

Válasz Prof. Dr. Csala Miklós opponensi véleményére

Köszönöm MTA doktori értekezésem bírálatát, a támogató értékelést, és a feltett kérdéseket.

1. Kisebb észrevételek

Köszönöm az észrevételeket. A zsírok általános biológiai jelentőségét bemutató részben a magvak csírázását leíró szövegrész a javasolt kiegészítéssel pontos. Az alkil-glicerolok szerkezetét leíró részben valóban zsíralkoholokról és nem zsírsavakról van szó, és ezt az eredeti közleményben is így írtuk le [1]. A 7.2 ábrán a tehéntej alkil-glicerol tartalmát szemléltető grafikon az irodalomban található legmagasabb mérési adat alapján számított értéket tünteti fel [1-6]. Saját vizsgálataink során, és egy tőlünk független laboratórium mérései szerint azonban nem mutatható ki alkil-glicerol jelenléte a tehéntejben [1,7]. Az ábra azt érzékelteti, hogy tehéntej fogyasztásával még a lehetséges legmagasabb mérési adatot figyelembe véve sem érhető el az anyatejjel bevitt alkil-glicerolok mennyisége.

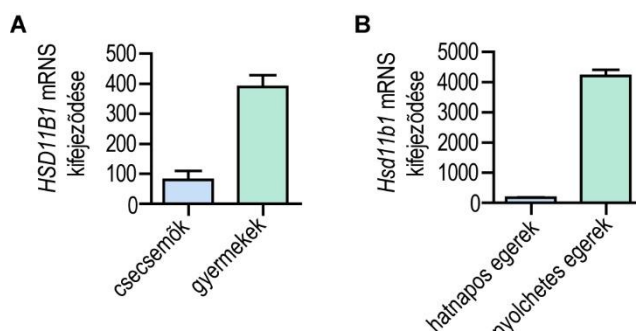
2. A feltett szakmai kérdéseket köszönöm, ezekre az alábbi válaszokat tudom adni:

2.1. Arra törekszünk, hogy kutatásaink során minél több humán zsírdepót vizsgáljunk. Zsírszöveti makrofágokat és preadipocytákat például szubkután és hasüregi zsírdepókból is izoláltunk (a hasfal és a gluteus bőr alatti zsírszövetéből, az ágyékhajlat bőr alatti zsírszövetéből, a mesenterium és a vesetok zsírszövetéből stb.). A vizsgálható zsírdepók helyét az a műtéti eljárás határozza meg, ami során a mintavétel történik. Állatkísérletekben egyaránt vizsgáljuk a szubkután – inguinális – és a hasüregi vizsцерális zsírdepókat. A zsírszöveti gyulladás mechanizmusait jellemzően a hasüregi zsírdepókban, míg a hőtermelés szabályozását a szubkután zsírdepókban vizsgáljuk részletesen. A zsírszöveti gyulladás és ezzel együtt a zsírszöveti makrofágok mennyiségének növekedése ugyanis a zsigeri zsírszövetben jelenik meg markánsan, míg a hőtermelő zsírsejtek fejlődése (zsírsejtek barnulása) a szubkután depóban figyelhető meg jobban [8].

Az általunk vizsgált mechanizmusok közül az NPFF/NPFFR2/STAT6 jelátvitelt egyaránt leírtuk a bőr alatti és a zsigeri zsírdepóban egérben [9]. Eredményeink arra utalnak, hogy az NPFF által szabályozott jelátvitel hasonló szerepet tölthet be a különböző zsírdepókban. Az alkil-glicerolok zsírszöveti makrofágokra tett hatását szintén több zsírdepóból izolált makrofág-populáción vizsgáltuk, azonban a makrofágok által elindított PAF/IL-6/STAT3 jelátvitelnek elsősorban a szubkután zsírdepóban volt élettani jelentősége, ezért azt ebben a depóban vizsgáltuk részletesen [1]. Ebben az esetben a szubkután zsírszövet részletesebb vizsgálatát az is indokolja, hogy az emberi magzatban és újszülöttnél a hasüregi zsír mennyisége csekély. Az újszülött egerekben hasonló a helyzet. A hőtermelő zsírsejtek születés utáni fiziológias fejlődését szabályozó VDR/IRF7 jelátvitelt emiatt a szubkután zsírdepóban tanulmányoztuk részletesen [10]. Más laboratóriumok eredményei szerint azonban az általunk vizsgált mechanizmusok (pl. NPFF, VDR, IRF7 által szabályozott jelátvitel) a zsigeri zsírszövetben felhalmozott zsír lebontását is elősegíthetik [11-14].

2.2. Ez egy érdekes kérdésfelvetés, mivel a zsírszövet hormonokat, többek között kortizolt is termel [15,16]. A zsírszöveti kortizol termelés gátlása potenciális terápiás célpont az elhízás

kezelésében [17,18]. Saját adataink szerint a 11β -hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es típusát kódoló *HSD11B1* mRNS szintje csecsemőkben jóval alacsonyabb, mint gyermekekben. Ezt a különbséget hatnapos és nyolchetes egerek zsírszöveteinek összehasonlításakor is tapasztaltuk (1. ábra).

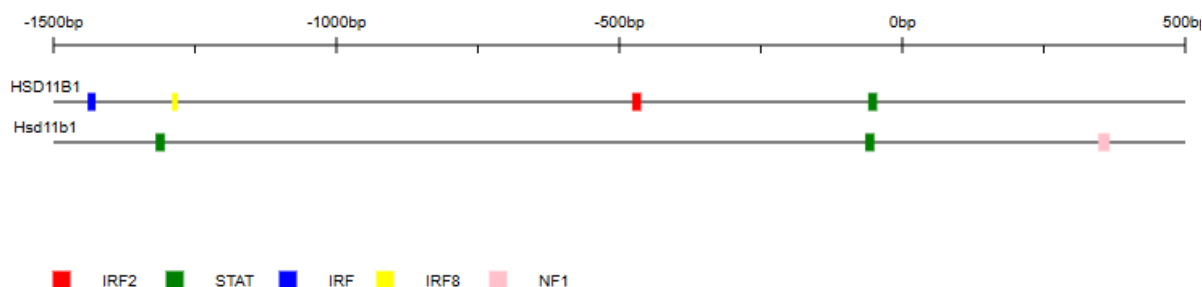


1. ábra: Zsírszöveti *HSD11B1* mRNS kifejeződése emberben és egérben

Újgenerációs RNS szekvenálási adatok. (A) A *HSD11b1* mRNS szintjének összehasonlítása csecsemők (átlag életkor 3.6 hónap) és kisgyermekek (átlag életkor 9 év) inguinális zsírszövetében. A vizsgálat részletei elérhetőek korábbi közleményünkben [19], a teljes adatsor a NIH GEO adatbázisban: GSE274818, GSE271341. (B) Zsírszöveti *Hsd11b1* mRNS szintek összehasonlítása hatnapos és nyolchetes C57BL/6 egerek inguinális zsírszövetében. A vizsgálat részletei elérhetőek korábbi közleményünkben [20], a teljes adatsor a NIH GEO adatbázisban: GSE133500.

Ezzel összhangban, elhízásban a *HSD11B1* mRNS szintje emberben a hasüregi zsírszövetben magas, és a *HSD11B1* mutációi, valamint a kortizol termelés cirkadián ritmusának zavara fokozhatják a centrális elhízást [21,22]. Egerekben a *Hsd11b1* gén kifejeződésének növelése elhízást okoz [23]. A gén mutációját a gyermekkori elhízáshoz kapcsolódó anyagcserebetegségek kialakulásával is összefüggésbe hozták [24]. Az intrauterin élet során, az emelkedett anyai kortizol szint szintén fokozhatja a gyermekkori elhízás kockázatát [25], és a leptin jelátvitelt is befolyásolhatja újszülöttekben [26]. Ugyanakkor újszülöttkorban a vérplazma kortizol szintje fiziológiás körülmények között is magasabb lehet, mint gyermek-, és felnőtt korban [27], és újszülöttekben a kortizol féléletideje is hosszabb, mint felnőttekben [28]. Az is lehetséges, hogy az intrauterin kortizol szint a hőtermelő zsírsejtek fejlődését elősegíti [29], és egyelőre abban sincs egyetértés az irodalomban, hogy a kortizol hatása a hőtermelő zsírsejtek aktivitására mennyiben járul hozzá az elhízáshoz [30]. További vizsgálatok szükségesek tehát a zsírszövet kortizol-termelése és a gyermekkori elhízás közti kapcsolat megítéléséhez.

A *HSD11B1* mRNS kifejeződését interferon gamma fokozza, és az Interferome 2.0 adatbázisban található eredmények alapján, interferon reguláló faktorok (IRF-ek) kapcsolódhatnak a gén promoter régiójához (2. ábra). Az általunk vizsgált mechanizmusok egy része gátolja az interferonok szintézisét, tehát közvetve a *HSD11B1* kifejeződését is szabályozhatják. Erre vonatkozó kísérleteket azonban nem végeztünk.



2. ábra: A *HSD11B1* mRNS kifejeződését potenciálisan szabályozó, interferon válaszban részt vevő transzkripciós faktorok kötődési helye a gén promoteréhez

Az ábra az Interferome 2.0 adatbázis alapján készült.

2.3. A transz zsírsavak bejutnak az anyatejbe, emiatt a csecsemő zsírszövetének transz zsírsav összetétele tükrözi az anyai vérplazmára jellemző transz zsírsav összetételt [31,32]. Az anyai táplálkozás a szoptatás ideje alatt meghatározza az újszülött zsírszövetében tárolt zsírok összetételét. Egy tanulmány szerint az élelmiszeripari transz zsírsavak nagymértékű fogyasztása (napi 0.7 grammot meghaladó bevitel) összefügg a gyermekkori elhízás kialakulásával [33]. Ugyanakkor más tanulmányok nem találtak ilyen összefüggést [34], illetve a természetes eredetű transz zsírsavak fogyasztását sem hozták összefüggésbe a gyermekkori elhízás kialakulásával [33]. Megnehezíti ezeknek a vizsgálatoknak az értékelését, hogy a magas transz zsírsav fogyasztás együtt járhat más, elhízásra hajlamosító szokásokkal. A transz zsírsavak potenciálisan gyulladáskeltő hatásúak a zsírszövetben [35], és befolyásolják a D vitamin metabolizmusát is [36]. Habár ilyen összefüggést mi nem vizsgáltunk, elvileg az általunk leírt, zsírszöveti gyulladást gátló mechanizmusokat, illetve a zsírszöveti vitamin D receptor aktivációt szintén károsan befolyásolhatják.

2.4. Nagyon érdekes kérdésfelvetés, de jelenleg arra vonatkozó saját adatunk nincsen, hogy az anyatej és az állati tejek cisz- vagy transz szelakil alkoholt tartalmaznak-e, illetve ezek biológiai hatása eltérő-e. Szelakil alkohol nagy mennyiségben található egyes porcoshalak, például a tuskéscápa (*Squalus acanthias*) májában, ahol a cisz szelakil alkohol a természetes előforduló izomer [37]. Az alkil-glicerolok meghatározására alkalmas módszer kidolgozásakor mi is használtunk porcos halak májából származó kivonatot, és azt tapasztaltuk, hogy az anyatejben található szelakil alkohol mennyiségét nagyságrendekkel meghaladja a kivonat szelakil alkohol tartalma, lényegében csak alkil-glicerolokból áll. Az anyatejben, illetve állati tejben előforduló mennyiség megbízható elemzése a mai korszerű módszerekkel is nagy kihívást jelent, mivel jóval kisebb mennyiségben és egy komplex biológiai mátrixban kell kimutatni az alkil-glicerolokat. Tudomásom szerint jelenleg nem elérhető olyan megbízható analitikai eljárás, ami azonosítani tudná a cisz- és transz alkil-glicerolokat anyatejben vagy állati tejben [38].

2.5. Igen, epigenomikai hatások a zsírszövet működésében tartós, és mai értelmezésünk szerint vissza nem fordítható változásokat okozhatnak [39]. Ez részben magyarázhatja a gyermekkori elhízás állandósulását az életkor előrehaladtával és a különböző beavatkozások, pl. étrendi változtatások és sportolás sikertelenségét [40-42]. Epigenomikai vizsgálatokat mi nem végeztünk, de az általunk vizsgált interferon jelátvitelben szerepet játszó génekben az elhízás létrehozhat a promoter régiókat érintő változásokat a DNS-metilációban [43].

2.6. Vannak természetes határai az anyatejes táplálás tartamának: az anyatej összetétele változik a szoptatás előrehaladtával és egy idő után nem fedezi a csecsemő tápanyagszükségletét, a csecsemő tejfogai is előbújnak, és végül a tejtermelés is elapad. Az anyatejes táplálás természetes befejeződése a 2. és a 4. életév között várható. Kultúrtörténeti érdekesség, hogy ennél hosszabb ideig tartó szoptatás a középkorban dajka segítségével is történhetett, illetve egyes vándorló népcsoportok körében még a tizenkilencedik század végén is dokumentáltak 5-6 évig tartó anyatejes táplálást [44]. Ez viszont valóban a lehetséges felső határnak felel meg, ennél hosszabb anyatejes táplálás már nem tekinthető fiziológiásnak, és az anya szervezetét is megterhelné. A csecsemőben a zsírraktárak mérete fiziológiásan csökken az első életév végén és a zsírok metabolizmusa is változik a csecsemő növekedése során. Az életkor előrehaladtával az alkil-glicerolokat zsírsavakká alakító enzim (AGMO) szintje megnövekszik a zsírszövetben, ami megakadályozza, hogy az alkil-glicerolokból hőtermelést serkentő IL-6 keletkezzen. A zsírsejtekben is megváltozik a növekedés során az éter lipidek metabolizmusa, és emiatt lipogenezisre használható zsírsavak keletkeznek az alkil-glicerolokból [1]. Ebben a konkrét esetben a megnyújtott anyatejes táplálás valószínűleg nem váltana ki hőtermelő zsírszövet fejlődést és nem járna élettani előnyökkel. Sőt, az anyatej akár elhízást is okozhatna, mivel túlzott kalóriabevitelt és zsírbevitelt okozna.

Ismételten köszönöm MTA doktori értekezésem bírálatát, az érdekes, és tovább gondolásra érdemes kérdéseket.

Hivatkozások

1. Yu, H.; Dilbaz, S.; Coßmann, J.; Hoang, A.C.; Diedrich, V.; Herwig, A.; Harauma, A.; Hoshi, Y.; Moriguchi, T.; Landgraf, K.; et al. Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation* **2019**, *129*, 2485-2499, doi:10.1172/JCI125646.
2. Ahrne, L.; Palmquist, D.L. Incorporation of [hydrogen-3] alkylglycerolether and [carbon-14] hexadecanol into bovine colostrum and milk lipids. *Journal of Dairy Science* **1982**, *65*, 1905-1911, doi:10.3168/jds.S0022-0302(82)82437-5.
3. Ahrne, L.; Björck, L.; Claesson, O. Alkylglycerols in bovine colostrum and milk in relation to precursor levels. *The Journal of dairy research* **1983**, *50*, 201-206.
4. Qian, L.; Song, H.; Zheng, T.; Zhong, Y.; Yu, W.; Wu, S.; Cai, W. Determination of alkylglycerol contents in breast milk. *J Clin Pediatr* **2014**, *32*, 540-543, doi:doi : 10.3969 / j.issn.1000-3606.2014.06.010.
5. Hallgren, B.; Larsson, S. The glyceryl ethers in man and cow. *Journal of Lipid Research* **1962**, *3*, 39-43.
6. Hallgren, B.; Niklasson, A.; Stallberg, G.; Thorin, H. On the occurrence of 1-O-alkylglycerols and 1-O-(2-methoxyalkyl)glycerols in human colostrum, human milk, cow's milk, sheep's milk, human red bone marrow, red cells, blood plasma and a uterine carcinoma. *Acta chemica Scandinavica. Series B: Organic chemistry and biochemistry* **1974**, *28*, 1029-1034.
7. Hewelt-Belka, W.; Garwolinska, D.; Mlynarczyk, M.; Kot-Wasik, A. Comparative Lipidomic Study of Human Milk from Different Lactation Stages and Milk Formulas. *Nutrients* **2020**, *12*, doi:10.3390/nu12072165.
8. Martins, T.; Castro-Ribeiro, C.; Lemos, S.; Ferreira, T.; Nascimento-Gonçalves, E.; Rosa, E.; Oliveira, P.A.; Antunes, L.M. Murine Models of Obesity. *Obesities* **2022**, *2*, 127-147.
9. Waqas, S.F.H.; Hoang, A.; Lin, Y.; Ampem, G.; et al; Röszer, T. Neuropeptide FF increases M2 activation and self-renewal of adipose tissue macrophages. *The Journal of Clinical Investigation* **2017**, *127*, 2842-2854.
10. Hoang, A.C.; Sasi-Szabó, L.; Pál, T.; Szabó, T.; Diedrich, V.; Herwig, A.; Landgraf, K.; Körner, A.; Röszer, T. Mitochondrial RNA stimulates beige adipocyte development in young mice. *Nature Metabolism* **2022**, doi:10.1038/s42255-022-00683-w.

11. Xu, Y.; Lou, Y.; Kong, J. VDR regulates energy metabolism by modulating remodeling in adipose tissue. *Eur J Pharmacol* **2019**, *865*, 172761, doi:10.1016/j.ejphar.2019.172761.
12. Gupta, V.K.; Sahu, L.; Sonwal, S.; Suneetha, A.; Kim, D.H.; Kim, J.; Verma, H.K.; Pavitra, E.; Raju, G.S.R.; Bhaskar, L.; et al. Advances in biomedical applications of vitamin D for VDR targeted management of obesity and cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2024**, *177*, 117001, doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117001>.
13. Wang, L.; Zhu, Y.; Zhang, N.; Xian, Y.; Tang, Y.; Ye, J.; Reza, F.; He, G.; Wen, X.; Jiang, X. The multiple roles of interferon regulatory factor family in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy* **2024**, *9*, 282, doi:10.1038/s41392-024-01980-4.
14. Wang, X.A.; Zhang, R.; Zhang, S.; Deng, S.; Jiang, D.; Zhong, J.; Yang, L.; Wang, T.; Hong, S.; Guo, S.; et al. Interferon regulatory factor 7 deficiency prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **2013**, *305*, E485-495, doi:10.1152/ajpendo.00505.2012.
15. Stimson, R.H.; Andersson, J.; Andrew, R.; Redhead, D.N.; Karpe, F.; Hayes, P.C.; Olsson, T.; Walker, B.R. Cortisol release from adipose tissue by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in humans. *Diabetes* **2009**, *58*, 46-53, doi:10.2337/db08-0969.
16. Dube, S.; Norby, B.J.; Pattan, V.; Carter, R.E.; Basu, A.; Basu, R. 11β-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 activity in subcutaneous adipose tissue in humans: implications in obesity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **2015**, *100*, E70-76, doi:10.1210/jc.2014-3017.
17. Szelényi, P.; Révész, K.; Konta, L.; Tüttö, A.; Mandl, J.; Kereszturi, É.; Csala, M. Inhibition of microsomal cortisol production by (–)-epigallocatechin-3-gallate through a redox shift in the endoplasmic reticulum—A potential new target for treating obesity-related diseases. *BioFactors* **2013**, *39*, 534-541, doi:<https://doi.org/10.1002/biof.1095>.
18. Tomlinson, J.W.; Sherlock, M.; Hughes, B.; Hughes, S.V.; Kilvington, F.; Bartlett, W.; Courtney, R.; Rejto, P.; Carley, W.; Stewart, P.M. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in vivo limits glucocorticoid exposure to human adipose tissue and decreases lipolysis. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**, *92*, 857-864, doi:10.1210/jc.2006-2325.
19. Radványi, Á.; Gyurina, K.; Rácz, E.; Kovács, I.; Méhes, G.; Röszer, T. Adipose Tissue Macrophages of the Human Fetus. *Cells* **2024**, *13*, 1787.
20. Hoang, A.C.; Yu, H.; Röszer, T. Transcriptional Landscaping Identifies a Beige Adipocyte Depot in the Newborn Mouse. *Cells* **2021**, *10*, 2368.
21. do Nascimento, F.V.; Piccoli, V.; Beer, M.A.; von Frankenberg, A.D.; Crispim, D.; Gerchman, F. Association of HSD11B1 polymorphic variants and adipose tissue gene expression with metabolic syndrome, obesity and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetology & Metabolic Syndrome* **2015**, *7*, 38, doi:10.1186/s13098-015-0036-1.
22. Wan, X.; Wang, L.; Khan, M.A.; Peng, L.; Zhang, K.; Sun, X.; Yi, X.; Wang, Z.; Chen, K. Shift work promotes adipogenesis via cortisol-dependent downregulation of EGR3-HDAC6 pathway. *Cell Death Discovery* **2024**, *10*, 129, doi:10.1038/s41420-024-01904-9.
23. Tomlinson, J.W.; Stewart, P.M. The functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in adipose tissue. *Horm Metab Res* **2002**, *34*, 746-751, doi:10.1055/s-2002-38242.
24. Ruan, L.L.; Xu, J.; Wang, C.L.; Zou, C.C. Variants of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD11B) gene type 1 and 2 in Chinese obese adolescents. *Journal of endocrinological investigation* **2014**, *37*, 565-573, doi:10.1007/s40618-014-0075-8.
25. Entringer, S.; Desoye, G. Shared metabolic and stress pathways to neonatal adiposity. *Trends in Endocrinology & Metabolism* **2025**, *36*, 392-394, doi:<https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.11.012>.
26. Kulik-Rechberger, B.; Bury, A.M.; Rakuś-Kwiatosz, A.; Beń-Skowronek, I. Cortisol, leptin and free leptin index (FLI) in newborns in the first days of life and their importance for body weight programming. *Italian Journal of Pediatrics* **2019**, *45*, 141, doi:10.1186/s13052-019-0743-6.
27. Hernandez-Reif, M.; Gungordu, N. Infant sleep behaviors relate to their later cognitive and language abilities and morning cortisol stress hormone levels. *Infant Behavior and Development* **2022**, *67*, 101700, doi:<https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2022.101700>.
28. Stave, U. *Perinatal physiology*; Plenum Medical Company: New York, London, 1970.
29. Mostyn, A.; Pearce, S.; Budge, H.; Elmes, M.; Forhead, A.J.; Fowden, A.L.; Stephenson, T.; Symonds, M.E. Influence of cortisol on adipose tissue development in the fetal sheep during late gestation. *J Endocrinol* **2003**, *176*, 23-30, doi:10.1677/joe.0.1760023.
30. Luijten, I.H.N.; Cannon, B.; Nedergaard, J. Glucocorticoids and Brown Adipose Tissue: Do glucocorticoids really inhibit thermogenesis? *Mol Aspects Med* **2019**, *68*, 42-59, doi:10.1016/j.mam.2019.07.002.
31. Innis, S.M.; King, D.J. trans Fatty acids in human milk are inversely associated with concentrations of essential all-cis n-6 and n-3 fatty acids and determine trans, but not n-6 and n-3, fatty acids in plasma lipids of breast-fed infants. *The American journal of clinical nutrition* **1999**, *70*, 383-390, doi:10.1093/ajcn/70.3.383.

32. Bousset-Alféres, C.M.; Chávez-Servín, J.L.; Vázquez-Landaverde, P.A.; Betancourt-López, C.A.; Caamaño, M.d.C.; Ferriz-Martínez, R.A.; Chávez-Alabat, E.F.; Lovatón-Cabrera, M.G.; de la Torre-Carbot, K. Content of industrially produced trans fatty acids in breast milk: An observational study. *Food science & nutrition* **2022**, *10*, 2568-2581, doi:<https://doi.org/10.1002/fsn3.2862>.
33. Scholz, A.; Navarrete-Muñoz, E.M.; García-de-la-Hera, M.; Fernandez-Somoano, A.; Tardon, A.; Santa-Marina, L.; Pereda-Pereda, E.; Romaguera, D.; Guxens, M.; Beneito, A.; et al. Association between trans fatty acid intake and overweight including obesity in 4 to 5-year-old children from the INMA study. *Pediatric obesity* **2019**, *14*, e12528, doi:10.1111/ijpo.12528.
34. Ren, X.; Larsen, S.C.; Lauritzen, L.; Rohde, J.F.; Andersen, L.B.; Bugge, A.; Jensen, B.W.; Specht, I.O.; Heitmann, B.L. Intake of n-3 LCPUFA and trans-fatty acids is unrelated to development in body mass index and body fat among children. *BMC Nutrition* **2022**, *8*, 1, doi:10.1186/s40795-021-00493-5.
35. Mallick, R.; Basak, S.; Das, R.K.; Banerjee, A.; Paul, S.; Pathak, S.; Duttaroy, A.K. Fatty Acids and their Proteins in Adipose Tissue Inflammation. *Cell biochemistry and biophysics* **2024**, *82*, 35-51, doi:10.1007/s12013-023-01185-6.
36. Niramitmahapanya, S.; Harris, S.S.; Dawson-Hughes, B. Type of dietary fat is associated with the 25-hydroxyvitamin D3 increment in response to vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* **2011**, *96*, 3170-3174, doi:10.1210/jc.2011-1518.
37. Hanahan, D.J. Mode of attack of hydriodic acid on unsaturated glyceryl ethers. *Journal of Lipid Research* **1965**, *6*, 350-355, doi:[https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)39303-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)39303-2).
38. Wang, H.-L.; Tan, C.P.; Liu, Y.; Xu, Y.-J. Alkylglycerol: Not abundant but promising functional lipid. *Trends in Food Science & Technology* **2024**, *153*, 104701, doi:<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2024.104701>.
39. Keller, M.; Vogel, M.; Garten, A.; Svensson, S.I.A.; Rossi, E.; Kovacs, P.; Böttcher, Y.; Kiess, W. Epigenetics of Childhood Obesity. *Hormone Research in Paediatrics* **2025**, doi:10.1159/000543467.
40. Ward, Z.J.; Long, M.W.; Resch, S.C.; Giles, C.M.; Craddock, A.L.; Gortmaker, S.L. Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N Engl J Med* **2017**, *377*, 2145-2153, doi:10.1056/NEJMoa1703860.
41. Else, V.; Chen, Q.; Cortez, A.B.; Koebnick, C. Sustainability of weight loss from a family-centered pediatric weight management program integrated in primary care. *BMC Health Services Research* **2022**, *22*, 12, doi:10.1186/s12913-021-07361-9.
42. Seidler, A.L.; Hunter, K.E.; Baur, L.; Espinoza, D.; Taylor, R.W.; Wen, L.M.; Hesketh, K.D.; Campbell, K.; Daniels, L.; Mhrshahi, S.; et al. Examining the sustainability of effects of early childhood obesity prevention interventions: Follow-up of the EPOCH individual participant data prospective meta-analysis. *Pediatric obesity* **2022**, *17*, e12919, doi:10.1111/ijpo.12919.
43. Jung, B.C.; Kang, S. Epigenetic regulation of inflammatory factors in adipose tissue. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* **2021**, *1866*, 159019, doi:10.1016/j.bbalip.2021.159019.
44. Temesváry, R. *A tejelválasztás és szoptatás élet- és kórtanának kézikönyve*; Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat: Budapest, 1901.



Dr. habil. Röszer Tamás

Debrecen, 2025. május 16.