

مقاله اصلی

تأثیر کارواکرول و ترکیبات مشابه همراه با ورزش بر روی ضایعات دیابتیک: (مقاله مروری)

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۷

خلاصه

مقدمه: کارواکرول و ترکیبات مشابه دارای اثرات چند اندامی و چندنمودی با قدرت کنترل دیابت هستند و تا به امروز تلاش‌های زیادی برای کنترل و تنظیم دیابت صورت گرفته است. دیابت به عنوان یک اختلال متابولیک می‌تواند بر عملکرد بافت‌های مختلف بدن تأثیر بگذارد. در اینجا، هدف ما بررسی برخی از کارآزمایی‌های قبلی مربوط به استفاده از کارواکرول و ترکیبات مشابه همراه با ورزش در بیماری‌های دیابتی مانند کاردیومیوپاتی و نوروپاتی و نوروپاتی با تمرکز بر مکانیسم‌های تنظیمی بود.

روش کار: تحقیق حاضر یک مطالعه مروری توصیفی است و با استفاده از چندین پایگاه اطلاعاتی مشتمل Science Direct، Web of Science، Google Scholar، Scopus، Pupmed و با استفاده از عناوین دیابت و نام انواع آنها و اسامی مرتبط برای کلید واژه‌های بیماری دیابت تا پایان سال ۲۰۲۳ جستجو صورت گرفت.

نتایج: با تمرکز بر روی تأثیرات کارواکرول و نقش ترکیبات مشابه که در مطالعات مختلف مورد استفاده قرار گرفته است می‌توان گفت که بسیاری از مطالعات در مورد نقش مثبت کارواکرول در بیماران دیابتیک شامل روش‌ها و معیارهای پیامد متفاوتی است، اکثریت قریب به اتفاق مطالعات ظرفیت مثبت این ترکیبات را برای افراد دیابتیک نشان می‌دهد. چندین مکانیسم پاتوفیزیولوژیک پیشنهادی وجود دارد که مسئول اثرات کاهش فعالیت بر روی عملکرد بافت‌های مختلف در بیماران دیابتیک با ضایعات مختلف است.

نتیجه گیری: براساس بررسی مطالعات مختلف در این پژوهش می‌توان به نقش مهم و اساسی کارواکرول و ترکیبات مشابه در ضایعات دیابتیک تأکید کرد که باید مورد توجه قرار گیرد.

کلمات کلیدی

کارواکرول، تیمول، آویشن، ضایعات دیابتی، ورزش
پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

یونس پناهی^۱

افشین رهبرقاضی^{۲*}

استاد، داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی

بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه محقق اردبیلی،

اردبیل، ایران

Email: afshinrahbar89@gmail.com

مقدمه

در ایجاد دیابت نوع I و II حایز اهمیت هستند. دیابت بارداری (GDM) نیز یک بیماری مکرر طولانی مدت بارداری است که با افزایش قند خون در زنان باردار همراه می‌باشد. عوامل متعددی از جمله بالا بودن سن مادر، BMI بالاتر، فشار خون بالا، سابقه دیابت بارداری در بارداری‌های قبلی، سابقه داشتن فرزند ناقص و سابقه خانوادگی دیابت در این نوع دیابت نقش دارد (۹). در دهه‌های گذشته، نقش کارواکروول و ترکیبات مشابه در بافت‌های مختلف دیابتیک مورد بررسی قرار گرفته است. کارواکروول یک یک عامل فنلی مونوترپن غالب است و نقش اساسی در عملکرد انواع بافت‌های متعدد ایفا می‌کند. داده‌های در حال ظهور نشان داد که این ترکیبات بسته به شرایط می‌تواند عمل کنند. به نظر می‌رسد که کارواکروول و ترکیبات مشابه می‌تواند از طریق مسیرهای سیگنالینگ مختلف که منجر به پیامدهای بیولوژیکی متنوع می‌شود، دیابت را در بافت‌های مختلف بدن سرکوب یا تحریک کند. در اینجا، ما قصد داشتیم برخی آزمایش‌های قبلی مربوط به کاربرد این ماده گیاهی را در بیماری دیابت در بافت‌های مختلف را خلاصه کنیم.

روش کار

روش مطالعه حاضر از نوع مروری توصیفی است. در این مطالعه از مقالات مربوط به مطالعات توصیفی و تحلیلی نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی ISI، Pubmed، Scholar، Scopus استفاده شده است. در Scientific Information Database جستجوی مقالات، کلمات کلیدی به کار برده شده شامل کارواکروول و ترکیبات مشابه و نقش ورزش بر بیماری دیابتیک بود. معیارهای اولیه انتخاب مقالات ارتباط تمرین و کارواکروول و ترکیبات مشابه بر بیماری دیابت و وجود یکی از کلیدواژه‌ها بود. به طور کلی در این بررسی مجموعه مقالات مطالعه شده شامل ۱۳۵ مقاله می‌شد که در نهایت ۱۰۷ مقاله برای این منظور مناسب در نظر گرفته شد. معیارهای ورود و خروج مطالعات شامل موارد زیر بود: ۱-

دیابت شیرین یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک در انسان است (۱-۳). این اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی ناشی از عملکرد و ترشح معیوب انسولین می‌تواند نقش مهمی در این بیماری ایفا کند. افزایش اپیدمی دیابت با عواملی از جمله سبک زندگی پر استرس و عادات غذایی نامناسب مرتبط می‌باشد (۴). تعداد افراد مبتلا به دیابت با سرعت نگران‌کننده‌ای در حال افزایش است و تقریباً ۸/۸ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار داده است (۱). طبق برآورد فدراسیون بین‌المللی دیابت ۴۲۴/۹ میلیون بزرگسال (سن ۷۹-۲۰ سال) در کل جهان مبتلا به دیابت هستند که انتظار می‌رود این رقم تا سال ۲۰۴۵ به ۶۲۸.۶ میلیون نفر برسد. دیابت یکی از شش علت اصلی مرگ و میر است و در ایجاد بیماری‌های مختلف نقش دارد (۱). به همین دلیل می‌تواند هزینه‌های پزشکی، مدیریت بیماری و عوارضی اقتصادی و جانی قابل توجهی بر افراد دیابتی و خانواده‌های آنها و نیز سیستم‌های بهداشتی و اقتصاد ملی تحمیل کند (۵). به طور کلی، دو عامل اصلی در بوجود آمدن اختلالات دیابتی نقش دارند: (۱) ترشح ضعیف انسولین (۲) مقاومت به انسولین یا هر دوی آنها به طور همزمان. سه نوع دیابت در جهان شیوع بالایی دارد که شامل نوع I، نوع II و بارداری می‌شود. دیابت نوع I یک بیماری خودایمنی است که ۵ تا ۱۰ درصد از جمعیت دیابتی را تشکیل می‌دهد و با تخریب سلول‌های بتای پانکراس و پیشرفت به سمت کمبود انسولین مشخص می‌شود که این نوع دیابت به عنوان دیابت ملیتوس وابسته به انسولین (IDDM) یا دیابت نوجوانان شناخته می‌شود (۶، ۷). دیابت نوع ۲ (T2DM) یک بیماری متابولیک مزمن است که پاتورنز آن با سطوح بالای گلوکز پلاسمای خون به دلیل مقاومت به انسولین و اختلال در ترشح انسولین مشخص می‌شود. امروزه به دلیل سبک زندگی ناسالم این نوع دیابت را افزایش داده است، به طوری که بیش از ۸۵-۹۰ درصد از بیماران دیابتی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۸). باید به این نکته توجه کرد که عوامل ژنتیکی نیز

مقاله‌ها در بازه زمانی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ باشند. ۲- مقالات دارای متن کامل و قابل دسترس باشند.

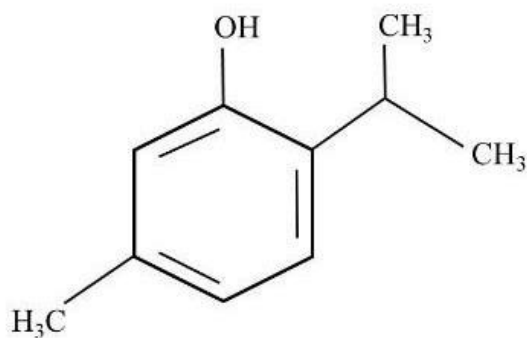
مروری بر منابع و مباحث

بیولوژی کارواکرویل و ترکیبات مشابه و مکانیسم اثر
مطالعات نشان داده‌اند که رژیم‌های غذایی سرشار از میوه‌ها، گیاهان و ادویه‌ها خطر ابتلا به بیماری‌ها را کاهش می‌دهند. ساختار گیاهان طبیعی به طور گسترده در تولید مواد دارویی کاربرد دارند. استفاده از مواد گیاهی فعال بیولوژیکی به ویژه در کشورهای اروپایی، ژاپن و ایالات متحده آمریکا اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. گیاهان و ترکیبات فعال آنها برای اهداف دارویی همیشه مورد توجه بوده‌اند و طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO) "گیاه دارویی گیاهی است که در یک یا چند اندام خود حاوی موادی باشد که می‌تواند برای اهداف درمانی استفاده شود یا پیش سازهای نیمه سنتز شیمیایی-دارویی هستند." (۱۰، ۱۱). کارواکرویل و تیمول جز اجزای اصلی گیاه آویشن هستند. آویشن به عنوان گیاهی از خانواده Lamiaceae به عنوان یکی از مهمترین و پر مصرف ترین گیاه دارویی مطرح است که دارای خواص بیولوژیکی ضد دیابتیک می‌باشد که به مدیریت این بیماری کمک می‌کند. از دیگر خواص این گیاه می‌توان به ضد التهابی و آنتی اکسیدانی بودن آن اشاره کرد که به تیمول نسبت داده می‌شود. این گیاه در افزایش دفع گلوکز از گردش خون، کاهش آزادسازی گلوکاگون یا افزایش انسولین، کاهش جذب گلوکز از دستگاه گوارش یا تحریک بافت‌های محیطی برای فرآیند گلیکولیز نقش موثری در بیماری دیابت ایفا می‌کند. بررسی‌های مطالعاتی نشان دادند که آویشن α -گلوکوزیداز را سرکوب می‌کند. α -گلوکوزیداز به عنوان یک انزیم نقش موثری در تبدیل پلی ساکاریدها به قندهای ساده دارد. کاهش عملکرد این آنزیم افزایش گلوکز خون را پس از مصرف رژیم غذایی غنی از کربوهیدرات به تاخیر می‌اندازد و یکی از روش‌های مهم برای کاهش گلوکز پس از مصرف غذا در گردش است. این کاهش می‌تواند از بروز عوارض دیابت دیررس جلوگیری کند. پتانسیل آنتی اکسیدانی عصاره آبی آویشن مسئول اثر

ضد دیابتی این گیاه است و در برابر فعالیت سیتوتوکسیک رادیکال‌های آزاد تولید شده توسط دیابت مقاومت می‌کند (۱۲-۱۴).

کارواکرویل (2-methyl-5-isopropylphenol)، یک مونوترپن فنلی است که در اسانس گیاهان معطر مانند آویشن یافت می‌شود. کارواکرویل برای مصرف بی خطر است و توسط سازمان غذا و دارو (FDA) تأیید شده است (۱۵). کارواکرویل دارای فعالیت‌های بیولوژیکی گوناگونی از جمله ضد دیابت، ضد التهاب، آنتی اکسیدانی، ضد آپوپتوز، ضد سرطانی، ضد باکتریایی و محافظت کننده عصبی است که حتی در عروق آنورت هم می‌تواند نقش موثری داشته باشد. مطالعات گزارش کرده اند که کارواکرویل اثر درمانی بر بیماری‌های مختلف دارد. به طوری که در T2DM می‌تواند التهاب عروقی، انقباض بیش از حد آنورت و کاردیومیوپاتی دیابتی را تسکین دهد (۱۶). به نظر می‌رسد کارواکرویل به دلیل داشتن خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی می‌تواند دیابت را بهبود بخشد. از دیگر ویژگی‌های این گیاه مقایسه آن با اسید اسکوربیک، بوتیل هیدروکسی تولوئن و ویتامین E است که دارای اثرات آنتی اکسیدانی قوی مشابهی است. همچنین کارواکرویل گیرنده فعال شده توسط پراکسی زوم را فعال می‌کند و التهاب COX-2 را سرکوب می‌کند. از طرفی کارواکرویل نقش موثری در کاهش چربی با جلوگیری از تمایز سلول‌های چربی در پیش آدیپوسیت‌ها و بهبود وضعیت سندرم متابولیک دارد که می‌تواند در دیابت مهم باشد. علاوه بر این، کارواکرویل به عنوان تعدیل کننده کانال‌های یونی عمل می‌کند. به عنوان مثال از بیان ملاستاتین بالقوه گیرنده (TRPM7) جلوگیری می‌کند، در حالی که کانال پتانسیل گیرنده (TRPA1) و وانیلوئید بالقوه گیرنده (TRPV3) را فعال می‌کند. نشان داده شده است که مهار بیان TRPM7 در برابر آپوپتوز نورونی ناشی از گلوکز بالا را محافظت می‌کند و کاهش TRPM7 باعث افزایش ترشح انسولین قابل توجه در سلول‌های INS-1 انسولینوم می‌شود. نشان داده شده است که TRPA1 اثرات مفیدی بر هموستاز گلوکز در دیابت دارد. TRPV3 می‌تواند توسط کارواکرویل فعال شود تا

سیگنالینگ NF- κ B و پروتئین کینازهای فعال شده با میتوزن (MAPKs) p-38 مرتبط است. از طرفی گزارش شده است که تیمول بیان NF- κ B را مهار نمی کند و پیشنهاد کردند که اثرات ضد التهابی آن می تواند به دلیل مهار سایر فاکتورهای رونویسی پیش التهابی، مانند پروتئین کینازهای فعال شده با استرس SAPK/JNK، مبدل سیگنال، و فعال کننده رونویسی (STAT3) و چندین فاکتور هسته ای سلول های T فعال شده (NFAT) باشد (۲۱، ۲۲).

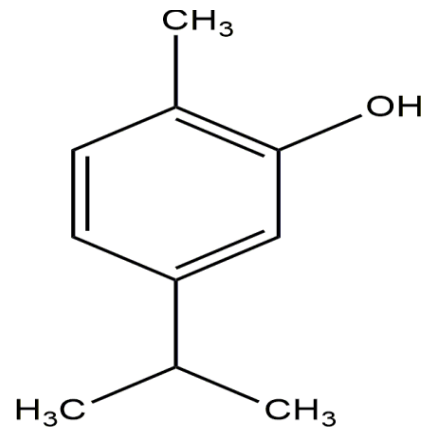


شکل ۲- ساختار شیمیایی تیمول (۲۳).

تأثیر کارواکرول و ترکیبات مشابه بر کاردیومیوپاتی دیابتیک

کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM) به عنوان یک بیماری قلبی عروقی (CVD) در بیماران دیابت شیرین با تغییرات اساسی در عملکرد قلب و عروق شناخته شده است. دیابت شیرین می تواند موجب بروز هیپرتروفی بطن چپ، فیروز میوکارد و اختلال عملکرد دیاستولیک در مراحل اولیه DCM و اختلال عملکرد سیستولیک و نارسایی قلبی در مرحله پایانی DCM همراه باشد (۲۴). اختلال در متابولیسم قلبی در مراحل پایانی با کاهش جذب گلوکز و متابولیسم در هر دو دیابت نوع ۱ و ۲ اتفاق می افتد و به اتیوپاتوزن دیابتی نسبت داده شده است. همواره یکی از مشکلات اساسی در اختلال عملکرد انسولین به عدم تعادل استرس اکسیداتیو برمی گردد که از تولید اکسید نیتریک جلوگیری می کند و افزایش تولید محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) را در پی دارد و این به بار اضافی کلسیم درون سلولی منجر می شود.

ماتریکس خارج سلولی را کاهش دهد و سپس فیروز را میانجی گری کند (۱۷، ۱۸).

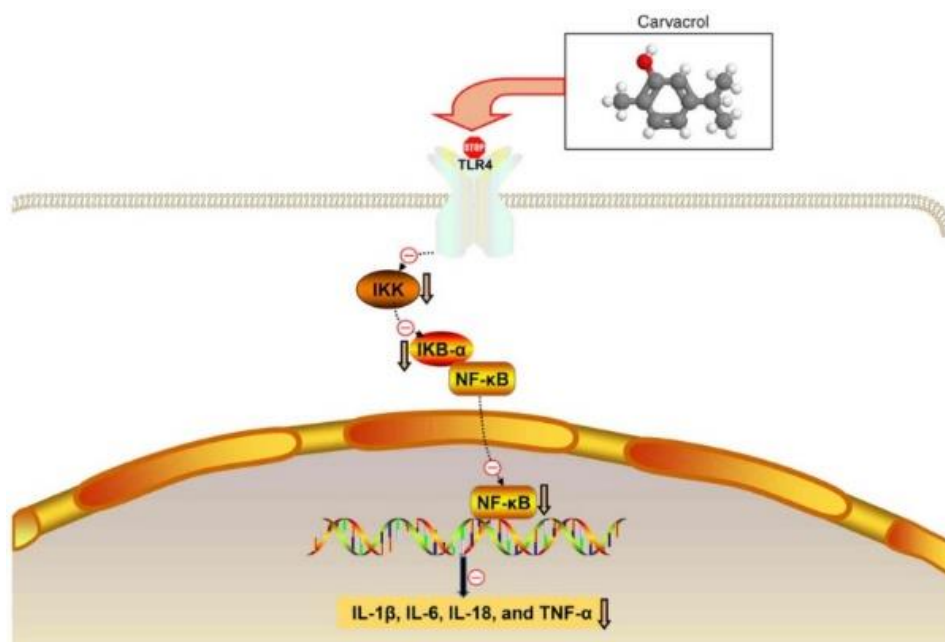


شکل ۱- ساختار شیمیایی کارواکرول (۱۹).

تیمول یک ایزومر ساختاری کارواکرول است که گروه هیدروکسیل (OH-) را در جایگاه دوم دارد و خصوصیات مشابهی با کارواکرول دارد. تیمول با نام های شیمیایی ۲-ایزوپروپیل-۵-متیل فنل و ۵-متیل-۲-ایزوپروپیل فنل به عنوان یک فنل مونوترپنوئید طبیعی، بی رنگ و با بوی مشخص توانسته از زمان یونانیان، مصریان و رومیان باستان در طب عامیانه جایگاهی داشته باشد. این گیاه دارای خواص بیولوژیکی ضد دیابتی، ضد التهابی، ضد آلزایمر و آنتی اکسیدانی است که می تواند به کاهش کلسترول و اثرات سودمند متابولیک در بدن منجر شود. تاثیر این گیاه در بخش دیابت همیشه به عنوان یک چالش مهم در تحقیقات مختلف مطرح بوده است (۲۰). مطالعات گزارش کردند که تیمول به عنوان یک عامل ضد التهابی ادم را به طور قابل توجهی کاهش می دهد و فراوانی لکوسیت ها را در ناحیه آسیب دیده کاهش می دهد. به طوری که غشای سلولی تغییر می کند و باعث نشت سریع اجزای داخل سلولی و عدم تنظیم عملکرد سلولی می شود. همچنین مکانیسم اثر تیمول احتمالاً با مهار فعال شدن فاکتور رونویسی NF- κ B است که تأثیر زیادی بر روند التهابی و سایر فرآیندهای مهم مانند بقا و رشد سلولی دارد. فعالیت ضد التهابی تیمول با مهار نزولی مسیرهای

افزایش می‌یابد و تجویز تیمول موجب کاهش این فاکتورها می‌شود (۲۵, ۲۶).

همچنین افزایش سطح MDA در گلبول‌های قرمز در بسیاری از بیماری‌ها با استرس اکسیداتیو اتفاق می‌افتد. به طوری که محتوای MDA پلاسما و گلبول قرمز در در دیابت هم



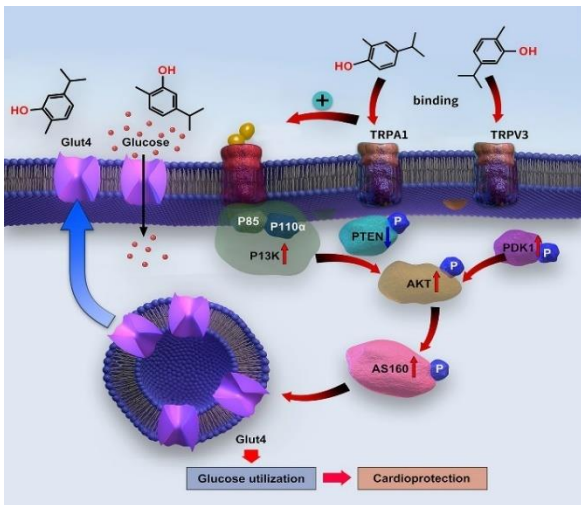
شکل ۳- مکانیسم اثر شل کننده عروق کارواکرول (۲۷).

VSMCها تحت شرایط فیزیولوژیکی منقبض می‌شوند و تعادل انقباض شریانی و دیاستول را حفظ می‌کنند. تحت تحریک عوامل پاتولوژیک، VSMCها دچار تغییر فنوتیپ از نوع انقباضی به نوع مصنوعی یا نوع هایپرانقباضی می‌شوند که به اختلال عملکرد عروقی می‌توان اشاره دارد. α -SM-اکتین و Ki67 به ترتیب نشانگرهای تثبیت شده تمایز و تکثیر VSMC هستند. افزایش انقباض آئورت در دیابت با افزایش بیان α -SM-اکتین و کاهش بیان Ki67 نشان داده می‌شود. مطالعات اشاره کرده اند که CAR باعث ایجاد پاسخ شل شدن عروق در آئورت می‌شود. علاوه بر این ضخامت انیما مدیا به عنوان یکی از پارامترهای تغییر یافته عروق در دیابت کاهش می‌یابد (۲۹-۳۱).

در حالت دیابتی، آسیب ریز عروقی، اسید سیالیک را وارد گردش خون می‌کند. چندین مطالعه نشان داده اند که متابولیسم اسید سیالیک در شرایط دیابتی به شدت تغییر می‌کند. افزایش سطح اسید سیالیک در پلاسما منجر به

عوارض عروقی علت اصلی عوارض و مرگ و میر در بیماران دیابتی است. اختلال در عملکرد عروقی با ماکروآنژیوپاتی، میکروآنژیوپاتی و عوارض عروق محیطی همراه هستند که نقش مهمی در مرگ و میر ناشی از دیابت دارند. اختلال در اتساع عروق وابسته به اندوتلیوم و افزایش انقباض VSMC باعث ایجاد واسکولوپاتی‌های دیابتی مختلف می‌شود. علاوه بر این هم ضخامت دیواره عروقی و هم تعداد VSMC در دیابت کاهش می‌یابد. سلول‌های ماهیچه صاف عروق (VSMCs) در لایه رسانه عروق به تعادل عملکرد سیستولیک و دیاستولیک شریانی کمک می‌کنند (۲۸). برخی از عوامل پاتولوژیک، مانند هایپرگلیسمی می‌تواند پاسخ انقباضی VSMC را افزایش دهد و به اختلال عملکرد VSMC کمک می‌کند. درمان با دوز پایین و بالای CAR تغییر مورفولوژی عروقی را در گروه دیابتی معکوس می‌کند. همچنین افزایش انقباض عروقی در دیابت ممکن است ناشی از پاسخ‌های غیر طبیعی VSMCs یا اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال باشد.

فعال سازی باشد. با این حال، کارواکرویل به طور قابل توجهی بیان IKK و IκBα را کاهش می دهد. بنابراین، کارواکرویل ممکن است التهاب عروقی را با سرکوب مسیر سیگنالینگ NF-κB کاهش دهد. مسیر سیگنالینگ TLR4/NF-κB در پاسخ التهابی دیابت نقش مهمی دارد. روند سطوح TLR4 و NF-κB توسط کارواکرویل معکوس می شود (۳۵-۳۷).



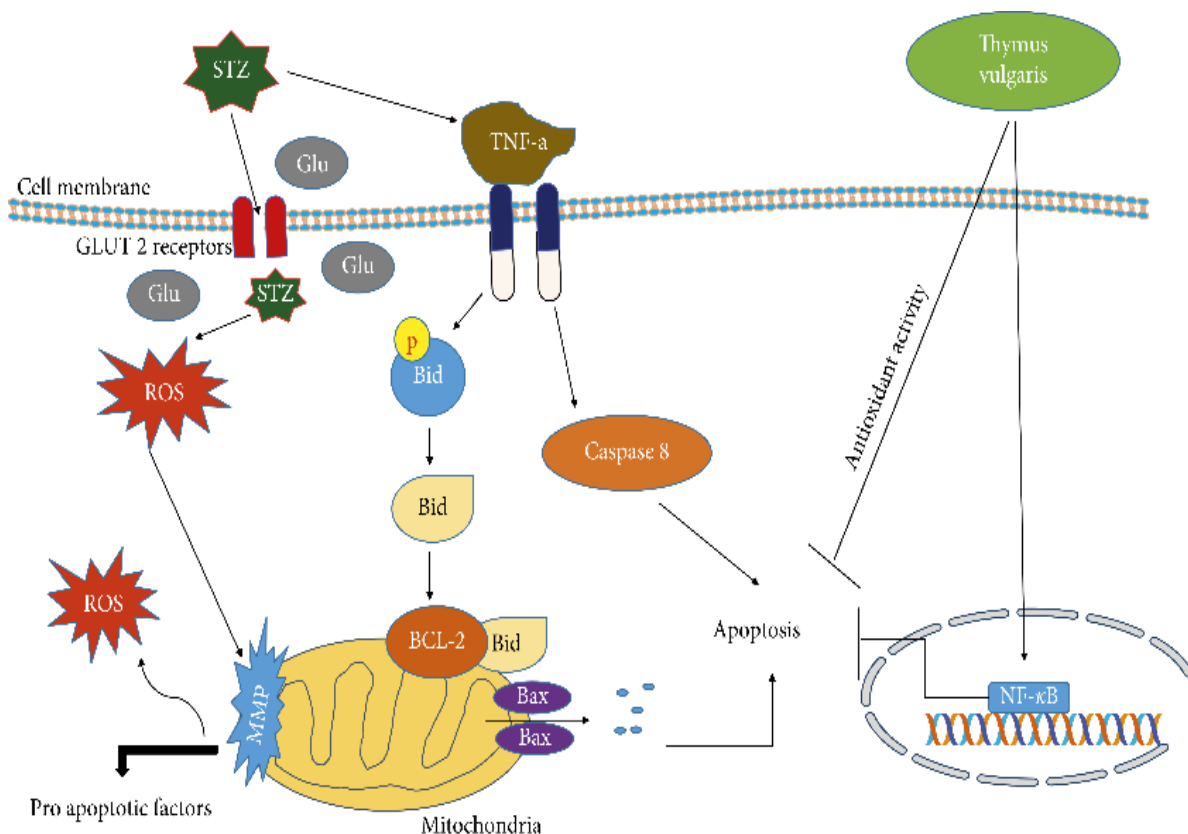
شکل ۴- نمودار فرضیه پژوهش حاضر. IKK، مهارکننده NF-κB، IκB-α، NF-κB بازدارنده NF-κB، α، فاکتور هسته ای-کیناز. TLR، گیرنده شبه عوارض؛ IL، اینترلوکین؛ TNF، فاکتور نکروز تومور (۳۴).

دیابت یک عامل خطر اصلی برای تصلب شرایین است و آترواسکلروز مهمترین علت عوارض مختلف قلبی عروقی است. مطالعات بالینی نشان داده اند که محافظت از سلول های اندوتلیال عروقی در برابر آسیب ممکن است یک رویکرد مفید برای درمان عوارض قلبی عروقی در دیابت باشد. هایپرگلیسمی می تواند به آسیب و اختلال عملکرد HUVEc کمک کند و در نهایت منجر به تصلب شرایین شود. کارواکرویل آپوپتوز HUVEc القا شده با HG را به شیوه ای وابسته به دوز ترویج می کند (۳۸). اختلال در استفاده از گلوکز در کاردیومیوسیت ها با کاهش ناقل گلوکز (GLUTs) همراه است. به طوری که GLUT4 (ایزوفرم اصلی قلب است که تقریباً ۷۰٪ از کل GLUT های قلبی را

عوارضی مانند رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی می شود. مطالعه پراجنا و همکاران (۲۰۱۳) بیان می کند که افزایش SA یک عامل خطر بالقوه برای ایجاد نفروپاتی در بیماران دیابتی است (۳۲). به طور مشابه افزایش سطح اسید سیالیک سرم در بیماری های قلبی عروقی نقش دارد. تجویز خوراکی تیمول به موش دیابتی ناشی از STZ، سطح سیالیک اسید را در پلاسما به گروه های کنترل نزدیک کرده است (۱). از طرفی التهاب در اختلال عملکرد عروقی نقش مهمی دارد. در دیابت، فنوتیپ های پیش التهابی مانند سایتوکین های پیش التهابی همچون اینترلوکین β-1 (IL-1)، IL-6، IL-18 و فاکتور نکروز تومور α (TNF)، و فاکتور هسته ای NF-κB افزایش می یابد (۳۳). کارواکرویل با دوز پایین و بالا مقاومت به انسولین را از طریق سرکوب فسفوریلاسیون مولکول های سیگنال دهنده انسولین p-IRS-1 و p-InsR بهبود می بخشد. در دیابت، التهاب عروقی و اختلال عملکرد سلول های اندوتلیال نقش عمده ای در ایجاد بیماری عروقی دارند. سایتوکین های پیش التهابی با تحریک التهاب سلول های اندوتلیال، اختلال عملکرد عروقی را در دیابت ترویج می دهند. به عنوان مثال، سیتوکین پیش التهابی IL-1β می تواند یک عامل محرک برای اختلال عملکرد سلول β باشد. ترشح IL-1β در پاسخ به سطوح بالای گلوکز در جزایر افزایش می یابد که باعث جذب و فعال سازی ماکروفاژها می شود و در نتیجه پاسخ التهابی جزایر را حفظ می کند. IL-6 در سرم بیماران مبتلا به T2dM به شدت بیان می شود و سطح سرمی IL-18 با پاتوژنز T2dM همبستگی بالایی دارد (۳۴). کارواکرویل به طور موثر سطوح سرمی واسطه های التهابی از جمله IL-1β، IL-6، IL-18 و TNF-α را در دیابت کاهش می دهد. کارواکرویل ممکن است مقاومت به انسولین را در گروه های دیابتیک با مهار بیان این سیتوکین های پیش التهابی کاهش دهد. IKK انتقال هسته ای NF-κB توسط بازدارنده تخریب IκBα را فعال می کند. افزایش بیان IKK نشان دهنده فعال شدن سیگنالینگ NF-κB است. علاوه بر این، افزایش بیان IκBα ممکن است یک پاسخ تطبیقی به این

می‌شود. PTEN یک تنظیم کننده منفی بالادستی فعالیت PDK1 است. مکانیسمی که دیابت نوع ۱ باعث ایجاد Akt هیپوسفریله می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که CAR انقباض عروقی تقویت شده را مهار می‌کند و تغییرات مورفولوژیکی آئورت ناشی از دیابت را بهبود می‌بخشد که به دلیل اثر درمانی آن بر بیماری ماکرو عروقی دیابتی است. علاوه بر این، مسیر PI3K/Akt برای اثر مهاری CAR بر انقباض VSMC مورد نیاز است. CAR ممکن است مسیر PI3K/Akt را برای مهار انقباض بیش از حد VSMC ناشی از دیابت فعال کند. تجویز کارواکروول می‌تواند مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT در آئورت دیابتی را با افزایش سطوح PI3K، PDK1، AS160 و Akt فسفریله شده و کاهش فسفوریلاسیون PTEN بازایی کند. در نتیجه، اثر درمانی CAR بر واسکولوپاتی دیابتی پشتیبانی می‌شود (۴۰).

تشکیل می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که بیان و جابجایی غشایی GLUT4 در عضله قلب دیابتیک کاهش می‌یابد. GLUT4 توسط مسیر سیگنالینگ فسفاتیدیلینوزیتول ۳-کیناز (PI3K)/AKT تحریک شده با انسولین تنظیم می‌شود که در دیابت این مسیر با اختلال مواجه می‌شود. Akt متابولیسم گلوکز تنظیم شده توسط انسولین را تعدیل می‌کند، که انتقال GLUT4 از ذخایر سلولی به غشای پلازما را تسهیل می‌کند. کارواکروول به طور قابل توجهی جابجایی غشای GLUT4 و افزایش فسفوریلاسیون AS160 را در قلب دیابتی افزایش می‌دهد. مسیر PI3K/Akt، یک مسیر سیگنالینگ حیاتی برای بقا، نقش مهمی در متابولیسم، آپوپتوز، تنظیم چرخه سلولی، مقاومت به انسولین و غیره دارد (۳۹). فعالیت Akt توسط فسفوریلاسیون در موقعیت Thr308 یا Ser473 ثانویه به فعال سازی PDK1 القا می‌شود. هنگامی که Akt فعال می‌شود، GSK-3 β را فسفریله می‌کند که منجر به افزایش بقای سلول



شکل ۵- نمودار مکانیسم سیگنال دهی در گیر در حفاظت میوکارد با واسطه کارواکروول (۱۹).

علاوه بر این اکسیداسیون پروتئین‌ها با تغییرات اسید آمینه همراه است. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح AOPP در بیماری دیابت با تجویز تیمول کاهش پیدا می‌کند. تیمول به اندازه انسولین در کاهش سطح AOPP و سطح گلوکز خون مؤثر است (۱). افزایش بیان ژن نشانگرهای هیپرتروفیک قلبی (Myh7 و Nppa)، تشدید فیروز قلبی و کاهش نسبت E/A در دیابت مورد تایید بوده است. هیپرتروفی قلبی ناشی از T2DM متفاوت از T1DM است. به طوری که T2DM با افزایش قابل توجه وزن قلب، ضخامت سپتوم و افزایش ضخامت LVAW و کاهش LVID همراه است، در حالی که تغییرات هیستوپاتولوژیک قلبی در T1DM ناهمگن است. با این حال، T1DM باعث بازسازی گسترده اتساع بطن می‌شود که با کاهش ضخامت LVAW و افزایش LVID مشخص است. کارواکروم می‌تواند تغییرات مورفولوژیکی قلب ناشی از هر دو نوع دیابت را بهبود بخشد. این نشان می‌دهد که کارواکروم در برابر DCM هر دو T1DM و T2DM، به طور بالقوه از طریق تنظیم مسیرهای سیگنالی رایج مانند هایپرگلیسمی و سیگنال دهی غیرطبیعی انسولین محافظت می‌کند (۴۱). بنابراین کارواکروم و ترکیبات مشابه مانند تیمول و آویشن با بهبود وضعیت چربی داخل آئورت، مهار استرس اکسیداتیو و التهاب از تصلب شرایین و بیماری‌های قلبی عروقی جلوگیری می‌کنند (۴۱).

تأثیر کارواکروم و ترکیبات مشابه بر بافت کبد دیابتیک

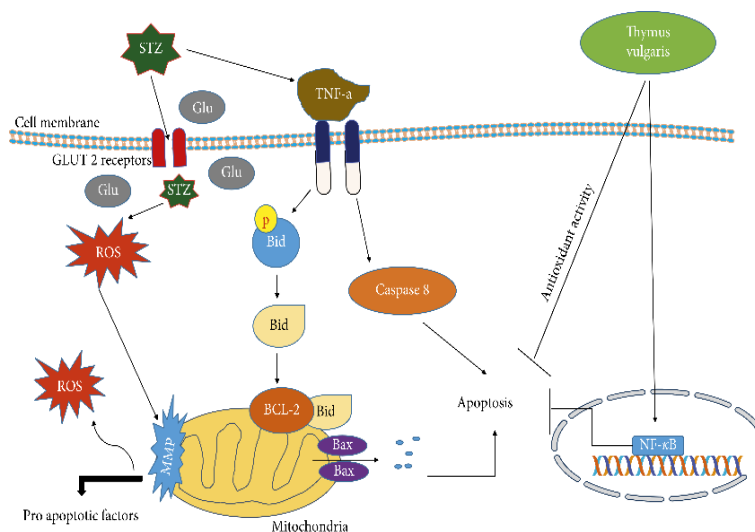
کبد به عنوان عضوی حیاتی ۳۰ تا ۶۰ درصد گلوکز دریافتی و تنظیم سطح گلوکز خون را بر عهده دارد. هموستاز گلوکز توسط مسیرهای متابولیسم کربوهیدرات مانند اکسیداسیون هوازی، گلیکولیز بی هوازی و سنتز گلیکوژن حفظ می‌شود. کبد محلی برای اهداف هورمون‌های آنابولیک انسولین و همتای کاتابولیک آن گلوکاگون است. اختلال در حساسیت به انسولین و عملکرد نامنظم انسولین در کبد به طور قابل توجهی به پاتوژنز T2DM کمک می‌کنند (۴۲). افزایش

مصرف چربی یکی دیگر از دلایل اصلی دیابت در سراسر جهان به حساب می‌آید. این افزایش مصرف چربی می‌تواند باعث مقاومت به انسولین، دیس لیپیدمی و دیابت می‌شود. هیپرلیپیدمی ناشی از اختلال در متابولیسم لیپیدها یکی از تاثیرات مهم T2DM است و به شدت با اختلالات متابولیک و افزایش نسبت لپتین/آدیپونکتین و ذخیره چربی نابجا در کبد در ارتباط است. به طوری که با درگیر کردن بافت‌های دیگر مثل قلب منجر به آترواسکلروز در بیماران مبتلا به دیابت می‌شود (۴۳). با ایجاد مقاومت به انسولین، بافت‌های بدن قادر به درک انسولین نیستند و انسولین قادر به گرفتن گلوکز در داخل سلول‌ها برای هموستاز گلوکز در بدن نمی‌شود. هموستاز گلوکز در بدن به عوامل زیادی از جمله تنظیم مسیرهای مختلف مانند سیگنال دهی انسولین، آدیپوسیتوکین، PI3K/AKT و مسیر AMPK بستگی دارد. AMPK با متابولیسم گلوکز از طریق یکی از فرآیندهایی که در آن AMPK سطوح بیان دو آنزیم از جمله فسفونئول پیرووات کربوکسی کیناز و همچنین گلوکز-۶-فسفات را سرکوب می‌کند، تولید گلوکز کبدی و متابولیسم لیپید کبدی را در بدن تنظیم می‌کند (۴۴). مهار این دو آنزیم به نوبه خود باعث مهار گلوکونئوژنز می‌شود. سوبسترای گیرنده انسولین ۱ (IRS1) پروتئین اصلی دیگری است که در حفظ سطح گلوکز در بدن با تنظیم سیگنال انسولین در بدن نقش دارد. فسفوریلاسیون AMPK گیرنده انسولین را فعال می‌کند و ارتباط مستقیمی بین AMPK و سیگنال‌دهی انسولین ایجاد می‌کند، زیرا این مسیر باعث حفظ انرژی و بقای ماهیچه‌هایی می‌شود که در معرض کمبود شدید گلوکز قرار دارند. مطالعات نشان داده‌اند که دیابت باعث کاهش سطوح IRS1 و AMPK می‌شود. علاوه بر این، بیان GLUT2 برای کنترل فیزیولوژیکی ژن‌های حساس به گلوکز مورد نیاز است و غیرفعال شدن آن در کبد منجر به اختلال در تحریک گلوکز می‌شود (۴۵). بررسی میکروسکوپی بافت کبد دیابتیک نشان می‌دهد که ساختار کبد با گشاد شدن مویرگ‌های سینوسی کبدی نزدیک به سیاهرگ مرکزی، سلول‌های کبدی

جذب گلوکز عضلانی، و افزایش تولید گلوکز کبد، همگی به افزایش سطح گلوکز خون کمک می‌مطالعات نشان داده اند که متابولیسم کربوهیدرات را مختل می‌کند، تولید گلوکز کبدی را افزایش می‌دهد و مقاومت به انسولین را القا می‌کند. تیمول از طریق فعالیت پاک کنندگی و از بین بردن رادیکال‌های آزاد، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۴۶). گزارش شده است که تیمول از طریق مکانیسم‌هایی مانند محدود کردن تجمع چربی احشایی، کاهش عملکرد لپیدها، بهبود عملکرد انسولین، حساسیت به لپتین و افزایش پتانسیل آنتی اکسیدانی از چاقی جلوگیری می‌کند. تیمول بیان سیتوکین‌هایی مانند $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ را با مهار فعالیت ۵- لپوکسیژناز کاهش می‌دهد. همچنین سطح کلسترول تام و گلوکز با تیمول کاهش می‌یابد (۲۳). علاوه بر تیمول، مصرف خوراکی کارواکروول نیز می‌تواند سطح گلوکز و هموگلوبین گلیکوزیله را به میزان قابل توجهی کاهش دهد. سطوح بهبود یافته گلوکز را می‌توان به وضعیت آنتی اکسیدانی و پاسخ‌های التهابی نسبت داد. فعالیت SOD و CAT در بافت کبد دیابتی کاهش می‌یابد. کارواکروول با بهبود سطح آنتی اکسیدان‌ها باعث بهبود سطح گلوکز و MDA می‌شود. مطالعات گزارش دادند که استفاده از کارواکروول می‌تواند از افزایش استرس اکسیداتیو، همچنین سیگنال دهی $TNF-\alpha$ و NF-kB دیابتی جلوگیری کند (۲۳).

آپوپتوز و سلول‌های کبدی با قطرات چربی در سیتوپلاسم دچار آسیب می‌شوند که نشان‌دهنده افزایش چربی‌زایی و مرگ سلولی و نیز علائم التهاب است. علاوه بر این، دیابت باعث افزایش اندازه سلول‌های کبدی در هسته آنها بدون کاهش نسبت هسته به پلاسما می‌شود. از دیگر اثار مقاومت مشخص به انسولین و هایپرگلیسمی در بیماران مبتلا به T2DM بیماری کبد چرب غیر الکلی (naFLD) است که با تجمع چربی اتفاق می‌افتد. چندین مطالعه افزایش فعالیت‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) و همچنین تغییرات در غلظت لپید در سرم بیماران دیابتی را گزارش کرده‌اند. آنزیم‌های ALT، ALP و AST در کبد به وفور یافت می‌شوند و هرگونه آسیبی که به سلول‌های کبدی وارد می‌شود باعث افزایش سطح آنها در خون می‌شود. افزایش فعالیت آنزیم‌های فوق نشان‌دهنده آسیب به کبد و اختلالات التهابی در سلول‌های کبدی است که منجر به افزایش شدید سطح ترانس آمیناز می‌شود. مطالعات نشان داده اند که تیمول می‌تواند به طور قابل توجهی ALT و AST را در دیابت کاهش دهد (۲).

علاوه بر این، التهاب و استرس اکسیداتیو ناشی از تجمع چربی کبد می‌تواند نکروز و فیروز سلول‌های کبدی را تسریع کند. افزایش غلظت اسیدهای چرب خون، کاهش



شکل ۶- مدل شماتیک که مکانیسم سمیت سلولی ناشی از استرپتوزوتوسین (STZ) را در سلول‌های کبدی نشان می‌دهد.

فعالیت این سه آنزیم کلیدی کبدی HK، CS و PFK را به طور قابل توجهی در موش های دیابتی افزایش داد. این نتایج نشان می دهد که درمان کارواکروول مسیر گلیکولیز بی هوازی در گیر در متابولیسم گلوکز را در دیابت ناشی از STZ تقویت می کند (۴۸، ۴۹). گزارش شده است که کاهش سطح HDL به شدت با بیماری های دیابت مرتبط است. علاوه بر این، مهم ترین عوامل خطر مانند سطوح بالای LDL، VLDL و TC در بیماری های قلبی عروقی (CVD) است که ارتباط قابل توجه با تنظیم سیستم انتقال کلاسترول از بافت های محیطی به کبد دارد. هرگونه نقص در فعالیت لیپوپروتئین لیپاز با افزایش سنتز کبدی تری گلیسیریدها و میزان VLDL-C مرتبط است. درمان با تیمول و کارواکروول کاهش قابل توجهی در TG، TC، LDL و VLDL سرم و افزایش غلظت HDL را نشان داده اند که نشانگر بهبود دیس لیپیدمی است. همچنین بهبود اختلالات چربی با درمان کارواکروول از عوارض قلبی عروقی دیابت محافظت می کند. آویشن با کاهش چربی خون، TC و همچنین LDLC و افزایش سطح HDL-C همراه است. از دیگر موارد مثبت درباره تاثیرات این گیاه می توان به فاکتورهای آپوپتوز اشاره کرد که با بهبود بیان Bax و Bcl-2 و کاهش در میزان بیان ژن های کاسپاز ۳ و ۹ گروه های دیابتی اشاره کرد. کافتیک اسید، یکی از آنتی اکسیدان های موجود در آویشن است که از تولید بالای اکسید نیتریک جلوگیری می کند و آسیب های ناشی از نفروتوکسیک را کاهش می دهد. از طرفی تیمول می تواند با کاهش بیان عوامل مرتبط با آپوپتوز از آسیب استرپتوکوک در سلول های کبدی جلوگیری کند. بنابراین می توان نتیجه گیری کرد که کارواکروول و ترکیبات مشابه با تأثیرگذاری از طریق آنزیم های بیماری کبدچرب غیرالکلی، بهبود وضعیت التهاب، آنزیم های آنتی اکسیدانی و سطح گلوکز خون و پروفایل های لیپیدی می توانند در بافت کبد دیابتیک نقش بسزایی داشته باشند (۵).

تأثیر کارواکروول و ترکیبات مشابه بر نوروپاتی دیابتی

STZ با گلوکز (Glu) برای ورود به سلول ها از طریق گیرنده های GLUT 2 رقابت می کند و باعث فسفوریلاسیون Akt می شود که به نوبه خود باعث جابجایی بیشتر گیرنده های GLUT 2 می شود. STZ همچنین با تأثیر بر گیرنده TNF-a باعث آپوپتوز می شود. این مدل همچنین نشان می دهد که STZ از طریق افزایش تولید ROS/NOS، استرس اکسیداتیو/نیتروزیاتیو، افزایش LPO، آسیب DNA، کاهش نسبت GSH/GSSG و اختلال عملکرد میتوکندری، سمیت سلولی و آپوپتوز را القا می کند. اگرچه T. vulgaris سلول های کبدی در برابر آسیب STZ از طریق مسیرهای NF-kB محافظت می کند، به نظر می رسد T. vulgaris از طریق ترکیبات آنتی اکسیدانی قوی خود در برابر آپوپتوز ناشی از STZ در سلول های کبد محافظت می کند (۳).

فرض بر این است که تیمول حاوی دو عامل مثبت اصلی برای حفظ سطح قند خون در سطح مطلوب است. اولین مورد، اثرات تحریکی تیمول بر سلول های بتا در پانکراس است که مسئول ترشح انسولین سرم هستند و دومی بهبود مقاومت به انسولین در برابر رادیکال های آزاد با افزایش پتانسیل آنتی اکسیدانی است. در بهبود سطح گلوکز خون کارواکروول می تواند کانال های TRPA1 و TRPV3 را فعال کند، در حالی که کانال های TRPM7 را مسدود می کند (۴۷). فعال سازی بیان TRPA1 ترشح پپتید-۱ (GLP-1) شبه گلوکاگون را تحریک می کند. GLP-1 با افزایش ترشح انسولین وابسته به گلوکز، مهار تخلیه معده و سطح گلوکاگون پس از غذا و کاهش مصرف غذا، سطح گلوکز پلاسما را کاهش می دهد. بنابراین، فعال کننده های GLP-1 برای درمان T2DM استفاده می شود. بنابراین، اثرات ضد هیپرگلیسمی کارواکروول ممکن است از طریق ترشح GLP-1 با واسطه TRPA1 باشد. علاوه بر این، کارواکروول می تواند گیرنده فعال کننده پراکسی زومی-۷ (PPAR) را فعال کند که به عنوان یک «حساس کننده انسولین» عمل می کند. مسیر سیگنالینگ PPAR-۷ نیز ممکن است در اثرات ضد هیپرگلیسمی کارواکروول دخیل باشد. درمان کارواکروول

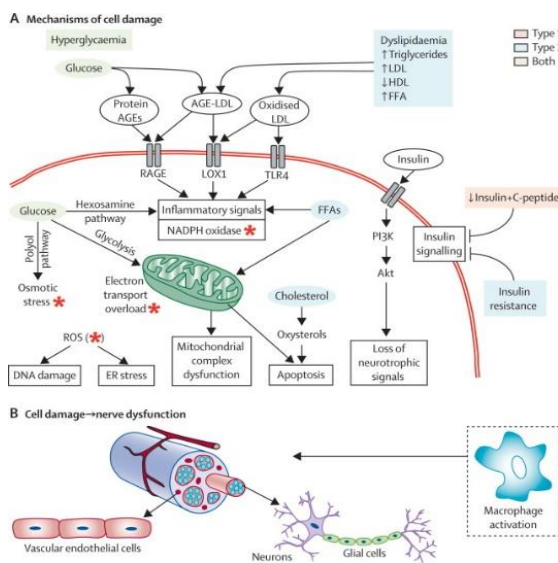
مقادیر کنترلی خود برگرداند، که این نشان دهنده تضعیف DACD توسط CAR است. هیپرگلیسمی علاوه بر استرس اکسیداتیو با افزایش پاسخ التهابی نیز مرتبط است (۵۶). مهار LTP توسط $TNF-\alpha$ به فعال شدن گیرنده فاکتور نکروز تومور ۱ و گیرنده‌های mGlu5 همراه با درگیری ذخایر کلسیم داخل سلولی حساس به رایانودین بستگی دارد. تحت هیپرگلیسمی مزمن، تولید $TNF-\alpha$ درون زا در بافت‌های میکروواسکولار و عصبی تسریع می‌شود. ممکن است نفوذپذیری میکروواسکولار بتواند انعقاد بیش از حد و آسیب عصبی را افزایش دهد و در نهایت باعث شروع و ترویج میکروآنژیوپاتی دیابتی و انسفالوپاتی شود. در همین حال، NF- κ B ممکن است یکی از تنظیم کننده‌های کلیدی آسیب التهاب باشد (۵۷). NF- κ B p65 زیرواحد اصلی است که در سیتوپلاسم جدا شده و از طریق ارتباط آن با مولکول‌های بازدارنده از جمله I κ B غیر فعال می‌شود. تحریک سیتوکین‌های پیش التهابی یا LPS باعث تخریب سریع پروتئین‌های I κ B می‌شود که منجر به انتشار و انتقال هسته‌ای NF- κ B می‌شود که ROS میتوکنندری می‌تواند فعال سازی NF- κ B با واسطه $TNF-\alpha$ را تعدیل کند، در نتیجه مرگ سلولی آپوپتوز را القا می‌کند (۵۸). دیابت با افزایش ترشح سیتوکین‌های التهابی منجر به نورو توکسیک می‌شوند. یک گزارش نشان می‌دهد که فعال شدن مسیر سیگنالینگ NF- κ B به نقایص شناختی ناشی از دیابت کمک می‌کند. از طرفی، تولید رادیکال‌های اکسیژن آزاد ناشی از هیپرگلیسمی، تولید سایتوکین‌های پیش التهابی مانند $TNF-\alpha$ و IL-1 β را همراه با بیان NF- κ B همراه با DACD تحریک می‌کند. همچنین فعال شدن مسیر سیگنال دهی NF- κ B باعث ایجاد آپوپتوز در سلول‌های عصبی می‌شود. CAR به طور قابل توجهی سیگنال دهی NF- κ B را از طریق سرکوب استرس اکسیداتیو و التهاب مهار می‌کند. کاسپازها به طور خاص با محرک‌های آپوپتوز فعال می‌شوند و دیابت افزایش قابل توجهی از فعالیت کاسپاز-۳ را در قشر مغز و هیپوکامپ نشان داده است، و این با CAR معکوس می‌شود، که نشان دهنده کاهش مرگ سلول‌های عصبی در دیابت است (۵۹).

مطالعات نشان دادند که دیابت با اثرات منفی بر سیستم عصبی مرکزی (CNS) می‌تواند به اختلال شناختی منجر شود. اختلال شناختی ناشی از دیابت همیشه مورد توجه محققان قرار گرفته است. به نظر می‌رسد که این اختلال عملکردی در شرایط دیابتیک توسط عوامل متعددی ایجاد می‌شود (۵۰). مطالعات نشان داده‌اند که زوال شناختی ناشی از دیابت با بیماری‌های قلبی عروقی و عوارض عروقی مغزی ارتباط نزدیکی دارد. به طوری که سیگنال دهی انسولین مختل می‌شود و هموستاز گلوکز در CNS باعث ایجاد اختلالات شناختی می‌شود. تغییرات میکروواسکولار مرتبط با هیپرگلیسمی در مغز پیش بینی کننده نقص شناختی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ (T1DM) است و انسولین درمانی منجر به بهبود پایدار کنترل قند خون می‌شود. استرس اکسیداتیو در پاتوژنز عوارض دیررس دیابت نقش مهمی دارد، به طوری که هیپرگلیسمی دیابتی از طریق استرس اکسیداتیو اثرات منفی بر روی نورون‌های مغز می‌تواند داشته باشد. مطالعات افزایش سطوح استرس اکسیداتیو و/یا کمبود آنتی اکسیدان را در مناطق مختلف مغز تسریع کننده ناهنجاری‌های مورفولوژیکی و کمبود حافظه می‌دانند (۵۱، ۵۲). مطالعات توانایی کارواکرویل را در بهبود عملکرد شناختی بیماران دیابتیک را به دلیل خواص هیپوگلیسمی، آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی این گیاه نشان دادند. گزارش شده است که افزایش سطح گلوکز خون به آسیب عصبی کمک می‌کند. سمیت مستقیم گلوکز در نورون‌ها به ویژه به دلیل افزایش اکسیداسیون گلوکز درون سلولی است که منجر به افزایش تولید گونه‌های فعال می‌شود (۵۳). در مطالعه‌ای مشاهده شد که آسیب اکسیداتیو به سیناپس موش منجر به نقص شناختی می‌شود، که نقش مهم استرس اکسیداتیو را در بروز آسیب عصبی نشان می‌داد (۵۴). با این حال، تولید بیش از حد ROS در طول رویدادهای دیابتی به کاهش نسبی توانایی سیستم‌های آنتی اکسیدانی طبیعی و در نتیجه به مرگ سلول‌های عصبی منجر می‌شود. بررسی‌ها نشان دادند که سطوح MDA، SOD و GSH همگی در قشر مغز و هیپوکامپ موش‌های دیابتی افزایش یافته است (۵۵). علاوه بر این، درمان با CAR محتویات MDA، SOD و GSH را به

مطالعه‌ای تأثیرات مثبت تیمول بر تست دم تکان دادن، پردردی حرارتی و پردردی سرد نیز از دست دادن درک درد، گرم یا سرد به دلیل آسیب شدید عصبی در موش‌های دیابتی بهبود یافته است. در آنالیز وازا عصبی (طولی) در اعصاب سیاتیک آکسون‌های تحلیل‌رفته لیپیدی که از دست دادن آکسون محیطی کانونی را در گروه دیابتی نشان می‌دهند درمان با تیمول توانسته نشانه‌ای از اثر التیام بخشی و محافظت عصبی دارو را نشان دهد. در نتیجه، درمان CAR و تیمول نقایص شناختی را بهبود بخشد، استرس اکسیداتیو را کاهش داد، مسیر سیگنالینگ NF-kB ناشی از TNF- α را مهار کرد و فعالیت کاسپاز-۳ را در شرایط دیابتی کاهش می‌دهد (۶۳، ۶۴).

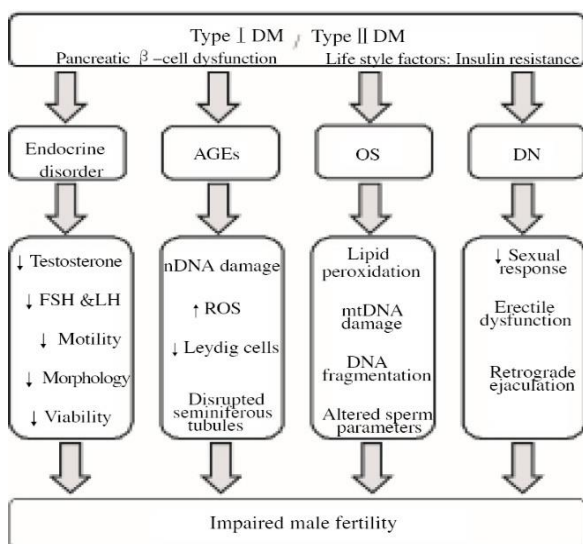
بیماران مبتلا به دیابت شیرین (DM) یک وضعیت شدید اختلال عملکرد اعصاب محیطی به نام نوروپاتی دیابتی (DN) را تجربه می‌کنند. حدود ۳/۲ جمعیت دیابتی از شرایط نوروپاتیک بالینی یا تحت بالینی رنج می‌برند، که در آن تقریباً ۱۰ درصد از افراد مبتلا به دیابت با درد مداوم روبرو هستند. نوروپاتی دیابتی یک ویژگی مشترک درد خود به خود، درد غیرقابل درمان یا ناشی از محرک است (۶۰). دسته‌های زیادی از DN وجود دارد که در آنها وضعیت پلی نوروپاتی دیابتی (DPN) را برای تمام عمر دارند و یکی از دلایل اصلی ان عصب است. آسیب، زخم پا، اختلال در راه رفتن، و قطع عضو. علامت منفی مشاهده شده در بیماران مبتلا به DN کاهش بی حسی ناشی از حس است، در حالی که علائم مثبت مشاهده شده درد، سوزش و سوزش است (۶۱).

مکانیسم‌ها نشان می‌دهند که رشته‌های عصبی ریز و بدون میلین مسئول انتقال احساساتی مانند دما، لمس و درد هستند، در حالی که رشته‌های سفید بلند احساس موقعیت مفصل و حس ارتعاش را دریافت می‌کنند. اکثر بیماران ناراحتی خفیف را گزارش می‌کنند، اما حدود ۲۵ درصد شرایط عصبی دردناک را در دیابت گزارش کرده اند. درد در نوروپاتی دیابتی اغلب در شب بدتر می‌شود. در سناریوی درمانی فعلی، حفظ سطوح پایدار انتقال دهنده‌های عصبی (نوراپی نفرین و سروتونین) حیاتی است. از آنجایی که این هورمون‌ها کاهش مسیرهای درد سیستم عصبی مرکزی را نشان داده‌اند، نتایج خوبی در تنظیم و حساسیت به درد نشان داده‌اند. از دست دادن درک درد در افرادی که دیابت دارند به دلیل آسیب گسترده عصبی مشاهده می‌شود. هنگامی که آسیب عصبی ایجاد می‌شود، تمایل به بی حالی به دلیل پیشرفت درد و ایجاد نوروپاتی دیابتی، با پاسخ‌های تاخیری مشاهده می‌شود. از این رو، القای نوروپاتی محیطی وجود دارد. تیمول در بهبود این وضعیت با کاهش آسیب نقش موثری دارد (۶۲). کاهش قابل توجهی در خروج پنجه در طول پردردی حرارتی و مکانیکی ناشی از دیابت با عملکرد محافظتی تیمول از نوروپاتی دیابتی را توجیه می‌کند. در



شکل ۲- مکانیسم‌های نوروپاتی دیابتی عوامل مرتبط با دیابت نوع ۱ (نارنجی)، دیابت نوع ۲ (آبی) و هر دو (سبز) باعث آسیب DNA، استرس شبکه آندوپلاسمی، اختلال عملکرد کمپلکس میتوکندری، آپوپتوز و از دست دادن سیگنال‌های نوروتروفیک می‌شوند (A). این آسیب سلولی می‌تواند در نورون‌ها، سلول‌های گلیال و سلول‌های اندوتلیال عروقی رخ دهد، و همچنین باعث فعال شدن ماکروفازها می‌شود که همگی می‌توانند منجر به اختلال عملکرد عصبی و نوروپاتی

و FSH. CRV کاهش غلظت LH را احتمالاً از طریق کاهش میزان آسیب در سلول‌های b پانکراس افزایش می‌دهد و غلظت انسولین را افزایش داد. سپس با بهبود سطح انسولین، می‌تواند به گیرنده خود که در هیپوتالاموس بیان می‌شود متصل شود، و بنابراین، می‌تواند عملکرد محور HPG را برای اطمینان از سنتز منظم LH یا FSH تعدیل کند. FSH به عنوان یکی از مهم‌ترین گلیکوپروتئین‌های هیپوفیز، با اتصال به گیرنده خود (یعنی FSHR که بر روی سلول‌های سرتولی بیان می‌شود) همراه با T، نقش تنظیمی در اسپرم‌زایی دارد. مراحل اولیه اسپرم‌زایی تا توسعه اسپرماتیدهای گرد تحت تأثیر FSH قرار می‌گیرند و می‌توانند موج عظیم آپوتوز سلول زاینده را در این مراحل محدود کنند، در حالی که اثر T می‌تواند پس از آن افزایش یابد (۱۶).



شکل ۸- مکانیسم‌هایی که از طریق آن DM بر عملکردهای تولید مثلی مردان تأثیر می‌گذارد = افزایش و ↓ کاهش (۶۰).

تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژنی و استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت بر ناباروری تأثیر منفی دارد. کارواکروول به طور معنی داری سطوح بیان پروتئین Bax و Bcl-2 را در دیابت تغییر داد. Aksu و همکاران (Aksu et al., 2016) نشان دادند که کارواکروول باعث کاهش فعالیت کاسپاز ۳ در بیضه موش‌ها در برابر آسیب‌های تولید مثلی ناشی از سیس پلاتین می‌شود. شوری و همکاران (Shoorei et al., 2019) گزارش کردند که با دادن کارواکروول به

(B) شوند. اهمیت نسبی مسیرها در این شبکه با نوع سلول، مشخصات بیماری و زمان متفاوت است. AGE = محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، LDL = لیوپروتئین با چگالی کم، HDL = لیوپروتئین با چگالی بالا. FFA = اسیدهای چرب آزاد، ROS = گونه‌های فعال اکسیژن (ستاره قرمز). ER = شبکه آندوپلاسمی، PI3K = فسفاتیدیلینوزیتول-۳-کیناز، LOX1 = گیرنده LDL اکسید شده ۱، RAGE = گیرنده برای محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته-TLR4 = گیرنده شبه عوارض -۴ (۶۰).

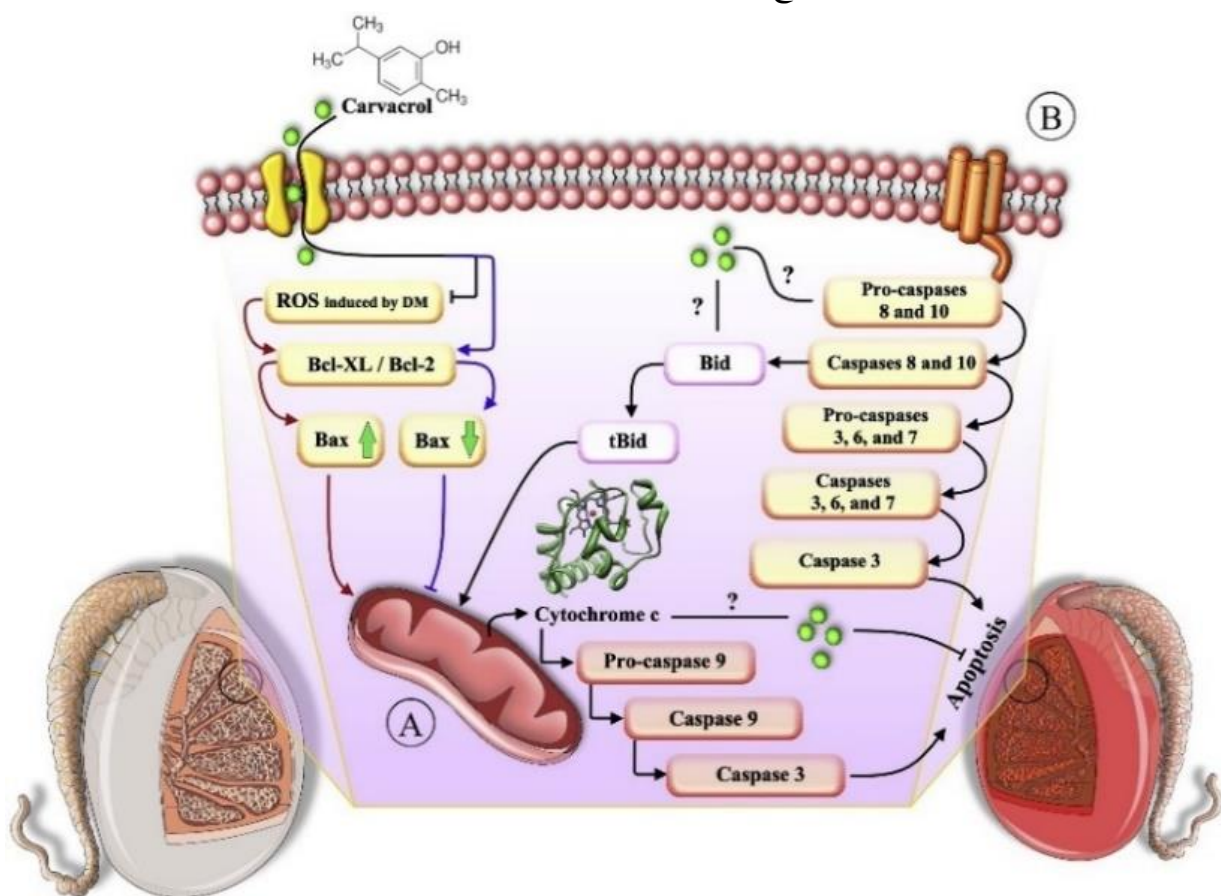
تأثیر کارواکروول و ترکیبات مشابه بر بافت بیضه دیابتیک

اختلال عملکرد جنسی یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت در مردان است که به دلیل کمبود انسولین اتفاق می‌افتد. اختلالات جنسی با کاهش میل جنسی، اختلال نعوظ و انزال رتروگراد همراه است. دیابت نوع اول از طریق استرس اکسیداتیو و اختلالات غدد درون ریز موجب تأثیرات منفی در سیستم تولید مثل می‌شود. نشان داده شده است که دیابت می‌تواند بر سیستم تناسلی مردان مانند تغییرات در اسپرماتوژنز، ساختار بافت بیضه، کیفیت اسپرم، سطح تستوسترون (T) و میزان ترشح گنادوتروپین تأثیر بگذارد (۶۵). انسولین می‌تواند محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد (HPG) را تنظیم کند. هورمون لوتئینیزه کننده (LH) و هورمون محرک فولیکول (FSH) فقدان سیگنال دهی مناسب انسولین در مغز باعث کاهش HPG می‌شود. عملکرد محور، که به نوبه خود، برون ده هورمونی (یعنی LH و FSH از لوب قدامی غده هیپوفیز) را کاهش می‌دهد که برای حفظ جمعیت سلول‌های لیدینگ و سلول‌های سرتولی برای اطمینان از فرآیند اسپرم سازی در غده هیپوفیز ضروری است (۶۶).

CRV می‌تواند غلظت T و فرآیند اسپرم سازی را بهبود بخشد. کاهش سطح سرمی LH و FSH ممکن است به بیان SF-1 بستگی داشته باشد، زیرا برخی شواهد نشان دادند که SF-1 تنظیم کننده بالادست گروهی از ژن‌ها است که گیرنده GnRH و b-را کد می‌کنند. زیرواحدهای هورمون‌های LH

بافت بیضه به دلیل آنتی اکسیدان‌های آنزیمی یا غیر آنزیمی ناکافی افزایش می‌یابد. با این حال، تغذیه با کارواکرول به طور قابل توجهی پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از دیابت را کاهش داد و فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را افزایش می‌دهد. مطالعات داگولی و همکاران (۲۰۱۴) و شوری و همکاران (۲۰۱۹) اظهار داشتند که کارواکرول سطح MDA را در بیضه‌ها در برابر آسیب بافت بیضه ناشی از متوترکسات کاهش می‌دهد (۱۶, ۶۷).

موش‌های دیابتی، سطح و شدت mRNA Bax کاهش و سطح و شدت mRNA Bcl-2 افزایش یافت. همچنین این محققان گزارش کردند که کارواکرول کاهش وزن بیضه را در سمیت تولید مثلی ناشی از سیس پلاتین در موش‌ها مهار می‌کند. شوری و همکاران گزارش داد که درمان با کارواکرول از کاهش وزن بیضه‌ها جلوگیری می‌کند. به طوری که اسپرماتوزن باعث تغییراتی در سطوح تولید هورمون‌های آندروژن می‌شود و بر اسپرم بالغ در اپیدیدیم تأثیر منفی می‌گذارد. گزارش شده است که سطح MDA در



شکل ۹- فعال شدن مسیرهای میتوکندری (ذاتی) و گیرنده مرگ (خارجی) آپوپتوز توسط ROS (۱۶).

اسپرم زایی می‌شود و بنابراین Nrf2 نقش مهمی در اسپرم زایی دارد. علاوه بر این دیابت از طریق آپوپتوز و التهاب بر کاهش عملکرد این بافت موثر است. اما کارواکرول سطح بیان پروتئین Nrf2 را افزایش می‌دهد (۶۸). بانیک و همکاران (۲۰۱۹) گزارش شده است که کارواکرول باعث افزایش

فاکتور هسته ای-اریتروئید ۲-همبسته فاکتور ۲ (Nrf2) یک فاکتور رونویسی است و تعادل ردوکس را تنظیم می‌کند که نقش محافظتی در برابر استرس اکسیداتیو دارند. ناکامورا و همکاران (۲۰۱۰) تأکید کردند که کمبود Nrf2 باعث استرس اکسیداتیو بیضه می‌شود، باعث اثرات نامطلوب در

میتوکندری را در پی دارد. این شرایط با تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تقویت شده و به استرس اکسیداتیو منجر می‌شود. این وضعیت ممکن است باعث ایجاد سمیت چربی، تغییرات مورفولوژیکی و آسیب بافتی در کلیه شود. گلیکاسیون پروتئین در بیماران دیابتی منجر به از دست دادن عضله و افزایش ترشح پورین می‌شود که منبع اصلی اسید اوریک است و به اختلالات کلیدی تبدیل می‌شوند. رفع اختلال عملکرد کلیه را می‌توان با تضعیف وضعیت استرس اکسیداتیو از طریق تنظیم سطح گلوکز توجیه کرد (۱). تغییرات در ساختار کلیه شامل هیپرتروفی گلومرولی، انبساط مزانژیال، ناهنجاری در فرآیندهای پادوسیت، افزایش کشش دیواره مویرگ گلومرولی و ناهنجاری‌های عروقی است. این تغییرات باعث کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی و افزایش پروتئینوری یا آلبومینوری و بدتر شدن عملکرد کلیه می‌شود (۷۲). هنگامی که DN رخ می‌دهد، به آرامی یا به سرعت به پیشرفته‌ترین مرحله بیماری مزمن کلیوی (CKD) تبدیل می‌شود، پیشرفت به مرحله نهایی بیماری کلیوی غیر قابل برگشت است. بنابراین، برای درمان نیاز به دیالیز یا پیوند دارد. اگر چه اثرات مثبت بر توسعه و پیشرفت DN از طریق کنترل دقیق گلوکز خون امکان پذیر است. هیپرگلیسمی باعث شروع، حفظ و ارتقای پیشرفت DN می‌شود. هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی ناشی از HFD باعث از دست دادن عملکرد کلیه و آسیب می‌شود که سلول‌های مزانژیال و توبولو بینایی را تحریک می‌کند که سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها را تولید می‌کنند (۷۳). تولید سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها باعث تکثیر سلول‌های مزانژیال از طریق افزایش تولید فاکتور رشد تبدیل‌کننده $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) می‌شود که باعث رسوب اجزای ماتریکس خارج سلولی در مزانژیوم و توبولو اینترستیتیوم می‌شود. در نتیجه منجر به آسیب کلیه می‌شود. بیماری‌های کلیوی دیابتی نیز توسط بیان کلیدی تنظیم‌شده پروتئین پیوند دهنده عنصر تنظیم‌کننده فاکتور استرول رونویسی 1c-SREBP) پشتیبانی می‌شوند، که باعث افزایش سنتز و تجمع تری‌گلیسیرید می‌شود و این با اسکروز کلیه و

سطح بیان پروتئین Nrf2 در کشت سلولی PC12 در برابر سمیت کادمیوم شد. بسیاری از مطالعات گزارش کرده‌اند که سطح HO-1 در بافت بیضه دیابتی کاهش یافته است. اما کارواکرویل سطح بیان پروتئین HO-1 به طور قابل توجهی بالاتر برده است. بیان شده است که افزایش بیان Nrf2 می‌تواند یک روش درمانی موثر باشد که آسیب بیضه را کاهش داده و عملکرد اسپرم زایی را بهبود می‌بخشد (۶۹). به طوری که فاکتور هسته‌ای کاپا B (Nf-kB) به عنوان یک فاکتور رونویسی التهاب مزمن را کنترل می‌کند. آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین (PG) و پاتوژن بیماری‌های التهابی مختلف نقش دارد. در مطالعات گزارش شده است که رابطه مثبتی بین افزایش آسیب اسپرم و آپوپتوز مرتبط با تولید گونه‌های فعال اکسیژن وجود دارد (۷۰). مطالعات نشان دادند که تجویز کارواکرویل و تیمول از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و سرکوب آپوپتوز در بیضه موش‌های دیابتی، استرس اکسیداتیو را کاهش و پارامترهای کیفیت اسپرم را بهبود داد و اثرات مضر DM را بر سطوح سرمی LH، FSH، T و انسولین، سطح بیان ژن‌های SF-1، LHCGR و FSHR و تعداد سلول‌های زایای بیضه و سلول‌های سرتولی کاهش می‌دهد. یک عامل مهم در این تاثیرات به دلیل وجود گروه هیدروکسیل ($^{\circ}\text{OH}$) در ساختار کارواکرویل است، که دارای اثر آنتی‌اکسیدانی است. بهبود شرایط آپوپتوز و التهاب با تجویز کارواکرویل ناشی از Nf-kB و از طریق تعدیل مسیر Nrf-2/HO-1 سرکوب می‌شود و آسیب تولید مثل را کاهش می‌دهد (۷۱).

تأثیر کارواکرویل و ترکیبات مشابه بر نفروپاتی دیابتی

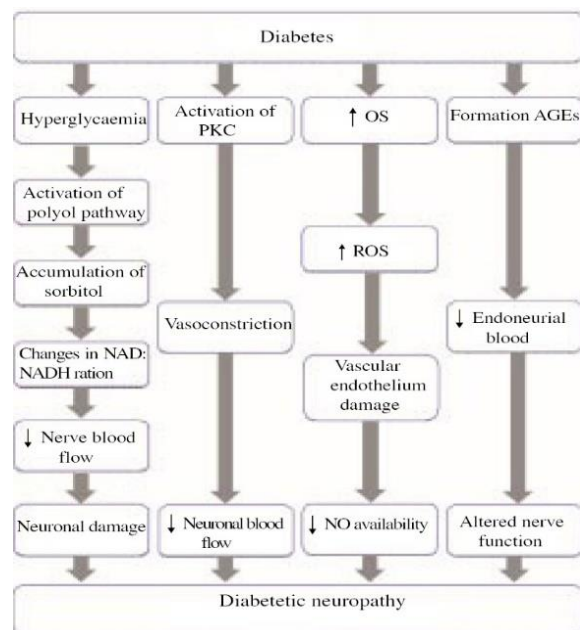
نفروپاتی دیابتی (DN) یک عارضه جدی و پیشرونده در دیابت است و می‌تواند در ۳۰ تا ۴۰ درصد از بیماران دیابتی رخ می‌دهد. مصرف بیش از حد چربی باعث ترشح بیش از حد انسولین می‌شود که مقاومت به انسولین، افزایش جذب مواد مغذی و متعاقباً افزایش جریان الکترون در زنجیره تنفسی

مرتبط هستند که گسترش سلول‌های مزانژیال، تجمع ماتریکس خارج سلولی، پروتئینوری و گلوومرولواسکلروز همگی با بیان بیش از حد $TGF-\beta 1$ و VEGF مرتبط هستند. درمان دیابت با تیمول پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی را در GBM کاهش دادند و بیان $TGF-\beta 1$ و VEGF را تنظیم کردند، در نتیجه به بهبود عملکرد کلیه منجر می‌شود (۷۴). کارواکروال با ویژگی انتی‌اکسیدانی می‌تواند آسیب‌های کلیوی را به دنبال ایسکمی - ریپرفیوژن کاهش دهد. در این آسیب‌ها سطوح اوره و کراتینین افزایش می‌یابد و تغییرات متعددی در این بافت اتفاق می‌افتد. کارواکروال توانسته سطوح اوره و کراتینین را به همراه MDA کاهش دهد (۷۶). افزایش سطح پروتئین کربونیل در دیابت نشانگر خوبی از افزایش آسیب‌های اکسیداتیو است که کارواکروال باعث کاهش این پروتئین می‌شود. همچنین گلوکوتاتیون در هنگام دریافت کارواکروال افزایش می‌یابد. همچنین میزان بیان کاتالاز در بیماران دیابتی با دریافت کارواکروال را در بافت کلیه افزایش دارد. بنابراین دریافت کارواکروال می‌تواند منجر به بهبود وضعیت نفروپاتی دیابتی شود (۷۸). CVL فسفوریلاسیون $NF-\kappa B$ (p65)، سطوح فاکتور نکروز تومور α -(TNF)، اینترلوکین $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) را کاهش می‌دهد. CVL همچنین افزایش سطح پروتئین فیروتیک $TGF-\beta 1$ ، pSmad2/3، کلاژن I، کلاژن III، فیرونکتین، و فعال شدن میوفیوبلاست و نشانگرهای انتقال مزانشیمی اپیتلیال (EMT)، از جمله اکتین عضلات صاف آلفا (α -SMA)، E کادهرین و ویمنتین در کلیه‌ها را کاهش داد (۷۹).

نقش کارواکروال و ترکیبات مشابه بر رتینوپاتی دیابتیک

رتینوپاتی دیابتی (DR)، پیامد شناخته شده دیابت شیرین (DM) طولانی مدت و ضعیف کنترل شده همراه با عوارض میکروواسکولار دیابتی، یکی از علل اصلی از دست دادن بینایی در جمعیت عمومی در بسیاری از کشورها، از جمله

پروتئینوری مرتبط است. هیپرگلیسمی استرس اکسیداتیو را در نفرون‌های دیابتی القا می‌کند و منجر به فعال شدن مسیرهای بیوشیمیایی متعددی می‌شود که منجر به مرگ سلول‌های کلیوی، افزایش آلبومینوری و اختلال عملکرد کلیه می‌شود. مسیرهای استرس اکسیداتیو منابع اصلی آسیب هستند و اهداف درمانی بالقوه در نفروپاتی دیابتی هستند (۷۴).



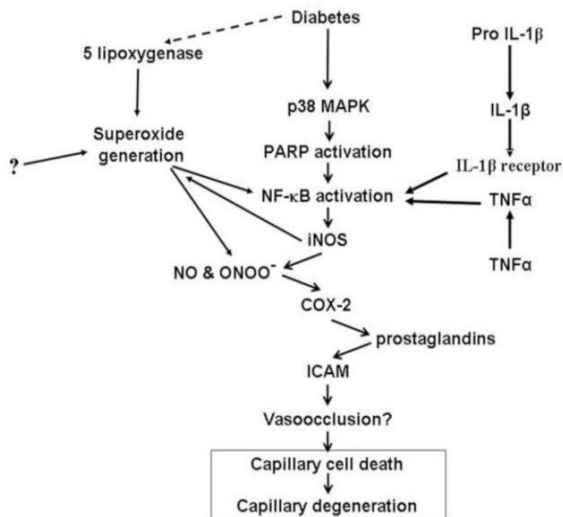
شکل ۱۰ - مسیرهای بیماری‌زای DN که منجر به اختلال عملکرد تولید مثل مردان می‌شود = NAD. نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید = NADH. کاهش نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید = PKC. پروتئین کیناز = C. افزایش، ↓ = کاهش (۷۵).

هایپرگلیسمی باعث افزایش سطوح اوره و کراتینین می‌شود که به عنوان نشانگرهای مهم اختلال عملکرد کلیه در نظر گرفته می‌شوند. دیابت با افزایش وزن کلیه به طور قابل توجهی باعث کاهش کلیترانس کراتینین، افزایش BUN، کراتینین، اوره ادراری، کراتینین و دفع آلبومین ادراری می‌شود. سطوح بالای کراتینین و اوره سرم نشان دهنده کاهش توانایی کلیه‌ها برای فیلتر کردن این مواد زائد از خون و دفع آنها از طریق ادرار است. علاوه بر این، در مکانیسم مولکولی، آسیب‌های کلیوی با بیان بیش از حد پروتئین‌ها

افیوژن نرم (Se) نامیده می‌شوند. هنگامی که تعداد قابل توجهی از خونریزی‌های داخل شبکیه، ترشحات نرم، یا ناهنجاری‌های میکروواسکولار داخل شبکیه مشاهده می‌شود، وضعیت رتینوپاتی به عنوان رتینوپاتی دیابتی شدید بدون تکثیر تعریف می‌شود. رتینوپاتی دیابتی بدون پرولیفراتیو شدید می‌تواند به سرعت به رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو تبدیل شود زمانی که کمبود شدید اکسیژن باعث تشکیل عروق شکننده جدید شود. به این حالت نئوواسکولاریزاسیون می‌گویند که یک بیماری جدی تهدید کننده بینایی است. NV بیش از حد ممکن است منجر به از دست دادن بینایی و کوری در چشم شود. همچنین، ادم ماکولا دیابتی (DME) اصلی ترین عارضه تهدید کننده بینایی DR است که می‌تواند در اثر رتینوپاتی دیابتی ایجاد شود. دیابت و سطوح بالای گلوکز پلاسما می‌تواند به مویرگ‌ها آسیب برساند و منجر به نشت خون و مایع به شبکیه شود. تغییرات ناشی از دیابت می‌تواند بر ماکولا تأثیر بگذارد و منجر به DME یا ماکولوپاتی دیابتی شود (۸۳). تحریک سایتوکاین‌های التهابی یکی از راه‌های ایجاد بیماری‌هایی از جمله NVs شبکیه و ادم و از دست دادن بینایی است. اپوکسی که به هر دلیلی در شبکیه رخ می‌دهد باعث آزاد شدن فاکتورهای پیش‌رگ زایی و تشکیل NV می‌شود (۸۴). NF- κ B که توسط سلول‌های اندوتلیال عروقی شبکیه (RVECs) آزاد و کنترل می‌شود، نقش مهمی در فرآیند تشکیل NV دارد. NF- κ B به طور غیر مستقیم به تولید VEGF کمک می‌کند. هنگامی که مهار می‌شود، VEGF را مهار می‌کند، بنابراین رگ‌زایی را مهار می‌کند (۸۴). کارواکرویل که یک مونوترپن با ساختار فنلی است، دارای خواص بیولوژیکی زیادی مانند اثرات ضد رگ زایی، ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی است. مطالعات نشان داده‌اند که کارواکرویل تعادل بین واسطه‌های پیش‌التهابی و ضد التهابی را تنظیم می‌کند و پاسخ التهابی را سرکوب می‌کند (۸۵). علاوه بر این اثرات، کارواکرویل همچنین VEGF، NF- κ B را کاهش می‌دهد و NV را سرکوب می‌کند. علاوه بر این، کارواکرویل با مهار فاکتور رشد تبدیل‌کننده β -TGF، پروتئین مرتبط با بله

بزرگسالان شاغل و سالمندان است. شیوع DR با طول مدت دیابت افزایش می‌یابد و تقریباً همه افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و بیش از ۶۰ درصد افراد مبتلا به نوع ۲ پس از ۲۰ سال به رتینوپاتی مبتلا می‌شوند (۸۰). مطالعات اپیدمیولوژیک عوامل خطر اصلی رتینوپاتی دیابتی را مدت زمان ابتلا به دیابت، فشار خون بالا، چربی خون و مهمتر از همه هیپرگلیسمی می‌دانند. به نظر می‌رسد که پری‌سیت‌های داخل دیواره مویرگ‌های شبکیه تحت تأثیر افزایش سطح سوریتول در نتیجه افزایش سطح گلوکز خون قرار می‌گیرند که در نهایت منجر به از دست دادن عملکرد اولیه آنها (یعنی خود تنظیمی مویرگ‌های شبکیه) می‌شود. عملکرد پری‌سیت‌ها در شبکیه، مهار تکثیر سلول‌های اندوتلیال است و اختلال عملکرد پری‌سیت‌ها منجر به ضعف و در نهایت بیرون زدگی ساکولار دیواره‌های مویرگی و در نتیجه میکروآنوریزم می‌شود. این میکروآنوریزم‌ها اولین نشانه‌های آشکار اولیه ترین مرحله رتینوپاتی دیابتی هستند (۸۱). رتینوپاتی دیابتی (DRP)، رتینوپاتی نارس (ROP)، دژنراسیون ماکولا وابسته به سن (AMD) و NVs پاتولوژیک ناشی از انسداد عروق شبکیه (RVOs) علل اصلی از دست دادن بینایی هستند (۸۲). رتینوپاتی دیابتی باعث ایجاد ناهنجاری در شبکیه و در بدترین حالت کوری می‌شود. در مراحل اولیه رتینوپاتی دیابتی، این بیماری بدون علامت است، اما با گذشت زمان، به طور عمده بر تعداد و شدت آن افزوده می‌شود. تغییرات کوچک در مویرگ‌های شبکیه باعث شروع این بیماری می‌شود و اولین ناهنجاری‌های قابل تشخیص میکروآنوریزم (Ma) است که گشاد شدن موضعی مویرگ‌های شبکیه است و در هنگام پاره شدن باعث خونریزی داخل شبکیه (H) می‌شود. با گذشت زمان، ادم شبکیه و آگزودای سخت (He) با افزایش نفوذپذیری دیواره مویرگی همراه است. به این نوع رتینوپاتی، رتینوپاتی دیابتی غیر تکثیری متوسط می‌گویند. اما اگر ناهنجاری‌های ذکر شده در بالا در ناحیه بینایی مرکزی (ماکولا) ظاهر شود به آن ماکولوپاتی دیابتی می‌گویند. با پیشرفت رتینوپاتی، رگ‌های خونی مسدود می‌شوند و باعث ایجاد ریزانفارکت در شبکیه می‌شوند. این ریزانفارکت‌ها

یعنی خونریزی در حفره زجاجیه) و جداسدگی شبکیه از عوارض پیشرفته DR پرولیفراتیو هستند (۸۸).

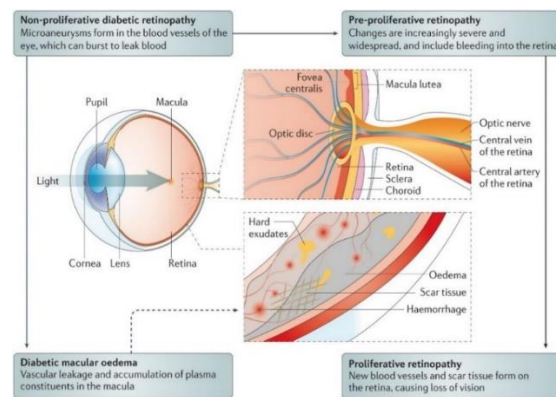


شکل ۱۲- طرح فرضی که در آن التهاب به انحطاط مویرگی شبکیه در دیابت کمک می‌کند. این طرح مجموعه‌ای از مراحل را نشان می‌دهد که با مهار یک پروتئین خاص (مانند iNOS)، و سپس تعیین اینکه کدام مراحل دیگر (یا پروتئین‌ها) نیز مهار شده‌اند (و در نتیجه توسط آن پروتئین تنظیم می‌شوند) روشن شده‌اند. RAGE نیز در این طرح قرار می‌گیرد، اما موقعیت آن نسبت به بسیاری از این ناهنجاری‌های دیگر هنوز مشخص نیست (۸۹).

تأثیر کارواکروول و ترکیبات مشابه همراه با ورزش بر ضایعات دیابتی

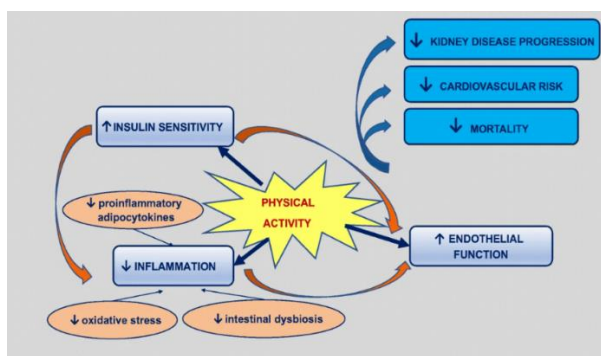
خستگی یک علامت رایج در اکثر انواع بیماری‌های مزمن از جمله دیابت است. تغییرات در انتقال دهنده‌های عصبی (به ویژه سروتونین) با خستگی عصبی همراه است. ثابت شده است که تمرینات بدنی منظم دارای فواید درمانی و کاهش خستگی در بیماری‌های مزمن مانند دیابت است. همچنین آویشن و لگاریس با مواد مؤثری مانند تیمول و کارواکروول بر روی سیستم عصبی مرکزی تأثیر متوسطی دارد و می‌تواند این خستگی ناشی از خستگی ناشی از فعالیت را کاهش دهد. ورزش موثر این مطالعه نشان داد که التهاب ناشی از دیابت

(YAP) و فعال‌کننده رونویسی با موتیف اتصال PDZ (TAZ) روند فیروتیک را سرکوب می‌کند (۸۶). غلظت بالای گلوکز پلاسما با افزایش تولید رادیکال‌های اکسیژن آزاد سیتوزولی (cytROS) و میتوکندریایی (mitROS) باعث مرگ سلول‌های اپیتلیال رنگدانه شبکیه (ARPE19) می‌شود. ملاستاتین بالقوه گذرا ۲ (TRPM2) توسط cytROS و mitROS تحریک می‌شود. بنابراین، با تحریک کانال TRPM2، سمیت سلولی اکسیداتیو شبکیه را از طریق DM القا می‌کند. این مطالعه نشان داد که کارواکروول از سمیت اکسیداتیو شبکیه در سلول‌های ARPE19 از طریق مهار TRPM2 جلوگیری می‌کند و یک درمان بالقوه برای آسیب اکسیداتیو شبکیه است (۸۷).



شکل ۱۱- مراحل بالینی و رویدادهای اصلی پاتوژنتیک رتینوپاتی دیابتی. اولین مرحله پاتولوژیک که در معاینه فوندوسکوپی قابل شناسایی است، رتینوپاتی دیابتی غیر تکثیری (DR) است که می‌تواند به DR غیر پرولیفراتیو خفیف، متوسط یا شدید تقسیم شود. ادم ماکولا دیابتی را می‌توان یک زیرگروه خاص از DR غیر تکثیری در نظر گرفت که در آن نشت عروقی ماکولا را درگیر می‌کند. DR پیش از تکثیر یا غیر پرولیفراتیو شدید با بسته شدن مویرگی‌ها و مناطق غیر پرفیوژن مشخص می‌شود. یافته معمولی فوندوسکوپی وجود لکه‌های "پشم پنبه" و ناهنجاری‌های میکروواسکولار داخل شبکیه است. DR پرولیفراتیو که هیپوکسی در آن نقش اساسی دارد، مرحله نهایی DR است و مشخصه آن ایجاد نئوواسکولاریزاسیون است. هموئیتروئوس

است این میکرو RNA را از بیان این میکرو جلوگیری کند (۹۶، ۹۷). علاوه بر این می توان گفت ورزش با آویشن متناسب با نقش آنزیم های کبدی در دیابت، بیان این آنزیم ها را کاهش می دهد. یکی از نکات مهم در ترکیبات آویشن مربوط به خاصیت آنتی اکسیدانی این گیاه است که در این زمینه نقش دارد (۹۸). همچنین مشخص شد که نقش ورزش بر بافت قلب دیابتی نشان داده است که کاهش حساسیت بارفلکس و تنوع ضربان قلب ممکن است با افزایش مرگ و میر در بیماران دیابتی همراه باشد و بهبود تنظیم خود کار ناشی از ورزش ممکن است به کاهش مرگ و میر کمک کند (۹۹، ۱۰۰). از سوی دیگر، ورزش با افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانی و کاهش التهاب و اپوپتوز، عملکرد قلب دیابتی را بهبود می بخشد، که می تواند توسط کارواکروول تسریع شود (۱۰۱).



شکل ۱۳- نمودار مکانیسم هایی را نشان می دهد که از طریق آنها ورزش بر نتایج مفید در بیماران مبتلا به DKD تأثیر می گذارد (۱۰۲).

یکی دیگر از ویژگی های ورزش مربوط به بافت کلیه است که حتی یک دوره کوتاه فعالیت بدنی ساختاریافته باعث تغییرات زیادی در سطوح مختلف بافت می شود که می تواند به جلوگیری از شروع یا پیشرفت بیماری کلیوی کمک کند. فعالیت فیزیکی سنتز اکسید نیتریک (NO) با افزایش فراهمی زیستی NO L-Arginin Prynogensty و فعالیت سنتز NO تنظیم می شود. علاوه بر این، با کاهش گونه های اکسیژن فعال (ROS) تجزیه NO را کاهش می دهد. ورزش، مستقل از انسولین، جذب گلوکز عضلانی را افزایش می دهد. در

سیتوکین های Info و TNF- α را افزایش می دهد و این سیتوکین ها ایندولین ۲،۳- دیاکسیژناز را در مغز متابولیسیم TRP فعال می کنند و تشکیل سروتونین در مغز را کاهش می دهند. تمرین، تیمول و کارواکروول ممکن است التهاب سیستمیک و عصبی را به دلیل اثرات ضد التهابی کاهش دهند. بنابراین سروتونین باعث افزایش مغز می شود (۹۰-۹۲). فعال سازی پایدار SAPK به دلیل عدم فعالیت و چاقی منجر به سیگنال دهی غیرطبیعی انسولین، اختلال در کنترل قند خون و ایجاد و پیشرفت بیماری متابولیک قلبی می شود. ورزش حاد به طور موقت استرس اکسیداتیو و سیگنال SAPK را افزایش می دهد، اما کنترل قند خون پس از تمرین و عملکرد عضلات افزایش می یابد. تمرینات ورزشی باعث افزایش برداشت گلوکز در عضلات بدن می شود که به تغییرات عملکردی سیگنال های انسولین و مرتبط با افزایش محتوای پروتئین GLUT-4 مربوط می شود و ورزش جدا از افزایش عملکرد انسولین، با افزایش گیرنده های GLUT-4 با افزایش برداشت افزایش می یابد. گیرنده ها گلوکز می شود (۹۳). فعالیت ورزشی را می توان با کاهش پروتئین Proopophampty با BAX و افزایش پروتئین ضد انعقاد BCL2 کاهش داد که منجر به آزاد شدن سیتوکروم C و جلوگیری از کاسپاز-۹ می شود. کاسپاز ۹ همچنین می تواند با فعال کردن کاسپاز ۳ منجر به تنظیم مثبت فرآیند آپوپتوز شود (۹۴). همراه با این تمرینات، نقش ضد آپوپتوز با کارواکروول و ترکیبات مشابه را می توان دو چندان کرد (۹۵). میکرو RNAها می توانند در سرم و بافت هایی مانند کبد، عضلات های اسکلتی، قلب، چربی وجود داشته باشند زیرا توانایی آنها در جلوگیری از هضم توسط آنزیم های RNA وجود دارد و شواهد رو به رشد نشان می دهد که MIRNAها در دیابت نقش دارند. MIR-423-5p یکی از میکرو RNAهایی است که نقش آن در ارتباط با دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و کبد چرب بوده و مهار آن باعث فعال شدن مسیر FAM3A-ATP-AKT و در نتیجه سرکوب ژن های گلوکوژنیک و گلوکوژنیک می شود. لیپوژنیک در کبد می شود. تمرینات ورزشی به تنهایی با آویشن توانسته

بیماری کلیوی پیشرفته، مقاومت به انسولین عمدتاً نتیجه اختلال در فسفاتیدیل لینوزیتول عضلانی است. فعالیت‌های ورزشی همچنین التهاب را در بافت کلیه دیابتی بهبود می‌بخشد (۱۰۲). بنابراین می‌توان گفت ورزش آنها به تنهایی نقش موثری در بهبود دیابت دارد و زمانی که این اثرات مثبت با کارواکرویل و ترکیبات مشابه همراه باشد می‌توان انتظار نتیجه مضاعف را داشت.

نتیجه گیری

نتایج مطالعات مذکور نشان می‌دهد که کارواکرویل و تیمول به علت اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی کارآیی می‌توانند در انواع کارایی قابل توجهی داشته باشند و در طول تاریخ، کارواکرویل و ترکیبات مشابه عنوان گیاهان دارویی و چاشنی مواد غذایی توسط فرهنگ‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته‌اند. امروزه به دلیل تحقیقات گسترده، خصوصیات دارویی آنها اثبات شده است و طیف گسترده‌ای از برنامه‌ها در مناطق دیگر نشان داده شده است. بشر دانشمندان و محققان پتانسیل کارواکرویل و تیمول را برای پیشگیری از سرطان، پیشگیری از دیابت، بهبود زخم و روشهای ایمنی در داخل بدن و آزمایشات آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار داده‌اند. Carvacrol پتانسیل بالایی برای توسعه گزینه‌های جدید درمانی برای درمان بیماری‌های انسانی دارد. با این حال، مطالعات گسترده‌ای که هنوز هم برای روشن کردن اثر درمانی بالقوه کارواکرویل بر سطح مولکولی با درگیری آزمایش طولانی مدت کارآیی انسان با اشاره ویژه به دوز کشنده، سمیت و RDA آن مورد نیاز است (۱۰۳، ۱۰۴). افزایش پراکسیداسیون لیپید در بیماری دیابت می‌تواند به افزایش TBARS و هیدروپروکسیدها در بافت‌ها نسبت داده شود. با توجه به افزایش گلوکز، گزارش شده است که همبستگی مثبت بین قند خون و التهاب است. این بدان معنی است که التهاب مقاومت به انسولین را در سطح فیزیولوژیکی تحریک می‌کند. التهاب در پیشرفت دیابت نقش دارد و قند خون را افزایش می‌دهد. تجویز خوراکی Carvacrol

به طور قابل توجهی سطح گلوکز را کاهش می‌دهد. تجویز کارواکرویل به طور قابل توجهی سطح گلوکز و هموگلوبین گلیکوزیله شده را کاهش می‌دهد. سطح بهبود گلوکز را می‌توان به وضعیت آنتی‌اکسیدانی و پاسخهای التهابی نسبت داد. SOD و CAT به دو آنتی‌اکسیدان کلیدی شناخته می‌شوند که رادیکال‌های آزاد سمی ناشی از STZ را از بین می‌برند. فعالیت SOD و CAT در دیابت کاهش می‌یابد. SOD در تبدیل رادیکال‌های سوپراکسید به H₂O₂ و اکسیژن مولکولی نقش دارد و همچنین با کاتالیز کردن پراکسیدهای هیدروژن کاهش یافته، بافت‌های رادیکال بسیار واکنشی رادیکال را حفظ می‌کند. کارواکرویل با بهبود سطح آنتی‌اکسیدان‌ها، سطح گلوکز و MDA را بهبود می‌بخشد. به همین ترتیب، استفاده از کارواکرویل می‌تواند از افزایش استرس اکسیداتیو جلوگیری کند، همانطور که قبلاً ذکر شد که دیابت با التهاب مرتبط است و بنابراین نتیجه ما نشان می‌دهد که کارواکرویل التهاب را در دیابت کاهش می‌دهد. لذا کارواکرویل از نظر قند خون به حیوانات مبتلا به دیابت کمک می‌کند، التهاب و اکسیداسیون و سطح بالاتر کارواکرویل خاصیت ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی را نشان می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که تجویز کارواکرویل می‌تواند آسیب کبد، به ویژه دیس لیپیدمی ناشی از T2DM و مقاومت به انسولین را بهبود بخشد. از نظر مکانیکی، کارواکرویل می‌تواند از طریق مسیرهای سیگنالینگ انسولین، TLR4/NF- κ B و AKT1/mTOR از کبد در T2DM محافظت کند (۸۵). بنابراین، کارواکرویل ممکن است یک استراتژی درمانی امیدوار کننده برای آسیب کبد مرتبط با T2DM در نظر گرفته شود. همچنین کارواکرویل ناهنجاری‌های بافت شناسی آئورت شکمی را دیابت کاهش می‌دهد. علاوه بر این، اثر ضد التهابی کارواکرویل در مدل موش DB/DB تأیید شده است. تحقیقات بیشتر در مورد مکانیسم اساسی نشان داد که کارواکرویل فعال شدن مسیر سیگنالینگ پاسخ التهابی TLR4/NF- κ B را در شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن کاهش می‌دهد. بنابراین

کاهش می‌دهد (۱۰۵-۱۰۷). علیرغم بررسی و پیشرفت‌های بزرگ در این زمینه هنوز تعدادی سوال بدون پاسخ وجود دارد که می‌تواند جزو موضوعات تحقیق آینده قرار گیرد. اینکه به ارتباط بیماری دیابت با سایر بیماری‌ها مورد بررسی قرار گیرد و نقش کارواکرول و ترکیبات مشابه در بیماری‌های مشترک چه نقش عمده‌ای دارند.

کارواکرول ممکن است التهاب عروقی و اختلال عملکرد سلول اندوتلیال را کاهش دهد، و ممکن است در درمان T2DM از نظر ارزش داشته باشد. از طرفی نتیجه گیری شد که دیابت با القاء استرس اکسیداتیو بر بیضه و کیفیت اسپرم تأثیر منفی می‌گذارد. با این حال، تجویز کارواکرول و انجام ورزش تردمیل در فعال سازی سیستم آنتی اکسیدانی بسیار مؤثر بود و از این طریق استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت را

Reference

1. Agarwal S, Tripathi R, Mohammed A, Rizvi SI, Mishra N. Effects of thymol supplementation against type 2 diabetes in streptozotocin-induced rat model. *Plant Arch.* 2020;20(7).
2. KARIMI E, ABBASI S, Aidi A, GHANEIALVAR H, MOHAMMADPOUR S, AKHAVAN MM, ABBASI N. Anti-diabetic effect of a novel nano polymer of thymol in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Int J App Pharm.* 2019;11(5):81-9.
3. Azimi M, Mehrzad J, Ahmadi E, Orafei M, Aghaie F, Ahmadi A, et al. The Effect of *Thymus vulgaris* on Hepatic Enzymes Activity and Apoptosis-Related Gene Expression in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2022;2022.
4. Ezhumalai M, Radhiga T, Pugalendi KV. Antihyperglycemic effect of carvacrol in combination with rosiglitazone in high-fat diet-induced type 2 diabetic C57BL/6J mice. *Molecular and cellular biochemistry.* 2014;385(1):23-31.
5. Lafraxo H, Bakour M, Laaroussi H, El Ghouzi A, Ousaaid D, Aboulghazi A, Lyoussi B. The synergistic beneficial effect of thyme honey and olive oil against diabetes and its complications induced by alloxan in wistar rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM.* 2021;2021.
6. Oskouei BG, Abbaspour-Ravasjani S, Musavinejad SJ, Salehzadeh SA, Abdolhosseinzadeh A, Ghahremanzadeh K, Shokouhi B. In vivo evaluation of anti-hyperglycemic, anti-hyperlipidemic and anti-oxidant status of liver and kidney of thymol in STZ-induced diabetic rats. *Drug Research.* 2019;69(01):46-52.
7. Liu Y, Wei J, Ma K-T, Li C-L, Mai Y-P, Qiu X-X, et al. Carvacrol protects against diabetes-induced hypercontractility in the aorta through activation of the PI3K/Akt pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020;125:109825.
8. Azhar J, John P, Bhatti A. *Thymus serpyllum* Exhibits Anti-Diabetic Potential in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus Type 2 Mice: A Combined Biochemical and In Vivo Study. *Nutrients.* 2022;14(17):3561.
9. Gharib MA, Ayoub HM, Purayidathil TS, Al-Qahtani NH, Metwally RS. Effect of maternal dietary consumption pattern of thyme and sesame on fasting blood glucose among women with gestational diabetes. 2022.
10. Huai H. Ethnomedicinal analysis of toxic plants from five ethnic groups in China. *Ethnobotany Research and Applications.* 2010;8:169-79.
11. Husain SZ, Malik RN, Javaid M, Bibi S. Ethnobotanical properties and uses of medicinal plants of Morgah biodiversity park, Rawalpindi. *Pak J Bot.* 2008;40(5):1897-911.
12. Zarzuelo A, Crespo E. The medicinal and non-medicinal uses of thyme. *Thyme: CRC Press;* 2002. p. 277-306.
13. Höferl M, Buchbauer G, Jirovetz L, Schmidt E, Stoyanova A, Denkova Z, et al. Correlation of antimicrobial activities of various essential oils and their main aromatic volatile constituents. *Journal of Essential Oil Research.* 2009;21(5):459-63.
14. Ortiz-Andrade R, Garcia-Jimenez S, Castillo-Espana P, Ramirez-Avila G, Villalobos-Molina R, Estrada-Soto S. α -Glucosidase inhibitory activity of the methanolic extract from *Tournefortia hartwegiana*: an anti-hyperglycemic agent. *Journal of ethnopharmacology.* 2007;109(1):48-53.
15. Chenet AL, Duarte AR, de Almeida FJS, Andrade CMB, de Oliveira MR. Carvacrol depends on heme oxygenase-1 (HO-1) to exert antioxidant, anti-inflammatory, and mitochondria-related protection in the human neuroblastoma SH-SY5Y cells line exposed to hydrogen peroxide. *Neurochemical research.* 2019;44(4):884-96.

16. Shoorei H, Khaki A, Khaki AA, Hemmati AA, Moghimian M, Shokoohi M. The ameliorative effect of carvacrol on oxidative stress and germ cell apoptosis in testicular tissue of adult diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;111:568-78.
17. Hotta M, Nakata R, Katsukawa M, Hori K, Takahashi S, Inoue H. Carvacrol, a component of thyme oil, activates PPAR α and γ and suppresses COX-2 expression [S]. *Journal of lipid research*. 2010;51(1):132-9.
18. Li Y, Mai Y, Qiu X, Chen X, Li C, Yuan W, Hou N. Effect of long-term treatment of Carvacrol on glucose metabolism in Streptozotocin-induced diabetic mice. *BMC complementary medicine and therapies*. 2020;20(1):1-8.
19. Hou N, Mai Y, Qiu X, Yuan W, Li Y, Luo C, et al. Carvacrol attenuates diabetic cardiomyopathy by modulating the PI3K/AKT/GLUT4 pathway in diabetic mice. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:998.
20. Nabavi SM, Marchese A, Izadi M, Curti V, Daglia M, Nabavi SF. Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: From farm to pharmacy. *Food chemistry*. 2015;173:339-47.
21. Zhou E, Fu Y, Wei Z, Yu Y, Zhang X, Yang Z. Thymol attenuates allergic airway inflammation in ovalbumin (OVA)-induced mouse asthma. *Fitoterapia*. 2014;96:131-7.
22. Lima AS, Schimmel J, Lukas B, Novak J, Barroso JG, Figueiredo AC, et al. Genomic characterization, molecular cloning and expression analysis of two terpene synthases from *Thymus caespitius* (Lamiaceae). *Planta*. 2013;238(1):191-204.
23. Martirosyan D, Jahanbakhshi F, Ashoori MR, Alkhamis S, Pezeshki S, Mikaeili AS, Mirmiranpour H. Effect of oral administration and topical gel application of thymol and low-level laser therapy on oxidative stress, inflammatory biomarkers and dermatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bioactive Compounds in Health and Disease*. 2022;5(4):93-105.
24. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia-and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*. 2018;61(1):21-8.
25. Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Chen HH. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Journal of cardiac failure*. 2014;20(5):304-9.
26. Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, Lavie CJ, Ventura H, Mukherjee D, et al. Diabetic cardiomyopathy-A comprehensive updated review. *Progress in cardiovascular diseases*. 2019;62(4):315-26.
27. Szentandrassy N, Szigeti G, Szegedi C, Sárközi S, Magyar J, Bányász T, et al. Effect of thymol on calcium handling in mammalian ventricular myocardium. *Life sciences*. 2004;74(7):909-21.
28. Ren Y, Tao S, Zheng S, Zhao M, Zhu Y, Yang J, Wu Y. Salvianolic acid B improves vascular endothelial function in diabetic rats with blood glucose fluctuations via suppression of endothelial cell apoptosis. *European journal of pharmacology*. 2016;791:308-15.
29. Sokolik CG, Ben-Shabat-Binyamini R, Gedanken A, Lellouche J-P. Proteinaceous microspheres as a delivery system for carvacrol and thymol in antibacterial applications. *Ultrasonics sonochemistry*. 2018;41:288-96.
30. Testai L, Chericoni S, Martelli A, Flamini G, Breschi MC, Calderone V. Voltage-operated potassium (Kv) channels contribute to endothelium-dependent vasorelaxation of carvacrol on rat aorta. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016;68(9):1177-83.
31. Peixoto-Neves D, Silva-Alves K, Gomes M, Lima F, Lahlou S, Magalhães P, et al. Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2010;24(3):341-50.
32. Prajna K, Kumar A, Rai S, Shetty SK, Rai T, Begum M, Shashikala M. Predictive value of serum sialic acid in type-2 diabetes mellitus and its complication (nephropathy). *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(11):2435.
33. Brennan E, Wang B, McClelland A, Mohan M, Marai M, Beuscart O, et al. Protective effect of let-7 miRNA family in regulating inflammation in diabetes-associated atherosclerosis. *Diabetes*. 2017;66(8):2266-77.
34. Zhao W, Deng C, Han Q, Xu H, Chen Y. Carvacrol may alleviate vascular inflammation in diabetic db/db mice. *International journal of molecular medicine*. 2020;46(3):977-88.
35. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinass GA, et al. Glucose-induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(6):851-60.

36. Herder C, Dalmas E, Böni-Schnetzler M, Donath MY. The IL-1 pathway in type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015;26(10):551-63.
37. Babu PVA, Si H, Liu D. Epigallocatechin gallate reduces vascular inflammation in db/db mice possibly through an NF- κ B-mediated mechanism. *Molecular nutrition & food research*. 2012;56(9):1424-32.
38. Kara M, Uslu S, Demirci F, Temel HE, Baydemir C. Supplemental carvacrol can reduce the severity of inflammation by influencing the production of mediators of inflammation. *Inflammation*. 2015;38(3):1020-7.
39. Koochi-Hosseinabadi O, Moini M, Safarpour A, Derakhshanfar A, Sepehrimanesh M. Effects of dietary *Thymus vulgaris* extract alone or with atorvastatin on the liver, kidney, heart, and brain histopathological features in diabetic and hyperlipidemic male rats. *Comparative Clinical Pathology*. 2015;24(6):1311-5.
40. Qi K, Zhong J. LncRNA HOTAIR improves diabetic cardiomyopathy by increasing viability of cardiomyocytes through activation of the PI3K/Akt pathway. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16(6):4817-23.
41. Salehi B, Mishra AP, Shukla I, Sharifi-Rad M, Contreras MdM, Segura-Carretero A, et al. Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytotherapy Research*. 2018;32(9):1688-706.
42. Njoku DB, Chitilian HV, Kronish K. Hepatic physiology, pathophysiology, and anesthetic considerations. *Miller's Anesthesia*. 2020:420-43.
43. Saravanan S, Pari L. Role of thymol on hyperglycemia and hyperlipidemia in high fat diet-induced type 2 diabetic C57BL/6J mice. *European journal of pharmacology*. 2015;761:279-87.
44. Foretz M, Even PC, Viollet B. AMPK activation reduces hepatic lipid content by increasing fat oxidation in vivo. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(9):2826.
45. Lochhead PA, Salt IP, Walker KS, Hardie DG, Sutherland C. 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase. *Diabetes*. 2000;49(6):896-903.
46. Schmidt AM, Yan SD, Wautier J-L, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circulation research*. 1999;84(5):489-97.
47. Lee S, Buber M, Yang Q, Cerne R, Cortés R, Sprous D, Bryant R. Thymol and related alkyl phenols activate the hTRPA1 channel. *British journal of pharmacology*. 2008;153(8):1739-49.
48. Latha M, Pari L. Antihyperglycaemic effect of *Cassia auriculata* in experimental diabetes and its effects on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2003;30(1-2):38-43.
49. Yang Y, Zhao M, Yu X-J, Liu L-Z, He X, Deng J, Zang W-J. Pyridostigmine regulates glucose metabolism and mitochondrial homeostasis to reduce myocardial vulnerability to injury in diabetic mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019;317(2):E312-E26.
50. Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: triggers and mechanisms. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(2):175.
51. Wessels AM, Scheltens P, Barkhof F, Heine RJ. Hyperglycaemia as a determinant of cognitive decline in patients with type 1 diabetes. *European journal of pharmacology*. 2008;585(1):88-96.
52. Fukui K, Onodera K, Shinkai T, Suzuki S, Urano S. Impairment of learning and memory in rats caused by oxidative stress and aging, and changes in antioxidative defense systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;928(1):168-75.
53. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S-i, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-90.
54. Tuzcu M, Baydas G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *European journal of pharmacology*. 2006;537(1-3):106-10.
55. Waisundara VY, Hsu A, Tan BK-H, Huang D. Baicalin improves antioxidant status of streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2009;57(10):4096-102.
56. Cumiskey D, Butler MP, Moynagh PN, O'connor J. Evidence for a role for the group I metabotropic glutamate receptor in the inhibitory effect of tumor necrosis factor- α on long-term potentiation. *Brain research*. 2007;1136:13-9.
57. Hayden M, Ghosh S. Signal NF-kappaB *Genes Dev* 18. 2004.

58. Hughes G, Murphy MP, Ledgerwood EC. Mitochondrial reactive oxygen species regulate the temporal activation of nuclear factor κ B to modulate tumour necrosis factor-induced apoptosis: evidence from mitochondria-targeted antioxidants. *Biochemical Journal*. 2005;389(1):83-9.
59. Deng N, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. The Relationship Between Shift Work and Men's Health. *Sexual medicine reviews*. 2018;6(3):446-56.
60. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The lancet NEUROLOGY*. 2012;11(6):521-34.
61. Pasnoor M, Dimachkie MM, Kluding P, Barohn RJ. Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes. *Neurologic clinics*. 2013;31(2):425-45.
62. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. *World journal of diabetes*. 2015;6(3):432.
63. AlSharari SD, Al-Rejaie SS, Abuohashish HM, Aleisa AM, Parmar MY, Ahmed MM. Ameliorative potential of morin in streptozotocin-induced neuropathic pain in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2014;13(9):1429-36.
64. Sachan N, Saraswat N, Chandra P, Khalid M, Kabra A. Isolation of Thymol from *Trachyspermum ammi* Fruits for Treatment of Diabetes and Diabetic Neuropathy in STZ-Induced Rats. *BioMed research international*. 2022;2022.
65. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine connections*. 2018;7(1):R38-R46.
66. Schoeller EL, Schon S, Moley KH. The effects of type 1 diabetes on the hypothalamic, pituitary and testes axis. *Cell and tissue research*. 2012;349(3):839-47.
67. Daggulli M, Dede O, Utangac MM, Bodakci MN, Hatipoglu NK, Penbegul N, et al. Protective effects of carvacrol against methotrexate-induced testicular toxicity in rats. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;7(12):5511.
68. Nakamura BN, Lawson G, Chan JY, Banuelos J, Cortés MM, Hoang YD, et al. Knockout of the transcription factor NRF2 disrupts spermatogenesis in an age-dependent manner. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;49(9):1368-79.
69. Banik S, Akter M, Bondad SEC, Saito T, Hosokawa T, Kurasaki M. Carvacrol inhibits cadmium toxicity through combating against caspase dependent/independent apoptosis in PC12 cells. *Food and Chemical Toxicology*. 2019;134:110835.
70. Rossmeisl M, Rim JS, Koza RA, Kozak LP. Variation in type 2 diabetes-related traits in mouse strains susceptible to diet-induced obesity. *Diabetes*. 2003;52(8):1958-66.
71. Guimarães AG, Oliveira GF, Melo MS, Cavalcanti SC, Antonioli AR, Bonjardim LR, et al. Bioassay-guided evaluation of antioxidant and antinociceptive activities of carvacrol. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2010;107(6):949-57.
72. Wickman C, Kramer H, editors. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Seminars in nephrology*; 2013: Elsevier.
73. Abuissa H, O'Keefe Jr J. The role of renin-angiotensin-aldosterone system-based therapy in diabetes prevention and cardiovascular and renal protection. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008;10(12):1157-66.
74. Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, Wang Z, Li J, Levi M. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(9):2502-9.
75. Omolaoye T, Du Plessis SS. Diabetes mellitus and male infertility. 2018.
76. Mustafa U, Mediha C, Emre C, Hakan S, Gokhan B, Ozlem G, et al. Preventing organ injury with carvacrol after renal ischemia/reperfusion. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(1):72-80.
77. Ozturk H, Cetinkaya A, Duzcu SE, Tekce BK, Ozturk H. Carvacrol attenuates histopathologic and functional impairments induced by bilateral renal ischemia/reperfusion in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;98:656-61.
78. Jamshidi HR, Zeinabady Z, Zamani E, Shokrzadeh M. Attenuation of diabetic nephropathy by carvacrol through anti-oxidative effects in alloxan-induced diabetic rats. *Research Journal of Pharmacognosy*. 2018;5(2):57-64.

79. Yasuda H. Pathophysiology and treatment for diabetic neuropathy. *Rinsho shinkeigaku= Clinical neurology*. 2009;49(4):149-57.
80. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *Jama*. 2007;298(8):902-16.
81. Crawford TN, Alfaro III DV, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic retinopathy and angiogenesis. *Current diabetes reviews*. 2009;5(1):8-13.
82. Engerman RL. Pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1989;38(10):1203-6.
83. Kauppi T, Kalesnykiene V, Kamarainen J-K, Lensu L, Sorri I, Raninen A, et al., editors. The diaretdb1 diabetic retinopathy database and evaluation protocol. *BMVC*; 2007.
84. Zhang X-Z, Huang X, Qiao J-H, Zhang J-J, Zhang M-X. Inhibition of hypoxia-induced retinal neovascularization in mice with short hairpin RNA targeting Rac1, possibly via blockading redox signaling. *Experimental eye research*. 2011;92(6):473-81.
85. Mahmoodi M, Amiri H, Ayoobi F, Rahmani M, Taghipour Z, Ghavamabadi RT, et al. Carvacrol ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through modulating pro-and anti-inflammatory cytokines. *Life sciences*. 2019;219:257-63.
86. Mohseni R, Karimi J, Tavilani H, Khodadadi I, Hashemnia M. Carvacrol ameliorates the progression of liver fibrosis through targeting of Hippo and TGF- β signaling pathways in carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver fibrosis in rats. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2019;41(1):163-71.
87. Daldal H, Nazıroğlu M. Carvacrol protects the ARPE19 retinal pigment epithelial cells against high glucose-induced oxidative stress, apoptosis, and inflammation by suppressing the TRPM2 channel signaling pathways. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2022;260(8):2567-83.
88. Wong TY, Cheung CMG, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2(1):1-17.
89. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Progress in retinal and eye research*. 2011;30(5):343-58.
90. Oxenkrug G. Insulin resistance and dysregulation of tryptophan-kynurenine and kynurenine-nicotinamide adenine dinucleotide metabolic pathways. *Molecular neurobiology*. 2013;48(2):294-301.
91. Antunes HKM, Stella SG, Santos RF, Bueno OFA, Mello MTd. Depression, anxiety and quality of life scores in seniors after an endurance exercise program. *Brazilian journal of psychiatry*. 2005;27:266-71.
92. Fachini-Queiroz FC, Kummer R, Estevao-Silva CF, Carvalho MDdB, Cunha JM, Grespan R, et al. Effects of thymol and carvacrol, constituents of *Thymus vulgaris* L. essential oil, on the inflammatory response. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012.
93. Sarlak Z, Eidi A, Ghorbanzadeh V, Moghaddasi M, Mortazavi P. THE EFFECT OF SODIUM BUTYRATE AND AEROBIC EXERCISE WITH TREADMILL, ALONE OR IN COMBINATION, ON BODY WEIGHT AND GLYCEMIC PARAMETERS IN DIABETIC RATS WITH HIGH-FAT-STREPTOZOTOCIN DIET. *Studies in Medical Sciences*. 2023;34(6):338-52.
94. Zolfaghari MR, Ghaderi Pakdel F. PROTECTIVE EFFECTS OF TWO TYPES OF EXERCISE WITH ASTAXANTHIN SUPPLEMENTATION ON APOPTOSIS OF CARDIAC TISSUE IN TYPE 2 DIABETIC RATS: INTERVENTIONAL AND EXPERIMENTAL STUDY. *Studies in Medical Sciences*. 2020;31(6):459-70.
95. Mazraekhatiri M, Arshadi S, Banaeifar A, Abednatanzi H. The effect of eight weeks of high-intensity interval training and thyme honey on changes in Pdx1 gene expression in pancreatic tissue and insulin resistance index male rats with type 2 diabetes. *EBNESINA*. 2022;24(1):4-15.
96. Guay C, Roggli E, Nesca V, Jacovetti C, Regazzi R. Diabetes mellitus, a microRNA-related disease? *Translational Research*. 2011;157(4):253-64.
97. Huang Y, Yan Y, Xv W, Qian G, Li C, Zou H, Li Y. A new insight into the roles of MiRNAs in metabolic syndrome. *BioMed research international*. 2018;2018.
98. Abdi Ardekani M, Banaei Far AA, Arshadi S, Abednatanzi H. Effect of High Intensity Interval Training and Thyme Honey on Hepatic miR-423-5P, FAM3A, Akt2 Pathway of Type II Diabetic rats. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2022;65(1).
99. Souza SB, Flues K, Paulini J, Mostarda C, Rodrigues B, Souza LE, et al. Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. *Hypertension*. 2007;50(4):786-91.

100. Nosrati Hashi A, Bolboli L. THE EFFECT OF WALKING EXERCISE ON INSULIN RESISTANCE, LIPID PROFILE AND HEART RATE VARIABILITY IN THE ELDERLY WITH TYPE 2 DIABETES. *Studies in Medical Sciences*. 2023;34(7):383-96.
101. Rahbarghazi A, Alamdari KA, Rahbarghazi R, Salehi-Pourmehr H. Co-administration of exercise training and melatonin on the function of diabetic heart tissue: a systematic review and meta-analysis of rodent models. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2023;15(1):1-33.
102. Pongrac Barlovic D, Tikkanen-Dolenc H, Groop P-H. Physical activity in the prevention of development and progression of kidney disease in type 1 diabetes. *Current diabetes reports*. 2019;19(7):1-8.
103. Gholijani N, Gharagozloo M, Kalantar F, Ramezani A, Amirghofran Z. Modulation of cytokine production and transcription factors activities in human Jurkat T cells by thymol and carvacrol. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2015;5(Suppl 1):653.
104. Silva ER, de Carvalho FO, Teixeira LG, Santos NGL, Felipe FA, Santana HSR, et al. Pharmacological effects of carvacrol in in vitro studies: a review. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(29):3454-65.
105. Hou N, Mai Y, Chen W, Li F, Luo J. Carvacrol Attenuates Diabetic Cardiomyopathy by Enhancing PI3K/AKT Pathway in STZ-induced Type 1 Diabetic C57BL/6J Mice. *Circulation Research*. 2016;119(suppl_1):A305-A.
106. Zheng W, Li D, Gao X, Zhang W, Robinson BO. Carvedilol alleviates diabetic cardiomyopathy in diabetic rats. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;17(1):479-87.
107. Kanter M, Aktas C, Erboğa M. Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Food and chemical toxicology*. 2012;50(3-4):719-25.

Original Article

The effect of carvacrol and similar compounds with exercise on diabetic lesions: (review article)

Received: 20/02/2022 - Accepted: 15/02/2025

Yunes Panahi ¹
Afshin Rahbarghazi ^{2*}

¹Pharmacotherapy Department,
Faculty of Pharmacy, Bagyatallah
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran

² Ph.D Exercise Physiology, Faculty of
Education and Psychology, University
of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

Email: afshinrahbar89@gmail.com

Abstract

Introduction: Preventive and control measures to protect workers against COVID-19 infection depend on the type of work performed and the risk of exposure to infected people and contamination of the work environment. The purpose of this study is to investigate the occupational factors associated with COVID-19 infection in patients.

Methods: The present study is a descriptive review study and using several databases including Google Scholar, Web of Science, Science Direct, PubMed, and Scopus, and using the titles of diabetes and the names of their types and related names for keywords of diabetes until the end of 2023.

Results: Focusing on the effects of carvacrol and the role of similar compounds that have been used in different studies, it can be said that many studies on the positive role of carvacrol in diabetic patients include different methods and outcome measures, the vast majority of capacity studies. It shows the positive side of these compounds for diabetic people. There are several proposed pathophysiological mechanisms responsible for the effects of decreased activity on the function of different tissues in diabetic patients with different lesions.

Conclusion: Based on the review of various studies in this research, it can be emphasized the essential role of carvacrol and similar compounds in diabetic lesions, should be taken into consideration.

Keywords: Carvacrol, Thymol, Thyme, Diabetic lesions, Exercise

Acknowledgement: There is no conflict of interest