

## Review Paper

## Effects of Powder, Extracts, and Components of Ganoderma Lucidum in Treatment of Diabetes

\*Mansooreh Sadat Mojani Qomi<sup>1,2</sup> , Monireh Hatami<sup>2</sup>

1. Nutrition and Food Sciences Research Center, Islamic Azad University Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Food Science and Technology, Faculty of Pharmacy, Islamic Azad University Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran.



**Citation** Mojani Qomi MS, Hatami M. Effects of Powder, Extracts and Components of Ganoderma Lucidum in Treatment of Diabetes. Journal of Guilan University of Medical Sciences. 2021; 29(4):86-101. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.29.4.1509.1>

<https://doi.org/10.32598/JGUMS.29.4.1509.1>



Received: 09 Jul 2020

Accepted: 28 Nov 2020

Available Online: 01 Jan 2021

**Keywords:**

Diabetes mellitus,  
Hyperglycemia,  
Ganoderma lucidum

**ABSTRACT**

Ganoderma lucidum is known in China and Japan as Ling-Zhi and Reishi. Due to medicinal properties and different nutritional compositions, ganoderma lucidum is currently used in food products. It contains essential fatty acids, essential amino acids, and a wide range of polysaccharides; all of which seem to be effective in lowering blood sugar level. This study aims to review the anti-diabetic and hypoglycemic effects of various powders, extracts, and components of ganoderma lucidum, by searching articles in Persian and English published from 2001 to 2020 in SID, MagIran, Scopus, PubMed, Web of Science and Google Scholar databases using the keywords: Active compounds, ganoderma lucidum, diabetes mellitus, hyperglycemia. The results showed that ganoderma lucidum uptake in most cases reduced fasting blood sugar, glycosylated hemoglobin, and insulin resistance in diabetic patients due to its active compounds including the extracted polysaccharides, proteins and triterpenoids. Moreover, its antioxidant and anti-inflammatory properties seem to reduce the complications of diabetes. In conclusion, the consumption of ganoderma lucidum in diabetic patients can be effective in controlling and preventing the disease, although more studies are needed on its effective dose, side effects and toxicity in human samples.

**Extended Abstract****1. Introduction**

**B**ecause of widespread prevalence of diabetes worldwide, especially in developing countries, its management is of particular importance. In addition to glucose-lowering medicines, special dietary regimes and the use of functional foods are recommended. One of the foods that has been long considered due to having beneficial compounds and low Glycemic Index value are mushrooms family [1]. Among

them, ganoderma lucidum is well-known for its specific bioactive compounds and different nutritional compositions, and currently is used in food products. It contains essential fatty acids, essential amino acids and a wide range of polysaccharides; all of which seems to be effective in lowering blood sugar.

This study aims to review the effective compounds of ganoderma lucidum and summarize the possible mechanisms of its powder and extracts in controlling hyperglycemia and diabetes. The anti-oxidation and anti-inflammatory properties of this mushroom are also investigated.

**\*Corresponding Author:**

**Mansooreh Sadat Mojani Qomi, PhD.**

**Address:** Nutrition and Food Sciences Research Center, Islamic Azad University Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Tel:** +98 (912) 2170467

**E-Mail:** mansooreh.mojani@gmail.com

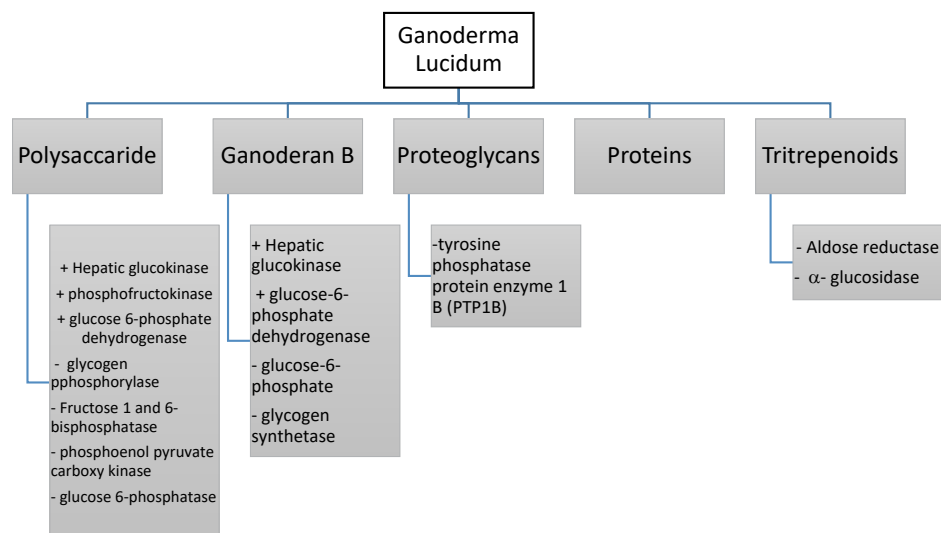
## 2. Materials and Methods

The search was conducted in SID, MagIran, Scopus, PubMed, Web of Science and Google Scholar databases on articles in Persian and English related to the anti-diabetic effects of ganoderma lucidum conducted from 2001 to 2020 using the keywords: Powder, active ingredients, ganoderma lucidum, diabetes mellitus, hyperglycemia, clinical trial, and metabolic syndrome (alone or combined). Both in vivo and in vitro studies were included in this review.

## 3. Results

Ganoderma lucidum contains more than 400 biologically active compounds, including terpenoids, sterols, steroids, essential fatty acids, phenols, glycoproteins and polysaccharides. All essential amino acids are presented in this mushroom [2]. The three active compounds of this mushroom including polysaccharides, carbohydrate-binding proteins and triterpenoids had more effective role in controlling blood sugar [3, 4]. Supplementation with ganoderma lucidum mostly in animal models reduced fasting blood sugar, glycosylated hemoglobin and insulin resistance. The studies on the regulating effects of ganoderma lucidum in experimental models were mainly on polysaccharides, ganoderan B, and extracted proteoglycans which could inhibit hepatic glucose synthesis [5], reduce apoptosis, and repair pancreatic  $\beta$ -cells [6]. These metabolites improved

glucose metabolism and enhanced serum insulin level through various mechanisms and led to lowered blood glucose level. Moreover, it was shown that proteins of ganoderma played an important role in reducing blood sugar by stimulating the immune system via activation of Forkhead box P3 (FOXP3+) regulatory cells, CD-18 production, and down-regulating CD-45 [7]. Furthermore, the triterpenoids of ganoderma including different ganoderic acids could ameliorate diabetes complications through inhibition of sorbitol accumulation and reducing intestinal glucose uptake by inhibiting aldose reductase and  $\alpha$ -glucosidase secretion [8, 9]. The effectiveness of ganoderma lucidum in controlling blood glucose and diabetes complications may be due to its anti-oxidation and anti-inflammatory properties. Ganoderma proteoglycan extract increased enzymatic and non-enzymatic antioxidants in diabetic rats [10, 11]. Similarly, ganoderma lucidum spores could amend B lymphocytes and reduce the CD4+/CD8+ T ratio in diabetic mice led to the regulation of the immune system and controlling the inflammation caused by hyperglycemia [12]. There were only a few studies on human models. Although ganoderma uptake could improve blood sugar in some studies [13, 14], but were not effective at all dosages in other studies [15, 16]. The possible mechanisms were not investigated in these clinical trials. In comparing the effect of ganoderma lucidum with hypoglycemic drugs, the results of some studies indicated that polysaccharides, proteoglycans, ganoderic acids [17-19], and extract of ganoderma [20] had effects similar to metformin



**Figure 1.** Effect of ganoderma lucidum ingredients on the blood glucose regulating enzymes

+ Stimulatory effects; - Inhibitory effects.

and glibenclamide. The effects of the active ingredients of ganoderma lucidum on the blood glucose regulating enzymes are shown in [Figure 1](#).

#### 4. Discussion and Conclusion

The beneficial effects of ganoderma lucidum on regulating blood glucose and glycosylated hemoglobin have been demonstrated according to the mechanisms described in animal studies. Since limited human studies have examined its effect on hyperglycemia and no mechanism for it has been suggested, more clinical trials are needed to claim that ganoderma has anti-diabetic effects in humans. Overall, it can be concluded that consumption of ganoderma lucidum in both diabetic patients and general population may have regulatory effect on blood glucose; although the effective dosage, side effects, and drug interactions are needed to be clarified. The practical use of this mushroom in food industry can be considered for the production of functional foods which may promote health status of general people and prevent diabetes.

#### Ethical Considerations

##### Compliance with ethical guidelines

No data have been fabricated or manipulated to support our conclusions in the current work. All available studies in this area are included for review.

##### Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

##### Authors' contributions

Conceptualization: Mansooreh Sadat Mojani Qomi; Methodology: Monireh Hatami; Data curation, writing-original draft preparation, writing- review & editing: Mansooreh Sadat Mojani Qomi; Visualization, supervision, administration, validation, investigation, and resources: All authors.

##### Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

##### Acknowledgements

The authors would like to thank the Vice Chancellor for Research in Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University for their support.

## مقاله مروری

## مروری بر مکانیسم‌های پودر، انواع عصاره و اجزای تشکیل دهنده قارچ گانودرما لوسیدوم در درمان دیابت

\*منصوره سادات موجانی قمی<sup>۱،۲</sup>، منیره حاتمی<sup>۲</sup>

۱. مرکز تحقیقات علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.  
 ۲. گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.

## چکیده

قارچ گانودرما لوسیدوم در کشورهای چین و ژاپن به نام‌های لینگ‌زی و ریشی معروف است و امروزه با توجه به ویژگی‌های دارویی و ترکیب تغذیه‌ای متفاوت، استفاده از این قارچ در فرآورده‌های غذایی در جایگاه ویژه‌ای قرار گرفته است. قارچ گانودرما لوسیدوم دارای اسیدهای چرب ضروری، اسیدهای آمینه ضروری و گستره وسیعی از پلی‌ساکاریدهاست که به نظر می‌رسد این ترکیب‌های پلی‌ساکاریدی، پروتئین‌ها و تری‌ترپنوئیدهای موجود در قارچ در کاهش قند خون مؤثرند. برای مرور اثرات ضددیابتی و هیپوگلیسمی پودر و افشردهای مختلف قارچ گانودرما لوسیدوم، مقاله‌های فارسی و انگلیسی پایگاه‌های اطلاعاتی مانند پابمد، اسکوپوس، مگ ایران، وب‌آو ساینس، گوگل اسکالر و مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی از سال ۲۰۰۱ تا ۲۰۲۰ با استفاده از کلیدواژه‌های ترکیب فعال، قارچ گانودرما لوسیدوم، دیابت ملیتوس، هیپرگلیسمی و غیره بررسی شد. نتایج نشان داد مکمل‌یاری با قارچ گانودرما لوسیدوم در بیشتر موارد به کاهش قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و کاهش مقاومت به انسولین در دیابت ملیتوس می‌انجامد که ناشی از ترکیبات مؤثره این قارچ دربرگیرنده پلی‌ساکاریدهای استخراج‌شده، نوع پروتئین‌ها و تری‌ترپنوئیدهای موجود در آن است. همچنین به نظر می‌رسد خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آن نیز بتواند از عوارض دیابت بکاهد. در نتیجه، مصرف این قارچ فراسودمند می‌تواند گام مؤثری در کنترل و پیشگیری از این بیماری باشد، گرچه نیاز است مطالعات بیشتری در مورد دوز تأثیرگذار، عوارض جانبی و مقادیر مسمومیت‌زای آن در نمونه‌های انسانی انجام شود.

تاریخ دریافت: ۱۹ تیر ۱۳۹۹  
 تاریخ پذیرش: ۰۸ آذر ۱۳۹۹  
 تاریخ انتشار: ۱۲ دی ۱۳۹۹

## کلیدواژه‌ها:

دیابت ملیتوس،  
 هیپرگلیسمی، گانودرما  
 لوسیدوم

## مقدمه

به اثر ضددیابتی آن اشاره کرد [۳]. در کنار اثرات مفید متفاوتی که این قارچ داراست، مصرف این قارچ طبیعت مسمومیت‌زایی را در الگوهای حیوانی و انسانی نشان نداده است [۴]. این قارچ اصالتاً یک قارچ شرقی است که مصرف آن برای نگهداری و بالا بردن سطح سلامت در چین، ژاپن و دیگر کشورهای آسیایی رواج داشته است [۵]. مزایای مصرف این قارچ در بیماری‌های گوناگون نیز بررسی و مطالعه شده است. از اثرات این قارچ می‌توان به اثر تقویت‌کنندگی دستگاه ایمنی و در نتیجه کمک به درمان بدخیمی‌ها (در مطالعات انسانی و حیوانی) [۶]، رویارویی با عفونت‌های ویروسی و باکتریایی [۷] و اثرات محافظت‌کننده کبد [۸] اشاره کرد.

مطالعات متعدد حیوانی و مطالعات محدود انسانی به بررسی اثرات ضددیابتی این قارچ ارزشمند پرداخته‌اند. رویکرد بیشتر مطالعات، بررسی علت و مکانیسم‌های احتمالی متفاوت در

در چند دهه گذشته، دیابت در کشورهای توسعه‌یافته و نیز در حال توسعه شیوع چشم‌گیری داشته است، به طوری که این بیماری را در اولویت اصلی سلامت در سطح جهان قرار داده است [۱]. با وجود استراتژی‌های پیشگیرانه، مدیریت دیابت همچنان نیاز به توجه و کنترل دارد. به همین جهت استفاده از مواد غذایی فراسودمند در رژیم غذایی برای پیشگیری و کنترل دیابت اهمیت ویژه‌ای دارد. از جمله این مواد غذایی که از دیرباز به علت حضور ترکیبات سودمند و شاخص گلیسمی پایین مورد توجه بوده‌اند، خانواده قارچ‌ها هستند [۲]. از قرن چهارم، مصرف قارچ گانودرما لوسیدوم<sup>۱</sup> به عنوان قارچ طولانی‌کننده عمر در بین چینی‌ها رواج داشته است و از برتری‌های مهم این قارچ می‌توان

1. Ganoderma lucidum

\*نویسنده مسئول:

دکتر منصوره سادات موجانی قمی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، مرکز تحقیقات علوم تغذیه و صنایع غذایی.

تلفن: +۹۸ (۹۱۲) ۲۱۷۰۴۶۷

رایانامه: mansooreh.moujani@gmail.com

گانودرما شامل بیش از چهارصد ترکیب فعال زیستی است که از آن میان می‌توان به ترپنوئیدها، استرول‌ها، استروئیدها، اسیدهای چرب، فنل‌ها، نوکلئوتیدها و مشتقات آن‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها اشاره کرد. نکته حائز اهمیت آن است که این قارچ شامل تمامی اسیدهای آمینه ضروری بوده و به‌خصوص سرشار از دو اسید آمینه لیزین و لوسین است. در همین حال، میزان اسیدهای چرب غیراشباع این قارچ با توجه به درصد پایین حجم کل چربی آن مزیت دیگر این قارچ به شمار می‌آید [۸]. حدود صد نوع پلی‌ساکارید از بخش‌های مختلف این قارچ جدا شده که از مزیت‌های شناخته‌شده آن‌ها می‌توان به خواص آنتی‌اکسیدانی، تقویت‌کننده سیستم ایمنی و ضدباکتریایی اشاره کرد [۱۷]. تری‌ترپنوئیدهای شناخته‌شده این قارچ نیز بالغ بر ۱۴۰ نوع مختلف به صورت‌های گانودریک اسید و گانولوسیدیک اسیدهای متعدد هستند [۱۸]. در بین ترکیبات نام‌برده، تاکنون سه ترکیب فعال پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌های پیوسته به کربوهیدرات‌ها و تری‌ترپنوئیدها در کنترل قند خون نقش مؤثرتری داشته‌اند که درصد آن‌ها در گونه‌های مختلف این قارچ متفاوت است [۱۹، ۲۰]. سایر ترکیبات شناخته‌شده این قارچ در مقاله کی‌پور و همکاران به تفصیل نگاشته شده است [۲۱].

#### اثر مصرف قارچ گانودرما لوسیدوم در درمان و کنترل دیابت

از دیرباز مطالعات مختلف به بررسی اثر قارچ گانودرما لوسیدوم در کنترل بیماری دیابت پرداخته‌اند. از آن میان، مطالعه‌ای در سال ۱۹۸۵ با بررسی اثر مصرف دو پلی‌ساکارید مشتق شده از بافت اندام باره قارچ گانودرما لوسیدوم بر موش‌های دیابتی شده توسط آلوکسان نشان داد پس از مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم از پلی‌ساکاریدهای نام‌برده، میزان گلوکز خون و میزان گلیکوژن کبدی به طور معنی‌دار کاهش و سطح انسولین پلازما افزایش یافت و مکمل‌یاری سبب کنترل آنزیم‌های متابولیزه‌کننده کبدی شد [۲۲]. پس از آن، مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۴ در بیماران دیابت نوع ۲ نشان داد پس از مصرف کریستال پلی‌ساکاریدهای استخراج‌شده از قارچ گانودرما لوسیدوم، سطح گلوکز خون و میزان هموگلوبین گلیکوزیله‌شده به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت [۲۳]. مطالعات پسین نیز به بررسی اثر ضدگلیسمی کمپلکس این قارچ و سایر مواد پرداخته‌اند و تأثیر مفید آن‌ها را نیز در کنترل عوارض ناشی از دیابت گزارش کرده‌اند [۱۱]. در این راستا، در جدول شماره ۱، به مطالعات مختلف و متعدد حیوانی و مطالعات انسانی در مورد مصرف پودر، ترکیبات و عصاره‌های قارچ گانودرما در درمان هیپرگلیسمی و دیابت و مکانیسم اثر احتمالی آن‌ها اشاره شده است. در تمامی مطالعات، معیار استنتاج آماری  $P < 0.05$  بود.

اثرگذاری قارچ گانودرما در کنترل هیپرگلیسمی است که از آن جمله می‌توان به وجود پلی‌ساکاریدهای موجود در قارچ اشاره کرد که عمدتاً از راه بهبود میزان انسولین و تسهیل انتقال گلوکز سبب بهبود متابولیسم گلوکز می‌شوند [۹]. پروتئوگلیکن‌ها و پپتیدهای این قارچ نیز با تأثیرگذاری بر گیرنده سیگنال‌های انسولین در کاهش استرس اکسیداتیو داخل سلولی مؤثر هستند [۱۱، ۱۰] که شاید نقش مؤثری در کنترل عوارض دیابت ایفا کنند. تری‌ترپنوئیدهای استخراج‌شده، مهارکننده آنزیم‌های آلدوز ردوکتاز و آلفا-گلوکوزیداز هستند که افزایش این دو آنزیم پیش‌بینی‌کننده عوارض دیابت است [۱۳، ۱۲]. عصاره‌های آبی و الکلی این قارچ نیز با افزایش تراوش انسولین و کاهش مقاومت گیرنده‌ها در درمان دیابت مؤثر بوده‌اند [۱۴، ۱۵].

با توجه به گرایش عموم مردم و تبلیغات گسترده نسبت به مصرف قارچ گانودرما لوسیدوم به صورت مکمل یا همراه با ترکیبات خوراکی در درمان بیماری‌ها از یک‌سو و شیوع رو به رشد دیابت از سوی دیگر، این مطالعه مروری تلاش می‌کند افزون بر شناساندن ترکیبات مؤثر این قارچ فراسودمند، به طور روشن به مرور اثرات و مکانیسم‌های احتمالی پودر و عصاره‌های آن در کنترل قند خون و دیابت بپردازد. همچنین اثرات کنترل‌کننده استرس اکسیداتیو و خاصیت ضدالتهابی آن که می‌تواند در کنترل عوارض هیپرگلیسمی مؤثر باشد نیز بیان خواهد شد.

#### مواد و روش‌ها

در نگارش این مقاله مروری، اثرات پودر، عصاره‌ها و ترکیبات مؤثر قارچ گانودرما لوسیدوم و مکانیسم‌های احتمالی با توجه به مرور مطالعات داخلی و خارجی بین سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۲۰ بررسی شدند. پایگاه‌های اطلاعاتی پابمد، اسکوپوس، مگ ایران، وب‌آو ساینس، گوگل اسکالر و مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی با کلیدواژه‌های ترکیبات فعال، قارچ گانودرما لوسیدوم، دیابت ملیتوس، هیپرگلیسمی، کارآزمایی بالینی و سندرم متابولیک (به تنهایی یا به صورت ترکیبی) مورد بررسی قرار گرفتند و نتایج هر مطالعه با ذکر نام نویسنده و سال انتشار، مدت، دُز و شیوه مصرف مکمل و مکانیسم‌های احتمالی در بخش‌های مختلف این مقاله بحث و بررسی شدند.

#### نتایج

##### ترکیبات اصلی قارچ گانودرما لوسیدوم

درصد وزنی بیشتر قارچ‌ها نزدیک ۹۰ درصد آب است و مابقی شامل دیگر ترکیبات درشت مغذی و ریزمغذی هاست. در گونه‌ای از قارچ گانودرما لوسیدوم، ترکیبات اصلی شامل ۱/۸ درصد خاکستر، ۲۸-۲۶ درصد کربوهیدرات، ۵-۳ درصد چربی خام و ۵۹ درصد فیبر خام و بین ۷ تا ۸ درصد پروتئین بودند [۱۶]. قارچ



جدول ۱. بررسی مطالعات گذشته در رابطه با مکمل‌یاری قارچ گانودرما لوسیدوم در دیابت ملیتوس (مدل حیوانی و انسانی)

مؤلفین (سال انتشار)	گروه هدف	اجزا و عوامل مؤثر مورد مطالعه	مدت درمان / نحوه درمان	نتیجه اصلی	دیگر اثرات / عوارض	مکانیسم احتمالی	مقایسه با دارو
چا و همکاران [۲۴] (۲۰۰۳)	موش‌های (rats) دیابتی شده با استریتوزوتوسین	شیر تخمیر شده قارچ گانودرما	۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت صفاقی به مدت سه هفته	کاهش قند خون، افزایش انسولین پلاسما، کاهش تست تحمل گلوکز خوراکی			مقایسه با دارو
ژانگ و همکاران [۲۵] (۲۰۰۴)	موش‌های (mice) نرمال ناشتا	پلی ساکارید گانودرما لوسیدوم (GI-PS)	۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت صفاقی	کاهش سطح گلوکز خون (وابسته به دوز)	افزایش سطح انسولین پلاسما با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم بعد از یک ساعت تزریق، بدون اثر بر جریان $Ca^{++}$ به سلول‌های بتا پانکراس لانگرهاس	افزایش ترشح انسولین از طریق سهولت جریان $Ca^{++}$ به سلول‌های بتا پانکراس	
محمد و همکاران [۲۶] (۲۰۰۷)	موش‌های (rats) دیابتی شده با الوکسان	عصاره آبی قارچ گانودرما لوسیدوم	۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت صفاقی	کاهش سطح قند خون (در ذره‌های ۱۰۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم)			
ستو و همکاران [۲۷] (۲۰۰۹)	موش‌های (rats) دیابتی شده با الوکسان	عصاره آبی قارچ گانودرما لوسیدوم	۰/۰۳، ۰/۰۳، ۰/۰۳ گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت چهار هفته گاوژ	کاهش سطح گلوکز خون (در هفته اول با دوز بیشتر)			کاهش بیان ژنی سطح فسفواتول پیروات کربوکسیکتاز
جیا و همکاران [۲۸] (۲۰۰۹)	موش‌های (rats) دیابتی شده با استریتوزوتوسین	پلی ساکارید گانودرما لوسیدوم	۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	کاهش معنی دار سطح گلوکز خون (وابسته به دوز)، افزایش سطح انسولین	کاهش معنی دار آنتی اکسیدان‌های غیر آنزیمی و آنزیمی سرمی و کبدی، ویتامین A، ویتامین C و آنزیم‌های آنتی اکسیدانی GSH، GPX، CAT، SOD و GR	افزایش معنی دار سطح آنتی اکسیدان‌های غیر آنزیمی و آنزیمی سرمی و کبدی، ویتامین A، ویتامین C و آنزیم‌های آنتی اکسیدانی GSH، GPX، CAT، SOD و GR	
اولویا و همکاران [۲۸] (۲۰۱۰)	موش‌های (rats) دیابتی شده با استریتوزوتوسین	عصاره آبی گانودرما لوسیدوم	۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت چهار هفته	کاهش سطح گلوکز (وابسته به دوز)، افزایش سطح انسولین پلاسما	کاهش مصرف غذای کاهش وزن، بهبود پروفایل لیپیدی		
تنگ و همکاران [۲۹] (۲۰۱۱)	موش‌های (mice) دیابتی نوع ۲	هاگ‌های گانودرما لوسیدوم معروف به FYGL	۵۰ و ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز به مدت چهار هفته	کاهش سطح گلوکز (وابسته به دوز)			مقایسه با متفورمین
لی و همکاران [۳۰] (۲۰۱۱)	موش‌های (mice) دیابتی شده با استریتوزوتوسین	پلی ساکاریدهای قارچ گانودرما لوسیدوم	۵۰ و ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۸ روز	کاهش سطح گلوکز (وابسته به دوز)	کاهش سطح تری گلیسرید، LDL-C و افزایش سطح HDL-C		مقایسه با گروه کنترل مثبت دارویی، گلین کلامید
تنگ و همکاران [۳۱] (۲۰۱۲)	موش‌های (rats) دیابتی شده با استریتوزوتوسین	عصاره پروتئوگلیکن به نام FYGL	۴۰ و ۱۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	کاهش سطح گلوکز (در دوز بالاتر)، افزایش سطح انسولین	کاهش سطح و فعالیت $PTP1\beta$ و افزایش سطح فسفوریلاسیون تیروزین، IR $\beta$ -subunit در ماهیچه‌های اسکلتی موش‌های دیابتی شده، کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد، تری گلیسرید، LDL-C و افزایش سطح HDL-C		
خیاتو و همکاران [۳۲] (۲۰۱۲)	موش‌های (mice) دیابتی نوع ۲	پلی ساکاریدهای قارچ گانودرما لوسیدوم	۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	کاهش سطح گلوکز ناشتا (وابسته به دوز)	افزایش ترشح انسولین از سلول‌های پانکراس		کاهش بیان mRNA روی چندین آنزیم کلیدی در گلوکونئوژنز و گلیکوزنزیز
شقیعی نیکو و همکاران (۲۰۱۲) [۳۳]	جذایر پانکراس جلا شده از موش (rats)	عصاره هیدروالکلی قارچ گانودرما لوسیدوم	یک میلی لیتر بر میلی لیتر	افزایش ترشح انسولین از سلول‌های پانکراس			

مقایسه با دارو	مکانیسم احتمالی	دیگر اثرات / عوارض	نتیجه اصلی	مدت درمان / نحوه درمان	اجزا و عوامل مؤثر مورد مطالعه	گروه هدف	مؤلفین (سال انتشار)
	افزایش فعالیت گلوکوکیناز، کاهش فعالیت فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز، کاهش بیان پروتئین حمل کننده گلوکز کبدی ۲، افزایش پروتئین حمل کننده گلوکز چربی و اسکلتی، کاهش میزان تولید گلوکز کبدی همراه با افزایش میزان دفع گلوکز عضلانی و چربی، کاهش آسیب‌های وارده به کلیه از طریق افزایش فعالیت‌های آنتی‌اکسیدان‌ها و مهار تجمع اکسیداسیون در دیابت	کاهش کراتینین، کاهش اوره، کاهش اسید اوریک، کاهش آلبومین ادراری، افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کلیوی شامل سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتاتیون پراکسیناز	کاهش گلوکز خون، کاهش هموگلوبین گلیکوزیله، افزایش سطح انسولین و C-پپتید، کاهش سطح گلوکاگون	۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن برای هشت هفته	عصاره پروتوگلیکن به نام FYGL	موش‌های (mice) C57BL/6 db/db	ین و همکاران (۲۰۱۳ و ۲۰۱۴) [۳۴، ۳۵]
	ترویج سنتز گلیکوژن و مهار گلوکوکورتونز، بهبود ترکیبات چربی خون از طریق تنظیم هموستاز کلستریول	تنظیم مقادیر ژن‌های مرتبط با متابولیسم لیپید ACC، Acox1 و Insig-1، Insig-2 و ژن‌های مرتبط با سنتز گلیکوژن GS2 و GYG1 در گروه GLSP در مقایسه با گروه شاهد.	کاهش قند خون ناشتا	یک گرم در روز به صورت گاوآز دهانی به مدت چهار هفته	پودر اسپورهای قارچ گانودرما لوسیدوم (GLSP) با میزان شکسته شدن ۹۹/۹ درصد	موش‌های (rats) دیابتی شده نوع ۲	وانگ و همکاران (۲۰۱۵) [۳۶]
	مهار فسفوریلاسیون JNK در بافت‌های کبدی و چربی، تولید IKK- $\alpha$ که اثر متقابل آن با NF-KB مانع انتقال و فعال‌سازی می‌شود NF-KB	اثر ضدچاقی، کاهش عوامل التهابی شامل IL-1 $\beta$ ، IL-6، TNF- $\alpha$	کاهش مقاومت به انسولین	۲، ۴، ۸ درصد حجم گاوآز	عصاره آبی قارچ گانودرما لوسیدوم	موش‌های (rats) تغذیه‌شده با رژیم پرچرب	چانگ و همکاران (۲۰۱۵) [۳۷]
	کاهش سطح mRNA آنزیم‌های تنظیم کننده گلوکز کبدی، تنظیم نسبت پروتئین کیناز p-AMPK فعال شده با فسفو AMP به AMPK افزایش سطح mRNA GLUT4 در بافت چربی، کاهش سنتز اسید چرب FAS، استیل کروآلبولاز ACC1 و رزیستین		کاهش قند خون ناشتا، کاهش انسولین ناشتای سرم	۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز	پلی ساکارید F31 قارچ گانودرما لوسیدوم	موش‌های (rats) دیابتی شده با استریتوزوتوسین	خیائو و همکاران (۲۰۱۷) [۳۸]
۲۵۰ میلی گرم متفورمین یک‌بار در روز	بهبود فسفوریلاسیون IRS1 روی باقی مانده‌های تیروزین، فعالیت فسفاتیدیل اینوزیتول ۲ کیناز (PI3K) / پروتئین کیناز B یا (Akt) و افزایش فسفوریلاسیون سنتز گلیکوژن 3 $\beta$ -kinase (GSK3 $\beta$ )، در نتیجه بهبود سنتز گلیکوژن تحریک شده با انسولین در سلول‌های HepG2		کاهش گلوکز خون	۱۵۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	پروتوگلیکن مشتق شده از قارچ گانودرما لوسیدوم در سلول‌های کبدی	موش‌های چاق مقاوم (mice) به انسولین C57BL/6 (ob/ob) و بررسی سلول‌های کبدی	یانگ و همکاران (۲۰۱۸) [۳۹]

مؤلفین (سال انتشار)	گروه هدف	اجزا و عوامل مؤثر مورد مطالعه	مدت درمان / نحوه درمان	نتیجه اصلی	دیگر اثرات / عوارض	مکانیسم احتمالی	مقایسه با دارو
باخ و همکاران [۱۵] (۲۰۱۸)	موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین	عصاره هیدرو- اتانولی گانودرما لوسیلوم شامل پروتئین، $\beta$ -گلوکان و فنول‌ها	یک میلی لیتر بر کیلوگرم به مدت سی روز	کاهش سطح گلوکز	کاهش سطوح چربی خون (تری گلیسیرید، کلسترول)، کاهش اوره و کراتینین		
راتانینگتیا سو همکاران [۴۰] (۲۰۱۸)	موش‌های دیابتی شده با الوکسان	عصاره قارچ گانودرما لوسیلوم	۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	کاهش قند خون (با بالاترین دوز)، افزایش انسولین، کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله			متفورمین ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن
اروگلو و بیتوت [۴۱] (۲۰۱۸)	موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین	پلی ساکارید گانودرما لوسیلوم	۶۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن	بدون تأثیر در قند خون ناشتا	کاهش سطح کلسترول LDL، کاهش سطح اکسی‌لاسیبون در بافت پانکراس و کبد		
لی و همکاران [۴۲] (۲۰۱۹)	موش‌های پیش‌دیابتی شده با رژیم غذایی غنی از فروکتوز پرچرب	کمپاس کروم با پلی ساکاریدهای گانودرما لوسیلوم	۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن گانودرما لوسیلوم به مدت هشت هفته	کاهش قند خون ناشتا، بهبود تست تحمل گلوکز	کاهش سطح تری گلیسرید، LDL-c و افزایش سطح HDL-c		
لیو و همکاران [۹] (۲۰۱۹)	موش‌های دیابتی شده با رژیم غذایی پرچرب و استرپتوزوتوسین	پلی ساکاریدهای گانودرما لوسیلوم همراه با اینولین	۰/۲-۰/۴ یا ۰/۲ بر کیلوگرم وزن بدن پلی ساکارید گانودرما لوسیلوم + ۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن اینولین به مدت پنج هفته	بهبود متابولیسم گلوکز (در هر دو دوز)	بهبود متابولیسم لیپید	بهبود حساسیت به انسولین، افزایش سنتز گلیکوژن، تسهیل انتقال گلوکز با تنظیم مسیر PI3K/Akt	
هریانسیاه و همکاران [۱۱] (۲۰۱۹)	موش‌های دیابتی شده با رژیم غذایی پرچرب و استرپتوزوتوسین	پلی ساکارید گانودرما لوسیلوم	۵۰، ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت چهار هفته	کاهش مقاومت به انسولین (وابسته به دوز)	بهبود سطح لیپیدهای سرم	کاهش سطح عامل اکسیداتیو سرم H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ، جلوگیری از فعالیت آنزیم DDHA (این آنزیم سبب افزایش نامتقارن دی‌متیل آرژینین می‌شود)، ترمیم اندوتلیال در بالاترین دوز مصرف	
رن [۳۳] (۲۰۱۹)	موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین	گانودریک اسید	۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت دو هفته	کاهش سطح گلوکز خون (وابسته به دوز)	بهبود وزن بدن، بهبود سطح انسولین سرم، کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله، کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد در بافت چربی (وابسته به دوز)، کاهش سطوح آنزیم‌های کبدی (AST و ALT)، کاهش سطوح اینترلوکین‌ها و کموکین‌ها	کاهش سطح گلوکز ۶- فسفاتاز، کاهش سطح هگزوکیناز، اثر بازدارندگی روی آلفا-گلوکوزیداز و آلفا-آمیلاز، افزایش حجم پانکراس، هیستوپاتولوژی پانکراس، بهبود سائیز جزایر لانگرهاس، افزایش سائیز سلول‌های بتا، کاهش نکروزه شدن بافت	گلیبن کلامید ۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن
چن و همکاران [۴۴] (۲۰۲۰)	موش‌های دیابتی شده نوع ۲ با رژیم پرچرب و استرپتوزوتوسین	پلی ساکاریدهای گانودرما لوسیلوم	۴۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر پلی ساکارید به مدت چهار هفته	کاهش قند خون و انسولین	کاهش باکتری‌های مضر دستگاه گوارش نظیر آئرو کوکوس، رومینو کوکوس، کورینباکتریوم و پروتوس و افزایش سطح باکتری‌های بلاتوتی‌بی‌دی هالوپاکتریوم، پاراباکتریوئیدس و باکتریوئیدس		



مؤلفین (سال انتشار)	گروه هدف	اجزا و عوامل مؤثر مورد مطالعه	مدت درمان / نحوه درمان	نتیجه اصلی	دیگر اثرات / عوارض	مکانیسم احتمالی	مقایسه با دارو
هوانگ و همکاران [۲۰۲۰] [۲۵]	موش‌های دیابتی با رژیم پرچرب	مسیلیوم و پودر گانودرما به روش خشک کردن اتجمانی	۳-۱ درصد رژیم غذایی به مدت پنج هفته	کاهش قند خون (با ۳ گرم پودر قارچ در مقایسه با گروه کنترل دیابتی)، تنظیم انسولین، افزایش گلیکوزن		افزایش هگزوکیناز کبدی، افزایش گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز، فعالیت‌دی ساکاریدهای رودهای، تنظیم سطح پلاسمایی آسپاراتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز، کراتینین و نیتروژن اوره تنظیم سطح مواد واکنش دهنده اسید تیوپاریتوریک کبد و کلیه	
لیانگ و همکاران [۲۰۲۰] [۱۰]	موش‌های دیابتی شده با استریتوزوتوسین	پروتوگلیکن گانودرما (FYGL) ۲۰۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	<i>In vivo</i> و <i>In vitro</i>	بهبود ترشح انسولین		کاهش آپوپتوز در سلول‌های INS-1، کاهش تجمع ROS داخل سلولی و کاهش انتشار NO، غیرفعال کردن JNK و NF-κB و مسیرهای سیگنالینگ MAPK p38 در سلول‌های INS-1	
ژائو و همکاران [۲۰۲۰] [۱۷]	۷۱ بیمار دیابت نوع ۲ بدون دریافت انسولین	کریستال‌های پلی ساکارید استخراج‌شده از قارچ گانودرما لوسیدوم با روش ثبت‌شده (Gamopoly) در مقایسه با دارونما	۱۸۰۰ میلی‌گرم، سه بار در روز به مدت دوازده هفته	کاهش قند خون ناشتا، کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله، کاهش قند خون دوساعته	درمان بدون عوارض و قابل تحمل بود		
چو و همکاران [۲۰۱۲] [۲۶]	۲۶ بیمار مبتلا	قارچ گانودرما لوسیدوم	۱/۳۴ گرم کپسول گانودرما در روز	بدون تغییر در سطح قند خون در مقایسه با دارونما هموستاز انسولین	بهبود سطح HDL-C، کاهش تری‌گلیسیرید درمان بدون عوارض و قابل تحمل بود		
کلوپ و همکاران [۲۰۱۶] [۳۷]	۸۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ سندرم متابولیک	پودر قارچ گانودرما	۳ گرم در روز برای شانزده هفته	بدون تغییر در قند خون ناشتا، بدون تغییر در سطح هموگلوبین گلیکوزیله	درمان بدون عوارض و قابل تحمل بود		
زو و همکاران [۲۰۱۹] [۲۸]	بررسی سلول‌های کبدی (HepG2)	پروتوگلیکن‌های استخراج‌شده از قارچ	۱۰ و ۱۰۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	کاهش سطح گلوکز در سلول‌های مقاوم به انسولین با افزایش دز قارچ			

مجله دانشگاه علوم پزشکی کیلان

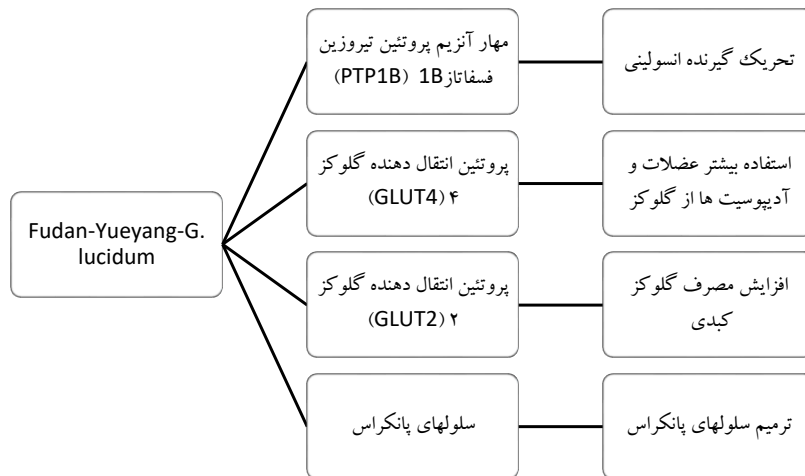
mrna در تولید آنزیم‌های گلیکوژنولیز و گلوکونوژنز مانند گلیکوژن فسفوریلاز، فروکتوز ۱ و ۶-بیس فسفاتاز، فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز و گلوکز ۶-فسفاتاز می‌شوند [۳۲].

پلی ساکاریدهای گانودرما لوسیدوم نیز می‌توانند با محافظت سلول‌های پانکراس از مرگ سلولی و ترمیم و ساخت دوباره سلول‌های β پانکراس با تنظیم Bcl-2 (یک پروتئین ضد مرگ سلولی) و PDX-1<sup>۲</sup> (پروتئینی که سبب افزایش تولید سلول‌های β می‌شود) اثرات مفید هیپوگلیسمی ایفا کنند [۵۱]. بازدارندگی

## 2. Pancreatic and Duodenal Homeobox 1

## مکانیسم اثر ترکیبات مختلف قارچ گانودرما لوسیدوم بر کنترل دیابت و هیپوگلیسمی

مطالعات مختلف نشان دادند یکی از موارد مؤثر در کنترل دیابت، پلی ساکاریدهای استخراج‌شده از قارچ گانودرما لوسیدوم هستند. در این راستا فعالیت‌های گلوکوکیناز کبدی، فسفوفروکتوکیناز و گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز تقویت شده و فعالیت گلیکوژن سنتتاز مهار می‌شود که این دو عامل سبب کاهش تولید گلوکز کبدی شده و از افزایش قند خون پیشگیری می‌کنند [۴۹، ۵۰]. این پلی ساکاریدها همچنین سبب کاهش



تصویر ۱. تصویر شماتیک از اثر ضددیابتی پروتئوگلیکن FYGL

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

اسکلتی و آدیپوسیت‌ها [۳۴] و همین‌طور تأثیر بر بیان پروتئین انتقال‌دهنده گلوکز ۲۲ کبدی [۵۵] منجر به استفاده بیشتر سلول‌های عضلات و بافت چربی از گلوکز و کاهش برون‌ده گلوکز کبد به داخل خون می‌شود که در پایان به کاهش گلوکز سرمی می‌انجامد. با توجه به فعالیت آنتی‌اکسیدانی، FYGL توان ترمیم سلول‌های پانکراس در موش‌های دیابتی را دارد [۳۴].

پروتئین استخراج‌شده از قارچ گانودرما لوسیدوم با نام لینگز ۸<sup>۸</sup> توان کاهش قند خون از طریق کاهش نفوذ لنفوسیت‌ها و افزایش شناخت پادتن انسولین در سلول‌های بتا و تنظیم فعالیت‌های سیستم ایمنی در جهت جلوگیری از ایجاد دیابت به واسطه تنظیم سلول‌های سیستم دفاعی را دارد. از تأثیرهای پروتئین LZ-8 بر سیستم دفاعی می‌توان تحریک سلول‌های تنظیم‌کننده FOXP3+ را نام برد که می‌تواند باعث تولید CD-18 وابسته به تولید اینترلوکین-۲ و تحریک سلول‌های Treg از طریق تحریک سیگنال‌های پایین‌آورنده CD-45 شود [۵۶].

تری‌پرنوئیدهای موجود در قارچ گانودرما عبارت‌اند از گانودریک اسید C2، گانودریک اسید Df، گانودریک اسید C1، گانودریک اسید A و گانودرول B که خواص بازدارندگی بر تولید آلدوز ردوکتاز و آلفا-گلوکوزیداز دارند [۴۳، ۵۷]. با توجه به اینکه آلدوز ردوکتاز منجر به گرد آمدن سوربیتول و در پی آن بروز عوارض دیابت از جمله نوروپاتی، نفروپاتی و رتینوپاتی می‌شود، بنابراین تأثیر ضددیابتی انواع مختلف تری‌پرنوئیدها با توجه به ساختار آن‌ها در مطالعه ما و همکاران [۵۷] نشان داده شده است. آلفا-گلوکوزیداز نیز باعث تبدیل دی‌ساکاریدها و اولیگوساکاریدها به گلوکز و قرار دادن آن‌ها در اپیتلیوم روده کوچک می‌شود؛ بنابراین مهار این ترکیبات از جذب گلوکز و در نهایت افزایش قند

پلی‌ساکاریدها از فعالیت NF-KB<sup>۲</sup> نیز مکانیسم احتمالی دیگری است که در موش‌های دیابتی شده با آلوکسان مطرح شد [۵۲].

گانودران B، گلیکان اصلی جداشده از گانودرماست که ساختار آن به صورت ۱→۶β ۱→۶β ۱-دی-گلوکوپیرانوز است [۵۳]. بررسی خواص مکانیسمی آن در کنترل قند خون و بهبود سطح انسولین پلاسما نشان داد اثر این ماده عمدتاً پس از سه تا هفت ساعت از مصرف آغاز می‌شود. گانودران B باعث بهبود مصرف گلوکز در بافت‌های محیطی و کبدی و افزایش شتاب متابولیسم گلوکز در کبد می‌شود. این ماده سبب برانگیختن فعالیت گلوکوکیناز کبدی، افزایش آنزیم گلوکز ۶-فسفات‌دهیدروژناز و در نتیجه کاهش فعالیت گلوکز ۶-فسفات می‌شود. این ماده با کاهش فعالیت گلیکوژن سنتتاز بدون تأثیر بر فعالیت فسفوریلاز A باعث کاهش اندوخته کبدی گلیکوژن شده و روی هم رفته کارکرد خود را با تحریک متابولیسم گلوکز در بافت‌ها مانند روده باریک و کبد اجرا کرده و تأثیری بر افزایش حساسیت سلول‌ها به انسولین نمی‌گذارد [۲۲].

پروتئوگلیکن‌های موجود در قارچ گانودرما لوسیدوم به هفت بخش تقسیم می‌شوند که از بین آن‌ها FYGL<sup>۴</sup> در دسته پنجم قرار دارد و نقش مهمی در کاهش قند خون و افزایش انسولین ایفا می‌کند [۳۱]. FYGL به روش‌های مختلف (تصویر شماره ۱) از جمله تأثیر بر آنزیم پروتئین تیروزین فسفاتاز 1B یا PTP1B نقش خود را ایفا می‌کند [۳۱]. پیش‌بینی می‌شود PTP1B نقش بسیار مهمی در کنترل دیابت داشته و به صورت منفی تنظیم‌کننده سیگنال‌های گیرنده انسولین باشد و نیز بیان گیرنده واحدهای β انسولین را کاهش دهد [۵۴]. FYGL نیز با اثر بر بیان پروتئین انتقال‌دهنده گلوکز ۴<sup>۶</sup> روی سلول‌های ماهیچه‌های

7. Glucose Transporter Type 2 (GLUT2)  
8. Ling Zhi-8 (LZ-8)  
9. Regulatory T cells

3. Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells  
4. Fudan-Yueyang-G. lucidum  
5. Protein Tyrosine Phosphatase 1B  
6. Glucose Transporter Type 4 (GLUT4)

خون جلوگیری می کند [۵۸].

#### خواص آنتی اکسیدانی قارچ گانودرما لوسیدوم و نقش ضد دیابتی آن

پژوهش های مختلف نشان داده اند ترکیبات قارچ گانودرما لوسیدوم خواص آنتی اکسیدانی نیرومندی دارد تا این اندازه که حتی در بدخیمی با شرایط استرس اکسیداتیو، مصرف آن به عنوان داروی مکمل در کنار درمان های شیمی درمانی به کار گرفته شده است [۵]. فعالیت آنتی اکسیدانی قسمت های مختلف جدا شده از قارچ گانودرما به صورت *In vitro* با روش های مختلف از جمله فعالیت بازدارندگی با استفاده از ۲ و ۲ دی فنیل-۱-پیکریل هیدرازیل<sup>۱۰</sup> و قدرت احیا کنندگی، توانایی شلاته کردن، فعالیت بازدارندگی رادیکال هیدروکسیل<sup>۲</sup> و ۲-آزینوبیس(۳)-اتیل بنزوتیازولین-۶-سولفونیک اسید<sup>۱۱</sup>، فعالیت بازدارندگی رادیکال سوپراکسید و فعالیت بازدارندگی پراکسید هیدروژن مورد ارزیابی قرار گرفت و بر اساس نتایج، پلی ساکاریدهای استخراج شده از این قارچ به صورت هموگلوکان و هتروگلوکان قابلیت آنتی اکسیدانی ویژه ای از خود نشان دادند [۵۹]. مطالعه ای دیگر نیز قابلیت آنتی اکسیدانی عصاره پلی ساکارید این قارچ را به روش سطح پاسخ نشان داده و تأیید کرده است [۶۰]. در ابتدای پیدایش این قارچ نشان داده شد تری ترپن های استخراج شده از آن حاوی مقادیری از گانودریک اسید، لوسیدنیک اسید B و گانودرمانون تریول با خواص آنتی اکسیدانی بالا هستند [۶۱].

با توجه به این نکته که استرس اکسیداتیو همواره در پاتوژن بیماری دیابت و عوارض مرتبط با آن نقش مؤثری دارد، آتوآچری و همکاران در مطالعه خود افزایش معنی دار سطح مالون دی آلدئید<sup>۱۲</sup>، کاهش مقدار گلوکاتایون<sup>۱۳</sup>، کاهش فعالیت G6PDH<sup>۱۴</sup> به واسطه کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیداتیو گلوکاتایون پراکسیداز<sup>۱۵</sup> و گلوکاتایون ردوکتاز<sup>۱۶</sup> و تا حدی افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز<sup>۱۷</sup> را در بیماران دیابتی گزارش کردند و نشان دادند با افزایش میزان هموگلوبین گلوکوزیله HbA1c خون، فاکتورهای استرس اکسیداتیو مذکور نیز در مبتلایان دیابت افزایش یافت [۶۲].

در همین راستا، عصاره پروتئوگلیکن قارچ گانودرما FYGL منجر به افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز شد [۳۴، ۳۵]. همین طور در موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین، میزان آنتی اکسیدان های آنزیمی و غیر آنزیمی سرمی پس از درمان با پلی ساکاریدهای گانودرما به

طور چشم گیر و وابسته به دوز مصرف افزایش یافت [۲۷]. مصرف قارچ گانودرما لوسیدوم نیز با توجه به خواص آنتی اکسیدانی از طریق افزایش سوپراکسید دیسموتاز منگنز<sup>۱۸</sup> و فعالیت گلوکاتایون پراکسیداز بافتی باعث تسریع بهبود زخم ایجاد شده ناشی از دیابت شد [۶۳]. بنابراین این طور می توان نتیجه گرفت که مصرف قارچ گانودرما به واسطه دارا بودن خواص آنتی اکسیدانی در کنترل عوارض ناشی از دیابت نقش بسزایی دارد.

#### اثرات ضد التهابی و ایمنولوژیک گانودرما لوسیدوم و نقش آن در کنترل عوارض مربوط به دیابت

بیماری دیابت با پیدایش وضعیت التهابی در بدن مرتبط است که خود موجب فعال شدن سیستم ایمنی داخلی می شود [۶۴، ۶۵]. مقادیر فاکتورهای التهابی اینترلوکین-۶<sup>۱۹</sup>، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا<sup>۲۰</sup> و سطح پروتئین واکنش دهنده حاد<sup>۲۱</sup> در سرم موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین افزایش یافت [۶۶]. در بیماری دیابت نوع ۲، واکنش های التهابی باعث گسترش بیماری و افزایش عوارض ناخواسته آن می شوند. واسطه های التهابی می توانند عملکرد سلول های β را مختل و همین طور باعث مرگ سلولی شوند که این عامل در نهایت منجر به کاهش حساسیت به انسولین و اختلال در دیواره های رگ های خون و سلول های بتای پانکراس می شود [۶۷]. در مطالعه ای مصرف پلی ساکاریدهای گانودرما لوسیدوم در موش ها باعث کاهش سطوح TNF-α و IL-6 در چربی اپیدیدیم شد [۶۸]. همچنین کریستال های پلی ساکارید این قارچ باعث تقویت سیستم ایمنی با بهبود سطح سیتوکین های IL-1<sup>۲۲</sup>، IL-6، IL-12<sup>۲۳</sup> اینترفرون IFN-γ<sup>۲۴</sup> و TNF-α در سلول های طحال موش شدند [۶۹]. واکنش های ایمنی نظیر تغییر در نوع فنوتیپ لنفوسیت ها و کاهش سطح مارکر لنفوسیت B یعنی CD45ra+ نیز عوارض بیماری دیابت را افزایش خواهد داد [۷۰]. در این راستا، مصرف اسپورهای قارچ گانودرما لوسیدوم باعث کاهش سطح نسبت CD4+/CD8+ لنفوسیت T و نیز کاهش مرگ لنفوسیت های نوع B در موش های دیابتی شد [۷۱]. در نتیجه، خصوصیت تنظیم کننده سیستم ایمنی قارچ گانودرما لوسیدوم می تواند نقش بسزایی در کنترل عوامل التهابی دیابت داشته باشد.

#### مقایسه مصرف قارچ گانودرما و داروهای کاهنده قند خون

در بین مطالعات حاضر، پنج مطالعه به مقایسه مصرف داروهای کاهنده خون و قارچ گانودرما لوسیدوم در نمونه های

18. Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD)
19. Interleukin-6 (IL-6)
20. Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α)
21. C-reactive Protein (CRP)
22. Interleukin-1
23. Interleukin-12
24. Interferon gamma

10. 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)
11. 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS)
12. Malondialdehyde (MDA)
13. Glutathione (GSH)
14. Glucose-6-phosphate dehydrogenase
15. Glutathione Peroxidase (GPX)
16. Glutathione Reductase (GR)
17. Superoxide Dismutase (SOD)

### مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی: منصوره سادات موجانی قمی؛ روش‌شناسی: منیره حاتمی؛ تنظیم داده‌ها، تهیه پیش‌نویس اصلی، نگارش، بررسی و ویراستاری: منصوره سادات موجانی قمی؛ بصری‌سازی، نظارت، اعتبار‌سنجی، تحقیق و منابع و مدیریت: همه نویسندگان.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تشکر و قدردانی می‌کنند.

حیوانی پرداختند. نتایج حاصل از این مقایسه نشان داد مصرف پلی‌ساکاریدهای این قارچ با داروی متفورمین [۲۹] و گلیبن کلامید [۳۰] رقابت می‌کند. همچنین مصرف پروتئوگلیکن‌های گانودرما لوسیدوم [۳۹] و عصاره قارچ گانودرما [۴۱] تأثیرات مشابهی با متفورمین به جای گذاشت. اسید گانودریک مشتق شده از این قارچ نیز تأثیرات مشابهی با درمان با گلیبن کلامید در کنترل دیابت و عوارض آن در موش‌های دیابتی شده داشت [۴۳].

### بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع رو به گسترش بیماری دیابت و بروز اختلالات متابولیسمی ناشی از آن، اخیراً توجه عموم به مصرف قارچ‌های خوراکی معطوف شده است. اثرات سودمند قارچ گانودرما لوسیدوم در کاهش قند خون و هموگلوبین گلیکوزیله با توجه به مکانیسم‌های شرح داده‌شده در مطالعات حیوانی به اثبات رسیده است، ولی از آنجایی که مطالعات محدود انسانی به بررسی مصرف اثر آن بر هیپرگلیسمی پرداخته‌اند و مکانیسم‌های احتمالی اندکی نیز در نمونه‌های انسانی پیشنهاد شده است، لازم است برای تکمیل ادعای تأثیرگذاری قارچ گانودرما در درمان دیابت، کارآزمایی بالینی بیشتری در این راستا انجام شود. باید خاطر نشان کرد به علت هتروژن نبودن نمونه‌ها، شیوه مکمل‌یاری و ترکیبات استخراج‌شده متفاوت، این تحقیق قادر به معرفی دژ مؤثر و چگونگی مصرف آن نخواهد بود.

همین‌طور این مطالعه مروری پیشنهاد می‌کند با توجه به اثرات مشابه این قارچ با داروهای کاهنده خون، احتیاط‌های لازم در رابطه با هیپوگلیسمی احتمالی ناشی از مصرف هم‌زمان با داروهای مربوطه در بیماران مبتلا صورت پذیرد. در ضمن در کارآزمایی‌های بالینی تداخلات دارویی - غذایی این قارچ در سایر بیماری‌ها نیز باید مورد بررسی قرار گیرد. استفاده کاربردی از این قارچ در فرمولاسیون صنایع غذایی نیز می‌تواند راهگشایی در تولید غذاهای رژیمی و فراسودمند در ارتقای سطح سلامت جامعه و به‌خصوص بیماران دیابتی باشد.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

هیچ داده‌ای در حمایت از نتیجه‌گیری ما در پژوهش حاضر ساخته و دستکاری نشده است. تمام مطالعات در دسترس در این زمینه برای بررسی گنجانده شده است.

#### حامی مالی

این تحقیق هیچ گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.



- [1] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet*. 2011; 378(9785):31-40. [DOI:10.1016/S0140-6736(11)60679-X]
- [2] Perera PK, Li Y. Mushrooms as a functional food mediator in preventing and ameliorating diabetes. *Functional Foods in Health and Disease*. 2011; 1(4):161-71. [DOI:10.31989/ffhd.v1i4.133]
- [3] Kumar V, Yadav HK. Therapeutic potential of an edible macrofungus: *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. *Indian Journal of Traditional Knowledge (IJTK)*. 2019; 18(4):702-13. <http://op.niscair.res.in/index.php/IJTK/article/view/29004>
- [4] Figlas D, Curvetto N. Medicinal mushroom reishi (*Ganoderma lucidum*). Main toxicity and allergenicity studies. Dosage, Posology and Side Effects; 2010. [https://www.semanticscholar.org/paper/1-MEDICINAL-MUSHROOM-REISHI-\(-GANODERMA-LUCIDUM-\)-.-Figlas-Curvetto/e9597183b2f3874d25e01811eeea4b4f5caa94fc](https://www.semanticscholar.org/paper/1-MEDICINAL-MUSHROOM-REISHI-(-GANODERMA-LUCIDUM-)-.-Figlas-Curvetto/e9597183b2f3874d25e01811eeea4b4f5caa94fc)
- [5] Wachtel-Galor S, Yuen J, Buswell JA, Benzie IFF. *Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi): A Medicinal Mushroom. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2<sup>th</sup> ed: Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. [https://books.google.com/books/about/Herbal\\_Medicine.html?id=7WDgesSfScC&source=kp\\_book\\_description](https://books.google.com/books/about/Herbal_Medicine.html?id=7WDgesSfScC&source=kp_book_description)
- [6] Yuen JWM, Gohel MDI. The dual roles of *Ganoderma* antioxidants on urothelial cell DNA under carcinogenic attack. *Journal of Ethnopharmacology*. 2008; 118(2):324-30. [DOI:10.1016/j.jep.2008.05.003] [PMID]
- [7] Hijikata Y, Yamada S, Yasuhara A. Herbal mixtures containing the mushroom *Ganoderma lucidum* improve recovery time in patients with herpes genitalis and labialis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*. 2007; 13(9):985-7. [DOI:10.1089/acm.2006.6297] [PMID]
- [8] Lakshmi B, Ajith TA, Jose N, Janardhanan KK. Antimutagenic activity of methanolic extract of *Ganoderma lucidum* and its effect on hepatic damage caused by benzo[a]pyrene. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006; 107(2):297-303. [DOI:10.1016/j.jep.2006.03.027] [PMID]
- [9] Liu Y, Li Y, Zhang W, Sun M, Zhang Z. Hypoglycemic effect of inulin combined with *Ganoderma lucidum* polysaccharides in T2DM rats. *Journal of Functional Foods*. 2019; 55:381-90. [DOI:10.1016/j.jff.2019.02.036]
- [10] Liang H, Pan Y, Teng Y, Yuan S, Wu X, Yang H, et al. A proteoglycan extract from *Ganoderma lucidum* protects pancreatic beta-cells against STZ-induced apoptosis. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2020; 84(12):2491-8. [DOI:10.1080/09168451.2020.1805718] [PMID]
- [11] Heriansyah T, Nurwidyaningtyas W, Sargowo D, Tjahjono CT, Wihastuti TA. Polysaccharide peptide (PsP) *Ganoderma lucidum*: A potential inducer for vascular repair in type 2 diabetes mellitus model. *Vascular Health and Risk Management*. 2019; 15:419-27. [DOI:10.2147/VHRM.S234754] [PMID] [PMCID]
- [12] Fatmawati S, Kondo R, Shimizu K. Structure-activity relationships of lanostane-type triterpenoids from *Ganoderma lingzhi* as alpha-glucosidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013; 23(21):5900-3. [DOI:10.1016/j.bmcl.2013.08.084] [PMID]
- [13] Fatmawati S, Kurashiki K, Takeno S, Kim YU, Shimizu K, Sato M, et al. The inhibitory effect on aldose reductase by an extract of *Ganoderma lucidum*. *Phytotherapy Research: PTR*. 2009; 23(1):28-32. [DOI:10.1002/ptr.2425] [PMID]
- [14] Seto SW, Lam TY, Tam HL, Au ALS, Chan SW, Wu JH, et al. Novel hypoglycemic effects of *Ganoderma lucidum* water-extract in obese/diabetic (+ db/+ db) mice. *Phytomedicine*. 2009; 16(5):426-36. [DOI:10.1016/j.phymed.2008.10.004] [PMID]
- [15] Bach EE, Hi EMB, Martins AMC, Nascimento PAM, Wadt NSY. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Ganoderma lucidum* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Medicines*. 2018; 5(3):78. [DOI:10.3390/medicines5030078] [PMID] [PMCID]
- [16] Mau JL, Lin HC, Chen CC. Non-volatile components of several medicinal mushrooms. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*. 2001; 34(6):521-6. [DOI:10.1016/S0963-9969(01)00067-9]
- [17] Badalyan SM, Gharibyan NG, Kocharyan AE. [Perspective in usage of bioactive substances of medicinal mushrooms in pharmaceutical and cosmetic industry (Persian)]. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2007; 9(3):275. <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?ID=380495>
- [18] Nishitoba T, Sato H, Sakamura S. Novel mycelia components, Ganoderic acid Mg, Mh, Mi, Mj and Mk from the fungus *Ganoderma lucidum*. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1987; 51(4):1149-53. [DOI:10.1271/abb1961.51.1149]
- [19] Boh B, Berovic M, Zhang J, Zhi-Bin L. *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnology Annual Review*. 2007; 13:265-301. [DOI:10.1016/S1387-2656(07)13010-6]
- [20] Zhou X, Lin J, Yin Y, Zhao J, Sun X, Tang K. *Ganodermataceae*: Natural products and their related pharmacological functions. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2007; 35(4):559-74. [DOI:10.1142/S0192415X07005065] [PMID]
- [21] Kei Pour S, Riahi H, Rafati H. [Review of biological bioactive compounds and treatment characteristics of *Ganoderma lucidum* (Persian)]. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2012; 12(46):13-24. <http://jmp.ir/article-1-85-fa.html>
- [22] Hikino H, Ishiyama M, Suzuki Y, Konno C. Mechanisms of hypoglycemic activity of ganoderan B: A glycan of *Ganoderma lucidum* fruit body. *Planta Medica*. 1989; 55(5):423-8. [DOI:10.1055/s-2006-962057]
- [23] Gao Y, Lan J, Dai X, Ye J, Zhou S. A phase I/II study of Ling Zhi mushroom *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) Lloyd (Aphyllophoromycetidae) extract in patients with type II diabetes mellitus. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2004; 6(1). [DOI:10.1615/IntJMedMushr.v6.i1.30]
- [24] Cha JY, Jeon BS, Park JW, Shin GG, Kim BK, Kim HK, et al. Hypoglycemic effect of mushroom fermented milk in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Life Science*. 2004; 14(4):676-82. [DOI:10.5352/JLS.2004.14.4.676]

- [25] Zhang HN, Lin ZB. Hypoglycemic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2004; 25(2):191-5. [PMID]
- [26] Mohammed A, Adelaiye AB, Abubakar MS, Abdurahman EM. Effects of aqueous extract of *Ganoderma lucidum* on blood glucose levels of normoglycemic and alloxan-induced diabetic wistar rats. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2007; 1(2):34-7. <https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-abstract/C778D1714880>
- [27] Jia J, Zhang X, Hu YS, Wu Y, Wang QZ, Li NN, et al. Evaluation of in vivo antioxidant activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in STZ-diabetic rats. *Food Chemistry*. 2009; 115(1):32-6. [DOI:10.1016/j.foodchem.2008.11.043]
- [28] Oluba OM, Onyeneke EC, Ojeh GC, Idonije BO. Evaluation of the hypoglycemic effect of aqueous extract of *Ganoderma lucidum* on STZ-induced diabetic wistar rats. *Annals of Biological Research*. 2010; 1(3):41-9. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20103302435>
- [29] Teng BS, Wang CD, Zhang D, Wu JS, Pan D, Pan LF, et al. Hypoglycemic effect and mechanism of a proteoglycan from *Ganoderma lucidum* on streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012; 16(2):166-75. [PMID]
- [30] Li F, Zhang Y, Zhong Z. Antihyperglycemic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on streptozotocin-induced diabetic mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011; 12(9):6135-45. [DOI:10.3390/ijms12096135] [PMID] [PMCID]
- [31] Teng B-S, Wang C-D, Yang H-J, Wu J-S, Zhang D, Zheng M, et al. A protein tyrosine phosphatase 1B activity inhibitor from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst and its hypoglycemic potency on streptozotocin-induced type 2 diabetic mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012; 59(12):6492-500. [DOI:10.1021/jf200527y] [PMID]
- [32] Xiao C, Wu QP, Cai W, Tan JB, Yang XB, Zhang JM. Hypoglycemic effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in type 2 diabetic mice. *Archives of Pharmacal Research*. 2012; 35(10):1793-801. [DOI:10.1007/s12272-012-1012-z] [PMID]
- [33] Shafiee-Nick R, Parizadeh SMR, Zokaei N, Ghorbani A. Effect of *Ganoderma lucidum* hydroalcoholic extract on insulin release in rat-isolated pancreatic islets. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2012; 2(4):206-11. [DOI:10.22038/AJP.2012.110]
- [34] Pan D, Zhang D, Wu J, Chen C, Xu Z, Yang H, et al. Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant activities of a novel proteoglycan from *Ganoderma lucidum* fruiting bodies on db/db mice and the possible mechanism. *PLoS One*. 2013; 8(7):e68332. [DOI:10.1371/journal.pone.0068332] [PMID] [PMCID]
- [35] Pan D, Zhang D, Wu J, Chen C, Xu Z, Yang H, et al. A novel proteoglycan from *Ganoderma lucidum* fruiting bodies protects kidney function and ameliorates diabetic nephropathy via its antioxidant activity in C57BL/6 db/db mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2014; 63:111-8. [DOI:10.1016/j.fct.2013.10.046] [PMID]
- [36] Wang F, Zhou Z, Ren X, Wang Y, Yang R, Luo J, et al. Effect of *Ganoderma lucidum* spores intervention on glucose and lipid metabolism gene expression profiles in type 2 diabetic rats. *Lipids in Health and Disease*. 2015; 14:49. [DOI:10.1186/s12944-015-0045-y] [PMID] [PMCID]
- [37] Chang CJ, Lin CS, Lu CC, Martel J, Ko YF, Ojcius DM, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nature Communications*. 2015; 6:7489. [DOI:10.1038/ncomms8489] [PMID] [PMCID]
- [38] Xiao C, Wu Q, Zhang J, Xie Y, Cai W, Tan J. Antidiabetic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides F31 down-regulated hepatic glucose regulatory enzymes in diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017; 196:47-57. [DOI:10.1016/j.jep.2016.11.044] [PMID]
- [39] Yang Z, Chen C, Zhao J, Xu W, He Y, Yang H, et al. Hypoglycemic mechanism of a novel proteoglycan, extracted from *Ganoderma lucidum*, in hepatocytes. *European Journal of Pharmacology*. 2018; 820:77-85. [DOI:10.1016/j.ejphar.2017.12.020] [PMID]
- [40] Ratnaningtyas NI, Hernayanti H, Andarwanti S, Ekowati N, Purwanti ES, Sukmawati D. Effects of *ganoderma lucidum* extract on diabetic rats. *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*. 2018; 10(3):642-7. [DOI:10.15294/biosaintifika.v10i3.15356]
- [41] Eroglu HA, Beytut E. Effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on oxidative damage in liver of STZ-diabetic rats. *Biomedical Research*. 2018; 29(18):3436-43. [DOI:10.4066/biomedical-research.29-18-831]
- [42] Li L, Xu JX, Cao YJ, Lin YC, Guo WL, Liu JY, et al. Preparation of *Ganoderma lucidum* polysaccharide-chromium (III) complex and its hypoglycemic and hypolipidemic activities in high-fat and high-fructose diet-induced pre-diabetic mice. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019; 140:782-93. [DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.08.072] [PMID]
- [43] Ren L. Protective effect of ganoderic acid against the streptozotocin induced diabetes, inflammation, hyperlipidemia and microbiota imbalance in diabetic rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2019; 26(8):1961-72. [DOI:10.1016/j.sjbs.2019.07.005] [PMID] [PMCID]
- [44] Chen M, Xiao D, Liu W, Song Y, Zou B, Li L, et al. Intake of *Ganoderma lucidum* polysaccharides reverses the disturbed gut microbiota and metabolism in type 2 diabetic rats. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020; 155:890-902. [DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.11.047] [PMID]
- [45] Huang CH, Lin WK, Chang SH, Tsai GJ. Evaluation of the hypoglycaemic and antioxidant effects of submerged *Ganoderma lucidum* cultures in type 2 diabetic rats. *Mycology*. 2020. [DOI:10.1080/21501203.2020.1733119]
- [46] Chu TT, Benzie IF, Lam CW, Fok BS, Lee KK, Tomlinson B. Study of potential cardioprotective effects of *Ganoderma lucidum* (Lingzhi): Results of a controlled human intervention trial. *British Journal of Nutrition*. 2012; 107(7):1017-27. [DOI:10.1017/S0007114511003795] [PMID]
- [47] Klupp NL, Kiat H, Bensoussan A, Steiner GZ, Chang DH. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of *Ganoderma lucidum* for the treatment of cardiovascular risk factors of metabolic syndrome. *Scientific Reports*. 2016; 6:29540. [DOI:10.1038/srep29540] [PMID] [PMCID]
- [48] Zhu LF, Yao Y, Ahmad Z, Chang MW. Development of *Ganoderma lucidum* spore powder based proteoglycan and its application in hyperglycemic, antitumor and antioxidant function. *Process Biochemistry*. 2019; 84:103-11. [DOI:10.1016/j.procbio.2019.05.025]



- [49] Agius L. New hepatic targets for glycaemic control in diabetes. Best practice and research. Clinics in Endocrinology and Metabolism. 2007; 21(4):587-605. [DOI:10.1016/j.beem.2007.09.001] [PMID]
- [50] McCormack JG, Westergaard N, Kristiansen M, Brand CL, Lau J. Pharmacological approaches to inhibit endogenous glucose production as a means of anti-diabetic therapy. Current Pharmaceutical Design. 2001; 7(14):1451-74. [DOI:10.2174/1381612013397393] [PMID]
- [51] Oliver-Krasinski JM, Kasner MT, Yang J, Crutchlow MF, Rustgi AK, Kaestner KH, et al. The diabetes gene Pdx1 regulates the transcriptional network of pancreatic endocrine progenitor cells in mice. The Journal of Clinical Investigation. 2009; 119(7):1888-98. [DOI:10.1172/JCI37028] [PMID] [PMCID]
- [52] Zhang HN, He JH, Yuan L, Lin ZB. In vitro and in vivo protective effect of Ganoderma lucidum polysaccharides on alloxan-induced pancreatic islets damage. Life Sciences. 2003; 73(18):2307-19. [DOI:10.1016/S0024-3205(03)00594-0]
- [53] Tomoda M, Gonda R, Kasahara Y, Hikino H. Glycan structures of ganoderans b and c, hypoglycemic glycans of ganoderma lucidum fruit bodies. Phytochemistry. 1986; 25(12):2817-20. [DOI:10.1016/S0031-9422(00)83748-6]
- [54] Feldhammer M, Uetani N, Miranda-Saavedra D, Tremblay ML. PTP1B: A simple enzyme for a complex world. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 2013; 48(5):430-45. [DOI:10.3109/10409238.2013.819830] [PMID]
- [55] Oka Y, Asano T, Shibasaki Y, Lin JL, Tsukuda K, Akanuma Y, et al. Increased liver glucose-transporter protein and mRNA in streptozocin-induced diabetic rats. Diabetes. 1990; 39(4):441-6. [DOI:10.2337/diabetes.39.4.441] [PMID]
- [56] Hsu HY, Kuan YC, Lin TY, Tsao SM, Hsu J, Ma LJ, et al. Reishi protein LZ-8 induces FOXP3+ treg expansion via a CD45-dependent signaling pathway and alleviates acute intestinal inflammation in mice. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine. 2013; 2013:51342. [DOI:10.1155/2013/513542] [PMID] [PMCID]
- [57] Ma HT, Hsieh JF, Chen ST. Anti-diabetic effects of Ganoderma lucidum. Phytochemistry. 2015; 114:109-13. [DOI:10.1016/j.phytochem.2015.02.017] [PMID]
- [58] Fatmawati S, Shimizu K, Kondo R. Ganoderol B: A potent alpha-glucosidase inhibitor isolated from the fruiting body of Ganoderma lucidum. Phytomedicine. 2011; 18(12):1053-5. [DOI:10.1016/j.phymed.2011.03.011] [PMID]
- [59] Ferreira ICFR, Heleno SA, Reis FS, Stojkovic D, Queiroz MJRP, Vasconcelos MH, et al. Chemical features of Ganoderma polysaccharides with antioxidant, antitumor and antimicrobial activities. Phytochemistry. 2015; 114:38-55. [DOI:10.1016/j.phytochem.2014.10.011] [PMID]
- [60] Kan Y, Chen T, Wu Y, Wu J, Wu J. Antioxidant activity of polysaccharide extracted from Ganoderma lucidum using response surface methodology. International Journal of Biological Macromolecules. 2015; 72:151-7. [DOI:10.1016/j.ijbiomac.2014.07.056] [PMID]
- [61] Zhu M, Chang Q, Wong LK, Chong FS, Li RC. Triterpene antioxidants from Ganoderma lucidum. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. 1999; 13(6):529-31. [DOI:10.1002/(SICI)1099-1573(199909)13:63.0.CO;2-X]
- [62] Auouacheri O, Saka S, Krim M, Messaadia A, Maidi I. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus. Canadian Journal of Diabetes. 2015; 39(1):44-9. [DOI:10.1016/j.cjcd.2014.03.002] [PMID]
- [63] Tie L, Yang HQ, An Y, Liu SQ, Han J, Xu Y, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide accelerates refractory wound healing by inhibition of mitochondrial oxidative stress in type 1 diabetes. Cellular Physiology and Biochemistry. 2012; 29(3-4):583-94. [DOI:10.1159/000338512] [PMID]
- [64] Garcia C, Feve B, Ferre P, Halimi S, Baizri H, Bordier L, et al. Diabetes and inflammation: Fundamental aspects and clinical implications. Diabetes & Metabolism. 2010; 36(5):327-38. [DOI:10.1016/j.diabet.2010.07.001] [PMID]
- [65] Mojani MS, Sarmadi VH, Vellasamy S, Sandrasaigaran P, Rahmat A, Peng LS, et al. Evaluation of metabolic and immunological changes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. Cellular Immunology. 2014; 289(1-2):145-9. [DOI:10.1016/j.cellimm.2014.04.004] [PMID]
- [66] Mojani MS, Rahmat A, Ramasamy R, Akhavan Hejazi SM. Palm Tocotrienols and  $\alpha$ -Tocopherol Attenuate inflammatory biomarkers in streptozotocin-induced diabetic rats. Current Topics in Nutraceutical Research. 2012; 10(2):117-22. <https://www.researchgate.net/publication/297295717>
- [67] Donath MY, Størling J, Maedler K, Mandrup-Poulsen T. Inflammatory mediators and islet  $\beta$ -cell failure: A link between type 1 and type 2 diabetes. Journal of Molecular Medicine. 2003; 81(8):455-70. [DOI:10.1007/s00109-003-0450-y] [PMID]
- [68] Xu S, Dou Y, Ye B, Wu Q, Wang Y, Hu M, et al. Ganoderma lucidum polysaccharides improve insulin sensitivity by regulating inflammatory cytokines and gut microbiota composition in mice. Journal of Functional Foods. 2017; 38:545-52. [DOI:10.1016/j.jff.2017.09.032]
- [69] Chen HS, Tsai YF, Lin S, Lin CC, Khoo KH, Lin CH, et al. Studies on the immuno-modulating and anti-tumor activities of Ganoderma lucidum (Reishi) polysaccharides. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2004; 12(21):5595-601. [DOI:10.1016/j.bmc.2004.08.003] [PMID]
- [70] Mojani MS, Rahmat A, Akhavan Hejazi SM, Ramasamy R, Sarmadi VH, Sandrasaigaran P, et al. Metabolic and immunologic alterations of ginger rhizome among streptozotocin-Nicotinamide induced diabetic rats. Malaysian Journal of Nutrition. 2016; 22(3):421-32. <https://nutriweb.org.my/mjn/publication/22-4/j.pdf>
- [71] Qi G, Hua H, Gao Y, Lin Q, Yu GY. Effects of Ganoderma lucidum spores on sialoadenitis of nonobese diabetic mice. Chinese Medical Journal. 2009; 122(5):556-60. [PMID]

This Page Intentionally Left Blank