مقاله پژوهشی

اثر عصاره آبی رازیانه بر هورمون های اشتها وسیری از جمله نوروپپتیدY، آدیپونکتین، گرلین و لپتین و همچنین تاثیرآن بر گیرنده لپتین در هیپو تالاموس.

هدی بوشهری ۱ ومنیره موحدی۲ *

۱–دانشجوی دکتری گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲–استادیارگروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

مکاتبات نویسنده مسئول:mom_movahedi@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: احتمالارازیانه یکی از گیاهان معطر موثربر اشتها است. در این مطالعه تاثیر عصاره آبی رازیانه بر هورمون های اشتها/سیری و گیرنده یکی از انها بررسی شد. مواد و روش ها: ٤٠ موش ماده بالغ BALB/c به طور مساوی به ٥ گروه تقسیم شدند. گروه ها ؛ کنترل (بدون درمان)، شم (تزریق آب مقطر) وFE1 ، FE2، FE3، گروه های مورد آزمایش هستند که دریافت عصاره آبی رازیانه به صورت داخل صفاقی در دوزهای ٥٠، ١٠٠ و ٢٠٠(mg/kg) هر ٢٤ ساعت به مدت ١٤ روزداشتند. سطوح سرمی نوروپپتید Y(NPY) ،آدیپونکتین، گرلین و لپتین با استفاده از روش الایزا اندازه گیری شد. همچنین رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی به منظور اندازه گیری گیرنده لپتین درهیپوتالاموس انجام شد.تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS.V22انجام شد. یافته‌ها: NPY سرم در گروه‌های FE3 و FE2 نسبت به گروه کنترل در p<0.05 افزایش معنی داری داشت. همچنین افزایش معنی داری برای آدیپونکتین در گروه FE3 در مقایسه با گروه کنترل (p<0.05) نشان داد. دوزهای مختلف رازیانه هیچ تاثیری بر غلظت گرلین نشان نداد. گروهFE1 بالاترین غلظت لپتین را در مقایسه با سایر گروه ها نشان داد(p<0.0001). گروه FE3 افزایش معنی داری در سطح بیان گیرنده لپتین هیپوتالاموس در مقایسه با گروه کنترل (p<0.05)نشان داد.نتیجه‌گیری: مصرف دوزهای بالای رازیانه می‌تواند به افزایش اشتها ودوزهای کمتررازیانه ممکن است با القای سیری همراه باشد. انتخاب دوز مناسب رازیانه به عنوان یک مکمل موثر در کنترل وزن بسیار کلیدی است.

کلمات کلیدی: آدیپونکتین، رازیانه، Foeniculum VULgare، گرلین، لپتین، نوروپپتیدY و گیرنده لپتین.

مقدمه

Foeniculum vulgare گیاهی است که به طور گسترده در بیشتر مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری کشورها یافت می شودو به دلیل داشتن سطوح بالای آنتول، لینالول، فنچون ۱،۸-سینئول، و استراگل و ٦.٣ درصد رطوبت ،۹.۵ درصد پروتئین، ۱۳.٤ درصد مواد معدنی، ۱۸.۵ درصد فیبر و ٤٢.٣ درصد کربوهیدرات برای صنعت داروسازی مفید است.همچنین، دارای مواد معدنی و ویتامین ها از جمله کلسیم، پتاسیم، سدیم، آهن، فسفر،تیامین، ریبوفلاوین، نیاسین و ویتامین C است (۱و۲)، اهمیت رازیانه در سلامتی به دلیل وجود چندین ترکیب شیمیایی مانند ترکیبات فرار، فلاونوئیدها، ترکیبات فنلی، اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب است . بنابراین، رازیانه در درمان چندین اختلال استفاده می شود (۳). دانه و اسانس رازیانه داری اثرات ضد اسپاسم، ضد التهابی، ضد درد و آنتی اکسیدانی می باشد (٤). مطالعات قبلی نشان داده اند که رازیانه با کنترل اشتها از افزایش وزن جلوگیری می کند (۵). مطالعات نشان داده اند که وزن موش های تحت درمان با رازیانه به طور قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است (٦ و ۷). برای توجیه ارتباط بین رازیانه و کنترل وزن، می توان این گونه تفسیر کرد که مهارکننده های تریپسین موجود در رازیانه ممکن است باعث کاهش مصرف غذا و تحریک ترشح کوله سیستوکینین شود که منجر به افزایش سیری می گردد .فرضیه دیگری وجود دارد که کاهش وزن به دلیل مصرف رازیانه ممکن است به دلیل آن باشد که چندین ترکیب از ایزوفلاون های رازیانه به عنوان فیتواستروژن برسیستم سروتونرژیک تأثیر می گذارد. که بازجذب سروتونین مانند استرادیول را مهار کرده و در نتیجه افزایش سروتونین در شکاف های سیناپسی باعث افزایش سیری و کاهش وزن می شود (٦). علاوه بر این، یکی از ترکیبات اصلی اسانس رازیانه، ترانس آنتول، از نظر ساختاری بسیار شبیه به کاتکول آمین ها است و به شیوه ای مشابه آمفتامین ها برای کنترل اشتها عمل می کند(۸). همچنین ممکن است فیبر موجود در دانه رازیانه باعث افزایش سیری و کاهش مصرف غذا شود (۹). بنابراین اعتقاد بر این است که رازیانه بر چاقی و وزن تاثیر دارد کاهش مصرف غذا به اثر یک سرکوب کننده اشتها مربوط می شود، اگرچه این حوزه هنوز بسیار مورد بحث است بر اساس این نتایج، ما نیز این فرضیه را مطرح کردیم که رازیانه ممکن است با تنظیم ترشح هورمون های مربوط به چرخه اشتها/سیری در خون محیطی یا بیان گیرنده های این هورمون ها در هیپوتالاموس در کنترل اشتها نقش داشته باشد. بسیاری از هورمون ها و پپتیدهای شناخته شده که هموستاز انرژی را تنظیم می کنند، با تأثیر بر سیستم نوروپپتیدY (NPY) عمل میکنند که نشان دهنده نقش محوری NPY در هماهنگی این فرآیند فیزیولوژیکی می باشد(۱۰). علاوه بر یک محرک قوی برای افزایش اشتها، نوروپپتید Y فشار خون را تنظیم می کند و باعث ایجاد اضطراب، افزایش حافظه و همچنین تعدیل ریتم شبانه روزی ترشح هورمون ها می شود (۱۱). تأثیر عصاره رازیانه بر غلظت سرمی بعضی از این هورمون ها وگیرنده ان در موش ماده تا کنون مورد مطالعه قرار نگرفته است که در اینجا قصد داریم به آن بپردازیم. لپتین و آدیپونکتین آدیپوکینازهایی هستند که از بافت چربی ترشح می‌شوند و در فرآیندهای مختلف مانند هموستاز انرژی، دریافت غذا، سیستم ایمنی وسیستم عصبی غدد درون ریز نقش دارند

(۱۲، ۱٤). لپتین هورمونی است که به مصرف و تنظیم انرژی و تعادل با کنترل گرسنگی کمک می کند (۱۵، ۱٦). مطالعات نشان داده است که زن بودن وBMI بالاتر به طور قابل توجهی و مستقل با افزایش سطح لپتین سرم افراد چاق در ارتباط است (۱۷). این واقعیت که چاقی یک بیماری ناشی از کمبود آدیپونکتین است همچنین این هورمون را به یک هدف جالب برای مداخلات درمانی تبدیل می کند. بنابراین آدیپونکتین درمانی ممکن است به بهبود بیماران مبتلا به مقاومت به انسولین و آترواسکلروز مرتبط با چاقی کمک کند (۱۸). گرلین، یک هورمون پپتیدی روده ای، توسط دستگاه گوارش ترشح می شود و فعالیت مراکز اشتها و سیری مرکزی را تعدیل می کند که منجر به تغییر رفتار بلع می شود(۱۹). مطالعات مختلف نشان داده اند که گرلین می تواند اشتها را افزایش دهد وباعث افزایش دریافت غذا در حیوانات شود(۲۰) و همچنین انسان (۲۱). به نظر می رسد که تنظیم هورمون های سیری مانند نوروپپتیدY ، آدیپونکتین، گرلین و لپتین را می توان با دریافت عصاره آبی رازیانه تغییر داد. بنابراین، در اینجا ما بررسی کردیم که آیا غلظت هورمون های سیری سرم با تزریق دوزهای مختلف عصاره آبی رازیانه تغییر می کند و آیا تغییراتی در سطح بیان گیرنده لپتین در هیپوتالاموس به دلیل تجویز رازیانه وجود دارد یا خیر.

مواد وروشها

طراحی حیوانات و مطالعه

این مطالعه تجربی در دانشگاه علوم پزشکی تهران گروه بیوشیمی (تهران، ایران) انجام شد. چهل موش ماده بالغ سالم BALB/c دو هفته‌ای با وزن ۱٦–۲۸ گرم (میانگین وزن ۲۱.٦ گرم) از حیوانات آزمایشگاه، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه تهران گروه علوم پزشکی (تهران، ایران) خریداری شد. همه موش ها دقیقاً در شرایط یکسانی قرار داشتند. زیستگاه، تغذیه، رطوبت (۵۵٪)، دما (۲۵–۲۲ درجه سانتی گراد) و چرخه نور/تاریکی ۱۲:۱۲ (شروع نور از ساعت ۸ صبح) (۲۲). موش ها قبل از هرازمایش به مدت ۷ روز به عنوان دوره سازگاری نگهداری شدند. درمان و تمامی مراحل آزمایشی در ساعت ۱۲–۱۰ صبح انجام شد. کلیه پروتکل های آزمون توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال برای حیوانات آزمایشگاهی با کد اخلاقی IR.IAU.TNB.REC.1399.031 تأیید شد.

تهیه عصاره دانه رازیانه

عصاره آبی رازیانه هر روز قبل از تزریق به صورت تازه تهیه می شد. رازیانه خشک از یک شرکت فرآورده های گیاهی (پاکان بذر، اصفهان، ایران) خریداری شد. سپس شسته و دوباره خشک شدند تا هرگونه آلودگی از بین برود. به منظور استخراج، دانه ها آسیاب شده و ۳ گرم پودر دانه رازیانه وزن شده و در ۲۰۰ میلی لیتر آب مقطرروی یک همزن صفحه داغ مغناطیسی مخلوط شد. مخلوط تولید شده به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۹۰–۸۵ درجه سانتی گراد حرارت داده شد. ناخالصی ها با استفاده از سانتریفیوژ گرفته شد (۷۰۰۰دور در ۱۵ دقیقه) و مایع رویی پس از عبور از فیلتر کاغذی در یک فالکون استریل جمع آوری شد .این عصاره آبی در دمای اتاق (۲۵ درجه سانتیگراد) برای تزریق روزانه آماده شد.

گروه بندی و دوز–نمونه گیری

٤۰ موش انتخاب شده به طور مساوی به ۵ گروه وهر گروه۸ موش تقسیم شدند. همه گروه ها دسترسی نامحدود

به غذا و آب استاندارد جوندگان (شرکت بهپرور، تهران، ایران) داشتند(۲۳). موش های هر گروه به طور مشابه از نظر وزن انتخاب شدند. اولین گروه ،گروه کنترل (میانگین وزن: ۲٤.۸ گرم) بود و هیچ درمانی در این گروه انجام نشد.

گروه دوم شم (تزریق کاذب) (متوسط وزن: ۲۲.٦ گرم) بود که در آن فقط اب مقطرتزریق شد. آب روزانه و داخل صفاقی به میزان ۰.۲ سی سی تزریق شد. گروه سوم(FE1)

(متوسط وزن: ۱۸ گرم)، چهارم (FE2) (وزن میانگین: ۲۱.۱ گرم) و پنجم (FE3) میانگین وزن:(۲۱.٥٦ گرم) گروه های آزمایشی بودند که عصاره آبی رازیانه در آنها قرار داشت تزریق داخل صفاقی به ترتیب با دوزهای ٥۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ (mg/kg)هر ۲٤ ساعت به مدت ۱٤ روز با استفاده از سرنگ انسولین انجام‌شد. در روز پانزدهم، موش ها با کلروفرم به طور کامل بیهوش شدند. نمونه خون ٤ میلی لیتر بود. که توسط سوراخ قلبی در لوله های بدون ضد انعقاد جمع آوری شد. پس از سانتریفیوژ(۱۰۰۰ xg، ۱۰ دقیقه)، یک میلی لیتر سرم جدا شد و از زمان آماده سازی تا اندازه گیری غلظت هورمون سرم در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. سپس سر موش ها برداشته شد و استخوان جمجمه توسط ابزار جراحی استریل بدون آسیب رساندن به بافت مغز برداشته شد. ، پین های مغز بریده شد و در نهایت با بریدن پیاز بویایی به جمجمه، مغز کاملاً ایزوله شد . پس از جداسازی هیپوتالاموس ، بافت های آن بلافاصله به مدت ۲٤ ساعت در نیتروژن مایع منجمد شدند و سپس به دمای منهای هشتاد درجه سانتیگراد تا تجزیه و تحلیل ایمونوهیستوشیمی منتقل شد.

اندازه گیری غلظت سرمی هورمون ها

سطوح سرمیNPY ، آدیپونکتین، گرلین و لپتین با استفاده از روش الایزا (ELISA) اندازه گیری شد. به منظور اندازه گیری کمی غلظت این هورمون ها، کیت های الایزای موش (HANGZHOU EASTBIOPHARM CO., LTD, Hangzhou, China) که بر اساس آنتی بادی مضاعف بیوتین هستند استفاده شد .تکنولوژی ساندویچ تمام تست ها طبق دستورالعمل سازنده انجام شد.

ارزیابی سطح بیان گیرنده لپتین در هیپوتالاموس

رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای ارزیابی سطح گیرنده لپتین انجام شد بیان در بافت هیپوتالاموس موش، به شرح زیر است. بافت هیپوتالاموس یک شب در 10% PFA/PBS تثبیت شد و سپس 30% sucrose / PBS آبگیری شد. مراحل بعدی شامل شفافیت، حمام پارافین و قالب گیری می باشد. قطعات ۱۲ میکرومتری با استفاده از دستگاه میکروتوم (Germany Braid & Tatlock) تهیه شد. برای رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی، برای انجام مرحله بازیابی آنتی ژن ، بافتها سپس در سیترات سدیم (PH=6) ۱۰ میلی مولار در دمای ٦۰ درجه سانتیگراد به مدت ۲ دقیقه شناور شدند. فعالیت پراکسیداز درون زا با فرو بردن مقاطع بافتی در متانول / ۰.۳ H2O2 %به مدت ٥ دقیقه مهار شد. نمونه ها سپس با آنتی بادی پلی کلونال اولیه خرگوش ایزوتیپ IGg انکوبه شدند (Abcam, ab3583 کمبریج ایالات متحده، ۱:۱۰۰) .در نهایت، برشهای بافتی به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق در تاریکی با آنتی بادی ضد خرگوش گاوی پلی کلونال ثانویه کونژوگه با FITC، ایزوتیپ IgG،نکوبه شدند ،Abcam, ab6717 ,کمبریج، ایالات متحده، ۱:۷۰۰)،. هسته ها با یدید پروپیدیوم (PI) در رقت ۱:۱۰۰۰ رنگ آمیزی شد. در نهایت، تصاویرتوسط

میکروسکوپ فلورسنت توکیوژاپن ;BX51WI
(Olympus, Tokyo, Japan) با بزرگنمایی x400
تهیه شد. برای ارزیابی درصد سلول های مثبت در هر منطقه
از نرم افزار Image J(نسخه ۱.٤۱) استفاده شد

تجزیه و تحلیل آماری

به منظور تجزیه و تحلیل داده ها، نرم افزار SPSS نسخه
۲۲؛(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) و نرم افزار
(Graphpad Software, La Jolla, California,
USA, http: // www.graphpad.com) Prism 9

برای رسم گراف ها استفاده شد. برای تعیین توزیع داده ها،
آزمون شاپیرو ویلک Shapiro Wilk استفاده شد و با
توجه به مقدارp ، تحلیل ناپارامتریک فریدمن دو طرفه
آزمون واریانس و آزمون رتبه‌بندی ویلکاکسون برای تجزیه
و تحلیل داده‌های غیرطبیعی استفاده شد. توزیع ANOVA
یک طرفه و آزمون تعقیبی Dunnett3 با فرض نابرابری
واریانس، برای تجزیه و تحلیل داده ها با توزیع نرمال
استفاده شد. ۰/۰۵ >p در نظر گرفته شد. در نمودارها ،
علائم *، **، ***، **** و **** به ترتیب،p<0.05 ،
p<0.01، p<0.001و p<0.0001، هستند.

نتایج

سنجش غلظت سرمیNPY

غلظت سرمی NPY در گروه‌های تجربی با روش الایزا
اندازه‌گیری شد.همانطور که جدول ۱ نشان می دهد،
بالاترین غلظت سرمی NPY در گروه FE3 مشاهده می شود
(دریافت غلظت سرمی تزریق صفاقی 200 mg/kg عصاره
رازیانه)

NPYدر گروه FE3 در مقایسه با گروه کنترل و گروه شم به
طور قابل توجهی افزایش یافته است . همچنین غلظت
سرمی NPY در گروه FE2 (دریافت تزریق صفاقی ۱۰۰
میلی گرم بر کیلوگرم عصاره رازیانه) به طور معنی داری
بالاتر از گروه کنترل است که در شکل ۱ موجود است.

سنجش غلظت آدیپونکتین سرم

جدول ۱ آمار توصیفی غلظت آدیپونکتین سرم را نشان می
دهد. جالب اینجاست که نتایج مقایسه گروه ها نشان دهنده
افزایش قابل توجه آدیپونکتین سطوح در گروه FE3 سرم
در مقایسه با گروه کنترل و گروه شم است (دریافت تزریق
صفاقی ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره رازیانه) و
همچنین افزایش قابل توجهی در این هورمون در گروه
FE3در مقایسه با گروهFE1 (دریافت کننده تزریق صفاقی
۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره رازیانه) (شکل۲)

اندازه گیری غلظت گرلین سرم

همانطور که در جدول ۲ مشاهده می شود، نتایج تجزیه و
تحلیل سطوح سرمی گرلین نشان می دهد که غلظت این
هورمون در گروه‌های مختلف موش که دوزهای مختلف
عصاره رازیانه، توسط آنها دریافت شد از نظر آماری معنی
دار نیست. با این حال، شکل ۳ . کاهش غلظت سرمی
گرلین به دلیل تزریق عصاره رازیانه در مقایسه با موش های
کنترل و شم (از نظر آماری معنی دار نیست) را نشان میدهد.

سنجش غلظت لپتین سرم

همانطور که در جدول ۲ مشاهده می شود، غلظت سرمی
لپتین در موش ها یی که دوزهای مختلف عصاره رازیانه
دریافت شده است در مقایسه با گروه های شم وشاهد
افزایش معنی داری دارد. شکل ٤

که بیانگر این واقعیت است که موش های FE1 (دریافت کننده تزریق صفاقی۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره رازیانه) بیشترین غلظت سرمی را در بین گروه ها نشان می دهد.

اندازه گیری سطح بیان گیرنده لپتین در بافت هیپوتالاموس

برای ارزیابی سطح بیان گیرنده لپتین در بافت هیپوتالاموس موش از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی استفاده شد. نتایج آنالیزها همانطور که در شکل ۵ مشخص شده است نشان می دهد که سطح بیان گیرنده لپتین در بافت هیپوتالاموس درگروه FE3 (دریافت کننده تزریق صفاقی ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره رازیانه) در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی بالاتر می باشد. شکل ٦ میکروگراف واکنش ایمونوهیستوشیمی گیرنده لپتین به آنتی بادی درهیپوتالاموس تهیه شده توسط میکروسکوپ فلورسانس در یک نمونه از هر گروه آزمایش را نشان می دهد.

بحث

این مطالعه تجربی به منظور بررسی این فرضیه که غلظت هورمون های سیری واشتها مانند لپتین، آدیپونکتین، گرلین و نوروپپتید Y پس از تیمار با دوزهای کم، متوسط و زیاد عصاره آبی رازیانه تغییر می کند ،انجام شد و در نتیجه رازیانه در یک دوز مناسب ممکن است به عنوان مکمل غذایی در افزایش یا کاهش اشتها و همچنین کنترل چاقی مفید باشد. ما این هورمون ها را انتخاب کردیم زیرا آنها نقش مهمی در تنظیم هموستاز انرژی در بدن انسان و همچنین تعدیل رفتار تغذیه ای دارند. بنابراین، درک سیستم نظارتی این هورمون‌ها و شناخت عصاره‌های گیاهی که می‌توانند در تنظیم این هورمون ها اثر داشته باشند می توان به عنوان راهبردی برای درمان چاقی و کمک به افراد ی مثل بیماران مبتلا به کووید ۱۹ که از بی اشتهایی رنج می برند در نظر گرفت. ما مشاهده کردیم که موش ها ی دریافت کننده عصاره رازیانه در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم غلظت سرمی NPY بالاتری در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند.البته بین غلظت سرمی NPY در موش با دوز بالا و دوز متوسط تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

مطالعات قبلی نشان داده اند که تزریق نوروپپتید Y که فراوان ترین پپتید در مغز موش است، منجر به افزایش قابل توجه در مصرف غذا و چاقی می شود (٢٤). اعتقاد بر این است که NPY اقدامات خود را از طریق مجموعه ای از گیرنده های جفت شده با پروتئینG ، Y1، Y2، Y4و Y5 انجام می دهد (۲۵).این اولین مطالعه به منظور بررسی اثر تجویز رازیانه بر غلظت سرمی نوروپپتید Y در موش تاکنون می باشد. با توجه به نتایج ما، دوزهای متوسط یا زیادرازیانه به عنوان یک مکمل غذایی ممکن است با افزایش غلظت نوروپپتید Y سرم اشتها را تحریک کند و ممکن است به بیماران با اشتهای ضعیف، مانندکسانی که مبتلا به کووید ۱۹ هستند کمک کنند. آنالیزهای مطالعه حاضر نیز نشان داد که وقتی موش‌ها ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره رازیانه روزانه، دریافت کردند سطح آدیپونکتین سرم آنها به طور قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل و موش هایی که ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره رازیانه دریافت کردند، افزایش یافت. بنابراین، احتمالا استفاده دوزهای بالای عصاره آبی رازیانه می تواند بر کاهش وزن تاثیر بگذارد.

مطالعات قبلی نشان داده است که سطح آدیپوکین ها مانند آدیپونکتین در خون به دلیل تغییر در محتوای بافت چربی در افراد چاق کاهش یافت (٢٦). نیز مشخص کرد که

غلظت آدیپونکتین در موارد مقاومت به دیابت ،آترواسکلروز و بیماری عروق کرونر کاهش می یابد و تنظیم مثبت آدیپونکتین و گیرنده های آن می توانند اثرات ضد آترواسکلروتیک، ضد دیابت و ضد التهابی داشته باشند(۲۷و۲۸).برخی تحقیقات اخیراً پیشنهاد کرده اند که روغن ضروری Foeniculum vulgare Mill هیپرگلیسمی و ناهنجاری های پاتولوژیک را در موش های صحرایی دیابتی بهبود می بخشد که ممکن است بخشی از اثر آنتی اکسیدانی رازیانه و هموستاز ردوکس ان باشد(۲۹، ۳۰). بنابراین، ما فرض کردیم که دوزهای بالای رازیانه ممکن است حساسیت به انسولین را از طریق افزایش سطح آدیپونکتین افزایش دهد و ممکن است یک هدف درمانی برای دیابت نوع ۲ باشد. این فرضیه را می توان با تحقیقات بیشتر در مورد غلظت این هورمون در موش های چاق و دیابتی تأیید کرد. وقتی سطح سرمی لپتین را در گروه‌های آزمایشی اندازه‌گیری شد، متوجه شدیم دریافت روزانه ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه رابطه مثبتی با افزایش سطح سرمی لپتین در مقایسه با گروه کنترل و شم دارد. با این حال، موش‌هایی که ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره رازیانه دریافت می‌کردند، سطح لپتین سرم بالاتری را نسبت به موش هایی که ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره رازیانه دریافت کردند نشان دادند. در واقع، نتایج ما نشان می دهد که زمانی که موش‌ها 50 mg/kg عصاره رازیانه دریافت کردند بالاترین سطح لپتین سرم را داشتند در میان گروه ها ، یافته های واکنش ایمونوهیستوشیمی گیرنده لپتین با آنتی بادی در مطالعه ما نشان داد که سطح بیان پروتئین گیرنده لپتین در هیپوتالاموس در موش های دریافت کننده گروه 200 mg/kg به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود.

در واقع، دوزهای بالای رازیانه به عنوان یک مکمل غذایی می تواند ارتباط مثبتی با افزایش بیان گیرنده لپتین در بافت هیپوتالاموس داشته باشد. مطالعات متعددی نشان داد که سطح لپتین سرم در مدل های جوندگان دارای اضافه وزن افزایش قابل توجهی دارد که در این موارد چاقی ممکن است به دلیل کاهش حساسیت به لپتین باشد(۱۵،۱۶،۳۱).

نجاتبخش و همکاران (۲۰۱۷) ۵۶ موش بالغ را بررسی کرد و رازیانه را به عنوان یک مکمل غذایی که احتمالاً باعث کاهش وزن، کاهش مصرف غذا و کاهش غلظت لپتین می شود در حیوانات دارای اضافه وزن معرفی کرد (۳۲) .

اینکه چگونه رازیانه دقیقاً بر سطح لپتین تأثیر می گذارد معلوم نیست. تولید لپتین عمدتاً توسط تغییرات ناشی از انسولین در متابولیسم سلول چربی اتفاق می افتد. مصرف چربی و فروکتوز که نمی تواند باعث تحریک ترشح انسولین شود، منجر به کاهش سطح لپتین می شود. نتیجه ای که ممکن است به پرخوری و افزایش وزن در افرادی که رژیم‌های غذایی پرانرژی ناشی از رژیم درشت مغذی ها دارند منجر شود (۱۷). مطالعه دیگری نشان داد که درمان با لپتین، یک تنظیم کننده منفی نوروپپتید Y در هیپوتالاموس، شناخته شده است که باعث کاهش مصرف غذا و کاهش وزن درموش‌ها می شود. و نتایج تأیید کرد که نوروپپتید Y یک تنظیم‌کننده مرکزی است که در هموستاز انرژی مهم است و در پایین دست لپتین عمل می کند (۳۳). با همه اینها نتایج حاکی از آن است که درمان با دوز کم عصاره رازیانه ممکن است باعث افزایش لپتین و مهار نوروپپتید Y و کاهش اشتها شود. با این حال، درمان با رازیانه با دوز بالا و متوسط ممکن است منجر به افزایش سطح نوروپپتید Y به دنبال افزایش اشتها شود.علاوه بر این، با توجه به نتایج ما، تجویز دوز پایین رازیانه با افزایش لپتین سرم همراه است

و تجویز دوز بالای رازیانه با افزایش بیان گیرنده لپتین در هیپوتالاموس مرتبط است. بنابراین، ممکن است همبستگی منفی بین غلظت لپتین سرم و گیرنده آن در هیپوتالاموس وجود داشته باشد که نیاز به بررسی دقیق تری دارد. در زمان اندازه گیری سطوح سرمی گرلین، متوجه شدیم که با تزریق دوز بالاتر رازیانه به موش، سطح پایین تر گرلین سرم مشاهده شد، اما این همبستگی از نظر آماری معنی دار نبود. گزارش شده است که سطوح پلاسمایی گرلین قبل از غذا افزایش می یابد و منجر به احساس نیاز به غذا در انسان می شود و بعد از غذا کاهش می‌یابد (۳٤). در هیپوتالاموس، نورون های گرلین به اجسام سلول دندریت های NPY/agouti-related protein (AgRP)و پروپیوملانوکورتین متصل می شوند ، که به ترتیب پپتیدهای اشتها زا و بی اشتهایی تولید می‌کنند (۳۵).مطالعات مختلف پیشنهاد کرد که تزریق داخل بطن مغزی گرلین در موش و رت منجر به افزایش مصرف غذامی شود که نشان می دهد گرلین هیپوتالاموس به عنوان یک اشتها زا عمل می کند (۳٦، ۳۷). با این حال، در مطالعه حاضر رابطه معنی داری بین دوزهای مختلف رازیانه و سطوح گرلین پیدا نکردیم. شناخت هورمون های مرتبط با سیری و اشتها، مسیرهای تولید آنها و تنظیم کننده های گیرنده آنها اهداف بسیار امیدوارکننده در مدیریت چاقی می باشد . بنابراین، یافتن عصاره های گیاهی که با ترشح این هورمون ها مرتبط هستند و یافتن دوز مناسب آنها می تواند منجر به تولید داروهای گیاهی ایمن ترو ارزان تر از داروهای شیمیایی شود

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که مصرف عصاره آبی با دوزهای متوسط و بالا رازیانه ممکن است غلظت سرمی نوروپپتید Yرا در موش های ماده افزایش دهد. بنابراین منجر به افزایش اشتها می شود بنابراین رازیانه می تواند گزینه مناسبی برای کمک به بیماران با کم اشتهای شدید مانند بیماران کووید ۱۹باشد . نتایج این مطالعه همچنین نشان داد که تجویز رازیانه می تواند همراه با افزایش لپتین و آدیپونکتین سرم باشد ؛ بنابراین مصرف غذا را کاهش می دهد. کشف دوز مناسب رازیانه به عنوان یک مکمل غذایی موثر درکنترل وزن باید یکی از موضوعات جالب در تحقیقات آینده باشد.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام کردند که هیچ تضاد منافعی در مورد انتشار این مطلب وجود ندارد

References

1. OeZCAN MM, Chalchat JC. Comparison of chemical composition of essential oil

obtained from different parts of Foeniculum vulgare ssp. piperitum used as condiment.

Journal of food biochemistry. 2010;34(6):1268-74.

2. Díaz-Maroto MC, Pérez-Coello MS, Esteban J, Sanz J. Comparison of the volatile

composition of wild fennel samples (Foeniculum vulgare Mill.) from Central Spain.

Journal of agricultural and food chemistry. 2006;54(18):6814-8.

3. Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH. Foeniculum vulgare Mill: a review of its

botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology.

BioMed research international. 2014;2014.

4. Radwan E, Zaatout HH, Elghazaly MM, Allam NE. Interaction Between Ator and

Fennel in the Treatment of Obesity in Rats. Journal of Obesity Management.

2019;1(3):6.

5. Hur MH, Kim C, Kim CH, Ahn HC, Ahn HY. The effects of inhalation of essential

oils on the body weight, food efficiency rate and serum leptin of growing SD rats.

Journal of Korean Academy of Nursing. 2006.236-43:)2(36;

6. Elghazaly NA, Radwan EH, Zaatout HH, Elghazaly MM, El din Allam N. Beneficial

effects of Fennel (Foeniculum vulgare) in treating obesity in rats. Journal of Obesity

Management. 2019;1(2):16.

7. Garg C, Ansari S, Khan S, Garg M. Effect of Foeniculum vulgare Mill. fruits in

obesity and associated cardiovascular disorders demonstrated in high fat diet fed albino

rats. J Pharm Biomed Sci. 2011;8(8):1-5.

8. Kim S-J, Kim K-S, Choi Y-M, Kang B-G, Yoon Y-S, Oh M-S, et al. A clinical study

of decrease appetite effects by aromatherapy using foeniculum vulgare mill (fennel) to

female obese patients. Journal of Korean Medicine for Obesity Research. 2005;5(1):9-20.

9. Mathern JR, Raatz SK, Thomas W, Slavin JL. Effect of fenugreek fiber on satiety,

blood glucose and insulin response and energy intake in obese subjects. Phytotherapy

research. 2009;23(11):1543-8.

10. Erickson JC, Hollopeter G, Palmiter RD. Attenuation of the obesity syndrome of

ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. Science. 1996 Dec 6;274(5293):1704-7.

11. Hökfelt T, Broberger C, Zhang X, Diez M, Kopp J, Xu Z-Q, et al. Neuropeptide Y:

some viewpoints on a multifaceted peptide in the normal and diseased nervous system.

Brain research reviews. 1998;26(2-3):154-66.

12. Henry BA, Clarke IJ. Adipose tissue hormones and the regulation of food intake.

Journal of neuroendocrinology. 2008;20(6):842-9.

13. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue,

inflammation and immunity. Nature Reviews Immunology. 2006;6(10):772-83.

14. Ahima RS, Lazar MA. Adipokines and the peripheral and neural control of energy

balance. Molecular endocrinology. 2008;22(5):1023-31.

15. Tortoriello DV, McMinn J, Chua SC. Dietary-induced obesity and hypothalamic

infertility in female DBA/2J mice. Endocrinology. 2004;145(3):1238-47.

16. Vigueras-Villaseñor RM, Rojas-Castañeda JC, Chávez-Saldaña M, Gutiérrez-Pérez

O, García-Cruz ME, Cuevas-Alpuche O, Reyes-Romero MM, Zambrano E. Alterations

in the spermatic function generated by obesity in rats. Acta histochemica. 2011 Feb

1;113(2):214-20.

17. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones:

leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. Current opinion in lipidology.

2002;13(1):51-9.

18. Tsao T-S, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and

glucose metabolism. European journal of pharmacology. 2002;440(2-3):213-21.

19. Patterson M, Bloom SR, Gardiner JV. Ghrelin and appetite control in humans—

potential application in the treatment of obesity. Peptides. 2011;32(11):2290-4.

20. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role

for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature. 2001;409(6817):194-8.

21. Wren A, Seal L, Cohen M, Brynes A, Frost G, Murphy K, et al. Ghrelin enhances

appetite and increases food intake in humans. 2001.

22. Council NR. Guide for the care and use of laboratory animals: National Academies

Press; 2010.

23. Ritskes-Hoitinga M, Chwalibog A. Nutrient requirements, experimental design, and

feeding schedules in animal experimentation. Handbook of Laboratory Animal Science:

Essential Principles and Practices, Volume I. 2002 Oct 28;1:281.

24. Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Grouzmann E, Jeanrenaud B. Acute

intracerebroventricular administration of neuropeptide Y stimulates corticosterone

output and feeding but not insulin output in normal rats. Neuroendocrinology.

1996;63(4):318-26.

25. Gehlert D. Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding and obesity.

Neuropeptides. 1999;33(5):329-38.

26. Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Nakane T, Kodera K, Shirahata A,

Taniyama M. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat

accumulation in children. Obesity research. 2003 Sep;11(9):1072-9.

27. Kawano J, Arora R. The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular

disease. Journal of the cardiometabolic syndrome. 2009;4(1):44-9.

28. Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I. Adiponectin, a unique

adipocyte-derived factor beyond hormones. Atherosclerosis. 2020;292:1-9.

29. El-Soud N ,El-Laithy N, El-Saeed G, Wahby M, Khalil M, Morsy F, et al.

Antidiabetic activities of Foeniculum vulgare Mill. essential oil in streptozotocininduced diabetic rats. Macedonian Journal of Medical Sciences. 2011;4(2):139-46.

30. Anitha T, Balakumar C, Ilango K, Jose CB, Vetrivel D. Antidiabetic activity of the

aqueous extracts of Foeniculum vulgare on streptozotocin-induced diabetic rats. Int J

Adv Pharm Biol Chem. 2014;3(2):487-94.

31. Power ML, Schulkin J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health

risks from obesity: possible evolutionary origins. British Journal of Nutrition.

2008;99(5):931-40.

32. Nejatbakhsh R, Riyahi S, Farrokhi A, Rostamkhani S, Mahmazi S, Yazdinezhad A,

et al. Ameliorating effects of fennel and cumin extracts on sperm quality and

spermatogenic cells apoptosis by inducing weight loss and reducing leptin concentration

in diet-induced obese rats. Andrologia. 2017;49(8):e12748.

33. Herzog H. Neuropeptide Y and energy homeostasis: insights from Y receptor

.

knockout models. European journal of pharmacology. 2003;480(1-3):21-9.

34. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin

levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time-and foodrelated cues. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.

2004;287(2):E297-E304.

35. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The

distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel

hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. Neuron. 2003;37(4):649-61.

36. Wren A, Small C, Ward H, Murphy K, Dakin C, Taheri S, et al. The novel

hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion.

Endocrinology. 2000;141(11):4325-8.

37. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature.

۹۰۸-۱۳:(۶۸۰۶)۴۰۷;2000

جدول ۱. مقایسه غلظت سرمی NPY و آدیپونکتین در گروه های آزمایش:FE1 .

موش های تحت درمان با ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه، :FE2موش های تحت درمان با ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه ، FE3: موش های تحت درمان با ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه.

Serum Concentration of NPY (ng/l) and Adiponectin (µg/l)							
		N (40)	Mean	Std. Deviation	Mean Rank	Df	P value
NPY	Control	8	89.48	20.35	2.13	4	**0.05***
	Sham	8	92.69	17.09	2.25		
	FE1	8	104.05	10.14	3.13		
	FE2	8	130.89	89.55	3.25		
	FE3	8	202.72	137.73	4.25		
Adiponectin	Control	8	12.78	3.47	2.25	4	**0.04***
	Sham	8	13.96	2.52	3.00		
	FE1	8	12.29	2.24	3.13		
	FE2	8	132.74	344.51	2.38		
	FE3	8	44.67	32.33	4.25		

جدول ۲. مقایسه غلظت سرمی گرلین و لپتین در گروه های تجربی.

FE1:موش های تحت درمان با ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه، FE2:موش های تحت درمان با ۱۰۰ mg/kgعصاره آبی رازیانه، FE3:موش‌های تحت درمان با ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه

Serum Concentration of Ghrelin and Leptin (ng/l)									
		N (30)	Mean	Std. Deviation	Std. Error	df1	df2	F	P value
Ghrelin	Control	8	383.35	142.67	58.24	4	25	1.2	**0.3**
	Sham	8	371.10	103.14	42.11				
	FE1	8	305.40	88.19	36.00				
	FE2	8	291.56	94.18	38.45				
	FE3	8	283.71	82.29	33.59				
Leptin	Control	8	58.13	11.23	4.58	4	25	19.95	**0.0****
	Sham	8	84.80	35.48	14.48				
	FE1	8	396.11	160.69	65.60				
	FE2	8	106.90	38.38	15.66				
	FE3	8	113.05	7.54	3.07				

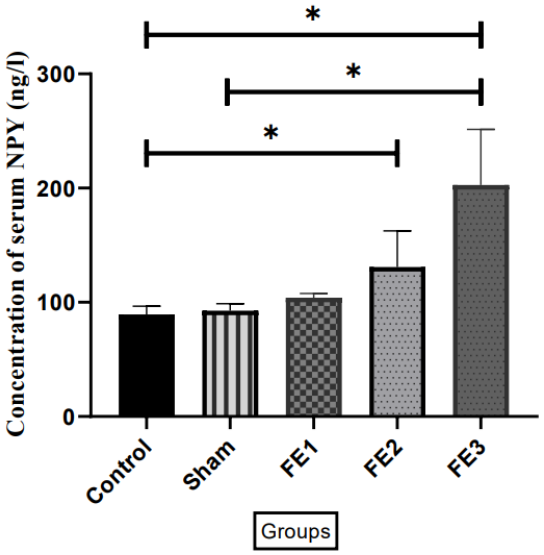


Figure 1

شکل ۱- مقایسه اثر تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف عصاره رازیانه بر NPY سرم در موش ماده BALB/c در مقایسه با گروه شاهد و شم.

داده ها به صورت میانگین SEM ± بیان می شوند .FE1: موش های تحت درمان با ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره رازیانه(n=8) ، FE2: موش های تحت درمان با ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه (n=8)، FE3: موش‌های تحت تیمار با ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه .(n=8)

افزایش قابل توجه NPY سرم در موش های گروه FE3 در مقایسه با گروه کنترل گروه شم مشاهده شد.

و در موش های گروه FE2 در مقایسه با گروه شاهد.

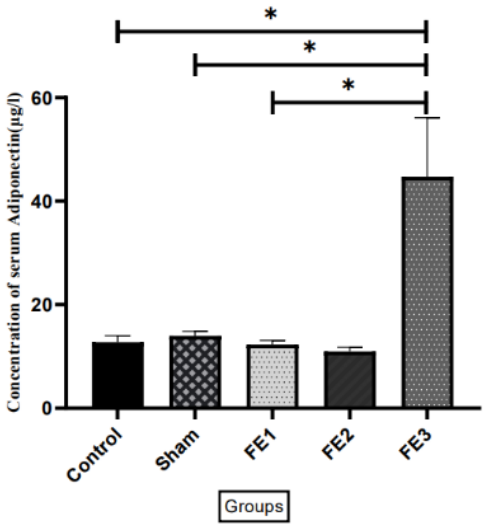


Figure 2

شکل ۲- مقایسه اثر تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف عصاره رازیانه

بر سطوح آدیپونکتین سرم در موش ماده BALB/c در مقایسه با

گروه های کنترل و شم . داده ها به صورت میانگین SEM ± بیان می شوند :FE1 .موش های تحت درمان با ۵۰

mg/kgعصاره آبی رازیانه(n=8) ، :FE2موش‌های تحت درمان با 100 mg/kg وزن بدن

عصاره آبی رازیانه(n=8) ، :FE3موش های تیمار شده با ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره آبی رازیانه

.(n=8)همانطور که مشاهده می شود، موش های FE3 سطح سرمی آدیپونکتین بالاتر در مقایسه با موش های کنترل، شم و FE1 از خود نشان می دهند.

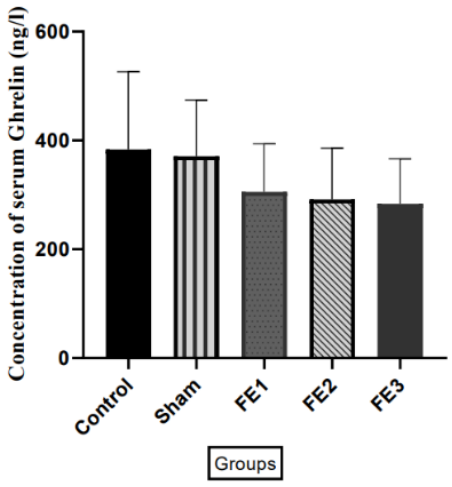


Figure 3

شکل ۳- مقایسه اثر تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف عصاره رازیانه

بر روی گرلین سرم در موش BALB/c ماده در مقایسه با گروه کنترل و شم. داده ها
به صورت میانگین SEM ± بیان می شود :FE1 .موش های تحت درمان با ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه
(8=n)، :FE2موش های تحت تیمار با ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه(8=n) ، :FE3موش
تیمار با mg/kg 200 عصاره آبی رازیانه .(8=n) نتایج تجزیه و تحلیل نشان می دهد
که غلظت سرمی گرلین در موش ها پس از تزریق دوزهای بالاتر عصاره رازیانه ، بیشتر کاهش می یابد
که از نظر آماری بین هیچ یک از گروه ها معنی دار نیست.

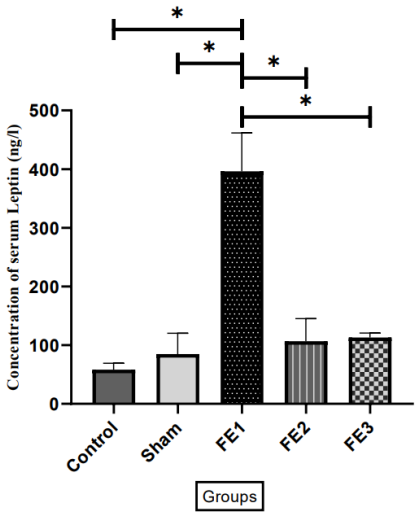
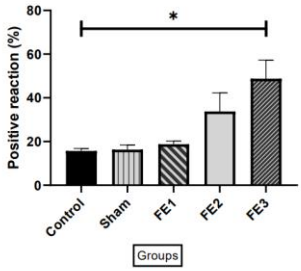


Figure 4

شکل ۴- مقایسه اثر تزریق درون صفاقی دوزهای متفاوت عصاره رازیانه
برسطح سرمی لپتین در موش ماده BALB/c در مقایسه با گروه کنترل
و گروه شم . داده ها به صورت میانگین SEM ± بیان می شوند :FE1 .موش های تحت درمان با mg/kg 50
عصاره آبی رازیانه(8=n) ، :FE2موش های تحت تیمار با ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن
عصاره رازیانه(8=n) ، :FE3موش های تحت درمان با ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه
.(n=8)نتایج نشان می دهد که گروه FE1 به طور معنی داری غلظت سرمی بالاتری
لپتین در مقایسه با گروه شاهد، گروه شم ، FE2وFE3
دارد.



		control	Sham	FE1	FE2	FE3
positive reaction of IHC to Leptin antibody (%)	Mean	15.66	16.33	18.75	33.75	48.75
	Std. Deviation	1.15	2.08	1.5	8.53	8.5
	minimum	15	14	17	25	40
	maximom	17	18	20	45	60
	df	4				
	P value	***0.02****				

Figure 5

شکل ۵- واکنش IHC با آنتی بادی گیرنده لپتین در بافت هیپوتالاموس موش بالغBALB/c

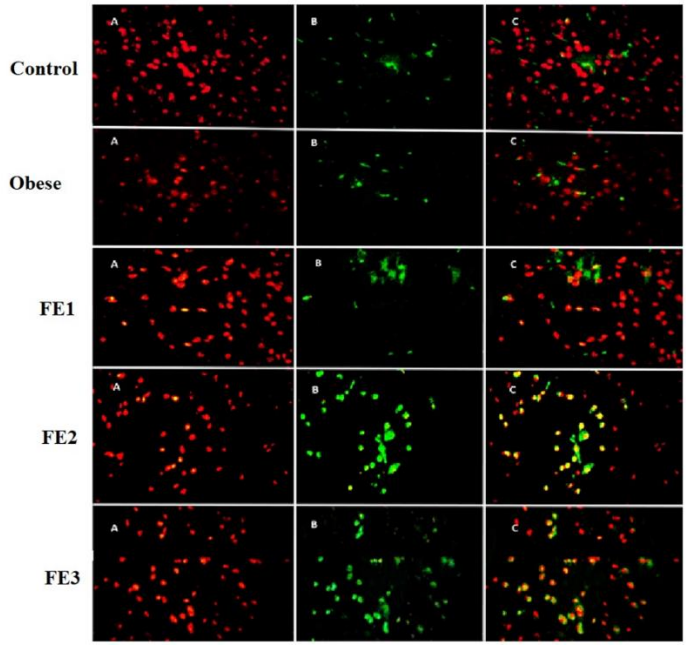
FE1: .موش های تحت تیمار با ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه(8=n) ، FE2:موش

از موش های تیمار شده با ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه(8=n) ، FE3:موش های تیمار شده

با 200 mg/kg عصاره آبی رازیانه .(8=n) شکل نشان می دهد که موش با

تزریق درون صفاقی دوزهای مختلف عصاره رازیانه دارا ی پاسخ IHCمتفاوتی

به نشانگر گیرنده لپتین هستند.



شکل ۶- واکنش ایمونوهیستوشیمی گیرنده لپتین با آنتی بادی آن در

بافت هیپوتالاموس موش FE1: BALB/c .موش‌های تحت درمان با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن

عصاره رازیانه(n=8) ، FE2:موش های تحت درمان با ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی رازیانه

)تعداد = ۸(، FE3:موش تحت درمان با ۲۰۰ میلی گرم / کیلوگرم عصاره آبی رازیانه وزن بدن .(n = 8) یک تصویر فلورسنت

از هر گروه به عنوان مثال آورده شده است :A .هسته رنگ آمیزی شده باPI ، B:اولیه

آنتی بادی برای لپتین، C:ادغام A وB ، ۴۰۰ بزرگنمایی، درصد واکنش آنتی بادی مثبت

با سلول ها در تمام نمونه ها با استفاده از Image J محاسبه شد.

The effect of fennel aqueous extract on appetite and satiety hormones including neuropeptide Y, adiponectin, ghrelin, and leptin, as well as its effect on the leptin receptor in the hypothalamus.

Booshehri Hoda1, Movahedi Monireh2*

1,2 Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

*Correspondence to:

Monireh Movahedi

Assistant professor, phD in Biochemistry

Biochemistry department, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Tell: +989127391290 Email: mon_movahedi@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0003-2986-8383

First author:

Hoda Booshehri

PhD student of Biochemistry

Biochemistry department, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Tell: +989120724969 Email: h_boushehri@yahoo.com

Abstract

Background and Aim: Foeniculum vulgare (Fennel) is one of the aromatic plants whose effect on appetite control is very questionable. we investigated the effect of fennel aqueous extract on the appetite/satiety hormones.

Materials and Methods: Forty adult female BALB/c mice were equally divided into 5 groups; Control (no treatment), sham (distilled water injection) and FE1, FE2, FE3, the test groups (received aqueous fennel extract intraperitoneally at doses of 50, 100 and 200 (mg/kg) every 24 hours for 14 days, respectively). Serum levels of neuropeptideY (NPY), adiponectin, ghrelin and leptin were measured using ELISA. We also performed immunohistochemical staining in order to measure the hypothalamic leptin receptor expression level. Data analysis was performed by SPSS.V22.

Results: Serum NPY in FE3 and FE2 groups increased significantly compared with the control group (for both $p<0.05$). The results also showed a significant increase in serum adiponectin in FE3 group compared with the control group ($p<0.05$). Administration of different doses of fennel did not show any effects on ghrelin concentration. FE1 group represented the highest serum leptin concentration compared with other groups ($p<0.0001$). FE3 group showed a significant increase in hypothalamic leptin receptor expression level compared to the control group ($p<0.05$).

Conclusion: High doses of fennel can increase appetite, while lower doses may induce satiety. Choosing the right dose of fennel is key to using it as an effective weight management supplement.

Keywords: Adiponectin, Fennel, Foeniculum VULgare, Ghrelin, Leptin, NeuropeptideY