

A zsírszöveti makrofágok kettős élete

Röszer Tamás

¹ Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen

Kulcsszavak

- elhízás
- gyulladás
- inzulinrezisztencia
- makrofág

Key words

- inflammation
- insulin resistance
- macrophage
- obesity

Összefoglalás

A zsírszöveti makrofágok a zsírszövet rezidens immunsejtjei, melyekre sokáig úgy tekintettünk, mint egyszerű fagocitáló sejtekre, melyek az elhalt sejttermeléket távolítják el a zsírszövetből. Az elmúlt mintegy húsz év kutatási nyomán egy egészen más kép rajzolódott ki ezeknek a sejteknek az élettani jelentőségéről, és ma már tudjuk, hogy a zsírszöveti makrofágok aktívan befolyásolják a zsírsejtek fejlődését és működését. Elhízás során krónikus gyulladást hozhatnak létre, ami inzulinrezisztenciához és az elhízáshoz kapcsolódó egyéb betegségek kialakulásához vezethet. Másrészt azonban a zsírszövet intrauterin fejlődésében és a születést követő metabolikus adaptációban is szerepet játszanak a zsírszöveti makrofágok, például növelik a zsírsejtek hőtermelő képességét. Az anyagcserét ezáltal képesek lehetnek két ellentétes irányban befolyásolni: az elhízástól védő zsírszöveti hőtermelést éppúgy elősegíthetik, mint az elhízáshoz vezető zsírraktározást.

Double life of adipose tissue macrophages

Adipose tissue macrophages are immune cells that reside in the adipose tissues. Initially considered as phagocytosing histiocytes, these cells are today known for their multifaceted roles that make them indispensable for healthy adipocyte development and functioning. In obesity, adipose tissue macrophages ignite chronic inflammation, that may lead to systemic insulin resistance and the development of a set of obesity-associated diseases. Under physiological conditions, however, they may protect from excessive fat storage, by sustaining the thermogenic potential of

adipocytes. Adipose tissue macrophages appear during the second trimester in the developing fat depots of the human fetus, and they remain persistent during the entire postnatal life. Understanding the mechanisms allowing these immune cells to control body adiposity is an intensive area of research today.

A ZSÍRSZÖVETI MAKROFÁGOK SZEREPE AZ INZULINREZISZTENCIA KIALAKULÁSÁBAN

Az úgynevezett zsírszöveti makrofágok a zsírszövetben található rezidens immunsejtek közé tartoznak.¹ Az inzulinrezisztencia kialakulásában játszott szerepüket a 2000-es években ismerték fel.² Elhízás során a zsírszöveti makrofágok a zsírszövetben található immunsejtekkel – B-sejtek, T-sejtek, hízósejtek, természetes ölősejtek – és a zsírsejtekkel közösen krónikus gyulladást, más néven zsírszöveti vagy metabolikus gyulladást hozhatnak létre.³ A zsírszöveti gyulladás az elhízással gyakran együtt járó betegségek kialakulásában is szerepet játszik, ugyanis a véráramba kerülő gyulladást okozó molekulák csökkentik az inzulinérzékenységet és károsítják a közti anyagcserében részt vevő valamennyi szerv működését, valamint az endokrin pankreasz inzulintermelő képességét is csökkentik, hozzájárulnak a csonttritkulás fenntartásához és az elhízással járó további betegségek kialakulásához.⁴

A zsírszöveti makrofágok számos immunsejttel kommunikálnak: meghatározzák például a zsírszövetben található B-sejtek és a T-sejtek működését, fokozhatják a csontvelőben a fehérvérsejtek termelődését, és gyulladáshoz vezethetnek a zsírszövetbe.¹ A zsírszöveti makrofágok ebben a folyamatban gyulladáshoz vezető citokineket és reaktív oxigénradikálokat termelnek, ugyanúgy, mintha egy kórokozó ellen indítanának immunválaszt. A makrofágoknak ezt a gyulladáshoz vezető aktivációját „klasszikus” vagy M1 aktivációnak nevezik,^{2,3,4,5} újabban pedig – elsősorban a zsírszöveti makrofágok esetében – metabolikus gyulladást kísérő aktivációnak.^{6,7} Az elhízás során a zsírszöveti makrofágok nemcsak krónikus gyulladást okoznak, de a B-sejtekre tett hatásuk miatt autoimmunitáshoz vezető láncreakció is elindíthatnak.^{8,9,10}

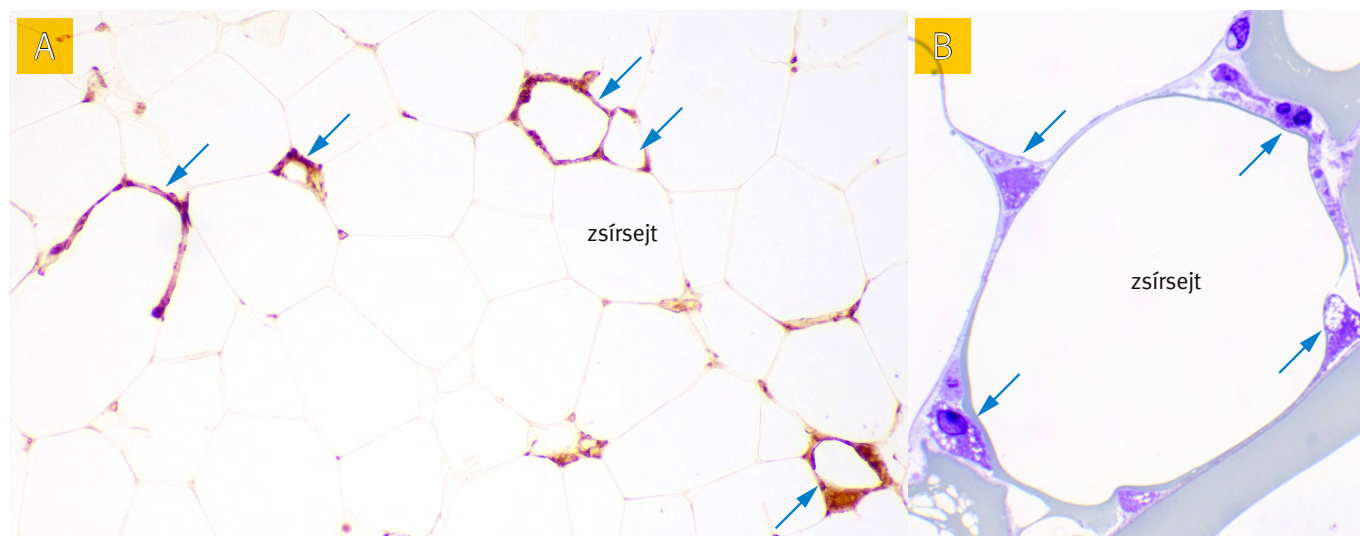
A zsírszöveti makrofágokat a 19. század végéről származó szövettani munkák is ábrázolják,^{3,11} és az 1960-as

években jelent meg az első hisztopatológiai leírás, mely bemutatta, hogy elhízás során a zsírszövetben nagy mennyiségű makrofág jelenik meg.^{12,13} Azonban több évtized telt el a felismerésig, hogy a zsírszövet immunfolyamatai központi szerepet töltenek be az elhízás és a közti anyagcsere szabályozásában.^{3,14,15}

A ZSÍRSZÖVETI MAKROFÁGOK AKTIVÁCIÓJA ELHÍZÁSBAN

Elhízás során a zsírsejtekből, a táplálékból származó zsírmolekulákból, illetve a zsírszöveti T-sejtekből származnak azok a jelek, amik elindítják a zsírszöveti makrofágok aktivációját és az inzulinrezisztenciához vezető folyamatot.^{3,16} Elhízásban a zsírsejtek telítődnek a tárolt zsírokkal, és ennek következtében elhalnak. A sejtelhalál lehet apoptózis, nekrozis vagy piroptózis: utóbbi kettő gyulladást keltő folyamat. Azonban az apoptotikus zsírsejtek is okozhatnak gyulladást, ugyanis az elhaló zsírsejtekben felhalmozott módosult zsírok, illetve zsírdékony molekulák aktiválhatják a zsírszöveti makrofágok patogénfelismerő receptorait, többek között az úgynevezett „Toll-like” receptorokat.^{17,18} Mindeközben a zsírszövet T-sejtjei is válaszolnak a makrofágokból felszabaduló citokinekre, tovább serkentve a makrofágok gyulladást kiváltó aktivációját, és egy úgynevezett Th1-es citokínkörnyezetet hoznak létre a zsírszövetben.¹⁹

Az elhízott zsírszövetben kialakuló gyulladás további monocitákat vonz a véráramból a zsírszövetbe, többek között az úgynevezett monocita kemotaktikus protein 1 véráramba juttatása révén, amik ezután makrofágokká alakulnak, tovább fokozva a gyulladást. A zsírszöveti makrofágok emellett a sejtciklusba is beléphetnek, és a zsírszöveten belül osztódva fokozzák a makrofágok mennyiségét. Emiatt egy kórosan elhízott beteg zsírszövege alapállományának akár a felét is kitehetik a zsírszöveti



1. ábra. Az elhízás során felhalmozódó zsírszöveti makrofágok szövettani képe

A) Leptinrezisztens, kórosan elhízott és inzulinrezisztens egér zsírszövetének metszete, melyben a zsírszöveti makrofágokat immunhisztokémiai eljárással tettük láthatóvá. A makrofágok a zsírokkal túltelített zsírsejtek körül gyűrűszerű alakzatban halmozódnak fel (nyilakkal jelölve). Ezeket a makrofághalmazokat nevezzük koronaszerű képleteknek („crown-like structure”). Mérték 50 μ m.

B) Egy koronaszerű képlet félvékony metszete, metilénkékkel festve. A nyilak makrofágokat jelölnek. Mérték: 5 μ m.

makrofágok.³ Az elhaló zsírsejteket a folyamat során egy makrofágokból álló gyűrű veszi körül, amiben az egyes makrofágok egymással összeolvadnak, és egy gyulladá-
sos óriássejtet hoznak létre, amit „crown-like structure”, vagyis koronaszerű szerkezetnek nevezünk²⁰ (1. ábra). A makrofágok által létrehozott gyulladá-
sos óriássejtek folyamatosan gerjesztik a zsírszöveti gyulladást.²¹ A zsír-
szöveti makrofágok szerepe ebben a folyamatban káros az anyagcserére, mivel a gyulladá-
sos jelátvitel gátolja a metabolikusan aktív sejtek – zsírsejtek, májsejtek és
vázizomrostok – inzulinreceptorairól történő jelátvitelt.² Emellett az inzulintermelő béta-sejtek alhalását okozhat-
ják.⁴ A terápiás cél ebben az esetben a zsírszöveti makro-
fágok számának csökkentése és gyulladá-
sos aktivációjuk mérséklése.³

I A ZSÍRSZÖVETI MAKROFÁGOK ÉLETTANI SZEREPE

Az elmúlt két évtizedben kialakult értelmezés szerint a „klasszikus” aktivációjú, más néven M1 zsírszöve-
ti makrofágok az anyagcserét veszélyeztetik, és emiatt

a zsírszöveti makrofágok élettani állapota valószínűleg egy gyulladásgátló, „alternatív”, más néven M2 makro-
fágpopuláció.^{22,23} Ahogy azonban ismereteink gyarapod-
tak a zsírszöveti immunfolyamatokról, úgy vált egyre
árnyaltabbá a gyulladá-
sos citokinek szerepének megíté-
lése is a zsírszövet működésében.

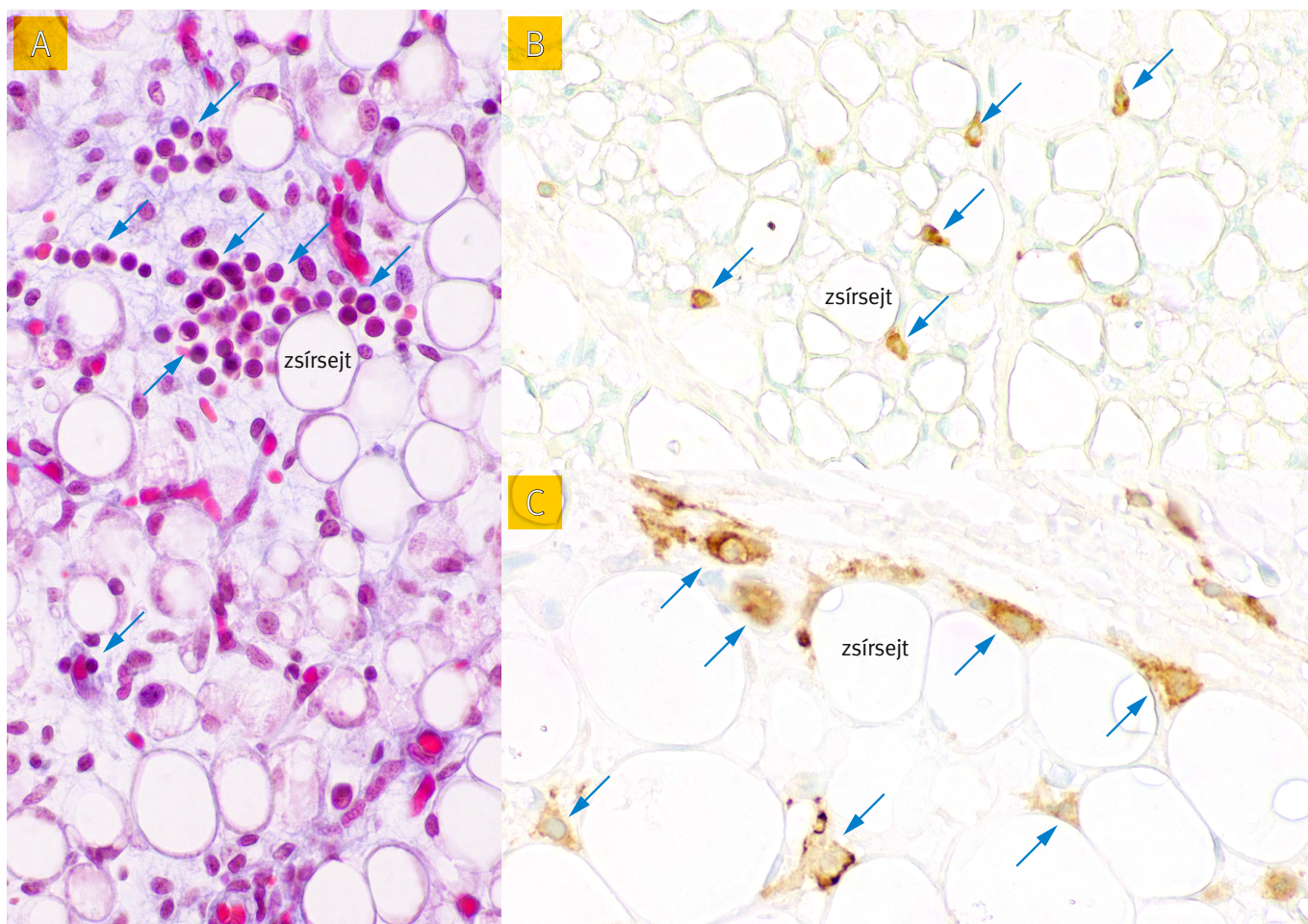
Jó példa erre, a zsírszövetben termelődő interleukin-6 (IL-6), melynek túlzott termelődése az egyik oka az el-
hízáshoz társuló inzulinrezisztencia kialakulásának. Áll-
atkísérletekben azonban az IL-6 hiánya nem véd sem
az elhízástól, sem az inzulinrezisztenciától, sőt, éppen
ellenkezőleg, fokozza azokat.²⁴ Az IL-6 ugyanis elősegí-
ti az inzulinszekréciót, szabályozza az inzulin lebontását,
a zsírsejtekben pedig elősegíti a zsírok lebontását és a hő-
termelést.^{25,26} A fejlődő zsírszövetben további gyulladá-
sos citokinek – például interferonok – jelenléte szükséges
a megfelelő zsírsejtfejlődéshez és a hőtermelő képesség
fenntartásához.^{27,28,29,30,31} Az sem kedvez a zsírszövet mű-
ködésének, ha a zsírszöveti makrofágokat mesterségesen
tartjuk gyulladásgátló módban, azaz M2 aktivációban.
Az immunválasz gátlása ugyanis együtt járhat a hibás sej-
tek tolerálásával, valamint zsírszöveti fibrózist okozhat.³²

Az M2 makrofágok elősegítik az extracelluláris mátrix molekuláinak termelődését, ami csökkentheti a zsírszövetek által elfoglalható teret, és a zsírszövetek telítődése és elhalása hamarabb következik be, ami végső soron a zsírszöveti gyulladást serkenti.³³ Fiziológiásan a gyulladásgátló makrofágok túlzott felszaporodását a zsírszövetben található limfoid sejtek tartják féken.³⁴ A zsírszöveti makrofágok aktivációs állapota és anyagcserére tett hatása tehát nem egyszerűsíthető le olyan módon, hogy a gyulladásserkentő makrofágok metabolikusan károsak, míg a gyulladásgátló makrofágok metabolikusan hasznosak.

A ZSÍRSZÖVETI MAKROFÁGOK EMBRIONÁLIS EREDETE

Az emberi magzatban a makrofágok a második trimeszterben jelennek meg a fejlődő zsírszövetben, a harmadik trimeszterben és a születést követően a zsírszöveti makrofágok a zsírszövet körül helyezkednek el (2. ábra). Ugyanez jellemzi az újszülött főemlősök zsírszövetét is.^{35,36}

Emberi újszülött zsírszövetében a zsírszöveti makrofágok több gyulladáscitokint termelnek, és csak kevés olyan fehérjét, melyek az alternatív, azaz M2



2. ábra. Makrofágok a fejlődő emberi zsírszövetben

A) A bőr alatti zsírszövet szövettani képe a második trimeszterben. A nyilak beszűrődött fehérvérsejteket jeleznek. Mérték: 30 μ m.

B) Makrofágok immunhisztokémiai jelölése emberi magzatban a harmadik trimeszter során. A nyilak makrofágokat jelölnek. Mérték: 30 μ m.

C) Makrofágok az emberi újszülött zsírszövetében. Mérték: 30 μ m.

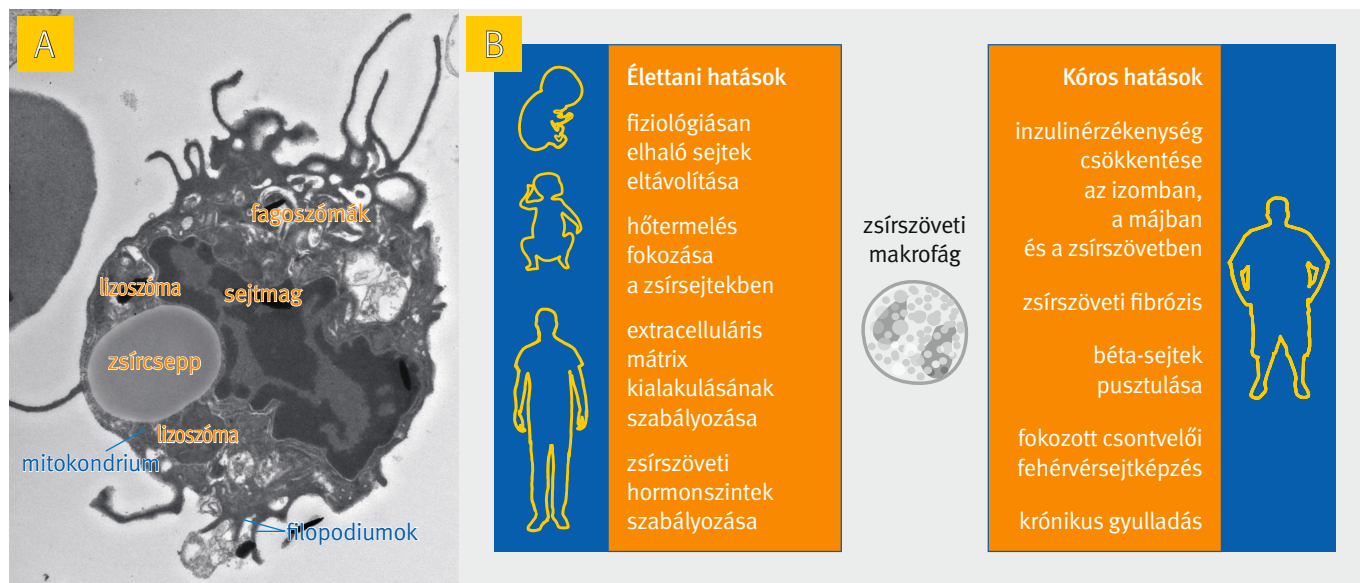
makrofágokra jellemző.³⁵ A zsírszöveti makrofágok egy embrionális vérsejtképző sejtvonalból alakulnak ki, és a vér monocitái csak másodlagosan járulnak hozzá a zsírszöveti makrofágok létrehozásához. Érdekes módon a fiatal egerek zsírszövetében a makrofágok olyan nagy mennyiségben vannak jelen, mint a zsíros táppal kezelt egerek hipertrofizált zsírszövetében.³⁶

A zsírszövetben a makrofágok a sejtosztódás egyik markerét, Ki67 proteint is kifejeznek, ami azt jelzi, hogy ezek a makrofágok sejtosztódás révén újabb makrofágokat hoznak létre.^{36,37} Emellett a zsírszöveti makrofágokban a sejtciklust gátló MafB transzkripció szintje alacsony, ami elősegíti a sejtek osztódását.³⁷ A zsírszöveti makrofágpopuláció mintegy fele a csontvelői vérképzéstől függetlenül jön létre felnőtt egerekben is, ami azt jelzi, hogy a zsírszöveti makrofágok osztódóképességük révén képesek saját állományukat fenntartani.³⁶

Összegezve, a zsírszöveti makrofágok a születés idején jelen vannak a zsírszövetben. A születés előtt kialakulnak, számuk és funkcióik tehát a perinatális életben

meghatározódhat. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a zsírszöveti gyulladás a korai életszakaszban is létrejöhet, de nem kóros inzulinrezisztenciát okoz, hanem elősegíti a zsírszövet fejlődését.

Feltételezhető, hogy a makrofágok szerepe a magzati életben a zsírszövet fejlődése során elhaló sejtek eltávolítása, vagy az extracelluláris tér molekuláinak létrehozásában játszanak szerepet (3. ábra). Pontos szerepük egyelőre nem ismert. A születés utáni időszakban azonban a zsírszöveti makrofágok szerepéről már tudjuk, hogy elősegítik az anyatejben található zsírmolekulák átalakítását olyan jelátvivő molekulákká, melyek elindítják a zsírokból történő hőtermelést.³⁵ A homeoterm anyaméhből egy hipotermiás környezetbe kerül az újszülött, ezzel egy időben az anyai keringésből kapott tápanyagok helyébe a tápcsatornán keresztüli táplálás lép.³⁸ A zsírszövet feladata ekkor a maghőmérséklet fenntartása, úgynevezett kémiai – vagy nem didergő – hőtermelés révén, amihez az anyatejből felvett zsírok szolgálnak energiaforrásként.³⁹ A zsírsejtekben a hőtermelés mitokondriális szétkapcsolás révén történik.



3. ábra. A zsírszöveti makrofágok szerepe a zsírszövet működésében

A) Zsírszöveti makrofág elektronmikroszkópos felvétele, mérték: 1 mm.

B) A zsírszöveti makrofágok élettani feladatai, melyek a magzati élettől kezdve egészen a felnőttkorig szükségesek a zsírszövet fejlődéséhez és működéséhez. Ezeknek a funkcióknak a szabályozása jelenleg kevésbé ismert. Sokkal több ismeretünk van a zsírszöveti makrofágok kóros hatásairól, melyek elhízás során alakulhatnak ki, és krónikus gyulladást, inzulinrezisztenciát és az elhízáshoz társuló betegségek kialakulását okozhatják.

Zsírshólyveti makrofágok hiányában a hőtermelésre képes zsírsejtek száma jelentősen csökken egér újszülöttben. Emberben pedig az anyatejes táplálás hiánya megnöveli a gyermekkori elhízás kockázatát,^{40,41,42,43,44,45} egyidejűleg a hőtermelésre képes zsírsejtek számának csökkenésével.³⁵ Emellett feltehető, hogy a zsírshólyveti makrofágok a zsírshólyveten belül szabályozhatják egyes hormonok, mint például a noradrenalin szintjét is, ami közvetve befolyásolja a lipolízist és a hőtermelést.^{46,47} Összegezve, a zsírshólyveti makrofágok a perinatális életben a zsírshólyvet fejlődéséhez és hőtermelő képességéhez szükségesek.

A zsírshólyveti makrofágokra ma már nem úgy tekintünk, mint egyszerű fagocitáló sejtekre, melyek az elhalt sejt-törmelékét távolítják el a zsírshólyvetből, hanem olyan sejtekre, melyek aktívan befolyásolják a zsírsejtek fejlődését és működését (3. ábra). A zsírshólyveti makrofágok eddig megismert szerepe kettős: elhízás során krónikus gyuladást hozhatnak létre, ami inzulinrezisztenciát okozhat

és a pankréász inzulintermelő képességét gyengítheti (3. ábra). Ugyanakkor a zsírshólyvet intrauterin fejlődésében és a születést követő metabolikus adaptációban is szerepet játszanak a zsírshólyveti makrofágok. Az utóbbi időben fokozott figyelem hárul az anyagcsere intrauterin és posztnatális meghatározottságára, ugyanis ez hosszú távon befolyásolhatja a testösszetételt és az anyagcsere szabályozását. Ebben a folyamatban a zsírshólyveti makrofágok is szerepet kaphatnak, hiszen az anyagcserét képesek lehetnek két ellentétes irányban befolyásolni: az elhízástól védő zsírshólyveti hőtermelést éppúgy elősegíthetik, mint az elhízáshoz vezető zsírraktározást.

TÁMOGATÁS

A szerző munkáját az MTA Bolyai-ösztöndíja és az NKFI-OTKA (142939) pályázat támogatja.

IRODALOMJEGYZÉK

- Röszer T: Adipose tissue macrophages. In: Kloc M, Kubiak JZ, Halasa M (eds.): Monocytes and macrophages in development, regeneration, and disease. Results and problems in cell differentiation, vol 74. Springer, Cham, Switzerland, 2024. pp. 159-174. doi:10.1007/978-3-031-65944-7_6
- Glass CK, Olefsky JM: Inflammation and Lipid Signaling in the Etiology of Insulin Resistance. *Cell Metab* 2012; 15(5): 635-645. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.001
- Boutens L, Stienstra R: Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia* 2016; 59(5): 879-894. doi:10.1007/s00125-016-3904-9
- Osborn O, Olefsky JM: The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 2012; 18(3): 363-374. doi:10.1038/nm.2627
- Li C, Menoret A, Farragher C, et al.: Single-cell transcriptomics-based MacSpectrum reveals macrophage activation signatures in diseases. *JCI Insight* 2019; 4(10): e126453. doi:10.1172/jci.insight.126453
- Russo L, Lumeng CN: Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* 2018; 155(4): 407-417. doi:10.1111/imm.13002
- Lindhorst A, Raulien N, Wieghofer P, et al.: Adipocyte death triggers a pro-inflammatory response and induces metabolic activation of resident macrophages. *Cell Death Dis* 2021; 12(6): 579. doi:10.1038/s41419-021-03872-9
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al.: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796-1808. doi:10.1172/JCI200319246
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al.: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1821-1830. doi:10.1172/JCI19451
- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR: Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117(1): 175-184. doi:10.1172/JCI29881
- Alexaki VI, Chavakis T: The role of innate immunity in the regulation of brown and beige adipogenesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17(1): 41-49. doi:10.1007/s11154-016-9342-7
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM: Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259(5091): 87-91. doi:10.1126/science.7678183
- Hausberger FX: Pathological changes in adipose tissue of obese mice. *Anat Rec* 1966; 154(3): 651-660. doi:10.1002/ar.1091540311
- Shoelson SE: Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1793-1801. doi:10.1172/JCI29069
- Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, et al.: Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes* 2007; 56(12): 2910-2918. doi:10.2337/db07-0767
- Tschöp M, Thomas G: Fat fuels insulin resistance through toll-like receptors. *Nat Med* 2006; 12(12): 1359-1361. doi:10.1038/nm1206-1359
- Giordano A, Murano I, Mondini E, et al.: Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res* 2013; 54(9): 2423-2436. doi:10.1194/jlr.M038638
- Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT: Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(2): 99-109. doi:10.1038/nrmicro2070
- Röszer T: Adipose tissue immunometabolism and apoptotic cell clearance. *Cells* 2021; 10(9): 2288. doi:10.3390/cells10092288
- Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, et al.: Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes* 2008; 57(12): 3239-3246. doi:10.2337/db08-0872

21. Röszer T: M2 macrophages in the metabolic organs and in the neuroendocrine system. In: *The M2 macrophage. Progress in inflammation research*, vol 86. Springer, Cham, Switzerland, 2020. pp. 171-187. doi:10.1007/978-3-030-50480-9_9
22. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, et al.: Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(9): 1420-1428. doi:10.1038/sj.jco.0803632
23. Rosen ED, Spiegelman BM: What we talk about when we talk about fat. *Cell* 2014; 156(1-2): 20-44. doi:10.1016/j.cell.2013.12.012
24. Wallenius V, Wallenius K, Ahrén B, et al.: Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002; 8(1): 75-79. doi:10.1038/nm0102-75
25. Suzuki T, Imai J, Yamada T, et al.: Interleukin-6 Enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β -cells. *Diabetes* 2011; 60(2): 537-547. doi:10.2337/db10-0796
26. Radványi Á, Röszer T: Interleukin-6: An Underappreciated inducer of thermogenic adipocyte differentiation. *Int J Mol Sci* 2024; 25(5): 2810. doi:10.3390/ijms25052810
27. Wernstedt Asterholm I, Tao C, Morley TS, et al.: Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell Metab* 2014; 20(1): 103-118. doi:10.1016/j.cmet.2014.05.005
28. Wieser V, Adolph TE, Grander C, et al.: Adipose type I interferon signalling protects against metabolic dysfunction. *Gut* 2018; 67(1): 157-165. doi:10.1136/gutjnl-2016-313155
29. Alsaggar M, Mills M, Liu D: Interferon beta overexpression attenuates adipose tissue inflammation and high-fat diet-induced obesity and maintains glucose homeostasis. *Gene Ther* 2017; 24(1): 60-66. doi:10.1038/gt.2016.76
30. Babaei R, Schuster M, Meln I, et al.: Jak-TGF β cross-talk links transient adipose tissue inflammation to beige adipogenesis. *Sci Signal* 2018; 11(527): eaai7838. doi:10.1126/scisignal.aai7838
31. Sun K, Gao Z, Kolonin MG: Transient inflammatory signaling promotes beige adipogenesis. *Sci Signal* 2018; 11(527): eaat3192. doi:10.1126/scisignal.aat3192
32. Spencer M, Yao-Borengasser A, Unal R, et al.: Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299(6): E1016-E1027. doi:10.1152/ajpendo.00329.2010
33. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al.: The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17(2): 179-188. doi:10.1038/nm.2279
34. Röszer T: Mechanisms which control the size of M2 macrophage-dominated tissue macrophage niches. In: *The M2 macrophage. Progress in inflammation research*, vol 86. Springer, Cham, Switzerland, 2020. pp. 99-111. doi:10.1007/978-3-030-50480-9_5
35. Yu H, Dilbaz S, Coßmann J, et al.: Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *J Clin Invest* 2019; 129(6): 2485-2499. doi:10.1172/JCI125646
36. Waqas SFH, Noble A, Hoang AC, et al.: Adipose tissue macrophages develop from bone marrow-independent progenitors in *Xenopus laevis* and mouse. *J Leukoc Biol* 2017; 102(3): 845-855. doi:10.1189/jlb.1A0317-082RR
37. Waqas SFH, Hoang AC, Lin YT, et al.: Neuropeptide FF increases M2 activation and self-renewal of adipose tissue macrophages. *J Clin Invest* 2017; 127(7): 2842-2854. doi:10.1172/JCI90152
38. Stave U (ed.): *Perinatal physiology*. Plenum Medical, New York, NY, USA, 1970.
39. Herrera E, Amusquivar E: Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 202-210. doi:10/cdwkrx
40. Singhal A: Does breastfeeding protect from growth acceleration and later obesity? Nestle Nutrition workshop series. *Paediatric programme* 2007; 60, 15-29. doi:10.1159/000106357
41. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al.: Obesity and breastfeeding: The strength of association. *Women Birth* 2015; 28(2): 81-86. doi:10.1016/j.wombi.2014.12.007
42. Ventura AK: Does breastfeeding shape food preferences links to obesity. *Ann Nutr Metab* 2017; 70(Suppl. 3): 8-15. doi:10.1159/000478757
43. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, et al.: Association between characteristics at birth, breastfeeding and obesity in 22 countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. *Obes Facts* 2019; 12(2): 226-243. doi:10.1159/000500425
44. Ma J, Qiao Y, Zhao P, et al.: Breastfeeding and childhood obesity: A 12-country study. *Matern Child Nutr* 2020; 16(3): e12984. doi:10.1111/mcn.12984
45. Azad MB, Nickel NC, Bode L, et al.: Breastfeeding and the origins of health: Interdisciplinary perspectives and priorities. *Matern Child Nutr* 2021; 17(2): e13109. doi:10.1111/mcn.13109
46. Camell CD, Sander J, Spadaro O, et al.: Inflammasome-driven catecholamine catabolism in macrophages blunts lipolysis during ageing. *Nature* 2017; 550(7674): 119-123. doi:10.1038/nature24022
47. Pirzalska RM, Seixas E, Seidman JS, et al.: Sympathetic neuron-associated macrophages contribute to obesity by importing and metabolizing norepinephrine. *Nat Med* 2017; 23(11): 1309-1318. doi:10.1038/nm.4422