

Egyetemi doktori értekezés (Ph.D.) tézisei

**A TÁPLÁLTSÁGI ÁLLAPOT ÉS AZ ÉLETKOR HATÁSA A LEPTIN ÉS  
AZ ALPHA-MSH ENERGETIKAI HATÁSAIRA**

Dr. Soós Szilvia

Gyógyszertudományok Doktori Iskola  
Neurofarmakológia Program  
Programvezetők: Prof. Pintér Erika  
Témavezető: Prof. Székely Miklós

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Kórélettani és Gerontológiai Intézet



2011.

## Bevezetés

A társadalom előregedésével párhuzamosan egyre komolyabb népegészségügyi problémát jelent a testsúly hosszútávú szabályozásával összefüggő két jellegzetes eltérés: a középkorúak (30-60 év) elhízása (Scarpace és *mtsai*, 2000a; Cameron és *mtsai*, 2003) és az időskori (75 év felett) anorexia, következményes sarcopenia (Morley 2001; Di Francesco és *mtsai*, 2007). A korfüggő testösszetétel változások jelentőségét aláhúzza, hogy mind a középkorúak elhízása, mind az időskori sarcopenia jelentős morbiditást, mortalitást növelő tényezők.

Számos komplex szociális, pszichológiai etiológiai tényező is szerepel az elhízás és az anorexia hátterében, de kialakulásukban az energetikai egyensúly szabályozási folyamatainak változása is fontos szerepet játszik. Erre utal, hogy az életkorfüggő testösszetétel elváltozások nemcsak humán, de állatkísérletekben is hasonló tendenciákat mutatnak.

### 1. Az energetikai egyensúly

Az energia egyensúly szabályozása komplex folyamat. Fenntartása a táplálékfelvétel (food intake – FI), anyagcsere (metabolic rate – MR) és hőleadás (heat loss – HL) függvénye. A táplálékfelvétel és az anyagcsere egyensúlyából rövidtávon a pillanatnyi táplálkozási állapot (éhség, jóllakottság), hosszú távon pedig a tápláltsági állapot (alultápláltság, elhízás) vezethető le. Az anyagcsere és hőleadás egyensúlya a maghőmérsékletet (core temperature – T<sub>c</sub>) befolyásolja.

Az energiaforgalom és a testsúly hosszútávú szabályozásában, az éhezéshez, ill. a táplálékfelvételhez történő energetikai adaptációban, valamint a hőregulációban szerepet játszó idegi és hormonális tényezők egymással összefüggő hatásrendszert alkotnak. A homeosztatisz rendszerek szoros kapcsolatát támasztja alá, hogy egyre több közös, azaz mind a táplálékfelvétel mind a testhőmérséklet szabályozásában szerepet játszó centrális mediátort sikerült azonosítani. Számos peptid koordinált táplálékfelvételi – anyagcsere – hőszabályozási hatással bír. Például a neuropeptid Y (NPY) koordinált anabolikus hatású (energia-tartalékoló) szabályozási mintázatot mutat: táplálékfelvételt indukál (orexigén) és szimultán hypometabolizmust és hypothermiát eredményez. Mindezek következményeként a testsúly növekszik (Morley 1987; Balaskó és *mtsai*, 1999; Székely és Balaskó, 1999; Székely és *mtsai*, 2004). Ezzel szemben fordított, koordinált katabolikus hatással bír a POMC/MC (proopiomelanocortin/melanocortin) rendszer. Az MC rendszer endogén agonistája az alpha-melanocyta stimuláló hormon (alpha-MSH) a táplálékfelvétel szuppressziója (anorexigén) és a MR fokozása útján a testsúly csökkenését eredményezi (Vergoni és *mtsai*, 1986).

A testsúly szabályozásában az orexigén és anorexigén mediátorok egyensúlya fontos szerepet játszik. Az anorexigén anyagok dominanciája a testsúly csökkenését eredményezik, míg az orexigén hatások erősödése a testsúly növekedéséhez vezetnek. Irodalmi adatok (Kmiec, 2011) szerint az életkor előrehaladtával mind a rövidtávú, mind a hosszútávú szabályozási rendszerek komponenseinek hatékonysága változik. Ezen komplex szabályozó rendszerek egyes komponensei különböző dinamikával módosulhatnak, ami magyarázhatja az energetikai státusz, a testsúly, és a testösszetétel korfüggő változásait.

### 2. Leptin

A testsúly hosszútávú szabályozásában a leptin kiemelt szereppel bír az anyagcserét szabályozó perifériás mediátorok közül. Inadekvát leptin hatás az elhízás kialakulásában gyakran központi szerepet játszik. Koordinált katabolikus hatással rendelkezik: csökkenti a táplálékfelvételt és testsúlyt, valamint növeli az anyagcserét (Pellemounter és *mtsai*, 1995). Hatását elsősorban a hypothalamus nucleus arcuatusában fejt ki, ahol gátolja az orexigén

peptidek (pl. NPY, agouti-related peptide – AgRP, endocannabinoidok) és fokozza az anorexigén peptidek (POMC, alpha-MSH, cocaine-amphetamine-regulated transcript – CART) termelődését (Sahu, 2004). Egyes munkacsoportok az életkorral a leptinérzékenység csökkenését írták le, amiben elsősorban magának az életkornak tulajdonítottak szerepet (Gabriely és *mtsai*, 2002), míg más irodalmi adatok a korfüggő elhízást, testösszetétel változást tartották fontosabbnak a leptinrezisztencia kialakulásában (Scarpace és *mtsai*, 2000b).

### 3. *Alpha-MSH*

A leptin fontos támadáspontja a MC rendszer, amely az energia egyensúly és a testsúly szabályozásában központi szerepet játszik (Adan és *mtsai*, 2006). Endogén agonistája az alpha-MSH, a POMC precursor molekulából képződő peptid, mely a hypothalamicus melanocortin receptor-4-t (MCR4), melanocortin receptor-3-t (MCR3) stimulálva (Tatro és Entwistle, 1994 Marks és *mtsai*, 2003) fejt ki koordinált katabolikus hatását. A táplálékfelvételt csökkentő hatása mellett fontos befolyással bír az anyagcsere folyamatokra, fokozza a szimpatikus aktivitással összefüggő hőtermelést (Zimanyi és Pellemunter, 2003), az MCR3 keresztül fokozza a zsírégetést (Marks és *mtsai*, 2001), valamint a barna zsírszövetben az ún. uncoupling proteineknek (UCP) az overexpressziója révén a hőtermelést (Haynes és *mtsai*, 1999). Az alpha-MSH termelése a leptin hatására aktiválódik. Mivel a leptin mennyisége arányos a zsír mennyiségével, ezért túltáplálás következményeként a megnövekedett mennyiségű zsírszövet több leptint termel, ami a POMC neuronok fokozott aktivációjához vezet, ezáltal csökken az FI, nő az anyagcsere. Ezzel ellentétben az éhezés során a csökkent zsírmennyiség és a következményesen csökkent leptin-szint mellett a POMC aktiváció is csökken, így nő az FI és csökken az anyagcsere (Mizuno és *mtsai*, 1998; Hagan és *mtsai*, 1999).

Elhízás hatására a szérum leptin-szintje emelkedett, a táplálékfelvétel gátlása mégsem megfelelő: leptin rezisztencia áll fenn. Irodalmi adatok alapján elhízásban mind a magas endogén leptin-szintre, mind a centrálisan adott exogén leptinre mutató válaszreakció csökken (Shek és Scarpace, 2000). Krónikus állatkísérletekben, diétás hatásra elhízott állatokban mind a perifériásan, mind a centrálisan adott leptinre szignifikánsan kisebb táplálékfelvétel- és testsúly-csökkenés alakult ki (Rahmouni és *mtsai*, 2005). Leptin rezisztencia ellenére a MC rendszer fokozott érzékenységére utalhat, hogy elhízott Zucker patkányok esetén az MC rendszer agonistájának (melanotan II) adására nagyobb mértékű anorexia alakult ki, mint a sovány kontroll csoportban (Hwa és *mtsai*, 2001; Cettour-Rose és Rohner-Jeanrenaud, 2002).

Állatkísérletekben, bár igazolható a korrall összefüggő testsúly és testösszetétel változás (korfüggő elhízás), ugyanakkor az is jól látható, hogy ez kisebb mértékű, mint a magas zsírtartalmú diétán tartott állatok zsírtömeg növekedése, illetve pl. a leptin-receptor hiányos állatok elhízásának mértéke. Ebből is származhatnak az irodalmi adatokban fellelhető ellentmondások, amelyek hol a tápláltsági állapot jelentőségét, hol önmagában az életkort teszik felelőssé a leptin rezisztencia kialakulásáért.

## Célkitűzések, tervezett vizsgálatok

1. A korfüggő testösszetétel változások közül az időskori anorexia magyarázható lenne az idős korra felerősödő anorexigén és gyengülő orexigén hatásokkal, viszont a középkorúak elhízását a MC rendszer aktivitásának csökkenése magyarázhatná az egyidejű erős orexigén hatás mellett. Feltételezésünk szerint a MC rendszer érzékenységének korfüggő változása hozzájárulhat a testösszetétel változásokhoz, ezért eltérő korú hím Wistar patkányokon

végzett kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy *milyen dinamikával befolyásolja az életkor az alpha-MSH anorexigén és metabolikus hatásait?*

**2.** Irodalmi adatok igazolták, hogy diétásan túltáplált, elhízott állatoknál leptin rezisztencia alakul ki. Ugyanakkor különösebb külső behatás nélkül, önmagában az életkor is elhízáshoz (age-related obesity) vezet. Mind a diétás, mind a korfüggő elhízás mellett a leptin szint emelkedett, leptin rezisztencia mutatható ki. Kérdés, vajon a korfüggő leptin rezisztencia kialakulásában magának az életkornak (a korrall összefüggő leptin-szint emelkedésnek) van szerepe, vagy ez másodlagos, azaz inkább a korrall változó testösszetétel eltérések miatt alakul ki? Kísérleteinkben ennek megállapítására normál táplálású 2 és 6 hónapos hím Wistar patkányokban vizsgáltuk az életkorrall összefüggő testösszetétel változás hatását centrális leptin infúzió tápfelvételi-, illetve anyagcsere-hatásaira, összehasonlítva a zsíros tápon tartott jelentősen elhízott 6 hónapos állatokkal, illetve azonos korú, kalória-restríkción tartott, sovány állatokkal, abból a célból, hogy megvizsgáljuk vajon *az életkor mellett a tápláltsági állapot milyen szerepet játszik a leptin rezisztencia kialakulásában?*

**3.** Az MC rendszer fő aktivátora a leptin. Irodalmi adatok alapján leptin rezisztencia esetén a MC rendszer érzékenysége nem feltétlenül módosul. Erre utal, hogy az alpha-MSH kísérletesen létrehozott overexpressziója gátolja az elhízást/súlygyarapodást a leptin-receptor hiányos *db/db* vagy leptin hiányos *ob/ob* egerekben, és károsodott leptin receptorral bíró Zucker patkányokban (Li és *mtsai*, 2003; Mizuno és *mtsai*, 2003; Savontaus és *mtsai*, 2004). Ezért kísérleteinkben, genetikailag intakt állatok esetén, az előző kísérlettel megegyező kritériumok szerint vizsgáltuk, hogy a már ismert leptin érzékenység változások mellett miként változik az alpha-MSH anorexigén és anyagcsere hatása eltérő tápláltsági állapotú 6 hónapos állatokban, azaz *a melanocortin rendszer érzékenységét is befolyásolja-e a kor mellett a tápláltsági állapot?*

## Módszerek

### 1. Kísérleti állatok

Kísérleteinket különböző korú és tápláltsági állapotú hím Wistar patkányokon végeztük. A diurnális ritmus kialakításához 06:00 órától 12 óráig világos és 18:00 órától 12 óráig sötét periódust biztosítottunk. A csapvíz az állatok számára *ad libitum* elérhető volt. Az állatok 6 hetes korban történő elválasztását követően 2 hónapos kortól 3 különböző tápláltsági állapotot alakítottunk ki. Az első, *ad libitum* táplált csoportot standard laboratóriumi portápon tartottuk. A kalória-restríkción (CR) állatok naponta, az aktív periódus elején kaptak 16g standard laboratóriumi portápot, ami a napi normál energiabevitelük 2/3-nak megfelelő volt. A harmadik csoportot a magas zsírtartalmú tápon tartott állatok alkották (HF=high fat). Az elhízalásukhoz használt morzsolt táp 90%-a speciális 60% zsírtartalmú tápból (IPS Testdiet), míg 10%-a a standard laboratóriumi portápból származott.

Kísérleteinket a korfüggés vizsgálatai során 2, 3-4, 12 és 24 hónapos életkorban végeztük a standard laboratóriumi portápon tartott állatok (NF) esetén. A 2 (NF2) és 3-4 (NF3-4) hónapos korú állatok felelnek meg a humán juvenilis és fiatal felnőtt populációknak, a 6 hónapos (NF6) korú állatok a felnőtt/ fiatal-középkorúnak, míg a 12 hónapos (NF12) korcsoport a középkorú és a 24 hónapos (NF24) állatok az idős populációt reprezentálják. A tápláltsági állapot hatásának vizsgálatakor a 2 hónapos NF és 6 hónapos NF, CR, HF csoportok eredményeit hasonlítottuk össze.

Az állatok testsúlyát és táplálékfelvételét minden nap azonos időpontban (reggel 9 óra) manuálisan mértük.

Kísérleteinket a PTE-ÁOK Állatkísérletes Etikai Bizottság általános szabályainak és engedélyének (BA 02/2000-13/2006) megfelelően, illetve az Európai Unió vonatkozó bizottsága direktíváival (86/609/EEC) összhangban végeztük.

## **2. Anyagcsere mérése**

Szabadon mozgó állatok komplex energetikai vizsgálatát biotelemetriás rendszer (VitalView Data Acquisition System Series 4000 for Temperature, Activity and Heart Rate<sup>®</sup>) végeztük a maghőmérséklet (Tc), a szívfrekvencia (HR, heart rate) és a spontán horizontális lokomotoros aktivitás (ACT) folyamatos regisztrálásán keresztül. A komputer 5 percenként rögzíti az E-Mitter kapszula (MiniMitter-VMFH, series 4000, Sunriver, OR) által kibocsájtott rádiófrekvenciás jelet. A kísérletsorozat végén, az eredmények kiértékelése során az adatok 12 órás átlagolásával nyertünk egy a nappali (inaktív) és egy az éjszakai (aktív) periódusra jellemző Tc, HR, ACT értéket. Az állatok testsúlyának és táplálékfelvételének mérése a Minimitter rendszerben is naponta, mindig ugyanabban az időpontban (reggel 9 óra) manuálisan történt.

Irodalmi adatok (Treuth és mtsai, 1998; Astrand és mtsai, 2004; Brosh 2007) alapján a HR változása mind állat-, mind humán vizsgálatokban jól reprezentálja az anyagcsere változását. Előnye az anyagcsere jellemzésére széles körben használt oxigénfogyasztás (VO<sub>2</sub>) mérésével szemben, amit zárt anyagcsere kamrákban mérhetünk, hogy a szívfrekvencia monitorozása során gyakorlatilag természetes körülmények közt, szabadon mozgó állatok segítségével nyerhetünk folyamatosan adatokat az anyagcsere változásáról. Munkacsoportunk is végzett összehasonlító méréseket, hogy bizonyítsuk a VO<sub>2</sub> helyett a HR is jól használható paraméter az anyagcsere változás monitorozására. Eredményeink azt mutatták, hogy az alpha-MSH infúzió hatására az Oxymax rendszerben regisztrált VO<sub>2</sub> és a biotelemetriás rendszerben, a HR azonos mértékben változott minden – jelen kísérletsorozatban is használt – korcsoportú patkány esetén. Így a VO<sub>2</sub> mellett kísérleteink alapján a HR is jól a reprezentálta az infúzió hatására létrejövő anyagcsere változást. (Pétervári és mtsai, 2011)

## **3. Műtétek**

A biotelemetriás rendszerben, 5-7 napos alkalmazkodás után intraperitoneális ketamin + xylazine narkózisban (78mg/kg Calypsol /Richter/ + 13 mg/kg Sedaxylan /Eurovet/) az E-mitter kapszulát az állatok hasüregébe helyeztük. A transmitter kapszula behelyezését követően kb 1-1,5 hét múlva, amikor az állatok tápfelvétele és súlyfejlődése elérte a korosztályra jellemző értéket, elkezdődött a kísérletek előperiódusának regisztrálása. Ezt követően sztereotaxiás készülék segítségével, a megelőző narkózist alkalmazva került beültetésre az intracerebroventricularis (ICV) kanül a jobb oldali lateralis agykamrába (1 mm a bregmától caudalisan, 1,5 mm jobbra lateralisán, 3,8 mm a durától ventralisan), illetve a patkányok dorsalis nyaki régiójába az állatok bőre alá implantáltuk a megfelelő anyaggal feltöltött ALZET ozmotikus minipumpát. A műtét során az állatok 2 mg Gentamycint kaptak IP.

## **4. Agykamrai infúzió**

A kontroll csoportoknak az ICV kanülon keresztül 7 napon át fiziológiás sóoldatot infundáltunk (pyrogenfree-saline – PFS), míg a kezelt állatok 1 hetes 1 µg/µl/h dóziszú rekombináns leptin (Bachem) vagy 1 µg/µl/h dóziszú alpha-MSH [acetyl-ACTH (1-13) amide, Bachem] adásában részesültek.

## **5. Agykamrai akut injekció**

Különböző tápláltsági állapotú 6 hónapos állatok (CR6, NF6, HF6) esetén - az orexigén érzékenység megítélése céljából - vizsgáltuk 5 µg PFS vagy 5 µg NPY (Bachem) ICV tápfelvételi hatásait az injektiót követő 1 órában.

## **6. A testösszetétel vizsgálata**

A kísérletsorozat végén az állatokat intraperitonealisan adott uretánnal (3-5 g/ttkg) túlaltattuk. A boncolás során makroszkóposan ellenőriztük a beépített ICV kanül helyét. Az állatok testösszetételének jellemzésére eltávolítottuk és megmértük az epididymalis és retroperitonealis zsírszövet, valamint az izommennyiség jellemzésére a musculus tibialis anterior tömegét. Kontroll állatok testösszetételét más korcsoportokban is vizsgáltuk.

## **7. Statisztikai próbák**

Az eredmények statisztikai értékelésére SPSS 11.0 for Windows programot használtam. Az eredményeket minden esetben átlag ± SEM formában adtam meg. Az eredmények értékeléséhez t-tesztet, egy utas ANOVA, két utas ANOVA, illetve ANOVA repeated measures tesztet használtam.

# **Eredmények és értékelésük**

## **I. Centrális alpha-MSH infúzió hatása 2, 3-4, 12 és 24 hónapos állatokban**

### **1. Eredmények:**

#### *1.1. A testsúly és a tápfelvétel változásai*

Az alpha-MSH infúzió szignifikáns mértékben késleltette a még növekedésben lévő fiatal (2 hónapos) állatok súlygyarapodását a saját kontroll csoporthoz viszonyítva. A fiatal állatok BW csökkenése relatíve nagyobb volt, mint a 3-4 hónapos állatok abszolút értékben hasonló mértékű szintén szignifikáns súlycsökkenése. A 12 hónapos középkorú állatok esetén az alpha-MSH hatására létrejövő testsúlycsökkenés alig érte el a szignifikancia határát. Ezt követően az eddig látott, az életkorral összefüggő alpha-MSH hatékonyság további csökkenése helyett, a 24 hónapos állatokban ismét nagyon jelentős hatást tapasztaltunk. Az alpha-MSH a legnagyobb mértékű testsúlycsökkentést ebben a korcsoportban fejtette ki.

A két utas ANOVA vizsgálat alapján az alpha-MSH infúzió hatékonyságát szignifikáns mértékben befolyásolta az életkor. A Scheffe-féle post hoc teszt eredményei szerint a 24 hónapos állatok értékei mindhárom életkortól szignifikáns mértékben különböztek. Emellett a 12 és 2 hónapos állatok közt találtunk szignifikáns hatásbeli különbséget.

A 2- és 3-4-hónapos korcsoportok tápfelvétele az alpha-MSH infúzió hatására átmenetileg (4, ill. 5 napig) csökkent csak szignifikáns mértékben. A 12 hónapos állatok esetén nem változott szignifikáns mértékben az állatok tápfelvétele. A testsúlyhoz hasonlóan az átmeneti korfüggő hatáscsökkenés után a legnagyobb alpha-MSH érzékenységet itt is a 24 hónapos állatok esetén tapasztaltuk, azaz a legnagyobb mértékű és az infúzió teljes időtartamára kiterjedő táplálékfelvétel-csökkentő hatást az idős állatok esetén láttuk.

#### *1.2. A maghőmérséklet változásai*

Az alpha-MSH infúzió minden korcsoportban megemelte az inaktív nappali periódusra jellemző Tc minimumokat. A hatás mértékében azonban ebben az esetben is jellegzetes

korfüggő különbségeket találtunk. A 2 hónapos állatok esetén minimális, bár statisztikailag szignifikáns eltérést találtunk. A 3-4 hónapos állatoknál a Tc minimum 7 napig, emellett 1 napig a Tc maximum is szignifikáns mértékben megemelkedett. A 12 hónapos állatok esetén mind a Tc minimumok, mind Tc maximumok nagyon jelentősen megemelkedtek. A 24 hónapos állatok esetén ismét csak a Tc minimumok emelkedését figyeltük meg, az idős állatoknál az alpha-MSH infúzióknak nem volt lényeges hatása a Tc maximumokra.

### *1.3. A szívfrekvencia változásai*

Az anyagcsere jellemzésére használt szívfrekvencia esetén is kortól függő hatásokat találtunk. A 2 hónapos állatok esetén mind a nappali minimumok, mind az éjszakai maximumok mérsékelt növekedését láttuk. A 3-4-hónapos állatokban nem változott lényegesen a szívfrekvencia az infúzió során. A 12 hónapos korcsoportban mind a HR-min, mind a HR-max érték nagyon jelentősen megemelkedett az alpha-MSH hatására: a minimum érték esetén 7 napig, míg a maximumoknál 5 napig volt szignifikáns a hatás. A 24 hónapos csoportban a minimum értékek az infúzió teljes időtartama alatt, míg a maximumok 4 napig emelkedtek.

### *1.4. A horizontális lokomotoros aktivitás változásai*

Az állatoknak horizontális lokomotoros aktivitása nem változott az infúzió alatt.

### *1.5. A testösszetétel változásai*

A 6-8-hetes állatok epididymalis és retroperitonealis zsír mennyisége szignifikánsan kisebb volt, mint a többi állatcsoporté. 3-4 hónapos korra az epididymalis és retroperitonealis zsír mennyisége már több mint a duplájára nőtt, míg az izom aránya változatlan volt. A legnagyobb zsírtömeggel a 12 és 18 hónapos állatok rendelkeztek. Az epididymalis zsír mennyisége szignifikánsan több volt ebben a két csoportban, mint a másik 4 életkorban. A retroperitonealis zsír mennyisége a 18 hónapos állatoknál volt a legnagyobb, szignifikánsan több mint a két legfiatalabb csoportban. A 24 hónapos állatok esetén a zsír mennyisége már nem emelkedett tovább, sőt az epididymalis zsír mennyisége szignifikáns mértékben kisebb volt, mint a 18 hónapos állatoké.

A felnőtt állatok esetén az izom mennyiségének fokozatos csökkenését láttuk 6-hónapos kortól. A 24 hónapos állatok esetén a m. tibialis anterior tömege már szignifikánsan kevesebb volt, mint a fiatal állatoké.

## **2. Következtetések**

Eredményeink alátámasztják az alpha-MSH irodalomból ismert komplex katabolikus hatását (csökkenti a táplálékfelvételt, növeli az anyagcserét és ezek által csökkenti a testsúlyt). Igazoltuk, hogy az alpha-MSH infúzióknak mind a táplálékfelvételt csökkentő, mind az anyagcsere növelő hatása is jellegzetes korfüggő, ugyanakkor egymástól eltérő mintázatot mutat.

Az alpha-MSH anorexigén hatása a fiatalokban erős, középkorúknak mérsékelt, nem szignifikáns, majd idős állatokban ismét jelentős. Érdekes módon az anorexigén és a metabolikus hatások nem paralell változtak. A 12 hónapos állatoknál láttuk a legnagyobb metabolikus hatást, holott ebben a csoportban volt a legkisebb az anorexigén hatás, azaz súlycsökkenésük éppen hogy elérte a szignifikancia határát, a tápfelvételük pedig nem csökkent szignifikáns mértékben.

Az anyagcsere-hatásokra a Tc és HR változásokból következtettünk. Mivel az alpha-MSH infúzió nem befolyásolta az állatok aktivitását, ezért a Tc növekedését az anyagcsere fokozódásából vezettük le. Ha a Tc növekedés lázas eredetű lett volna, a betegség-magatartás következményeként csökkent volna az állatok aktivitása. Másrészt az állatok változatlan mozgásmennyisége megerősítette, hogy az alpha-MSH szöveti hatásai, fokozott szimpatikus aktivitás járult hozzá az anyagcsere növekedéshez (Song és *mtsai*, 2008).

Megelőző irodalmi adatok alapján fiatal és idős patkányok tápfelvételét és anyagcserejét is hasonló módon befolyásolta a melanocortin rendszer agonistájának (melanotan), és az antagonistájának (SHU9119) adása (Zhang és *mtsai*, 2004). Kísérletsorozatunk, amelyben nemcsak a két végpontot, hanem egyidőben a középkorú korosztályt is vizsgáltuk, a metabolikus és tápfelvételi hatások eltérő, nem-lineáris korfüggő változását mutatta. Fiatal korban az anorexigén hatás erős, de a metabolikus hatások mérsékeltek. Majd középkorú 12 hónapos állatoknál az anorexigén hatás kismértékű, ugyanakkor a metabolikus hatások jelentősen fokozódnak. Az idős állatoknál viszont mind az anorexigén, mind a metabolikus hatások tekintetében nagyon erős alpha-MSH hatást regisztráltunk.

Vizsgálatunk alátámasztja, hogy a metabolikus és anorexigén hatások külön változnak az életkorral. Ennek hátterében a metabolikus és anorexigén hatások eltérő intracelluláris jelátviteli utakon való érvényre jutása, ezen utak életkorfüggő eltérő aktiválódása állhat. Melanocortinokkal foglalkozó más munkacsoportok megfigyelései is arra mutatnak, hogy a különböző energetikai paraméterek szabályozása eltérő szignál transzdukciós útvonalon, egymástól függetlenül történik (Chen és *mtsai*, 2009): pl. G(s)alpha mutáció nem érinti a tápfelvételi hatásokat, de károsítja az energetikai hatásokat.

Az időskori sarcopenia és anorexia hátterében korábban leírt csökkent orexigén hatások mellett (Akimoto-Takano és *mtsai*, 2005) nagyon fontos szerepe lehet a kísérletsorozatunk által igazolt fokozott anorexigén érzékenységnek is.

Az alpha-MSH érzékenység változásának hátterében az életkor mellett azonban a testösszetételnek is nagyon fontos szerepe lehet. Kísérleteinkben használt hím Wistar patkányok boncolása során nyert testösszetétel adatok is megerősítik a jellegzetes korfüggő testösszetétel elváltozásokat. Jól látható, hogy az életkorral a zsírmennyiség aránya nő, a középkorú állatoknál a legmagasabb a zsír aránya a testtömeghez képest, majd idős állatoknál már valamelyest csökken. A boncolások eredményei alapján nyomon követhető volt a korfüggő sarcopenia megjelenése is idős állatokban.

## **II. Centrális leptin infúzió hatása eltérő korú (2 és 6 hónapos) és különböző tápláltsági állapotú 6 hónapos állatokban**

### **1. Eredmények**

#### *1.1. A testsúly és a tápfelvétel változásai*

A leptin adását megelőzően a zsíros tápon tartott 6 hónapos állatok (HF6) érték el a legnagyobb testsúlyt, amit a normál tápon *ad libitum* táplált 6 hónapos (NF6) csoport, majd a kalória-restríciós 6 hónapos (CR6) csoport induló testsúlya követett. A legkisebb kezdő súlya természetesen a legfiatalabb, 2 hónapos normál tápon tartott (NF2) állatoknak volt.

A 7 napos centrális leptin infúzió hatására az NF2 állatok és az NF6 csoport súlya szignifikáns mértékben csökkent. A HF6 csoport súlya kissé, nem szignifikáns mértékben csökkent, míg a CR6 állatok súlya gyakorlatilag nem változott a kontroll csoporthoz képest.

A tápfelvétel szempontjából a legkifejezettebb csökkenést az NF2 és NF6 állatok esetén láttuk. Kisebb, de szignifikáns FI csökkenést mértünk a HF6 csoportban. A kalória-restríciós



állatok esetén a leptin tápfelvételt csökkentő hatása teljes mértékben elmaradt: az állatok az infúzió teljes időtartama alatt mind megették az általunk felkínált 16 g tápot.

### *1.2. A maghőmérséklet változásai*

A centrális leptin infúzió hatására a nappali minimum értékek (inaktív periódus) minden csoportban emelkedtek. Az NF2 csoportban az első napokban jelentős emelkedést láttunk, még az éjszakai maximum értékek is szignifikánsan megemelkedtek. Ez a hatás azonban átmeneti volt, a 7. napra a minimum értékek visszatértek a kontroll értékekhez. Az NF6 állatok esetén nem láttunk ilyen mértékű minimum érték emelkedést, ugyanakkor ebben a csoportban a hatás tartós volt. A legjelentősebb (0,8-1 °C emelkedést) hatást a CR6 állatokban láttuk, ahol mind a minimum, mind a maximum értékek elhúzódoan megemelkedtek.

A HF6 csoport minimum értékei esetén 0,1-0,15 °C-os emelkedést mértünk, ami a kis szórások miatt statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, azonban ennek a kismértékű emelkedésnek a gyakorlati, fiziológiai jelentősége erősen megkérdőjelezhető. Ezzel szemben az NF2 és CR6 csoport esetén mért éjszakai Tc-maximum emelkedés (ami nem volt jellemző a NF6 és HF6 csoportokra) fokozott leptin érzékenységre mutat rá.

### *1.3. A horizontális lokomotoros aktivitás változásai*

A nappali minimum Tc növekedés nem magyarázható az állatok fokozott aktivitásával, tekintettel arra, hogy a leptin infúzió hatására nem alakult ki a nappali horizontális lokomotoros aktivitás szignifikáns mértékű növekedése. Egyedül a kalória-restríciós állatok éjszakai aktivitása fokozódott.

### *1.4. A szívfrekvencia (HR) változásai*

Ellentétben az aktivitással, a nappali Tc minimumok emelkedése megmagyarázható az anyagcsere növekedésével, amire kísérleteinkben a HR növekedése is utal. Ilyen anyagcsere-növekedés mind a 4 csoportban megfigyelhető volt. Az NF2 csoportban a Tc minimum értékekhez hasonlóan jelentős, de átmeneti HR növelő hatást láttunk. A 7. napra a kezelt állatok értékei a kontroll állatok értékeihez közelítettek. Az NF6 csoportban kisebb mértékű, csak a minimum értékeket érintő, az infúzió kezdetétől megjelenő emelkedés volt jellemző. A HF6 csoportban volt a legmérsékeltebb anyagcsere-növelő hatás. A legjelentősebb, az infúzió során végig megfigyelhető növekedést a kalória-restríciós állatok mutatták. A CR6 állatok fokozott leptin érzékenységére utal, hogy a HR minimumokat mellett a HR maximumok esetén is jelentős növekedést tapasztaltunk.

### *1.5. A testösszetétel változásai*

A testösszetétel vizsgálata során a 6 hónapos normál tápon tartott állatok mindkét régiójában szignifikánsan nagyobb mennyiségű zsírt mértünk a fiatal 2 hónapos állatokhoz képest. A zsíros tápon tartott állatok zsírmennyisége kimagaslott a többi csoporthoz képest. A legkisebb zsírmennyiséggel a kalória-restríciós állatok rendelkeztek, náluk is különösen a retroperitonealis zsír mennyisége volt minimális.

Leptin infúzió hatására a retroperitonealis zsír gyakorlatilag eltűnt az NF2, NF6 és CR6 csoportokban (bár ez a CR6 állatoknál statisztikailag nem volt szignifikáns eltérés az eleve minimális kiindulási zsírmennyiség miatt). A leptin a legkisebb hatással a HF6 csoportban

bírt, ahol a többi csoporttal ellentétben csak 30-40%-kal ( $p < 0,001$ ) volt képes csökkenteni a retroperitonealis zsír mennyiségét.

Emellett a leptin az epididymalis zsír mennyiségét is csökkentette. A hatás erőssége a következő volt: NF2 > NF6 > HF6 > CR6. Az izom mennyisége a HF6 csoportban volt a legkisebb, de nem volt szignifikáns különbség a kontroll csoportok között, és az 1 hetes leptin infúzió sem csökkentette szignifikáns mértékben a m. tibialis anterior tömegét.

### *1.6. Az NPY hatása különböző tápláltsági állapotban*

Az éhezési állapotnak köszönhetően a CR6 kontroll állatok táplálékfelvétele jelentősen nagyobb volt, mint az NF6 és HF6 állatok tápfelvétele. Az NPY hatására a táplálékfelvétel szignifikáns mértékben fokozódott a NF6 és méginkább a CR6 csoportokban, míg nem változott a HF6 csoportban.

## **2. Következtetések**

Irodalmi adatok szerint a szérumban lévő leptin szint az életkorral nő. Azonban minél magasabb a leptin szint, annál kisebb az általa kiváltott biológiai válasz (Jackson és Ahima, 2006). Már 3 és 6 hónapos állatok szérumban lévő leptin szintje között is szignifikáns különbség mutatkozik (Mooradian és mtsai, 2000). Ezzel megegyezően, vizsgálatunkban az NF6 csoportnál a leptin anorexigén hatása már mérsékeltebb volt az NF2 csoportéhoz képest, ami a leptin hatékonyságának csökkenésére, azaz kezdődő leptin rezisztencia megjelenésére utalhat. A kor mellett azonban a 6 hónapos állatok testösszetétel szempontjából is eltértek a fiatal állatoktól: szignifikánsan nagyobb zsírmennyiséggel rendelkeztek még normál táplálás mellett is (zsírdús táplálás ezt a zsírmennyiséget természetesen jelentősen fokozta).

A 7 napos leptin infúzió során jelentős leptin hatás csökkenést láttunk a HF6 állatoknál. Irodalmi adatok alapján a HF diéta elhízáshoz (különböző törzsek esetén eltérő mértékű) és következményes leptin rezisztenciához vezet. Diet-induced obese (DIO) állatok esetén mind a perifériás, mind a centrális leptin hatékonysága kisebb a normál táplálású, nem elhízottakéhoz képest (Halaas és mtsai, 1997, Lin és mtsai, 2000). Ezzel megegyezően, kísérleteink során a HF6 csoportban csak kisfokú, nem szignifikáns testsúly csökkenés kísérte a centrális leptin infúziót. A leptin infúzió nemcsak a testsúlyt, de az elhízott állatok zsírmennyiségét sem volt képes olyan mértékben redukálni, mint amilyen mértékűt hatására a többi csoportban láttunk. Azonban a leptin rezisztencia ellenére a tápfelvételük a 7 napos infúzió során végig jelentősen kisebb volt. Jelen megfigyelésünk eltér a korábban DIO C57BL/6J egerek esetén leírt tápfelvételt is érintő leptin rezisztenciától (Enriori és mtsai, 2007).

Az anorexigén hatás tekintetében a kalória-restríciós állatoknál láttuk leginkább a leptin hatástalanságát: sem a testsúly, sem a táplálékfelvétel nem változott az infúzió hatására, sőt, ezek az állatok a leptin infúzió mellett is többet ettek, mint az NF2, NF6 csoport egyedei. Ezen adataink egybevágóak Gabriely és mtsai adataival (2002), amelyek leptin rezisztencia jelenlétére utalnak kalória-restríciós állatokban. Az említett munkacsoport azonban csak a leptin anorexigén hatását vizsgálta, nem mérték egyidejűleg anyagcsere paramétereket.

A leptin hatására az anyagcsere paraméterek a tápláltsági állapot hatására eltérő módon változtak, mint amit megelőzően a FI-nél és BW-nél láttunk. A fiatal állatoknál nagyobb, de átmeneti, míg a 6 hónapos állatoknál kisebb, de elnyújtottabb hatást láttunk mind a Tc, mind a HR szempontjából. A legkisebb változást a HF6 csoport mutatta, ami megerősíti az elhízás mellett kialakuló leptin rezisztenciára utaló vizsgálatokat. Az anorexigén és metabolikus paraméterek egyidejű mérése a CR6 állatoknál eredményezte a legérdekesebb képet. Míg az anorexigén hatás szempontjából látszólag leptin rezisztenciát láttunk, addig az anyagcsere paraméterek egyidejű mérése kísérleteinkben az NF6, NF2 csoportéhoz képest is fokozott

leptin érzékenységet, nagyon jelentős leptin hatást mutatott ebben a csoportban, azaz mind a Tc maximumok, mind a Tc minimumok megemelkedtek. A szívfrekvencia mérése során látott nagyon hasonló mintázat a leptin fokozott metabolikus hatására utal a kalória-restríciós csoportban. Az anorexigén hatás szempontjából tapasztalt leptin rezisztenciát virtualis leptin rezisztenciaként értékeltük, háttérében a kalória-restríciós állatoknál a fennálló orexigén túlsúlyt feltételeztük, amit kísérletünkben a centrális NPY adására látott fokozott tápfelvételi hatás meg is erősített. Irodalmi adatok is fokozott NPY szintézisre és szekrécióra utalnak éhezés, energiahiányos állapotok mellett (Inui, 2000).

A normál táplálású 6 hónapos állatokhoz képest az azonos korú, zsíros tápon tartott elhízott, nagy zsírtömeggel rendelkező állatok esetén látott leptin érzékenység csökkenés és a kalória-restríciós állatoknál tapasztalt nagyon jellegzetes eltérések hangsúlyozzák, hogy 6 hónapos állatok esetén a tápláltsági állapot fontosabb faktornak tűnik a korral szemben.

A HF6 csoporton belül tapasztalt eltérés, miszerint a testsúly és anyagcsere szempontjából látott rezisztencia ellenére a leptin tápfelvételt csökkentő hatása megtartott volt, szintén a feltételezhetően eltérő intracelluláris utakra utalhat, azok további megismerésére irányítja a figyelmet. Más irodalmi adatok is utalnak az anorexigén és metabolikus hatások eltérő változásaira, pl. nem elhízott állatok esetén krónikus indukált hiperleptinémia az anorexigén hatásra 25 nap után, míg metabolikus hatásra csak 83 nap után vezetett a leptin rezisztencia megjelenéséhez (Scarpace és mtsai, 2002). 19 hetes HFD hatására megjelenő elhízás mellett a IP3K út károsodást írták le megtartott STAT3 aktivitás mellett egerekben végzett vizsgálatok során. (Metlakunta és mtsai, 2008)

### **III. Centrális alpha-MSH infúzió hatása eltérő korú (2 és 6 hónapos) és különböző tápláltsági állapotú 6 hónapos állatokban**

#### **1. Eredmények:**

##### *1.1. A testsúly és a tápfelvétel változásai*

Az alpha-MSH infúzió mind a négy csoportban 1-7. napig szignifikáns mértékben csökkentette az állatok testsúlyát. Az alpha-MSH infúzió hatása a legkifejezettebb a még növekedésben levő, fiatal NF2 csoport esetén volt. A HF6 állatok testsúlya, bár a 4. nap után már nem mutatott lényeges eltérést, de a változás tendenciáját vizsgáló repeated measures ANOVA teszt az infúzió teljes hosszára szignifikáns eltérést igazolt.

A centrális alpha-MSH infúzió az FI szempontjából az NF2 állatok esetén 4 napig, a HF6 csoportban 6 napig, míg az NF6 és CR6 csoportoknál az infúzió egész időtartama alatt szignifikáns mértékben csökkentette a kontroll csoportokhoz képest a kezelt állatok táplálékfelvételét.

##### *1.2. A maghőmérséklet változásai*

A nappali minimum értékek minden csoportban szignifikáns mértékben megemelkedtek az alpha-MSH infúzió során.

Míg az NF2, NF6 és HF6 csoportokban csak a nappali minimum értékek emelkedtek, addig a CR6 állatoknál a minimum értékek mellett a 4. napig az éjszakai maximum értékek is magasabbak voltak.

##### *4.1.3. A szívfrekvencia (HR) változásai*

A HR értékek a Tc változásához hasonló tendenciákat mutattak. A nappali minimum értékek minden csoportban megemelkedtek az alpha-MSH infúzió hatására. Az NF2 csoportban és az NF6 csoportban 7 napig tartó, a HF6 állatoknál csak rövidebb ideig, 3 napig tartó szignifikáns HR-min emelkedést láttunk. A legkifejezettebb emelkedést ebben az esetben is a CR6 állatok mutatták. Az éjszakai értékek csak az NF2 csoportban változtak szignifikáns mértékben.

### *1.3. A horizontális lokomotoros aktivitás változásai*

Az állatoknak sem a nappali, sem az éjszakai horizontális lokomotoros aktivitása nem változott az infúzió alatt.

### *1.4. A testösszetétel változásai*

Az alpha-MSH infúzió az eleve nagyobb zsírtömeggel bíró HF6 és NF6 állatoknál csökkentette szignifikáns mértékben a zsír mennyiségét. Mind a retroperitonealis, mind az epididymalis zsír mennyisége csökkent. Az eleve alacsonyabb kiindulási zsírmennyiséggel bíró állatoknál (CR6, NF2 csoportok) az alpha-MSH már nem változtatta meg a zsír mennyiségét.

A m. tibialis anterior mérésével jellemzett izommennyiség nem változott az infúziós kezelés hatására.

## **2. Következtetések**

Az energetikai egyensúly fenntartásában és a testsúly szabályozásában központi szerepet játszó MC rendszer fő aktivátora a tápláltsági állapottal összefüggő leptin. Irodalmi adatok (Zang és mtsai, 2004; Wolden-Hanson és mtsai, 2006) egyrészt utalnak arra, hogy a MC rendszer érzékenysége megtartott lehet leptin rezisztencia mellett, másrészt egyre több leptintől független út szerepét is felvetik az MC rendszer aktivációjában (Ibrahim és mtsai, 2003; Blouet és mtsai, 2009)

Kísérleteinkben, amelyeket az előző kísérletsorozattal megegyező protokoll szerint végeztünk, különböző tápláltsági állapotú patkányok esetén számos eltérést találtunk a centrális alpha-MSH, illetve leptin érzékenység tekintetében.

Az alpha-MSH infúzió képes volt minden csoportban csökkenteni az állatok testsúlyát, míg a leptin csak az NF2 és NF6 állatok testsúlyát csökkentette szignifikáns mértékben. A leptintől eltérő érzékenységet láttunk a táplálékfelvétel szempontjából is. Az alpha-MSH infúzió hatására minden csoport tápfelvétele csökkent, még a kalória-restríciós állatoknál is szignifikáns mértékben redukálódott az FI, holott ebben a csoportban korábban a leptin infúzió abszolút nem befolyásolta az állatok tápfelvételét.

A metabolikus paramétereket figyelembe véve, a leptinhez hasonlóan, a CR6 állatoknál láttuk a legnagyobb választ. Hasonlóan kisebb hatást észleltünk az NF2 és NF6 csoportoknál. A leptin hatását vizsgáló kísérlettel szemben, ahol a HF6 állatok esetén csak elhanyagolható mértékű, azaz átlagosan 0,1 °C-os minimum hőmérséklet-emelkedést láttunk, az alpha-MSH szignifikáns mértékben befolyásolta az állatok anyagcseréjét, azaz a nappali maghőmérsékletét és átmenetileg a szívfrekvenciát is megnövelte.

A testösszetétel szempontjából az alpha-MSH csak az eleve nagyobb zsírtömeggel rendelkező állatok zsírmennyiségét csökkentette, az izommennyiséget egyik csoportban sem befolyásolta, míg a leptin a HF6 állatok kivételével a retroperitonealis zsír mennyiségét gyakorlatilag eltörölte. Ugyanakkor megállapíthatjuk, hogy a testösszetétel nemcsak a leptin, de az alpha-MSH hatását, az MC rendszer érzékenységét is befolyásolja. Kalória-restríció

mellett a leptinhez hasonlóan fokozott érzékenységet, míg elhízás mellett a leptinnel ellentétben szignifikáns katabolikus hatást láttunk.

Jelen vizsgálatunk megerősíti, hogy leptin rezisztencia mellett a melanocortin rendszer érzékenysége megtartott, ami azért is fontos, mert a korábbi évekkkel ellentétben, amikor az MC rendszernek elsősorban csak egyszerű energetikai hatásokat tulajdonítottak, ma már ezek mellett egyre komplexebb (pl. a máj-, izom-, zsíryanycserét, a pancreas inzulin elválasztását és a perifériás inzulin érzékenységet fokozó) hatásait is hangsúlyozzák (Mountjoy és *mtsai*, 2010). Így szerepe méginkább kiemelendő az elhízás, illetve diabetes kialakulásában és ezen betegségek esetleges terápiájában

A leptin rezisztencia ellenére megtartott MC érzékenység a MC rendszer leptintől független aktivációjának pontosabb megismerése irányítja a figyelmet. Ezen utak hatékonyságát azonban – a leptinhez hasonlóan – befolyásolhatja a tápláltsági állapot. A MC rendszer leptintől független aktivációjában fontos szerepe lehet pl. a vércukor szintnek. A hypothalamus nucleus arcuatusában a POMC neuronok kb 50 %-a képes érzékelni a vércukorszint növekedést, aminek hatására fokozódik az alpha-MSH szekréció. 20 hetes HF diéta hatására azonban károsodik ez a mechanizmus (Parton és *mtsai*, 2007) is.

## Összefoglalás

**1.** Az alpha-MSH érzékenység függ az életkortól, de nem párhuzamosan változnak táplálékfelvételt csökkentő és anyagcsere-növelő hatásai. Fiatal állatoknál az alpha-MSH anorexigén, középkorúaknál a metabolikus, idős korban pedig mind a metabolikus, mind az anorexigén hatása jelentős, aminek szerepe lehet az időskori anorexia és sarcopenia kialakulásában.

**2.** Életkorral az állatok testösszetétele is jellegzetesen változik. A testzsír mennyisége 18 hónapos (késő-közép) korig növekszik, majd idős állatokban már csökken. Emellett az izom mennyiségének fogyását láttuk az életkor előrehaladtával.

**3.** Kezdődő leptin rezisztencia jeleit láttuk 6 hónapos életkorra normál táplálás mellett is. Ugyanakkor 6 hónapos korra az állatok már nagyobb zsírtömeggel rendelkeznek a fiatal állatokhoz képest. A 6 hónapos állatokban a leptin hatása már mind a táplálékfelvétel, mind az anyagcsere szempontjából mérsékeltebb, mint a 2 hónapos állatokban.

**4.** A leptin érzékenység szempontjából úgy tűnik, hogy 6 hónapos állatokban a tápláltsági állapotnak nagyobb jelentősége van, mint a kornak. Az elhízás leptin rezisztencia megjelenéséhez vezet, bár a leptin táplálékfelvételt csökkentő hatása még megtartott. Kalória-restríció fokozott leptin érzékenységet eredményez, legalábbis a legjelentősebb metabolikus hatásokat ebben a csoportban láttuk. Ebben a csoportban a táplálékfelvételi hatásra vonatkozó leptin-rezisztenciát (amit irodalmi adatok is alátámasztottak; Gabriely és *mtsai*, 2002) virtuális rezisztenciának tartottuk, amely feltehetően a tartós éhezés miatti orexigén túlsúly következményeként alakult ki – ami viszont nem érintette a leptin feltűnően erős metabolikus hatásait ezekben az állatokban.

**5.** A melanocortin rendszer érzékenységét is befolyásolja a tápláltsági állapot 6 hónapos állatokban. A testösszetétel változása (elhízás) mellett kialakuló leptin rezisztencia ellenére a melanocortin rendszer érzékenysége megtartott 6 hónapos állatokban, sőt a legjelentősebb táplálékfelvétel-csökkentő hatást itt láttuk.

## Perspektívák

A kísérleteinkhez használt modellek későbbiekben jól használhatóak a kor és testösszetétel-függő hatások hátterében zajló intracelluláris jelátviteli utak vizsgálatához, a metabolikus és anorexigén hatásokért felelős, feltételezhetően eltérő jelátviteli utak aktiválódásának, korfüggő eltéréseinek megismeréséhez.

Eddigi vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy kalória-restrikció alkalmazásával a leptin érzékenység javítható. További vizsgálatainkban nyomon követhetjük, hogy a korfüggő leptin rezisztencia későbbi életkorokban is megakadályozható-e, illetve a leptin rezisztencia megjelenését a kalória-restrikció milyen mértékben képes későbbi életkorokra kitolni. Irodalmi adatok utalnak rá, hogy idős (20 hónapos) állatoknál alkalmazott 3 hónapos kalória-restrikció a korfüggő leptin szint emelkedését mérsékelte, azaz a szérumban lévő leptin szintet a 7 hónapos állatokéhoz hasonló szintre csökkentette vissza miközben a leptin rezisztencia hátterében álló SOC3 upreguláció is mérséklődött (Peralta és mtsai, 2002). Kérdés, hogy az általunk alkalmazott tartós kalória-restrikciónak milyen hatása van a leptin rezisztencia megjelenésére, illetve későbbi életkorokban miként változik mellette az izom tömege, azaz képes-e javítani a kalória-restrikció a leptin érzékenységet úgy, hogy közben az izomzat tömege nem változik. További lehetőségeket jelent a kalória-restrikció és fizikai aktivitás együttes hatásának vizsgálata is: a fizikai aktivitásnak szintén fontos szerepe lehet a leptin érzékenység fokozásában, helyreállításában.

Az elhízott állatok esetén látott leptin rezisztencia kísérleteink alapján 6 hónapos állatokban még inkább a testösszetétel, mint a kor függvénye. Irodalmi adatok szerint azonban az elhízás felgyorsítja az öregedést. Felmerül a kérdés, hogy az első kísérletsorozatunkban látott, idős korra megjelenő korfüggő anorexigén túlsúly korábban jelenik-e meg nagymértékben elhízott állatokban?

Modelljeinkben továbbiakban jól vizsgálhatóak más centrális (pl. CRF) és perifériás (inzulin, CCK) neurotranszmitterek, melyek tápfelvételi és anyagcsere hatásának fontos szerepe van a korfüggő testösszetétel változásokban. Különösképp érdekesnek tűnnek az inzulin centrális kor és testösszetétel függő hatásának változásai. Az inzulin a leptinhez hasonlóan átjut a vér-agy gáton és elsősorban a hypothalamusban (részben a leptinnel közös intracelluláris utakon) csökkenti az orexigén neuropeptidek (NPY/AgRP rendszert), valamint fokozza az anorexigén neuropeptidek (POMC/CART) szintézisét, ezáltal csökkenti a táplálék felvételét, fokozza a szimpatikus aktivitást, a hőtermelést és a testsúly csökkenéséhez, egyúttal a relatív éhezésben a fehérje-bontásán át sarcopeniához vezet. A centrálisan infundált inzulin befolyásolja a perifériás glükóz anyagcserét is, pl. hatására csökken a máj glükóz kidobása, fokozódik a pancreas inzulin elválasztása. Krónikusan magas leptin szint (elhízás, életkor következtében) csökkenti a centrális inzulin érzékenységet is, míg a centrális leptin rezisztencia korrigálása állatkísérletes adatok alapján fokozza a perifériás inzulin érzékenységet (Marino és mtsai, 2011). Mindez aláhúzza mind a centrális leptin, mind a centrális inzulin érzékenység fenntartására, visszaállítására irányuló vizsgálatok fontosságát.

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönettel tartozom Prof. Székely Miklósnak, hogy a kórházi, gyógyító munkát követően lehetőséget és sok segítséget adott az elméleti kutatás alapjainak megismerésére, megkedvelésére. Köszönöm jó tanácsait, biztatását, melyekkel mind oktató, mind kutató munkámat mindig alaposágra, logikus gondolkodásra ösztönözte.

Köszönöm Dr. Balaskó Mártának, Dr. Pétervári Erikának, Dr. Garami Andrásnak a szakmai segítségért, melyeket az adatok kiértékelésében, az ábrák elkészítésében, konferenciákra való felkészülésekhez nyújtottak.

Köszönöm a Kóréletani és Gerontológiai Intézet dolgozóinak munkámhoz nyújtott segítségét. A hőszabályozási labor asszisztenseinek: Mihálffyné Jech Andreának, Gáspárné Koncsecskó Margitnak, Kissné Bóka Adriennek és Pákai Eszternek a kísérletek kivitelezésében, Kocsisné Halas Ágnesnek a mindennapi munkához nyújtott kedves segítségeiért. Köszönöm TDK hallgatóink lelkes munkáját.

Köszönettel tartozom családomnak türelmükért és biztatásukért.

## Irodalomjegyzék

- Adan RA, Tiesjema B, Hillebrand JJ, la Fleur SE, Kas MJ, de Krom M (2006) *Brit J Pharmacol* 149:815–827
- Akimoto-Takano S, Sakurai C, Kanai S, Hosoya H, Ohta M, Miyasaka K (2005) *Neuroendocrinology* 82: 256–263
- Astrand A, Bohlooly-Y M, Larsdotter S, Mahlapuu M, Andersén H, Tornell J, Ohlsson C, Snaith M, Morgan DG (2004) *Am J Physiol* 287:R749-R758
- Balaskó M, Szelényi Z, Székely M (1999) *Acta Physiol Hung* 86:219-222
- Blouet C, Jo YH, Li X, Schwartz GJ (2009) *J. Neurosci* 29:8302–8311
- Brosh A (2007) *J Anim Sci* 85:1213-1227
- Cameron AJ, Welborn TA, Zimmet PZ, Dunstan DW, Owen N, Salmon J, Dalton M, Jolley D, Shaw JE (2003) *Med J Aust* 178:427-432
- Cettour-Rose P, Rohner-Jeanrenaud F (2002) *Endocrinology* 143:2277-2283
- Chen M, Wang J, Dickerson KE, Kelleher J, Xie T, Gupta D, Lai EW, Pacak K, Gavrilova O, Weinstein LS (2009) *Cell Metab* 9:548-555
- Di Francesco V, Fantin F, Omizzolo F, Residori L, Bissoli L, Bosello O, Zamboni M (2007) *Dig Dis* 25:129-137
- Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Jobst EE, Tonelli-Lemos L, Billes SK, Glavas MM, Grayson BE, Perello M, Nillni EA, Grove KL, Cowley MA (2007) *Cell Metab* 5:181-194
- Gabriely I, Ma XH, Yang XM, Rossetti L, Barzilai N (2002) *Diabetes* 51:1016-1021
- Halaas JL, Boozer C, Blair- West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM (1997) *Proc Natl Acad Sci USA* 94:8878-8883
- Hagan MM, Havel PJ, Seeley RJ, Woods SC, Ekhator NN, Baker DG, Hill KK, Wortman MD, Miller AH, Gingerich RL, Geraciotti TD. (1999) *J Clin Endocrinol Metab* 84:3579-3585
- Haynes J, Speakman J, Racey P (1999) *Hypertension* 33:542-547
- Hwa JJ, Ghibaudi L, Gao J, Parker EM (2001) *Am J Physiol* 281:R444-R451
- Ibrahim N, Bosch MA, Smart JL, Qiu J, Rubinstein M, Rønnekleiv OK, Low MJ, Kelly MJ (2003) *Endocrinology* 144:1331-1340
- Inui A (2000) *Pharmacol. Rev.* 52:35-62
- Jackson MB, Ahima RS (2006) *Clin Sci* 110:143-152
- Kmiec Z (2011) *Curr Protein Pept Sci*. Epub 2011 May 17
- Li G, Mobbs CV, Scarpace PJ (2003) *Diabetes* 52:1951-1957
- Lin S, Thomas TC, Storlien LH, Huang XF (2000) *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:639-646
- Marino JS, Xu Y, Hill JW (2011) *Trends Endocrinol Metab* Epub 2011 Apr 12
- Marks DL, Ling N, Cone RD (2001) *Cancer Res* 61:1432-1438
- Marks DL, Butler AA, Turner R, Brookhart G, Cone RD (2003) *Endocrinology* 144:513-523
- Metlakunta AS, Sahu M, Sahu A (2008) *Endocrinology* 149:1121-1128
- Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV (1998) *Diabetes* 47:294-297
- Mizuno TM, Kelley KA, Pasinetti GM, Roberts JL, Mobbs CV (2003) *Diabetes* 52:2675–2683



- Mooradian AD, Hurd R, Chehade J, Pun K, Haas MJ (2000) *Proc Soc Exp Biol Med* 224:273-277
- Morley JE (1987) *Endocr Rev* 8:256-287
- Morley JE (2001) *J Gerontol Med Sci* 56A:81-88
- Mountjoy KG (2010) *Biochem J.* 428:305-324
- Parton LE, Ye CP, Coppari R, Enriori PJ, Choi B, Zhang CY, Xu C, Vianna CR, Balthasar N, Lee CE, Elmquist JK, Cowley MA, Lowell BB (2007) *Nature* 449:228-232
- Peralta S, Carrascosa JM, Gallardo N, Ros M, Arribas C (2002) *Biochem Biophys Res Commun* 296:425-428
- Pelleymounter M, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F (1995) *Science* 269:540-543
- Pétevári E, Balaskó M, Garami A, Soós S, Székely M (2009) *Acta Physiol Hung* 96:483-487
- Petervari E, Garami A, Soos S, Szekely M, Balasko M (2010) *Neuropeptides* 44:315-322
- Pétevári E, Szabad AO, Soós S, Garami A, Székely M, Balaskó M (2011) *Regul Pept.* 166:105-111
- Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG (2005) *Diabetes* 54:2012-2018
- Sahu A (2004) *Endocrinology* 145:2613-2620
- Savontaus E, Breen TL, Kim A, Yang LM, Chua SC Jr, Wardlaw SL (2004) *Endocrinology* 145:3881-3891
- Scarpace PJ, Matheny M, Shek EW (2000a) *Neuropharmacology* 39:1872-1879
- Scarpace PJ, Matheny M, Moore RL, Tümer N (2000b) *Diabetes* 49:431-435
- Scarpace PJ, Matheny M, Zhang Y, Shek EW, Prima V, Zolotukhin S, Tümer N (2002) *Endocrinology* 143:3026-3235
- Shek EW, Scarpace PJ (2000) *Regul Pept* 92:65-71
- Song CK, Vaughan CH, Keen-Rhinehart E, Harris RBS, Richard D, Bartness TJ (2008) *Am. J Physiol* 295:R417-R428
- Székely M, Balaskó M (1999) *Acta Physiol Hung* 86:287-291
- Székely M, Pétevári E, Szelényi Z (2004) *Front Biosci* 9:2746-2763
- Tatro JB, Entwistle ML (1994) *Brain Res* 635:148-158
- Treuth MS, Adolph AL, Butte NF (1998) *Am J Physiol* 275:E12-E18
- Vergoni AV, Poggioli R, Bertolini A (1986) *Neuropeptides* 7:153-158
- Wolden-Hanson T, Marck BT, Smith L, Matsumoto AM (1999) *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54:B99-107
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) *Nature* 372:425-432
- Zhang Y, Matheny M, Tümer N, Scarpace PJ (2004) *Neurobiol Aging* 25:1349-1360
- Zimanyi IA, Pelleymounter MA (2003) *Curr Pharm Des* 9:627-641

## Publikációk jegyzéke

### Az értekezés alapjául szolgáló publikációk listája

*Referált folyóiratban megjelent közlemények:*

Soos S, Balasko M, Jech-Mihalffy A, Székely M, Petervari E (2010) Anorexic vs. metabolic effects of central leptin infusion in rats of various ages and nutritional states. *J Mol Neurosci* 41:97-104

**IF.: 2.922**

Pétevári E, Garami A, Soós S, Székely M, Balaskó M (2010) Age-dependence of alpha-MSH-induced anorexia. *Neuropeptides* 44:315-22

**IF.: 1.917**

Pétevári E, Szabad ÁO, Soós S, Garami A, Székely M, Balaskó M (2011) Central alpha-MSH infusion in rats disparate anorexic vs. metabolic changes with aging. *Regul Pept* 166:105-11

**IF: 2.473 (2010)**

Soos S, Petervari E, Székely M, Jech-Mihalffy A, Balasko M (2011) Complex catabolic effects of central alpha-MSH infusion in rats of altered nutritional states: differences from leptin. *J Mol Neurosci* 43:209-16

**IF.: 2.922(2010)**

Pétevári E, Balaskó M, Garami A, Soós S, Székely M (2009) Suppression of food intake by intracerebroventricular injection of alpha-MSH varies with age in rats (Short communication) *Acta Physiol. Hung.* 96:483-487

**IF.: 0.750**

E. Petervari, S. Soós, M. Székely, M. Balaskó (2011) Alterations in peptidergic regulation of energy balance in the course of aging (Review) *Curr. Protein Pept. Sci.* 12:316-324

**IF: 3.830 (2010)**

Balaskó M., Soós S, Párniczky A., Koncsecskó-Gáspár M., Székely M., Pétevári E.: Anorexigenic effect of peripheral cholecystokinin (CCK) varies with age and body composition. *Acta Physiol. Hung.* (közlésre benyújtva)

**IF.: 1.226(2010)**

### A jelölt egyéb publikációi

*Referált folyóiratban megjelent közlemények:*

Balaskó M, Garami A, Soós S, Koncsecskó-Gáspár M, Székely M, Pétevári E (2010) Central alpha-MSH, energy balance, thermal balance, and antipyresis. *J Therm Biol* 35:211-217

**IF.: 1.273**

*Könyvfejezet:*

Kórélettan jegyzet 2006, PTE ÁOK Kórélettani Intézet,

Szerkesztette: Székely Miklós

*Elektrokardiográfia fejezet*

*Légzésfunkciós vizsgálatok fejezet*

Gerontológia-Geriátria Jegyzet 2007, PTE és EKK Egészségtudományi Kar,

Szerkesztette: Székely Miklós

*Időskori tüdőelváltozások és gyakori tüdőbetegségek fejezet*

Kórélettan tankönyv (2010),

Szerkesztette: Székely Miklós

Medicina Kiadó

**Az értekezéssel összefüggő előadások, idézhető előadáskivonatok:**

Soós Sz., Balaskó M.: A táplálékfelvétel szabályozásának változásai öregedő patkányokban.  
Magyar Élettani Társaság LXXIII. Vándorgyűlése, Időselettani Szimpózium, Budapest, 2009. aug. 27-29.

*Acta Physiol. Hung. 97: 333-334 (2010)*

IF: 1.226

Balaskó M., Pétervári E., Soós Sz., Székely M.: Orexigén és anorexigén peptidrendszerek eltérései öregedő patkányban.

Magyar Élettani Társaság LXXIII. Vándorgyűlése, Időselettani Szimpózium, Budapest, 2009. aug. 27-29.

*Acta Physiol. Hung. 97: 332-332 (2010)*

IF: 1.226

Balaskó M., Pétervári E., Soós Sz., Székely M.: Obesity of aging and age-related alterations in the responsivity of the central melanocortin system.

2nd Central European Congress on Obesity, Budapest 1st-3rd October 2009 (Quo vadis obesitology?)

*Obesitol Hung. 10 (S1): S 59 (2009)*

Balaskó M., Pétervári E., Garami A., Soós Sz., Gáspár-Koncsecskó M., Székely M.: A centrális energetikai szabályozás életkorfüggő eltérései patkányban.

Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság XXXII. Kongresszusa („Gerontológia a harmadik évezred küszöbén”) Budapest, 2009. okt. 9-10.

Pétervári E., Balaskó M., Soós S., Székely M.: Életkor vs. testösszetétel hatásai az energia-háztartás centrális szabályozására.

A Magyar Élettani Társaság (MÉT) LXXIV. Vándorgyűlése és a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MFT) II. közös tudományos konferenciája. Szeged 2010. június 16-18.

*Acta Physiol. Hung. 97: 469 (2010)*

IF: 1.226

Balaskó M., Rostás I., Sipos V., Soós Sz., Székely M., Pétervári E.: Az életkor hatásai az energia-háztartás centrális szabályozására.

Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság XXXIII. Kongresszusa Budapest, 2010. nov. 26-27.

Pétervári E., Barcza Zs., Szabad Á.O., Soós Sz., Székely M., Balaskó M.: Az energia háztartás élettani szabályozása módosul az életkorral.

Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság XXXIII. Kongresszusa Budapest, 2010. nov. 26-27.

Soós S., Mikó A., Füredi N., Balaskó M., Székely M., Pétervári E.: Tápláltsági állapot befolyása centrális alpha-MSH infúzió komplex energetikai hatásaira. Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság XXXIII. Kongresszusa Budapest, 2010. nov. 26-27.

**Az értekezéssel összefüggő poszterprezentációk, Idézhető absztraktok:**

Soós Sz., Garami A., Pákai E., Pétervári E.: The central effects of alpha melanocyte stimulating hormone on food intake in rats of various nutritional states.

Magyar Idegtudományi Társaság XI. Vándorgyűlése 2007. jan. 24.-27. Szeged

*Clin. Neurosci. / Ideggyógy. Szle. 60 (S1): 59 (2007)*

Garami A., Soós Sz., Pákai E., Székely M.: The central effects of alpha-melanocyte-stimulating hormone on food intake in rats of various nutritional states. Combating Obesity: Strategies for Prevention and Intervention COSPI 3-17 February, 2007, Graz, Austria

Soós Sz., Balaskó M., Cséplő P., Székely M., Garami A.: Alpha-MSH hatása patkányok spontán táplálék-felvételére.

Magyar Élettani Társaság LXXI. Vándorgyűlése 2007. június 6.-8. Pécs  
*Acta Physiol. Hung. Vol. 94 (4) 391-391 (2007)*

IF: 0.453

Balaskó M., Cséplő P., Soós Sz., Pétervári E., Székely M.: Age-related variations of alpha-MSH-induced anorexia.

IBRO International Symposium 24-26 January 2008, Debrecen  
*Ideggyógyászati Szemle 61(S1): 14 (2008)*

Pétervári E., Balaskó M., Garami A., Pákai E., Soós Sz., Székely M.: Central alpha-MSH infusion and parameters of energy balance in young and old rats.

IBRO International Symposium 24-26 January 2008, Debrecen  
*Ideggyógyászati Szemle 61(S1): 51-52 (2008)*

Soós Sz., Cséplő P., Vámos Z., Pétervári E., Székely M.: Age-related alterations in alpha-MSH-induced acute anorexia.

MÉT LXXII. és a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság közös Vándorgyűlése 2008. június 04-06. Debrecen  
*Acta Physiol. Hung. 96 (1) 127-127 (2009)*

IF: 0.75

Vámos Z., Garami A., Cséplő P., Soós Sz., Székely M.: Effects of a central alpha-MSH infusion on parameters of energy balance in young and old rats.

MÉT LXXII. és a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság közös Vándorgyűlése 2008. június 04-06. Debrecen  
*Acta Physiol. Hung. 96 (1) 142-143 (2009)*

IF: 0.75

E. Pétervári, M. Balaskó, Sz. Soós, P. Cséplő, M. Székely: Age-related changes in food intake upon acute central alpha-MSH-administration.

6<sup>th</sup> FENS Forum of European Neuroscience 12-16 July 2008, Geneva, Switzerland

M. Balaskó, E. Pétervári, A. Garami, E. Pákai, Sz. Soós, M. Székely: Age-related changes in parameters of energy balance upon central alpha-MSH infusion.

6<sup>th</sup> FENS Forum of European Neuroscience 12-16 July 2008, Geneva, Switzerland

M. Balaskó, T. Schjottelvik, Sz. Soós, E. Pétervári, M. Székely: Influence of nutritional state on leptin effects in rats.

Magyar Idegtudományi Társaság (MITT) XIII. Kongresszusa, Budapest, 2009. jan. 22-24. *Frontiers in Systems Neuroscience. doi: 10.3389/conf.neuro.01.2009.04.002 (2009)*

M. Balaskó, E. Pétervári A. Garami, Sz. Soós, M. Székely: Age-related changes in the central regulation of energy metabolism in rats.

IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Paris, 5-9 July, 2009.  
*J. Nutr. Health Aging 13(S1): S556. (2009)*

IF.:1.712

E. Pétervári, M. Balaskó, Sz. Soós, M. Székely: Effects of leptin on energy homeostasis in rats: influence of nutritional state and age.

Neuropeptide Festival 2009, Joint Meeting of the European Neuropeptide Club and the Summer Neuropeptide Conference, Salzburg, 20-23 July 2009  
*Neuropeptides 43(5): 410-411 (2009)*

IF.:2.036

Soós Sz., Balaskó M., Székely M., Pétervári E.: Leptin and energy homeostasis in rats on high-fat diet or calorie restriction.

2nd Central European Congress on Obesity, Budapest 1st-3rd October 2009  
*Obesitol Hung. 10 (S1): S44. (2009)*

Pétervári E., Soós Sz., Balaskó M., Jech-Mihálffy A., Székely M.: Életkor és tápláltsági állapot hatása a centrális leptin-érzékenységre patkányban.

Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság XXXII. Kongresszusa („Gerontológia a harmadik évezred küszöbén”) Budapest, 2009. okt. 9-10.

A. Schmidt, Á.O. Szabad, Sz. Soós, M. Székely, E. Pétervári: Age-related alternations in parameters of energy balance upon central alpha-MSH infusion.

IBRO International Symposium 21-23 January 2010, Pécs

*Front. Neurosci. doi: 10.3389/conf.fnins.2010.10.00125 (2010)*

V. Sipos, I.Rostás, Sz. Soós, M. Székely, E. Pétervári.: Effects of Central alpha-MSH Infusion in Middle Aged Rats of Different Nutritional States.

IBRO International Symposium 21-23 January 2010, Pécs

*Front. Neurosci. doi: 10.3389/conf.fnins.2010.10.00127 (2010)*

Balaskó M., Rostás I., Szabad Á.O., Koncsecskó-Gáspár M., Soós Sz., Pétervári E., Székely M.: Age versus regulation of energy homeostasis in rats: Shifts in the activity neuropeptides.

7th Joint Meeting of the European Neuropeptide Club and the American Summer Neuropeptide Conference Pécs, 1-24 June, 2010.

*Neuropeptides 44: 533 (2010)*

IF.:1.917

Soós Sz., Sipos V., Balaskó M., Jech-Mihálffy A., Pétervári, E., M. Székely: Catabolic effects of a central alpha-MSH infusion in different nutritional states.

7th Joint Meeting of the European Neuropeptide Club and the American Summer Neuropeptide Conference Pécs, 1-24 June, 2010.

*Neuropeptides 44: 536 (2010)*

IF.:1.917

Pétervári E., Schmidt A., Soós Sz., Balaskó M., Székely M.: Age-related pattern in the catabolic effects of a central alpha-MSH infusion.

7th Joint Meeting of the European Neuropeptide Club and the American Summer Neuropeptide Conference Pécs, 1-24 June, 2010.

*Neuropeptides 44: 535 (2010)*

IF.:1.917

Balasko, M, Sipos, V, Rostas, I, Soos, S, Szekely, M, Petervari, E: Obesity versus age in the regulation of energy homeostasis: melanocortins and leptin.

11th International Congress on Obesity Stockholm, 2010. júl. 11-15.

*Obesity Reviews 11 (S1): p.204 (2010)*

Balasko M., Sipos V., Rostas I., Soos S., Szekely M., Petervari E.: Obesity versus age in the regulation of energy homeostasis: melanocortins and leptin.

11th International Congress on Obesity 11-15th July, 2010 Stockholm, Sweden

Balasko M., Sipos V., Rostas I., Soos S., Petervari E., Szekely M.: Nutritional state influences effects of central alpha-MSH infusion in middle-aged rats.

6th International Melanocortin Meeting, 8-11th July, 2010. Utrecht, the Netherlands

Petervari E., Schmidt A., Szabad AO., Balasko M., Soos S., Szekely M.: Central actions of alpha-MSH on parameters of energy balance in rats: age-related patterns.

6th International Melanocortin Meeting, 8-11th July, 2010. Utrecht, the Netherlands

Balasko M., Szabad AO., Jech-Mihálffy A., Soos S., Petervari E., Szekely M.: Age-related shifts in the activity of central neuropeptide systems involved in energy balance.

The 1st International Congress on Controversies in Longevity, Health and Aging. 24-27th June, 2010, Barcelona, Spain