

Effects of White Button Mushroom Powder on Anthropometric Indices, Blood Pressure and Liver Enzymes in Type 2 Diabetic Patients: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Hadiseh Hashemi Yusefabad¹, Reza Sohrabi Kabi², Maryam Asadi³, Seyed Ahmad Hosseini⁴, Mahtab Abdi⁵, Mehrnoosh Zakerkish⁶, Bahman Cheraghian⁷

1. MSc of nutrition, Department of Nutritional Sciences, Faculty of Paramedicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran., (Corresponding Author), Tel: +98-9171457681, Email: hashemihadis@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-3982-6486

2. Student of nutrition, Clinical Research Development Center of Shahid Mohammadi Hospital, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5148-3503

3. Ph.D student, Nutrition and Metabolic Diseases Research Centre, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-2510-3722

4. Associate Professor of Clinical Biochemistry, Department of Nutritional Sciences, School of Paramedical Sciences, Nutrition and Metabolic Disease Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6191-682X

5. MSc of microbiology, Department of microbiology, school of medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0001-5866-0747

6. Associate Professor of Endocrinology & Metabolism, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Health Research Institute, Diabetes Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0003-1680-3329

7. Assistant Professor of Epidemiology, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Alimentary Tract Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. ORCID ID: 0000-0001-5446-6998

ABSTRACT

Background and Aim: Diabetes mellitus (DM) is one of the most common metabolic disorders characterized by chronic hyperglycemia with impaired metabolism of carbohydrate, fat, and protein. The purpose of this study was to evaluate the effects of white button mushroom (WBM) powder on anthropometric indices, blood pressure and liver enzymes in type 2 diabetic patients (T2DM).

Materials and Methods: This double-blind clinical trial included 41 T2DM patients between 23 and 50 years of age. Patients were randomly divided into intervention (n = 19 mushroom powder) and placebo (n = 22 corn starch) groups. Patients received 16 g dried WBM powder or corn starch / day for 8 weeks. Anthropometric indices, blood pressure and liver enzymes were assessed at the baseline and at the end of our study. Independent sample t-test was used to compare quantitative variables between the two groups. Comparison of the mean values before and after treatment in each group was performed by means of paired T-test. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Comparison of the results at the baseline and after 8 weeks showed no significant difference in regard to weight, body mass index, waist circumference, waist-to-hip ratio and waist to height ratio between the two groups ($P > 0.05$). However, the patients in the intervention group had a significant decrease in waist circumference and also lower weight at the end of the study compared to the baseline ($P < 0.05$). In addition, BMI reduction was significantly higher in the intervention group than in the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences between the two groups in relation to hepatic enzymes, systolic and diastolic blood pressure at the end of the study ($P > 0.05$).

Conclusion: This study showed that WBM had no significant effect on liver protection. However, improvement in anthropometric indices in the intervention group indicated the potential effect of WBM on reducing T2DM complications.

Keywords: Type 2 diabetes, White button mushroom, Obesity, Hepatic enzymes

Received: Feb 20, 2019

Accepted: Dec 12, 2020

How to cite the article: Hadiseh Hashemi Yusefabad, Reza Sohrabi Kabi, Maryam Asadi, Seyed Ahmad Hosseini, Mahtab Abdi, Mehrnoosh Zakerkish, Bahman Cheraghian. Effects of white button mushroom powder on anthropometric indices, blood pressure and liver enzymes in type 2 diabetic patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. SJKU. 2021;26(3):25-36.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non-Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

بررسی اثر پودر قارچ دکمه‌ای سفید، روی شاخص‌های تن‌سنجی، فشار خون و آنزیم‌های کبدی

در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲: کار آزمایی کنترل دار تصادفی دو سو کور

حدیثه هاشمی یوسف آباد^۱، رضا سهرابی کعبی^۲، مریم اسدی^۳، سید احمد حسینی^۴، مهتاب عبدی^۵، مهرانوش ذاکر کیش^۶، بهمن

چراغیان^۷

۱. کارشناسی ارشد تغذیه، گروه علوم تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن: ۰۹۱۷۱۴۵۷۶۸۱، پست الکترونیک: hashemihadis@yahoo.com. کد ارکید: ۶۴۸۶-۳۹۸۲-۰۰۰۳-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۲. دانشجوی تغذیه، مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید محمدی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران. کد ارکید: ۵۱۴۸-۳۵۰۳-۰۰۰۲-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۳. دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۳۷۲۲-۲۵۱۰-۰۰۰۲-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۴. دانشیار بوشیمی بالینی، گروه علوم تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۶۸۲۸-۶۱۹۱-۰۰۰۱-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۵. کارشناسی ارشد میکروب شناسی، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۰۳۸۷-۰۷۴۷-۰۰۰۳-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۶. دانشیار غدد درون ریز و متابولیسم (بالغین)، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۱۶۸۰-۳۳۲۹-۰۰۰۳-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۷. استادیار اپیدمیولوژی، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات گوارش، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. کد ارکید: ۵۴۴۶-۰۰۰۱-۰۰۰۰-۰۰۰۰-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: دیابت ملیتوس (DM) یکی از رایج‌ترین اختلالات متابولیک است که مشخصه‌ی آن هایپرگلیسمیای مزمن همراه با اختلال متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است. هدف این مطالعه بررسی اثر پودر قارچ دکمه‌ای سفید (WBM) روی شاخص‌های تن‌سنجی، فشار خون و آنزیم‌های کبدی در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ (T2DM) است.

مواد و روش‌ها: یک کارآزمایی بالینی دوسوکور روی ۴۱ بیمار ۲۳ تا ۵۰ ساله مبتلا به T2DM انجام شد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه مداخله (پودر قارچ ۱۹g) و دارونما (نشاسته ذرت ۲۲g) تقسیم شدند. روزانه ۱۶ گرم پودر WBM خشک شده و ۱۶ گرم نشاسته ذرت مومی به بیماران به مدت ۸ هفته تجویز شد. در ابتدا و انتهای مطالعه، مقادیر تن‌سنجی، فشارخون و آنزیم‌های کبدی ارزیابی شدند. برای مقایسه‌ی متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون آماری T مستقل استفاده شد. برای مقایسه‌ی میانگین مقادیر کمی قبل و بعد از درمان در هر یک از گروه‌ها از آزمون T زوجی استفاده شد. سطح معنی‌داری همه‌ی آزمون‌ها کوچک‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بعد از ۸ هفته مداخله، نسبت به ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری در وزن، شاخص توده‌ی بدن، دور کمر، نسبت دور کمر به دور باسن و نسبت دور کمر به قد بین دو گروه دیده نشد ($P>0/05$). با این حال، مقایسه‌ی درون گروهی نشان داد که گروه مداخله کاهش معنی‌داری در دور کمر داشتند ($P<0/05$). همچنین گروه مداخله در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه وزن کمتری داشتند.

به علاوه کاهش BMI در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P<0/05$). در پایان مطالعه هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در آنزیم‌های کبدی، فشارخون سیستولی و دیاستولی وجود نداشت ($P>0/05$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که WBM هیچ اثر معنی‌داری در محافظت از کبد ندارد. با این حال، بهبود در شاخص‌های تن‌سنجی در گروه مداخله نشان دهنده‌ی اثر بالقوه‌ی قارچ WBM در کاهش عوارض T2DM است.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، قارچ دکمه‌ای سفید، چاقی، آنزیم‌های کبدی

وصول مقاله: ۹۷/۱۲/۱ اصلاحیه نهایی: ۹۹/۹/۳ پذیرش: ۹۹/۹/۲۲

مقدمه

دیابت ملیتوس نوع ۲ یک اختلال متابولیکی پیچیده است که با افزایش خطر بیماری‌های میکروواسکولار و ماکروواسکولار مرتبط است (۱). در سراسر دنیا از هر ۱۱ بزرگسال یک نفر مبتلا به دیابت ملیتوس است که ۹۰ درصد آن‌ها مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند (۲). عوامل خطر دیابت شامل شاخص‌های تن‌سنجی دور کمر، شاخص توده‌ی بدن، نسبت دور کمر به دور باسن، فشارخون سیستولی و دیاستولی، قندخون دو ساعته و عوامل متابولیک است. همچنین آنزیم کبدی آلانین آمینوترانسفراز به طور مستقل با بروز T2DM ارتباط دارد (۳). مشاهده شده است که بروز T2DM با افزایش BMI، بیشتر می‌شود. شیوع T2DM در افراد با اضافه وزن ۲/۹ برابر افرادی است که وزن نرمال دارند. همچنین افراد با چاقی بیشتر ریسک بالاتری برای هایپرانسولینمیا و مقاومت به انسولین دارند (۴). چاقی و اضافه وزن بهترین پیش بینی کننده‌ی ابتلا به T2DM است، به‌طوری که چاقی شکمی می‌تواند به عنوان اندیکاتور اصلی در دیابت مورد استفاده قرار بگیرد (۵). پرفشاری خون در بین افراد مبتلا به دیابت شایع است و شیوع آن به نوع و طول مدت ابتلا به دیابت، سن، جنس، نژاد و شاخص توده‌ی بدن بستگی دارد (۶). دیابت و پرفشاری خون به دلیل داشتن ریسک فاکتورهای مشابه ازجمله اختلال عملکرد اندوتلیال، التهاب عروقی، آترواسکلروز، اختلالات لیپیدی و چاقی ارتباط نزدیکی با هم دارند و معمولاً همراه با هم دیده می‌شوند (۷). کبد چرب غیرالکلی به طور قوی با مقاومت به انسولین در ارتباط است (۸). کبد چرب غیرالکلی شایع‌ترین بیماری کبدی در کشورهای غربی است. تخمین زده شده است که شیوع آن در T2DM حدوداً ۷۰ درصد است (۹).

رژیم و سبک زندگی نقش مهمی در گسترش بیماری‌های مزمن دارد، اگرچه می‌توان هم‌زمان از درمان‌های دارویی نیز بهره برد (۱۰). به دلیل هزینه بالا و عوارض جانبی داروها و درمان‌های مدرن، تمایل بیماران خصوصاً مبتلایان به

T2DM به درمان‌های جایگزین و تکمیلی افزایش یافته است (۱۱). به‌طوری که بیش از ۸۰ درصد مردم سراسر دنیا از گیاهان دارویی به عنوان درمان تکمیلی بهره می‌برند (۱۲). شواهد نشان داده‌اند که درمان چاقی می‌تواند ارتقای مرحله پیش دیابت به T2DM را به تعویق انداخته و احتمالاً در درمان T2DM مؤثر واقع شود (۱۳). از آنجا که T2DM یک بیماری مرتبط با استرس اکسیداتیو است، بهره‌مندی از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند در کنترل قند خون و کاهش عوارض T2DM مؤثر باشد (۱۴). به طور علمی اثر قارچ‌ها بر روی سلامت انسان تأیید شده است که علت آن می‌تواند مواد مغذی موجود در قارچ باشد (۱۵). متابولیت‌های بیواکتیو شامل پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها، فیبرهای رژیمی و خیلی از بیومولکول‌های جدا شده از قارچ‌های دارویی نشان داده است که در درمان دیابت به عنوان یک عامل کاهنده قند خون طبیعی موفقیت‌آمیز بوده است (۱۶). قارچ دکمه‌ای سفید با نام علمی *Agaricus Bisporus* مشهورترین و در دسترس‌ترین قارچ برای مصرف کنندگان است. WBM نه تنها به دلیل طعم مطلوب بلکه به دلیل محتوای بالای مواد مغذی، کاملاً شناخته شده است (۱۵). مهم‌ترین ویژگی WBM خواص رژیمی و درمانی آن است که به دلیل محتوای بالای فیبر رژیمی (کیتین)، اسیدهای آمینه ضروری و غیرضروری و لیپولی‌ساکارید، نوکلئوزیدها و آنتی‌اکسیدان‌ها (استرول‌ها، ترکیبات فنولیک، ترکیبات اندولی، ارگوتینونین، ویتامین‌ها، سلنیوم) می‌باشد (۱۷)؛ بنابراین کارآزمایی بالینی حاضر با هدف بررسی اثر پودر WBM بر شاخص‌های تن‌سنجی، فشارخون و آنزیم‌های کبدی در بیماران مبتلا به T2DM انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور است. به منظور تعیین حجم نمونه از فرمول مقایسه دو میانگین استفاده شد. بر اساس نتایج مطالعات قبلی (۱۸) $X_1=317$ و $X_2=677$ و $S_1=163$ و $S_2=497$ لحاظ شد و ۰/۰۵

$\alpha = 0.05$ و $\beta = 0.8$ در نظر گرفته شد. حجم نمونه اولیه برابر با دو گروه ۱۸ نفره (جمعاً ۳۶ نفر) به دست آمد. با توجه به احتمال ریزش حدود ۱۵ درصد افراد در طول مطالعه، حجم نهایی نمونه برابر با دو گروه ۲۲ نفر (جمعاً ۴۴ نفر) برآورد گردید. نمونه‌گیری بدین نحو بود که از زمان شروع مطالعه کلیه بیمارانی که دارای معیارهای ورود و فاقد معیارهای خروج بودند به عنوان نمونه انتخاب و این کار تا رسیدن حجم نمونه نهایی ادامه یافت. تخصیص بیماران به هریک از گروه‌های مطالعه با روش تصادفی بلوکی و با استفاده از بلوک‌های چهارتایی انجام شد.

شرکت‌کنندگان در این مطالعه بیماران زن و مرد ۲۳ تا ۵۰ ساله مبتلا به T2DM بودند. بیماران حداقل دو سال سابقه ابتلا به T2DM داشتند و همچنین حداقل شش ماه داروی خوراکی کنترل‌کننده قند خون دریافت می‌کردند. بیماران در صورت آلرژی به قارچ، مصرف قارچ بیش از یک یا دو بار در هفته، بارداری و شیردهی، کاهش بیش از ۱۰ درصد وزن بدن در طی ۶ ماه گذشته، داشتن شرایط پزشکی خاص، مصرف داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAID)، استروژن، پروژسترون، ایمنوساپرسیوها، دیورتیک‌ها و کورتیکواستروئیدها و فیبر از مطالعه خارج شدند. از بیماران خواسته شد که از سه هفته قبل از مطالعه و در طی مطالعه هیچ مکمل ویتامین یا آنتی‌اکسیدانی مصرف نکنند و همچنین میزان فعالیت بدنی و نوع داروی مصرفی خود را تغییر ندهند.

۴۴ بیمار مبتلا به T2DM وارد مطالعه شدند. بیماران به طور تصادفی (بلوکی) به دو گروه مداخله ($n = 22$) و کنترل ($n = 22$) وارد شدند. گروه مداخله پودر AB و گروه کنترل، نشاسته ذرت مومی دریافت کردند. مکمل و دارونما در داخل کیسه زیپ دار بسته‌بندی شدند و امکان دیدن محتوای کیسه زیپ دار وجود نداشت. کیسه زیپ دار توسط یک دانشجوی بی‌اطلاع از روند مطالعه، کدبندی شد و تا پایان مطالعه گروه تحقیق و شرکت‌کنندگان از نحوه تخصیص کدها اطلاعی نداشتند. گروه مداخله روزانه ۱۶

گرم پودر WBM و گروه کنترل روزانه ۱۶ گرم نشاسته ذرت مومی به مدت ۸ هفته مصرف کردند. نیمی از مکمل‌های تجویز شده در ابتدای مطالعه و نیم دیگر در انتهای ماه اول به بیماران تحویل داده شد. از طریق تماس تلفنی مصرف صحیح مکمل و دارونما بصورت هفتگی کنترل شد. از بیماران خواسته شد که مکمل یا دارونما به صورت خام و بدون حرارت دیدن در ترکیب با مایعات سرد (آب، ماست) مصرف شود؛ زیرا از این طریق خواص قارچ دستخوش تغییرات در اثر حرارت نمی‌شود. سه نفر از گروه مداخله بدلیل عوارض ناخواسته احتمالی مکمل (ناراحتی گوارشی، احساس طعم بد در دهان، کاهش اشتها و هیپوگلیسمی) از ادامه مصرف مکمل انصراف دادند. در انتها ۴۱ نفر مطالعه را به پایان رساندند (گروه پودر قارچ ۱۹ نفر و گروه کنترل ۲۲ نفر).

WBM از شرکت کشاورزی جلگه دز، دزفول، خوزستان، ایران تهیه شد. پودر قارچ به روش خشک کردن با هوای داغ (Hot air dried) تهیه شد. آماده‌سازی به این صورت بود که فروت‌بادی قارچ‌ها اسلایس شد (ضخامت ۴ میلی‌متر) سپس به مدت ۸ ساعت تحت دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. سپس ورقه‌های خشک شده آسیاب شد. هر صد گرم پودر قارچ حاوی ۶۱/۰۳ کیلوکالری انرژی، ۳۳/۷۶ گرم پروتئین، ۱۰ گرم کربوهیدرات، ۵/۶ گرم چربی، ۱۰/۰۵ گرم خاکستر، ۱۵/۸ گرم فیبر رژیمی و ۷/۰۲ رطوبت بود.

وزن هر یک از شرکت‌کنندگان با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۱۰۰ گرم و با کمترین لباس و بدون کفش یک بار در ابتدا و یک بار در انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد. قد نیز در حالت ایستاده بدون کفش و با دقت ۰/۵ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. شاخص توده ی بدن با تقسیم وزن (کیلوگرم) به مربع قد (متر) محاسبه شد. دور کمر نیز در محل باریک‌ترین دور کمر اندازه‌گیری شد. جهت ارزیابی دور باسن برجسته‌ترین قسمت آن مشخص گردید. مقادیر WHR با تقسیم اندازه دور کمر به دور باسن و WHtR با

تقسیم اندازه دور کمر به قد محاسبه شد. جهت کنترل رژیم بیماران سه یاد آمد خوراک قبل از مطالعه و سه یاد آمد بعد از مداخله از آن‌ها گرفته شد. داده‌های رژیمی با استفاده از نرم افزار NUT4 ارزیابی شد. برای سنجش فعالیت بدنی از پرسشنامه بین‌المللی فعالیت بدنی استفاده شد. بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه ۵ میلی‌لیتر خون یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه از بیماران گرفته شد. نمونه خون‌ها به سرعت سانتریفیوژ شده و سرم‌ها جهت انجام آزمایش‌ها جدا شد. از کیت‌های شرکت پارس آزمون (Pars Azmoon Co., Tehran, Iran) و دستگاه اتوآنالایزر (Biotechnica BT 3000 PLUS, Italy) برای اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی شامل ALT، آلکالین فسفاتاز و آسپارات آمینوترانسفراز استفاده شد. فشارخون بعد از ۱۵ دقیقه استراحت روی بازوی راست در حالت نشسته دو بار اندازه‌گیری شد و میانگین آن ثبت شد.

پروتکل این مطالعه به تائید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز رسید و در سایت ClinicalTrials.gov ثبت شد (ID IRCT2017062534760N1). همچنین از همه‌ی

شرکت‌کنندگان در مطالعه، رضایت‌نامه کتبی دریافت شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از SPSS for Windows (version 23; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) انجام شد. نرمالیتی داده‌های کمی با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف چک شد. داده‌ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SD}$ گزارش شد. مقایسه‌ی متغیرهای کمی بین دو گروه با استفاده از آزمون آماری تی مستقل یا آزمون غیر پارامتری من‌ویتنی و مقایسه‌ی میانگین مقادیر کمی قبل و بعد از درمان در هر یک از گروه‌ها با آزمون تی زوجی انجام شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کوچک‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

خصوصیات پایه‌ای بیماران شرکت‌کننده در دو گروه مداخله و کنترل شامل سن، مدت ابتلا، جنس، فعالیت بدنی و دریافت رژیمی در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند ($P > ۰/۰۵$) (جدول ۱ و ۲). بعد از ۸ هفته مداخله هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در مقادیر تن‌سنجی (وزن، BMI، دور کمر، WHR و WHtR) دیده نشد. با این حال گروه مداخله کاهش معنی‌دار درون‌گروهی دور کمر را نشان داد (از ۱۰۴/۱ به ۱۰۱/۸ سانتی‌متر؛ $۰/۱۲ \pm P =$ همچنین کاهش درون‌گروهی WHtR نیز در گروه مداخله معنی‌دار بود (از ۰/۶۴ به ۰/۶۲؛ $P < ۰/۰۵$). اگرچه این تغییر در گروه کنترل نیز معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$). در پایان مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه گروه مداخله وزن کمتری داشتند ($۳/۹ \pm ۱/۰۱$ - کیلوگرم) و کاهش BMI در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل نیز بیشتر بود، هر چند که تغییرات معنی‌دار نبودند ($۱/۷ \pm ۰/۴۲$ در برابر $۰/۹۵ \pm ۰/۰۳$ ؛ $P > ۰/۰۵$). آنزیم‌های کبدی (ALT, AST, ALP) و فشارخون سیستولی و دیاستولی در پایان هفته‌ی هشتم بین دو گروه مداخله و کنترل تغییر معنی‌داری نشان ندادند ($P > ۰/۰۵$). (جدول ۳).

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک بیماران در گروه‌های کنترل و پودر قارچ

متغیر	گروه کنترل (n = ۲۲)	گروه پودر قارچ (n = ۲۲)	معنی‌داری
سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار، سال)	۳۸/۹۱ $\pm$ ۷/۱۹	۳۸/۴۱ $\pm$ ۷/۳۱	۰/۸۲*
مدت ابتلا به دیابت (میانگین $\pm$ انحراف معیار، سال)	۶ (۱۴-۴/۲۵)	۷/۵ (۳/۷۵ - ۱۲/۷۵)	۰/۸۶**
جنس (%)	مرد ۷ (۳۸/۹) زن ۱۵ (۵۷/۷) خفیف ۱۰ (۴۷/۶)	۱۱ (۶۱/۱) ۱۱ (۴۲/۳) ۱۱ (۵۲/۴)	۰/۳۵***
فعالیت بدنی (%)	متوسط ۱۰ (۵۰) شدید ۲ (۹/۹)	۱۰ (۵۰) ۱ (۳۳/۳)	۰/۸۲***

*آزمون تی مستقل، مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار

**آزمون من-ویتنی، مقادیر به صورت میانه (دامنه)

***آزمون مربع کای، مقادیر بصورت تعداد (درصد)

معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵

جدول ۱. دریافت رژیم گروه کنترل و پودر قارچ قبل و بعد از مطالعه

متغیر	گروه کنترل (n = ۲۲)	گروه پودر قارچ (n = ۱۹)	معنی‌داری*	معنی‌داری**
انرژی (kcal/d)	ابتدای مطالعه ۱۶۲۳/۴ $\pm$ ۵۶۲/۴ بعد از ۸ هفته ۱۶۳۷/۳ $\pm$ ۶۱۴/۲	ابتدای مطالعه ۱۸۲۲/۲ $\pm$ ۵۴۸/۲ بعد از ۸ هفته ۱۷۱۱/۳ $\pm$ ۵۷۳/۴	۰/۶۹	۰/۲۴
کربوهیدرات (g/d)	ابتدای مطالعه ۲۳۴/۳ $\pm$ ۹۵/۲ بعد از ۸ هفته ۲۳۷/۷ $\pm$ ۹۳/۰	ابتدای مطالعه ۲۴۴/۲۸ $\pm$ ۸۸/۳ بعد از ۸ هفته ۲۳۷/۴۲ $\pm$ ۸۹/۹	۰/۹۹	۰/۵۳
پروتئین (g/d)	ابتدای مطالعه ۶۲/۴۲ $\pm$ ۱۸/۱۵ بعد از ۸ هفته ۶۰/۸ $\pm$ ۱۷/۱	ابتدای مطالعه ۷۳/۸۲ $\pm$ ۲۳/۰۵ بعد از ۸ هفته ۶۴/۵ $\pm$ ۲۶/۶	۰/۶	۰/۰۷
چربی (g/d)	ابتدای مطالعه ۵۰/۸ $\pm$ ۱۸/۷ بعد از ۸ هفته ۴۸/۳ $\pm$ ۲۲/۲	ابتدای مطالعه ۶۱/۲۹ $\pm$ ۲۲/۴ بعد از ۸ هفته ۵۷/۶۲ $\pm$ ۲۵/۹	۰/۲۲	۰/۱۵
اسیدچرب اشباع (g/d)	ابتدای مطالعه ۱۵/۹۳ $\pm$ ۸/۵ بعد از ۸ هفته ۱۴/۰۴ $\pm$ ۱۱/۹	ابتدای مطالعه ۱۷/۷۸ $\pm$ ۷/۹ بعد از ۸ هفته ۱۵/۸۹ $\pm$ ۸/۱	۰/۵۷	۰/۴۶
اسیدچرب با یک پیوند (g/d)	ابتدای مطالعه ۱۴/۱۹ $\pm$ ۵/۵ بعد از ۸ هفته ۱۳/۳۴ $\pm$ ۷/۲	ابتدای مطالعه ۱۶/۲ $\pm$ ۶/۰۲ بعد از ۸ هفته ۱۵/۵۷ $\pm$ ۸/۰۴	۰/۳۵	۰/۲۵
اسیدچرب با چند پیوند (g/d)	ابتدای مطالعه ۱۴/۷ $\pm$ ۷/۵ بعد از ۸ هفته ۲۰/۳۵ $\pm$ ۱۲/۴	ابتدای مطالعه ۱۹/۰۲ $\pm$ ۸/۵ بعد از ۸ هفته ۱۶/۰۳ $\pm$ ۹/۷	۰/۲۲	۰/۰۸

۰/۱۱	۰/۵۷	۳۰۰/۰۶ ± ۲۲۲/۶	۲۹۶/۰ ± ۲۴۶/۱	ابتدای مطالعه	کسترو (mg/d)
		۳۲۶/۸ ± ۳۰۵/۱	۱۹۱/۹ ± ۲۲۴/۸	بعد از ۸ هفته	
۰/۷۴	۰/۵۲	۱۱/۸۹ ± ۶/۰۳	۱۱/۱۳ ± ۵/۳	ابتدای مطالعه	فیبر (g/d)
		۱۰/۷۳ ± ۷/۵	۱۱/۴۵ ± ۶/۵	بعد از ۸ هفته	
۰/۷۰	۰/۲۷	۲/۴۲ ± ۱/۶	۲/۰۲ ± ۱/۰۷	ابتدای مطالعه	ویتامین E (mg/d)
		۲/۳۵ ± ۲/۰۷	۲/۱۳ ± ۱/۶	بعد از ۸ هفته	
۰/۳۸	۰/۴۲	۸۲/۵۶ ± ۸۱/۰۰	۷۳/۳۷ ± ۴۴/۳	ابتدای مطالعه	ویتامین C (mg/d)
		۶۲/۱ ± ۶۶/۵	۸۱/۲ ± ۷۱/۴	بعد از ۸ هفته	

* معنی داری برای مقایسه ی بین دو گروه در ابتدای مطالعه (آزمون تی مستقل)

** معنی داری برای مقایسه ی بین دو گروه بعد از ۸ هفته مداخله (آزمون تی مستقل)

معنی داری کمتر از ۰/۰۵

جدول ۲. مقادیر تن سنجی، فشارخون و غلظت سرمی آنزیم های کبدی در گروه کنترل و پودر قارچ قبل و بعد از مداخله

متغیر	میانگین ± انحراف معیار			معنی داری *	معنی داری **
	ابتدای مطالعه	بعد از ۸ هفته	تغییرات		
وزن (kg)	۸۱/۵۲ ± ۱۲/۵	۸۰/۵ ± ۱۳/۶	-۱/۰۱ ± ۳/۹	۰/۲۴	۰/۲۹
	۷۲/۴ ± ۱۰/۷	۷۲/۴ ± ۱۱/۳	۰/۰۴ ± ۲/۴	۰/۹۳	
BMI (kg/m ²)	۳۰/۵۱ ± ۴/۷	۳۰/۰۸ ± ۴/۸	-۰/۴۲ ± ۱/۷	۰/۲۵	۰/۳۱
	۲۸/۵ ± ۳/۵	۲۸/۵ ± ۳/۶	-۰/۰۰۳ ± ۰/۹۵	۰/۹۸	
WC (cm)	۱۰۴/۱ ± ۹/۵	۱۰۱/۸ ± ۸/۴	-۲/۳۱ ± ۳/۹۵	۰/۰۱	۰/۸۱
	۹۹/۹ ± ۸/۱	۹۷/۹ ± ۷/۶	-۲/۰۰ ± ۴/۷	۰/۰۶	
WHR	۰/۹۷ ± ۰/۰۴	۰/۹۷ ± ۰/۰۴	-۰/۰۰۴ ± ۰/۰۲	۰/۴۱	۰/۴۱
	۰/۹۸ ± ۰/۰۴	۰/۹۷ ± ۰/۰۳	-۰/۰۱ ± ۰/۰۴	۰/۱۴	
WHtR	۰/۶۳ ± ۰/۰۷	۰/۶۲ ± ۰/۰۶	-۰/۰۱ ± ۰/۰۲	۰/۰۱	۰/۸۳
	۰/۶۲ ± ۰/۰۶	۰/۶۱ ± ۰/۰۵	-۰/۰۱ ± ۰/۰۲	۰/۰۴	
SBP (mmHg)	۱۱/۹۸ ± ۱/۳	۱۱/۶۶ ± ۱/۴	-۰/۳۲ ± ۱/۶	۰/۳۶	۰/۶۷
	۱۳/۱۶ ± ۲/۲	۱۲/۴ ± ۲/۱	-۰/۵۲ ± ۱/۳	۰/۱	
DBP (mmHg)	۷/۳۸ ± ۱/۲	۷/۳۳ ± ۰/۹	-۰/۰۵ ± ۱/۱	۰/۸۴	۰/۷۸
	۸/۰۷ ± ۱/۳۹	۷/۸۰ ± ۱/۱	-۰/۱۳ ± ۰/۸۶	۰/۵	

ALT (U/L)	مداخله	۱۷/۹۵ ± ۳/۹	۱۵/۴ ± ۶/۷	-۲/۴ ± ۶/۱	۰/۰۹	۰/۴
	کنترل	۲۳/۴ ± ۶/۸	۱۹/۲۲ ± ۸/۵	-۴/۱ ± ۷/۵	۰/۰۱	
AST (U/L)	مداخله	۱۵/۹۵ ± ۵/۱	۱۷/۷۲ ± ۴/۳	۱/۹ ± ۵/۸	۰/۱۶	۰/۲۸
	کنترل	۱۹/۳۶ ± ۵/۶	۱۹/۳۶ ± ۴/۶	۰/۰۰ ± ۵/۵	۱/۰۰	
ALP (U/L)	مداخله	۱۷۳/۰۵ ± ۴۷/۹	۱۷۵/۷۲ ± ۵۵/۸	۰/۸۵ ± ۲۵/۲	۰/۸۸	۰/۴۲
	کنترل	۱۶۴/۹ ± ۴۵/۳	۱۷۳/۱ ± ۴۶/۲	۸/۲۲ ± ۳۳/۰۴	۰/۲۵	

BMI: شاخص توده‌ی بدن، WC: دور کمر، WHR: نسبت دور کمر به دور باسن، WHtR: نسبت دور کمر به قد، SBP: فشارخون سیستولی، DBP: فشارخون

دیاستولی، ALT: آلانین آمینوترانسفراز، AST: آسپاراتات آمینوترانسفراز، ALP: آلکالین فسفاتاز

*آزمون تی زوجی (معنی‌داری درون گروهی)

**آزمون تی مستقل (معنی‌داری تغییرات بین دو گروه مداخله و کنترل)

معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵

حسب پوند (۳/۶٪، ۳/۳۴ ± ۷/۰۳ -)، BMI و دور کمر بر حسب اینچ (۳/۵ ± ۲/۶ -) داشتند؛ اما تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (۱۹).

به طور کلی گیاهان دارویی احتمالاً از طریق چند مکانیسم می‌توانند باعث کاهش وزن شوند که شامل: کنترل اشتها، کاهش انرژی دریافتی، تحریک ترموژنز، افزایش متابولیسم، مهار فعالیت لیپاز پانکراسی، کاهش جذب چربی، کاهش لیپوژنز و افزایش لیپولیز (۱۰).

مصرف وعده‌ی غذایی که در ایجاد احساس رضایت و احساس پری نقش دارد می‌تواند موجب کاهش کالری دریافتی و کاهش وزن شود که نهایتاً منجر به بهبود عوارض چاقی می‌شود (۲۱، ۲۰). احساس رضایت از خوردن قارچ AB از طریق ترکیب درشت مغذی‌ها قابل توضیح است. گزارش شده است که AB حاوی انواع متعددی از کربوهیدرات‌های غیرقابل هضم شامل بتاگلوکان‌ها، الیگوساکاریدها، مایکوپروتئین‌ها، کیتین، رافینوز و نشاسته‌ی مقاوم است که باعث افزایش احساس رضایت می‌شود (۲۳، ۲۲). حتی بعضی از آن‌ها به عنوان فیبر بلوکه کننده‌ی چربی مورد توجه قرار می‌گیرند (۲۵، ۲۴). مداخله‌ی رژیم‌ی که باعث افزایش احساس رضایت شود و ارزش غذایی بالایی

بحث

در مطالعه ما اگرچه بعد از ۸ هفته در هیچ یک از مقادیر تن‌سنجی (وزن، BMI، WC، WHR و WHtR) بین دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد؛ اما دور کمر در گروه مداخله در مقایسه با ابتدای مطالعه به طور معنی‌داری کاهش یافت. همچنین در مطالعه ما مشخص شد که در پایان گروه مداخله نسبت به گروه کنترل کاهش بیشتری در وزن بدن و BMI داشتند؛ اما این کاهش معنی‌دار نبود (P > ۰/۰۵).

Calvo و همکاران (۲۰۱۶) (۱۸) در بررسی اثر مصرف روزانه قارچ AB (۱۰۰ گرم در روز) تغییری در وزن بدن و پارامترهای قلبی عروقی و سندروم متابولیک (فشارخون، دور کمر) طی ۱۶ هفته مداخله در بیماران مبتلا به سندروم متابولیک مشاهده نکردند. ممکن است علت تفاوت در نتایج مقادیر تن‌سنجی مطالعه‌ی ما با مطالعه‌ی Calvo و همکاران (۲۰۱۶) تفاوت در دوز مکمل مورد استفاده، مدت زمان مداخله یا روش آماده‌سازی قارچ باشد. با این حال همسو با مطالعه‌ی ما در مداخله‌ی یک ساله‌ی جایگزینی قارچ با گوشت در بزرگسالان چاق، مشاهده شده که گروه مداخله نسبت به گروه کنترل کاهش بیشتری در وزن بدن بر

شود (۳۱) و برعکس بهبود NAFLD خطر T2DM را کاهش می‌دهد (۳۲).

NAFLD و T2DM معمولاً همراه با هم وجود دارند و می‌توانند در ایجاد عوارض نامطلوب اثر هم افزایی داشته باشند؛ بنابراین بهبود عوامل خطر قابل تغییر در مدیریت NAFLD ضروری است. به طوری که کنترل مناسب قند خون و کاهش وزن برای محدود کردن پیشرفت NAFLD اهمیت دارد (۳۳). سطح ALT سرمی به عنوان مارکر قابل اعتماد و حساس برای بیماری کبدی مورد توجه قرار گرفته است (۳۴). به علاوه سطح سرمی ALT با شدت NAFLD و میزان محتوای چربی کبد مرتبط است (۳۵، ۳۴). مطالعه حاضر اولین کارآزمایی بالینی است که به بررسی تأثیر پودر WBM بر کبد و آنزیم‌های کبدی در انسان پرداخته است. هر چند تأثیری بر آنزیم‌های کبدی مشاهده نشد. این در حالی است که در مطالعه‌ای آینده‌نگر، دریافت بالاتر قارچ با شیوع کمتر NAFLD در میان بزرگسالان چینی مرتبط بود (۳۶). در مطالعه‌ای که روی موش‌های Sprague-Dawley دیابتی انجام شد دریافت ۲۰۰ mg/dl پودر قارچ خشک شده انجمادی به مدت سه هفته، به طور معنی‌داری فعالیت آنزیم‌های کبدی ALT و AST را به ترتیب ۱۱/۷٪ و ۱۵/۷٪ کاهش داد (۳۷). در مطالعه‌ای حیوانی که در سال ۲۰۱۸ انجام شد، اثرات محافظتی AB روی تغییرات متابولیک القا شده به وسیله رژیم پرچرب مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه گروهی از موش‌ها که رژیم پرچرب غنی شده با ۱۰٪ AB مصرف کرده بودند، چربی شکمی کاهش پیدا کرد. در این مطالعه مکمل یاری با ۱۰٪ AB باعث کاهش سنتز چربی ناحیه مزاتر و همچنین افزایش بیان آنزیم‌های دخیل در بتاکسیداسیون اسیدهای چرب شده بود (۳۳).

AB از طریق مهار افزایش بیان ژن CD۳۶ در موش‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب، محتوای چربی کبدی را کاهش می‌دهد (۳۸). به نظر می‌رسد این اثرات به وسیله مقادیر بیشتر تقویت می‌شود. به طوری که احتمالاً بیان

نیز داشته باشد مانند مصرف AB، می‌تواند در ایجاد عادت‌های تغذیه‌ای سالم که هم در پیشگیری و هم درمان چاقی نقش دارد، مؤثر باشد. رژیم غذایی کم چرب و کم کالری که برای افراد چاق توصیه می‌شود، موجب احساس رضایت پایینی شده و منجر به عدم رعایت رژیم غذایی می‌شود؛ بنابراین افزودن AB به رژیم غذایی می‌تواند باعث افزایش احساس رضایت، کاهش گرسنگی و متعاقباً پایداری به رژیم غذایی شود. با توجه به اینکه هر سهم استاندارد قارچ WBM، ۸۵ گرم هست، مقدار قارچ مورد استفاده در این مطالعه تقریباً معادل ۲ سهم است. از آنجایی که سبزیجات توصیه شده برای یک فرد بزرگسال ۳-۴ سهم در روز است؛ بنابراین به طور عملی کاربرد بالینی دارد. در این مطالعه مکمل یاری روزانه با ۱۶ گرم HAD-WBM، باعث تغییر معنی‌دار در برخی شاخص‌های تن‌سنجی شد. این در حالی است که تغییری در دریافت غذایی گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد؛ بنابراین به نظر می‌رسد مکانیسم‌هایی غیر از ایجاد احساس رضایت ممکن است در اثرات محافظتی WBM نقش داشته باشد.

کیتوسان قارچی خصوصیات فیبر رژیمی را دارد که مقاوم به آنزیم‌های گوارشی پستانداران است. هنوز اختلاف نظرهایی درباره‌ی ارتباط بالینی کیتوسان با درمان چاقی در انسان‌ها وجود دارد (۲۶). چندین مطالعه انسانی و حیوانی گزارش کرده‌اند که کیتوسان باعث کاهش وزن بدن می‌شود (۲۷، ۲۸). در مطالعه‌ی ما از AB کامل به جای ترکیبات ایزوله شده‌ی قارچ استفاده شد؛ بنابراین واکنش بین اجزا ممکن است در کاهش اثرات بالقوه‌ی درمانی نقش داشته باشد.

مشخص شده است که چاقی با شیوع و شدت NAFLD مرتبط است و همچنین BMI و چاقی شکمی با NASH مرتبط است (۲۹، ۳۰). ارتباط بسیار قوی نیز بین NAFLD و خطر ابتلا به T2DM وجود دارد. به طوری که اگر فرد مبتلا به NAFLD باشد، خطر ابتلا به T2DM پنج برابر می‌-

رستپور فعال کننده پراکسیزومی آلفا کبدی افزایش می یابد که این ژن به عنوان ارتقا دهنده ی اکسیداسیون اسیدهای چرب شناخته شده است (۳۹). تفاوت در نتایج مطالعات ممکن است به علت تفاوت در شرایط کنترل شده ی آزمایشگاهی، تبعیت از رژیم غذایی و مصرف مکمل و یا روش تهیه ی قارچ باشد.

در مداخله یک ساله Poddar و همکاران (۲۰۱۵) (۱۹) فشار سیستولی و دیاستولی کمتری در گروه مداخله نسبت به کنترل مشاهده شد ($-2/5$ mmHg and $-7/9$). مطالعه ای روی گونه دیگری از قارچ (*Ganoderma lingzhi*) نشان دهنده اثر ضد فشارخونی آن به دلیل داشتن پپتیدهای مهارکننده ی آنزیم مبدل آنژیوتانسین ارتباط داده شده است (۴۰). با این حال در مطالعه ی ما مداخله با WBM هیچ تأثیری بر فشارخون سیستولی و دیاستولی نشان نداد. حجم نمونه کم، مدت زمان کم مطالعه و فقدان امکانات لازم جهت طراحی مطالعه ی متقاطع از محدودیت های پژوهشی این مطالعه محسوب می شوند. پیشنهاد می شود که مطالعات

آینده به بررسی اثر قارچ دکمه ای سفید در افراد مبتلا به چاقی، پرفشاری خون و اختلالات آنزیم های کبدی با حجم نمونه بالاتر و همچنین با کنترل بهتر عوامل مخدوش گر پردازد.

نتیجه گیری

قارچ دکمه ای سفید خشک شده به روش هوای داغ می تواند به طور بالقوه به عنوان عامل کاهنده ی وزن و دور کمر در بیماران دیابتی در جهت کمک به بهبود دیابت و کنترل ریسک فاکتورهای مربوط به آن مورد استفاده قرار بگیرد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق توسط گرنت معاونت پژوهشی (No. ۹۶۰۸) NRC) دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز مورد حمایت مالی قرار گرفت و به تائید مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران رسید.

منابع

1. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *PMJ*. 2016;92(1084):63-9.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
3. Tohidi M, Harati H, Hadaegh F, Mehrabi Y, Azizi F. Association of liver enzymes with incident type 2 diabetes. *TLGS*. 2007; 7 (2):167-76.
4. Sharma S, Jain S. Prevalence of obesity among type-2 diabetics. *J Hum Ecol*. 2009;25(1):31-5.
5. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *NEJM*. 2001;345(11):790-7.
6. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273-84.
7. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *CJC*. 2018;34(5): 575-84.
8. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(5):936-44.
9. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S, Hartman ML, Bue-Valleskey JM, Hoogwerf BJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1630-4.

10. Payab M, Hasani-Ranjbar S, Aletaha A, Ghasemi N, Qorbani M, Atlasi R, et al. Efficacy, safety, and mechanisms of herbal medicines used in the treatment of obesity: A protocol for systematic review. *Medicine*. 2018;97(1).
11. Medagama AB, Bandara R. The use of Complementary and Alternative Medicines (CAMs) in the treatment of diabetes mellitus: is continued use safe and effective. *Nutr J*. 2014;13(1):102.
12. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol*. 2014;4:177.
13. Association AD. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes care*. 2019;42:34-45.
14. Asadi-Samani M, Moradi M-T, Mahmoodnia L, Alaei S, Asadi-Samani F, Luther T. Traditional uses of medicinal plants to prevent and treat diabetes; an updated review of ethnobotanical studies in Iran. *JNP*. 2017;6(3):118-125.
15. Muszyńska B, Kała K, Rojowski J, Grzywacz A, Opoka W. Composition and biological properties of *Agaricus bisporus* fruiting bodies—a review. *Pol J Food Nutr Sci*. 2017;67(3):173-82.
16. De Silva DD, Rapior S, Hyde KD, Bahkali AH. Medicinal mushrooms in prevention and control of diabetes mellitus. *Fungal Divers*. 2012;56(1):1-29.
17. Atila F, Owaid MN, Shariati MA. The nutritional and medical benefits of *Agaricus bisporus*: a review. *J Microbiol Biotechnol Food Sci*. 2017;7(3):281.
18. Calvo MS, Mehrotra A, Beelman RB, Nadkarni G, Wang L, Cai W, et al. A retrospective study in adults with metabolic syndrome: Diabetic risk factor response to daily consumption of *agaricus bisporus* (white button mushrooms). *Plant Foods Hum Nutr*. 2016;71(3):245-51.
19. Poddar KH, Ames M, Hsin-Jen C, Feeney MJ, Wang Y, Cheskin LJ. Positive effect of mushrooms substituted for meat on body weight, body composition, and health parameters. A 1-year randomized clinical trial. *Appetite*. 2013;71:379-87.
20. Choi JH, Rhee EJ, Bae JC, Park SE, Park CY, Cho YK, et al. Increased risk of type 2 diabetes in subjects with both elevated liver enzymes and ultrasonographically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease: a 4-year longitudinal study. *Arch Med Res*. 2013;44(2):115-20.
21. Sharma M, Mitnala S, Vishnubhotla RK, Mukherjee R, Reddy DN, Rao PN. The riddle of nonalcoholic fatty liver disease: progression from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(2):147-58.
22. Williamson R, Price J, Hayes P, Glancy S, Frier B, Johnston G, et al. Prevalence and markers of advanced liver disease in type 2 diabetes. *QJM*. 2012;105(5):425-32.
23. Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Gautam D, Lipi L, Rastogi A, et al. Rapid reversal of liver steatosis with life style modification in highly motivated liver donors. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(2):123-6.
24. Rajewska J, Bałasińska B. Związki biologicznie aktywne zawarte w grzybach jadalnych i ich korzystny wpływ na zdrowie [Biologically active compounds of edible mushrooms and their beneficial impact on health]. *Post Hig Med Dośw*. 2004;58:352-7.
25. Cheung PC. Mini-review on edible mushrooms as source of dietary fiber: preparation and health benefits. *Food Sci Hum Well*. 2013;2(3-4):162-6.
26. Jull AB, Mhurchu CN, Bennett DA, Dunshea-Mooij CA, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008;(3):CD003892. doi:10.1002/14651858.CD003892.pub3.
27. Gallaher DD, Gallaher CM, Mahrt GJ, Carr TP, Hollingshead CH, Hesslink Jr R, et al. A glucomannan and chitosan fiber supplement decreases plasma cholesterol and increases cholesterol excretion in overweight normocholesterolemic humans. *J Am Coll Nutr*. 2002;21(5):428-33.
28. Sumiyoshi M, Kimura Y. Low molecular weight chitosan inhibits obesity induced by feeding a highfat diet longterm in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2006;58(2):201-7.
29. Hillenbrand A, Kiebler B, Schwab C, Scheja L, Xu P, Henne-Bruns D, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in four different weight related patient groups: association with small bowel length and risk factors. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):290.

30. Margariti A, Kontogianni MD, Tileli N, Georgoulis M, Deutsch M, Zafeiropoulou R, et al. Increased abdominal fat levels measured by bioelectrical impedance are associated with histological lesions of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(8):907-13.
31. Ming J, Xu S, Gao B, Liu G, Ji Y, Yang F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease predicts type 2 diabetes mellitus, but not prediabetes, in X i'an, C hina: a five-year cohort study. *Liver Int*. 2015;35(11):2401-7.
32. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1673-9.
33. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016;65(8):1096-108.
34. Regnell SE, Peterson P, Trinh L, Broberg P, Leander P, Lernmark Å, et al. Magnetic resonance imaging reveals altered distribution of hepatic fat in children with type 1 diabetes compared to controls. *Metabolism*. 2015;64(8):872-8.
35. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2231-8.
36. Zhang S, Gu Y, Lu M, Fu J, Zhang Q, Liu L, et al. Association between edible mushroom intake and the prevalence of newly diagnosed non-alcoholic fatty liver disease: results from the Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health Cohort Study in China. *Br J Nutr*. 2020;123(1):104-12.
37. Jeong SC, Jeong YT, Yang BK, Islam R, Koyyalamudi SR, Pang G, et al. White button mushroom (*Agaricus bisporus*) lowers blood glucose and cholesterol levels in diabetic and hypercholesterolemic rats. *Nutr Res*. 2010;30(1):49-56.
38. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci*. 2015;129(12):1097-105.
39. Schwarz J-M, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):43-50.
40. Tran H-B, Yamamoto A, Matsumoto S, Ito H, Igami K, Miyazaki T, et al. Hypotensive effects and angiotensin-converting enzyme inhibitory peptides of reishi (*Ganoderma lingzhi*) auto-digested extract. *Molecules*. 2014;19(9):13473-85.