของอบเชยคือ อบเชยสกัด (Roussel et al., 2009; Lu et al., 2012) ผลการศึกษาพบว่าอบเชยสกัดลดระดับ HbA1c ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (WMD -0.78%; 95%CI:-1.37, -0.20; p=0.009) และเมื่อวิเคราะห์ความไวตามระยะเวลาของการได้รับอบเชยพบว่า การได้รับอบเชยเป็นเวลานานมากกว่า 3 เดือนให้ผลการศึกษาไม่เปลี่ยนแปลง



รูปที่ 6 อคติจากการตีพิมพ์

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานของอบเชยในการลดระดับน้ำตาล ไขมันในเลือดและขนาดร่างกาย ผลการศึกษาพบว่าอบเชยมีประสิทธิภาพในการลดระดับ FBS, LDL และ TG อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Davis PA และคณะ (2011) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบการวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) ที่รวบรวมข้อมูลจาก 8 การศึกษาพบว่า อบเชยสามารถลด FBS ได้ 0.49 ± 0.2 mmol/L (8.77 ± 3.52 mg/dL) อย่าง

มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และสอดคล้องกับการศึกษาของ Allen RW และคณะ (2013) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบการวิเคราะห์อภิมานเช่นเดียวกัน ที่พบว่าอบเชยสามารถลดระดับ FBS ได้ (-24.59 mg/dL; 95% CI, -40.52 to -8.67 mg/dL) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้ยังรายงานว่ อบเชยไม่มีประสิทธิภาพในการลด HbA1c ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบในครั้งนี้อยู่ด้วยเช่นกัน โดยกลไกการลดระดับน้ำตาลในเลือดของอบเชยที่มีรายงานเช่น

อบเชย (Cinnamaldehyde) สามารถเพิ่มการแสดงออกของ PPAR γ และเพิ่มการกระตุ้น AMP kinase ซึ่งเป็นผลให้เซลล์ไวต่ออินซูลินเพิ่มมากขึ้น (Huang et al., 2011 และ Sheng et al., 2008) ยังมีการศึกษาทั้ง *in vivo* และ *in vitro* ที่พบว่า สารสกัดในน้ำ-แอลกอฮอล์ของอบเชยสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Alpha-amylase ได้ (Beejmohun et al., 2014) นอกจากนี้พบว่าสารสกัดอบเชยสามารถเพิ่มจำนวนตัวรับสัญญาณ (receptor) ของ glucose transporter 4 (GLUT4) ที่เนื้อเยื่อไขมันและกล้ามเนื้อได้ (Shen et al., 2014) และกลไกการลดระดับน้ำตาลในเลือดที่มีรายงานจากการศึกษาในมนุษย์คือ อบเชยสามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลินได้ (Cao et al., 2007 และ Vanschoonbeek et al., 2006)

ผลต่อระดับไขมันในเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Allen RW และคณะ (2013) พบว่าให้ผลสอดคล้องกันในการลดระดับ TG (-29.59 mg/dL; 95% CI, -48.27 to -10.91 mg/dL) และ LDL (-9.42 mg/dL; 95% CI, -17.21 to -1.63 mg/dL) แต่พบว่าประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับ HDL และลดระดับ TC แตกต่างกัน โดย Allen RW และคณะ (2013) พบว่า อบเชยสามารถเพิ่มระดับ HDL และลดระดับ TC (1.66 mg/dL; 95% CI, 1.09 to 2.24 mg/dL, -15.60 mg/dL; 95% CI, -29.76 to -1.44 mg/dL ตามลำดับ) ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามผลต่อระดับ HDL และ TC ของการศึกษาในครั้งนี้ก็มีแนวโน้มที่จะมีผลดีแม้ไม่มีนัยสำคัญ

และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Ranasinghe P และคณะ (2012) ซึ่งเป็นการศึกษารูปแบบการวิเคราะห์ห่อภิณผลที่รวบรวมการศึกษาทั้ง

ในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิต โดยพบว่าเมื่อวิเคราะห์ห่อภิณผลของอบเชยต่อระดับไขมันในเลือดของหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน 4 การศึกษา พบว่ามีผลลดระดับ TG อย่างมีนัยสำคัญ แต่ผลการลดระดับ TC ไม่แตกต่างกัน และเมื่อวิเคราะห์ 5 การศึกษาที่มีการวัดระดับ HDL พบว่าให้ผลเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้กลไกในการลดระดับไขมันในเลือดของอบเชยที่มีรายงาน เช่น การเพิ่มการแสดงออกของ PPAR γ ซึ่งเป็นกลไกเช่นเดียวกับผลต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือด การที่มีฤทธิ์ในการยับยั้ง cholesteryl ester transfer protein (CETP) ซึ่งมีบทบาทในการเปลี่ยนไขมัน HDL เป็นไขมัน LDL และยังพบว่ามีผลยับยั้ง hepatic HMG Co-A reductase enzyme ซึ่งเป็นอีกหนึ่งในกระบวนการสร้างเคราะห์ไขมัน LDL เช่นกัน (Mollazadeh H et al., 2016)

สำหรับประสิทธิภาพของอบเชยต่อขนาดร่างกายของการศึกษาในครั้งนี้พบว่า อบเชยสามารถลดดัชนีมวลกายและรอบเอวได้แต่ไม่มีนัยสำคัญ ซึ่งให้ผลแตกต่างจากการศึกษาของ Ranasinghe P และคณะ (2012) ที่ได้วิเคราะห์ห่อภิณผลจาก 3 การศึกษาที่ทำการทดลองในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานซึ่งให้ผลอย่างอ่อนต่อน้ำหนักตัว โดยผู้วิจัยได้อภิปรายว่าอาจเป็นเพราะมีการควบคุมระดับน้ำตาลที่ดีขึ้นและการเมตาบอลิซึมของไขมันและโปรตีนมากขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมีเพียง 2 การศึกษาเท่านั้นที่มีรายงาน และได้นำมาวิเคราะห์ในการศึกษา ซึ่งอาจส่งผลต่อการวิเคราะห์โดยกลไกของอบเชยที่ส่งผลต่อขนาดร่างกายที่มีรายงานเช่น เพิ่ม plasma adipose-derived factors และยีนส์ที่เพิ่มกระบวนการเมตาบอลิซึมคาร์โบไฮเดรต เพิ่มการสลายไขมัน (Qin et al.,

2010) และพบว่า สารประกอบ Polyphenolic ของอบเชย สามารถยับยั้งการ differentiation ของ adipocyte นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าอบเชยสามารถยับยั้ง lipolysis, lipogenesis ยับยั้งการดูดซึมไขมันที่ลำไส้ได้ ซึ่งกระบวนการต่างๆ เหล่านี้ส่งผลให้น้ำหนักลดลงได้ และยังพบว่า cinnamaldehyde สามารถลดการหลั่ง ghrelin ซึ่งเป็นฮอร์โมนชนิดหนึ่งที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน (Mollazadeh et al., 2016)

ความปลอดภัยหรืออาการไม่พึงประสงค์พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทั้งหมดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงและไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ranasinghe P และคณะ (2013) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ systematic review ที่พบว่า อบเชยไม่เป็นพิษในสัตว์ทดลองและมี high therapeutic window โดยขนาดของอบเชย (Cinnamon aqueous extract) ที่ทำให้เกิดพิษรุนแรงต่อตับและไตในหนูคือ 2 g/kg (Ahmad RA et al., 2015) ซึ่งการศึกษาต่างๆ ที่นำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณในครั้งนี้ไม่ได้ใช้ขนาดของอบเชยที่สูงจนถึงระดับที่ทำให้เกิดพิษและยังสอดคล้องกับการการศึกษาของ Ulbricht C และคณะ (2011) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ systematic review เช่นกัน โดยทำการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาในมนุษย์ 4 การศึกษา สรุปผลการศึกษาไม่พบความเป็นพิษ (Toxic effect) และมีเพียง 1 การศึกษาที่รายงานเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่รุนแรง (Minor adverse effects) จากการใช้ออบเชย

จุดเด่นของการศึกษานี้คือการศึกษาดังกล่าวการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์เป็นการศึกษาที่มีการสุ่มทั้งหมดและส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพสูง มีอคติของงานวิจัยค่อนข้างน้อย แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือกลุ่มตัวอย่างในแต่ละการศึกษานำมาวิเคราะห์มีจำนวน

น้อย ระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาค่อนข้างสั้นและมีเพียง 2 การศึกษาเท่านั้นที่ใช้ออบเชยสกัด

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้ได้ข้อสรุปว่าอบเชยเป็นสมุนไพรที่มีศักยภาพในการลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดซึ่งอาจนำมาพัฒนาเป็นยาหรือผลิตภัณฑ์เพื่อช่วยควบคุมภาวะดังกล่าว ซึ่งอาจเป็นการรักษาทางเลือกแก่ผู้ที่เป็นโรคเบาหวานและไขมันในเลือดสูงได้ แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มที่ศึกษาประสิทธิภาพของอบเชยที่มีขนาดใหญ่และนานขึ้น รวมถึงการควบคุมคุณภาพสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ก่อนศึกษาทางคลินิกต่อไป

References

- Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. 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. *Diabet Med.* 2010; 27(10): 1159-67.
- Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, Coleman CI, Phung OJ. Cinnamon Use in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* 2013; 11(5): 452-9.
- Altschuler JA, Casella SJ, MacKenzie TA, et al. The effect of cinnamon on A1C among adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(4): 813-6
- Anand P, Murali KY, Tandon V, Murthy PS, Chandra R. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation

- of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chem Biol Interact.* 2010; 186(1): 72-81.
- Anderson RA: Chromium and polyphenols from cinnamon improve insulin sensitivity. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67: 48–53.
- Beejmohun V, Peytavy-Izard M, Mignon C, Muscente-Paque D, Deplanque X, Ripoll C, et al. 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 Complement Altern Med.* 2014; 14: 351-9.
- Blevins SM, Leyva MJ, Brown J, Wright J, Scofield RH, Aston CE. Effect of cinnamon on glucose and lipid levels in non insulin-dependent type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30(9): 2236-7.
- Cao H, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraproline, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys.* 2007; 459: 214–22.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1345-61.
- Crawford P. Effectiveness of cinnamon for lowering hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Am Board Fam Med.* 2009; 22(5): 507-12.
- Davidson JA, Parkin CG, et al. Is hyperglycemia a causal factor in cardiovascular disease?. *Diab Care.* 2009; 32: s331–s333
- Davis PA, Yokoyama W. Cinnamon Intake Lowers Fasting Blood Glucose: Meta-Analysis. *J Med Food.* 2011; 14(9): 884–9.
- Higgins JPT, Thomson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta analyses. *BMJ.* 2003; 327: 557-60.
- Huang B, Yuan HD, Kimdo Y, Quan HY, Chung SH. Cinnamaldehyde prevents adipocyte differentiation and adipogenesis via regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR gamma) and AMP-activated protein kinase (AMPK) pathways. *J Agric Food Chem.* 2011; 59: 3666–73.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the Quality of Randomized Controlled trials: IS Blinding Necessary. *Elsevier Science Inc.* 1996; 17: 1-12.
- Jin S, Cho KH. Water extracts of cinnamon and clove exhibits potent inhibition of protein glycation and antiatherosclerotic activity in vitro and in vivo hypolipidemic activity in zebrafish. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49: 1521-29.

- 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.
- Lu T, Sheng H, Wu J, et al. Cinnamon extract improves fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin level in Chinese patients with type 2 diabetes. *Nutr Res*. 2012; 32(6): 408-12.
- Mang B, Wolters M, Schmitt B, et al. 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.
- Ministry of Public Health, Bureau of Non Communicable Disease. Annual Report 2015. searching <http://thaincd.com/document/file/download/paper-manual/Annual-report-2015>. Access: Jan 28, 2017.
- Mollazadeh H, Hosseinzadeh H. Cinnamon effects on metabolic syndrome: a review based on its mechanisms. *Iran J Basic Med Sci*. 2016; 19: 1258-70.
- Qin B, Polansky MM, Anderson RA: Cinnamon extract regulates plasma levels of adipose-derived factors and expression of multiple genes related to carbohydrate metabolism and lipogenesis in adipose tissue of fructose-fed rats. *Horm Metab Res*. 2010; 42: 187–93.
- RA Ahmad, H Serati-Nouri, FAA Majid, et al. Assessment of Potential Toxicological Effects of Cinnamon Bark Aqueous Extract in Rats. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*. 2015.
- Ranasinghe P, et al. Medicinal properties of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 13: 275.
- Roussel AM, Hininger I, Benaraba R, et al. Antioxidant effects of a cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28(1): 16-21.
- Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Andrica F, Banach M. Effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) on arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015; 33(6): 1119-27.
- Shen Y, Honma N, Kobayashi K, Jia LN, Hosono T, Shindo K, et al. Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. *PLoS One*. 2014; 9:e87894.
- Sheng X, Zhang Y, Gong Z, Huang C, Zang YQ. Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *PPAR Res*. 2008; 581348.
- Singh G, Maurya S, DeLampasona MP, Catalan CA: A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of

- cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. Food Chem Toxicol. 2007; 45: 1650–61.
- Tang M, Larson-Meyer DE, Liebman M. Effect of cinnamon and turmeric on urinary oxalate excretion, plasma lipids, and plasma glucose in healthy subjects 1,2,3. Am J Clin Nutr. 2008; 87(5): 1262-67
- Ulbricht C, Seamon E, Windsor RC, et al. An Evidence-Based Systematic Review of Cinnamon (Cinnamomum spp.) by the Natural Standard Research Collaboration. Journal of Dietary Supplements. 2011; 8(4): 378–454.
- 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.
- Wainstein J, Stern N, Heller S, et al. Dietary Cinnamon Supplementation and Changes in Systolic Blood Pressure in Subjects with Type 2 Diabetes. J Med Food. 2011; 14(12): 1505-10.
- Wickenberg J, Lindstedt S, Nilsson J, et al. Cassia cinnamon does not change the insulin sensitivity or the liver enzymes in subjects with impaired glucose tolerance. Nutrition Journal. 2014; 13:96: DOI: 10.1186/1475-2891-13-96
- Ziegenfuss TN, Hofheins JE, Mendel RW, et al. Effects of a Water-Soluble Cinnamon Extract on Body Composition and Features of the Metabolic Syndrome in Pre-Diabetic Men and Women. J Int Soc Sports Nutr. 2006; 3(2): 45–53.