

A hosszú szénláncú, telítetlen zsírsavak szerepe a csecsemőtáplálásban

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Marosvölgyi Tamás

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Bizonyítékokon alapuló orvoslás program

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Ifj. Gallyas Ferenc

Programvezető: Prof. Dr. Decsi Tamás

Témavezető: Prof. Dr. Decsi Tamás



Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar

Pécs

2024

1 Bevezetés

A zsírsavak, mint vegyületek élettani és élelmiszerkémiai kutatása visszanyúlik a régmúltba. 1848-ban Görgey Artúr a kókuszszír zsírsavkomponenseit azonosította. A Burr házaspár már 1929-ben kisállatkísérletben bizonyította be az étkezési zsírok esszencialitását. A zsírok étrendből történő néhány hónapnyi teljes kizárásával, egy új, farokelhalással járó hiánybetegséget idéztek elő patkányokban. Ez könnyen megelőzhető vagy gyógyítható volt 2 százaléknyi (3 csepp) disznózsír táplálékukhoz történő hozzáadásával. A következő évben sikerült bebizonyítaniuk egy adott zsírsav, a n-6 linolsav (C18:2n-6) élethez való szükségességét is.

A múlt század közepén különböző eredetű zsírokat tartalmazó csecsemőtápszerrel (infant fed formula, IFF) táplált csecsemőknél esszenciális zsírsav (essential fatty acid, EFA)-hiányos betegségről számoltak be, amely bőrgyulladást C18:2n-6-pótlással (2 kalória%) visszafordítottak. Az intravénás zsírmentes táplálás is az orális tápláláshoz hasonló biokémiai változásokat okozott csecsemőkben, amelyeket az C18:2n-6-t és α -linolén-savat (C18:3n-3) is tartalmazó standard IFF visszafordított. Ez azt a nézetet támasztja alá, hogy az C18:3n-3 önmagában elegendő n-3 többszörösen telítetlen zsírsav (polyunsaturated fatty acid, PUFA) forrásként a csecsemők számára, amelyet nem cáfol az a felvetés, hogy a dokozahexénsav (C22:6n-3) feltételelesen nélkülözhetetlen lehet a nagyon alacsony születési súlyú koraszülöttek esetében.

A zsírsavak metabolizmusának az összetettségét a telített sztearinsavból (C18:0) kiinduló különböző szénlánc-hosszúságú és telítetlenségi fokú zsírsavak metabolizmusának egyszerűsített folyamatábráján érzékeltetem (**1. ábra**). A metabolizmus során az elongáció gyorsan végbemegy, míg a deszaturációs lépések lassabban, így ezek a lépések határozzák meg a metabolizmus gyorsaságát (sebességmeghatározó lépés).

Mindhárom általam tárgyalt zsírsavcsoport (n-9, n-6 és n-3) metabolizmusában ugyanazok az enzimek vesznek részt, így ezek egymással versengve, párhuzamosan metabolizálódnak. Emlősökben (és így az emberben) azonban a Δ 12- és Δ 15-deszaturáz enzimek hiányában a különböző zsírsavcsoportok tagjai nem tudnak átalakulni egymásba. Az n-6 és n-3 hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak (long chain polyunsaturated fatty acid, LCPUFA) közötti átalakulás viszont algákban,

szubsztrátokhoz (hormonok, növekedési faktorok, egyéb fehérjék) való affinitását is, továbbá a zsírsavak számos másodlagos hírvivő molekula előanyagai is lehetnek.

A C18:2n-6 fontos szerepet tölt be az epidermális vízáteresztőképesség szabályozásában, megakadályozva az epidermisz károsodását és a túlzott vízvesztést, csökkenti a szérum összes koleszterin- és az LDL-koleszterinszintjeit is, valamint feltételezhető az érlelmeszedéssel szembeni protektív hatása is.

Az LCPUFA metabolitok szerepét még fontosabbá teszi, hogy a dihomó- γ -linolénsavból (C20:3n-6) különféle prosztaglandinok, leukotriének; az arachidonsavból (C20:4n-6) endokannabinoidok, hidrox-, dihidrox- és epoxiszármazékok, lipoxinok, gyulladáskeltő prosztaglandinok és tromboxánok; míg az n-3 LCPUFA-kból resolvinek, marezinek, és egyéb gyulladáscsökkentő prosztaglandinok, tromboxánok és leukotriének keletkezhetnek.

A fent említett LCPUFA metabolitok jelentősen hozzájárulnak a neuronmembránok szerkezetének kialakításához, az agy szárazanyag-tartalmának mintegy 20%-át teszik ki. Ugyanakkor a hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak (long chain monounsaturated fatty acid, LCMUFA), például a nervonsav (C24:1n-9), fontosságát hangsúlyozza, hogy a kisagy fehérállományának összes lipidjében a C24:1n-9-tartalom több mint kétszeresére nő a szoptatott csecsemőkben az élet első 20 hete alatt. Míg az C20:4n-6 és a C22:6n-3 a humán placentamembránok foszfogliceridjeiben játszik domináns szerepet mind koraszülöttekben (preterm, PT), mind az időre születettekben (full term, FT), a szfingomielin frakció telítetlen zsírsavainak több mint a fele a C24:1n-9 mindkét csoportban, ezért a mielinmembrán szfingolipidjeiben kulcsfontosságú építőelemnek tekinthetjük.

Mivel az LCPUFA mennyisége kisgyermekek plazmalipidjeiben, vörösvérest membránjában és agyszövetében az étrendi LCPUFA bevitel által erősen meghatározott, ezért az anyatej (human milk, HM) zsírsavösszetétele is az érdeklődésünk középpontjába került.

2 Célkitűzés

- Mivel az irodalmi kutatásunk során nem találtunk napi adatokat az HM zsírsavösszetételéről a laktáció nagyon korai szakaszában, ezért a kolosztrum (colostrum, C) és az érett anyatej (mature human milk, MHM) zsírsav-összetételének vizsgálatát tűztük ki célul a laktáció első hónapjában. Ezért HM mintákat nyertünk a laktáció első hetének minden napján, majd a laktáció 14. és 28. napján egészséges, időre született újszülötteket szült édesanyáktól.
- Vizsgálataink során továbbá választ kerestünk az újszülöttek táplálásának egyik klasszikus kérdésére is, hogy vajon az FT újszülötteket és a PT újszülötteket szült nők HM-ének zsírsavösszetétele különbözik-e egymástól.
- Sok évvel az eredeti megfigyeléseinkről szóló beszámolókat követően újraelemeztük a rendelkezésre álló adatainkat az LCMUFA-metabolitok (C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9) változásáról a korai HM-ben. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk ezeknek az elmúlt években önálló élettani jelentőséget szerzett FA-knak a változását a PT és FT HM mintákban a laktáció során, és meghatározzuk, hogy vannak-e különbségek a PT és FT HM csoportok között.
- A C22:6n-3 az IFF-k új, kötelező összetevője Európában. Az új, európai kötelező étrendi ajánlásnak a háttérében álló adatok összefoglalása volt narratív áttekintésünk célja, amelyek alapján a csecsemőtápszerhez legalább 20 mg/100 kcal (4,8 mg/100 kJ) C22:6n-3-t kell adni.

3 Módszerek

A zsírsavanalízist a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának kromatográfiai laboratóriumában végeztem, legtöbbször sajátkezüleg, időnként TDK- vagy PhD-hallgatók segítségével, néha laboratóriumi asszisztens munkatárs támogatásával.

3.1 Anyatejek lipidtartalmának és teljes zsírsavösszetételének meghatározása

Bár a lipidek kivonására minden élelmiszercsoportra vannak ajánlott analitikai módszerek, ezek folyamatos technikai értékelés alatt állnak, mivel figyelembe kell venni a költségeket, a kivonás hatékonyságát, a toxicitást, a hozzáférhetőséget és a végtermék minőségét. A HM-mintában lévő összes lipid teljes minőségi analízise a minta összetettsége miatt több mint egy műszert igényel, így a műszer kiválasztása a vizsgálat céljaitól függ.

3.1.1 Anyatejminták lipidtartalmának meghatározása gravimetriai úton

A laboratóriumban minden HM-mintát mélyhűtőben tároltunk, és csak egyszer, közvetlenül az elemzés előtt olvasztottuk fel.

Az anyatejek lipidtartalmának vizsgálata kissé módosított Folch-extrakcióval történt, metanol-kloroform eleggyel a minta kloroformban oldható lipidtartalmát határoztuk meg.

3.1.2 Anyatejek zsírsavösszetételének meghatározása

A zsírsavanalízishez a transzészterifikálás során a zsírsavakat leválasztottuk az észterpartnerről és az összes zsírsavból metil-észtert képeztünk savkatalizátor mellett.

A zsírsav-metilésztereket nagy felbontású kapilláris oszloppal ellátott gáz-folyadék kromatográf berendezéssel (Finnigen 9001, Finnigan/Tremetrics Inc., Tex., USA) határoztuk meg split injektálással (arány 1:15).

A mérések során 40 m hosszúságú (50%-cianopropil)-metilpolisziloxán állófázisú, 0,25 mm falvastagságú és 0,25 µm rétegvastagságú kapilláris oszlopot (DB-23, J&W Scientific, Calif., USA) használtunk. A kromatogramokon a csúcsok minőségi azonosítása gyári standardkeverékek alapján történt (Supelco FAME 37, Alles). Mennyiségi meghatározásra az ún. „relative response factor” módszert alkalmaztuk.

3.2 Statisztikai analízis

Az adatokat az IBM (Windows) SPSS (SPSS Inc., Chicago, AL) statisztikai programcsomag különböző verziószámú változatai (7.5-28) segítségével elemeztük.

3.2.1 Az anyatej zsírsavösszetételének változása a laktáció folyamán

A vizsgált teljes HM-minták zsírsavösszetételeit a 12 és 24 szénatom közötti lánchosszúságú zsírsavak tömegszázalékában (w/w%) fejeztük ki. Az adatokat medián és interkvartilis tartományban (az első és harmadik negyedelőpont közötti távolsággal) fejeztük ki, mivel az eloszlások nem feleltek meg a normális eloszlásnak, különösen az alacsony koncentrációban jelen lévő zsírsavak esetében. Az eredményeket Mann-Whitney-teszttel hasonlítottuk össze, a választott szignifikancia szint $p < 0,05$ volt.

3.2.2 Időre született és koraszülött újszülötteket szült nők tejének összehasonlítása

Kétirányú varianciaanalízist végeztünk, melybe az újszülött gesztációs kora és a laktáció napja volt a két faktor. Ha ez a vizsgálat jelentős eltérést jelzett, a laktációs napok közötti adatok összehasonlítását nem parametrikus Wilcoxon előjeles rangsor teszttel, míg a teljes és a koraszülött tej közötti különbségeket az egyes időpontokban Mann-Whitney U teszttel értékeltük.

3.2.3 A hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak időbeni változása az anyatejben

A HM-vizsgálataink adatbázisaiban újra elemeztük a korábban külön-külön nem publikált LCMUFA-metabolitok, a C20:1n-9, az erukasav (C22:1n-9) és a C24:1n-9 adatokat. A Mann-Whitney U-tesztet a csoportok közötti különbség értékelésére, a Wilcoxon előjeles rangsor pedig a csoportokon belüli különbségek ellenőrzésére használtuk. Az FA-összetétel változásainak jobb áttekintése érdekében e három LCMUFA adatait matematikailag egy úgynevezett becsült "összesített LCMUFA-értékké" aggregáltuk. Logaritmikus (Ln) trendvonalat illesztettünk mind a PT HM, mind az FT HM adatokra az összes LCMUFA-metabolit és az összesített LCMUFA-értékek esetében is.

4 Az anyatej zsírsavösszetétele

4.1 Bevezetés

4.1.1 A többszörösen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsavak szerepe

Régóta ismert, hogy a LCPUFA-kal való ellátottság jelentősen befolyásolja a csecsemők vizuális és kognitív fejlődését, valamint az HM LCPUFA tartalmát összefüggésbe hozták a csecsemők atópiás érintettségével is.

Az HM zsírsavösszetétele számos tényezőtől függ, például a terhességi kor (gestational age, GA), a laktáció időtartama, az anya terhességeinek száma, anyai diabetes és sok egyéb, a vizsgálataink időpontjában még csak részben azonosított tényező. Ráadásul az LCPUFA hozzájárulása a HM zsírsavösszetételéhez nemcsak a különböző helyen élő és különböző étrendet követő populációk között, hanem ugyanabban az anyában a laktáció különböző periódusaiban is jelentős változékonyságot mutat.

A HM zsírsavösszetételének a laktáció előrehaladtával történő változásainak egyértelmű körvonalazása hozzájárulhat az emberi laktáció fiziológiájának jobb megértéséhez. A HM zsírsavösszetételének korai posztnatális változásai különös érdeklődésre tartanak számot, mivel az LCPUFA-k in utero ellátásának módosítási kísérleteit nyilvánvalóan össze kell hangolni a szoptató nők étrendjének módosításával.

Az újszülöttek fejlődéséhez szükséges LCPUFA-k elérhetősége függ a szüléskor az anyai szövetekben tárolt LCPUFA mennyiségétől, a táplálkozással bevitt LCPUFA mennyiségétől és az újszülött szervezetének LCPUFA-szintetizáló képességétől, amely azok rövidebb szénláncú prekursoraiból képez hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen metabolitokat. Miközben folyamatos vita folyik arról, hogy az C18:3n-3-ból kiinduló szintézis önmagában elegendő lehet-e az emberi szervezet n-3 LCPUFA szükségletének fedezésére, a terhesség, szoptatás és csecsemőkor idején végzett n-3 LCPUFA-pótlási kísérletek legnagyobb többsége preformált C22:6n-3-t is tartalmazott.

Míg a HM a legfontosabb LCPUFA-kat, az C20:4n-6-t és a C22:6n-3-t tartalmazza, a vizsgálataink kezdetének időpontjában kapható IFF-ek közül sokban ezek a zsírsavak egyáltalán nem voltak megtalálhatóak.

Az LCPUFA-kal kiegészített HM-helyettesítő tápszerek számos országban elérhetőek voltak ugyan, azonban az időre született csecsemőknek az étrendi LCPUFA bevitel iránti igényét nem fogadták el általánosan. Az LCPUFA-val kiegészített HM-pótló IFF-ek különlegességnek számítottak, amit a jelentősen magasabb ár és a társadalombiztosítási támogatás hiánya is jelzett.

4.1.2 Az egyszeresen telítetlen, hosszú szénláncú zsírsavak szerepe

Nemcsak az C20:4n-6 és a C22:6n-3, hanem az LCMUFA-k egyike, a C24:1n-9 is a központi idegrendszer legfontosabb szerkezeti építőkövei közé tartozik.

Úttörő tanulmányukban Babin és munkatársai felvetették, hogy a vörösvértetek szfingomielin-frakciójában a C24:1n-9-szintje az agyi érettség indikátoraként használható. Arról számoltak be, hogy a csecsemőtáplálás típusától függetlenül a PT csecsemők (32 hetes terhesség) vörösvértet szfingomielin-lipidjeinek C24:1n-9-értékei folyamatosan emelkedtek a számított terminusig (37. hét), ami arra utal, hogy a C24:1n-9 hatékonyan metabolizálódik az C18:1n-9-ből és beépül a membrán szfingomielinjeibe. Hasonlóképpen, az időre született, egészséges csecsemőknél is szignifikánsan emelkedett a szérum foszfolipid C24:1n-9-szintje a 2. nap és a 4. hónapos kor között, miközben az HM-ben a C24:1n-9-szint jelentősen csökkent.

A fejlődő agyban a különböző zsírsavak koncentrációját vizsgálva kimutatták, hogy míg a fő LCPUFA-k, az C20:4n-6 és a C22:6n-3 gyors növekedést mutattak a foszfatidil-etanolamin (PE) frakcióban, addig az első nyolc életév során a C24:1n-9 is nagyon gyorsan növekedett az szfingomielin-lipidekben, amely megfigyelés tovább erősíti a C24:1n-9 fontos szerepét a mielinizációban.

Egy nemrégiben végzett állatkísérletben az LCMUFA-metabolitokban gazdag (teljes C20:1n-9 + C22:1n-9 + C24:1n-9 tartalom kb. 35%) növényi alapú olaj (*Acer truncatum*, Bunge magolaj) hathetes Sprague-Dawley patkányoknak történő adása javuló kognitív funkciókat és agyi remodellinget eredményezett. Ezek a kísérleti adatok alátámasztják az C24:1n-9 és/vagy előanyagainak szerepét az agy strukturális fejlődésében és az agyi funkciók, például a tanulás és a memória érésében.

A HM összetételének vizsgálataiban nemcsak az n-3 és n-6 LCPUFA-k, hanem az n-9 LCMUFA-k lehetséges fejlődési szerepével is foglalkoztak. Amikor a szülés utáni 3. és 30. nap között naponta gyűjtöttek HM-mintákat

nyolc egészséges kínai anyától, nemcsak a C24:1n-9, hanem az n-9 metabolitok, a C20:1n-9, és az C22:1n-9 értékei is a C-ban voltak a legmagasabbak, majd a laktáció előrehaladtával jelentősen csökkent a hozzájárulásuk az HM zsírsavösszetételéhez.

Mindössze hat olyan, a PT és FT újszülöttek anyáitól származó HM-et a laktáció első hónapjában összehasonlító tanulmányt találtunk, amelyben az C18:1n-9-nél hosszabb n-9 FA-metabolitokról is beszámoltak, azonban nem találtunk a HM-mintavétel napi szintű megközelítését.

4.2 Az anyatej zsírsav-összetételének változásai a szoptatás első hónapjában: napi adatok az első héten

4.2.1 Vizsgált személyek

HM mintákat nyertünk 18 egészséges szoptató nőtől, akik Pécsen éltek. Csak egészséges, nem iker, időre született csecsemők anyáit vontuk be a vizsgálatba. A HM minták gyűjtését az első héten naponta, valamint a szülés utáni 14. és 28. napon végeztük.

4.2.2 Kísérleti eredmények

Az édesanyák életkora ($29,4 \pm 4,0$ év, átlag \pm SD), terhességük hossza ($39,1 \pm 1,6$ hét), a csecsemők születési hossza ($51,3 \pm 2,8$ cm) és súlya (3537 ± 528 g), valamint a csecsemők korai pszichoszomatikus fejlődése megfelelt az élettani értékeknek. Hat anya szült első alkalommal, míg 12 már nem első alkalommal. Az ételmiszer-fogyasztási gyakorisági kérdőív adatai nem mutatták egyetlen esetben sem valamiféle önkorlátozó étrend követését, a hal vagy a haltermékek hozzájárulása az anyai étrendhez alacsony volt.

Az élettanilag legfontosabb telített zsírsav, a palmitinsav (C16:0) értékei időfüggő csökkenést mutattak a vizsgálati időszak alatt. A telített zsírsavak összesített értéke (SAT) jelentősen megnőtt a laktáció 7. napjára, míg az egyszeresen telítetlen cisz-zsírsavak értéke (MUFA) jelentősen csökkent a laktáció első 2 hetében.

Az n-6 esszenciális zsírsav, a C18:2n-6 értékei állandók voltak a HM zsírsavösszetételben az egész vizsgált időszak alatt. Ezzel szemben az C20:2n-6, a C20:3n-6, az C20:4n-6, a dokozadiénsav (C22:2n-6), a dokozatetraénsav (C22:4n-6) és az n-6 dokozapenténsav (C22:5n-6) értékei szinte napról napra szignifikáns csökkenést mutattak. Ennek következtében az n-6 PUFA összesített értéke az 1. és a 4. nap között szignifikánsan csökkent

és az n-6 LCPUFA összesített értéke is egyre alacsonyabb lett a laktáció időtartamának növekedésével.

Az n-3 esszenciális zsírsav, az C18:3n-3 értékei jelentős növekedést mutattak a laktáció első 2 hetében. Ezzel szemben szignifikáns csökkenést tapasztaltunk az C20:3n-3 és az C22:5n-3 értékeiben, míg a C22:6n-3 értékek nem csökkentek következetesen a laktáció első hónapjában. Az n-3 LCPUFA összesített értékei szignifikáns csökkenést mutattak a vizsgált időszak alatt, ezzel szemben az n-3 PUFA összesített értéke jelentősen növekedett az 1. és 14. nap között.

A lineáris korrelációs elemzés szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az C18:3n-3 és a C22:6n-3 értékek között a 4. napon, de szignifikáns negatív korrelációkat mutatott a laktáció 7. és 14. napján. A vizsgálati időszak alatt nem volt szignifikáns összefüggés az C18:2n-6 és az C18:3n-3, illetve az C18:2n-6 és az C20:4n-6 értékek között, viszont jelentős és pozitív összefüggést tapasztaltunk az C20:4n-6 és C22:6n-3 értékek között a laktáció 1., 5. és 6. napján

4.2.3 Értékelés

A laktáció nagyon korai szakaszában a HM-minták zsírsavösszetételének viszonylag alacsony változékonyságáról számoltunk be. A HM zsírsavösszetételét nemcsak a szoptató anya aktuális étrendje, hanem az anya hosszú távú LCPUFA státusza is befolyásolja. A korai HM zsírsavösszetétel viszonylag alacsony változékonysága arra utal, hogy ezek az összetételi adatok további mutatóként szolgálhatnak az anyai LCPUFA státusz terhesség alatti hatékony módosításának tanulmányozásához.

4.3 Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és időre született újszülöttet szült anyákban a szoptatás első három hetében

4.3.1 Vizsgált személyek

Az HM-minták 18 Pécssett élő szoptató édesanyától származtak. Egészséges, egyes terhességből született újszülöttek édesanyáit vontuk be a vizsgálatunkba. Egyetemünk etikai bizottsága engedélyezte a vizsgálati protokollt és minden édesanyát írásban tájékoztattunk a vizsgálatokról.

Az időre született újszülöttek közül kettő elsőszülött volt és nyolc nem, míg a koraszülöttek közül csak egy volt elsőszülött, hét pedig nem.

Az anyai étkezési szokások tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A halfogyasztás általában alacsony volt, mindkét csoport anyáinak többsége havi 1-3 alkalommal fogyasztott halat.

Az édesanyáktól kézzel fejt utótejet gyűjtöttük a szüléstől számított első héten naponta, majd a 14., 21. és 28. napon.

4.3.2 Kísérleti eredmények

Az édesanyák életkora azonos volt, míg a terhességi kor a két csoport között szignifikánsan eltért (38,5 (2,7) hét versus 28,0 (4,2) hét, medián, (IQR)).

Az anyatejek zsírtartalma (g/L) nem különbözött az időre született újszülöttet és a koraszülöttet szült anyák tejmintáiban. A SAT mennyisége csak a koraszülöttet szült anyák tejében növekedett, míg az érett újszülöttet szült anyák tejében nem változott a laktáció előrehaladtával. Az összes egyszeresen telítetlen zsírsavak (long chain monounsaturated fatty acids, MUFAs) értékei nem változtak jelentősen a vizsgált időszakban. Az összes *transz* izomér zsírsav mennyisége nem mutatott változást az érett tejek esetében a laktáció első három hetében, de szignifikánsan csökkent a koraszülötteket szült nők tejében az első és negyedik nap között.

Nem csak az összes n-3 LCPUFA, hanem az összes n-6 LCPUFA értékei is szignifikánsan csökkentek a vizsgált időszakban mind a koraszülötteket, mind az időre született újszülötteket szült nők tejében.

A SAT és MUFA zsírsavak mennyisége nem különbözött a vizsgálat időtartama alatt az időre született újszülötteket és a koraszülötteket szült nők tejében

Az összes *transz* kettős kötést tartalmazó zsírsavak összesített mennyisége szignifikánsan magasabb volt a laktáció első napján a koraszülötteket szült nők tejében, mint az érett újszülöttekében, de a későbbi időpontokban nem láttunk különbséget.

Az esszenciális C18:2n-6 és C18:3n-3 értékei a vizsgálat során nem különböztek a két csoport között.

Ezzel szemben a legfontosabb LCPUFA-k, az C20:4n-6 és C22:6n-3 értéke szignifikánsan magasabbak voltak a koraszülötteket szült nők tejében, mint az időre született újszülöttek esetében. Ezenkívül az C20:4n-6 és C22:6n-3 szintézisében szerepet játszó közbenső metabolitok, a C20:3n-6 és a C22:5n-3 értékei szintén szignifikánsan magasabbak voltak a koraszülött anyáktól

kapott tejmintákban, mint azokban, amelyek időre született újszülötteket szült anyáktól származnak. Mind az összes n-3 LCPUFA és mind az összes n-6 LCPUFA értékek szignifikánsan magasabbak voltak a koraszülött újszülötteket szült anyák tejmintáiban, mint az érett újszülötteket szült anyáktól származókban a 4., a 7., 14. (csak az összes n-3 LCPUFA) és a 21. napon.

4.3.3 Értékelés

Saját vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az C20:4n-6 és a C22:6n-3 jelentősen nagyobb mértékben járul hozzá a koraszülöttet szült anyáknál az HM zsírsavösszetételéhez, mint az időre született csecsemőknél. A különbségek már a laktáció második vagy harmadik napján kimutathatók voltak, és a vizsgálati periódus alatt (azaz a laktáció 28. napjáig) fennmaradtak. Ezenkívül a perinatális legfontosabb LCPUFA, a C22:6n-3 értékei nem csak valamivel magasabbak voltak a koraszülöttet szült anyák tejében, mint az időre születettekében, hanem legalább kétszeres különbség volt kimutatható az egész vizsgálati időszak alatt.

Mivel az anyák életkora, testtömeg-indexe, paritása és érendje nem különbözött a két csoport között, a zsírsavösszetételben megfigyelt különbségek a jelek szerint összefüggnek a koraszüléssel.

A lényegesen rövidebb terhesség után kevésbé kimerült anyai LCPUFA-raktárak magyarázhatják az LCPUFA-k nagyobb mértékű hozzájárulását az HM zsírsavösszetételéhez koraszülés után, mint terminuskor történő szülés után, hiszen az HM LCPUFA-tartalma szorosan összefügg az anyai LCPUFA raktárak feltöltöttségével a szoptatás alatt.

Csábító lenne elmélkedni valamilyen olyan adaptív mechanizmusról is, amely az evolúció során alakult ki annak érdekében, hogy biztosítsa a koraszülöttek magasabb LCPUFA-igényét az időre született csecsemőkhöz képest. Azonban az alacsony születési súlyú koraszülöttek nagyarányú túlélése nagyon új fejlemény az emberiség történetében; ezért evolúciós változások nem magyarázhatják a vizsgálatunkban megfigyelt különbségeket.

4.4 A hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak időbeni változása az anyatejben

4.4.1 Háttér

Az LCMUFA metabolitoknak nincs általánosan elfogadott osztályozása a szakirodalomban, egyes szerzők a 20 és 22 szénatomszámú MUFA izomereket az LCMUFA-k közé sorolják, míg mások a 20, 22 és 24 közötti szénatomszámú MUFA izomereket " Σ 20:1n-9, 22:1n-9, 24:1n-9" vagy VLC-MUFA-ként adják meg. Ebben a tanulmányban az LCMUFA-t a C18:1n-9-nél hosszabb szénláncú metabolitok, nevezetesen a C20:1n-9, az C22:1n-9 és az 24:1n-9 teljes mennyiségének jellemzésére használtuk.

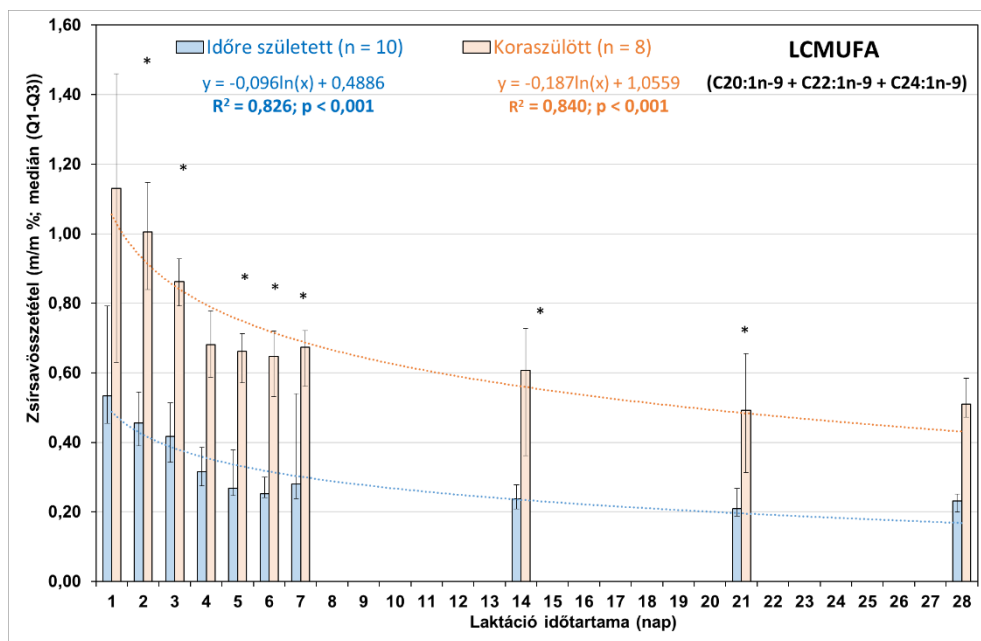
A szakirodalom áttekintése során nem találtunk olyan napi szintű utánkövetési tanulmányt, amely a PT és FT HM FA-összetételét vizsgálta volna. A legtöbb tanulmány rövidebb időszakon belül vett mintát, de a különböző szerzők a laktációs szakaszok (C, TM, MHM) különböző definícióit is használták. Egyes tanulmányok viszonylag széles mintavételi időszakot alkalmaznak, a laktációs időszakok eloszlása nem egyenletes, ugyanakkor a publikációk szakaszhatárai között jelentős átfedések vannak.

4.4.2 Vizsgált adatbázisok

E kevésbé közismert zsírsavcsalád mennyiségi változásait az HM-ben a laktáció előrehaladtával kutatócsoportunk korábbi adatbázisai alapján értékeltük újra. A koraszülöttet szült anyák újszülöttjei a koraszülöttséghez szokásosan társuló állapotokon kívül más betegségben (pl. veleszületett fejlődési rendellenesség, anyagcserebetegség stb.) nem szenvedtek. Minden vizsgálatban az anyák életkora 30 év körül volt, és az átlagos anyai BMI a normális tartományban volt

4.4.3 Kísérleti eredmények

Nemcsak a három egyedi LCMUFA-metabolitra vonatkozóan, hanem a számított összesített LCMUFA-értékek (**2. ábra**) tekintetében is szignifikáns csökkenést találtunk a laktáció előrehaladtával. Az egyes egyszeresen telítetlen zsírsavak (C20:1n-9, C22:1n-9 és C24:1n-9) esetében a legmagasabb értékeket a C-ben találtuk, majd csökkenő értékeket az átmeneti tejben (transitional milk, TM) és az MHM-ben.



2. ábra: Az összesített összes hosszú szénláncú egyszeresen telítetlen zsírsav (LCMUFA) hozzájárulása az érett (n = 10) és a koraszülött (n = 8) csecsemőket szült anyákból származó anyatej zsírsavösszetételéhez (*: csillag jelzi a teljes és a koraszülött tej közötti szignifikáns különbséget, Mann-Whitney U teszt, $p < 0,05$)

4.5 A dokozahexénsav szerepe a csecsemőtápszerekben: áttekintő közlemény

4.5.1 Dokozahexénsav: az anyatej-helyettesítő tápszerek új kötelező összetevője Európában

A C22:6n-3-pótlást az egészséges csecsemők táplálkozására vonatkozóan az Európai Unió (EU) kötelező érvényű élelmiszerösszetételi rendelkezés formájában szabályozta, így minden, az EU-ban kapható és megvásárolható HM-helyettesítő és HM-kiegészítő tápszernek legalább 20 mg/100 kcal (4,8 mg/100 kJ) és legfeljebb 50 mg/100 kcal (128 mg/100 kJ) C22:6n-3-t kell tartalmaznia. Ezzel a döntéssel a C22:6n-3 az HM-helyettesítő tápszerek kötelező tápanyag-összetevőjévé vált, a vitaminokhoz, nyomelemekhez, esszenciális aminosavakhoz és EFA-khoz hasonlóan.

4.5.2 Irodalmi áttekintés a dokozahexénsavról a csecsemőtáplálással kapcsolatban

Napjainkra a PubMed adatbázisban több mint 18.000 cikk található a C22:6n-3-ról, köztük több mint 1800 randomizált, kontrollált vizsgálat (RCT). Ha a keresést a csecsemőtáplálással potenciálisan összefüggő cikkekre

korlátozzuk - keresés-kifejezés: “docosahexaenoic acid with (infant or human milk or formula)” -, közel 2000 cikket, köztük több mint 400 RCT-t lehet azonosítani (mintegy 20 %), ezért kimondhatjuk, hogy az adott metabolit szerepét kivételesen aktívan vizsgálják klinikai vizsgálatokban is.

4.5.3 A dokozahexénsav a tápszerekben

A csecsemőtáplálásban a legfontosabb orvosi prioritás a szoptatás védelme, támogatása és elősegítése. A IFF összetételének módosítására fordított erőfeszítések csak akkor indokoltak, ha (a) elkerülhetetlenül szükség van a IFF használatára, és (b) a módosítás a IFF-rel táplált csecsemőknél pozitívan befolyásolja a csecsemők növekedését és fejlődését, vagy valamilyen kedvezőtlen egészségügyi következmény megelőzését szolgálja.

4.5.3.1 Az anyatej-helyettesítő tápszer hozzájárulása az időre született csecsemők táplálásához

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) és az ENSZ Gyermekalapja azt ajánlja, hogy a gyermekeket a megszületést követő első órában kezdjék el szoptatni, és az élet első 6 hónapjában kizárólag szoptatni kell őket - ami azt jelenti, hogy lehetőleg semmilyen más ételt vagy folyadékot ne kapjanak, még vizet sem. A WHO jelenlegi hivatalos nyilvános adatbázisa szerint azonban világszerte a 0-5 hónapos csecsemők csupán 48%-át táplálják kizárólag szoptatással.

A kereskedelmi IFF-forgalom 2005 és 2019 között az összes standard tejkészítmény kiskereskedelmi forgalma a 77 különféle ország adatai alapján 54,5%-kal 10,8 kg/gyermekre, míg az ezen adatbázisban szereplő 24 európai országban 17,8%-kal 29 kg/gyermekre nőtt.

Az HM-helyettesítő tápszerek sajnálatos módon világszerte, de különösen Európában, az egészséges, teljesen kifejlett korú csecsemők számára gyakori táplálékforrást jelentenek. A szoptatás védelmének, támogatásának és elősegítésének elsődleges célja mellett az HM-helyettesítő tápszerek tápanyag-összetételének javítása másodlagos, kiegészítő célként szolgálhat a csecsemőkori növekedés és fejlődés támogatásában.

A bemutatott adatok is egyértelműen jelzik, hogy az HM-helyettesítő tápszerek fontos tápanyagforrást jelentenek az egészséges, érett csecsemők számára. Ezért indokolt lehet az HM-helyettesítő tápszerek tápanyag-összetételének javítását célzó kutatás.

4.5.3.2 A dokozahexénsav hatása a csecsemőtápszerekben

Egy Cochrane- áttekintő közlemény adatai alapján a látásélességet vizsgáló 9 tanulmány közül 4 tanulmány kedvező hatásokról számolt be, míg a fennmaradó 5 nem. Az idegrendszeri fejlődési eredményeket vizsgáló 11 tanulmány közül 4 számolt be kedvező hatásokról, míg a fennmaradó 7 nem. A fizikai növekedést mérő 13 vizsgálat közül nem számoltak be a táplálékkiegészítés előnyös- vagy káros hatásairól. Öt RCT metaanalízise azt mutatta, hogy a táplálékkiegészítővel táplált csoportban 12 hónapos korban alacsonyabb volt a testsúly, de nem a testmagasság vagy a fejkörfogát, míg 18 hónapos korban nem volt különbség. A Cochrane-áttekintés szerzői arra a következtetésre jutottak, hogy "A bevont RCT-k többsége nem számolt be előnyös hatásokról vagy ártalmakról...", és "A MHM-helyettesítő tápszerek rutinszerű kiegészítése LCPUFA-val ezúttal nem ajánlható.

RCT vizsgálatokban a FT csecsemőknek szánt tápszerek C22:6n-3 kiegészítésének hatásosságát befolyásoló különféle genetikai, környezeti, étrendi és módszertani tényezőket azonosítottak, amelyek érthetővé teszik, hogy eddig miért nem találtak magas szintű bizonyítékokat, és némileg valószínűtlenné teszi, hogy a közeljövőben ilyen bizonyítékokat mutassanak be.

4.5.4 A dokozahexénsavval kapcsolatos jelenlegi megfontolások a csecsemőtápszerekben

A C22:6n-3-nak az HM-helyettesítő tápszerek FA-összetételébe való szabályozási jellegű felvételét Európában az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) három tudományos véleménye előzte meg, melyekben a C22:6n-3-t a csecsemők számára feltételeesen nélkülözhetetlen FA-nak tekintették és a 7-24 hónapos csecsemők számára napi 100 mg megfelelő bevitelt állapítottak meg. Figyelembe vették a HM-ből származó C22:6n-3 megfigyelt bevitelét is, és a 0-6 hónapos csecsemők többsége számára is megfelelőnek ítélte a napi 100 mg C22:6n-3 bevitelét. Áttekintették a C22:6n-3 HM-helyettesítő tápszerhez való hozzáadásának a különböző egészségügyi eredményekre gyakorolt hatásáról rendelkezésre álló adatokat is és úgy ítélték meg, hogy a C22:6n-3-t hozzá kell adni az HM-helyettesítő tápszerhez. A káros hatásokra vonatkozó bizonyítékok hiánya tovább támogatja az ajánlást.

A C22:6n-3 kötelező, tápszerbe való beillesztésére vonatkozó ajánlás Európában jelenleg a tudományos figyelem középpontjában áll, főként azért, mert nincs egyértelmű vélemény a biológiailag legfontosabb n-6 LCPUFA, az C20:4n-6 tápszerbe való beillesztéséről, ahogyan azt a rendelet megfogalmazza: "Más (20 és 22 szénatomos) LCPUFA-k is adhatók". Mivel úgy tűnik, hogy az C20:4n-6 is szükséges az optimális idegrendszeri fejlődéshez, jelenleg vita tárgyát képezi, hogy az érett csecsemőknek szánt tápszereknek a C22:6n-3 mellett az C20:4n-6-at is kell-e tartalmazniuk. A C22:6n-3 kötelezővé tétele a IFF-ekben felvetette a klasszikus n-6 EFA, a C18:2n-6 optimális beviteli szintjének kérdését is. Az C20:4n-6 önmagában hatékonyabb az EFA-hiány klinikai tüneteinek megelőzésében, mint a C18:2n-6. Az C20:4n-6-nak a C22:6n-3-hoz képest nagyon eltérő biológiai funkciói vannak, de a vizsgálatok túlnyomó többsége mind a C22:6n-3-t, mind az C20:4n-6-t egyaránt tartalmazza, miközben a C22:6n-3-ra specifikus fejlesztést teszti. A C22:6n-3 és C20:4n-6 megfelelő egyensúlyának fenntartása a koraszülött csecsemők tápszerében már kitűzött cél, de a táplálékkiegészítő optimális összetételét még meg kell határozni.

5 Összegzés

A FT HM zsírsavösszetételének a laktáció nagyon korai szakaszában bekövetkező változásairól korábban nem voltak napra lebontott adatok, valamint szegényesek voltak a laktáció első néhány hetén átnyúló adatsorok. Vizsgálatunkban beszámolhattunk az n-3 és n-6 LCPUFA metabolitok csökkenő arányáról C MHM-jé való átalakulásának folyamatában. Megállapíthattuk továbbá, hogy a két legfontosabb LCPUFA, a C20:4n-6 és C22:3n-6 értékei között szignifikáns pozitív korreláció is van a laktáció kezdeti időszakában. A táplálkozási ajánlások számára ezek a megfigyelések újabb bizonyítékot szolgáltathatnak az LCPUFA vegyületek, különösen a C22:6n-3 fontosságára a szoptató anya étrendjében.

Vizsgálataink alapján az időre született újszülötteket és a koraszülötteket szült nők tejének zsírsavösszetétele markánsan különbözik egymástól nemcsak számos n-6 és n-3 LCPUFA metabolit egyedi értékeiben, hanem az n-3 és n-6 LCPUFA összesített értékeiben is a laktáció különböző időpontjaiban. Az LCPUFA értékek a laktáció előrehaladtával a koraszülöttet szült anyák tejében is megfigyelhető csökkenése a gyakorlat számára újabb adalékot szolgáltat a várandós anya megfelelő LCPUFA ellátottsága mellett.

Bár a hosszú szénláncú, egyszeresen telítetlen zsírsavak, mint a C24:1n-9 a perinatális időszakban sokkal kevésbé egyértelmű szerepet játszanak, mint az C20:4n-6 és a C22:6n-3, eredményeink ennek a vegyületcsoportnak a lehetséges jelentőségére utalnak a korai posztnatális időszakban. Vizsgálatunkban szignifikánsan magasabb C20:1n-9, C22:1n-9, C24:1n-9 és összesített LCMUFA értékeket találtunk a koraszülöttet szült, mint az időre született újszülöttet szült anyák tejmintáiban szinte minden vizsgált időpontban. A C20:1n-9, C22:1n-9, C24:1n-9 és összesített LCMUFA értékek a laktáció során jelentősen csökkentek. Tudomásunk szerint ennek a csökkenésnek pontos leírása korábban nem történt meg az irodalomban.

Az értekezés témájának egészét érintő áttekintő közleményünkben bemutattuk a C22:6n-3 szerepét a csecsemőtáplálásban és a csecsemőtápszerekben. Felvázoltuk továbbá azt a fejlődési folyamatot, ami ahhoz vezetett, hogy jelenleg Európában a csecsemőtápszerekhez kötelezően hozzáadandó a legfontosabb n-3 LCPUFA vegyület, a C22:6n-3.

Köszönetnyilvánítás

Különleges köszönet illeti témavezetőmet, Dr. Decsi Tamás egyetemi tanárt, aki folyamatosan támogatott és hasznos tanácsokkal látott el, valamint lehetőséget biztosított tudásom gyarapítására kongresszusokon és továbbképzéseken.

Köszönet illeti feleségemet, Dr. Szabó Éva egyetemi adjunktust, akivel együtt fedeztük fel az elmúlt húsz évben a zsírsavak hatalmas világát és családként, együtt neveljük három leányunkat.

Köszönöm dr. Burus István laboratóriumi szakorvosnak, hogy bevezetett a kutatócsoportban folyó laboratóriumi munkába. Külön köszönöm a kromatogramok értékelésében nyújtott segítségét is, bármennyi konfliktusunk is adódott belőle.

Köszönöm Dr. Felinger Attila professzornak, hogy meghívott intézetébe, amikor a kutatócsoportunk financiális háttere megrendült.

Köszönöm a Bioanalitikai Intézet munkatársainak, hogy befogadtak.

Köszönöm Dr. Figler Mária és Dr. Verzár Zsófia professzoroknak a sok évre visszanyúló támogatásukat.

Köszönöm minden jelenlegi és volt kollégámnak a segítségét, támogatását és azt, hogy türelemmel viselnek engem.

Szeretnék köszönetet mondani családomnak is támogatásukért és türelmükért, amivel nagyban segítettek az értekezésem elkészítésében.

6 Publikációs Lista

A 6.1-6.5 fejezetekben levő adatok az MTMT adatbázis 2024. április 11-ei állapotát tükrözik az alábbi formában: **(Impakt faktor (IF); Kvartilisbeosztás Q1...Q4; Összes hivatkozás (ÖH), Független hivatkozás (FH))**

6.1 A dolgozat alapjául felhasznált angol nyelvű, pályatársak által elbírált közlemények

1. **Marosvölgyi T.**, Dergez T., Szentpéteri J. L., Szabó É. and Decsi T. (2023) Higher availability of long-chain monounsaturated fatty acids in preterm than in full-term human milk *Life* 13, 1326. DOI: 10.3390/life13061326 (IF: 3,200; Q2; ÖH: 0, FH: 0)
2. Decsi T., **Marosvölgyi T.**, and Szabó É. (2023) Docosahexaenoic Acid in Formulas for Term Infants: The Way from Pioneer Idea to Mandatory Dietary Recommendation *Life* 13, 1205. DOI: 10.3390/life13051205 (IF: 3,200; Q2; ÖH: 0, FH: 0)
3. Kovács A., Funke S., **Marosvölgyi T.**, Burus I., and Decsi T. (2005) Fatty acids in early human milk after preterm, and full-term delivery *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41, 454; DOI: 10.1097/01.mpg.0000176181.66390.54 (IF: 2,077; Q1; ÖH: 69, FH: 63)
4. Minda H., Kovács A., Funke S., Szász M., Burus I., **Marosvölgyi T.**, and Decsi T. (2004) Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: a day-to-day approach on the first week. *Ann Nutr Metab*, 48 202-9; DOI: 10.1159/000079821 (IF: 1,067; Q2; ÖH: 44, FH: 35)

6.2 A dolgozat alapjául felhasznált magyar nyelvű, pályatársak által elbírált közlemények

1. **Marosvölgyi T.**, Kovács A., Lohner Sz., Funke S., Burus I. és Decsi T. (2006) Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és érett újszülöttet szülő anyákban a szoptatás első három hetében. *Orvosi Hetilap* 147, 1459. (IF: -; Q3; ÖH: 6, FH: 6)
2. Kovács A., Minda H., Funke S., Szász M., Burus I., **Marosvölgyi T.** és Decsi T. (2004) Az anyatej zsírsavösszetételének változása a szoptatás első hónapjában. *Gyermekgyógyászat*, 55, 460-466. (IF: -; Q-; ÖH: 0, FH: 0)

6.3 A dolgozat alapjául szolgáló előadások, poszterek

1. Szabó É., **Marosvölgyi T.**, Dergez T. és Decsi T. (2022). A nervonsav magasabb aránya a koraszülöttet szült anyák anyatejmintáiban az érett tejhez képest. *Gyermekgyógyászat* 73, 378 Magyar Gyermekorvosok Társasága 2022. évi Nagygyűlése
2. **Marosvölgyi T.**, Dergez T., Szabó É., and Decsi T. (2022) Contribution of nervonic acid to the fatty acid composition is substantially higher in preterm than in term human milk. *J Ped Gastroenterol Nutr* 74:S2 pp. 996-996., 54th Annual Meeting of ESPGHAN
3. Decsi T., Kovács A., Funke S., **Marosvölgyi T.**, and Burus I. (2003) Fatty acids in early human milk following preterm and full-term delivery. 44th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research, Bilbao, Spanyolország
4. Kovács A., Funke S., **Marosvölgyi T.**, Burus I. és Decsi T. (2003) Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és érett újszülöttet szült anyákban. Magyar Gyermekorvos Társaság Évi Nagygyűlése, Szeged
5. **Marosvölgyi T.**, Funke S., Kovács A., Burus I., és Decsi T. (2003) Az anyatej zsírsavösszetétele koraszülöttet és érett újszülöttet szült anyákban. A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciójának XX. Tudományos Ülése, Szolnok
6. Decsi T., Kovács A., Funke S., **Marosvölgyi T.**, and Burus I. (2003) Daily comparison of fatty acid composition of early human milk following preterm and full-term delivery. (poszterprezentáció) *J Ped Gastroenterol Nutr* 36, 520-583 The 36th Annual Meeting of ESPGHAN, Prága, Cseh Köztársaság p175
7. Decsi T., Kovács A., Funke S., **Marosvölgyi T.** és Burus I. (2003) Fatty acids in early human milk following preterm and full-term delivery *Pediatr Res* 54 600 Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research, Bilbao, Spain
8. **Marosvölgyi T.**, Kovács A., Funke S., Burus I. és Decsi T. (2002) Az anyatej zsírsavösszetételének változása a laktáció első hónapjában. Magyar Táplálkozástudományi Társaság XXVII. Vándorgyűlése, Eger
9. Minda H., Kovács A., Funke S., Szász M., Burus I., **Marosvölgyi T.**, and Decsi T. (2002) Fatty acids in human milk during the first month of lactation. *Pediatr Res* 52, 781 Annual meeting of European Society for Pediatric Research, Utrecht, Belgium
10. **Marosvölgyi T.**, Kovács A., Funke S., Burus I., Minda H. és Decsi T. (2002) Az anyatej zsírsavösszetételének változása a szoptatás első hónapjában. Magyar Gyermekorvos Társaság Évi Nagygyűlése, Tatabánya

6.4 A dolgozat alapjául fel nem felhasznált, angol nyelvű, pályatársak által elbírált közlemények

1. **Marosvölgyi T.***, Mintál K.*, Farkas N., Sipos Z., Makszin L., Szabó É., Tóth A., Kocsis B., Kovács K., Hormay E., Lénárd L., Karádi Z. and Bufa A. (2024) Antibiotics and probiotics-induced effects on the total fatty acid composition of feces in a rat model *Sci Rep* DOI: 10.1038/s41598-024-57046-6 (IF: 4,600; D1; ÖH: 0, FH: 0)
2. Hatem O.*, Kaçar Ö. F.*, Kaçar H. K., Szentpéteri J. L., **Marosvölgyi T.** and Szabó É. (2024) Trans isomeric fatty acids in human milk and their role in infant health and development, *Front Nutr* 11:1379772. DOI: 10.3389/fnut.2024.1379772 (IF: 5,000; Q1; ÖH: 0, FH: 0)
3. Balogh-Hartmann F., Páger C., Bufa A., Madarászné-Horváth I., Verzár Z., **Marosvölgyi T.** and Makszin L. (2023) Microfluidic analysis for the Determination of Protein Content in Different Types of Plant-Based Drinks, *Molecules* 28, 6684; DOI: 10.3390/molecules28186684 (IF: 4,600; Q1; ÖH: 0, FH: 0)
4. Ordnung, M., Mank, M., Stahl, B., Kurz, D., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Rothenbacher, D., Genuneit, J. and Siziba, L. P. (2023) Potential sex differences in human milk fatty acids and their association with atopic dermatitis: Results of the Ulm SPATZ health study, *Pediatr Allergy Immun* 34, e13992; DOI: 10.1111/pai.13992 (IF: 4,54; Q1; ÖH: 1, FH: 1)
5. Kőrösi, L., Molnár, S., Teszlák, P., Dörnyei, Á., Maul, E., Töpfer, R., **Marosvölgyi, T.**, Szabó, É., and Röckel F. (2022) Comparative study on grape berry anthocyanins of various teinturier varieties, *Foods* 11, 3668; DOI: 10.3390/foods11223668 (IF: 5,561; Q1; ÖH: 1, FH: 1)
6. Mező, E., Hartmann-Balogh, F., Madarászné Horváth, I., Bufa, A., **Marosvölgyi, T.**, Kocsis, B., and Makszin L. (2022) Effect of culture conditions on fatty acid profiles of bacteria and lipopolysaccharides of the genus *Pseudomonas* – GC-MS analysis on ionic liquid-based column, *Molecules* 27, 6930; DOI: 10.3390/molecules27206930 (IF: 4,927; Q1; ÖH: 2, FH: 2)
7. Decsi, T., **Marosvölgyi, T.**, Muszil, E., Bódy, B., and Szabó, É. (2022) Long-chain polyunsaturated fatty acid status at birth and development of allergy: a systematic review *Life*, 12, 526. DOI: 10.3390/life12040526 (IF: 3,251; Q2; ÖH: 1, FH: 1)
8. Mintál, K., Tóth, A., Hormay, E., Kovács, A., László, K., Bufa, A., **Marosvölgyi, T.**, Kocsis, B., Varga, A., Vizvári, Z., Cserjési, R., Péczely, L., Ollmann, T., Lénárd, L., and Karádi Z. (2022) Novel probiotic treatment of autism spectrum disorder associated social behavioral symptoms in two rodent models, *Sci Rep* 12, 5399 DOI: 10.1038/s41598-022-09350-2 (IF: 4,996; D1; ÖH: 14, FH: 13)
9. Szabó, Z.*; **Marosvölgyi, T.***; Szabó, É., Koczka, V., Verzár, Z., Figler, M., and Decsi, T. (2022) Effects of repeated heating on fatty acid composition of plant-based cooking oils, *Foods* 11, 192. DOI: 10.3390/foods11020192 (IF: 5,561; Q1; ÖH:16, FH:16)
10. Szabó, Z., Koczka, V., **Marosvölgyi, T.**, Szabó, É., Frank, E., Polyák, É., Fekete, K., Erdélyi, A., Verzár, Z., and Figler M. (2021) Possible Biochemical Processes Underlying

- the Positive Health Effects of Plant-Based Diets - A Narrative Review, *Nutrients* 28, 2593. DOI: 10.3390/nu13082593. (IF: 6,706; D1; ÖH: 14, FH: 14)
11. Szabó, É., Marosvölgyi T., Szilágyi, G., Kőrösi, L., Schmidt, J., Csepregi, K., Márk, L., and Bóna, Á. (2021) Correlations between total antioxidant capacity, polyphenol and fatty acid content of native grape seed and pomace of four different grape varieties in Hungary, *Antioxidants* 9, 1101. DOI: 10.3390/antiox10071101. (IF: 7,675; Q1; ÖH: 20, FH: 19)
 12. Mező, E., Bufa, A., Páger, C., Poór, V., **Marosvölgyi, T.**, Kilar, F., and Makszin, L. (2021) The Role of Ionic Liquid Interaction in the Separation of Fatty Acid Methyl Esters – Polyunsaturated Geometric Isomers in GC-MS, *Separations* 8, 38. DOI: 10.3390/separations8040038 (IF: 3,344; Q3; ÖH: 1, FH: 0)
 13. Siziba, L. P., Lorenz, L., Brenner, H., Carr, P., Stahl, B., Mank, M., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Szabó, É., Rothenbacher, D., and Genuneit, J. (2021) Changes in human milk fatty acid composition and maternal lifestyle-related factors over a decade: a comparison between the two Ulm Birth Cohort Studies, *Br J Nutr* 12, 1. DOI: 10.1017/S0007114520004006. (IF: 4,125; Q2; ÖH: 8, FH: 4)
 14. Szabó, Z., **Marosvölgyi, T.**, Szabó, É., Bai, P., Figler, M., and Verzár Z.: (2020) The potential beneficial effect of EPA and DHA supplementation managing cytokine storm in COVID-19, *Front Physiol* 19, 752. DOI: 10.3389/fphys.2020.00752. (IF: 4,566; Q2; ÖH: 41, FH: 39)
 15. Siziba, L. P., Lorenz, L., Stahl, B., Mank, M., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Rothenbacher, D., and Genuneit, J. (2020) Human milk fatty acid composition of allergic and non-allergic mothers: The Ulm SPATZ Health Study, *Nutrients* 12, 1740; DOI:10.3390/nu12061740. (IF: 5.719; D1; ÖH: 3, FH: 2)
 16. Weiss-Hersh, K., Garcia, A. L., **Marosvölgyi, T.**, Szklenár, M., Decsi, T., and Rühl, R. (2020) Saturated and monounsaturated fatty acids in membranes are determined by the gene expression of their metabolizing enzymes SCD1 and ELOVL6 regulated by the intake of dietary fat, *Eur J Nutr* 59, 2759-2769, DOI: 10.1007/s00394-019-02121-2. (IF: 5,619; Q1; ÖH: 18, FH: 18)
 17. Siziba, L. P., Lorenz, L., Stahl, B., Mank, M., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Rothenbacher, D., and Genuneit, J. (2019) Changes in Human Milk Fatty Acid Composition During Lactation: The Ulm SPATZ Health Study, *Nutrients* 20, E2842. DOI: 10.3390/nu11122842. (IF: 4,546; D1; ÖH: 17, FH: 11)
 18. Logan, C. A., Brandt, S., Wabitsch, M., Brenner, H., Wiens, F., Stahl, B., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Rothenbacher, D., and Genuneit, J. (2017) New approach shows no association between maternal milk fatty acid composition and childhood wheeze or asthma, *Allergy* 72, 1374-1383. DOI: 10.1111/all.13161 (IF: 6,048; Q1; ÖH: 17, FH: 11)
 19. Kiss, B., Szántó, M., Szklenár, M., Brunyánszki, A., **Marosvölgyi, T.**, Sárosi, E., Remenyik, É., Gergely, P., Virág, L., Decsi, T., Rühl, R., and Bai, P. (2015) Poly(ADP) ribose polymerase-1 ablation alters eicosanoid and docosanoid signaling and metabolism in a murine model of contact hypersensitivity, *Mol Med Rep* 11, 2861-2867. DOI: 10.3892/mmr.2014.3044 (IF: 1,559; Q3; ÖH: 14 FH: 6)
 20. Mihályi, K., Györei, E., Szabó, É., **Marosvölgyi, T.**, Lohner, S., and Decsi, T. (2015) Contribution of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids to human milk is still low in

- Hungarian mothers, *Eur J Pediatr* 174, 393-398. DOI: 10.1007/s00431-014-2411-6 (IF: 1,791; Q1; ÖH: 16, FH: 14)
21. Tárnok, A., **Marosvölgyi, T.**, Szabó, É., Györei, E., and Decsi, T. (2014) Low n-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Newly Diagnosed Celiac Children With Preexisting Type-1 Diabetes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 60, 255-258. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000561 (IF: 2,4; Q1; ÖH: 7 FH: 7)
 22. Lohner, S., Vágási, J., **Marosvölgyi, T.**, Tényi, T., and Decsi, T.: Inverse association between 18-carbon trans fatty acids and intelligence quotients in smoking schizophrenia patients *Psychiatry Res*, 215:1 pp. 9-13., DOI: 10.1016/j.psychres.2013.10.011 (2014 IF: 2,467; Q1; ÖH: 2 FH: 2)
 23. Mihály, J., **Marosvölgyi, T.**, Szegedi, A., Köröskényi, K., Lucas, R., Töröcsik, D., Garcia, L. A; Decsi, T., and Rühl, R. (2014) Increased FADS2-derived n6-PUFAs and reduced n3-PUFAs in plasma of atopic dermatitis patients, *Skin Pharmacol Physiol* 27, 242-248. DOI: 10.1159/000358290 (IF: 2,366; Q1; ÖH: 9, FH: 5)
 24. Weiss, K., Mihaly, J., Liebisch, G., **Marosvölgyi, T.**, Garcia, A. L., Schmitz, G., Decsi, T., and Ruhl, R. (2014) Effect of high versus low doses of fat and vitamin A dietary supplementation on fatty acid composition of phospholipids in mice, *Genes Nutr* 9, 368. DOI: 10.1007/s12263-013-0368-0 (IF: 2,794; Q1; ÖH: 11, FH: 9)
 25. Lohner, S., Fekete, K., **Marosvölgyi, T.**, and Decsi, T. (2013) Gender differences in the long-chain polyunsaturated fatty acid status: systematic review of 51 publications *Ann Nutr Metab* 62, 98-112. DOI: 10.1159/000345599 (IF: 2,744; Q1; ÖH: 146 FH: 144)
 26. Decsi, T., Campoy, C., Demmelmair, H., Szabó, E., **Marosvölgyi, T.**, Escolano, M., Marchal, G., Krauss-Etschmann, S., Cruz, M., and Koletzko, B. (2011) Inverse Association between trans Isomeric and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Pregnant Women and Their Newborns: Data from Three European Countries, *Ann Nutr Metab* 59, 107-116. DOI: 10.1159/000332912 (IF: 2,257; Q1; ÖH: 15, FH: 13)
 27. Weiss, K., Mihály, J., Liebisch, G., **Marosvölgyi, T.**, Schmitz, G., Decsi, T., and Rühl, R. (2011) Effect of synthetic ligands of PPAR α , β/δ , γ , RAR, RXR and LXR on the fatty acid composition of phospholipids in mice *Lipids* 46, 1013-1020., DOI: 10.1007/s11745-011-3593-6 (IF: 2,129; Q2; ÖH: 18, FH: 16)
 28. **Marosvölgyi, T.**, Horváth, G., Dittrich, A., Cseh, J., Lelovics, Z., Szabó, É., Decsi, T., and Figler, M. (2010) Fatty acid composition of plasma lipid classes in chronic alcoholic pancreatitis, *Pancreatology* 10, 580-585. DOI: 10.1159/000289466 (IF: 2,128; Q1; ÖH: 9, FH: 8)
 29. Fekete, K., **Marosvölgyi, T.**, Jakobik, V., and Decsi, T. (2009) Methods of assessment of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid status in humans: a systematic review, *Am J Clin Nutr* 89, 2070S-2084S. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27230I (IF: 6,307; D1; ÖH: 103 FH: 97)
 30. **Marosvölgyi, T.**, Campoy, C., Koletzko, B., Szabó, É., Jakobik, V., Jimenez, M., Demmelmair, H., and Decsi, T. (2009) Trans isomeric and LCPUFA are inversely correlated in erythrocyte membrane lipids at mid-gestation, *Adv Exp Med Biol* 646, 159-163., DOI: 10.1007/978-1-4020-99173-5_18 (IF: 2,02; Q1; ÖH: 1 FH: 0)
 31. Szabó, É., **Marosvölgyi, T.**, Kozári, A., Erhardt, É., Soltész, G., and Decsi, T. (2009) Long-chain polyunsaturated fatty acids in a diabetic teenager during and after nine repeated

- episodes of diabetic ketoacidosis *Pediatr Diabetes* 10, 209-212. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00487.x (IF: 2,628; D1; ÖH: 4 FH: 3)
32. Ruhl, R., Koch, C., **Marosvölgyi, T.**, Mihály, J., Schweigert, F. J., Worm, M., and Decsi, T. (2008) Fatty acid composition of serum lipid classes in mice following allergic sensitisation with or without dietary docosahexaenoic acid-enriched fish oil substitution, *Brit J Nutr* 99, 1239-1246. DOI: 10.1017/S0007114507862374 (IF: 2,764; Q1; ÖH: 14 FH: 8)
33. Decsi, T., Szabó, É., Burus, I., **Marosvölgyi, T.**, Kozári, A., Erhardt, É., and Soltész, G. (2007) Low contribution of n-3 polyunsaturated fatty acids to plasma and erythrocyte membrane lipids in diabetic young adults. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 76, 159-164., DOI: 10.1016/j.plefa.2006.12.003 (IF: 2,000; Q2; ÖH: 26 FH: 19)
34. Decsi, T; Szabó, E; Kozári, A; Erhardt, É; **Marosvölgyi, T;** and Soltész, G (2005) Polyunsaturated fatty acids in plasma lipids of diabetic children during and after diabetic ketoacidosis, *Acta Paediatr* 94, 850-855., DOI: 10.1080/08035250510028254 (IF: 1,277; Q2; ÖH: 12, FH: 9)
35. Lasztity, N., Hamvas, J., Biró, L., Németh, E., **Marosvölgyi, T.**, Decsi, T., Pap, A., and Antal, M. (2005) Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis - a prospective randomized clinical trial, *Clin Nutr* 24, 198-205. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.12.008 (IF: 2,296; Q1; ÖH: 82, FH: 81)
36. Horváth, O., **Marosvölgyi, T.**, and Vörös, J. (2004) Microenvironmental effects on equilibrium and photoredox chemistry of bromo complexes in reverse micelles, *Prog Colloid Polym Sci* 125, 17-23. DOI: 10.1007/b13488 (IF: 1,11; Q2; ÖH: 1, FH: 1)