

**CENTRÁLIS ENERGETIKAI LEPTIN HATÁSOK
ÉLETKOR- ÉS TÁPLÁLTSÁGI ÁLLAPOT-FÜGGŐ
ELTÉRÉSEI**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Rostás Ildikó

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Neurofarmakológia Program

Témavezető: Dr. Balaskó Márta, PhD, med. habil.

Doktori Iskola vezetője, Programvezető:

Prof. Dr. Pintér Erika, PhD, DSc



Transzlációs Medicina Intézet

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

2017

BEVEZETÉS

Az energiaegyensúly zavarai komoly népegészségügyi problémát jelentenek, prevalenciájuk világszerte folyamatosan nő (WHO 2015, 2016). Ezen állapotok magukba foglalják a testsúly és/vagy a testösszetétel változásait. Az elhízás kóros zsírfelhalmozódással jár, míg a senyvesztő betegségek fokozatos testtömegvesztést, elsősorban az izomszövet csökkenését eredményezik. Az életkor előrehaladtával az energiaháztartás hosszútávú szabályozásában két fő tendencia figyelhető meg: a középkorú populáció súlynövekedésre, elhízásra hajlamos (Scarpace et al., 2000b), míg idős korban az étvágytalanság (anorexia) és a fogyás cachexiához, progresszív izomtömegvesztéshez (sarcopenia) vezet. A középkorú elhízás és az időskori fogyás jelentőségét tovább növeli a népesség előregedése, mely szintén világméretű probléma. Ráadásul az elhízás maga is felgyorsítja az öregedést és az öregedéssel kapcsolatos degeneratív folyamatokat (pl. izomatrófia, neurodegeneráció) (Carter et al., 2013; Balaskó et al., 2014).

Az életkorfüggő változások nem csak emberben, hanem más emlősökben is megfigyelhetőek, ami arra utal, hogy a környezeti tényezőkön kívül (mozgásszegény életmód, egészségtelen táplálkozás, stb.) autonóm szabályozási eltérések is szerepet játszhatnak a jelenségek hátterében. Elhízásban és az öregedés során is megfigyelhetőek az energiaegyensúly kóros szabályozási eltérései (diszreguláció). Ez a diszreguláció többek között magában foglalja a különböző szabályozó hormonokkal (pl. leptin, inzulin) szemben kialakuló rezisztenciát, ami a testsúly és/vagy a testösszetétel kóros változásait vonja maga után (Ahima, 2009; Carter et al., 2013).

Mivel mind az elhízás, mind az (időskori) alultápláltság nagymértékben növeli a morbiditást és a mortalitást, a folyamatok hátterében szerepet játszó szabályozó tényezők vizsgálatának kiemelt jelentősége van.

1. Az energiaegyensúly szabályozása

A szervezet energiaegyensúlyát a testtömegszabályozás és a hőszabályozás folyamatai biztosítják. A hosszabb távon érvényesülő testtömegszabályozás a táplálékfelvétel és az anyagcsere közötti egyensúly fenntartásáért felel. A gyorsan változó hőszabályozás az állandó maghőmérsékletet biztosítja az anyagcsere (hőtermelés) és a hőleadás egyensúlya révén. A táplálékfelvétel és az anyagcsere átmeneti eltérései a táplálkozási állapotot (éhség, jóllakottság) határozzák meg, krónikus diszregulációjuk pedig kóros tápláltsági állapotot (elhízás, alultápláltság) eredményez. A testsúly/testösszetétel eltérései gyakran a hőegyensúly változásaival járnak együtt, pl. magasabb testhőmérsékletre, sőt hőségutára való hajlam figyelhető meg elhízottakban, míg az alultáplált populáció inkább a maghőmérséklet csökkenésére, hypothermiára hajlamos. Ugyanakkor a testhőmérséklet változásai is hatással vannak a táplálékfelvételre (Székely és Szelényi, 2005).

Az energiaegyensúly szabályozása a periféria és a központi idegrendszer közötti kapcsolat révén valósul meg, afferens jeleket, centrális szabályozó központokat és autonóm efferenseket foglal magába (Carrascosa et al., 2009; Münzberg et al., 2016). A szenzoros afferensek idegi (pl. az abdominalis vagus kemo- vagy mechanoszenzitív rostjain ható)

(Székely, 2000) vagy humorális (pl. perifériás szervek által szekretált) (Janig, 1996) jeleket közvetítenek az agy felé. Ezek a faktorok elsősorban a hypothalamusban, illetve agytörzsi magvakban fejtik ki hatásukat. Ezen agyterületek kulcsfontosságúak a perifériás jelek integrálásában, a centrális szabályozó peptidek aktivitását módosíthatják, hozzájárulva az autonóm idegrendszer aktiválásához, ezáltal az energetikai paraméterek szabályozásához (Badman és Flier, 2005).

2. Leptin

A leptin elsődlegesen a zsírszövetben termelődő protein, egyike a legfontosabb adipokineknek (Friedman és Halaas, 1998). Az energiaegyensúly egyik legjelentősebb hosszútávú szabályozója, az energiaraktárak nagyságáról közvetít információt a hypothalamus felé (Benoit et al., 2004). A leptin koordinált katabolikus aktivitással rendelkezik: csökkenti a táplálékfelvételt (anorexigén), fokozza az anyagcserét (hipermetabolikus) és növeli a maghőmérsékletet (hipertermiás) (Hwa et al., 1996; Sahu, 2004; Steiner és Romanovsky, 2007). A testsúly növekedésekor az emelkedő leptin szintek megakadályozzák a további zsírfelhalmozódást, míg a leptin szint csökkenése (pl. éhezésben) lehetővé teszi a táplálékfelvétel fokozódását, illetve az anyagcsere csökkenését.

A hormon a hosszú izoformájú leptin receptoron (Ob-Rb) keresztül fejt ki hatásait, elsősorban a hypothalamus nucleus arcuatusában (ARC) módosítja különböző neuropeptidok expresszióját. Egyrészt a proopiomelanocortinból (POMC) származó alpha-melanocytá stimuláló hormon (alpha-MSH) és a kokain-amfetamin-regulált transzkript (CART) peptidek által közvetített anorexigén-katabolikus mechanizmusokat aktivál, másrészt ellentétes hatású orexigén-anabolikus faktorokat gátol [neuropeptid Y (NPY) vagy agouti-related peptid (AgRP)]. A másodrendű neuronokból (ARC-tól downstream irányban) származó peptidek [orexin, corticotropin-releasing hormon (CRH), stb.] szintén hozzájárulnak a katabolikus reakciók létrejöttéhez (Baskin et al., 1999; Valassi et al., 2008). A leptin metabolikus és hőszabályozási hatásait részben a szimpatikus idegrendszer közvetíti különböző hypothalamus magvakon keresztül (Pandit et al., 2017). A hormon a perifériás vagus afferenseken keresztül is továbbít információt (Wang et al., 1997; Gaigé et al., 2002) az agytörzsi magvak (pl. a nucleus tractus solitarii) felé (Buyse et al., 2001; Székely és Szelényi, 2005).

3. A leptin rezisztencia kialakulása öregedés és elhízás során

Az elhízott emberek legnagyobb százalékában a leptin kezelés hatástalan, ami leptin rezisztencia meglétére utal (Hukshorn et al., 2002; Moon et al., 2011). Régóta ismert, hogy a leptinre adott válaszkészség mind elhízásban (Lin et al., 2000), mind az öregedés során csökken (Scarpace et al., 2000b). Az öregedés és elhízás kombinációja (életkorfüggő elhízás) fiatal korban kezdődő testsúlynövekedéssel jellemezhető, mely középkorú vagy öregedő egyéneknél (és állatokban) éri el a maximumát. Ez a testsúlynövekedés először perifériás, majd később centrális leptin rezisztencia kialakulását vonja maga után (van Heek et al., 1997; Sahu, 2004). Nem tisztázott azonban, hogy önmagában az öregedés vagy a következményes

elhízás vezet-e a leptin rezisztencia létrejöttéhez. Ezenfelül idős korban (akár ember, akár más emlős esetében) az anorexia és a testsúlyvesztés kerül előtérbe (Morley, 2001), ami nem magyarázható az öregedéshez köthető leptin rezisztenciával.

Korábban különböző, sőt ellentétes leptin hatásról számoltak be a hormon akut, illetve krónikus alkalmazását követően (García-Cáceres et al., 2011). Ez alapján jelentősége lehet mind az akut mind a krónikus leptin adagolást követő energetikai változások életkorfüggő tanulmányozásának.

Elhízásban a centrálisan adagolt leptinre adott válaszkészség hosszabb ideig megtartott, mint a perifériás érzékenység (van Heek et al., 1997). Így a kor- és elhízás-függő változások a centrális leptin-válaszkészséget tekintve későbbi terápiás lehetőségeket vetnek fel (pl. intranazális leptin alkalmazása elhízásban, Schulz et al., 2012; Spetter és Hallschmid, 2015).

CÉLKITŰZÉSEK

1. Kísérleteinkben arra kerestünk választ, hogy az akut centrális leptin injekció energetikai hatásai hogyan változnak az életkor függvényében.

Az intracerebroventricularis (ICV) leptin injekcióra adott anorexigén és hipermetabolikus válaszkészséget vizsgáltuk különböző korcsoportú (3, 6, 12, 18 és 24 hónapos) hím Wistar patkányokban. Ezenkívül a leptin hőszabályozási hatásait is elemeztük. Az életkorfüggő energetikai változások háttérének tisztázására a hosszú leptin receptor (Ob-Rb) és egy citokin jelátvitelt gátló fehérje (SOCS3) génexpresszióját határoztuk meg az ARC-ban kvantitatív valós idejű polimeráz láncreakció (qRT-PCR) módszerrel. Az elhízás szerepét a leptin anorexigén hatásaira vonatkozóan 6 és 12 hónapos állatokban vizsgáltuk.

2. További célul tűztük ki azt is, hogy az öregedés és a testösszetétel szerepét elemezzük a krónikus centrális leptin infúzió energetikai hatásaira vonatkozóan.

Nagy dóziszú 7 napos ICV leptin infúzió táplálékfelvételre, testsúlyra, szívfrekvenciára [indirekt módon jelzi az anyagcsere változásait (Butler, 1993)], maghőmérsékletre és spontán lokomotoros aktivitásra kifejtett hatását vizsgáltuk normál táplálású (normally fed, NF) patkányok különböző korcsoportjaiban (3, 6, 12, 18 és 24 hónapos). A testösszetétel szerepét kalória restriktós (calorie-restricted, CR; 6, 12 és 24 hónapos), illetve zsírdús diétán tartott elhízott (high-fat diet-induced obese, HF; 6 és 18 hónapos) állatcsoportokban tanulmányoztuk, szintén ICV leptin infúzió során.

MÓDSZEREK

1. Kísérleti állatok

Kísérleteinket a PTE-ÁOK Transzlációs Medicina Intézet állatházából származó különböző korcsoportú hím Wistar patkányokon végeztük. Az állatokat 22-25 °C-os környezeti hőmérsékleten tartottuk, a nappali és éjszakai periódusok váltakozását reggel 6 és este 6 óra közötti mesterséges fény biztosította. Az alábbi korcsoportokat alakítottuk ki: fiatal felnőtt (3 hónapos), fiatalabb középkorú (6 hónapos), idősebb középkorú (12 hónapos), öregedő (18 hónapos) és öreg (24 hónapos).

Bizonyos korcsoportokban tápláltsági állapot szerinti alcsoportokat hoztunk létre: NF, HF és CR. Az NF patkányok standard laboratóriumi patkánytápot kaptak *ad libitum* (11 kJ/g). A HF állatokat 2 hónapos koruktól kezdve magas kalóriatartalmú diétán (közel 60 % zsír tartalmú IPS TestDiet, 21.6 kJ/kg) tartottuk. A CR patkányok a napi normál standard laboratóriumi patkánytáp normál adagjának 2/3-át kapták (16 g/nap) 2 hónapos életkoruktól kezdve, vitamin és ásványi anyag kiegészítéssel. Csapvíz folyamatosan elérhető volt minden csoport számára. Az állatokat kézhez szoktattuk, a táplálékfelvételüket és a testsúlyukat naponta manuálisan mértük délelőttönként 9 órakor.

Az alábbi csoportokat vizsgáltuk kísérleteinkben: (1) 3, 6, 12, 18 és 24 hónapos normál táplálású patkányok (rendre NF3, NF6, NF12, NF18 és NF24); (2) 6, 12 és 18 hónapos elhízott állatok (rendre HF6, HF12 és HF18 – a HF patkányok rendszerint nem érik meg a 24 hónapos életkort); (3) kalória restriktív csoportok három életkorban (CR6, CR12 és CR24).

Kísérleteinket a PTE-ÁOK Állatkísérletes Etikai Bizottság és az országos Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács általános szabályainak, illetve a kutatócsoport kísérletes engedélyének (BA 02/200-11/2011) megfelelően, az Európai Unió állatkísérletes etikai bizottságának irányelveivel (86/609/EEC, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council) összhangban végeztük.

2. Akut kísérletek

2.1. Műtétek

A patkányok jobb laterális agykamrájába 22 gauge méretű rozsdamentes acél vezetőkanült ültettünk sztereotaxiás készülékben ICV injekciók beadása céljából. A műtéteket intraperitoneális (IP) ketamin-xylozin [78 mg/kg (Calypsol, Richter) + 13 mg/kg (Sedaxylan, Eurovet)] általános anesztéziában végeztük, a fertőzések megelőzése céljából 2 mg IP Gentamicint adtunk. A vezetőkanül helyzete: A: -1.0 mm (bregmától posterior irányban), L: 1.5 mm (bregmától jobbra laterálisan), V: 3.5 mm (durától ventrálisan).

2.2. Anyagbeadás

A táplálékfelvételi kísérletekben az állatok 48 órás éhezést követően, az újratáplálás kezdetén, 5 µl pirogénmentes fiziológiás sóoldatban (PFS, 0.9 % NaCl) oldott leptint (1 µg,

rekombináns leptin, Bachem), vagy kontrollként önmagában 5 µl PFS-ot kaptak. A hőszabályozási kísérletekben 4 µg peptidet 5 µl PFS-ban oldva adagoltuk, a kontroll csoport 5 µl PFS-ot kapott. Az injekciók beadása, reggel 9 órakor, műanyag kanülön keresztül távolról történt, anélkül, hogy megzavarta volna az állatokat.

2.3. A táplálékfelvétel mérése

A kísérlet megkezdése előtt 10-14 nappal a patkányokat az automata táplálékfelvételmérő Feed-Scale rendszerbe (Columbus, OH) helyeztük szoktatás céljából. Ebben a rendszerben az állatok porított patkánytápot kaptak (mellyel elkerülhető a táplálékfelhalmozás, és az ebből származó téves mérés). A standard vagy zsírdús patkánytáp és ivóvíz folyamatosan rendelkezésükre állt, kivéve a 48 órás éhezési periódust, mely során az adott csoportok csak vizet fogyaszthattak.

A kísérlet első napján reggel 9 órától a táplálékot 48 órára megvontuk. Az újratáplálás kezdete előtt 5 perccel (a harmadik napon reggel 9 órakor) a patkányok 1 µg ICV leptin (vagy PFS) injekciót kaptak az anorexigén hatás vizsgálata céljából 4 órás kumulatív táplálékfelvétel mérés során. A táplálékfelvételi kísérletekben az alábbi csoportok vettek részt: NF3, NF6, NF12, NF18 és NF24, illetve HF6 és HF12.

2.4. Az anyagcsere és a hőszabályozás vizsgálata

Az oxigén felhasználást (VO_2 , az anyagcsere indikátora), a maghőmérsékletet és a farokbőr hőmérsékletet (a hőleadás mértékét jelzi) mozgásukban részlegesen korlátozott, henger alakú fémketrecbe zárt patkányokon vizsgáltuk. A ketrecekhez előzőleg gondosan hozzászoktattuk az állatokat, így ez nem okozott számottevő stresszt a számukra. A kísérlet ideje alatt a patkányok nem ehetek és vizet sem fogyaszthattak. A ketrecbe zárt állatokat szobalevegővel átáramoltatott anyagcserekamrákba helyeztük, melyek kontrollált hőmérsékletű vízfürdőbe merültek. Enyhén subthermoneutrális környezeti hőmérsékletet (25 °C) alkalmaztunk, amelyen az állandó vazokonstriktió jellemző a farokbőr hőmérséklet fluktuációja nélkül. A kiindulási maghőmérséklet kismértékű csökkenése elősegíti a hipertermiás válaszok megfigyelését (Romanovsky et al., 2002), ugyanis minél magasabb a kiindulási maghőmérséklet, annál kisebb hipertermiás válasz várható egy adott mediátorra.

Az ICV injekció beadását követően az adatokat 3 órán keresztül 10 percenként regisztrálta a rendszer. A 10 cm mélyen a colonba vezetett termoelem a maghőmérsékletet, a farokbőr felszínén rögzített termoelem a farokbőr hőmérsékletet mérte. Az oxigén fogyasztást (ml O_2 /kg/min) és szén-dioxid termelést (ml CO_2 /kg/min) a kamrán átáramló levegőből indirekt kaloriméter (Oxymax, Equal Flow, Columbus, OH) határozta meg. A hőmérsékleti adatokat Digi-Sense Benchtop Thermometer (Cole-Parmer) gyűjtötte össze az elektronikus kiértékeléshez. A hőszabályozási kísérletekben az alábbi állatcsoportokat vizsgáltuk: NF3, NF6, NF12, NF18 és NF24.

3. Krónikus kísérletek

3.1. Műtétek

A patkányokat legalább 7 napig szoktattuk a biotelemetriás rendszerhez (MiniMitter VMFH series 4000, Sunriver, OR), majd IP transzmittert ültettünk a hasüregükbe IP ketamin + xylazin [78 mg/kg (Calypsol, Richter) + 13 mg/kg (Sedaxylan, Eurovet)] általános anesztéziában. A transzmitter szívfrekvenciát regisztráló elektródjai a mellkas falán subcután kerültek rögzítésre. Egy hét elteltével egy második műtetre került sor (hasonló altatásban), ICV kanült (Brain-Kit) építettünk be az állatok jobb laterális agykamrájába (ahogy azt a 2.1. alfejezetben részleteztük). Ugyanakkor egy leptinnel vagy PFS-al töltött Alzet ozmotikus minipumpát helyeztünk a tarkó bőre alá, ami az ICV kanülhöz csatlakozott. (A Brain-Kit kanülrendszerét PFS-al töltöttük fel.) A kísérletek végeztével a patkányokat nagy dózisu IP uretán injekcióval túlaltattuk (3-5 g/kg, Reanal), az injekciós kanül helyzetét a boncolás során makroszkóposan ellenőriztük.

3.2. Anyagbeadás

Az ozmotikus minipumpa leptint vagy PFS-ot tartalmazott. Az anyag 8-10 óra alatt érte el az agykamrát, és standard lassú ICV infúziót (1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}/\text{h}$ leptin vagy 1 $\mu\text{l}/\text{h}$ PFS) biztosított 7 napon keresztül.

3.3. A táplálékfelvétel és az anyagcsere mérése

A biotelemetriás MiniMitter rendszerben szabadon mozgó állatok maghőmérséklet, szívfrekvencia (indirekt módon az anyagcsere utal) értékeit, illetve spontán horizontális lokomotoros aktivitását mértük. Az IP transzmitter által közvetített rádiófrekvenciás jeleket a rendszer 5 percenként automatikusan mérte, melyeket egy 12 órás nappali (inaktív, nyugalmi periódus), valamint egy 12 órás éjszakai (aktív periódus) értékévé átlagoltattunk. Az adatok feldolgozásához VitalView szoftvert használtunk. A táplálékfelvételt és testtömeget naponta manuálisan mértük. Az alábbi patkánycsoportokat vizsgáltuk: NF3, NF6, NF12, NF18 és NF24; HF6 és HF18; CR6, CR12 és CR24.

4. *Post mortem* vizsgálatok

4.1. A testösszetétel vizsgálata

Az ICV infúziót követően boncolás során (8. nap) határoztuk meg a testösszetétel indikátorait NF, HF és CR patkányokban: a musculus tibialis anterior, a retroperitonealis, illetve epididymalis zsírszövet tömegét mértük, és az aktuális testtömeg százalékaként (g/100g testtömegegre vonatkozóan) fejeztük ki az értékeket (Soós et al., 2010; Balaskó et al., 2013).

4.2. Génexpressziós vizsgálatok

A génexpressziós vizsgálatokat a PTE-ÁOK Anatómia Intézetével és a PTE-GYTK Gyógyszerészi Biotechnológia Tanszékével kollaborációban végeztük. Az Ob-Rb és SOCS3 messenger ribonukleinsav (mRNS) expressziót az NF patkányok (3, 6, 12, 18 és 24 hónapos) ARC mintáiban vizsgáltuk. A szöveti mintavételt a korábbiakban leírt módon végeztük (Füredi et al., 2016). A teljes RNS izolálása Pure Link™ RNA Mini Kit-tel (Life Sciences, Carlsbad CA, USA) történt és NanoDrop (Thermo Scientific) készülékkel került meghatározásra. A komplementer dezoxiribonukleinsav (cDNS) szintézisét (high-capacity cDNS kit, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 1 µg teljes RNS minta felhasználásával végeztük a hivatalos protokoll szerint.

A qRT-PCR módszerhez SensiFast SYBR Green reagenst (BioLine) alkalmaztunk. Az amplifikációt ABI StepOnePlus készüléken futtattuk, az analízist StepOne szoftverrel végeztük, a kapott expressziós értékeket gliceraldehyd-3-foszfát dehidrogenáz (GAPDH) génre normalizáltuk. A PCR körülmények a következők voltak (korábbi vizsgálatok alapján, Füredi et al., 2016): 95 °C, 2 perc – 1 ciklus; 40 cikluson keresztül 95 °C, 5 másodperc és 60 °C, 30 másodperc. A génexpressziós változások értékelése a $2^{-\Delta\Delta C_t}$ módszer alkalmazásával történt.

5. Statisztikai analízis

Az adatok statisztikai értékeléséhez one-way, two-way és repeated-measures ANOVA tesztek alkalmaztunk, Tukey- vagy Scheffe- féle *post hoc* teszttel kiegészítve, amennyiben több, mint kettő csoportot hasonlítottunk össze (SPSS 11.0 for Windows). Minden kísérleti csoport legalább 6-8 patkányból állt. A szignifikancia szintje: $p < 0.05$.

EREDMÉNYEK

1. Akut leptin adagolás

1.1. A kísérleti csoportok jellemzői

Az NF csoportok testtömege növekvő tendenciát mutatott 18 hónapos korig, majd kismértékben csökkent öreg állatokban. Az elhízott patkányok átlag testsúlya szignifikánsan meghaladta az azonos korú NF csoportok értékeit, a HF12 állatok testtömege minden NF csoportnál szignifikánsan nagyobb volt.

A 48 órás éhezést követően az NF állatokat 20-45 g (a kezdeti testtömeg 7-11 %-a), a HF patkányokat 25-35 g (a kezdeti testtömeg 4-6 %-a) testsúlyvesztés jellemezte. A 4 órás kumulatív energiafelvétel (újrátáplálás során) NF állatokban 80-110 kJ volt. A legmagasabb érték a HF csoportokra volt jellemző, azon belül a 12 hónapos patkányok értékei szignifikánsan meghaladták a 6 hónapos csoport eredményeit.

1.2. Centrális leptin injekció hatása a táplálékfelvételre

Fiatal felnőtt patkányokban (NF3) az ICV akut leptin injekció nagymértékben csökkentette a 4 órás kumulatív táplálékfelvételt (újrátáplálást követően). Fiatalabb és idősebb középkorú, illetve öregedő állatokban nem jött létre szignifikáns anorexigén válasz. Érdekes módon, a leptin táplálékfelvétel-csökkentő hatása ismét szignifikánssá vált öreg patkányokban. Eredményeink arra utalnak, hogy az akut centrális leptin injekcióra adott válaszkészség az életkor előrehaladtával nem lineáris módon változik.

Az elhízott állatcsoportokban (HF6, HF12) az eltérő testösszetétel hatással volt a hormonra adott válaszkészségre. A fiatalabb középkorú csoport táplálékfelvétele nem csökkent, míg meglepő módon az idősebb középkorú patkányokban a leptin injekció szignifikáns anorexigén hatást eredményezett.

1.3. Centrális leptin injekció hatása az anyagcserére és a hőszabályozásra

A leptin anyagcserére és maghőmérsékletre kifejtett hatása a korrallal változott. A legnagyobb mértékű hipermetabolikus és hipertermiás válaszkészség a fiatal felnőtt korcsoportban jött létre, a szignifikáns anyagcsere-növekedést következményes szignifikáns maghőmérséklet-emelkedés kísérte. A fiatalabb és idősebb középkorú állatokban az anyagcsere-növekedés és maghőmérséklet-emelkedés kisebb mértékű volt. Ezzel szemben öregedő és öreg patkányokban nem jött létre szignifikáns hatás. A hőleadási mechanizmusok nem aktiválódtak, egyik csoportban sem tapasztaltunk farokbőr vazodilatációt. Ez alapján a hormon hőszabályozási hatása koordinálnak tekinthető, hasonlóan a prostaglandin E által kiváltott hipertermiához, vagy a kísérleti endotoxin lázhoz. A leptinre adott hipermetabolikus/hipertermiás válaszkészség az életkor előrehaladtával fokozatosan csökken. Ez az életkorfüggő minta eltér a leptin anorexigén hatásánál tapasztaltaktól.

2. Krónikus leptin adagolás

2.1. Centrális leptin infúzió hatása a testtömegre és a testösszetétel indikátoraira

A 7 napos leptin infúzió a két fiatalabb (NF3, NF6) és az öreg (NF24) korcsoportban szignifikáns mértékben csökkentette a testtömeget, míg az NF12 és NF18 állatoknál nem jött létre jelentős változás. A zsírszövet az NF3 és NF6 patkányokban csökkent nagymértékben, a testsúlyváltozáshoz hasonlóan. Míg az NF12 és NF18 csoportokban a zsírszövet nem változott szignifikáns mértékben, a 24 hónapos állatok retroperitoneális zsírszövege 50 %-al csökkent az infúzió során. Az izomszövet egyik csoportban sem változott szignifikánsan a leptin infúzió hatására.

A CR24 állatok kivételével az eltérő tápláltságú csoportok átlag testsúlya nem csökkent a leptin infúzió során. A hormonhatás következtében létrejött zsírszövet-csökkenés csak a HF6 állatokban volt szignifikáns. Bár a CR csoportokban a zsírszövet szinte teljesen eltűnt az infúzió hatására, a statisztikai tesztek mégsem mutattak szignifikáns eredményt a már eleve nagyon alacsony zsírtartalom miatt. Az izomtömeg nagysága egyik csoportban sem változott jelentősen.

2.2. Centrális leptin infúzió hatása a táplálékfelvételre

Az ICV leptin infúzió minden NF csoportban szignifikánsan csökkentette a 7 napos kumulatív táplálékfelvételt. A csökkenés mértéke (a kontroll és a leptinnel kezelt csoport értékeinek különbsége a kontroll állatok táplálékfelvételének százalékában kifejezve) hasonló volt (bár fokozatosan csökkent) a három fiatalabb korcsoportban (NF3: 54.4 %, NF6: 43.6 %, NF12: 39.5 %), kisebb mértékű volt az NF18 patkányoknál (19.0 %), majd ismét magasabb értéket mutatott az NF24 csoport esetében (38.8 %). A 18 hónapos állatokban a leptin által kiváltott anorexia mértéke szignifikánsan eltért a többi csoportétól.

Az elhízás csökkentette a leptin hatására létrejövő anorexia mértékét a HF6 csoportban (36.8 % vs. NF6 43.6 %), és szinte megszüntette azt a 18 hónapos állatokban (8.7 % vs. NF18 19.0 %).

Ezzel ellentétben, a CR patkányokban megfigyelhető korfüggés eltérő volt: a leptin infúzió nem váltott ki anorexiát a 6 és 12 hónapos állatokban (gyakorlatilag az összes rendelkezésükre álló tápot elfogyasztották), míg a CR24 csoportban szignifikánssá vált a kumulatív táplálékfelvétel-csökkentő leptin hatás (42.2 %), még az azonos életkorú NF csoport értékét is meghaladta (NF24: 38.8 %).

2.3. Centrális leptin infúzió hatása a szívfrekvenciára

Az alap szívfrekvencia (indirekt módon az anyagcserére utal) értékek a korral fokozatosan csökkentek NF patkányokban. A leptin infúzió során a nappali (inaktív periódus) átlag érték szignifikáns mértékben nőtt a 3 fiatalabb NF korcsoportban (1.-6. napig). Az éjszakai átlag érték (aktív periódus) NF3 állatokban kismértékben (1.-3. napig), az NF12 csoportban tartósabban (1.-6. napig) emelkedett. A szívfrekvencia nem változott jelentősen a két legidősebb csoportban (NF18, NF24) az infúzió során.

Elhízott állatokban az alap szívfrekvencia értékek magasabbak voltak, mint a nekik megfelelő NF csoportokban. Az elhízás csökkentette a leptin által kiváltott nappali tachycardia mértékét HF6 patkányokban, és teljesen megszüntette azt a HF18 csoportban.

Ezzel szemben kalória restriktió mellett alacsonyabb alap szívfrekvencia értékeket mértünk. A CR6 csoport kifejezett szívfrekvencia-emelkedéséhez képest (nappali és éjszakai, az NF6 csoporténál nagyobb) a CR12 állatokban a változás kisebb mértékű volt, majd a 24 hónapos patkányokban ismét kifejezetté vált (a nappali értékeket tekintve).

2.4. Centrális leptin infúzió hatása a maghőmérsékletre

A fiatal felnőtt korcsoportban a leptin infúzió rövid távon mind a nappali, mind az éjszakai maghőmérsékletet szignifikánsan emelte. A 6 hónapos állatokban a nappali (nyugalmi) értékek nőttek jelentősen (1.-6. napig). A hipertermia mértéke kisebb volt, valamint rövidebb ideig tartott az NF12, illetve NF18 csoportokban, és nem alakult ki öreg állatokban.

Az elhízott patkányokban (HF6, HF18) nem jött létre maghőmérséklet-emelkedés az infúzió során.

A kalória restriktió fokozta a leptinre adott hipertermiás válaszkésztséget az NF csoportokhoz képest.

2.5. Centrális leptin infúzió hatása a spontán lokomotoros aktivitásra

A leptin által kiváltott hipertermia nem magyarázható a fokozott lokomotoros aktivitással, mivel az egyik korcsoportban sem változott (sem a nappali, sem az éjszakai átlagérték) az infúzió során.

3. Életkorfüggő Ob-Rb és SOCS3 génexpresszió változások az ARC-ban

A qRT-PCR vizsgálatok eredményei alapján az ARC Ob-Rb expressziója fiatal felnőtt patkányokban volt a legnagyobb mértékű, 12 hónapos életkorra lecsökkent, majd ehhez képest fokozódott az öregedő és öreg állatokban. Az NF12 patkányok értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a többi csoport értékeinél. Eredményeink azt mutatják, hogy az ARC Ob-Rb expressziója az életkor előrehaladtával nem lineáris módon változik, hasonlóan az akut centrális anorexigén leptin hatáshoz.

A gátló SOCS3 gén ARC-ban mért expressziója a 18 és a 6 hónapos állatokban volt a legnagyobb mértékű, ezt az NF24 csoport követte, míg a legalacsonyabb érték az NF3 és NF12 patkányokra volt jellemző. Szignifikáns különbséget találtunk az NF18 és NF3, NF12 és NF24, illetve az NF6 és NF12 csoport között. Mindezek az eredmények hozzájárulhatnak az NF6 és NF18 állatok gyenge anorexigén válaszkészségének magyarázatához (a viszonylag nagymértékű Ob-Rb expresszió ellenére). Továbbá, az NF24 csoportban megfigyelhető relatíve alacsony SOCS3 génexpresszió részben magyarázhatja a leptinre adott szignifikáns válaszkészséget.

MEGBESZÉLÉS

1. Az akut centrális leptin injekcióra adott anorexigén válaszkészség

A leptin anorexigén válaszkészségét tekintve az öregedés önmagában nem okozott folyamatos progresszív hatáscsökkenést. Ehelyett jellegzetes életkorfüggő mintát tapasztaltunk: szignifikáns volt a táplálékfelvétel-csökkenés (újratáplálás során) NF3 fiatal felnőtt állatokban, nem jött létre szignifikáns anorexigén válasz fiatalabb és idősebb (NF6 és NF12), illetve öregedő (NF18) patkányokban, majd ismét szignifikánssá vált a hatás az öreg (NF24) korcsoportban. Az ARC-ban megfigyelhető Ob-Rb génexpresszió (magas az NF3, NF6, alacsony az NF12, és mérsékelten emelkedett az NF18 és NF24 csoportokban) és a jelátvitel-gátló SOCS3 génexpresszió (magas az NF6 és NF18, alacsonyabb az NF24, és alacsony az NF3 és NF12 állatokban) életkorfüggő változásai részben magyarázatot jelenthetnek a jelenség hátterére vonatkozóan. Az NF18 (csökkent Ob-Rb, magas SOCS3) és NF12 (nagyon alacsony Ob-Rb és alacsony SOCS3) patkányok gyenge válaszkészségét a kapott értékek alátámasztják. Eredményeink azonban nem teljes mértékben magyarázzák meg az NF24 csoport erős anorexigén válaszkészségét, mivel a csökkent Ob-Rb expresszió egy közepes mértékű SOCS3 génexpresszióval jár együtt. A fenti életkorfüggő válaszkészség-változások hozzájárulhatnak az emberben és más emlősökben is megfigyelhető középkorú elhízás és időskori fogyás magyarázatához (Scarpace et al., 2000b; Morley, 2001).

Az elhízás felgyorsította az előbb említett regulatórikus változásokat. Eredményeink ellentmondanak annak a nézetnek, amely szerint az elhízás és a leptin rezisztencia között minden esetben erős egyirányú korreláció áll fenn (Lin et al., 2000; Myers et al., 2012). Sőt, hasonló életkorfüggő anorexigén mintát és az elhízás által felgyorsított korfüggő szabályozási változásokat írtak le a perifériás cholecystokinin (CCK) alkalmazása esetében is (Balaskó et al., 2013). Ezenkívül a hypothalamicus NPY expresszió adaptív csökkenése tartós (5 hónapos) zsírdús diéta által létrehozott elhízásban (Stricker-Krongrad et al. 1998; Beck, 2006) szintén hozzájárulhatott a kísérleteinkben a HF12 állatokban tapasztalt fokozott centrális leptin-válaszkészséghez.

Az elhízott középkorú állatokban megfigyelhető leptinre adott fokozott válaszkészséget - leglábbis részben - magyarázhatja a hypothalamicus leptin receptor esetleges upregulációja. Feltételezések szerint ezt a változást a hosszú ideje fennálló vér-agy gáton való csökkent leptin-transzport eredményezheti (Banks et al., 1996).

2. Az akut centrális leptin injekcióra adott hipermetabolikus/hipertermiás válaszkészség

A leptin injekció fiatal felnőtt állatokban szignifikáns anyagcsere-növekedést hozott létre, ezt párhuzamos farokbőr vazokonstrikció kísérte, erős hipertermiát eredményezve. Ez a reakció hőszabályozási szempontból koordinálnak tekinthető, hasonlóan a kísérleti endotoxin lázhoz, vagy a CCK által kiváltott hipertermiához (Székely és Szelényi, 1979; Balaskó et al., 2013). A koordinált leptin-hipertermia hangsúlyozza a leptin hőszabályozásban kifejtett szerepét (Steiner és Romanovsky, 2007).

A hipermetabolikus/hipertermiás leptin hatások a korrallal csökkentek, szemben az anorexigén válaszkészséggel (ami középkorúakban csökkent és öreg állatokban felerősödött). Az akut centrális hipermetabolikus/hipertermiás és anorexigén leptin hatások tehát nem párhuzamos módon változnak, eltérő életkorfüggő mintát mutatnak. Ennek hátterében részben az állhat, hogy a különböző hypothalamicus régiók különböző leptin hatásokért felelősek (Correia et al., 2002). Másrészt, az anorexigén és a hipermetabolikus hatást részben eltérő jelátviteli útvonalak közvetítik (Zhou és Rui, 2013), ami szintén hozzájárulhat a nem párhuzamos korfüggő jelenségekhez.

A leptin számos endokrin funkcióra is hatással van. Éhezés vagy hosszútávú táplálék-megvonás során (pl. hypothalamicus amenorrhoea) az alacsony leptin szint mellett csökkent perifériás pajzsmirigy, illetve nemi hormon szintek mérhetőek, melyek leptin adást követően normalizálódnak (Welt et al., 2004; Park és Ahima, 2015). Mivel ezen hormonok is jól ismert hipermetabolikus hatással bírnak, az életkorral csökkenő szintjük magyarázhatja az öregebb korcsoportok leptinre adott csökkenő válaszkészségét.

3. A krónikus centrális leptin infúzióra adott anorexigén válaszkészség

A 7 napos leptin infúzió során minden NF csoport szignifikáns anorexigén válaszkészséget mutatott. Az életkorfüggő változásokat tekintve erősebb volt a hatás az NF3, NF6 és NF12 állatokban, csökkent az NF18 csoportban, és ismét kifejezetté vált az NF24 patkányokban. Az anorexigén leptin hatás a korrallal nem lineáris módon változott. Hasonló

korfüggő válaszkészséget tapasztaltunk a melanocortinok, illetve a perifériás katabolikus CCK anorexigén válaszkészségét illetően (Balaskó et al., 2013).

Az infúzió során az NF12 és NF18 állatokban nem jött létre szignifikáns testtömeg-csökkenés, ami életkorfüggő leptin rezisztencia megjelenésére utal. Az NF24 patkányok azonban visszanyerték a válaszkészséget, testsúlyuk szignifikáns mértékben csökkent.

A 6 hónapos elhízott állatokban (HF6) a testtömeg nem csökkent szignifikánsan, szemben az NF6 csoport egyedével. Ez a funkcionális leptin rezisztencia tovább súlyosbodott a HF18 csoportban, ahol egyáltalán nem jött létre sem anorexia, sem testsúly- vagy zsírszövet-csökkenés. Ezen eredmények az életkor fontosságát hangsúlyozzák a leptin rezisztencia kialakulásában.

Az élethosszig tartó kalória restriktió 6 és 12 hónapos patkányokban teljes mértékben kivédte az anorexigén hatást. Ráadásul a testtömeg sem csökkent ugyanezen állatokban, ami felveti a már középkorúakban megjelenő leptin rezisztencia lehetőségét. A krónikus kalória restriktió azonban olyan erős orexigén tónust válthat ki (a NPY és AgRP upregulációja, illetve a POMC, CART és CRH gének downregulációja révén) (McShane et al., 1999; Chiba et al., 2009), hogy még a nagydózisú leptin infúzió sem tudja felülmúlni azt (Soós et al., 2010).

Meglepő módon a legöregebb CR24 csoportban a leptin olymértékben csökkentette az energiabevitelt, hogy szignifikáns (az NF24 állatokét is meghaladó) testtömeg-csökkenés volt megfigyelhető. Ezen eredményeink megerősítik azokat a korábbi megfigyeléseket (Fernández-Galaz et al., 2002), melyek szerint az anorexigén válaszkészség megtartott marad öreg CR állatokban.

4. A krónikus centrális leptin infúzióra adott hipermetabolikus/hipertermiás válaszkészség

Szemben a maghőmérsékleti értékekkel, az alap szívfrekvencia az életkor előrehaladtával fokozatosan csökkent NF patkányokban. A leptin infúzió alatt a fiatalabb állatcsoportokban a maghőmérséklet és a szívfrekvencia is emelkedett, míg a legidősebb csoportban nem jött létre hipertermia/tachycardia. Ezek a megfigyelések az öregedés során kialakuló leptin rezisztenciára utalhatnak, és/vagy a csökkenő szimpatikus aktivitással, illetve a hőtermelés molekuláris mechanizmusainak változásaival magyarázhatóak (Scarpace et al., 2000a; Eikelis et al., 2003).

Elhízott állatokban a hipermetabolikus/hipertermiás leptin hatások erősen csökkentek. Kizárólag a nappali szívfrekvencia értékek mutattak enyhe növekedést a fiatalabb (HF6) csoportban, ami teljesen eltűnt az idősebb állatokban.

A CR patkányok hipermetabolikus/hipertermiás válaszkészsége fokozott volt az NF állatokhoz képest. Az erős hipermetabolikus hatás még a 24 hónapos csoportban is megtartott volt, ahol az állatok koránál fogva a hőtermelő kapacitás csökkenését vártuk volna (Horan et al., 1988), az alacsony szívfrekvencia értékeknek (és szimpatikus aktivitásnak) megfelelően.

5. Életkortól és testösszetételtől függő változások a krónikus leptin infúzió katabolikus hatásaiban

Jelen kísérleteinkben a különböző katabolikus leptin hatások az életkor előrehaladtával eltérő korfüggő mintát mutattak: az anorexigén válaszkészség nem lineáris módon változott, a hipermetabolikus/hipertermiás leptin hatások fokozatos csökkenést mutattak NF állatcsoportokban. Hasonlóan eltérő korfüggő változás jellemző a centrális katabolikus melanocortin rendszer szabályozására (Pétevári et al., 2011). Vizsgálatainkban a katabolikus leptin hatás a két fiatalabb és a legidősebb NF csoportokban volt szignifikáns, az NF12 és NF18 állatokban nem volt kifejezett.

Az elhízás csökkentette a katabolikus leptin-válaszkészséget a hipermetabolikus hatások mérséklésével, míg HF6 patkányokban az anorexigén válaszkészség megtartott maradt. A HF18 állatokban már az anorexigén hatás is teljes mértékben megszűnt. Eredményeink azt mutatják, hogy a diéta által létrehozott elhízás elsősorban a hipermetabolikus válaszkészséget befolyásolja, kevésbé az anorexigén hatást.

A fiatalabb CR csoportok részleges leptin rezisztenciája, és az öreg CR állatok erős válaszkészsége arra utal, hogy az öregedésnek önmagában nincs kizárólagos és súlyosbító szerepe a leptin rezisztencia kialakulásában. Ezen eredmények tovább hangsúlyozzák a kalória megszorítás fontosságát a leptin rezisztencia megelőzésében, vagy akár visszafordításában (Wilsey és Scarpace, 2004).

Megállapítható, hogy a különböző tápláltsági állapotok – akár elhízás, akár alultápláltság – elsősorban a hipermetabolikus leptin hatásokat befolyásolják.

Eredményeink megvilágítják az elhízás és a leptin rezisztencia kapcsolatát: az elhízás korai megjelenése a hipermetabolikus hatás fokozatos csökkenéséhez vezet, ezáltal a további súlynövekedéssel szembeni protektív mechanizmusok károsodnak, így a zsírszövet mennyisége fokozatosan nő. Mindezek mellett, az öregedés súlyosbítja az elhízás által kiváltott leptin rezisztenciát azáltal, hogy az öregedés bizonyos fázisaiban az anorexigén hatások is csökkennek, így circulus vitiosus jön létre. Az élethosszig tartó kalória restriktió kivédi a hipermetabolikus leptin hatás csökkenését. Ezek a kísérleti eredmények azonban korlátozott jelentőségűek lehetnek emberben, ahol a terápiás kalória-megszorítás rendszerint átmeneti.

Meglepő módon a legidősebb CR csoportban a leptin hatás teljes mértékben megtartott volt, kifejezett anorexigén és hipermetabolikus válaszkészséggel. Ezenfelül NF patkányokban az átmeneti fokozatos leptin-válaszkészség csökkenést követően (18 hónapos korig), az anorexigén hatás és testsúlycsökkenés ismét kifejezetté vált öreg állatokban. Ugyanakkor az izomszövet-vesztés is erre a csoportra volt jellemző.

Az életkorral változó katabolikus leptin hatás hozzájárul a középkorúak elhízásának kialakulásához, emellett eredményeink az időskori anorexia és sarcopenia megjelenésére is magyarázatot jelenthetnek.

ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Az akut centrális hipermetabolikus leptin hatás hőszabályozási szempontból koordinátnak tekinthető (a fokozott hőtermelést csökkent hőleadás kíséri), a hormon lázszerű hipertermiát hoz létre.
2. A centrális anorexigén és hipermetabolikus leptin hatások (akut és krónikus) különböző életkorfüggő mintát mutatnak: az anorexigén válaszkészség csökken középkorú és fokozódik öreg állatokban, míg a hipermetabolikus/hipertermiás hatások az életkor előrehaladtával fokozatosan csökkennek.
3. Az öregedésnek – az anorexigén válaszkészségre vonatkozóan – önmagában nincs kizárólagos és súlyosbító szerepe a leptin rezisztencia kialakulásában. A centrális katabolikus leptin hatások életkorfüggő változásai hozzájárulhatnak a középkorú elhízás és az időskori fogyás magyarázatához.
4. Az elhízás minden korcsoportban csökkenti a hipermetabolikus/hipertermiás leptin hatást, míg a centrális anorexigén válaszkészség megtartott marad az elhízott középkorú állatokban.
5. Az élethosszig tartó kalória restrikción minden korcsoportban növeli a hipermetabolikus/hipertermiás leptin hatást, ezenkívül öreg állatokban az anorexigén válaszkészséget is fokozza.
6. A különböző tápláltsági állapotok – akár elhízás, akár alultápláltság – elsősorban a hipermetabolikus/hipertermiás centrális leptin hatásokat befolyásolják.

PERSPEKTÍVÁK

A középkorú elhízott állatokban tapasztalt, a centrális leptin adagolásra adott erős anorexigén válaszkészség felveti a lehetőségét a hormon centrális (intranazális) alkalmazásának, régóta fennálló elhízás esetén. Az emberi agyban is kimutattak leptin felszabadulást, bár ez kismértékű volt, és specifikus lokalizációt sem azonosítottak (Wiesner et al., 1999; Li et al., 2001). Ennek mértékét az elhízás nem csökkentette, inkább fokozta (Eikelis et al., 2007). Mivel a centrális leptin receptor expresszió elhízott egyéneknél is megtartott (Eikelis et al., 2007), a központi idegrendszeri leptin termelés fokozása szintén terápiás lehetőséget jelenthet a jövőben az életkorfüggő elhízás kezelésében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Balaskó Márta docensnőnek, aki tudományos diákkörös hallgató koromtól kezdve vezette, támogatta kutatási munkámat, megismertette velem a kutatás alapjait és a tudományos gondolkodást. Szakmai tudása és gondolkodásmódja példaként áll előttem.

Köszönettel tartozom Dr. Székely Miklós professzor úrnak, azért, hogy a kutatócsoport tagja lehettem, valamint szakmai javaslataiért és értékes tanácsaiért. Köszönetemet fejezem ki Dr. Hegyi Péter és Dr. Koller Ákos intézetigazgató professzor uraknak, valamint Dr. Garai János docens úrnak, akik lehetőséget biztosítottak az intézetben való tudományos munka végzésére, kutatómunkámban támogattak.

Köszönöm Dr. Pétervári Erika docensnőnek szakmai segítségét, javaslatait és támogatását. A kutatócsoport további munkatársainak, Dr. Garami András docens úrnak, Dr. Soós Szilviának, Dr. Solymár Margitnak, Dr. Mikó Alexandrának szintén köszönettel tartozom támogatásukért. Külön köszönöm Dr. Tenk Juditnak a közös munkát, tanácsait és barátságát.

Köszönet illeti Dr. Gaszner Balázs docens urat, Füredi Nórárt és Feller Diánát a molekuláris biológiai vizsgálatok kivitelezésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért.

Köszönettel tartozom az Energetikai és Kísérletes Gerontológiai Munkacsoport asszisztenseinek, Gáspárné Koncsecskó Margitnak, Kissné Bóka Adriennek, Mihálffyné Jech Andreának és Sós Évának a kísérleti technikák elsajátításában és kivitelezésében nyújtott segítségükért, támogatásukért. Kocsisné Halas Ágnesnek és Szűcs Istvánné Magdolnának az adminisztratív feladatokban nyújtott türelmes segítségükért tartozom köszönettel.

Végül szeretnék köszönetet mondani családomnak, elsősorban férjemnek és szüleimnek mindenkori támogatásukért, türelmükért és biztatásukért.

IRODALOMJEGYZÉK

1. **Ahima RS.** (2009) Connecting obesity, aging and diabetes. *Nat Med*, 15(9): 996–997.
2. **Badman MK, Flier JS.** (2005) The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science*, 307: 1909–1914.
3. **Balaskó M,** et al. (2013) Age and nutritional state influence the effects of cholecystokinin on energy balance. *Exp Gerontol*, 48(11): 1180–1188.
4. **Balaskó M,** et al. (2014) Leptin and aging: Review and questions with particular emphasis on its role in the central regulation of energy balance. *J Chem Neuroanat*, 61–62: 248–255.
5. **Banks WA,** et al. (1996) Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*, 17: 305–311.
6. **Baskin DG,** et al. (1999) Leptin sensitive neurons in the hypothalamus. *Horm Metab Res*, 31: 345–350.
7. **Beck B.** (2006) Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361(1471): 1159–1185.
8. **Benoit SC,** et al. (2004) Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog Horm Res*, 59: 267–285.

9. **Butler PJ.** (1993) To what extent can heart rate be used as an indicator of metabolic rate in free-living marine mammals. *Symp Zool Soc Lond*, 66: 317–332.
10. **Buysse M,** et al. (2001) Expression and regulation of leptin receptor proteins in afferent and efferent neurons of the vagus nerve. *Eur J Neurosci*, 14: 64–72.
11. **Carrascosa JM,** et al. (2009) Changes in the neuroendocrine control of energy homeostasis by adiposity signals during aging. *Exp Gerontol*, 44(1–2): 20–25.
12. **Carter S,** et al. (2013) Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. *Clin Invest Aging*, 8: 829–844.
13. **Chiba T,** et al. (2009) Similar metabolic responses to calorie restriction in lean and obese Zucker rats. *Mol Cell Endocrinol*, 309(1–2): 17–25.
14. **Correia ML,** et al. (2002) The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes*, 51: 439–442.
15. **Eikelis N,** et al. (2003) Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*, 41(5): 1072–1079.
16. **Eikelis N,** et al. (2007) Brain leptin resistance in human obesity revisited. *Regul Pept*, 139(1-3): 45–51.
17. **Fernández-Galaz C,** et al. (2002) Long-term food restriction prevents ageing-associated central leptin resistance in Wistar rats. *Diabetologia*, 45(7): 997–1003.
18. **Friedman JM, Halaas JL.** (1998) Leptin and the body weight regulation in mammals. *Nature*, 395: 763–770.
19. **Füredi N,** et al. (2016) Regulatory Alterations of Energy Homeostasis in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR). *J Mol Neurosci*, 59(4): 521–530.
20. **Gaigé S,** et al. (2002) Effects of leptin on cat intestinal vagal mechanoreceptors. *J Physiol*, 543: 679–689.
21. **García-Cáceres C,** et al. (2011) Differential acute and chronic effects of leptin on hypothalamic astrocyte morphology and synaptic protein levels. *Endocrinology*, 152(5): 1809–1818.
22. **Horan MA,** et al. (1988) Changes in body composition, brown adipose tissue activity and thermogenic capacity in BN/BiRij rats under-going senescence. *Exp Gerontol*, 23(6): 455–461.
23. **Hukshorn CJ,** et al. (2002) The effect of pegylated recombinant human leptin (peg-ob) on weight loss and inflammatory status in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(4): 504–509.
24. **Hwa JJ,** et al. (1996) Intracerebroventricular injection of leptin increases thermogenesis and mobilizes fat metabolism in ob/ob mice. *Horm Metab Res*, 28: 659–663.
25. **Janig W.** (1996) Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations. *Biol Psychol*, 42: 29–51.
26. **Li AW,** et al. (2001) Transcriptional regulation of the leptin gene promoter in rat GH3 pituitary and C6 glioma cells. *Mol Cell Endocrinol*, 176(1–2): 57–65.
27. **Lin S,** et al. (2000) Development of high fat diet-induced obesity and leptin resistance in C57Bl/6J mice. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(5): 639–646.
28. **McShane TM,** et al. (1999) Effects of lifelong moderate caloric restriction on levels of neuropeptide Y, proopiomelanocortin, and galanin mRNA. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 54(1): B14–21.
29. **Moon HS,** et al. (2011) Efficacy of metreleptin in obese patients with type 2 diabetes: cellular and molecular pathways underlying leptin tolerance. *Diabetes*, 60(6): 1647–1656.
30. **Morash B,** et al. (1999) Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology*, 140(12): 5995–5998.
31. **Morley JE.** (2001) Anorexia, sarcopenia, and aging. *Nutrition*, 17(7–8): 660–663.
32. **Münzberg H,** et al. (2016) Neural Control of Energy Expenditure. *Handb Exp Pharmacol*, 233: 173–194.

33. **Myers MG Jr**, et al. (2012) Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell Metab*, 15(2): 150–156.
34. **Pandit R**, et al. (2017) The role of leptin in energy expenditure: The hypothalamic perspective. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (Epub ahead of print)
35. **Park HK, Ahima RS**. (2015) Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*, 64: 24–34.
36. **Pétervári E**, et al. (2011) Central alpha-MSH infusion in rats: disparate anorexic vs. metabolic changes with aging. *Regul Pept*, 166(1–3): 105–111.
37. **Romanovsky AA, Blatteis CM**. (1996) Heat stroke: opioid-mediated mechanisms. *J Appl Physiol*, 81(6): 2565–2570.
38. **Romanovsky AA**, et al. (2002) Selected contribution: ambient temperature for experiments in rats: a new method for determining the zone of thermal neutrality. *J Appl Physiol*, 92(6): 2667–2679.
39. **Sahu A**. (2004) Minireview: a hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology*, 145(6): 2613–2620.
40. **Scarpace PJ**, et al. (2000a) Uncoupling proteins 2 and 3 with age: regulation by fasting and beta3-adrenergic agonist treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55(12): B588–592.
41. **Scarpace PJ**, et al. (2000b) Impaired leptin responsiveness in aged rats. *Diabetes*, 49(3): 431–435.
42. **Schulz C**, et al. (2012) Intranasal leptin reduces appetite and induces weight loss in rats with diet-induced obesity (DIO). *Endocrinology*, 153(1): 143–153.
43. **Soós S**, et al. (2010) Anorexic vs. metabolic effects of central leptin infusion in rats of various ages and nutritional states. *J Mol Neurosci*, 41(1): 97–104.
44. **Spetter MS, Hallschmid M**. (2015) Intranasal Neuropeptide Administration To Target the Human Brain in Health and Disease. *Mol Pharm*, 12(8): 2767–2780.
45. **Steiner AA, Romanovsky AA**. (2007) Leptin: at the crossroads of energy balance and systemic inflammation. *Prog Lipid Res*, 46(2): 89–107.
46. **Stricker-Krongrad A**, et al. (1998) Hypothalamic neuropeptide Y and plasma leptin after long-term high-fat feeding in the rat. *Neurosci Lett*, 254: 157–160.
47. **Székely M, Szelényi Z**. (1979) Endotoxin fever in the rat. *Acta Physiol Acad Sci Hung*, 53(3): 265–277.
48. **Székely M**. (2000) The vagus nerve in thermoregulation and energy metabolism. *Auton Neurosci*, 85(1–3): 26–38.
49. **Székely M, Szelényi Z**. (2005) Regulation of energy balance by peptides: a review. *Curr Protein Pept Sci*, 6(4): 327–353.
50. **Valassi E**, et al. (2008) Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 18(2): 158–168.
51. **Van Heek M**, et al. (1997) Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J Clin Invest*, 99(3): 385–390.
52. **Wang YH**, et al. (1997) Two types of leptin-responsive gastric vagal afferent terminals: an in vitro single-unit study in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 273: R833–837.
53. **Welt CK**, et al. (2004) Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*, 351: 987–997.
54. **Wiesner G**, et al. (1999) Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *Clin Endocrinol Metab*, 84(7): 2270–2274.
55. **Wilsey J, Scarpace PJ**. (2004) Caloric restriction reverses the deficits in leptin receptor protein and leptin signaling capacity associated with diet-induced obesity: role of leptin in the regulation of hypothalamic long-form leptin receptor expression. *J Endocrinol*, 181(2): 297–306.
56. **World Health Organization**. (2015) Obesity and overweight fact sheet. Geneva, Switzerland. Retrieved from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

57. **World Health Organization.** (2016) Obesity and overweight fact sheet. Geneva, Switzerland.
Retrieved from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
58. **Zhou Y, Rui L.** (2013) Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med*, 7: 207–222.

PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Pétervári E, **Rostás I**, Soós S, Tenk J, Mikó A, Füredi N, Székely M, Balaskó M. (2014) Age versus nutritional state in the development of central leptin resistance. *Peptides*, 56C: 59–67.
IF: 2.618
2. **Rostás I**, Tenk J, Mikó A, Füredi N, Soós S, Solymár M, Lengyel A, Székely M, Gaszner B, Feller D, Pétervári E, Balaskó M. (2016) Age-related changes in acute central leptin effects on energy balance are promoted by obesity. *Exp Gerontol*, 85: 118–127.
IF: 3.340

2. Egyéb közlemények

1. Balaskó M, **Rostás I**, Füredi N, Mikó A, Tenk J, Cséplő P, Koncsecskó-Gáspár M, Soós S, Székely M, Pétervári E. (2013) Age and nutritional state influence the effects of cholecystokinin on energy balance. *Exp Gerontol*, 48(11): 1180–1188.
IF: 3.529
2. **Rostás I**, Füredi N, Tenk J, Mikó A, Solymár M, Soós S, Székely M, Pétervári E, Balaskó M. (2015) Age-related alterations in the central thermoregulatory responsiveness to alpha-MSH. *J Therm Biol*, 49–50: 9–15.
IF: 1.621
3. Füredi N, Miko A, Aubrecht B, Gaszner B, Feller D, **Rostas I**, Tenk J, Soos S, Balasko M, Balogh A, Pap M, Petervari E. (2016) Regulatory Alterations of Energy Homeostasis in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR). *J Mol Neurosci*, 59(4): 521–530.
IF: 2.229
4. Mikó A, Füredi N, Tenk J, **Rostás I**, Soós S, Solymár M, Székely M, Balaskó M, Brunner SM, Kofler B, Pétervári E. (2016) Acute central effects of alarin on the regulation on energy homeostasis. *Neuropeptides*, S0143-4179(16): 30087–30097.
IF: 2.486
5. Tenk J, **Rostás I**, Füredi N, Mikó A, Soós S, Solymár M, Gaszner B, Székely M, Pétervári E, Balaskó M. (2016) Acute central effects of corticotropin-releasing factor (CRF) on energy balance: Effects of age and gender. *Peptides*, 85: 63–72.
IF: 2.778
6. Tenk J, Mátrai P, Hegyi P, **Rostás I**, Garami A, Szabó I, Solymár M, Pétervári E, Czimmer J, Márta K, Mikó A, Füredi N, Párniczky A, Zsiborás C, Balaskó M. (2016) In Obesity, HPA Axis Activity Does Not Increase with BMI, but Declines with Aging: A Meta-Analysis of Clinical Studies. *PLoS One*, 11(11): e0166842.
IF: 2.806
7. Tenk J, **Rostás I**, Füredi N, Mikó A, Solymár M, Soós Sz, Gaszner B, Pétervári E, Balaskó M. (2017) Age- related changes in central effects of corticotrophin- releasing factor (CRF) suggest a role for this mediator in aging anorexia and cahexia. *GeroScience*, 39(1): 61–72.
IF: 2.123 (2016-ban)
8. Zsiborás C, Mátics R, Hegyi P, Balaskó M, Pétervári E, Szabó I, Sarlós P, Mikó A, Tenk J, **Rostás I**, Pécsi D, Garami A, Rumbus Z, Huszár O, Solymár M. (2017) Capsaicin and capsiate could be appropriate agents for treatment of obesity: a meta-analysis of human studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* (Epub ahead of print)
IF: 6.077 (2016-ban)

9. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiboras C, Szabo I, Illes A, Petervari E, Balasko M, Marta K, Miko A, Parniczky A, Tenk J, **Rostas I**, Solymar M, Garami A. (2017) Fever Is Associated with Reduced, Hypothermia with Increased Mortality in Septic Patients: A Meta-Analysis of Clinical Trials. PLoS One, 12(1):e0170152.
IF: 2.806 (2016-ban)

Kumulatív impakt faktor (cítálható absztraktok nélkül): 32.413

Hivatkozások száma: 31

Független hivatkozások száma: 13

3. Az értekezéssel összefüggő előadások, előadáskivonatok

1. **Ildikó Rostás**, Péter Novinszky, Judit Tenk, Szilvia Soós, Miklós Székely, Erika Pétervári, Márta Balaskó. Central catabolic effects of leptin during the course of aging. IBRO Workshop, Debrecen, 2014. január 16-17.
2. **Rostás Ildikó**, Rimai Tamás. Centrális energetikai leptin hatások életkor-függő eltérései. XIX. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 2014. március 6-7.
3. **Ildikó Rostás**, Tamás Rimai, Eszter Varga, Judit Tenk, Szilvia Soós, Miklós Székely, Erika Pétervári, Márta Balaskó. Age- and nutritional state-related catabolic effects of a central leptin infusion. Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Hungarian Physiological Society, Budapest, 2014. augusztus 27-30.
Acta Physiologica Hungarica (2014) 211(S697): 130.
IF: 0.734
4. **Ildikó Rostás**, Eszter Varga, Tamás Rimai, Judit Tenk, Szilvia Soós, Erika Pétervári, Márta Balaskó. Catabolic effects of central leptin infusion during aging. 9th Young European Scientist Meeting, Porto, Portugal, 2014. szeptember 18-21.
5. **Ildikó Rostás**, Rebeka Pagáts, Péter Klespitz, Judit Tenk, Márta Balaskó. Leptin in age-related metabolic dysregulation. Third International Symposium on Hypertension, Osijek, Croatia, 2014. november 28-30.
6. **Ildikó Rostás**, Zsófia Csernela, Judit Tenk, Szilvia Soós, Erika Pétervári, Miklós Székely, Márta Balaskó. Leptin in metabolic dysregulation: the influence of age and nutritional state. 5th Central European Congress on Obesity, Budapest, 2015. október 1-3.
7. **Rostás Ildikó**, Szakács Zsolt, Serényi Dóra, Soós Szilvia, Pétervári Erika, Balaskó Márta. Az akut centrális leptin injekció életkor- és elhízás-függő energetikai hatásai. FAMÉ Tudományos Konferencia, Pécs, 2016. június 1-4.
8. Márta Balaskó, Péter Nagy, **Ildikó Rostás**, Judit Tenk, Szilvia Soós, Miklós Székely, Erika Pétervári. Age-related central leptin-resistance in different nutritional states. IBRO Workshop, Debrecen, 2014. január 16-17.
9. Rimai Tamás, **Rostás Ildikó**. A leptin centrális katabolikus hatásainak korfüggő eltérései. VI. Nemzetközi és XII. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2014. március 18-20.
10. Márta Balaskó, Zsófia Csernela, Melanie Ehlers, **Ildikó Rostás**, Judit Tenk. Leptin in age-related metabolic dysregulation: the influence of nutritional states. Third International Symposium on Hypertension, Osijek, Croatia, 2014. november 28-30.
11. Márta Balaskó, **Ildikó Rostás**, Alexandra Míkó, Nóra Füredi, Judit Tenk, Szilvia Soós, Miklós Székely, Erika Pétervári. Age-related shifts in the acute anorexic effects of leptin: the influence of body composition. 15th Biannual Conference of the Hungarian Neuroscience Society (MITT), Budapest, 2015. január 22-23.
12. Pétervári Erika, Míkó Alexandra, **Rostás Ildikó**. Centrális anorexigén leptin hatások korfüggő változásai: a testösszetétel szerepe. Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság XXXVIII. Kongresszusa, Gyula, 2015. május 28-29.
13. Erika Pétervári, **Ildikó Rostás**, Nóra Füredi, Margit Gáspár-Koncsecskó, Szilvia Soós, Miklós Székely, Márta Balaskó. Age-related shifts in the responsiveness to centrally applied leptin. Proceedings of the Twelfth International Symposium on the Neurobiology and Neuroendocrinology of Aging, Bregenz, Austria, 2014. július 27. - augusztus 1.

4. Egyéb előadások, előadáskivonatok

1. **Ildikó Rostás**, Veronika Sipos, Szilvia Soós, Miklós Székely, Márta Balaskó. The thermoregulatory effects of alpha-melanocyte stimulating hormone and its antagonist HS024. IBRO International Workshop, Pécs, 2010. január 21-23.
2. **Rostás Ildikó**, Sipos Veronika, Barcza Zsófia. Az alpha-melanocyta stimuláló hormon és az antagonist HS024 hatása a hőszabályozásra. XVI. Nemzetközi Marosvásárelyi TDK konferencia, Marosvásárhely, Románia, 2010. március 18-21.
3. **Rostás Ildikó**. A melanocortin rendszer hőszabályozási hatásai. PTE ÁOK Házi TDK Konferencia, Pécs, 2010. április 15-17.
4. **Rostás Ildikó**, Szabad Árpád Olivér. Az alpha-melanocyta stimuláló hormon hőszabályozási hatásai. XV. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 2010. április 29-30.
5. **Rostás Ildikó**, Szabad Árpád Olivér, Sipos Veronika, Andreas Thomas Schmidt, Barcza Zsófia, Tore Schjottelvik. Az alpha-melanocyta stimuláló hormon hatása a hőszabályozásra. HMAA balatonfüredi diákkonferencia, Balatonfüred, 2010. augusztus 20-21.
6. **Rostás Ildikó**, Szabad Árpád Olivér, Sipos Veronika. Az alpha-melanocyta stimuláló hormon hőszabályozási hatásainak vizsgálata patkányokon. IV. Intézményi Tudományos Grastyán konferencia, Pécs, 2010. december 2-3.
7. **Rostás Ildikó**, Sipos Veronika, Szabad Árpád Olivér. Életkorfüggő eltérések az alpha-melanocyta-stimuláló-hormon hőszabályozási hatásaiban. Nemzetközi Marosvásárelyi TDK konferencia, Marosvásárhely, Románia, 2011. március 17-20.
8. **Rostás Ildikó**, Szabad Árpád Olivér. Akut centális α -MSH injekció hőszabályozási hatásai az életkor függvényében. XVI. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 2011. április 14-15.
9. **Rostás Ildikó**, Sipos Veronika, Soós Szilvia, Balaskó Márta, Pétervári Erika, Székely Miklós. Age-related alterations in the thermoregulatory effects of alpha-melanocyte-stimulating hormone. FAMÉ Tudományos Konferencia, Pécs, 2011. június 8-11.
Acta Physiologica (2011) 202(S684): 79-80.
IF: 3.090
10. **Ildikó Rostás**, Árpád Olivér Szabad, Veronika Sipos. Aging modifies the thermoregulatory effects of alpha-melanocyte-stimulating hormone. HMAA balatonfüredi diákkonferencia, Balatonfüred, 2011. augusztus 19-20.
11. **Ildikó Rostás**, Nóra Füredi, Judit Tenk, Alexandra Mikó. Thermoregulatory effects of alpha-melanocyte-stimulating hormone depend on age. János Szentágothai Memorial Conference & Student Competition, Pécs, 2012. október 29-30.
12. **Ildikó Rostás**, Alexandra Mikó, Nóra Füredi, Judit Tenk. Complex effects of neuropeptide alpha-melanocyte stimulating hormone on energy homeostasis during the course of aging. Leiden International Medical Student Conference, Leiden, The Netherlands, 2013. március 13-17.
13. **Rostás Ildikó**, Mikó Alexandra, Füredi Nóra, Tenk Judit. Az alpha-melanocyta-stimuláló-hormon szerepe az energiaháztartás szabályozásában. V. Nemzetközi és XI. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2013. április 17-19.
14. **Ildikó Rostás**. Complex effects of neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating-hormone during the course of aging. 5th International Student Medical Congress in Kosice, Kassa, Slovakia, 2013. június 26-28.
15. **Ildikó Rostás**, Judit Tenk, Alexandra Mikó, Nóra Füredi. Complex effects of alpha-MSH during the course of aging. 2nd International Doctoral Workshop on Natural Sciences, Pécs, 2013. szeptember 11-12.
16. **Ildikó Rostás**, Judit Tenk, Alexandra Mikó, Nóra Füredi. Complex effects of alpha-melanocyte-stimulating-hormone during the course of aging. 3rd Congress of the Croatian Physiological Society and 1st Regional Congress of the Physiological Societies, Rijeka, Croatia, 2013. szeptember 13-15.
Periodicum Biologorum (2013) 115(S2): 50.

IF: 0.180

17. **Rostás Ildikó**, Mikó Alexandra, Soós Szilvia, Balaskó Márta, Pétervári Erika, Székely Miklós. Centrális cholecystokinin receptorok korfüggő energetikai hatásai. Egymást értő szakemberek nemzetközi konferencia, Budapest, 2013. október 1-2.
18. Veronika Sipos, **Ildikó Rostás**, Szilvia Soós, Miklós Székely, Erika Pétervári. Effects of central alpha-MSH infusion in middle aged rats of different nutritional states. IBRO International Workshop, Pécs, 2010. január 21-23.
19. Sipos Veronika, **Rostás Ildikó**, Szabad Árpád Olivér. Centrális alpha-MSH infúzió energetikai hatásai változnak a tápláltsági állapottal. Nemzetközi Marosvásárelyi TDK konferencia, Marosvásárhely, Románia, 2010. március 18-21.
20. Szabad Árpád Olivér, **Rostás Ildikó**. A hosszútávú energetikai reguláció életkorfüggő eltéréseinek vizsgálata centrálisan adott neuropeptidekkel. XV. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 2010. április 29-30.
21. Barcza Zsófia, Szabad Árpád Olivér, **Rostás Ildikó**. A szomatosztatin 4 receptor altípus szerepe az energiaháztartás szabályozásában. Nemzetközi Marosvásárelyi TDK konferencia, Marosvásárhely, Románia, 2010. március 18-21.
22. Márta Balaskó, **Ildikó Rostás**, Árpád Olivér Szabad, Margit Koncsecskó-Gáspár, Szilvia Soós, Erika Pétervári, Miklós Székely. Age versus regulation of energy homeostasis in rats: shifts in the activity neuropeptides. The 7th Joint Meeting of the European Neuropeptide Club and the American Summer Neuropeptide Conference, Pécs, 2010. június 21-24.
Neuropeptides (2010) 44: 533.

IF: 1.917

23. Márta Balaskó, Veronika Sipos, **Ildikó Rostás**, Szilvia Soós, Erika Pétervári, Miklós Székely. Nutritional state influences effects of central alpha-MSH infusion in middle-aged rats. 6th International Melanocortin Meeting, Utrecht, the Netherlands, 2010. július 8-11.
24. Márta Balaskó, Veronika Sipos, **Ildikó Rostás**, Szilvia Soós, Miklós Székely, Erika Pétervári. Obesity versus age in the regulation of energy homeostasis: melanocortins and leptin. 11th International Congress on Obesity, Stockholm, Sweden, 2010. július 11-15.
Obesity Reviews (2010) 11(S1): 204.

IF: 5.862

25. Sipos Veronika, **Rostás Ildikó**, Szabad Árpád Olivér, Andreas Thomas Schmidt, Tore Schjottelvik. Centrális alpha-MSH infúzió energetikai hatásainak változása a tápláltsági állapottal. HMAA balatonfüredi diákkonferencia, Balatonfüred, 2010. augusztus 20-21.
26. Szabad Árpád Olivér, Sipos Veronika, Andreas Thomas Schmidt, **Rostás Ildikó**, Barcza Zsófia. Centrális neuropeptidek életkorfüggő testtömeg szabályozási tendenciákban betöltött szerepének vizsgálata patkányokon. HMAA balatonfüredi diákkonferencia, Balatonfüred, 2010. augusztus 20-21.
27. Tore Schjottelvik, **Ildikó Rostás**, Veronika Sipos. Effects of central alpha-MSH infusion in rats of various nutritional states. V YES Meeting, Fundacao Eng. Antonia de Almeida, Portugal, 2010. szeptember 24-26.
28. Balaskó Márta, **Rostás Ildikó**, Sipos Veronika, Soós Szilvia, Székely Miklós, Pétervári Erika. Az életkor hatásai az energia-háztartás centrális szabályozására. A Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság XXXIII. Kongresszusa, Budapest, 2010. november 26-27.
29. Sipos Veronika, **Rostás Ildikó**, Szabad Árpád Olivér. A testösszetétel hatása a centrális melanocortin rendszer energetikai hatásaira. IV. Intézményi Tudományos Grastyán konferencia, Pécs, 2010. december 2-3.
30. Szabad Árpád Olivér, Sipos Veronika, **Rostás Ildikó**. Az életkor szerepe centrális peptiderg szabályozó rendszerek energetikai hatásaiban. IV. Intézményi Tudományos Grastyán konferencia, Pécs, 2010. december 2-3.
31. Sipos Veronika, **Rostás Ildikó**. Centrális alpha-MSH injekció akut energetikai hatásai különböző tápláltsági állapotú patkányokban. PTE-ÁOK Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, 2011. február 17-18.
32. Szabad Árpád Olivér, **Rostás Ildikó**, Sipos Veronika. Az orexigén és anorexigén aktivitás életkorfüggő eltéréseinek vizsgálata patkány modellben. Nemzetközi Marosvásárelyi TDK konferencia, Marosvásárhely, Románia, 2011. március 17-20.

33. Sipos Veronika, Szabad Árpád Olivér, **Rostás Ildikó**. Az alpha-MSH hőszabályozási hatásainak vizsgálata különböző tápláltsági állapotú patkányokban. Nemzetközi Marosvásárelyi TDK konferencia, Marosvásárhely, Románia, 2011. március 17-20.
34. Sipos Veronika, Szabad Árpád Olivér, **Rostás Ildikó**. Akut centrális a-MSH injekció hőszabályozási hatásai a testösszetétel függvényében. IX. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2011. március 29. - árpilis 1.
35. Szabad Árpád Olivér, Sipos Veronika, **Rostás Ildikó**. A táplálékfelvétel szabályozás életkorfüggő eltéréseinek vizsgálata patkányban. IX. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2011. március 29. - árpilis 1.
36. Andreas Schmidt, **Ildikó Rostás**. Age-associated alterations in the thermoregulatory effects of alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH). International Students' Conference CROSS7, Zagreb, Croatia, 2011. árpilis 13-16.
37. Sipos Veronika, **Rostás Ildikó**. A testösszetétel befolyása akut centrális alpha-MSH injekció hőszabályozási hatásaira. XVI. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 2011. árpilis 14-15.
38. Veronika Sipos, **Ildikó Rostás**, Szilvia Soós, Márta Balaskó, Erika Pétervári, Miklós Székely. Body composition influences acute thermoregulatory effects of central alpha-MSH injection. FAMÉ Tudományos Konferencia, Pécs, 2011. június 8-11.
Acta Physiologica (2011) 202(S684): 106.
IF: 3.090
39. Veronika Sipos, **Ildikó Rostás**, Árpád Olivér Szabad. Thermoregulatory effects of alpha-MSH depending on the nutritional state. HMAA balatonfüredi diákkonferencia, Balatonfüred, 2011. augusztus 19-20.
40. Árpád Olivér Szabad, Veronika Sipos, **Ildikó Rostás**. Investigating the long-term regulation of food intake in rats. HMAA balatonfüredi diákkonferencia, Balatonfüred, 2011. augusztus 19-20.
41. Márta Balaskó, **Ildikó Rostás**, Andrea Jech-Mihálffy, Szilvia Soós, Erika Pétervári, Miklós Székely. Hypothalamic melanocortin effects on thermoregulation depend on age. IBRO International Workshop, Szeged, 2012. január 19-21.
Clin Neurosci (2012) 65(S1): 8.
IF: 0.348
42. Veronika Sipos, Árpád Olivér Szabad, **Ildikó Rostás**, Szilvia Soós, Miklós Székely, Erika Pétervári, Márta Balaskó. Hypothalamic melanocortin effects on thermoregulation depend on body composition. IBRO International Workshop, Szeged, 2012. január 19-21.
Clin Neurosci (2012) 65(S1): 58-59.
IF: 0.348
43. Judit Tenk, **Ildikó Rostás**, Nóra Füredi. Age-related shifts in the responsiveness to corticotropin-releasing factor (CRF) affecting energy homeostasis. János Szentágothai Memorial Conference & Student Competition, Pécs, 2012. október 29-30.
44. Nóra Füredi, Judit Tenk, **Ildikó Rostás**. Central and peripheral effects of cholecystokinin (CCK) on food intake during the course of aging. János Szentágothai Memorial Conference & Student Competition, Pécs, 2012. október 29-30.
45. Alexandra Mikó, Nóra Füredi, **Ildikó Rostás**, Judit Tenk. Metabolic adaptation to food deprivation in spontaneously hypertensive rats. János Szentágothai Memorial Conference & Student Competition, Pécs, 2012. október 29-30.
46. Márta Balaskó, **Ildikó Rostás**, Szilvia Soós, Miklós Székely, Erika Pétervári. Diet-induced obesity alters peptidergic regulation of energy balance. 2012 EASO (European Association for the Study of Obesity) Björntorp Symposium: Metabolic flexibility: the key to health, Maastricht, The Netherlands, 2012. november 7-9.
47. Alexandra Mikó, **Ildikó Rostás**, Judit Tenk, Nóra Füredi. Spontaneously hypertensive rats (SHR) show complex changes in their energy homeostasis. Leiden International Medical Student Conference, Leiden, The Netherlands, 2013. március 13-17.
48. Nóra Füredi, Judit Tenk, Alexandra Mikó, **Ildikó Rostás**. Cholecystokinin effects on energy balance depend on age. Leiden International Medical Student Conference, Leiden, The Netherlands, 2013. március 13-17.

49. Nóra Füredi, Alexandra Mikó, Judit Tenk, **Ildikó Rostás**. Effects of neuropeptides in spontaneously hypertensive rats. 9th International Biomedical Croatian Student Summit (CROSS9) Conference, Zágráb, 2013. március 20-23.
50. Nóra Füredi, **Ildikó Rostás**, Judit Tenk, Alexandra Mikó. Cholecystokinin effects on energy balance depend on age and body composition. The Student Scientific Conference on Biotechnology and Biomedicine, Brno, Czech Republic, 2013. április 10-12.
51. Füredi Nóra, **Rostás Ildikó**, Tenk Judit, Mikó Alexandra. Az anorexigén cholecystokinin kor-és testösszetétel-függő hatásának vizsgálata. V. Nemzetközi és XI. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2013. április 17-19.
52. Mikó Alexandra, Tenk Judit, **Rostás Ildikó**, Füredi Nóra. Táplálékfelvételt befolyásoló neuropeptidok hatásának vizsgálata spontán hipertenzív patkányokban. V. Nemzetközi és XI. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2013. április 17-19.
53. Tenk Judit, Füredi Nóra, Mikó Alexandra, **Rostás Ildikó**. A corticotropin-releasing factor akut életkorfüggő hatásai az energiaháztartásban. V. Nemzetközi és XI. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2013. április 17-19.
54. Nóra Füredi, **Ildikó Rostás**, Judit Tenk, Alexandra Mikó, Erika Pétervári, Márta Balaskó. Cholecystokinin effects on energy balance depend on age and body composition. 9th János Szentágothai Interdisciplinary Conference & Student Competition, Pécs, 2013. május 3-4.
55. Marta Balasko, Judit Tenk, **Ildiko Rostas**, Margit Gaspar-Koncsecsko, Szilvia Soos, Miklos Szekely, Erika Petervari. Age-related pattern of acute effects of corticotropin-releasing factor on energy balance. The European Neuropeptide Club (ENC) Meeting and Summer Neuropeptide Conference, Gdynia, Poland, 2013. május 29 - június 1.
56. Pétervári Erika, **Rostás Ildikó**, Füredi Nóra, Mihálffy-Jech Andrea, Soós Szilvia, Székely Miklós, Balaskó Márta. A sarcopeniás obesitas kórélettani mechanizmusai: a testösszetétel szerepe a korfüggő peptiderg regulatorikus eltérések kialakulásában. A magyar élettani, farmakológiai és mikrocirkulációs társaságok 2013. évi közös tudományos kongresszusa, Budapest, 2013. június 5-8.
57. Judit Tenk, **Ildikó Rostás**, Alexandra Mikó, Nóra Füredi. Age-associated alterations in acute corticotropin effects on energy homeostasis. 2nd International Doctoral Workshop on Natural Sciences, Pécs, 2013. szeptember 11-12.
58. Alexandra Mikó, Nóra Füredi, Judit Tenk, **Ildikó Rostás**. Changes in regulatory effects of neuropeptide Y, cholecystokinin and melanocortins on energy homeostasis in spontaneously hypertensive rats. 2nd International Doctoral Workshop on Natural Sciences, Pécs, 2013. szeptember 11-12.
59. Erika Petervari, **Ildiko Rostas**, Nora Furedi, Andrea Mihálffy-Jech, Szilvia Soos, Miklos Szekely, Marta Balasko. Mechanisms of sarcopenic obesity: the role of body composition in the development of age-related peptidergic regulatory changes. 3rd Congress of the Croatian Physiological Society and 1st Regional Congress of the Physiological Societies, Rijeka, Croatia, 2013. szeptember 13-15.
Periodicum Biologorum (2013) 115(S2): 845.
- IF: 0.180**
60. Füredi Nóra, **Rostás Ildikó**, Pétervári Erika, Soós Szilvia, Bóka Adrienn, Székely Miklós, Balaskó Márta. A perifériás cholecystokinin receptorok kor- és testösszetétel-függő hatása a táplálékfelvételre. Egymást értő szakemberek nemzetközi konferencia, Budapest, 2013. október 1-2.
61. Tenk Judit, **Rostás Ildikó**, Pétervári Erika, Soós Szilvia, Székely Miklós, Balaskó Márta. A corticotropin-releasing factor életkorfüggő hatásai az energia háztartásban. Egymást értő szakemberek nemzetközi konferencia, Budapest, 2013. október 1-2.
62. Márta Balaskó, Novinszky Péter, **Ildikó Rostás**, Jech Andrea, Székely Miklós, Pétervári Erika, Soós Szilvia. Katabolikus peptidok energetikai szerepe az életkor és tápláltsági állapot függvényében: leptin és inzulin. Egymást értő szakemberek nemzetközi konferencia, Budapest, 2013. október 1-2.
63. Judit Tenk, Tamás Rimai, Eszter Varga, **Ildikó Rostás**, Szilvia Soós, Miklós Székely, Márta Balaskó. Age-associated alterations in the acute central effects of corticotropin-releasing factor on energy balance. IBRO Workshop, Debrecen, 2014. január 16-17.

64. Tenk Judit, **Rostás Ildikó**. A corticotropin-releasing factor életkorfüggő akut centrális hatásai az energia háztartásban. XIX. Korányi Frigyes Tudományos Fórum, Budapest, 2014. március 6-7.
65. Alexandra Mikó, Nóra Füredi, **Ildikó Rostás**. Mechanisms of sarcopenic obesity: The role of body composition in the development of age-related peptidergic regulatory changes. 24th Annual Conference of the Global Awareness Society International, Montego Bay, Jamaica, 2014. május 22-27.
66. Judit Tenk, Eszter Varga, Tamás Rimai, **Ildikó Rostás**, Szilvia Soós, Miklós Székely, Erika Pétervári, Márta Balaskó. Peripheral CCK-1 receptors in age-related regulatory alterations affecting energy balance. Joint Meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Hungarian Physiological Society, Budapest, 2014. augusztus 27-30.
Acta Physiologica Hungarica (2014) 211(S697): 131.
IF: 0.734
67. Tenk Judit, Szakács Zsolt, **Rostás Ildikó**, Soós Szilvia, Pétervári Erika, Balaskó Márta. Age-related alterations in acute central corticotropin effects regarding the parameters of energy balance. 9th Young European Scientist Meeting, Porto, Portugal, 2014. szeptember 18-21.
68. Judit Tenk, Zsolt Szakács, Róbert Pilisi, **Ildikó Rostás**, Márta Balaskó. Corticotropin releasing factor (CRF) in age-related metabolic dysregulation. Third International Symposium on Hypertension, Osijek, Croatia, 2014. november 28-30.
69. Nóra Füredi, Alexandra Mikó, Balázs Gaszner, Judit Tenk, **Ildikó Rostás**, Szilvia Soós, Márta Balaskó, Erika Pétervári. Dysregulation of energy balance in spontaneously hypertensive rats: the melanocortin and neuropeptide Y system. Third International Symposium on Hypertension, Osijek, Croatia, 2014. november 28-30.
70. Péter Nagy, Péter Novinszky, Judit Tenk, Alexandra Mikó, Nóra Füredi, **Ildikó Rostás**, Erika Pétervári, Márta Balaskó, Miklós Székely, Szilvia Soós. Changes of efficacy of the centrally applied alpha-melanocyte-stimulating hormone (alpha-MSH) or neuropeptide Y (NPY) and peripherally administered cholecystokinin (CCK) in male and female rats of various ages. 15th Biannual Conference of the Hungarian Neuroscience Society (MITT), Budapest, 2015. január 22-23.
71. Szakács Zsolt, Csernela Zsófia, Pagáts Rebeka, **Rostás Ildikó**. Életkorfüggő eltérések a melanocortinok hőszabályozási hatásaiban. Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság XXXVIII. Kongresszusa, Gyula, 2015. május 28-29.
72. Judit Tenk, Rebeka Pagáts, **Ildikó Rostás**, Szilvia Soós, Erika Pétervári, Miklós Székely, Márta Balaskó. Age related shifts in the responsiveness to corticotropin-releasing factor concerning energy homeostasis. 5th Central European Congress on Obesity, Budapest, 2015. október 1-3.
73. Alexandra Mikó, Nóra Füredi, **Ildikó Rostás**. Regulation of energy balance: the role of cholecystokinin in function of age and nutritional state. The 8th conference of PhD students and the 5th conference of postdoc students in medicine and pharmacy, Marosvásárhely, Románia, 2015. december 9-10.
Acta medica marisiensis (2015) 61(S7): 34.
74. Balaskó Márta, Pagáts Rebeka, Serényi Dóra, Tenk Judit, **Rostás Ildikó**, Székely Miklós, Pétervári Erika. Akut centrális energetikai urocortin 2 hatások fiatal felnőtt patkányban. FAMÉ Tudományos Konferencia, Pécs, 2016. június 1-4.

Citálható absztraktok kumulatív impakt faktora: 19.968