

**Az életkorfüggő elhízás kialakulásának
és következményeinek vizsgálata
állatkísérletek és metaanalízis
segítségével**

Ph.D. tézis

Dr. Eitmann Szimonetta Éva

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika

Doktori program vezetője: Prof. Dr. Hegyi

Péter Témavezető: Dr. Pétervári Erika

Pécsi Tudományegyetem

Transzlációs Medicina Intézet

Pécs, 2025

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	2
1.1. Az életkorral összefüggő testösszetétel-változások és ezek epidemiológiai vonatkozásai.....	4
1.2. A zsírszövet-hipotalamusz tengely fő szabályozó peptidjei és ezek korfüggő változása.....	6
1.2.1. A katabolikus neuropeptidek és korfüggő változásai.....	6
1.2.2. Az anabolikus neuropeptidek és korfüggő változásai.....	8
1.3. A korfüggő elhízás és az izomvesztés kapcsolata: szarkopéniás obezitás.....	11
2. Kérdések és hipotézisek.....	14
3. Kísérletes munka és metaanalízis.....	16
3.1. A neuropeptid Y (NPY) szerepének vizsgálata a korfüggő obezitás kialakulásában - állatkísérlet.....	16
3.1.1. Célkitűzés.....	16
3.1.2. Módszer.....	16
3.1.3. Eredmények.....	22
3.1.4. Diskusszió.....	30
3.2. Az obezitás hatásának vizsgálata szarkopéniában - mortalitási és morbiditási rizikó - szisztematikus irodalomelemzés és metaanalízis.....	38
3.2.1. Célkitűzés.....	38
3.2.2. Módszer.....	38
3.2.3. Eredmények.....	42
3.2.4. Diskusszió.....	58
3.2.5. Következtetések.....	70
4. Összefoglaló.....	71
5. Köszönetnyilvánítás.....	75
6. Irodalomjegyzék.....	76
7. Ábrajegyzék.....	96
8. Rövidítésjegyzék.....	100
9. Publikációk jegyzéke.....	101
10. Kongresszusi előadások és poszterek jegyzéke.....	103

1. Bevezetés

A túlsúly és az elhízás gyakorisága robbanásszerű növekedést mutat az utóbbi évtizedekben. A 2016-os adatokhoz viszonyítva 2022-ben 0,6 milliárd fővel nőtt a túlsúlyos felnőttek száma (WHO, 2020; WHO 2024a). A 2016-os adatok alapján 650 millió elhízott volt világszerte. Hasonló tendenciák láthatók a fiatalabb, sőt gyermek korosztályokban is, bár még mindig a középkorúakat érinti az elhízás és a túlsúly a legnagyobb arányban. Mivel a túlsúly és elhízás számos kardiometabolikus kockázattal hozható összefüggésbe, ezért megelőzése, kezelése rendkívül fontos (Meldrum et al., 2017; Koliaki et al., 2019).

Az életkor előrehaladtával növekvő mértékű túlsúly, elhízás mellett az időskorban megjelenő izomerő- és izomtömeg-csökkenés, az úgynevezett primér szarkopénia is egyre nagyobb problémát jelent az egészségügyi ellátórendszer számára a népesség előregedése miatt (United Nations, 2019; Eurostat, 2022). Nemcsak az elhízás, hanem az idősokban kialakuló szarkopénia következtében is számos súlyos komplikáció léphet fel: növeli az immobilizáció, a frailty (esendőség) szindróma és a csonttörések kockázatát, vagyis az életminőség jelentős csökkenésével társul, jelentősen növeli a mortalitási rizikót (Reinders et al., 2017).

Mivel mind az úgynevezett korfüggő elhízás, mind az időskori szarkopénia komoly népegészségügyi problémát jelent, ezek megelőzése és kezelése szempontjából nélkülözhetetlen a háttérben álló patomechanizmus tisztázása. Ismert tény, hogy a környezeti faktorok, a szociális és gazdasági tényezők jelentősen befolyásolhatják a testsúlyt. Ugyanakkor bizonyos emlőszállatokban is hasonló korfüggő testösszetétel-változások figyelhetők meg, ezért a háttérben az előbbi tényezőkhöz felül szabályozási mechanizmusok szerepe is feltételezhető (Kmieć et al., 2013). Kutatócsoportunk korábbi állatkísérletes eredményei szerint a testtömeget csökkentő neuropeptidek hatásai jellegzetes bifázisos változásokat mutatnak a korrallal, amelyek hozzájárulhatnak mind a korfüggő elhízás, mind az időskori étvágytalanság, fogyás és szarkopénia kialakulásához (Rostás et al., 2016; Füredi et al., 2018). Azonban az étvágyat és a testtömeget növelő neuropeptidek korfüggő változásáról még csak kevés szakirodalmi adat áll rendelkezésre. Ezek közül a legerősebb étvágyfokozó, orexigén hatású hipotalamikusan neuropeptidről, a neuropeptid Y-ről (NPY) a korábbi tanulmányok azt feltételezték, hogy hatása az életkor előrehaladtával lineárisan csökken (Wang et al., 1997, Coppola et al., 2004; Akimoto és Miyasaka, 2010). Eddig csak legfeljebb 2-3 korcsoportot vizsgáltak egyszerre, a pontos

korfüggő dinamika tisztázásához pedig több mint 3 korcsoport elemzése szükséges, ahogy ezt kutatócsoportunk az étvágycsökkentő mediátorok tanulmányozásakor tette, amivel lehetővé vált azok bifázisos korfüggő változásainak kimutatása.

Doktori értékezésem egyik célja az volt, hogy állatkísérletben tisztázzam a hipotalamikus NPY aktivitásának korfüggő változásait öt különböző korcsoport részletes vizsgálatával, illetve a peptid lehetséges szerepét az életkorfüggő elhízás és szarkopénia kialakulásában. Az elhízás és a szarkopénia együttes megjelenése, a szarkopéniás obezitás a két állapot szövődményeinek kombinációját jelenti, ami a normális testösszetételhez vagy az önmagában (szarkopénia nélküli) lévő elhízáshoz képest mindenképp rosszabb prognózist jelent (*Zamboni et al., 2008; Zhang et al., 2019*). A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok alapján azonban nem világos, valóban rosszabb kilátásokat jelent-e az elhízás nélküli szarkopéniásokéhoz képest, ugyanis egyes tanulmányok az elhízás bizonyos előnyös hatásairól számoltak be, amit „elhízási paradoxon” néven emlegetnek (*Donini et al., 2020b*). Ezért második célkitűzésként, humán közlemények szisztematikus irodalomelemzésén alapuló metaanalízis formájában arra a kérdésre kerestem a választ, miképp befolyásolja a szarkopéniás személyek mortalitását, életminőségét az obezitás jelenléte, illetve hiánya.

1.1. Az életkorral összefüggő testösszetétel-változások és ezek epidemiológiai vonatkozásai

Az elhízás előfordulása az utóbbi évtizedekben drámai emelkedést mutatott. A WHO 2022-es adatai alapján a világon 8-ból 1 ember elhízott. 1990-től számítva a felnőtt populációban az elhízottak aránya megduplázódott. Emellett a túlsúlyosok aránya is fokozatos emelkedést mutat: míg a 2016-os adatok alapján 1,9 milliárd felnőtt volt túlsúlyos, addig 2022-ben már 2,5 milliárdra emelkedett a számuk (*WHO 2024a*). Az elhízás a középkorú, idősödő populációt érinti jelenleg a legnagyobb arányban. A magyarországi adatokat tekintve a 65-74 évesek 72%-a túlsúlyos vagy elhízott (*Eurostat, 2022*). A túlsúly/elhízás jelentős terhet ró az egészségügyre, mivel az érintettekben nagyobb arányban fordul elő pl. 2-es típusú diabétesz mellitusz, hipertónia, kardiovaszkuláris megbetegedések (*Safaei M et al., 2021*).

A túlsúly és az elhízás mellett a népesség előregeredése is komoly kihívásokat jelent. A gazdasági fejlődés és az egészségügyi ellátás javulása a születéskor várható élettartam növekedését eredményezte az utóbbi évtizedekben. 2024-ben az átlagos várható élettartam elérte a 73,3 évet. A 2023-os adatok alapján 1,1 milliárd 60 évnél idősebb személy volt. A statisztikai adatok alapján 2030-ra várhatóan 1,4 milliárdra fog növekedni a számuk, mely elsősorban a gyorsan fejlődő régiókban jellemző (*WHO 2024b*). Emellett fontos hangsúlyozni azt is, hogy a népesség arányai is inkább az idősebb korosztály felé tolódnak el (gyermekvállalások csökkenése miatt), így 2020-ra a 60 év felettiiek száma meghaladta az 5 éves és az alatti korosztályét (*WHO 2024c*). A középkorú és idősödő populációt sújtó elhízás pandémia nemcsak az obezogén környezetnek köszönhető, összefüggést mutat a szervezetben végbemenő korfüggő változásokkal is.

A testtömeg és a testösszetétel az életkor előrehaladtával fiziológiásan is változásokon megy keresztül. Felnőttkortól kezdve a zsigeri és az intramuszkuláris zsír aránya fokozatos növekedést mutat, amely maximumát 55-70 éves korra éri el. A korfüggő elhízás ezt követően valamelyest csökkenést mutat (*Kelly et al., 2009; Stenholm et al., 2008*). Utóbbi inkább a szubkután zsírtömeget érinti. Ugyanakkor az izomtömeg és izomerő a középkorú korcsoporttól kezdve (40-50 év) fokozatosan csökken, amely 70-75 éves életkorra az időskori szarkopénia (aging sarcopenia) kialakulásához vezethet. Ehhez különböző pszichoszociális tényezők és betegségek mellett hozzájárulhat az úgynevezett időskori étvágytalanság (aging anorexia) megjelenése is (*Pétervári et al., 2013*). Az életkorhoz köthető, azaz primér szarkopénia egy 2023-ban megjelent, 130 közleményen

alapuló szisztematikus irodalomelemzés alapján az idős, 70 év feletti korosztály 10-16%-át érinti (Yuan et al., 2023). Ennek jelentősége azért is kiemelendő, mivel a szarkopénia fokozza az esendőség szindróma (frailty) gyakoriságát, növeli a csonttörések és szövődeményei, így például az immobilizáció kockázatát, összességében az életminőséget jelentősen rontja (Reinders et al., 2017, Yuen et al., 2023).

Korábbi kutatások alapján a kétféle folyamat megjelenése során megfigyelhető egy kombinált, átmeneti fázis, amikor mind a megnövekedett zsírtömeg, mind a csökkent izommennyiség együttesen lehet jelen. Amennyiben ez kóros mértékű, a jelenséget szarkopéniás obezitásként definiáljuk (Kelly et al., 2009, Gould et al., 2014, Ferucci és Studenski, 2015). Ez az állapot már 10-ből 1 felnőttet érint (Liu et al., 2023), és ez is szignifikánsan rontja az életminőséget, növeli a halálozási rizikót mind a normál tápláltságú, mind az elhízott populációhoz képest (Zamboni et al., 2008; Zhang et al., 2019). A korábbi szakirodalmi adatok alapján azonban nem egyértelmű, hogy vajon a szarkopéniás, nem obez csoporthoz képest hogyan változik a halálozási kockázat, és hogyan befolyásolja hozzájuk képest az életminőséget ez az állapot. Egyes adatok alapján a szarkopénia mellett jelenlévő obezitás javította (Liu et al., 2017), mások szerint rontotta (von Berens et al., 2020) halálozást. PhD-dolgozatom második részében erre a kérdésre kerestem a választ klinikai vizsgálatokra épülő metaanalízis segítségével.

A humán populációban megjelenő testösszetétel-változásokhoz (túlsúly/elhízás, szarkopéniás obezitás, szarkopénia) hasonló trendek figyelhetők meg egyes rágcsálókban is, így feltételezhető, hogy a pszichoszociális tényezőkön felül (táplálkozás, életmód, iskolázottság, stb.) a testtömeg-szabályozás korfüggő szabályozási eltérései állhatnak a korfüggő elhízás és fogyás, izomvesztés hátterében (Kmieć et al., 2013). Ezek a szabályozási folyamatok elsősorban a testtömeg, így a táplálékfelvétel és az anyagcsere regulációjában kulcsszerepet játszó zsírszövet-hipotalamusz tengely neuropeptidjeinek változásaiban kereshetők. A Pécsi Tudományegyetem Transzlációs Medicina Intézetében működő Kísérletes Gerontológiai és Energetikai Laboratóriumunk korábbi eredményei már igazolták számos, a testtömeget csökkentő (katabolikus) neuropeptid szerepét (Pétervári et al., 2010; Pétervári et al., 2011; Pétervári et al., 2014; Rostás et al., 2015; Rostás et al., 2016; Tenk et al., 2016; Füredi et al., 2018; Kovács et al., 2023). Jelen doktori munkám során a testtömegnövelő hatásáról ismert, legpotensebb hipotalamikus peptid, az NPY korfüggő változását és lehetséges szerepét vizsgáltam állatkísérletes modellben.

1.2. A zsírszövet-hipotalamusz tengely fő szabályozó peptidjei és ezek korfüggő változása

A testtömeg, a testösszetétel és az energia homeosztázis szempontjából a kor előrehaladtával két fő trend figyelhető meg emberekben és számos emlősben, például hím Wistar patkányokban. Az életkor előrehaladtával először fokozott súly- és zsírtömeggyarapodást, hízást látunk, melyet minden nyilvánvaló ok nélkül bekövetkező étvágytalanság és fogyás követ (Székely *et al.*, 2018; Székely *et al.*, 2013).

Számos állatkísérlet és humán megfigyelés alapján a táplálékfelvétel és az anyagcsere szabályozásában résztvevő, a zsírszövet-hipotalamusz tengelyt alkotó neuropeptidek aktivitása az életkorral jellegzetesen változik. Ezek a változások jelentősen befolyásolhatják a testtömeg és a testösszetétel hosszútávú alakulását.

1.2.1. A katabolikus neuropeptidek és korfüggő változásai

A katabolikus, azaz egyrészt a táplálékfelvételt csökkentő (anorexigén), másrészt az anyagcserét fokozó (hipermetabolikus) neuropeptidek közül a legjelentősebb a zsírszövetben termelődő leptin, amely perifériás effektusa mellett a vér-agy gáton átjutva centrálisan, a hipotalamusz nucleus arcuatusában (ARC) kétféle mechanizmus révén is képes hatni: stimulálja a katabolikus melanokortin rendszert, emellett gátolja a legpotensebb orexigén (táplálékfelvételt serkentő) és hipometabolikus hatású, azaz összességében anabolikus neuropeptid, a NPY termelődését. Ezáltal a zsírszövet mennyiségével arányosan felszabaduló leptin mint adipozitási szignál efferens mechanizmusok révén gátolja a táplálékfelvételt, valamint növeli az energiaforgalmat (energialeadást), így végsősoron testtömegcsökkenéshez vezet (Pétervári *et al.*, 2014; Rostás *et al.*, 2016). Kalóriadús táplálékkal hizlalt állatmodellekben és emberekben elhízás esetén a leptin szintje krónikusan megemelkedik, leptinrezisztencia alakul ki (Jackson és Ahima, 2006, Seth *et al.*, 2020; Obradovic *et al.*, 2021), ezáltal az elhízás mértéke tovább fokozódik. Korábbi tanulmányok alapján az exogén leptinre csökken a válaszkészség az életkor előrehaladtával. Kutatócsoportunk korábbi állatkísérletes eredményei alapján azonban nem egyszerű, lineáris csökkenést, hanem bifázisos változást mutat az életkorral: középkorú korcsoportban csökken, de időskorban újra fokozódik. Középkorú, 12 hónapos hím Wistar patkányok laterális agykamrájába injektált leptin

táplálékfelvétel-csökkentő hatása szignifikánsan kisebb volt a fiatalabb és idősebb korosztályokéhoz képest, majd 24 hónapos, öreg állatokban ismét fokozott leptin választ láttunk (Rostás et al., 2016). A leptin 7-napos agykamrai infúziójának anorexigén és súlycsökkentő hatása ugyancsak előbb csökkenést, majd újbóli növekedést mutatott (Pétervári et al., 2014). Hasonló bifázisos változást láttunk a szintén erős anorexigén és hipermetabolikus hatást mutató alfa-melanocita-stimuláló hormon (alfa-MSH) intracerebroventrikuláris (ICV) adása esetén (Rostás et al., 2015). A peptidek, valamint receptoraik termelődését és génexpresszióját vizsgáló *in vitro* analíziseink eredményei megerősítették *in vivo* megfigyeléseinket (Füredi et al., 2018; Rostás et al., 2016). Ezen eredmények alapján a leptin és hipotalamikus célpontja, a melanokortin rendszer korfüggő változásai hozzájárulhatnak mind a középkorúak elhízásához, mind az időskori anorexiához, fogyáshoz, izomvesztéshez.

A leptin mellett a táplálékfelvétel szabályozásban résztvevő másik erős, perifériás anorexigén hatású peptidhormon a kolecisztokinin (CCK). A CCK a rövid távú szabályozásban játszik szerepet, a jóllakottság érzés kialakulásért felel. Kutatócsoportunk korábbi állatkísérletes eredményei alapján középkorú hím Wistar patkányok táplálékfelvétele CCK-injekció hatására nem csökkent, ami CCK-rezisztenciát igazol és hozzájárulhat a korfüggő elhízási hajlamhoz. Idős állatokban a perifériásan adott CCK-ra adott anorexigén válaszkészség ismételten fokozódott, mely az időskori anorexiához, fogyáshoz vezetett (Balaskó et al., 2013). Humán megfigyelések is kimutatták a CCK korfüggő változását: 70-75 évesekben a CCK szintje és hatása emelkedett, tehát valóban hozzájárulhat az idősekre jellemző anorexia, fogyás megjelenéséhez (Akimoto és Miyasaka, 2010).

Az alfa-MSH, mely szintén potens, centrális katabolikus neuropeptid, a hipotalamikus melanokortin 4-es receptorokon (MC4R) keresztül másodlagos neuronokat képes aktiválni, így további neuropeptidek aktivációját tudja potenciózni, így például a corticotropin-releasing factor (CRF) elválasztásért is felelős. A CRF szintén erős, centrális katabolikus hatással rendelkezik, ICV infúziójának testtömegcsökkentő hatása hasonló kétfázisú változást mutat hím Wistar patkányban, mint amit a leptin és a melanokortin esetén tapasztaltunk (Tenk et al., 2017). Akutan hipermetabolikus hatású, mely hatása az életkorral kezdetben szintén csökkenést mutat, fokozva a középkorúak elhízási hajlamát (Tenk et al., 2016). Receptora, a CRF2-receptor másik endogén ligandjaként ismert urocortin 2 génexpressziója, valamint ICV injekciójának anorexigén és

testtömegcsökkentő hatása az életkor előrehaladtával szintén az előbbi peptidekével párhuzamos változásokat mutatott (Kovács *et al.*, 2023).

A hím állatokkal szemben a nőstény Wistar patkányoknál nem figyeltünk meg sem életkorfüggő elhízást, sem csökkenést: testsúlyuk egész felnőtt életükben stabilan alacsony marad (Tenk *et al.*, 2016). Ennek hátterében állhat az a tény, hogy a nőstény patkányokban nem észlelhető az emberekéhez hasonló menopauza, a reprodukív rendszerük öregedése mérsékelt vagy magas ösztadiol-szinttel jellemezhető (Koebele *et al.*, 2016).

Bár számos katabolikus mediátor szerepét sikerült igazolni, az orexigén/anabolikus peptidek életkorfüggő változásait, illetve ezek lehetséges szerepét az életkorhoz köthető elhízás és testsúlycsökkenés kialakulásában korábban még nem vizsgálták részletesen.

1.2.2. Az anabolikus neuropeptidek és korfüggő változásai

Az egyik legerősebb orexigén, tehát táplálékfelvételt fokozó, anabolikus hatású hipotalamikusan neuropeptid a 36 aminosavból álló NPY (Adrian *et al.*, 1983; Mercer *et al.*, 2011, Székely *et al.*, 2016), melyet először 1982-ben izoláltak sertés agyból (Tatemoto 1982, Mercer *et al.*, 2011). A peptid főként az ARC-ban termelődik, az idegi projekciók mentén szabadul fel a hipotalamusz paraventriculáris, perifornikális és ventromediális magjaiban, valamint az oldalsó hipotalamikusan területen. A leptin képes gátolni a hipotalamusz ARC-ban található NPY-termelő neuronokat. Emellett táplálékmegevonás hatására a hipotalamikusan *Npy* mRNS expressziója (Grove *et al.*, 2003), az NPY szintje (Calzá *et al.*, 1989), valamint az NPY receptorok expressziója (Xu *et al.*, 1998) megemelkedik. Az NPY az energiaraktározást elősegítve, másodlagos hipotalamikusan neuronokon hatva hiperfágiát és hipometabolizmust eredményez (Zhang *et al.*, 2014). Ezzel szemben a túltáplálás gátolja a hipotalamikusan *Npy* mRNS expresszióját (McMinn *et al.*, 1998). Ezeket a hatásokat elsősorban az Y1 és Y5 receptorokon fejt ki (Nguyen *et al.*, 2012; Shi *et al.*, 2017). Számos közlemény szerint az NPY kritikus szerepet tölt be a kalóriarestrikció kedvező, öregedésgátló hatásaiban is (Botelho *et al.*, 2015). Emellett az NPY csökkenti a szimpatikus aktivitást által potenciózott folyamatokat, mint a barna zsírszövet eredetű nem-didergéses hőtermelést és a fehér zsírszövet lipolízisét. Fokozza továbbá az adipogenezist, így zsírraktározás felé tolja az egyensúlyt. Utóbbit a májban és a zsírszövetben termelődő enzimek révén is elősegíti azáltal, hogy az anyagcsere-folyamatokat, az energiafelhasználást a szénhidrátok oxidációja felé tolja el (Zhang *et al.*,

2014; Su et al., 2016). Így az NPY a zsírtartalékok megőrzését szolgálja. Ennek megfelelően a tartósan, centrálisan adott NPY-infúzió patkányokban hiperfágia és a csökkent termogenezis által a zsírszövet felhalmozódásához vezetett (Baran et al., 2002).

A táplálékfelvétel szabályozása mellett számos más folyamatban és szervrendszer szabályozásában is fontos szerepe van, pl. kardiovaszkuláris- (Tan et al., 2018), immunrendszer (Farzi et al., 2015), alvás/cirkadián ritmus (Dyzma et al., 2010), stresszválasz és szorongás (Heilig, 2004) esetén. Tekintettel arra, hogy az NPY számos fiziológiás folyamatban részt vesz, jelentőséggel bír olyan humán betegségek kialakulásában is mint az elhízás (Loh et al., 2015), a hipertónia (Zhu et al., 2015), az ateroszklerózis (Zhu et al., 2015), az epilepszia (Cattaneo S et al., 2024), a stressz és viselkedési zavarok (Rasmusson, 2017).

Az NPY a hatásait G-protein kapcsolt receptorokon fejti ki, amelyeknek számos alcsoportja van. Állatkísérletek alapján anyagcsere/testtömeg-szabályozási folyamatokban a legjelentősebb az Y1 és Y5-ös receptor, ezek közvetítik az NPY orexigén és hipometabolikus hatásait (Yi et al., 2018). A humán, valamint az egyéb emlősfajokban megfigyelhető receptorok jelentős azonosságot mutatnak (Babilon et al., 2013). Ez lehetővé teszi, hogy potenciális terápiás célpontokat azonosítsunk állatkísérletes módszerekkel, melyek a későbbiekben humán alkalmazásra is megfelelőek lehetnek. Már biztató eredmények vannak a humán Y1-receptorokat preferáló NPY-analógok farmakológiai hatásaival emlősdaganat esetén (Pedrazzini et al., 2003; Li et al., 2015). Az elhízás farmakoterápiájában is potenciálisan jónak bizonyulnak a különböző NPY-receptorokra szelektíven ható készítmények. Az NPY Y2-receptora gátló autoreceptorként szabályozza az endogén NPY termelését a hipotalamikus ARC területén, jóllakottságérzést közvetít, a receptor aktiválása potenciális elhízás elleni célpont. A hipotalamusz laterális és ventromediális területén expresszálandó Y4-receptor is jóllakottságérzést közvetít a pancreaticus polypeptid nevű bélhormon hatására, az endogén NPY-ra nézve kisebb affinitást mutat. Az Y2- és Y4-receptort aktiváló TM30338 ligand (mely a peptid YY és a pancreaticus polypeptid szintetikus analógja) szubkután adása például biztonságosan és hatékonyan csökkentette a táplálékfelvételt humán vizsgálatokban, a mellékhatások pedig jól tolerálhatók voltak (Kamiji et al., 2007). Szintén a táplálékfelvétel szabályozásában is jelentős szerepet betöltő Y5-receptor antagonistája, az MK-0557 egy szelektív anti-obezitás készítmény lehet, mely orálisan alkalmazandó. Bár a klinikai vizsgálatok során testsúlycsökkenést értek el a használata során, mértéke elhanyagolhatónak bizonyult (Eröndu et al., 2006). Az eredmények

ismeretében elmondható, hogy önmagában az Y5-receptor-antagonisták nem alkalmasak a testsúly megfelelő csökkentésére, azonban kombinációban jók lehetnek. Emellett a *per os* alkalmazás helyett felmerült, hogy az intranazálisan bejuttatott készítmények még hatásosabbak lehetnek. A megfelelő intranazális felszívódást bizonyították azok a vizsgálatok, ahol depresszió és poszttraumás stressz betegség esetén intranazálisan alkalmaztak NPY-analógokat (*Mathé et al., 2020*).

Humán megfigyelések és állatkísérletek eredményei alapján a hipotalamikus NPY termelődése és táplálékfelvétel-fokozó hatása időskorban csökken (*Kmieć et al., 2013*), mellyel hozzájárulhat a korcsoportra jellegzetes anorexia és fogyás megjelenéséhez. A szakirodalmi adatok alapján elsősorban az NPY hatásának lineáris csökkenése valószínűsíthető, azonban fontos hangsúlyozni azt is, hogy ez a feltételezés olyan közlemények eredményein alapszik, ahol 2, maximum 3 korcsoportot vizsgáltak. Emellett a tanulmányok nem tértek ki az NPY hipometabolikus hatásainak pontos vizsgálatára. Az NPY aktivitásában bekövetkező korfüggő változás megismerése pedig nagyon fontos lenne, tekintettel arra, hogy a peptid mint gyógyszerterápiás célpont intenzív kutatás alatt áll.

Az NPY-nal együtt termelődő, orexigén hatású, melanokortin-receptor antagonistá agouti-related protein (AgRP) expressziójáról és hatásairól kevés adat áll rendelkezésünkre. Kutatócsoportunk korábbi eredményei alapján középkorúakban az AgRP génexpressziója nem mutatott szignifikáns változást (*Füredi et al., 2018*), bár magas szintet várnánk a korcsoportra jellemző leptinrezisztencia miatt. A hipotalamuszban a leptinnel ellentétes hatást kifejtő perifériás hormon, a gyomorban termelődő grelin az éhségérzet kialakulásáért felel. Mind a grelin, mind az NPY orexigén hatását közvetítő orexinek kapcsán is eddig csak korfüggő csökkenésről számoltak be (*Toshinai et al., 2007; Akimoto és Miyasaka, 2010*), azonban részletes, 3-nál több korcsoportra irányuló vizsgálat orexigén, anabolikus mediátorok esetén még nem történt.

1.3. A korfüggő elhízás és az izomvesztés kapcsolata: szarkopénias obezitás

A testtömeg és a testösszetétel fiziológiásan is változik a kor előrehaladtával: középkorúakban elsősorban elhízás, majd idősokban pedig a testsúly, különösen az izomtömeg fokozatos csökkenése jellemző. A kettő között sokszor egy átmeneti, szarkopénias obez fázis is megfigyelhető, mikor az elhízás és az izomtömeg-csökkenés együttesen van jelen (*Kelly et al., 2009; Gould et al., 2014; Ferrucci és Studenski, 2015*).

Számos közlemény felvetette, hogy az elhízás súlyosbíthatja a szarkopéniát azáltal, hogy a felhalmozódó zsír intramuszkulárisan lerakódik, így az izom funkcióját tovább rontja. Továbbá az adipocitákból felszabaduló proinflammatorikus citokinek, adipokinek szubklinikai gyulladást létrehozva az izomfunkciót is ronthatják, és a szervezetben fenntartott folyamatos gyulladás révén társbetegségek kialakulásának kockázatát is fokozhatják (*Kalinkovich és Livshits 2017*). Ezek alapján az elhízás jelenlétét szarkopénia esetén általában még nagyobb kockázatnak tartják.

Noha az elhízás számos kardiometabolikus betegség ismert rizikófaktor (pl. metabolikus szindróma, szívelégtelenség, hiperlipidémia, hipertónia, diabétesz mellitusz), megfigyelések alapján felmerült, hogy egyes esetekben, meglepő módon előnyt is jelenthet az obezitás a normál testsúlyhoz képest (*Bosello és Vanzo, 2021*). 2002-ben került először leírásra mint „elhízási paradoxon” ez a különös, ellentmondásos jelenség: koszorúér- megbetegedésben szenvedő túlsúlyos és elhízott betegekben a műtéti szövődmények aránya és a halálozási kockázat alacsonyabb volt, mint a normál súlyú páciensek esetén (*Gruber et al., 2002*). Az első leírást követően több közleményben is hasonló eredményekről számoltak be, jellemzően az idősebb korosztályra vonatkozóan. Más tanulmányok szerint csak akkor figyelhető meg az elhízási paradoxon, ha a túlsúly/elhízás meghatározására a testtömegindexet (BMI, body mass index) alkalmazták. Ebben az esetben ugyanis nem egyértelműen a nagyobb zsírtömeg, hanem a nagyobb izomtömeg is állhat a nagyobb BMI háttérében (*Choi, 2016; Donini et al., 2020b, Bosello és Vanzo, 2021*).

Felnőttkortól kezdve a testzsír mennyisége fokozatosan növekszik, maximum értékét 55-70 éves kor között éri el, majd fokozatosan csökken (*Baumgartner et al., 1998, Ferrucci and Studenski, 2015; Ding et al., 2007; Kelly et al., 2009*). Ez a csúcserték férfiaknál 50, nőknél 60 éves korban jelentkezik (*Roubenoff et al., 1995*). A menopauza előtt az ösztrogének védelmet nyújtanak az elhízással szemben az étvágy csökkentése és

az energiafelhasználás fokozása révén. Az ösztrogének elsősorban a szubkután zsírlerakódásért felelősek, a zsigeri zsír felhalmozódását ugyanakkor gátolják. A menopauza során az ösztrogénszint csökken, így a zsírlerakódás is inkább áttevődik a vizcerális régióba, ez fokozott metabolikus kockázatot okoz, hasonlókat mint amelyek férfiakban már fiatalabb korban is megfigyelhetők (*Palmer et al., 2015*). A testzsír megoszlása az életkorral jelentős változásokon megy át: a zsigeri zsír és az intramuszkuláris zsírtömeg mennyisége a kor előrehaladtával fokozatosan növekszik, míg a szubkután zsír csökken. Ez a tendencia mindkét nemben egyformán megfigyelhető (*Stenholm et al., 2008*).

Az izomtömeg mennyisége 40-50 éves kortól kezdve fokozatosan csökken, ami az izomerő és -funkció csökkenésével együtt az időskori, tehát primér szarkopénia kialakulásához vezet (*Kelly et al., 2009; JafariNasabian et al., 2017; Pétervári et al., 2013*). A szarkopéniát az alábbi elfogadott kritériumok közül legalább kettő teljesülésével határozzák meg: csökkent izomerő (kézszorítóerő, térdhajlító erőteszt), csökkent izomtömeg (kettős energiájú röntgenabszorpciometria (DEXA), bioelektromos impedancia vizsgálat (BIA) vagy komputertomográfia (CT)), csökkent izomfunkció (székről történő felállás, járási teszt, időzített felállás és járásteszt (timed up and go: TUG), a járáshosszt, a felegyenesedést és az egyensúlyt mérő teszt (short physical performance battery: SPPB)) (*Cruz-Jentoft et al., 2019*). A nők fiatalkori izomereje és izomtömege általában kisebb, de az öregedési folyamatok hasonló módon érintik őket is (*Coelho-Júnior et al., 2024*). Az időskori szarkopénia számos kedvezőtlen következménnyel, komorbiditással járhat. A szarkopéniások gyakrabban esnek el (*Tanimoto et al., 2014*), emiatt a csonttörés is többször fordul elő (*Steihaug et al., 2017*), fizikai aktivitásuk csökken (*Benjumea et al., 2018*), nagyobb arányban fordul elő depresszió (*Chang et al., 2017*), romlik az életminőségük (*Giglio et al., 2018*), többször kerülnek kórházba (*Cawthon et al., 2017*), és emelkedik a halálozási kockázatuk (*Liu et al., 2017; Zhang et al., 2019*).

A szarkopénia mellett gyakran megnövekszik a zsírtömeg mennyisége is, ezt az állapotot nevezzük szarkopénás obezitásnak (SO) (*Baumgartner, 2000*). A SO előfordulása világszerte növekszik, különösen az idős korosztályban, ahol akár tízből egy embert is érinthet (*Batsis and Villareal, 2018; Gao et al., 2021b; Liu et al., 2023*). Szakirodalmi adatok alapján a SO prevalenciája 2,75-20% közötti, mely nagyban függ az alkalmazott diagnosztikai kritériumtól és a meghatározás módszertanától is (*Donini et al., 2020a*). Mind a szarkopénia, mind az elhízás csökkenti az élettartamot és rontja az

életminőséget. Szarkopénás obezitás esetén felmerül a két egészségügyi állapot szinergikus hatása, mely még súlyosabb terhet jelent az idősödő társadalmunkban. Egyes vizsgálatok szerint, melyek külön vizsgálták a csökkent izomtömeg és a magas zsírtömeg hatását, az elhízásnak nagyobb jelentősége van az önbevalláson alapuló mozgáskorlátozottságra, a fizikai aktivitás és funkció romlására, mint az izomtömeg csökkenésének (Rolland et al., 2009; Zamboni et al., 1999).

Noha az Európai Klinikai Táplálási és Anyagcsere Társaság (ESPEN) és az Európai Elhízástudományi Társaság 2022-ben publikálta a SO új, konszenzuson alapuló diagnosztikai kritériumait (Donini et al., 2022), az eddig megjelent közleményekben a SO meghatározása és a diagnosztikai módszerek heterogének (Donini et al., 2020a, Gao et al., 2021b). Az elhízás meghatározására a BMI a leggyakrabban alkalmazott módszer, de ez nem feltétlen tükrözi a tényleges zsírmennyiséget (Bloomfield et al., 2006, Oud, 2013), ezért az új konszenzus szerint csak szűrési céllal alkalmazható (Donini et al., 2022). Ugyanakkor a szarkopéniás populációban a magasabb BMI nagy arányban ténylegesen a nagyobb zsírtömeget jelzi. A derékkörfogat (waist circumference: WC) meghatározása szintén gyakran alkalmazott módszer, mely a zsigeri elhízás jó indikátora (Lim et al., 2021). Az elhízás mértéke jellemezhető még a testzsírszázalékkal, valamint a zsírtömeg-indexszel, melyek DEXA vagy BIA segítségével határozhatóak meg, és a zsírtömeg számszerű leírására alkalmasak, annak eloszlására azonban nem. A zsigeri zsírtömeg pontos megítélése a CT használatával lehetséges (Donini et al., 2020a).

Tumoros vagy más súlyos betegek esetén az izomtömeg vesztese még kifejezettebb, és jobban korrelál a halálozással, mint például egyébként egészséges, önellátó idősökben. Idős, elsősorban hospitalizált emberekben a szarkopénia és az elhízás együttes fennállása jelentősen növeli a halálozási kockázatot a nem szarkopéniás, nem obez felnőttekhez képest (Zhang et al., 2019). Más tanulmányok eredményei alapján azonban az elhízás jobb túlélési esélyt jelentett a szarkopéniás idős és tumoros betegek esetén (Liu et al., 2014; Lodewick et al., 2015). Mindezek alapján tehát felmerül a kérdés, hogy az elhízás jelenléte vajon tényleg tovább rontja-e a halálozási kockázatot és az életminőséget szarkopéniás emberekben.

2. Kérdések és hipotézisek

Mind a korfüggő elhízás, mind az időskori szarkopénia rontja az életminőséget és megrövidíti az élettartamot, fokozott terhet róva az egészségügyre. A szociális, pszichés faktorok és a társbetegségek mellett belső, szabályozási folyamatokban történő változások is hozzájárulnak ezekhez a trendekhez, mivel hasonló módon jelentkeznek emberekben és más emlősökben, így a laboratóriumi rágcsálókban is (Scarpe *et al.*, 2001; Székely *et al.*, 2016). Ezen változások hátterében a hipotalamusz neurohumorális rendszerében bekövetkező életkorfüggő változások fontos szerepet játszhatnak a perifériás hormonokkal, az idegi hálózatokkal, valamint a perifériás és központi idegrendszer közötti kölcsönhatások megváltozásával együtt (Székely *et al.*, 2016). Elmondható tehát, hogy mind a túlsúly/elhízás, mind a szarkopénia és a szarkopéniás obezitás komoly népegészségügyi problémát jelentenek, így megfelelő megelőzési, illetve kezelési módszer szükséges korrekciójukhoz. Ehhez azonban nélkülözhetetlen a háttérben álló pontos patomechanizmus feltérképezése, az életkorfüggő változások ismerete, hogy ezek tudatában a lehető leghatékonyabb terápiás tervet tudjuk kidolgozni, célzott kezelést tudunk kialakítani.

1.) hipotézis: Az NPY hosszú távú korfüggő változása nem lineáris, hanem a katabolikus neuropeptidekkel ellentétesen alakulhat: először fokozódása révén hozzájárulhat a korfüggő elhízáshoz, majd csökkenése időskori anorexiához, fogyáshoz, izomtömegvesztéshez vezethet.

Az anabolikus neuropeptidek hosszú távú, korfüggő változásairól még kevés információ és irodalmi adat áll rendelkezésünkre. A legerősebb orexigén/anabolikus hatású hipotalamikus neuropeptidről, az NPY-ről korábbi tanulmányok alapján az életkor előrehaladtával lineáris csökkenést lehetne feltételezni (Wang *et al.*, 1997, Coppola *et al.*, 2004; Akimoto és Miyasaka, 2010). Ezekben a közleményekben azonban maximum 3 korcsoport összevetésével készültek elemzések, mely alapján a változások pontos dinamikájára nem lehet következtetni. Ezért célul tűztem ki, hogy állatkísérletes modellben részletesen megvizsgáljam az NPY hipotalamikus aktivitásának és hatásainak korfüggő változásait öt különböző korcsoportban.

2.) hipotézis: A szarkopéniás obez páciensek életminősége rosszabb, azonban a halálozási kockázata nem különbözik a szarkopéniás nem obez populációhoz képest, különösen az idősebb korosztályban.

Bár a szarkopénia és az elhízás egyaránt fokozza a morbiditást és a mortalitást, a szakirodalmi adatok ellentmondásosak abban a tekintetben, hogy a szarkopénia mellett jelenlévő túlsúly/elhízás hatása miképpen hat az egészségi állapotra és hogyan változtatja a halálozási rizikót. Az eredményeket sok esetben befolyásolja, milyen a vizsgált populáció életkora, nemi megoszlása, egészségi állapota, és attól is függ, milyen diagnosztikai módszerrel határozták meg a SO-t (*Atkins and Wannamethee, 2020; Bosello and Vanzo, 2021; Schetz et al., 2019; Lennon et al., 2016; Liu et al., 2014*). Az eddig megjelent közlemények egy része a túlsúlyt és elhízást a BMI meghatározásával definiálták, és alacsonyabb halálozási kockázatot igazoltak az idős és a súlyosan beteg vagy tumoros páciensekben elhízás jelenléte esetén, mely jelenséget mint elhízási paradoxon ismerünk (*Zamboni et al., 2005, Dorner and Rieder, 2012, Veronese et al., 2015, Marcks et al., 2021*). Mivel a BMI nem tesz különbséget a zsírtömeg és a zsírmentes testtömeg között, így nem tekinthető megbízható indikátornak az elhízás meghatározásában (*Allison et al., 2002*). A magasabb BMI érték gyakran jár nagyobb zsírmentes testtömeggel, nem feltétlenül jelenti a zsírtömeg felszaporodását, emiatt került bevezetésre a „BMI paradoxon” kifejezés (*Donini et al., 2020b*). Ugyanakkor más, a testzsír meghatározására is alkalmas paraméterrel történő vizsgálatok is megerősítették az elhízási paradoxont súlyosan beteg (pl. szívelégtelen) és idős szarkopéniás betegekben is (*Horwich et al., 2018, Liu et al., 2014*).

Tehát az eddigi szakirodalmi adatok eredménye alapján nem tisztázott, hogy az obezitás jelenléte vagy hiánya hogyan befolyásolja a szarkopéniás személyek életminőségét, halálozási kockázatát. Egyes kutatások alapján az elhízás javítja (*Liu et al., 2017*), mások szerint rontja a szarkopéniások halálozási kockázatát (*von Berens et al., 2020*). Emiatt célul tűztam ki, hogy szisztematikus irodalomkeresésen alapuló metaanalízis formájában megvizsgáljam, miképp befolyásolja a szarkopéniás személyek mortalitását, életminőségét az obezitás jelenléte, illetve hiánya.

3. Kísérletes munka és metaanalízis

3.1. A neuropeptid Y (NPY) szerepének vizsgálata a korfüggő obezitás kialakulásában - állatkísérlet

3.1.1. Célkitűzés

Fiatal rágsálókkal vagy emberekkel összehasonlítva az NPY szintje, valamint táplálékfelvételt fokozó hatása idős korcsoportban csökken, mely hozzájárulhat az időskori anorexiához. Ezek alapján egy életkorfüggő, lineáris csökkenés feltételezhető. Azonban jelenleg még nem jelent meg olyan közlemény, mely háromnál több korcsoportban vizsgálta volna az NPY aktivitását. Hipotézisünk szerint az NPY korfüggő változása nem lineáris, hanem a katabolikus neuropeptidekkel ellentétesen változhat: először fokozódása révén elhízáshoz, majd csökkenve időskori anorexiához, fogyáshoz, izomtömegvesztéshez vezethet.

A hipotézisünk teszteléséhez megfelelő állatmodell kialakítására volt szükségünk, melyben háromnál több korcsoport volt, és tükrözi a testösszetétel változásának humán populációra jellemző trendjeit. A testösszetétel, az izomerő, a táplálékfelvétel (food intake FI) meghatározásával létrehoztuk állatmodellünket, amelyben hím Wistar patkányokat használtunk. Vizsgáltuk az intracerebroventrikulárisan (ICV) adott NPY táplálékfelvétel-fokozó és hipometabolikus hatását *in vivo*, valamint intakt állatokban vizsgáltuk *in vitro* az endogén NPY aktivitást az mRNS és a peptid mennyiség mérésével az ARC területén szintén öt csoportban (3-24 hónapos).

3.1.2. Módszer

Kísérleti állatok

A kísérletekhez a Pécsi Tudományegyetem Transzlációs Medicina Intézetének állatházából származó hím Wistar patkányokat használtunk. Életkoruk alapján: 3, 6, 12, 18 és 24 hónaposok voltak, melyek rendre megfeleltethetők a humán fiatal felnőtt, fiatalabb és idősebb középkorú, idősödő és idős populációnak. A kolóniánk maximális életkora 30 hónap. A patkányok közel 50%-a éli meg a 26 hónapos kort, de 24 hónapos kor felett a műtéti beavatkozások több komplikációval járnak (*Rostás et al., 2016*). Az állatokat egyenként, műanyag ketrecekben (42,7 × 26,7 × 18 cm) helyeztük el, faforgács alommal, acélráccsal fedve. Standard patkánytápot (11 kJ/g; CRLT/N, Szindbád Kft., Magyarország) és csapvizet kaptak korlátlanul. Az állatok számára mesterséges fénnnyel 12-12 órás sötét-világos ciklust alakítottunk ki. A helyiségekben biztosítottuk az

állandó környezeti hőmérsékletet (20-24 °C). Az összes állatot hozzászoktattuk a napi testtömegméréshez, kézbevitelhez és a kísérleti körülményekhez.

Minden korcsoportban két kohorsz esetében a jobb laterális agykamrába ICV kanül beültetést végeztünk, így tudtuk vizsgálni a centrálisan adott NPY vagy pirogénmentes sóoldat (PFS) injekciójának (akut) vagy infúziójának (krónikus) *in vivo* hatását. Minden csoport 6–9 patkányból állt. Egy másik, érintetlen (nem műtött) csoportban (n = 6–7/életkori csoport) izomerő-méréseket végeztünk. Egy héttel később ezeknek az állatoknak az agyát eltávolítottuk, és immunhisztokémiával kombinált RNAscope *in situ* hibridizációhoz használtuk fel. Testösszetételüket boncolás után elemeztük.

Állatkísérletes protokolljainkat és beavatkozásainkat érvényes etikai engedély birtokában végeztük (engedély: BA02/2000-6/2020, Baranya Vármegyei Kormányhivatal), amely összhangban áll az Európai Parlament és az Európai Tanács irányelveivel (86/609/EEC, 2010/63/EU irányelvek) és a magyar kormány (40/2013.II.14.) előírásaival. A tanulmányt az ARRIVE irányelvek szerint írtuk le (*Percie du Sert et al., 2020*).

Műtét és anyagbeadás

A megfelelő életkor elérése után 22G rozsdamentes acél vezetőkanült ültettünk be a jobb oldali agykamrába intraperitoneálisan alkalmazott ketamin+xilazin anesztézia mellett [78 mg/kg Calypsol (Richter) + 13 mg/kg Sedaxylan (Eurovet)]. Az állatok a posztoperatív fertőzések megelőzése érdekében intramuszkuláris gentamicin-kezelésben részesültek (2 mg/kg). A műtéti beavatkozás sztereotaxiás készülékkel történt a korábban leírtak alapján (*Pétervári et al., 2010*). A kanült a bregmától jobbra laterálisan 1,5 mm, dorsálisan 1 mm, a dura szintjétől ventrálisan pedig 3,8 mm-re fűrt lyukon keresztül helyeztük be, majd a koponyába két 5 mm hosszú rozsdamentes fémcsavart csavartunk, majd az egészet fogászati cementtel rögzítettük a koponyához.

Az akut kísérleteket a kanülbeültetést követően a 7. napon indítottuk. A kanül helyzetét ICV injektált angiotenzin II-vel teszteltük a kísérletek megkezdése előtt 2 nappal: a beültetést akkor tekintettük sikeresnek, ha az állat az injekciót követő 30 percen belül legalább 5 ml vizet ivott (*Pétervári et al., 2010*). A kísérleti analízisből kizártuk azokat az állatokat, amelyek nem reagáltak megfelelő mértékben, vagy amelyeknél a *post mortem* vizsgálat során a kanült rendellenes helyzetben találtuk. Az akut kísérletek során egyszeri, 5 µl PFS-ben oldott 5 µg NPY- (Bachem AG Switzerland, NPY 1–36, MW

4271,74; Cat No: H-6375) vagy PFS-injekciót (kontroll) kaptak véletlenszerű sorrendben, ahogy korábban részleteztük (*Pétervári et al., 2010*). Hét nappal később az anyagokat felcseréltük, és megismételtük a méréseket. Az összes dózist a korábbi megfigyeléseink alapján választottuk meg (*Székelly et al., 2005; Soós et al., 2010*).

A krónikus kísérletekhez legalább egy héttel az ICV kanülbeültetés előtt biotelemetriás transzmittereket (MiniMitter VMFH, series 4000, Sunriver) helyeztünk a hasüregbe intraperitoneális anesztéziában, ahogy korábban leírtuk (*Pétervári et al., 2011*). Az ICV-kanülhöz (Alzet Brain Infusion Kit) egy Alzet ozmotikus minipumpát (model 2001) csatlakoztattunk, melyet a nyak bőre alá ültettünk be 7 napra elegendő infúziós oldattal feltöltve (1 µg/µl/h NPY vagy 1 µl/h PFS a kontroll csoportban). A műtétet 9:00-15:00 között végeztük ugyancsak ketamin+xilazin anesztézia mellett. Ez minden paramétert erősen befolyásolt, még a kontrollcsoportban is (*Pétervári et al., 2011*). A testsúly kivételével minden paraméter normalizálódott a műtétet követő napon minden korcsoportban. A kontroll- és az NPY-infúzióval kezelt csoport így a kísérlet első napjától kezdve összehasonlítható volt. Csak a testsúly csökkent még az első napon az előző napi alacsonyabb táplálékfogyasztás miatt.

A kísérletek végeztével az állatok uretánnal való túlaltatása után (intraperitoneálisan 3-5 g/kg), *post mortem* makroszkóposan ellenőriztük a kiemelt agy koronális metszetében a kanül helyét. Csak megfelelő beültetésű állatok kerültek az elemzésbe.

Az NPY akut orexigén hatásának vizsgálata

A mérések előtt 2 héttel, egyesével helyeztük az állatokat az automatizált FeedScale (Columbus, OH, USA) rendszerbe a kamrák és a portáp megszokása érdekében. Mivel a patkányok hajlamosak a táplálékukat elhordani, elrejtetni, ezért a tápot porított formában kapták, amelyhez előzetesen hozzászoktattuk őket. A rendszer a spontán elfogyasztott táp mennyiségét grammban méri, közben az adatokat számítógép 10 percenként rögzíti. Az NPY- vagy a PFS-injekció egyszeri ICV adását (reggel 9:00 órakor) követően a kísérleti megfigyelés 24 órán át tartott.

Az NPY energiahomeosztázisra gyakorolt krónikus hatásának vizsgálata

A biotelemetriás rendszerünkben az előzetesen beültetett transzmitterek folyamatosan rögzítették az állatok testhőmérsékletét (Tc), pulzusszámát (frekvencia, FR

— a metabolikus ráta közvetett indikátora), valamint a szabadon mozgó állatok horizontális lokomotoros aktivitását. A jeltevő a MiniMitter ketrec alatt helyezkedett el. A számítógépes rendszer (VitalView szoftver) az adatokat 5 percenként regisztrálta, amit 12 órás periódusokra átlagoltuk. Így egy átlagértéket képeztünk az éjszakai (aktív) és egyet a nappali (inaktív) időszakra. A transzmitterek beültetését követően kb. egy hétig figyeltük meg az állatok cirkadián ritmusát, majd az egyensúly beálltával az ICV-infúzió adásához szükséges kanül és pumpa beültetése is megtörtént. Az anesztézia után az állatok folytatták a szokásos napi aktivitásukat a kamrában. A FI és a testtömeg (body weight, BW) napi meghatározása kézi méréssel történt.

Az intakt állatok életkorfüggő izomerő-változásának vizsgálata

A vázizomerő meghatározásához a patkányok szorítóerejének megítélésére szolgáló izomerőmérőt alkalmaztunk (model 47200; Ugo Basile, Italy). A készülék egy műanyag alapból és egy akkumulátoros vezérlőegységből áll, amihez egy rozsdamentes acélból készült rácsszerkezet erősíthető. A vezérlőegység automatikusan nullázódó erőmérővel, erősítővel és csúcsérzékelővel rendelkezik. A kísérlet során az állatokat farkuknál fogva a rács fölé emeltük lehetővé téve számukra, hogy azt mellső végtagjaikkal megragadják. Ezt követően finoman húztuk a farkánál fogva hátrafelé az állatot, amíg el nem engedte azt. A maximális erőt automatikusan rögzítette a készülék. Az adatok elemzéséhez DCA szoftvert (version 1.1, Ugo Basile, Italy) használtunk. A mellső végtag szorítóerejét (g) három mérés átlaga alapján kaptuk meg, melyeket mindig ugyanaz a két kísérletező személy végzett a variabilitás csökkentése céljából. Az eredményt az állatok testtömegéhez viszonyítva adtuk meg (g/100 g BW).

Az intakt állatok testösszetételének *post mortem* vizsgálata

Az *in vitro* vizsgálatokhoz elaltatott, intakt állatok testösszetételének *post mortem* vizsgálatára adipozitás-indexet és izomindikátort határoztunk meg minden korcsoportban. A szakirodalomból ismert adipozitás-index regionális zsírszöveti minták (bilaterálisan epididymális és retroperitoneális fehér zsírszövet) és a testtömeg aránya %-ban kifejezve (Sinitskaya et al., 2007). Az izomtömeg jellemzésére egy új indexet vezettünk be: a bal oldali tibialis anterior, soleus, extensor digitorum longus és extensor hallucis longus izmokat eltávolítottuk, nedves tömegüket 100 g testsúlyra kalkuláltuk. Korábbi szakirodalmi adatok ugyanis ezen izmokat használták a korfüggő szarkopénia indikátoraként (Rice et al., 2005; Pétervári et al., 2011).

Immunofluoreszcenciával kombinált RNAScope *in situ* hibridizáció

In vitro vizsgálatainkat a PTE ÁOK Anatómiai Intézettel, valamint a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézettel kollaborációban végeztük. Az RNAScope *in situ* hibridizációs technikát immunhisztokémiával kombináltunk, amely lehetővé tette, hogy egyidejűleg láthatóvá tegyünk az ARC-ban az NPY peptidet és mRNS expressziót, vizsgáljuk ezek mértékét és korfüggő változását. Egy különálló, intakt hím patkánycsoportot ($n = 5$ /életkor, hasonló testsúlyúak, mint az *in vivo* kísérletekben szereplő példányok esetén) intraperitonealisan adott uretánnal (urethane, 2,8 g/kg, Merck KGaA, Darmstadt, Németország) túlaltattunk, majd transzkardiálisan 50 ml 0,1 M foszfátpufferes sóoldattal (phosphate-buffered saline, PBS, pH 7,4), és ezt követően 250 ml Millonig-féle foszfát pufferben oldott 4%-os paraformaldehiddel transzfundáltunk. Az agyak eltávolításra kerültek, majd utófixációt követően a bregmához képest 1,5 és 3,5 mm közötti távolságban, koronális síkban vibrációs mikrotómmal (Leica Biosystems, Wetzlar, Németország) öt sorozat 30 μ m vastag metszetet készítettünk. A metszeteket -20°C -on RNáz mentes fagyálló oldatban tároltuk a felhasználásig. Állatonként a 4 legmegfelelőbb metszetet választottuk ki, és egy módosított, RNAScope *in situ* hibridizációhoz kialakított előkezelésnek vetettük alá, amelyet a 30 μ m vastag metszetekhez optimalizáltunk, a korábban publikált protokoll szerint (Ujvári *et al.*, 2022). Az RNAScope további lépéseit a gyártó ajánlásai szerint végeztük. Az *Npy* mRNS-t Cyanine 3 (1:3000) fluoreszcens festékkel jelölt, specifikus, patkány RNAScope probe-okkal hibridizáltuk (Cat No: 450971-C2, Advanced Cell Diagnostics, Newark, CA, USA, ACD). A 3 csatorna kialakítását követően, a mintákat egy 15 perces PBS-ben történő átöblítés után poliklonális juh NPY-ellenanyaggal kezeltük (1:48:000, FJL #14/3A, Dr. Merchenthaler István felajánlásával) egy éjszakán át szobahőmérsékleten. A PBS-sel történő öblítések után Alexa Fluor 647 fluoreszcens festékkel konjugált, anti-bárány, szamár szekunder ellenanyagot alkalmaztunk (1:500, RRID: AB_2340750, Cat No: 713-605-003, Jackson ImmunoResearch Europe Ltd., Cambridgeshire, UK) 3 órán keresztül. Végül az öblítések után a metszeteket 4',6-diamidino-2-fenilindollal (DAPI) fluoreszcens festékkel is megfestettük, majd antifade közeggel fedtük le a konfokális mikroszkóppal történő képalkotáshoz. A vizsgálat érzékenységét véletlenszerűen kiválasztott ARC metszeten ellenőriztük, triplex pozitív (Cat No: 320891, ACD) és negatív kontroll (Cat No: 320871, ACD) probe-okkal végzett hibridizációval. A pozitív kontroll egyértelmű citoplazmatikus fluoreszcenciát mutatott, míg a negatív kontrollban nem voltak láthatók jelölési pontok. Az NPY elleni szérum specificitását és érzékenységét patkányagyszövetben korábban

mások is tesztelték (Füzesi *et al.*, 2007; Füredi *et al.*, 2016). Nem volt kimutatható immunjel a metszeteken, ha az elsődleges ellenanyagot elhagytuk vagy normál juhszérummal helyettesítettük.

Állatonként négy ARC keresztmetszeti területet digitalizáltunk Olympus FluoView 1000 konfokális mikroszkóppal, 40x-es (NA: 0,8) objektívvel. A fluorofórok gerjesztési és emissziós beállításait a FluoView képalkotó szoftver (Fv10-ASW; Version0102) beépített paraméterei alapján választottuk meg. A fluoreszcens jel megjelenítéséhez minden festékhez egy virtuális szint rendeltünk: kék (DAPI), piros (Cyanine 3), fehér (Alexa Fluor 647). A felvételek 1024×1024 pixeles felbontásban, szekvenciális letapogatási módban, $3,5 \mu\text{m}$ optikai vastagsággal készültek. A citoplazmatikus *Npy* mRNS jeldenyitását metszetenként öt ideálisan metszett idegsejtben mértük az ARC-ban. Az NPY immunreaktivitás denzitását is meghatároztuk, azonban mivel a sejtestek nem tartalmazznak megbízhatóan kimutatható mennyiségű NPY-peptidet, hacsak az axonális transzportot nem lassítjuk kolchicin-kezeléssel (Füredi *et al.*, 2016), a kiértékelést az ARC-ban található NPY-tartalmú idegrostokban végeztük. Állatonként négy, szerkesztetlen digitális képet értékelt ki két, egymástól független kutató (Eitmann Sz., Kovács D.) az ImageJ szoftverrel (verzió: 1.52a, NIH). A négy érték átlagát számoltuk, és ezt a specifikus jeldenyitás (SSD, specific signal density) értéket rendeltük az egyes állatokhoz a statisztikai elemzésben. A publikációhoz kiválasztott reprezentatív képeket kivágtuk és kontrasztosítottuk az Adobe Photoshop szoftver segítségével.

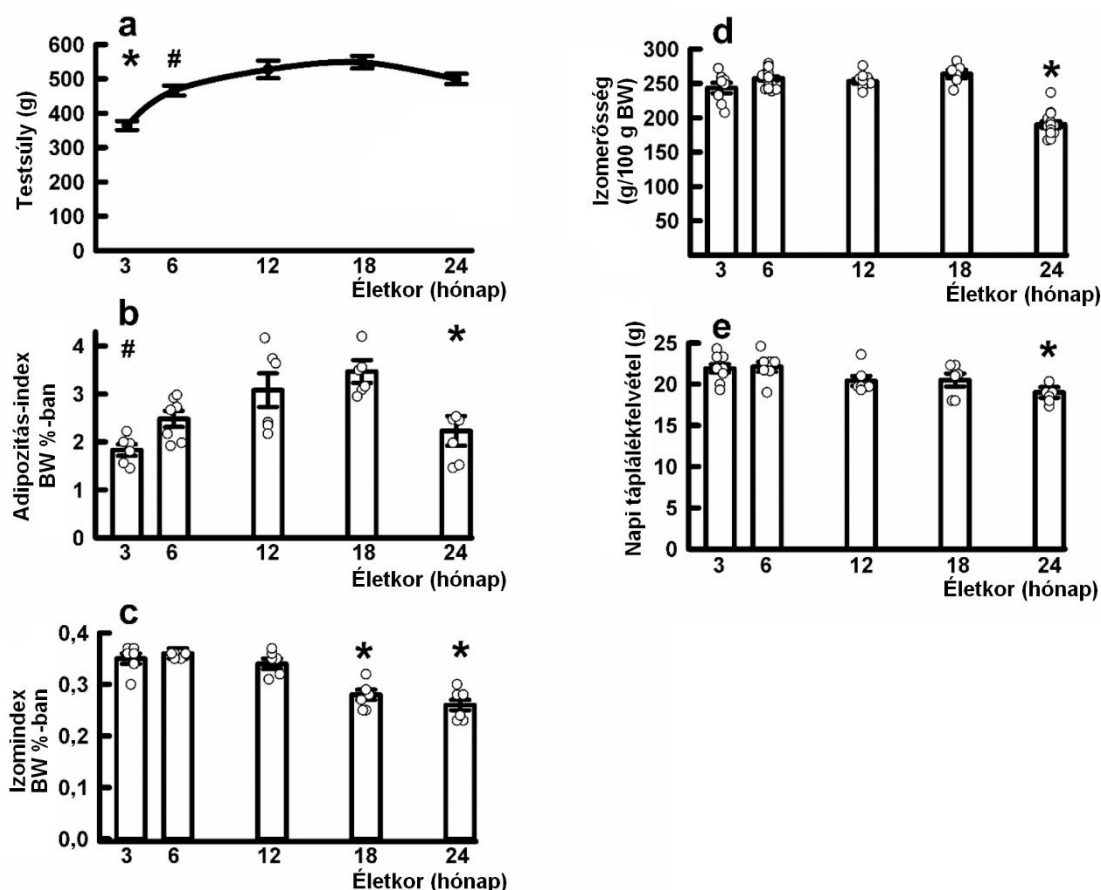
Statisztikai analízis

Statisztikai elemzéseink során ismételt méréses ANOVA vagy egyutas ANOVA módszert használtunk Tukey-féle *post hoc* teszttel (SPSS 25.0). Az NPY-injekció után 24 órával mért testsúlycsökkenés megítélésére egymintás t-próbát alkalmaztunk. A kapott eredményeket $p < 0,05$ értéktől tekintettük szignifikánsnak. Az ábrákat SigmaPlot 11.0 szoftverrel készítettük. Az eredményeket átlag $\pm$ standard hiba (standard error of mean, S.E.M.) formájában tüntettem fel.

3.1.3. Eredmények

***In vivo* eredmények: az NPY anabolikus hatásának növekedése a középkorú állatokban megelőzi azok testtömeg-növekedésének csúcsát, míg a hatás csökkenése az öreg patkányok súlyvesztését előzi meg**

Hím Wistar patkányaink testtömege (BW) és zsírtömege (melyet adipozitás-indexszel határoztunk meg) folytonos növekedést mutat egészen 18 hónapos korig. A 6 hónapos korig tartó gyors növekedési periódust követően ennek üteme lassabb, maximumát 18 hónaposan éri el (*1. ábra a, b*). A BW szignifikáns csökkenése figyelhető meg a legöregebb, 24 hónapos állatokban, amely nemcsak a zsír, hanem az izom mennyiségének szignifikáns mértékű fogyásával járt együtt (*1. ábra a, c*). Az izomtömeg csökkenésének értékelésére egy új izomindexet vezettünk be, amely az izomminták tömegét az aktuális testtömeg százalékában fejezi ki. Érdekes módon az izomindex már a 18 hónapos állatokban szignifikánsan csökkent, ami egy jelentős korfüggő izomvesztést jelez már abban az időszakban is, amikor a BW a legnagyobb (*1. ábra c ábra, összevetve az a és b panelekkel*). A magas BW önmagában nem magyarázza ezt az izomtömeg-csökkenést, hiszen a boncolásra került izom abszolút tömege is szignifikánsan kisebb volt, mint a hasonló súlyú 12 hónapos (középkorú) csoporté ($1,47 \pm 0,04$ g vs. $1,81 \pm 0,10$ g, $p = 0,012$, egyutas ANOVA Tukey-féle *post hoc* teszt). Összességében tehát a zsír- és az izomtömeg mértéke együtt növekszik 12 hónapos korig, majd a patkányok jelentős mennyiségű zsírt halmoznak fel a következő 6 hónapban, azonban az izomtömegük ezidő alatt már csökkenni kezd. Ennek ellenére a mellső végtagok izomereje megtartott a 18 hónapos állatokban. Csak a legidősebb, 24 hónapos patkányoknál mértünk szignifikánsan gyengébb szorítóerőt (*1. ábra d része*). Ez az izomerő- és izomtömeg-csökkenés az öregkori szarkopéniát jelzi. Ebben a korban a spontán napi táplálékfelvétel (FI) is csökken, ami az időskori anorexia megjelenését tükrözi (*1. ábra e része*).



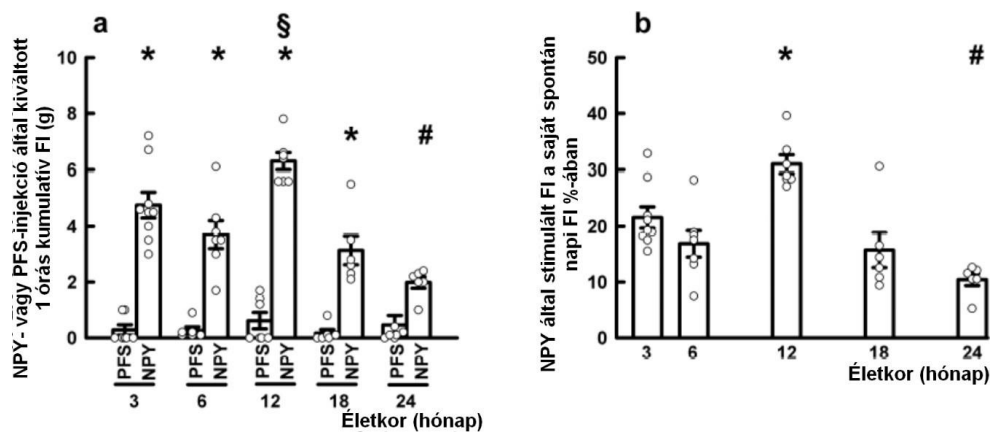
1. ábra Hím Wistar patkányok testtömegének (BW, **a**), adipozitás-indexének (**b**), izomindexének (**c**), izomerősségének (**d**) és napi táplálékfelvételének (**e**) életkorfüggő változásai. ($n = 6-9/\text{csoport}$). (**a**) * jelöli a 3 hónapos korcsoport és az összes többi csoport közötti szignifikáns különbséget ($p < 0,001$ minden esetben). # jelöli a 6 és 18 hónaposak közötti szignifikáns különbséget ($p = 0,045$). (**b**) # jelöli a 3 és a 12, ill. a 18 hónapos korcsoport közti szignifikáns különbségeket ($p = 0,014$, ill. $0,001$); *-gal jelöltem a 24 és 18 hónapos korcsoport közötti szignifikáns különbséget ($p = 0,015$). (**c**) * szignifikáns különbségeket jelöli a 18 vagy 24 hónapos csoport és a 3, 6, ill. 12 hónapos csoportok között ($p < 0,001$ minden esetben). (**d**) * szignifikáns különbséget jelöl a 24 hónapos csoport és az összes többi korcsoport között ($p < 0,001$ minden esetben). (**e**) * szignifikáns különbséget jelöl a 24 hónapos és a 3, ill. 6 hónapos csoportok között ($p = 0,010$, ill. $0,008$). Az elemzés egyutas ANOVA-val, Tukey-féle post hoc teszttel történt.

Az ICV NPY-injekció akut és a 7 napos NPY-infúzió krónikus hatását is vizsgáltuk az állatok tápfelvételére. A PFS-injekció a kontrollcsoportban egyáltalán nem váltott ki szignifikáns mértékű tápfelvételt a nappali, egyébként inaktív időszakban. Ezzel ellentétben az egyszeri, ICV adott NPY-injekció az idős állatok kivételével minden korcsoportban szignifikánsan megnövelte az első órában a FI-t az azonos korú PFS-sel kezelt kontrollhoz képest (2 ábra a). Ez a hatás korfüggő különbséget mutatott: a 12 hónaposak szignifikánsan többet ettek, mint a 6, 18 ill. 24 hónapos csoport. A legidősebb, 24 hónapos csoportban az NPY által indukált FI szignifikánsan kisebb volt a három fiatalabb csoportokhoz képest (2 ábra a).

Mivel a FI és a BW nem arányosan változik az öregedés során, ahogy az 1. ábrán látható és korábbi irodalmi adatok is tükrözik (Kmieć *et al.*, 2013; Toshinai *et al.*, 2007),

az abszolút vagy a testtömegre vonatkoztatott FI nem volt alkalmas arra, hogy közvetlenül összehasonlítsuk az NPY orexigén hatását különböző korcsoportokban. Ezért az NPY által kiváltott kumulatív FI-t az állatok saját spontán, napi FI-értékéhez viszonyítva adtuk meg és hasonlítottuk össze. Az így kapott eredményeink alapján a 12 hónapos állatoknak szignifikánsan nagyobb volt a táplálékfelvétele az NPY-injekciót követően, mint a többi csoportnak (2. ábra b). A fiatal felnőtt, 3 hónapos kortól az NPY hatása egyre nőtt, a legnagyobb hatását 12 hónaposokban tudta kifejteni, majd csak ezt követően csökkent. Tehát az NPY orexigén hatásának korfüggő emelkedése már az előtt megjelenik, mikor a test- és zsírtömeg mértéke a maximumát elérné (azaz 18 hónapos korban), majd az NPY-ra adott csökkent válaszkészség már ebben a 18 hónapos korcsoportban kimutatható, még az öregkori fogyás és szarkopénia 24 hónapos korban történő megjelenése előtt.

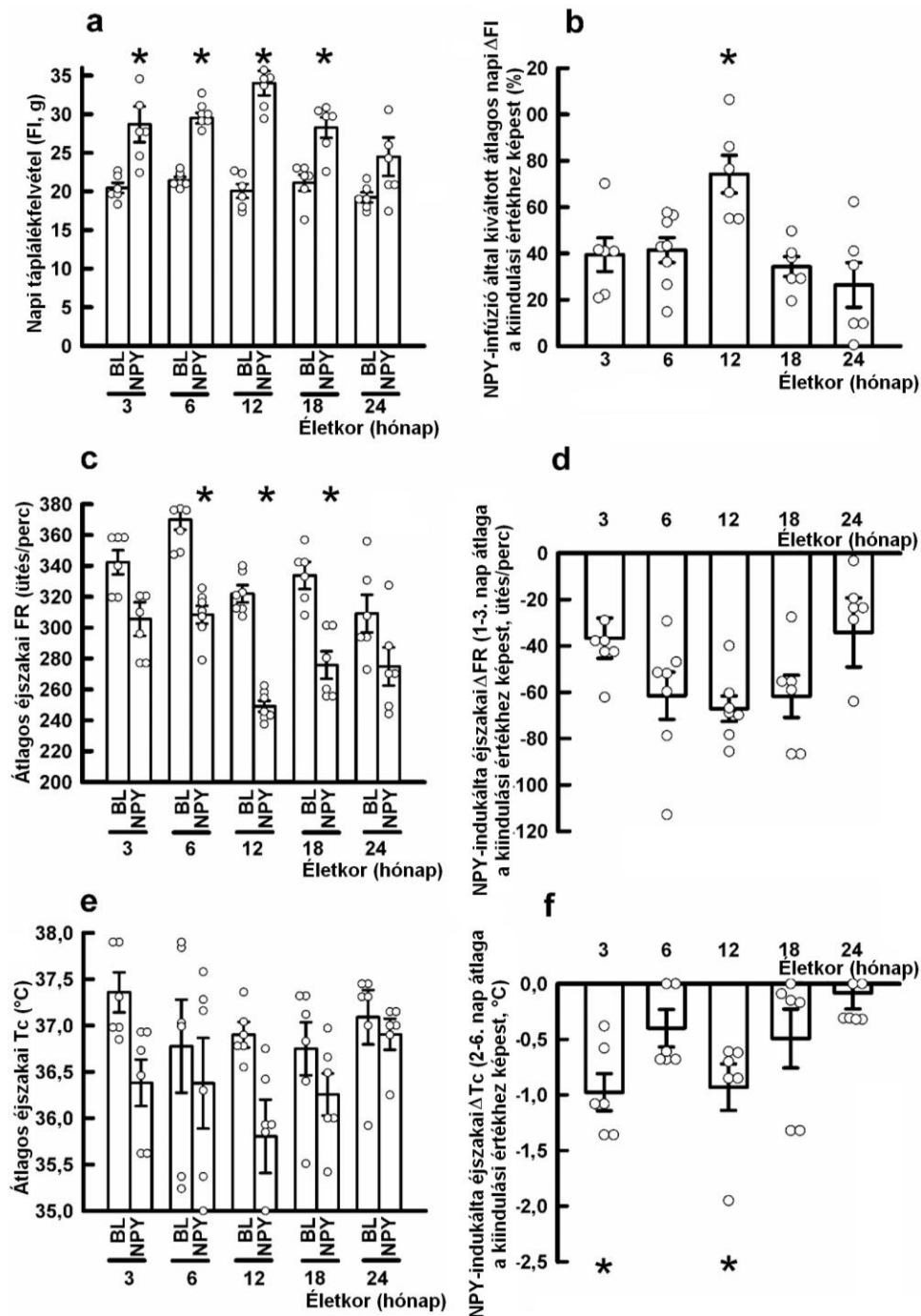
A táplálékfelvétel maximuma az NPY-injekció beadását követő első órában volt megfigyelhető. Ezt a hiperfágiát egy rebound jellegű anorexiás időszak követte, mely az aktív, éjszakai periódusban egy átmeneti, csökkent táplálékfelvétellel jellemezhető. Emiatt a kezelést követő napon átmeneti fogyást észleltünk (mely csak az első 24 órára korlátozódott). Korábbi tanulmányunkban (Székely *et al.*, 2005) ezt a hatást másodlagosan aktiválódó anorexigén mechanizmusoknak tulajdonítottuk. Az első 24 órában észlelhető BW-csökkenés (a kiindulási BW százalékában kifejezve) csak a 3 és 12 hónapos állatokban volt szignifikáns (egymintás t-próbával 3 hónaposban: $-3,4 \pm 0,9\%$, $p = 0,004$ és 12 hónaposban: $-2,5 \pm 0,9\%$, $p = 0,036$).



2. ábra A centrálisan adott NPY-injekció által indukált orexigén válasz korfüggő változása hím Wistar patkányokban. Az ICV NPY- vagy PFS-injekció által kiváltott 1 órás kumulatív táplálékfelvétel (FI, g) (a). Az NPY által stimulált FI a saját spontán napi FI %-ában (b) (ld. 1. ábra e). (n = 6–9/csoport) Az (a) ábrarészen * jelöli a szignifikáns különbséget az azonos korú NPY- és PFS-kezelte állatok között ($p < 0,001$ a 3-, 6-, 12- és 18 hónapos patkányokban). A § jelöli a szignifikáns különbséget a 12 hónapos és 6, 18, 24 hónapos csoportok között ($p < 0,001$ minden esetben). A # jelöli a szignifikáns különbséget a 24 vs. 3 ($p < 0,001$) vagy 6 hónaposok ($p < 0,047$) között. A (b) ábrán * jelöli a szignifikáns különbséget a 12 vs. 3 ($p = 0,018$) és a többi csoport ($p < 0,001$) között. A # jelöli a szignifikáns különbséget a 24 és a 3 hónapos csoport között ($p = 0,006$). Egyutas ANOVA, Tukey-féle post hoc teszttel.

A krónikus, 7 napon keresztül ICV infundált NPY hatását a napi FI-re, BW-re, a szívfrekvencia és a maghőmérséklet cirkadián ritmusára, valamint a spontán, horizontális lokomotoros aktivitásra biotelemetriás rendszerünkben vizsgáltuk. A kontroll, PFS-sel kezelt állatokban nem változott az FI, a FR, a Tc, sem a spontán lokomotoros aktivitásuk a 7 napos kísérleti periódusban (kivétel a 0. nap, de ekkor volt a műtét). Az infúzió előtti (kiindulási) értékek nem tértek el az NPY-nal és PFS-sel kezelt hasonló korú állatokban. Az NPY-infúzió szignifikánsan növelte az átlagos napi FI-t minden életkorban az azonos korú kontrollcsoportokhoz képest. A 24 hónapos állatok esetén ez a különbség csak a kezelés első 4 napján volt megfigyelhető, a többi korcsoportban az egész infúziós periódus alatt.

Az NPY-infúzió által indukált FI-változások különböző korcsoportok közötti elemzéséhez összevetettük az NPY-kezelés alatti (1-7. nap) és az infúziót megelőző 3 nap (alapállapot, kiindulási érték) átlagos napi FI-értékeit ugyanazon állatok esetén minden korcsoportban (3. *ábra a*). A legidősebb patkányokat kivéve szignifikáns különbséget tudtunk kimutatni. A 12 hónapos állatok szignifikánsan többet ettek mint a legidősebbek ($p < 0,001$, egyutas ANOVA Tukey-féle *post hoc* teszttel). Az NPY által kiváltott FI-fokozódás a kiindulási FI arányában, %-ában (3. *ábra b*) hasonló korfüggő mintát mutatott, mint az akut kísérletek során (2. *ábra b*). Szignifikánsan nagyobb volt a 12 hónaposok esetén a többi csoporthoz képest, ugyanis 74%-kal növekedett a napi FI ezekben az állatokban, ami az NPY különösen erős hiperfágiás hatását jelzi.



3. ábra A centrálisan adott NPY-infúzió hatása a napi táplálékfelvételre (FI, **a** és **b**), az éjszakai szívfrekvenciára (FR, ütés/perc, **c** és **d**) és az éjszakai maghőmérsékletre (Tc, **e** és **f**) különböző korcsoportú (3, 6, 12, 18 és 24 hónapos) hím Wistar patkányokban (n = 6-8/csoport) korcsoportok szerint van megadva. **(a)** Átlagos napi FI a műtét előtt (kiindulási, /baseline, BL/) és az NPY infúzió alatt (1-7. nap között). * jelöli a szignifikáns különbséget a kiindulási értékek és az NPY által indukált növekedés között 3, 6, 12 és 18 hónapos csoportokban (rendre, $p = 0,006$, $p = 0,048$, $p < 0,001$, $p = 0,029$). **(b)** Az NPY-infúzió által kiváltott átlagos napi FI-növekedés mértéke az állatok kiindulási napi FI értékének %-ában. * jelöli a szignifikáns különbséget a 12 vs. 3, 6, 18 és 24 hónapos csoport között (rendre, $p = 0,017$, $0,016$, $0,005$ és $p < 0,001$). **(c)** Az éjszakai FR (az aktív 12-órás periódus) átlaga az NPY-infúzió előtt (BL) és az infúzió első három napja során. * jelöli a szignifikáns különbséget a kiindulási és az NPY által indukált csökkenés között a 6, 12 és 18 hónapos csoportokban ($p < 0,001$ minden csoportban). **(d)** az NPY által indukált éjszakai FR-csökkenés mértéke a kezelés előtti átlagértékekhez képest. **(e)** Az éjszakai Tc (az aktív 12 órás periódus) átlaga az NPY-infúzió előtt (BL) és az infúzió 2-6. napja során. **(f)** Az NPY által kiváltott éjszakai Tc-csökkenés mértéke az állatok infúzió előtti értékeihez viszonyítva. * jelöli a szignifikáns különbséget a 3 vagy 12 és a 24 hónapos csoportok között ($p = 0,026$, $0,037$). Egyutas ANOVA Tukey-féle post hoc teszttel.

A krónikus, 7 napon keresztül adott ICV NPY-infúzió hatására a metabolikus ráta csökkent, amit a szabadon mozgó állatok FR-értékeinek csökkenése tükrözött különösen az éjszakai, aktív periódusban, amikor a metabolikus ráta (anyagcsere) egyébként is magasabb. Az FR éjszakai átlagértékei (a cirkadián ritmus maximumai) szignifikánsan csökkentek minden korcsoportban az azonos korú, kontroll (PFS-kezelt) csoportokhoz képest. Ez a különbség a 7 napos infúzió első 4 napján volt szignifikáns a legfiatalabb patkányok esetén, a többiekben mind a 7 nap alatt fennmaradt. Az NPY hipometabolikus, azaz FR-csökkentő hatása az első három napban volt a legkifejezettebb. Ha összehasonlítjuk az első 3 nap éjszakai FR-átlagértékét az infúziót megelőző éjszakai FR-értékek átlagával minden korcsoportban (3. ábra c), szignifikáns csökkenést csak a 6, 12 és 18 hónapos állatokban találtunk. A kiindulási FR a legidősebb állatokban szignifikánsan alacsonyabb volt a 6 hónaposokéhoz képest, ami jelzi az anyagcsere korfüggő csökkenését ($p < 0,001$, egyutas ANOVA, Tukey-féle *post hoc* teszttel). Az NPY által indukált FR-csökkenés mértéke a kiindulási értékhez képest (3. ábra d) 12 hónapos korig egyre fokozódott (egyes napokon a maximális csökkenés meghaladta a percenkénti 67 ütet), majd csökkent az NPY hipometabolikus hatása. Az összes csoport egyutas ANOVA Tukey-féle *post hoc* teszttel végzett elemzése nem mutatott szignifikáns, életkorral összefüggő különbséget. Ugyanakkor, ha közvetlenül csak két-két csoport eredményeit hasonlítottuk össze egyutas ANOVA-val, a FR-csökkenés mértéke szignifikánsan nagyobb volt a 12 hónapos patkányokban a 3 vagy a 24 hónaposokhoz képest (3 hónap: $p = 0,011$, 24 hónap: $p = 0,049$). A 6 hónapos patkányok kivételével az NPY-infúzió minimálisan, de szignifikánsan csökkentette a napközbeni/nappali átlagos FR-értékeket (ez a cirkadián ritmus mélypontja, minimuma) minden korcsoportban a kontroll, azaz azonos korú PFS-sel kezelt állatokhoz képest. A különbség szignifikáns volt az 5. napig a 3 és a 24 hónapos állatokban, a 12 és a 18 hónaposok esetén pedig a 7 napos periódusban végig szignifikánsan alacsonyabb maradt. A nappali FR-átlagértékek csökkenése az első 3 nap folyamán (összehasonlítva a kiindulási értékekkel) kifejezettebbnek látszott a három idősebb korcsoportban, de a Tukey-féle *post hoc* teszt alapján nem volt szignifikáns korfüggő különbség ($p > 0,05$). Közvetlenül összehasonlítva a 12 hónapos állatokat a 3 hónaposakkal szignifikánsan nagyobb FR-csökkenést találtunk (-19 ± 6 vs. -3 ± 2 ütés/perc, $p = 0,004$, egyutas ANOVA).

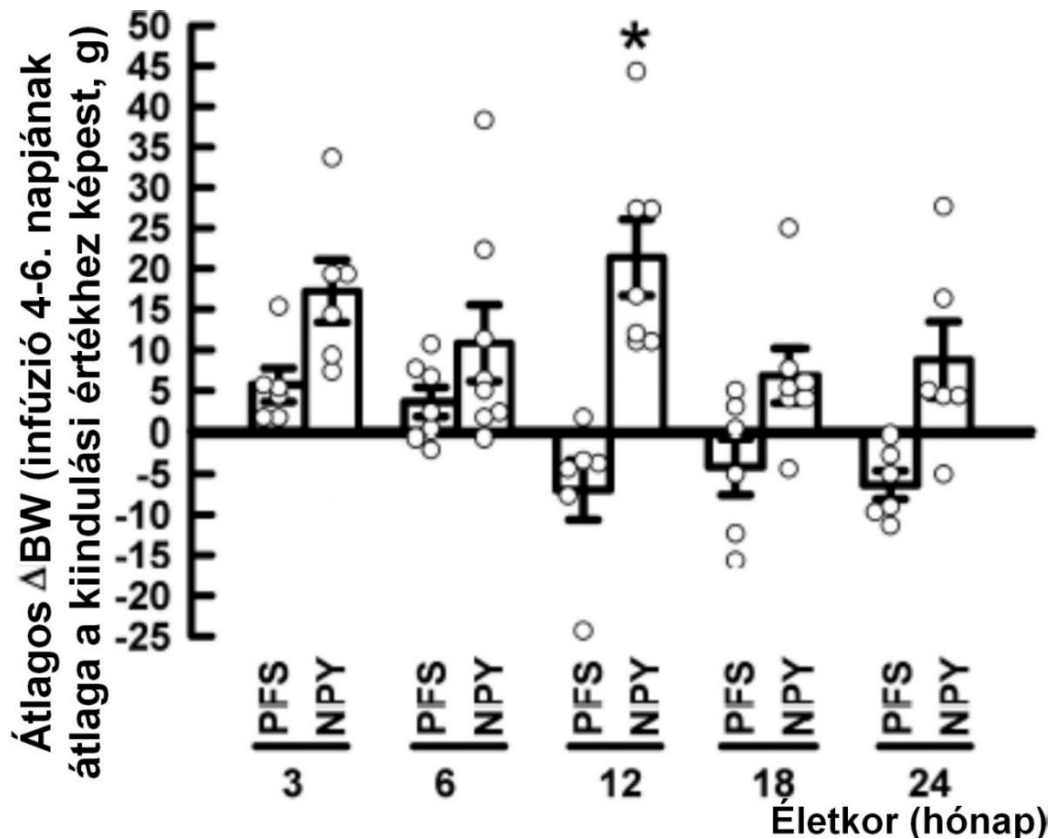
Az NPY hipometabolikus hatása, amelyet közvetve a pulzusszám csökkenése alapján ítéltünk meg, hipotermiához vezetett. Az éjszakai Tc-átlagok csökkenése csak a 3,

12 és 18 hónapos állatokban volt szignifikáns a hasonló korú, kontroll állatokkal összevetve. Az éjszakai Tc-maximumok csökkenése a teljes, 7 napos kezelés alatt megfigyelhető, de legjelentősebb a 2-6. nap közötti időszakban volt. Az infúzió előtti átlagokhoz viszonyítva (kiindulási éjszakai Tc) az éjszakai Tc-értékek a 2-6. nap között az NPY hatására a 3 és a 12 hónapos csoportokban csökkentek jelentősen: ez a csökkenés meghaladta az 1°C-ot. Ennél mérsékeltebb volt a hatás 18 hónapos állatokban (3. ábra e). A Tc csökkenése a kiindulási értékekhez képest szignifikánsan nagyobb volt a 3 és 12 hónaposokban is, mint a 24 hónapos korcsoportban (3. ábra f). A centrálisan adott NPY csak a 3 hónapos állatokban csökkentette szignifikánsan a nappali Tc-értékeket is (a cirkadián ritmus mélypontja) az infúzió 3-7. napján a hasonló korú kontroll csoporthoz képest.

Az NPY-infúzió alatt az éjszakai, spontán lokomotoros aktivitás nem változott egyik csoportban sem. Érdekes módon a nyugalmi, nappali időszakban jellemző alacsonyabb anyagcsere és testhőmérséklet ellenére az NPY-nal kezelt 3 és 12 hónapos állatok szignifikánsan többet mozogtak napközben a hasonló korú kontroll állatokhoz képest. Ez a különbség a 7 napos kezelés alatt mindvégig szignifikáns maradt. Ráadásul, ez a változás a cirkadián ritmus felborulását is okozta a 12 hónapos állatokban, ugyanis a napközbeni aktivitásuk meghaladta az éjszakai (utóbbi a patkányok normálisan aktív időszaka). Ezt a jelenséget az NPY által indukált fokozott táplálékkereső magatartás magyarázhatja, ami nem csak az éjszakai, hanem a nappali periódusban is megfigyelhető volt esetükben, és hiperfágiát eredményezett.

A többi paraméterrel ellentétben a BW minden korosztályban változást mutatott függetlenül attól, hogy az NPY vagy a kontroll csoport állatait vizsgáltuk. A PFS-sel kezelt kontroll fiatal patkányok súlygyarapodása ($389,3 \pm 5,4$ grammról $397,5 \pm 4,3$ grammra a 7. napra) megfelelt a normális növekedési ütemüknek, mely minden idősebb korcsoportban hiányzott. A műtét maga markáns súlycsökkenést okozott a három idősebb csoportban, ami csak a műtétet követő 4. napra rendeződött. A kiindulási BW hasonló volt az egyes korcsoportokon belül a kontroll és az NPY-nal kezelt állatok esetén. Az NPY anabolikus (hiperfágiás, hipometabolikus) hatása összességében testsúlygyarapodást okozott. A 6 hónapos patkányok kivételével az NPY minden korcsoportban növelte a BW-t a kontrollesoporthoz képest. Ez a hatás leginkább az infúzió 4-6. napja között volt megfigyelhető, ezért a kiindulási értékhez viszonyított BW-változások átlagát a 4-6. napokon vizsgáltuk. Az NPY és a PFS-infúzió hatását összehasonlítva korfüggő különbséget mutattunk ki (4. ábra): az NPY által indukált testsúlygyarapodás csak a 12

hónapos állatokban volt szignifikáns. Tehát, az NPY anabolikus hatásának korfüggő változása bifázisos mintát mutat. Először növekszik a középkorúaknak megfelelő csoportokban, ez testsúly-gyarapodást okoz még a 18 hónapos korban megfigyelhető maximális zsírtömeg elérése előtt. Majd a válaszkészség 18 hónaposan már csökkenést mutat, még mielőtt az öregkori (24 hónapos) anorexia és fogyás megfigyelhető lenne.

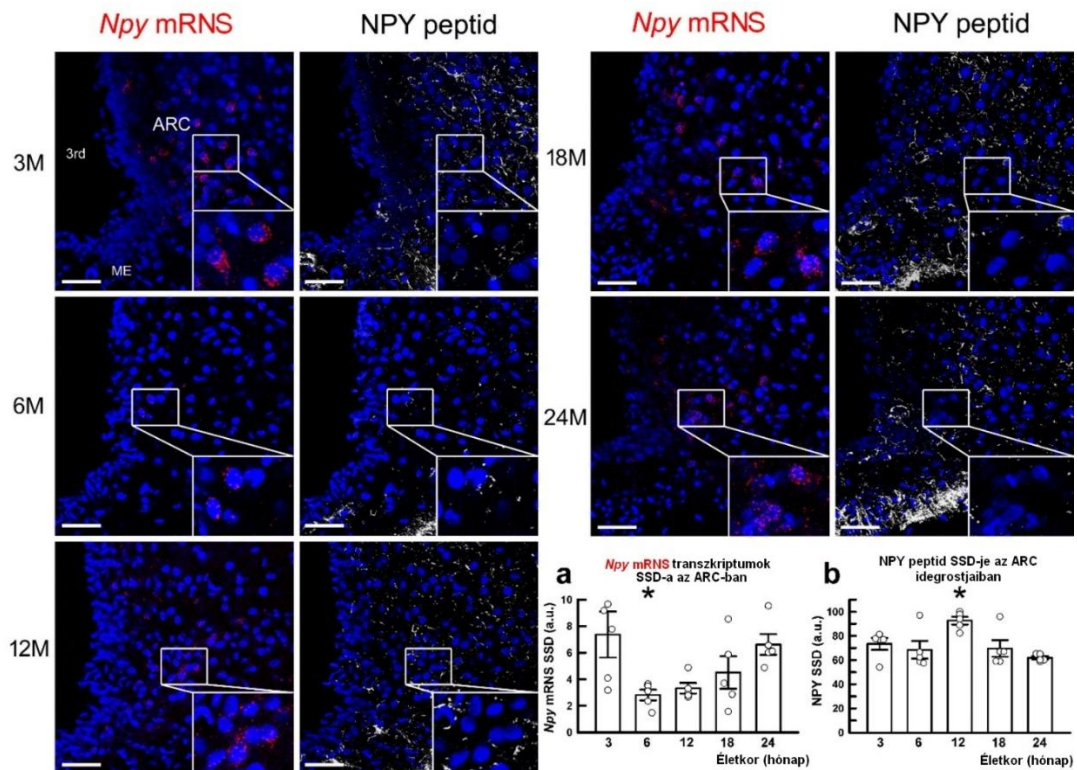


4. ábra A 7 napos, ICV adott NPY-infúzió hatása a testtömegre (BW) különböző korcsoportú (3, 6, 12, 18 és 24 hónapos) hím Wistar patkányokban ($n = 6-8$ /csoport). Az NPY vagy a pirogénmentes sóoldat (PFS, kontroll) infúziójának hatására jelentkező BW-változást a kezelés 4-6. napján a 0. napi alaptesttömeghez viszonyítva mutatjuk be. * jelöli a szignifikáns különbséget a 12 hónapos NPY-kezelt és PFS-kezelt csoportok között ($p < 0,001$). Az NPY-nal kezelt és a hasonló korú kontrollcsoportok kiindulási BW értékei nem különböztek. Egyutas ANOVA Tukey-féle post hoc teszttel.

Az *Npy* mRNS expressziójának és az NPY-peptidmennyiség korfüggő változása az ARC-ban

A funkcionális vizsgálataink eredményeivel összhangban az RNAScope *in situ* hibridizáció immunfluoreszcens módszerrel kombinálva szignifikánsan magasabb NPY-specifikus jelerősséget (specific signal strength density, SSD) mutatott a 12 hónapos csoportban a fiatalabb, 6 hónapos és az idősebb, 18 és 24 hónapos patkányokéhoz képest (5. ábra b). Tehát a legmagasabb értéket a középkorúnak számító állatcsoportokban találtuk, ami az endogén NPY-aktivitás korfüggő növekedésére, majd csökkenésére utal. Érdekes módon ezzel ellentétes eredményt kaptunk az *Npy* mRNS génexpressziójának

korfüggő vizsgálatával (5. ábra a). Szignifikánsan csökkent a fiatal, 6 hónapos állatokban, majd lassan emelkedett a korral.



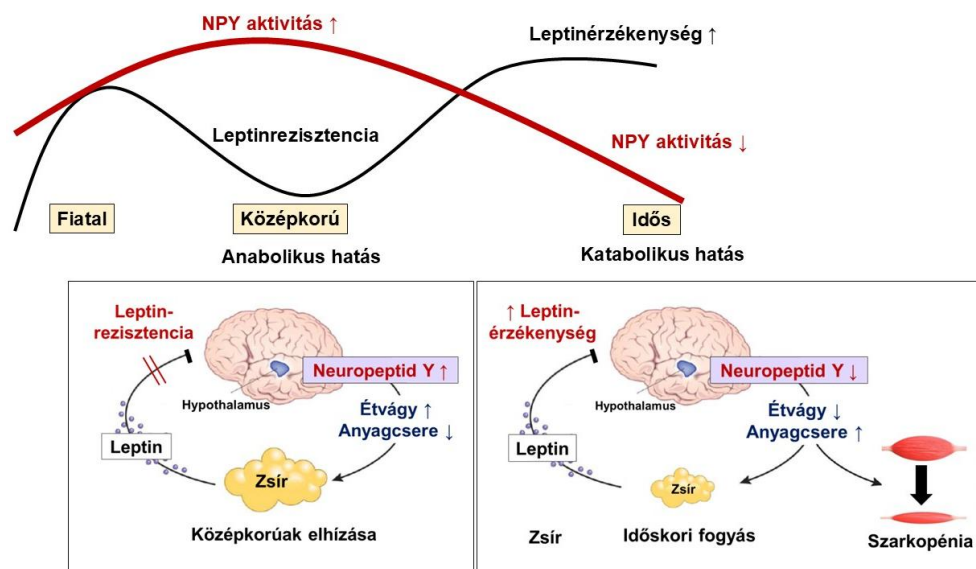
5. ábra Az *Npy* mRNA expressziója (a) és NPY-peptid mennyisége (b) az ARC területén 3, 6, 12, 18 és 24 hónapos hím Wistar patkányokban. A reprezentatív konfokális képek az *Npy* mRNA expresszióját (piros jelek a bal oldali képeken) mutatják RNAScope in situ hibridizáció segítségével. Minden oszlop átlag $\pm$ S.E.M. ($n = 5$ /csoport) szerint van megadva. Az (a) panel az *Npy* mRNA specifikus jelzenitása (SSD) szemikvantitatív mérésének eredményeit mutatja be, önkényes egységekben (a.u.) kifejezve. A * jelöli a szignifikáns különbséget a 6 és a 3 hónapos csoport között ($p = 0,04$). A jobb oldali ábrákon az ARC területén az idegrostokban látható NPY SSD, immunfluoreszcens megjelenítés alapján (fehér). A (b) panel az NPY peptid immunjelének SSD-jét mutatja be az öregedés során. A kék festés: 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) magfestés. * a szignifikáns különbséget jelöli a 12 hónapos vs. 6 ($p = 0,028$), 18 ($p = 0,039$) vagy 24 hónapos ($p = 0,004$) patkányok csoportjai között. Egyutas ANOVA, Tukey-féle post hoc teszttel. 3rd: harmadik agykamra, MR: eminencia medialis, metszetek vastagsága: 50 μ m.

3.1.4. Diszkusszió

Kísérleteinkben a középkorú állatok csoportjában a centrális NPY endogén aktivitását és anabolikus hatását tekintve az öregedés és az elhízás különböző fázisait tudtuk kimutatni a 6 és a 12 hónapos patkányokban. A 6 hónapos állatok NPY-injekcióra és -infúzióra adott orexigén válaszkészsége fiatal felnőtt, 3 hónapos csoporthoz hasonlóan megtartott volt, de az NPY-infúzió hipometabolikus hatása már csökkent (FR szignifikánsan csökkent, azonban a termogenezist jelző Tc-értékek szuppressziója nem volt szignifikáns). Ennek eredményeként az NPY szignifikáns anabolikus hatása a testtömegre csak ebben a korcsoportban hiányzott. Ezzel hozhatjuk összefüggésbe az állatok testtömegfejlődésének megtorpanását ebben az életkorban: a fiatalabb korban látott rapid növekedést 6 hónapos kortól egy csupán mérsékelt emelkedő szakasz

követte. Ezzel ellentétben az NPY-infúzió hatására az idősebb középkorú, 12 hónapos állatok csoportjában volt a legerősebb az orexigén és hipometabolikus (FR- és Tc-csökkenés jól jelezte) válasz, illetve ezeknek együttesen köszönhető anabolikus hatás (azaz BW-növekedés) is ebben a csoportban volt a legnagyobb. A hiperfágia olyan kifejezetté vált ebben a csoportban, hogy a cirkadián ritmust is felborította azáltal, hogy az egyébként nyugalmi, nappali periódus alatt is fokozódott az állatok táplálékkereső lokomotoros aktivitása. Ebből arra következtethetünk, hogy az NPY erőteljes anabolikus hatásának eredményeképp gyorsult fel a testsúlygyarapodás (különösen zsírszövet felhalmozódása) a 12 hónapos állatokban, ami aztán 18 hónapos korban érte el maximumát.

Az endogén, centrális NPY-aktivitást *in vitro* vizsgáltuk. Mivel nem alkalmaztunk kolhicin előkezelést a sejtestek immunjelének fokozása céljából, az NPY-idegrostok specifikus SSD-jét tudtuk csak számszerűsíteni. A 6 hónapos patkányokban a fiatal felnőtt csoportéhoz hasonló immunjelerősséget, ugyanakkor szignifikánsan csökkent *Npy* mRNS- expressziót láttunk az ARC-ban. Ezzel szemben a 12 hónapos állatoknál találtuk a legnagyobb specifikus SSD-értéket annak ellenére, hogy az *Npy* mRNS-expresszió nem növekedett jelentősen. A 6 hónapos állatok növekvő zsírtömege miatt kialakuló hiperleptinémia magyarázhatja a csökkent génexpressziót. Noha ismert tény, hogy a hiperleptinémia idővel leptinrezisztenciát okoz, korábbi vizsgálataink szerint a leptin hatékonysága még részben fennmarad ezekben a patkányokban (Pétervári *et al.*, 2014), így csökkentheti az NPY szintézisét. Lelassult szekréció vagy lebomlási sebesség is hozzájárulhat a csökkent NPY-expresszió melletti változatlan SSD-hez az idegrostokban. A 12 hónapos állatok válaszkészsége az exogén leptinre viszont már jelentősen károsodott (Pétervári *et al.*, 2014; Rostás *et al.*, 2016). Tehát a leptinrezisztencia miatt az NPY génexpressziója nem csökken tovább ebben a korcsoportban. Sőt, az endogén NPY-rendszer ekkor valóban inkább fokozott aktivitású és/vagy hiperérzékeny lehet, mivel *in vivo* eredményeink szerint *ad libitum* táplált patkányaink az NPY hatására rendkívül erős anabolikus válaszkészséget mutattak (6. ábra).



6. ábra A leptin-NPY-tengely működésének korfüggő változása kísérleteink eredményei alapján

Hasonlóképpen, fiatal hím Wistar patkányokban a diéta-indukálta elhízás is leptinrezisztenciát és ICV NPY-ra adott hiperszenzitivitást okozott (van den Heuvel *et al.*, 2014). Olyan elhízásos állatmodellekben is, amelyekben a leptin jelátvitel károsodott (Zucker patkányok, Koletsky patkányok, db/db egerek), az NPY-rendszer fokozott aktivitása figyelhető meg, mely hiperfágiához és fokozott súlygyarapodáshoz vezet (Beck *et al.*, 2006). Kutatócsoportunk korábbi tanulmánya alapján 12 hónapos patkányokban a melanokortin rendszer csökkent aktivitása figyelhető meg (Füredi *et al.*, 2018). A melanokortinok képesek gátolni az NPY-pozitív neuronokat az ARC-ban és ezáltal az NPY-indukálta hiperfágiát is (Domingo *et al.*, 2020; Murphy, B. *et al.* 1998). Tehát a leptin és a melanokortinok gátló hatásainak hiányában az NPY aktivitása fokozódik a középkorú állatokban. Feltehetően az NPY felszabadulása lassabb lehet, mely magyarázza az immunoreaktivitás fokozott megjelenését. A jelenség másik magyarázata lehet, hogy az NPY-peptid eliminációja lassabb.

Az exogén NPY-ra adott fokozott választ a NPY-receptorokban bekövetkező változások adhatják. A 6 hónapos patkányokban az NPY hipometabolikus hatásának csökkenése részben az ARC-ban lévő NPY-neuronok Y2-autoreceptorain keresztül történő endogén NPY-felszabadulás gátlásának (Zhang *et al.*, 2014), vagy a másodlagos neuronokon lévő Y1–Y5-receptorok lefelé szabályozásának (downregulation) tudható be. A 12 hónapos patkányok NPY-ra adott fokozott válaszkészségét feltehetően az NPY-receptorok számának vagy érzékenységének fokozódásával lehetne magyarázni, de ezt a középkorú állatokban még egyáltalán nem vizsgálták.

A korábbi tanulmányok közül csupán kettő vizsgálta a centrális NPY-injekció

hiperfágiás hatását úgy, hogy a korcsoportok között volt középkorú állat is (Wolden-Hanson et al., 2004; Akimoto-Takano et al., 2005). Ellentétben saját eredményeinkkel, a harmadik agykamrába juttatott NPY-injekció által indukált 4 órás táplálékfelvétel a 3 és a 13 hónapos Brown-Norway (BN) patkányokban nem különbözött (Wolden-Hanson et al., 2004). Ugyanakkor ezek a középkorú 13 hónapos BN patkányok nem voltak elhízottak úgy, mint amilyen mértékű elhízás a mi Wistar modellünkben megfigyelhető. A BN törzset fokozatos, 26–29 hónapos korukig tartó súlygyarapodás jellemzi, amellyel viszonylag alacsony, csupán 20–25%-os testzsírtartalmat érnek el. A humán elhízási trendekkel ellentétben, ezek az állatok inkább perifériás zsírfelhalmozódást mutatnak, szemben az embereknél jellemző zsigeri zsírlerakódással (Baran et al., 2002). A mi hím Wistar patkányaink viszont már 12 hónapos korban jelentős zsírfelhalmozódást mutatnak, ami maximumát 18 hónapos korban éri el, majd 24 hónapos korra csökken. Hasonlóan a humán megfigyelésekhez, ezek az állatok is a zsigeri zsír felhalmozására hajlamosak, amit kutatócsoportunk korábban mikro-CT vizsgálatokkal is igazolt (Tekus et al., 2018). Ezek alapján az idézett korábbi közlemény 13 hónapos BN állatai (Wolden-Hanson et al., 2004) jobban hasonlítanak a kísérletünkben lévő 6 hónapos, fiatalabb középkorú Wistar patkányokra, amelyek csak mérsékelt adipozitást és az NPY-ra a fiatal felnőtt állatokéhoz hasonlóan megtartott orexigén válaszkészséget mutattak. Ugyanez a kutatócsoport szignifikánsan alacsonyabb *prepro-Npy* mRNS-szintet mutatott ki az ARC-ban 12 hónapos BN patkányok esetén mint a 3 hónapos csoportban (Gruenewald et al., 1996), ami hasonlít a mi 6 hónapos Wistar patkányainkban látott *Npy* mRNS-csökkenéshez. Egy másik kutatócsoport kísérletében 11 hónapos, középkorú hím Wistar patkányokban ugyanakkora dózisu NPY ICV injekciója nem váltott ki szignifikáns FI-növekedést, ami a fiatal 4 hónaposaknál még effektív volt (Akimoto-Takano et al., 2005). Azonban ezeknek a középkorú állatoknak lényegesen kisebb volt a súlya, mint a mi patkányainké (335–465 gramm vs. 527 ± 25 gramm), így nem mutatták a középkorúakra jellemző elhízást, amit a mi állataink viszont igen.

Összességében tehát a középkorú állatokra jellemző progresszív elhízási hajlam magas NPY peptid koncentrációval jár az ARC-ban, ami hiperfágiás és hipometabolikus hatásával tovább fokozza az elhízást (1, 2, 3 és 4 ábrák). Az NPY gátolja a szimpatikus aktivitást, ami a mi kísérletünkben a FR csökkenésében nyilvánult meg. Ez az oxigénfelhasználás és a hőtermelés csökkenésével jár. A centrális NPY-nak ezt a hipotermiás hatását korábban csak hűvös környezetben tudtuk kimutatni, ahol a metabolikus ráta már eleve magas volt (Székely et al., 2005). Mostani kísérletünkben

szabadó mozgó állatokban szintén ki tudtuk mutatni a hőtermelés NPY-indukálta csökkenését az aktív, éjszakai periódusban, amikor éppen fokozott az anyagcsere. Az NPY által gátolt szimpatikus aktivitás a lipolízis csökkenéséhez és az adipogenezis növekedéséhez vezet a fehér zsírszövetben. Az NPY fokozott aktivitása ezeken a folyamatokon keresztül vezethetett Wistar patkányaink öregedése során a testzsír és a testtömeg csúcsához 18 hónapos korra. Eredményeink fontosságát alátámasztja továbbá az a megfigyelés, hogy az NPY-knockout hím egerekben nem alakult ki a középkorúakra jellemző korfüggő elhízás és adipozitás (*Park et al., 2014*).

Célul tűztük ki, hogy tisztázzuk az NPY aktivitásának életkorfüggő dinamikus változásait több korcsoport egyidejű vizsgálatával. Öt különböző korcsoportot hasonlítottunk össze fiattól egészen idősekig. Kutatócsoportunk elsőként igazolta, hogy az NPY-rendszer hatása nem lineárisan csökken a korral, hanem először fokozódik, maximumát a középkorú (12 hónapos) patkányokban éri el, majd fokozatosan csökken a két idősebb korcsoportban. Megerősítettük azt a korábbi megfigyelést, hogy az ICV NPY-injekció hiperfágiás hatása drámaian csökken a fiatal korcsoporthoz képest öreg állatokban, ami hozzájárul az öregkor végén megjelenő súlyvesztéshez (*Wolden-Hanson et al., 2004; Akimoto-Takano et al., 2005; Blanton et al., 2001*). Ugyanakkor elsőként írtuk le azt, hogy az NPY időskori hatáscsökkenése előtt megfigyelhető egy kifejezett hatásfokozódás a középkorú korcsoportban, majd a csökkenés 18 hónapos (öregedő) korcsoportban még az időskori anorexia megjelenése előtt elindul, azaz ok-okozati összefüggés feltételezhető. Tehát ezekben a 18 hónapos, legelhízottabb állatokban a hiperfágia és hipometabolikus hatások már csökkennek és ezáltal fogyást eredményeznek, még mielőtt az öregkori BW-csökkenést ki lehetne mutatni. Ezekben a 18 hónapos állatokban az ARC-ban található NPY-idegrostok SSD-je szintén csökkent a 12 hónapos csoporthoz képest. Az *Npy* mRNS expressziója éppen ellenkező dinamikát mutat (5. ábra), de ez a növekedés inkább csak egy tendenciának tekinthető, mert nem érte el a statisztikai szignifikancia határát. Eddig a korábbi tanulmányok a hipotalamikusan NPY mennyiségét és a génexpresszióját csak két korcsoportban, fiatal és öreg állatokban hasonlították össze, és az öregekben alacsonyabb szinteket láttak (*Scarpace et al., 2001; Kowalski et al., 1993; Pich et al., 1992; Gruenewald et al., 1996*). Ezt a csökkenést a leptin és/vagy a melanokortinok gátló hatásának felerősödésével magyarázhatjuk az öregedő és öreg állatok hipotalamuszában. Ezt alátámasztják kutatócsoportunk korábbi eredményei: 18 hónapos Wistar patkányokban a leptin receptor expressziójának szignifikáns emelkedését mutattuk ki az ARC-ban a középkorú korcsoporthoz képest

(Rostás *et al.*, 2016), valamint az endogén melanokortin rendszer aktivitásának fokozódását is igazoltuk (Füredi *et al.*, 2018). Az NPY-receptorok lehetséges szerepét 27 hónapos, öreg Fischer 344 patkányokban vizsgálták, de nem találtak csökkenést (Coppola *et al.*, 2004). Tehát az öreg patkányok NPY-ra adott megváltozott válaszkészsége nem magyarázható a paraventrikuláris magban található Y1–Y5-receptorok csökkent termelődésével. Ehelyett inkább az NPY-receptorok jelátvitelének változása lehet felelős a NPY-érzékenység korfüggő változásáért.

Részletesen elemeztük az izomtömeg és -erő korfüggő változását is. Korábbi vizsgálatok hím Wistar patkányokban a musculus tibialis anterior mérésével, Sprague-Dawley patkányokban a musculus soleus tömege alapján definiált ún. szarkopénia index meghatározásával viszonylag stabil izomtömeget írtak le fiatal felnőtt kortól középkorú csoportokig, amit nagyon öreg állatokban csökkenés követett (Pétevári *et al.*, 2010; Edström *et al.*, 2005). Jelen projektünkben az izomtömeg változásának jellemzésére új indikátort, izomindexet vezettünk be, amely a bal oldali tibialis anterior, soleus, extensor digitorum longus és extensor hallucis longus izmok nedves tömegét 100 g testtömegre vonatkoztatva adja meg. A korábbi eredményekkel egybehangzóan, egyrészt a mi izomindexünk sem változott fiatal felnőtt kortól az idősebb középkorú (12 hónapos) korcsoportig, mely az izomtömeg és a BW egymással arányos növekedését tükrözi (1. ábra a, c), másrészt a legidősebb állatokban az izomindex is a vártnak megfelelően csökkent és szignifikáns izomvesztést jelzett, amit az izomerő csökkenése (1. ábra d) kísért, és az időskori szarkopéniának megfelelő állapotra utal (Edström *et al.*, 2005; Rice *et al.*, 2005; Pétevári *et al.*, 2011). Az állatainkban megfigyelt időskori szarkopénia alapja a csökkenő táplálékbevitel, ami az időskori anorexia megjelenéséhez vezet a legöregebb korcsoportban (1. ábra e). Új megfigyelésként tartjuk számon, hogy izomindexünk már 18 hónapos korban csökkenni kezdett, korábban, mint az izomerő, hasonlóan az emberben tapasztalható öregedési folyamatokhoz (Cheng *et al.*, 2014). Ez azt jelenti, hogy patkányainkban 12 hónapos kortól már csak a zsírtömeg növekszik tovább, ami a korfüggő elhízás/adipozitás és izomvesztés kombinációjához vezet 18 hónapos korra (1. ábra). Ez megfelel a human populációra vonatkozóan leírt szarkopéniás obesez fenotípusnak. Állatkísérleteink eredményei szerint tehát az időskori szarkopéniához vezető izomtömegvesztés korábban jelenik meg, mint az izomerő korfüggő csökkenése és az időskori anorexia (amit már a nagyon idős patkányainknál láttunk).

Az egyre nagyobb mértékben felhalmozódó zsírszövetből gyulladásos mediátorok

szabadulnak fel (Stenholm et al., 2008). Ezek hozzájárulhatnak az izmok, az izomerő korfüggő károsodásához a 18 hónapos csoportban. Ezt az izomvesztést tovább súlyosbítja az öregedéssel összefüggő anorexia a legidősebb, 24 hónapos állatokban, amit az orexigén NPY csökkenése/hiánya és az anorexigén mediátorok (leptin, melanokortinok) dominanciája okoz. Emellett – új eredményeink szerint – az NPY szimpatikus aktivitásra gyakorolt gátló hatása is csökken, ezzel hozzájárul a lipolízis fokozódásához és az adipogenezis csökkenéséhez az öregedés során. Ez egyrészt a zsírszövet tömegének időskori mérsékelt csökkenését jelenti (ami emberben is ismert), másrészt viszont hozzájárul a felszabaduló zsírsavak intramuszkuláris lerakódáshoz, az izomrostok közötti ektópiás zsírdepozíció és lipotoxicitás pedig még tovább károsítja az idősödő izomzatot és súlyos szarkopéniához vezethet.

A humán öregedési folyamatok során az energiaháztartás és a testtömeg szabályozása változásokon megy keresztül, amit a spontán táplálékfelvétel csökkenése, azaz időskori anorexia (Rolls et al., 1995), valamint az éhezés utáni táplálékfelvétel és BW-visszanyerés elégtelensége, azaz dizorexia (Roberts et al., 1994) jellemez. Az NPY orexigén hatásának ismert időskori csökkenése hozzájárulhat ezekhez a zavarokhoz. Emellett új eredményeink szerint a hipotalamikus NPY metabolikus hatása is csökken időskorban. Ez a látszólagos érzéketlenség az anyagcsere-folyamatok jelzéseire akut vagy krónikus betegségek, illetve más stresszhatások esetén túlzott mértékű fogyáshoz vezethet, ami fokozott megbetegedési és halálozási kockázatot eredményez a geriátriai populációban (Merchant et al., 2022). Ezért a centrális NPY rendszer stimulálása (pl. kellően hatékony centrális NPY-receptor-agonista által) kedvező hatású lehet időskori anorexiában (Botelho et al., 2015), hiszen az NPY elősegít táplálékfelvételt, elsősorban a szénhidrátok bevitelét és fokozza a szénhidrátok égetését, energiaforrásként való felhasználását, ami a respirációs hányados növekedéséhez vezet (Su et al., 2016; Beck et al., 2006; Currie et al., 1996; Menéndez et al., 1990). Emellett az NPY metabolikus aktivitásának farmakológiai helyreállítása idősekben csökkentheti a lipolízist, a zsírsavak felszabadulását és így az izmokban történő ektópiás zsírlerakódást. Tehát az NPY-rendszer stimulációja potenciálisan ígéretes terápiás célpont lehet az NPY öregedésgátló hatásait vizsgáló újabb tanulmányokkal összhangban (Botelho et al., 2015). Ezzel szemben az NPY jótékony hatása a korfüggő elhízásban szenvedő betegek esetén kérdéses. Sőt, a szelektív NPY-antagonisták komoly potenciált jelentenek az elhízás kezelésének farmakológiai célpontjaként (Yulyaningsih et al., 2011; Yi et al., 2018). Új megfigyelésünk egy hiperaktív NPY-rendszert tárt fel középkorú, növekvő zsírtömegű

állatokban, ami az NPY életkorral összefüggő elhízásban betöltött szerepére utal. Eredményeink hangsúlyozzák az életkorral összefüggő különbségek jelentőségét az NPY-ra adott anabolikus válaszkészség tekintetében, különösen a jövőbeni gyógyszerek dózisának meghatározása miatt fontos ennek figyelembevétele.

3.2. Az obezitás hatásának vizsgálata szarkopéniában - mortalitási és morbiditási rizikó - szisztematikus irodalomelemzés és metaanalízis

3.2.1. Célkitűzés

Korábban még nem készült olyan metaanalízis, mely direkt módon vetette volna össze a SO és a szarkopéniás nem obez (SNO) humán populáció mortalitását és életminőségét. Ezért a klinikai vizsgálatok eredményeinek ellentmondásossága miatt célul tűztük ki, hogy a rendelkezésünkre álló szakirodalom szisztematikus áttekintésén alapuló metaanalízis segítségével megvizsgáljuk és tisztázzuk az elhízás negatív többlethatását, esetlegesen pozitív hatását az egészségi állapotra a szarkopéniás felnőtt populációban. Külön elemezni kívántuk továbbá azt is, hogy az életkor potenciálisan milyen szerepet játszik az önellátó idősök és a súlyosan betegek halálozási kockázatának változásában, valamint hogyan befolyásolják elhízás mérésére használt módszerek a mortalitási rizikót. Mivel az izomfunkció meghatározására alkalmazandó paraméterek (elsősorban izomerőn alapulók) az új konszenzus szerint (Donini et al., 2022) a SO alapvető diagnosztikai kritériumai közé tartoznak, így külön figyelembe vettük a szarkopénia meghatározásának módszereit is.

Hipotézisünk szerint a szarkopéniás obez páciensek életminősége rosszabb, azonban a halálozási kockázata nem különbözik a szarkopéniás nem obez populációtól, különösen az idősebb korosztályban.

3.2.2. Módszer

Keresés, kiválasztás, adatgyűjtés

A szisztematikus irodalmi áttekintéshez a megfelelő keresőszavak alkalmazásával négy adatbázisban (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Scopus) végeztünk keresést 2023. február 20-án. Az alábbi keresőszavakat használtuk: (sarcopeni* OR sarcopaeni*) AND (obes* OR overweight* OR adipos* OR "fat mass"). A * a csonkolást jelöli (a szó különböző toldalékos alakjainak keresését). Keresésünket csak humán vizsgálatokra szűkítettük le. Metaanalízisünket regisztráltuk a szisztematikus irodalomelemzések nemzetközi prospektív regiszterébe (PROSPERO: CRD42020162748).

A találatok áttekintéséhez és a duplikátumok szűréséhez EndNote X9 szoftvert használtunk (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, US). A megfelelőnek ítélt közlemények referenciajegyzékét, valamint azok Google Scholar által regisztrált idézéseit manuálisan áttekintettük további potenciálisan jó tanulmány keresése céljából. Csak a

már publikált tanulmányok kerültek bevonásra. A folyamat ezen szakaszán, valamint az adatok kigyűjtése során egymástól függetlenül dolgoztunk egy szerzőtársammal. Amennyiben ellentétes véleményünk adódott, témavezetőm döntött a kérdéses esetekben.

A címek, absztraktok áttekintését követően az összes, potenciálisan megfelelő cikk átolvasásra került, ez alapján döntöttünk az analízisünkbe történő bevonhatóságukról.

Csak azok a tanulmányok kerültek bevonásra, melyek adatot szolgáltatottak legalább egy egészséggel kapcsolatos paraméterről (pl. mortalitás, komorbiditás vagy nem kívánatos események, amelyek a szarkopéniás obezitáshoz/szarkopéniához köthetők, gyulladásos aktivitási értékek, a fizikális állapotot jellemző paraméterek, mentális funkciót leíró vizsgálatok) olyan adatformátumban, amely lehetővé teszi a szarkopéniás obez és a nem obez szarkopéniás csoport összehasonlítását. Kizárásra kerültek az állatkísérletek, illetve azok a közlemények, ahol a szarkopénia vagy az obezitás diagnosztikus kritériumai nem voltak egyértelműek. Amennyiben a tanulmányok adatai duplikátumnak bizonyultak, vagyis egyazon populáció adatait dolgozták fel, akkor a nagyobb elemszámú került bevonásra.

Az alábbi adatokat gyűjtöttük ki a közleményekből: a publikáció éve, az elemszám, a közlemény típusa, helyszíne (ország), nemi arányok, a résztvevők életkora, tumoros megbetegedés vagy egyéb társuló kórkép jelenléte, a szarkopénia és a túlsúly/elhízás meghatározási módszere, kimenetel (outcome) számszerű adatai, valamint a nyomonkövetés időtartama. Amennyiben egy tanulmányban a szarkopénia vagy az elhízás meghatározására több módszert is használtak, akkor ezeket mind kigyűjtöttük, jelezve, hogy más metodikával készült, de azonos közlemény. Ha az eredeti cikk az adatok megadásakor bizonyos befolyásoló faktorokra külön kalkulációt (adjustment) végzett, akkor a legtöbb tényezőre számított változat került kiírásra, és elsősorban ezeket az adatokat használtuk fel statisztikai elemzéseink során a minél megbízhatóbb eredmény érdekében.

Kockázatbecslés

Az egyes közlemények által hordozott kockázat megítélése (minőségértékelés) céljából a Newcastle-Ottawa Skála (NOS) kohorsz (*Stang, 2010*) és keresztmetszeti (*Herzog et al., 2013*) tanulmányokra kialakított formáját használtuk.

A közleményekben a megfelelő szelekcióra (a populáció kiválasztására) maximum négy csillag, az összehasonlíthatóságra két csillag, a kimenetelre vonatkozóan pedig három csillag adható kohorsz és kettő a keresztmetszeti vizsgálatok értékelésekor.

Az 1-3 közötti NOS-érték alacsony, 4-6 közötti közepes, 7 feletti pedig jó minőségű vizsgálatnak tekinthető. Az eredmények értékelését ebben az esetben is ketten, egymástól függetlenül végeztük el, egyet nem értés esetén a témavezető bevonásával.

Adatok elemzése

A kimenetelt leíró paraméter szerint folytonos, túlélési és bináris adatok kerültek a statisztikai vizsgálatainkba.

Folytonos változóval leírt kimenetel esetén átlagok közti különbséget (mean difference /MD/) használtunk a hatásnagyság leírására. Ennek és ezek eltéréseinek kiszámolásához kigyűjtöttük az átlagot, a standard hibát vagy deviációt, a konfidencia intervallumot (95%CI) és az elemszámot mind a SO, mind a SNO csoportban. Azon ritka esetekben, amikor nem ezeket közölték, akkor a mediánt és a kvartiliseket gyűjtöttük ki és ezekből az átlagot Luo és munkatársai (*Lou et al., 2018*) által javasolt módszerrel, a szórást pedig Shi és munkatársai (*Shi et al., 2020*) módszere alapján becsültük meg. Eredményeinket faszor ábrákra tüntettük fel, amelyeken *-gal jelöltük azokat a közleményeket, ahol ilyen kalkulált értékekkel számoltunk.

A túlélési mutatók értékeléséhez házard hányadost (hazard ratio, HR) alkalmaztunk a hatásnagyság jellemzésére. Csak kevés közlemény adott meg HR-t és a hozzá tartozó 95% CI-értékeket, mely a SO és SNO csoportok közvetlen összevetését jellemezte. A legtöbb közlemény a HR adatokat úgy adta meg, hogy a SO és a SNO csoportokat külön-külön egy harmadik, normál, egészséges (vagyis se nem elhízott, se nem szarkopéniás) csoporthoz viszonyította. Mivel a SO és SNO csoportokat ugyanahhoz a kontrollcsoporthoz hasonlították, a két HR hányadosa pontosan a keresett HR-t adja meg, ami a számunkra érdekes, SO vs. SNO közvetlen összehasonlítást jelenti, ez a Cox modell struktúrájából következik. A közvetlen HR variációjának megadásához először a logaritmusának ($\log(HR)$) variációját becsültük meg úgy, hogy kiszámoltuk a $\log(HR)$ variációját a SO vs. kontroll és a SNO vs. kontroll összehasonlításokban. Ezen variációk összege a logaritmikus skálán egy felső becslése a nem ismert variációknak, mivel ugyanazon kontrollcsoport használata pozitív korrelációt feltételez az eredeti HR értékek között. Ez egy viszonylag konzervatív becslése a valós, de ismeretlen variációnak, amely kissé szélesebb CI-hez és nagyobb p-értékhez vezet az egyes vizsgálatok esetében ahhoz képest, mintha az eredeti variációt használtuk volna (amelyeket a közlemények nem tartalmaztak eredetileg). Abban az esetben, ha a közlemény nem közölte a SO és SNO csoportok HR értékeit, de túlélési görbét igen, akkor a grafikonokat WebPlotDigitizer

szoftver segítségével digitalizáltuk (Rohatgi, 2022), az R package IPDfromKM segítségével pedig rekonstruáltuk az adatokat (Liu et al., 2021). A cikkekből így kinyert nyers adatokból pedig HR-t tudunk számolni a hozzá tartozó CI értékekkel.

Bináris kimenetek esetén az esélyhányadost (odds ratio, OR) használtuk a hatásnagyság meghatározására. Az OR kiszámításához szükségünk volt a SO és SNO csoportok teljes elemszámára, illetve tudnunk kellett azoknak a számát is, akik esetén az adott esemény/behátás megfigyelhető volt. Abban az esetben, ha rendelkezésünkre állt közvetlen OR és a hozzátartozó CI, azt használtuk. Ha a közleményben csak úgy adtak meg OR-t, hogy a SO és SNO csoportot egy harmadik, kontrollcsoporthoz viszonyították, akkor a két betegpopuláció közötti közvetlen OR-t ugyanolyan módon tudtuk kiszámítani, ahogy a HR értékeknél tettük.

Az eredményeinket fasor ábrákban mutattuk be, amelyek bemutatják az egyes közlemények adatait, valamint az összesített hatásnagyságot, illetve ezek 95% CI értékeit. Ha volt rá lehetőségünk, a 95%-os összesített predikciós intervallumot (95% PI) is megadtuk IntHout ajánlása alapján (IntHout et al., 2016).

Minden analízis esetén véletlenszerűség hatásmodellt alkalmaztunk a Hartung-Knapp korrekcióval (Hartung és Knapp, 2001), hogy a fals pozitív eredményeket kiküszöböljük. Statisztikailag akkor tekintettünk egy eredményt szignifikánsnak, ha $p < 0,05$. A súlyozási módszernek köszönhetően az alacsonyabb elemszámú tanulmányok kisebb súlyozással vettek részt az elemzésben. Statisztikai elemzést csak akkor tudunk kivitelezni, ha legalább három közleményből tudunk adatot gyűjteni az adott kérdésre. Azokban az esetekben, ahol a nyers adatok álltak rendelkezésre az összesített OR becsléséhez, Mantel-Haenszel módszert használtuk. A statisztikai heterogenitás becslésére Q tesztet és I^2 indikátort alkalmaztunk. A Q tesztet szignifikánsnak tekintettük, ha a $p < 0,1$ volt. Az I^2 indikátor a heterogenitás azon százalékát fejezi ki, ami nem magyarázható véletlen eltérésekkel. A heterogenitás tekinthető mérsékeltnek (30-60%), lényegesnek (50-90%) és jelentősnek (75% felett) (Higgins et al., 2019).

Az alábbi külön alcsoport-analíziseket tudtuk elvégezni:

1.) az önellátó felnőttek, a súlyos beteg/hospitalizált páciensek és a tumoros betegek kategóriái szerint

2.) különböző nyomonkövetési periódusok alapján, valamint

3.) az elhízás meghatározásához használt különböző módszerek alapján.

A rendelkezésre álló adatokból érzékenységi vizsgálatot tudunk végezni a populáció átlagos életkorára, valamint az elhízás mértékére vonatkozóan azáltal, hogy

azok a közlemények lettek kivéve az egyes elemzésekből, ahol A.) az átlagos életkor alacsonyabb volt, mint 65 év vagy B.) ahol a SO csoportban nem csak elhízott ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), de túlsúlyos ($BMI = 26-29 \text{ kg/m}^2$) személyek is voltak.

Ha a közlemények száma lehetővé tette, akkor további érzékenységi vizsgálatot végeztünk kizárva azokat a tanulmányokat, ahol a szarkopéniát csak a csökkent izomtömeg mennyisége alapján diagnosztizálták (azaz az izomerőt nem vették figyelembe az új ajánlásnak megfelelően).

Metaregressziós modellt alkalmaztunk, amellyel az átlagos (amennyiben nem adtak meg ilyen értéket, medián) életkor hatását vizsgáltuk a halálozási kockázatra, azaz a HR-re SO és SNO összefüggés tekintetében. Mindegyik esetben az életkort (SO és SNO csoportokét) kovariánsként teszteltük, megállapítottuk a regressziós együtthatókat, a 95% CI és a p értéket.

A publikációs torzítás tesztelésére (kismintás torzítás) megtekintettük a tölcsérábrákat esetleges aszimmetriát keresve.

Minden statisztikai vizsgálat az R program segítségével (R core Team 2020, V4.0.3) a meta (Version 6.1–0) és metafor (Version 3.0–2) csomagok használatával készült.

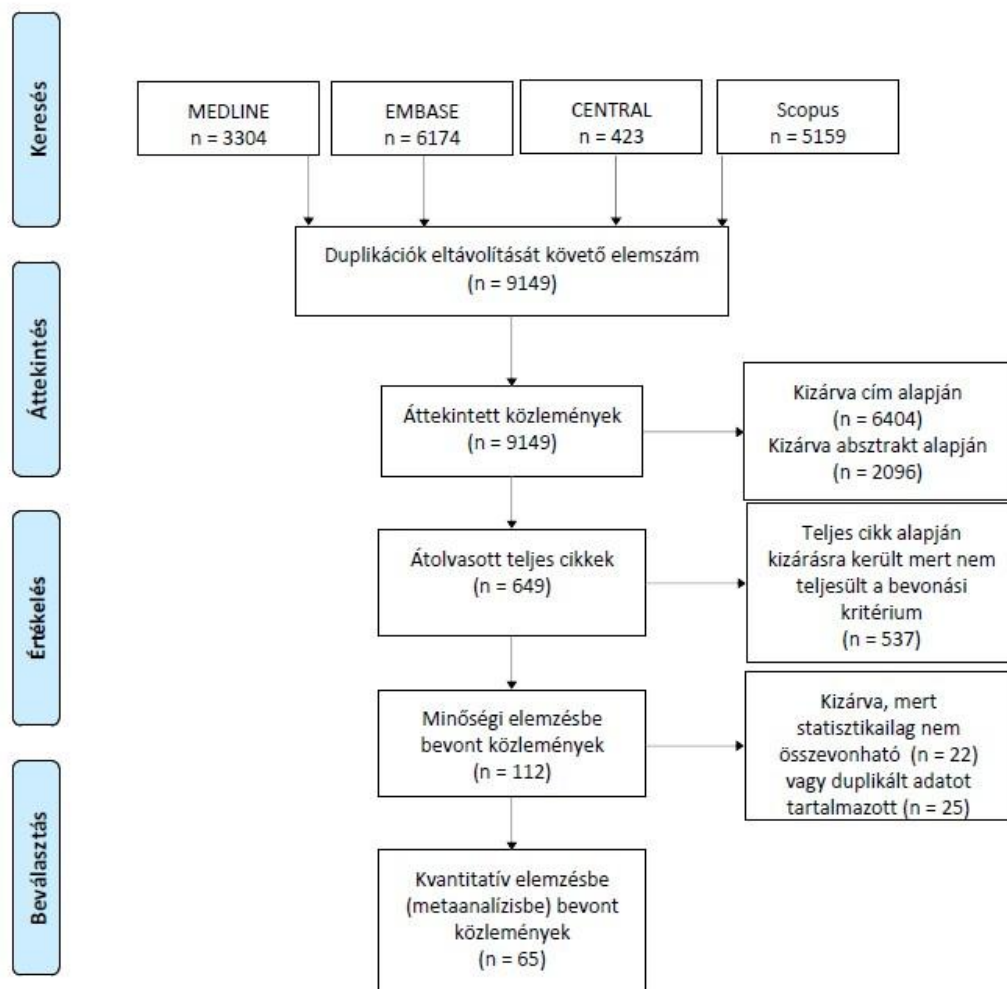
3.2.3. Eredmények

Beválogatott közlemények általános jellemzői

A szisztematikus irodalomkeresés során 15060 közleményt találtunk a kereső szavaink segítségével. A szelektálás részletes menete a 7. ábrán látható, melyet a metaanalízisekhez használatos folyamatábrán mutatunk be.



PRISMA 2009 folyamatábra



7. ábra Szisztematikus keresésünk folyamatábrája a 2009-es PRISMA rendszer alapján (Shamseer et al., 2015)

A metaanalízisbe beválogatott közlemények jellemzői az 1. táblázatban találhatók.

Első szerző, publikáció éve, országa, típusa	Életkor † (év)	Elemzés	Férfi (%)	Szarkopénia meghatározása	Elhízás meghatározása	Kimenetel
Androga, 2017, USA, P	SNO: 47,9±0,6 SO: 63,4±0,9	SNO: 1266 SO: 394	51,8	Appendicularis vázizom-index (DEXA): <5,45 kg/m ² nők, <7,26 kg/m ² férfiak	Testzsírszázalék (DEXA): >42,1% nők, >29,6% férfiak	Halálozás (5 év utánkövetés)
Atkins, 2014, Nagy-Britannia, P	SNO: 70,0±5,6 SO: 70,3±5,5	SNO A: 1190 SO A: 429 SNO B: 1443 SO B: 195	100	A: zsírmintes-testtömeg-index (BIA) <16,7 kg/m ² B: kar átmérő <25,9 cm	A: testzsír-index (BIA) >11,1 kg/m ² B: derékkörfogant >102 cm	Halálozás (11,3 év utánkövetés), CRP, vérmnyomás

Atmis, 2019, Törökország, P	SNO: 79,1±7,4 SO: 79,1±6,7	SNO: 40 SO: 74	44,0	Vázizomindex (BIA): <7,4 kg/m ² nők, <9,2 kg/m ² férfiak Kézszorítóerő: <22 kg nők, <32 kg férfiak Járási sebesség <0,8m/s (EWGSOP2)	Testzsírszázalék (BIA): >38% nők >27% férfiak	Halálozás (2 év utánkövetés), CRP, kognitív funkció, CVD események, szívbetegségek, HT, DM
Baek, 2014, Dél-Korea, C	SNO: 73,1±0,3 SO: 71,4±0,3 SNO: 72,8±0,4 SO: 72,6±0,3	SNO: 415 SO: 242 SNO: 329 SO: 510	100 100 0 0	Appendicularis vázizom-index (DEXA): 1 SD-vel a fiatalkori referencia csoport átlagához képest	BMI: > 25 kg/m ²	LDL koleszterinszint, metabolikus szindróma
Batsis, 2016, USA, C	71,1±0,2	ALM SNO: 1487 ALM SO: 1223	43,5	Appendicularis vázizomtömeg (DEXA): <15 kg nők, <19,8 kg férfiak (FNIH definíció alapján)	Testzsírszázalék (DEXA): >35% nők, >25% férfiak	CRP
Batsis, 2017 USA, C	71,1±0,2	SNO: 264 SO: 1223	43,5	Appendicularis vázizomtömeg (DEXA): <15 kg nők, <19,8 kg férfiak (FNIH definíció alapján)	Testzsírszázalék (DEXA): >35% nők, >25% férfiak	Halálozás (8,5 év utánkövetés)
Batsis, 2021 USA, R	65 év felett	SNO: 2292 SO: 750	51 42,4	Kézszorítóerő <35,5 kg férfiak, <20 kg nők	BMI >30 kg/m ²	Szívbetegségek, stroke, HT, DM, arthritis
Baumgartner, 2000, USA, C	SNO: 76,6±7,3 SO: 77,6±7,5 SNO: 76,3±7,1 SO: 79,5±7,0	SNO: 93 SO: 19 SNO: 83 SO: 12	100 100 0 0	Vázizomtömeg (DEXA): <7,26 kg/m ² férfiak, <5,45 kg/m ² nők	Testzsírszázalék (DEXA): >38% nők, >27% férfiak	Oszteoporózis, elesések
Baumgartner, 2004, USA, C	SNO: 74,0±6,8 SO: 73,5±6,6	SNO: 82 SO: 26	34-61	Vázizomtömeg (DEXA): <7,26 kg/m ² férfiak, <5,45 kg/m ² nők	Testzsírszázalék (DEXA): >40% nők, >28% férfiak	Halálozás (8 éves utánkövetés), CVD események, szívbetegség, stroke, HT, DM, metabolikus szindróma, arthritis
Beberashvili, 2023, Izrael, P	SNO:74.0 ± 13,5 SO: 71,5 ± 11,0	SNO: 41 SO: 74	48,8 67,6	Vázizomindex (BIA): <8,87 kg/m ² férfiak, <6,42 kg/m ² nők, és BMI-adaptált szorítóerő (EWGSOP kritérium alapján)	Testzsírszázalék (BIA): ≥ 27% férfiak, ≥ 38% nők	Halálozás (10 éves utánkövetés), CRP
Bouchard, 2009, Ausztrália, C	75,1 ± 0,2 74,8 ± 0,2 74,0 ± 0,2 74,6 ± 0,2	SNO: 87 SO: 81 SNO: 32 SO: 52	100 100 0.0 0.0	Vázizomindex (DEXA): < 6,29 kg/m ² nők, < 8,51 kg/m ² férfiak	Testzsírszázalék (DEXA): > 35% nők, > 28% férfiak	Fizikai állapot (TUG)
Byeon et al., 2016, Dél- Korea, C	SNO: 56,4 ± 2,0 SO: 54,2 ± 1,2	SNO: 89 SO: 230	NA	Appendicularis vázizom-index (DEXA): 1 SD-vel kisebb a fiatal referenciacsoport értékéhez képest	BMI: ≥ 25 kg/m ²	Depresszió

Cesari et al., 2009, Olaszország, P	74,5 ± 7,0	SNO: 168 S-Ow: 94 SO: 25	45,1	Izomtömeg-terület (CT): a nem.specifikus érték alsó harmada	BMI	Halálozás (6 és utánkövetés)
Chang et al., 2015, Tajvan, C	74,6 ± 6,3	SNO: 552 SO: 134	49,0	Appendicularis vázizomtömeg (BIA): < 7,36 kg/m ² férfiak, < 5,74 kg/m ² nők	Testzsírszázalék (BIA): > 30,16% férfiak, > 41,43% nők	Fizikai aktivitás (TUG), esések
Chen et al., 2022, Kína, P	SNO: 71,8 ± 3,8 SO: 72,4 ± 3,5	SNO: 88 SO: 64	36,4 37,5	Vázizomindex: < 7,26 kg/m ² férfiak, < 5,5 kg/m ² nők vagy kézszorítóerő: < 28 kg férfiak, < 18 kg nők vagy járássebesség ≤ 1,0 m/s (AWGS 2019 alapján)	Android/ginoid arány > 0,82 férfiak, > 0,65 nők	BMD, elesések
Chuang et al., 2016, Tajvan, P	SNO: 74,3 ± 6,0 SO: 73,6 ± 5,9	SNO: 332 SO: 34	51,0	Vázizomtömeg (BIA): < 11,45 kg/m ² férfiak, < 8,51 kg/m ² nők	WC: > 90 cm férfiak, > 80 cm nők	Halálozás (9,19 év utánkövetés), glükóz, koleszterin, vényomás, stroke, szívbetegségek, metabolikus szindróma, depresszió
Do, 2023, Dél-Kórea, R	SNO: 55,0 ± 16 SO: 64,0 ± 12	SNO: 71 SO: 37	46,5 67,6	Appendicularis vázizomtömeg (DEXA): < 7,0 kg férfiak, < 5,4 kg nők; kézszorítóerő: < 28 kg férfiak, < 18 kg nők	Testzsírszázalék (DEXA): > 27% férfiak, > 38% nők	Halálozás (10 hónapos utánkövetés), CRP
dos Santos et al., 2014, Brazília, C	67,0 ± 6,6	SNO: 25 SO: 42	0,0	Appendicularis vázizomtömeg (DEXA): < 5,45 kg/m ²	Testzsírtömeg (DEXA): > 3,4 kg/m ²	CRP
Du et al., 2019, Kína, C	SNO: 73,8 ± 8,2 SO: 75,3 ± 6,1 SNO: 72,4 ± 7,7 SO: 71,4 ± 5,4	SNO: 26 SO: 15 SNO: 26 SO: 10	100 100 0 0	Appendicularis vázizomtömeg (BIA): < 6,66 kg/m ² férfiak, < 5,24 kg/m ² nők; kézszorítóerő: < 24,8 kg/m ² férfiak, < 15 kg/m ² nők; járásebesség < 0,8 m/s (AWGS kritérium szerint)	Testzsírszázalék (BIA): > 35,9% nők, > 27,2% férfiak	Koleszterin, BMD, glükóz, osteoporózis
Farmer et al., 2019, Egyesült Királyság, C	SNO: 59,5 ± 7,3 SO: 59,4 ± 7,1	SNO: 48250 SO: 18208	45,3	Kézszorítóerő: < 30 kg férfiak, < 20 kg nők	BMI: > 30 kg/m ²	Halálozás (6 év utánkövetés), CVD események
Fattouh et al., 2019, USA, R	ND	113	ND	Vázizomindex (CT): < 52,4 cm ² /m ² férfiak, < 38,5 cm ² /m ² nők	BMI: > 30 kg/m ²	Halálozás (5 éves utánkövetés)
Fonseca et al., 2020, Brazília, P	50,0-63,0	SNO: 27 SO: 31	100	Appendicularis vázizom-index: < 20 percentilis	BMI: > 25 kg/m ²	CRP
Fukuda et al., 2018, Japán, R	69,0 ± 11,0 70,0 ± 10,0	SNO: 171 SO: 83	68,0 80,0	Vázizomindex (DEXA): < 7,0 kg/m ² férfiak, < 5,4 kg/m ² nők	Android/ginoid zsírtömeg aránya és testzsírszázalék (DEXA): > 0,8 férfiak, > 0,62 nők	CVD események

Fukuda et al., 2020, Japán, R	64,4 ± 11,8	SNO: 146 SO: 81	53,6	Vázizomindex (DEXA): < 7,0 kg/m ² férfiak, < 5,4 kg/m ² nők	Android/ginoid zsírtömeg aránya és testzsírszázalék (DEXA): > 0,8 férfiak, > 0,62 nők	CRP
Gruber et al., 2019, Ausztria, R	66,0 (45,0- 84,0)	SNO: 44 SO: 34	51,1	L3 vázizomindex (CT): < 38,5 cm ² /m ² nők, < 52,4 cm ² /m ² férfiak	BMI: 25-29,9 kg/m ² túlsúlyos, > 30 kg/m ² elhízott	Halálozás (5 éves utánkövetés)
Hamer et al. 2015, Egyesült Királyság, P	64,6 ± 8,3	SNO: 82 SO: 39	46,1	Kézszerítőerő < 26 kg férfiak < 16 kg nők (FNIH kritérium szerint)	BMI > 30 kg/m ²	Depresszió
Hamer, 2017, Egyesült Királyság, P	SNO: 72,4 ± 10,1 SO: 70,2 ± 9,1	SNO: 607 SO: 244	45,6	Kézszerítőerő < 26 kg férfiak < 16 kg nők (FNIH kritérium szerint)	BMI > 30 kg/m ²	Halálozás (8 éves utánkövetés), CVD események
Han et al., 2014, Dél- Korea, C	SNO: 70,6 ± 0,3 SO: 69,1 ± 0,3	SNO: 894 SO: 1032	51,3 36,6	Appendicularis vázizom-index (DEXA): < 30,5% férfiak, < 23,9% nők	BMI > 25 kg/m ²	Stroke, hipertónia, vényomás, koleszterin
Hara et al., 2016, Japán, P	SNO: 67,0 ± 1,0 SO: 74,0 ± 4,0	SNO: 25 SO: 15	58,4	Vázizomindex (CT): < 1,7 kg/m ² férfiak, < 1,2 kg/m ² nők	Zsigeri zsír terület (CT): > 100 cm ²	Halálozás (2,7 éves utánkövetés)
Hirani et al., 2017, Ausztrália, P	76,9 ± 5,5	SNO: 247 SO: 166	100	Appendicularis izomtömeg:BMI arány (DEXA): < 0,789 (FNIH kritérium alapján)	Testzsírszázalék (DEXA): > 30%	Halálozás (5 éves utánkövetés)
Hong et al., 2020, Dél- Korea, C	SNO: 63,1 ± 9,4 SO: 64,3 ± 8,7	SNO: 616 SO: 947	0	Appendicularis vázizom-index (DEXA): < 23,76%	BMI > 25 kg/m ²	Hiperlipidémia, diabétesz mellitusz, szívbetegségek
Ishii et al., 2016, Japán, C	SNO: 76,9 ± 6,0 SO: 77,1 ± 5,2	SNO: 236 SO: 64	36,9 50,0	Appendicularis vázizom-index (BIA): < 7,0 kg/m ² férfiak, < 5,8 kg/m ² nők, kézszerítőerő: < 30 kg férfiak, < 20 kg nők, járássebesség < 1,26 m/s	Testzsírszázalék (BIA): > 29,7% férfiak, > 37,2% nők	Depresszió, diabétesz mellitusz, stroke, szívbetegségek
Ji et al., 2018, Kína, R	SNO: 76,0 (65,0-81,0) SO: 75,0 (69,0-83,0)	SNO: 62 SO: 52	58,9	Vázizomindex (CT): < 40,8 cm ² /m ² férfiak, < 34,9 cm ² /m ² nők	Zsigeri zsírterület (CT): > 100 cm ²	Halálozás (30 napos utánkövetés)
Joppa et al., 2016, Kanada, USA, Spanyolor- szág, Anglia, Skócia, Norvégia, Dánia, Hollandia, Csehország, Szlovénia, Ukrajna, Bulgária, C	63,5 ± 7,1	SNO: 485 SO: 197	65,7	Zsírtmentes tömeg- index (BIA): < 10 percentilis	Testzsír-index (BIA): > 10 percentilis	CRP

Kamo et al., 2019, Japán, R	SNO: 52,0 (49,0-68,0) SO: 59,0 (37,0-66,0)	SNO VFA: 46 SO VFA: 9 SNO BMI: 49 SO BMI: 6	48,4	Vázizomindex (CT): < 40,3 cm ² /m ² férfiak, < 30,9 cm ² /m ² nők	Zsigeri zsírtérület (CT): > 100 cm ² vagy BMI: > 25 kg/m ²	Halálozás (9,5 éves utánkövetés)
Kang et al., 2017, Dél- Kórea, C	SNO: 61,9± 0,5 SO: 62,9 ±0,4	SNO: 557 SO: 855	0	Appendicularis vázizom-index (DEXA): 1 SD-vel kisebb a fiatal referencia csoporthoz képest	BMI > 25 kg/m ²	CVD események
Kera et al., 2017, Japán, C	SNO: 76,2 ± 5,7 SO: 78,0 ± 5,4	SNO: 129 SO: 105	37,7	Vázizom-index (BIA): < 7,09 kg/m ² férfiak < 5,91 kg/m ² nők; kézszorítóerő: < 25 kg férfiak, < 20 kg nők; járássebesség: < 1 m/s (AWGS kritérium alapján)	Testzsírszázalék (BIA): > 26,9 férfiak, > 33,6 nők	Kognitív funkció, fizikai aktivitás (TUG), esések
Kim et al., 2013, Dél- Kórea, C	29,0-72,0	SNO: 28 SO: 110	50,0	Vázizomindex (DEXA): < 39,7% férfiak, < 34,1% nők	Zsigeri zsír terület (DEXA): > 100 cm ²	CRP, koleszterin, glükóz, vényomás, metabolikus szindróma
Kobayashi et al., 2019, Japán, R	SNO: 69,5 ± 9,0 SO: 73,6 ± 7,8	SNO: 31 SO: 31	78,9	Vázizomindex (CT): < 40,3 cm ² /m ² férfiak, < 30,8 cm ² /m ² nők	Zsigeri zsír terület (CT): > 100 cm ²	Halálozás (5 éves utánkövetés)
Lee et al., 2012, Dél- Kórea, C	SNO: 67,0 ± 9,0 SO: 66,0 ± 8,0	SNO: 122 SO: 86	36,0 32,0	Appendicularis vázizom-index (DEXA): < 26,8% férfiak, < 21% nők	BMI > 27,5 kg/m ²	Artritisz
Lim et al., 2018, Dél- Kórea, C	SNO: 67,1 ± 5,3 SO: 69,7 ± 8,0	SNO: 561 SO: 812	57,7 38,9	Appendicularis vázizom-index (DEXA): 1 SD-vel a referencia csoport átlagértéke alatt	WC: > 90 cm férfiak, > 85 cm nők	Oszteoporózis
Lim et al., 2019, Szingapur, C	SNO: 69,8 ± 7,1 SO: 74,5 ± 9,8	SNO: 26 SO: 17	38,5 11,8	Járássebesség: < 0,8 m/s, kézszorítóerő: < 26 kg férfiak, < 18 kg nők, appendicularis vázizom-index (DEXA): < 7,0 kg/m ² férfiak, < 5,4 kg/m ² nők	WC > 90 cm férfiak, > 80 cm nők	Szívbetegségek, stroke, hipertónia, diabétesz mellitusz, hiperlipidémia, CRP
Liu et al., 2014, Tajvan, P	SNO: 83,1 ± 4,4 SO: 82,6 ± 4,7	SNO: 276 SO: 134	100	Kézszorítóerő < 22,5 kg	WC > 90 cm	Halálozás (3 éves utánkövetés), hipertónia, diabétesz mellitusz, metabolikus szindróma, koleszterin, glükóz, vényomás
Liu et al., 2020, Kína, C	SNO: 68,0 ± 8,7 SO: 68,0 ± 9,3	SNO: 750 SO: 119	39,7 51,3	Kézszorítóerő < 26 kg férfiak < 18 kg nők; appendicularis vázizom-index: < 7,0 kg/m ² férfiak, < 5,7 kg/m ² nők	Testzsírszázalék (BIA): > 34,3% férfiak, > 42,1% nők	Hipertónia, diabétesz mellitusz, metabolikus szindróma, artritisz, koleszterin

Lu et al., 2013, Tajvan, C	SNO: 61,1 ± 9,6 SO: 61,1 ± 9,9	SNO: 136 SO: 115	11,8 30,4	Vázizomindex (BIA): < 37% férfiak, 27,6% nők	BMI ≥ 25 kg/m ²	Vérnyomás, koleszterin, glükóz, metabolikus szindróma, hipertónia, diabétész mellitusz, hiperlipidémia
Ma et al., 2016, Tajvan, C	SNO: 71,6 ± 8,0 SO: 71,8 ± 7,6	SNO: 156 SO: 135	44,9 50,9	< 24 órás vizelet kreatinin medián értéke (<12,33 mmol/nap férfiak, <10,43 mmol/nap nők)	BMI ≥ 30 kg/m ²	Vérnyomás, koleszterin, glükóz, metabolikus szindróma, hipertónia, diabétész mellitusz, CVD események
Montano- Loza et al., 2016, Kanada, P	57,0 ± 1,0	SNO: 292 SO: 135	67,0	L3 vázizomindex (CT): ≤ 41 cm ² /m ² nők, ≤ 53 cm ² /m ² férfiak, ha BMI ≥ 25 kg/m ² ; ≤ 43 cm ² /m ² mindkét nemben ha BMI < 25 kg/m ²	BMI ≥ 25 kg/m ²	Halálozás (1 éves utánkövetés)
Nakamura et al., 2019, Japán, R	SNO: 79,0 ± 7,3 SO: 77,4 ± 6,5	SNO: 301 SO: 71	66,7	Járásebesség: ≤ 0,8 m/s	BMI ≥ 25 kg/m ²	Halálozás (1,6 éves utánkövetés)
Öztürk et al., 2018, Törökország, C	71,8 ± 6,01	SNO: 61 SO: 45	43,3	Vázizomindex (BIA): < 9,2 kg/m ² férfiak, < 7,4 kg/m ² nők; járásebesség: < 0,8 m/s, kézszorítóerő: < 32 kg férfiak, < 22 kg nők (EWGSOP kritérium alapján)	BMI ≥ 30 kg/m ²	Kognitív funkció, fizikai aktivitás (TUG)
Palmela et al., 2017, Portugália, R	69,3 ± 1,0	SNO: 6 SO: 5	69,0	Vázizomindex (CT): ≤ 41 cm ² /m ² nők, ≤ 53 cm ² /m ² férfiak, ha BMI ≥ 25 kg/m ² ; ≤ 43 cm ² /m ² mindkét nemben, ha BMI < 25 kg/m ²	BMI ≥ 25 kg/m ²	Halálozás (1,5 éves utánkövetés)
Perna et al., 2017, Olaszország, C	80,96 ± 7,8	SNO: 101 SO: 80	30,7	Zsírmassza testtömeg (DEXA): < 5 percentilis	Testzsírszázalék (DEXA): > 38% nők, > 27% férfiak	Kognitív funkció, CRP
Rodrigues et al., 2021, Spanyolor- szág, R	SNO: 68,0 (27,0-87,0) SO: 75,0 (48,0-88,0)	SNO: 35 SO: 55	57,6	Vázizomindex (CT): < 52,4 cm ² /m ² férfiak, < 38,5 cm ² /m ² nők	Zsigeri zsírtérület (CT): > 103,8 cm ² férfiak, > 80,1 cm ² nők	Halálozás (5 éves utánkövetés)
Saito et al., 2022, Japán, P	SNO: 82,0 (76,0-86,0) SO: 84,0 (80,0-88,0)	SNO: 119 SO: 31	68,0 87,0	Appendicularis vázizom-index (BIA): ≤ 7,0 kg/m ² férfiak, ≤ 5,7 kg/m ² nők, járásebesség: ≤ 0,8 m/s	Testzsírszázalék (BIA): > 38% nők, > 27% férfiak	Halálozás (1 éves utánkövetés)

Sanada et al., 2017, USA, P	SNO: 78,8 ± 5,0 SO: 77,5 ± 4,4	SNO A: 1015 SO A: 327 SNO B: 1162 SO B: 180 SNO C: 703 SO C: 639	100	Vázizomindex (DEXA): < 7,77 kg/m ²	A: BMI: ≥ 25 kg/m ² B: testzsírszázalék (DEXA): 20% C: WC: ≥ 85 cm	Halálozás (11,7 éves utánkövetés)
Scott et al., 2016, Egyesült Királyság, P	SNO: 64,2 ± 8,0 SO: 64,8 ± 7,6	SNO: 233 SO: 128	48,0 49,0	Appendicularis vázizom-index (DEXA): ≤ 1,09 kg/m ² férfiak, ≤ 0,92 kg/m ² nők	Zsírtömeg (DEXA): > 27,02 kg nők, > 32,8 kg férfiak	Oszteoporózis
Scott et al., 2017, Egyesült Királyság, P	SNO: 80,7 ± 6,1 SO: 80,3 ± 6,5	SNO: 137 SO: 100	100	Appendicularis vázizom-index (DEXA): ≤ 0,92 kg/m ²	Zsírtömeg (DEXA): > 27,02 kg	BMD
Stenholm et al., 2014, Finnország, P	A: 58,6 ± 5,8 B: 75,3 ± 4,5	SNO: 484 S-Ow: 477 SO: 240	44,5 37,2	50-69 évesek - kézszorítóerő: < 42 kg férfiak, < 24 kg nők, 70 éves kor felett - kézszorítóerő: < 29 kg férfiak, < 19 kg nők	BMI: 25-30 kg/m ² túlsúlyos, > 30 kg/m ² elhízott	Halálozás (33 éves utánkövetés)
Stephen and Janssen, 2009, USA, P	65 éves kor felett	SNO: 750 SO: 373	39,6	Kézszorítóerő alsó harmada	WC alsó harmada	CVD események
Suh et al., 2019, Dél- Korea, R	SNO: 58,2 ± 14,5 SO: 52,9 ± 14,4	SNO: 30 SO: 5	57,0	Psoas izomtömeg (CT): az átlag alsó harmada	BMI: > 23 kg/m ²	Halálozás (3 éves utánkövetés)
Tabibi et al., 2018, Irán, C	45,0-62,0	SNO: 6 SO: 5	44,3	Vázizom-index (DEXA): < 10,76 kg/m ² férfiak, < 6,76 kg/m ² nők	Testzsírszázalék (DEXA): > 35% nők, > 25% férfiak	CRP
van de Bool et al., 2015, Hollandia, R	37,0-87,0	SNO: 96 SO: 341	57,0	Vázizom-index (DEXA): < 7,23 kg/m ² férfiak, < 5,67 kg/m ² nők	Android/ginoid zsírtömeg százalék aránya: > 1,0 férfiak, > 0,8 nők	CRP
von Berens et al., 2020, Svédország, P	SNO: 86,5 ± 1,0 SO: 86,5 ± 0,9	SNO A: 29 SO A: 29 SNO B: 30 SO B: 20	100	Székről felállás idő: > 15 s; kézszorítóerő: < 27 kg; appendicularis vázizomtömeg-index (DEXA): < 7 kg/m ² (EWGSOP2 kritérium alapján)	A: testzsírszázalék (DEXA): > 30% vagy BMI: > 30 kg/m ² vagy WC:> 102 cm B: testzsírszázalék (DEXA): > 30%	Halálozás (4 éves utánkövetés)
Wang et al., 2019, Kína, C	68,76 ± 6,5	SNO: 276 SO: 57	49,2	Appendicularis vázizomtömeg-index (BIA): < 7,0 kg/m ² férfiak, < 5,7 kg/m ² nők	Testzsírszázalék (BIA): > 31,6% férfiak, > 40,7% nők	Kognitív funkció, hipertónia, szívbetegségek, diabétesz mellitusz
Xia et al., 2021, Kína, C	SNO: 62,4 ± 8,9 SO: 67,9 ± 8,9	SNO: 576 SO: 80	51,4 90,0	Appendicularis vázizomtömeg-index (DEXA): ≤ 7,0 kg/m ² férfiak, ≤ 5,4 kg/m ² nők	BMI ≥ 24 kg/m ²	Koleszterin, szívbetegségek, glükóz, vérnyomás

Yang et al., 2015, Tajvan, C	67,0-83,0	SNO: 100 SO: 61	53,1	Vázizomindex (DEXA): < 6,87 kg/m ² férfiak, < 5,46 kg/m ² nők	Testzsírszázalék (DEXA): > 27,82% férfiak, > 37,61% nők	CRP, esések, szívbetegségek, stroke, diabétesz mellitusz, hipertónia, hiperlipidémia, arthritis, koleszterin, vérnyomás
------------------------------------	-----------	--------------------	------	--	--	---

1. táblázat A metaanalízisbe beválogatott közlemények jellemzői $\ddagger$: Az életkor átlag $\pm$ standard deviáció vagy medián és interkvartilisek vagy tartomány. AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia, BIA: bioimpedancia vizsgálat, BMD: csontsűrűség, BMI: testtömegindex, C: keresztmetszeti vizsgálat, CRP: C-reaktív protein, CVD: kardiovaszkuláris megbetegedés, DEXA: kettős energiájú röntgensugár-elnyelési mérés, DM: diabétesz mellitusz, EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People, FNIH: Foundation for the National Institutes of Health, HT: hipertónia, P: prospektív vizsgálat, R: retrospektív vizsgálat, SD: standard deviáció, WC: derékkörfogat. Kognitív funkció meghatározása Mini-Mental skálával történt, Fizikai aktivitás meghatározása az időzített felállás és elindulás tesztel (timed up and go test – TUG).

A rendelkezésre álló közlemények adataiból az alábbi paraméterekre vonatkozóan tudunk metaanalízist végezni:

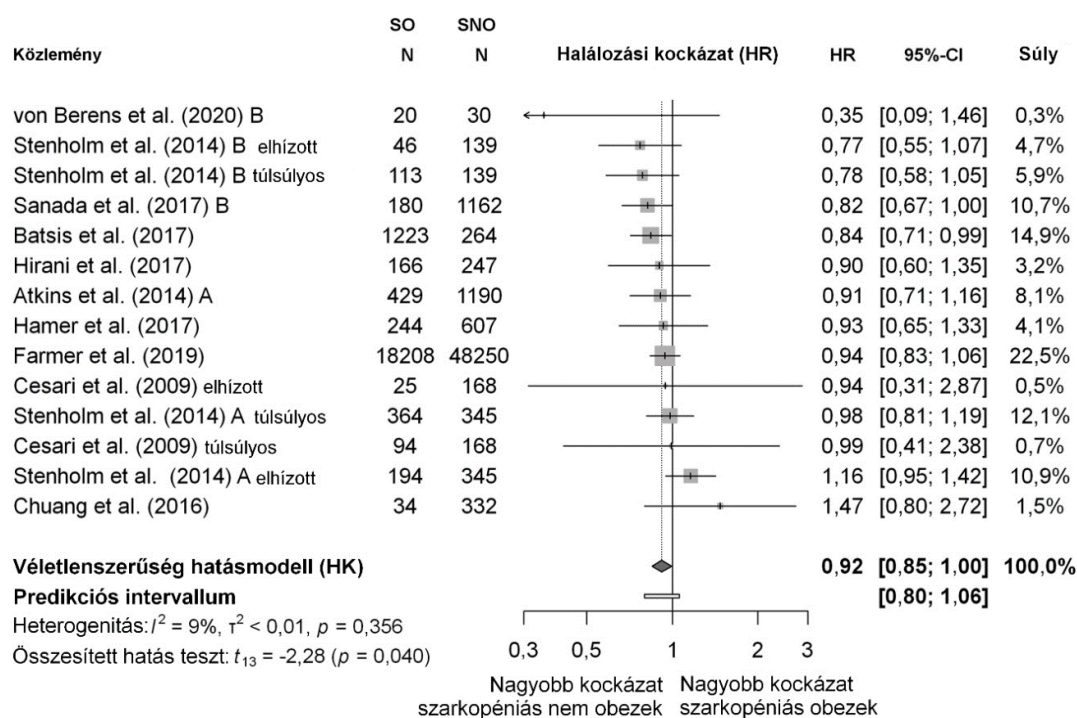
- Minden okból bekövetkező halálozás (össz-halálozás)
- Kardiovaszkuláris megbetegedések eseményei és halálozási rizikója
- Szarkopéniás elhízáshoz társuló betegségek (metabolikus szindróma, diabétesz mellitusz, hipertónia, hiperlipidémia, stroke, egyéb szívbetegségek)
- Lipidszintek, éhomi vércukor és CRP-szintek (utóbbi, mint gyulladásos markert a mortalitási kockázat előjelzésére alkalmazzák (Crimmins et al., 2008).
- Vérnyomás értékek
- Kognitív funkció a Mini-Mental skála (MMSE) meghatározásával
- Depresszió
- Fizikai funkció (időzített felállás és elindulás teszt, elesések száma, arthritisz, osteoporózis és csontsűrűség meghatározása).

Minőségértékelés

A beválogatott közlemények minőségértékelése Newcastle-Ottawa adaptált skálával történt. Az értékek 4 és 9 közöttiek voltak (a kohorsz vizsgálatok átlaga 7,1, míg a keresztmetszetieké 7,0 volt). Az egyes közlemények minősége is igen jó volt, a kohorsz vizsgálatok 68%-a, a keresztmetszetiek 70%-a jó minőségűnek értékelhető. A maradék 32%, illetve 30% közepes minőségűnek bizonyult.

Halálozási kockázat az önellátó felnőttek szarkopéniás obez és nem obez csoportjaiban

Az önellátó felnőttek körében végzett elemzés alapján a halálozási kockázat szignifikánsan alacsonyabb volt a SO csoportban a SNO csoporthoz képest (8. ábra). Ugyanakkor, ha szenzitivitási vizsgálat során a túlsúlyosakat is tartalmazó cikkek (Stenholm et al., 2014; Cesari et al., 2009; Sanada et al., 2017) kizárásra kerültek, a rizikó a két csoport között nem tért el egymástól ($p = 0,213$, $n = 10$). Azon tanulmányok külön vizsgálatával, melyek a szarkopéniát izomfunkció-vesztés alapján (kézszorító-erősség csökkenésével) határozták meg (Farmer et al., 2019; Hamer és O'Donovan, 2017; Stenholm et al., 2014; von Berens et al., 2020), szintén nem kaptunk szignifikáns eredményt ($p = 0,183$, $n = 7$).



8. ábra A halálozási kockázat házárd hányadosa (HR) az önellátó felnőttekben – összehasonlítva a SO és SNO csoportokat. A vízszintes vonalak jelölik a 95% CI értéket, a rombuszok az összesített hatásnagyságot a hozzá tartozó 95% CI értékekkel. Stenholm A és B jelzése a fiatalabb és idősebb populáció megjelölésére szolgál. Atkins-féle tanulmányból a BIA, Sanada és von Berens esetén a DEXA méréssel történő testösszetétel-meghatározás adatait használtuk fel az ábra elkészítéséhez. Cesari és Stenholm-féle közlemény külön adott meg adatokat túlsúlyos (BMI 25-30 kg/m²) és elhízott (BMI > 30 kg/m²) csoportokhoz is, így ezeket külön tudtuk felvezetni az ábrára.

Külön elemzést végeztünk olyan cikkek bevonásával, ahol az átlagéletkor 65 év felett volt (a cikkekben volt 65 év alatti személy is, de ezek a cikkek elsősorban az idősebb populációra fókuszáltak). Érdekes módon ezen idősebb populációban a SO csoport halálozási kockázata közel 15%-kal alacsonyabbnak bizonyult a SNO csoporthoz képest (HR: 0,85, 95%CI 0,78; 0,93; $p = 0,001$, $n = 11$). Ezen elemzés szenzitivitási vizsgálata

során, amikor a túlsúlyos kategória kizárásra került, továbbra is szignifikánsan alacsonyabb volt a SO populáció mortalitása a SNO csoporthoz képest (HR: 0,87, 95%CI 0,77, 0,98, $p=0,028$; $n = 8$).

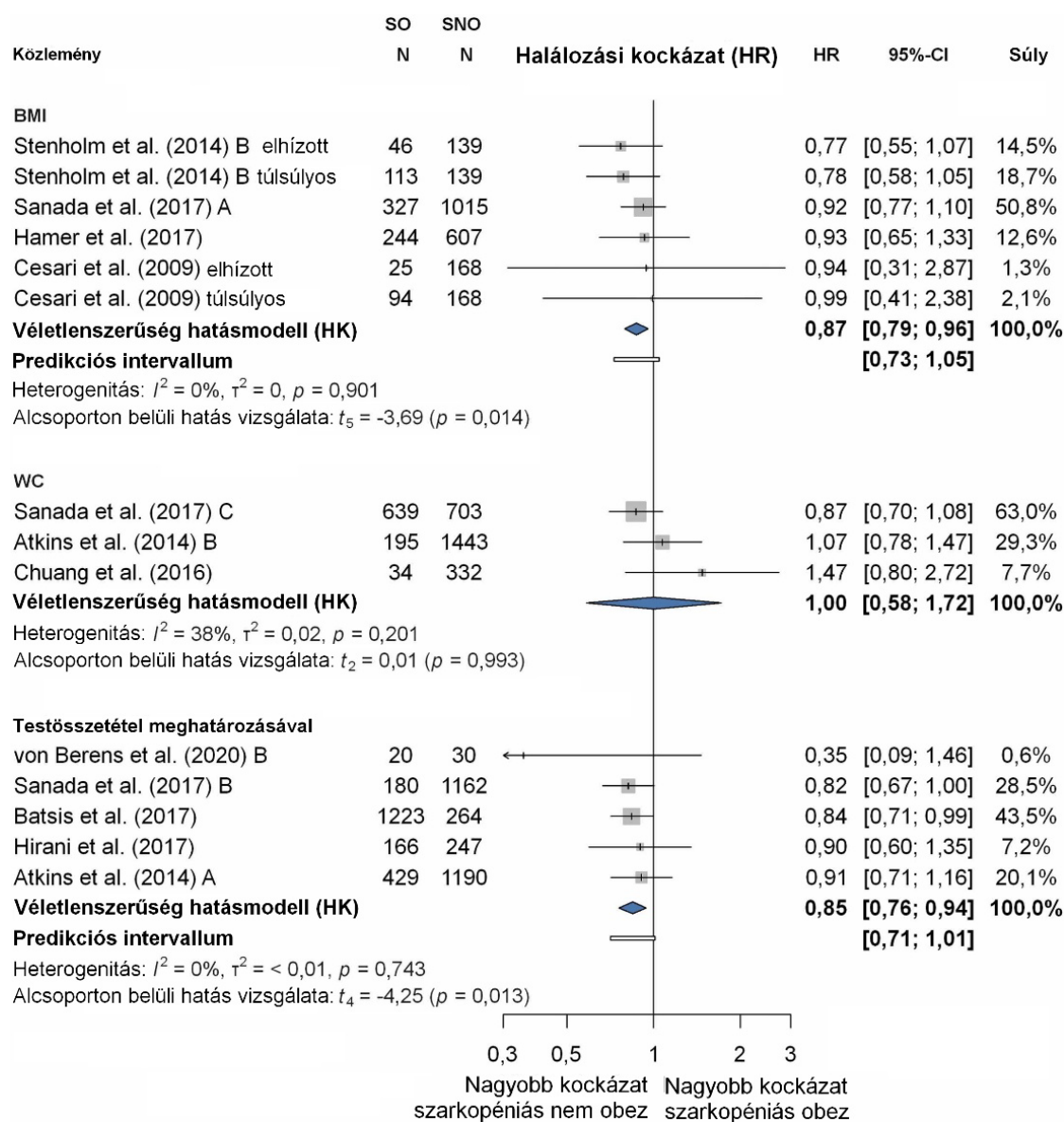
Ha a halálozást esélyhányados (OR) formájában vizsgáltuk a két csoport között, a 65 éves átlagéletkor feletti, önellátó felnőtt populációban a SO csoport 38%-kal kisebb halálozási kockázatot mutatott a SNO csoporthoz képest.

Az utánkövetési periódus széles skálán mozgott a bevont tanulmányok között (3-33 év). Külön vizsgáltuk, hogy 10 éven belüli, illetve azon túli utánkövetés esetén miképp változik a mortalitási rizikó a két csoport között, azonban nem találtunk eltérést ($p = 0,772$).

Összességében tehát eredményeink azt mutatják, hogy az elhízás nem fokozza, sőt, inkább csökkenti a halálozási kockázatot a szarkopéniások esetén, különösen az idős populációban.

Mivel a közlemények számos módszert alkalmaztak az elhízás meghatározására (antropometriai meghatározás – BMI, WC, testzsír-meghatározás pl. BIA, DEXA, CT), külön vizsgáltuk azt is, hogy ez befolyásolja-e az eredményeinket. Az összes közlemény bevonásával, melyek a BMI alapján definiálták a szarkopéniás elhízást, nem találtunk eltérést a két csoport mortalitási kockázata között ($p = 0,187$, $n = 9$). Ha külön elemeztük azon tanulmányok adatait, ahol csak az idős (65 év feletti átlagéletkor) populáció került bevonásra, a SO csoport halálozási rizikója szignifikánsan alacsonyabb volt (9. ábra, felső rész). Ez az eredmény megerősíti a szakirodalomban is ismert elhízási paradoxont, pontosabban: „BMI paradoxont”. Ha a derékkörfogat alapján lett meghatározva az elhízás, a SO és SNO csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget (9. ábra, középső panel). A közlemények egy kisebb csoportjából tudtunk bináris eredményekből OR-t kalkulálni, mely hasonló eredményt adott.

Számos közleményt találtunk, melyekben az elhízás meghatározása a testösszetétel vizsgálatával (DEXA, CT, BIA) történt. Meglepő eredményként, az önellátó idős (65 év feletti átlagéletkorú) populációban a testösszetétel mérése alapján az SO csoport halálozási kockázata szignifikánsan, 15%-kal alacsonyabb volt, mint a SNO csoporté ($p = 0,013$, 9. ábra, alsó ábrarész). Bár a predikciós intervallum eléri a HR = 1 vonalat, nagyobb része az alá esik, mely azt sejteti, hogy a legtöbb vizsgált populáció esetén az SNO csoport halálozási rizikója magasabb a SO személyekhez képest.



9. ábra A halálozási kockázat házárd hányadosa (HR) az önellátó idősekben (átlagos életkor minden cikkben 65 év feletti) – összehasonlítva a SO és SNO csoportokat, az elhízás meghatározásának módszere alapján csoportosítva (BMI, testtömegindex a felső, WC, derékkörfogat a középső, testösszetétel (DEXA vagy BIA segítségével) az alsó alcsoportban). A vízszintes vonalak jelölik a 95% CI értéket, a rombuszok az összesített hatásmegbecsülést a hozzá tartozó 95% CI értékekkel. Stenholm B jelzése az idősebb populáció megjelölésére szolgál. Cesari és Stenholm-féle közlemény külön adott meg adatokat túlsúlyos (BMI 25-30 kg/m²) és elhízott (BMI > 30 kg/m²) csoporthoz is, így ezeket külön tudtuk felvezetni az ábrára. Sanada-féle közlemény A jelzése a BMI-vel történő elhízás-meghatározást jelöli. Sanada B és von Berens B jelzéssel a DEXA módszerrel történő meghatározást jelzi. Sanada C és Atkins B a WC megadott elhízási paramétert jelöli. Atkins A pedig a BIA-val történő meghatározást mutatja.

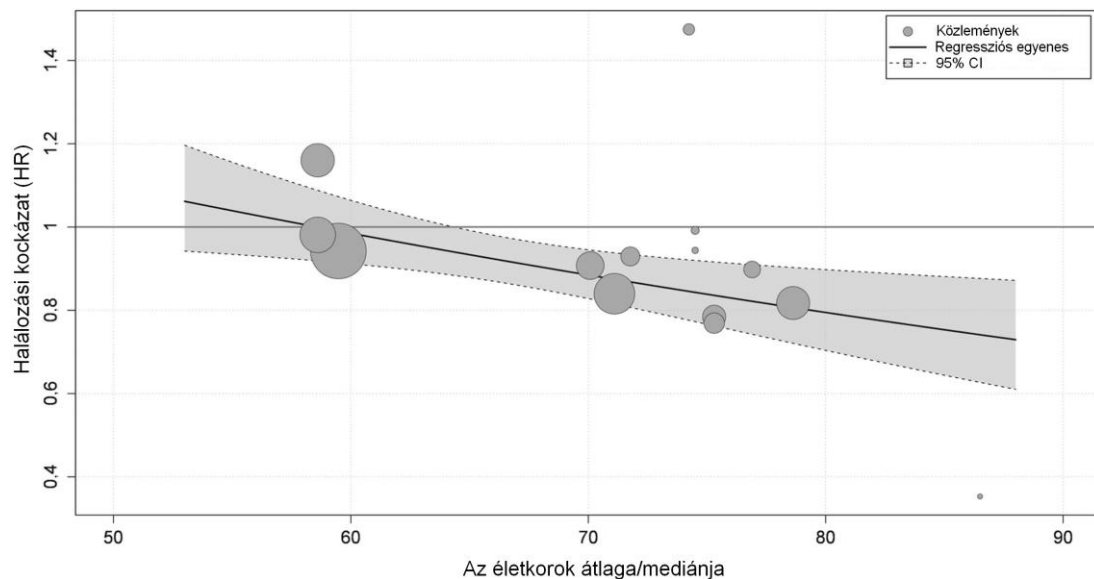
Halálzási kockázat a súlyos vagy tumoros beteg szarkopéniás obez és nem obez csoportokban

Az egyebekben egészségesnek tekinthető, önálló idős csoportjához képest a súlyosan beteg vagy tumoros szarkopéniás populációkra vonatkozóan végzett statisztikai analízisünkben nem találtunk szignifikáns különbséget a SO és SNO csoport mortalitási kockázata között (HR: 1,06 95%CI 0,79; 1,42; $p = 0,664$; $n = 13$). Érdekes módon ebben a populációban is az idősebb (70 éves kor fölötti) csoportok esetén volt a legalacsonyabb a halálzási kockázat a SO csoportban a SNO csoporthoz képest (HR 0,56-0,68 között). Ha bináris paraméterek (OR) alapján végeztük el az analízist, akkor se kaptunk szignifikáns különbséget. Még abban az esetben sem, ha azokat a közleményeket vizsgáltuk, amelyek figyelembe vették az izomerőt a szarkopénia diagnózisakor.

Mivel az utánkövetés csak egy közlemény esetén haladta meg az 5 évet, így külön analízist nem tudtunk kivitelezni az utánkövetés idejére vonatkozóan. Azonban meg tudtuk vizsgálni, hogy az elhízást leíró különböző paraméterek alapján képzett csoportokban miképp változik a mortalitási rizikó aránya a SO és SNO csoportok között. Ellentétben az egyébként egészséges, önálló populációval, itt sem találtunk szignifikáns különbséget egyik mérési paraméter esetén sem (BMI-vel történő meghatározás esetén $p = 0,748$; BIA, DEXA vagy CT-vel történő testösszetétel-meghatározás esetén: $p = 1,000$).

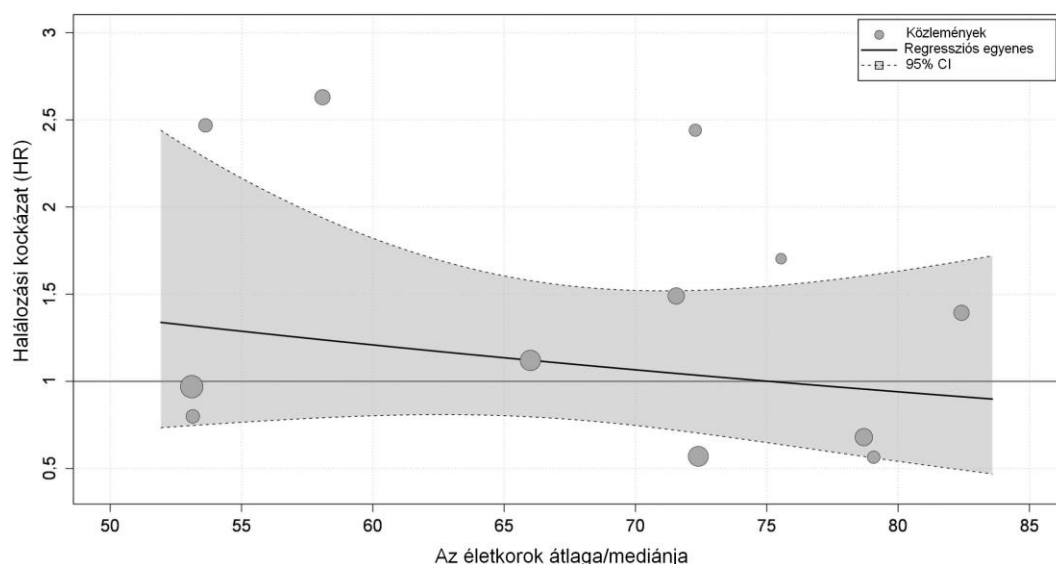
Életkorfüggő halálzási kockázat a szarkopéniás obez és nem obez csoportokban

Metaregressziós analízist végeztünk azzal a céllal, hogy kiderítsük az életkor magyarázhatja-e az inkonzisztens eredményeinket. A metaregressziós vizsgálat során az önálló felnőtt populáció átlag/medián életkora és halálzási kockázata (HR) között szignifikáns, lineáris, negatív kapcsolatot találtunk a SO csoportot összevetve a SNO csoporttal (10. ábra).



10. ábra A vizsgált önellátó, szarkopéniás felnőtt populációk életkora (átlag vagy medián) és az obez vs. nem obez csoportok relatív mortalitási rizikója (HR) közötti összefüggés metaregressziós elemzése. Regressziós koefficiens: $-0,0107$, 95% CI $(-0,0185; -0,0030)$, $p = 0,0108$ ($n=14$, Atkins et al., 2014, Batsis et al., 2017; Cesari et al., 2009 obez, ill. túlsúlyos alcsoportokkal; Chuang et al., 2016; Farmer et al., 2019; Hamer, O'Donovan, 2017; Hirani et al., 2017; Sanada et al., 2017; Stenholm et al., 2014 túlsúlyos és elhízott, fiatalabb és idősebb csoportjai; von Berens et al., 2020).

Eredményeink alapján tehát elmondható, hogy a szarkopénia mellett jelenlévő elhízás fiatalabb életkorban növelheti a halálózási kockázatot (ebben a korosztályban $HR > 1$), azonban az idősebb populációban nem rontja azt. Sőt, a 65-70 év feletti életkorban még protektív hatása is lehet ($HR < 1$). A súlyosan beteg vagy tumoros populációban azonban ilyen életkori összefüggést nem tudtunk kimutatni (11. ábra).



11. ábra A vizsgált súlyosan beteg/tumoros, szarkopéniás felnőtt populációk életkora (átlag vagy medián) és az obez vs. nem obez csoportok relatív mortalitási rizikója (HR) közötti összefüggés metaregressziós elemzése. Regressziós koefficiens: $-0,0126$, 95% CI $-0,0457; 0,0205$, $p = 0,4168$, ($n = 12$; Androga et al., 2017; Atmis et al., 2019; Beberashvili et al., 2023; Do and Kang 2023; Gruber et al., 2019; Ji et al., 2018; Kamo et al., 2019; Kobayashi et al., 2019; Nakamura et al., 2019; Rodrigues et al., 2021; Saito et al., 2022; Suh et al., 2019).

Kardiometabolikus megbetegedések kockázata a szarkopéniás obez és nem obez csoportokban (2. táblázat)

Összehasonlítva a SO és a SNO önellátó felnőtt populációt, előbbi esetén az elemzésbe bevont tanulmányok alapján magasabb kardiovaszkuláris megbetegedési rizikót tudtunk kimutatni, bár az eredmény nem volt szignifikáns ($p = 109$). Egyéb szívbetegségek (pl. szívelégtelenség, angina pectoris) vagy a stroke rizikója, valamint a kardiovaszkuláris halálozás szintén hasonló volt a két csoportban.

A gyulladásos aktivitást jelző CRP-értékről (C-reaktív protein) 13 közleményből állt rendelkezésünkre adat az analízishez. Az önellátó felnőtt populációban a SO csoportban szignifikánsan magasabb értékeket találtunk a SNO csoportéhoz képest ($p = 0,001$). Idősebb populációra szűkítve az elemzést ugyancsak szignifikánsan magasabb értéket találtunk az SO csoportban ($p = 0,012$). Bár a magasabb CRP-érték általában jó indikátora a nagyobb mortalitásnak, az önellátó populációra vonatkozóan metaanalízisünk ennek ellentmond, mivel a halálozási rizikó éppen a SO csoportban volt alacsonyabb.

Metabolikus szindróma tekintetében 4,59-szer nagyobb rizikót mutattak a SO személyek a SNO csoporthoz képest. A diabétesz mellitusz, hipertónia és hiperlipidémia esélyhányadosa szintén szignifikánsan magasabb volt a SO csoportban a SNO populációhoz képest, különösen, ha idősekre szűkítettük le az elemzést. Ennek megfelelően szignifikánsan magasabb éhomi vércukor- (általában 6 mmol/l fölötti) és trigliceridszintet ($> 1,7$ mmol/), valamint magasabb szisztolés (> 130 Hgmm) és diasztolés vérnyomásértékeket találtunk az idős SO csoportban. Ha külön vizsgáltuk azon közlemények eredményeit, amelyek a szarkopénia meghatározásához izomerőt mértek, hasonló eredményeket kaptunk a kardiovaszkuláris kockázat tekintetében, kivéve a hipertóniát, ahol a tendencia nem érte el a szignifikáns mértéket. A metabolikus szövődményekre vonatkozó szenzitivitási vizsgálat megerősítette, hogy a SO csoportban magasabb a rizikó diabétesz mellituszra, valamint az alacsonyabb HDL-szintre, de az éhomi vércukor- és a trigliceridértékek elemzésének eredményei nem érték el a szignifikancia határát, csak a tendencia látszott, melyet elsősorban az alacsony elemszámmal tudunk magyarázni.

2. táblázat Kvantitatív elemzéseink eredményeinek összefoglalása az önellátó SO és SNO felnőttek kardiometabolikus kockázatáról és egyéb komorbid állapotáról

Kimenetel	Összesített hatásnagyság (95% CI)	p-érték	Elemsszám
CVD esemény rizikója	HR 1,20 [0,93, 1,56] OR 1,44 [0,87, 2,38]	0,109 0,112	19093/50361 1719/2851
Szívbetegség rizikója	OR 1,13 [0,97, 1,32]	0,111	2110/4576
Stroke rizikója	OR 0,89 [0,76, 1,05]	0,146	1984/3962
CVD-hez köthető halálozás	HR 0,98 [0,47, 2,08]	0,936	1686/1786
CRP (mg/dl)	MD 0,09 [0,05, 0,14]	0,001	2256/3862
Metabolikus szindróma kockázata	OR 4,59 [2,42, 8,72]	0,001	1211/1668
Diabétesz mellitusz kockázata	OR 2,16 [1,55, 3,01]	< 0,001	2389/5429
Hipertónia kockázata	OR 2,47 [1,51, 4,04]	0,002	2525/5607
Hiperlipidémia kockázata	OR 1,45 [1,25, 1,68]	0,004	1140/878
Éhomi vércukor (mmol/l)	MD 0,50 [0,22, 0,77]	0,003	1723/3446
Szisztolés vérnyomás (mmHg)	MD 4,89 [0,93, 8,85]	0,022	1835/4187
Diasztolés vérnyomás (mmHg)	MD 2,85 [0,47, 5,23]	0,025	1640/2744
Trigliceridszint (mmol/l)	MD 0,42 [0,13, 0,71]	0,009	1784/3546
Totál koleszterinszint (mmol/l)	MD 0,13 [– 0,06, 0,32]	0,158	1644/2811
LDL (mmol/l)	MD 0,10 [– 0,13, 0,33]	0,353	1255/2984
HDL (mmol/l)	MD – 0,17 [– 0,24, – 0,10]	< 0,001	1784/3546
Időzített felállás és elindulás teszt (sec)	MD 1,06 [0,02, 2,09]	0,048	415/861
Elesések előfordulása	OR 1,34 [0,89, 2,01]	0,122	395/1045
Artritisz kockázata	OR 1,68 [1,04, 2,72]	0,041	1042/3346
Oszteoporózis kockázata	OR 1,00 [0,34, 2,93]	0,995	996/1022
Csípő csontsűrűség (g/cm ²)	MD 0,04 [– 0,07, 0,14]	0,354	189/277
MMSE-érték	MD – 0,31 [– 1,11, 0,49]	0,348	361/607
Depresszió rizikója	OR 1,42 [0,55, 3,69]	0,327	367/739

Fizikai aktivitás és a mentális státusz összehasonlítása a szarkopéniás obez és nem obez csoportokban (2. táblázat)

Az időzített felállás és elindulás tesztel felmért fizikai állapot rosszabb volt a SO idős populációban a SNO csoportéhoz képest, ugyanakkor az elesések száma nem különbözött a két csoportban. Az elhízás 1,68-szor nagyobb eséllyel növelte az artritiszek kockázatát az idős szarkopéniás populációban a nem elhízott csoportéhoz képest. A csípő csontsűrűsége magasabb volt a SO csoportban a SNO-hoz képest, de a különbség nem érte el a szignifikáns smértéket. Az oszteoporózis rizikója szintén hasonló volt a két csoportban.

A mentális státusz megítélésére a legtöbb tanulmány a Mini-Mental Skálát (MMSE) alkalmazta. Ennek alapján a két csoport szellemi állapota nem különbözött. Szenzitivitási vizsgálat (izomerő mint a szarkopénia meghatározására alkalmas tényező) nem változtatott az eredményeinken. A depresszió kockázatában sem találtunk a két csoport között szignifikáns különbséget.

Publikációs torzítás

A tölcserábrák vizuális áttekintése nem utalt kismintás torzítás jelenlétére az elemzéseinkben.

3.2.4. Diszkusszió

Metaanalízisünk az első, amely a SNO és SO csoportok direkt összehasonlításával nagyon részletesen vizsgálta az elhízási paradoxont szarkopéniás felnőttekben. A három korábbi metaanalízis a SO csoport halálozási rizikóját egy egészséges, nem szarkopéniás, nem elhízott csoporthoz hasonlította (*Tian és Xu, 2016; Zhang et al., 2019; Liu et al., 2023*). Ezekben a közleményekben a halálozási rizikó magasabb volt a SO populációban, különösen akkor, ha hospitalizált személyek voltak, függetlenül attól, milyen hosszú volt az utánkövetés (*Tian és Xu, 2016; Zhang et al., 2019*). Az elhízást és a szarkopéniát meghatározó különböző mérési módszerek figyelembe vétele esetén is magasabb volt a halálozási kockázat a SO csoportban (*Zhang et al., 2019*). Eredményeikből kiemelhető ugyanakkor az az érdekesség, hogy a SNO csoportnak hasonlóan magas halálozási hazard hányadosa volt, mint a SO csoportnak, ezen esetekben is az egészséges referencia csoporthoz viszonyítottak (*Tian és Xu, 2016; Liu et al., 2023*).

Fontos hangsúlyozni, hogy korábban még nem publikáltak olyan összefoglaló közleményt, ahol a SO és a SNO csoportok direkt, statisztikai módszerrel történő összehasonlítása megtörtént volna. A korábbi szakirodalmi adatok alapján az feltételezhető, hogy a szarkopénia és az obezitás negatív hatásai összeadódnak. Azonban az eddig megjelent tanulmányok nem tudtak statisztikailag szignifikáns különbséget kimutatni a szarkopéniás obez és nem obez csoportok halálozási kockázatában. A metaanalízisünkben bizonyítottuk, hogy az elhízás nem rontja tovább a mortalitási rizikót szarkopéniás felnőttekben, sőt, érdekes módon épp azt találtuk, hogy a SO csoportban szignifikánsan, 15%-kal alacsonyabbnak bizonyult a halálozási kockázat a SNO populációhoz képest, különösen idősebb korban. A metaregressziós vizsgálatunk az összhálalozási rizikó életkortól való függését igazolta — a SO és SNO csoportokat

egymással közvetlenül összevetve.

Alcsoportok külön elemzésével próbáltuk tisztázni, hogy az elhízást meghatározó mérési módszerek alkalmazása befolyásolja-e az általunk talált összefüggést. A derékkörfogat által meghatározott elhízást leszámítva a többi módszer esetén szignifikánsan nagyobb halálozási kockázatot találtunk a SNO csoportban a SO személyekhez képest. Mindezek alapján eredményeink megerősítik a szakirodalom által gyakran emlegetett elhízási paradoxont – nemcsak a BMI, hanem a tényleges zsírmennyiség meghatározása esetén is – az elhízott, idős, szarkopéniás, de egyebekben jó általános állapotban lévő populációban.

Az elhízott szarkopéniásokban számos társbetegség is megjelenhet, melyek fokozhatják a halálozási kockázatot. A komorbiditások befolyásolhatják, torzíthatják az eredményeket (*Zhang et al., 2019*). Ennek elkerülése érdekében külön elemzést végeztünk a súlyos vagy tumoros beteg személyek és külön az egyebekben egészséges (önellátó) csoportokban. Eredményeink alapján a súlyosan beteg, hospitalizált vagy tumoros megbetegedésben szenvedő személyek esetén a SO és a SNO csoportok mortalitási rizikója között nem volt szignifikáns különbség. Az összefüggést nem befolyásolta sem az elhízás meghatározásához használt módszertan, sem az életkor.

Az elhízás a kardiometabolikus megbetegedések ismert kockázati tényezője. Egy korábbi metaanalízis eredménye alapján a SO pácienseknek nagyobb a rizikója kardiovaszkuláris megbetegedésre, illetve halálra, metabolikus zavarokra, artritiszre és funkcionális károsodásokra (csökkent mobilitás) az egészséges populációhoz képest. Metaanalízisünkben direkt összehasonlítást végeztünk az önellátó SO és SNO csoportok között. Eredményeink alapján hasonló volt a két csoportban a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázata, szívbetegségek kialakulása, stroke előfordulása, valamint a kardiovaszkuláris halálozás is. Ugyanakkor fontos hangsúlyozni azt is, hogy a szarkopénia mellett jelenlévő addicionális elhízás 4,59-szeresére növelte a metabolikus szindróma kockázatát és az ezt jellemző laboratóriumi paraméterek szintjét is (a HDL-szint kivételével).

A szarkopénia ismert szövődménye a csökkent fizikai aktivitás és a kognitív hanyatlás. Metaanalízisünk eredményei alapján, ha valaki nem csak szarkopéniás, hanem elhízott is, akkor a fizikai terhelhetőség jobban csökken, az időzített felállás és járás teszten ezek a személyek szignifikánsan rosszabbul teljesítenek. Emellett az artritisz is gyakrabban fordul elő körükben. Érdekes azonban, hogy az esések száma, a csípőcsont csontsűrűsége, az osteoporózis kockázata és a kognitív funkció tekintetében nem

találtunk különbséget az önellátó, idősebb SO és a SNO csoportok között.

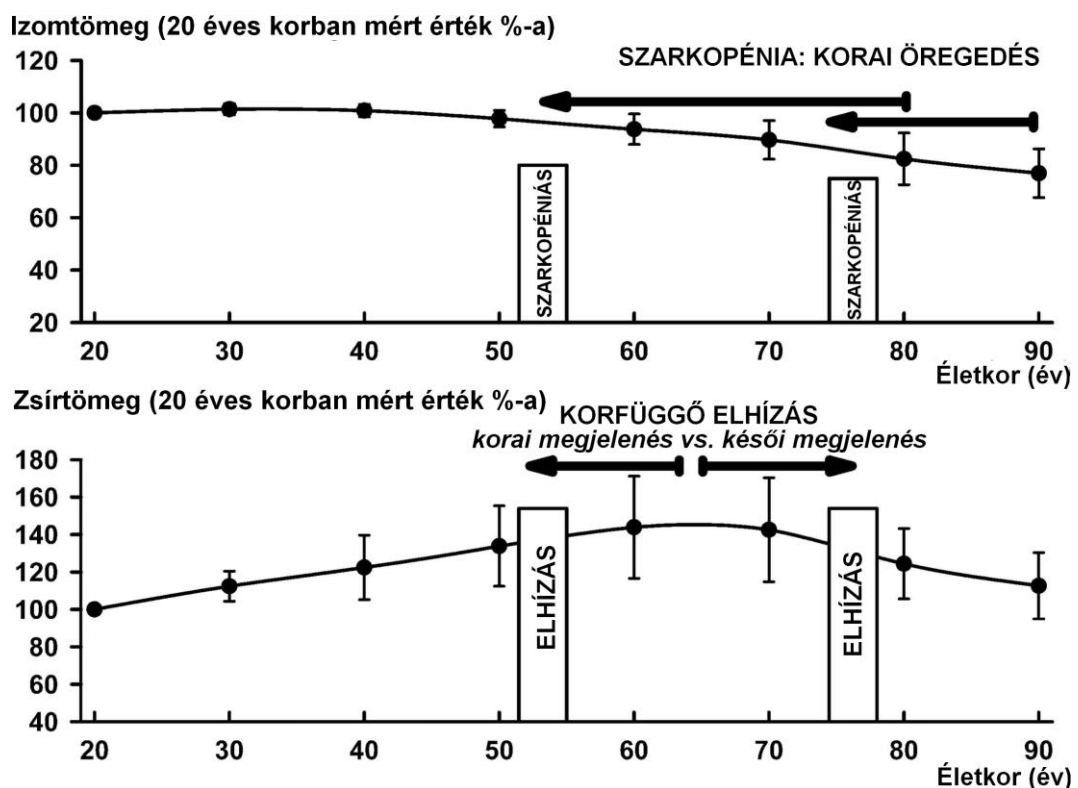
Mortalitási kockázatra vonatkozó eredmények részletes megbeszélése

A korábbi tanulmányok alapján az elhízás testtömegindex alapján történő meghatározása tehető felelőssé az idősebb populációkban leírt elhízási paradoxonért, az ún. "BMI paradoxonért" (Donini et al., 2020b). Ez a jelenség jól magyarázható az ismert ténnyel, hogy a BMI nem veszi számításba az izomtömeget és érzékenysége sem igazán megfelelő az elhízás meghatározására (Choi, 2016). Ugyanakkor a mi statisztikai elemzéseink alapján a halálozási rizikó abban az esetben is szignifikánsan alacsonyabb volt a SO csoportban a SNO csoporthoz viszonyítva, ha az elhízást nem BMI-vel, hanem a testösszetételt meghatározó vizsgálmódszerekkel (BIA, DEXA) definiálták. A BIA-val történő mérések eredményeit limitálja, hogy alkalmazásával az izomtömeg mennyiségét sokszor túlbecsülik, ezért a SO prevalenciáját magasabbnak szokták találni az izomtömeg pontosabb meghatározását szolgáló DEXA használatával (Gao et al., 2021b). Ilyen bizonytalanságok ellenére, metaanalízisünkbe bevontunk öt olyan közleményt, amelyekből négy a testösszetétel direkt meghatározására DEXA-t, egy pedig BIA-t alkalmazott. Fontos kiemelni azonban, hogy az egyes vizsgálatokon belül a szarkopénia definíciója pontosan ugyanaz volt az összehasonlításba bevont SO és a SNO csoportokban. Így az általunk statisztikailag igazolt alacsonyabb halálozási rizikó a SO csoportban nem magyarázható a csoport esetlegesen magasabb izomtömegével. Korábbi közlemények felvetették, hogy az elhízási paradoxon hátterében számos befolyásoló, torzító tényező állhat (Donini et al., 2020b), azonban a metaanalízisünkbe bevont tanulmányok figyelembe vették ezeket a potenciálisan befolyásoló hatásokat (pl. életkor, nem, etnikai származás, dohányzás, egyéb társbetegségek), ezekre megfelelő statisztikai korrekciót végeztek vagy a populációt ennek megfelelően válogatták össze.

Metaregressziós analíziseink eredményei alapján a szarkopéniás, önellátó felnőttek körében az addicionális obezitással összefüggő relatív halálozási kockázat negatív lineáris kapcsolatban áll az életkorral. Ezzel szemben súlyosan beteg vagy tumoros páciensek esetén ez a kapcsolat már nem volt megfigyelhető.

Az életkorral összefüggő érdekes eredményeinket elsősorban a biológiai öregedés egyénekenként eltérő ütemű folyamataival tudjuk magyarázni. A fizioiógias öregedési folyamatokban a zsírtömeg mennyisége növekszik, majd 60-70 éves kor körül éri el a maximumát (korfüggő elhízás), ezt követően fokozatosan csökken. Az izomtömeg ezzel szemben már 40-50 éves kortól kezdve fokozatos csökkenést mutat, ami később időskori

szarkopéniához vezethet (Kelly *et al.*, 2009; Ferucci és Studenski, 2015). Előfordulhat egy átmeneti időszak a testösszetétel korfüggő változása kapcsán, amikor mind a csökkent izomtömeg és -erő (szarkopénia), mind a nagyobb zsírtömeg (elhízás) egyszerre van jelen ugyanabban az emberben, ezt a fázist nevezzük szarkopéniás obezitásnak (Stenholm *et al.*, 2008). Későbbi életkorban az izomtömeg mellett a zsír mennyisége is csökken, ami a szarkopéniás nem obez fenotípusú fázishoz vezet. Az azonos kronológiai korú személyek biológiai öregedésének üteme egyéni különbségeket mutathat. Lassabb biológiai öregedés esetén a korfüggő elhízás fázisa későbbre tolódhat (a folyamat vázlatos ábrája lsd. 12. ábra).



12. ábra A testösszetétel életkorfüggő élettani változásainak sematikus ábrázolása a 20 éves (fiatakori átlagos érték %-ában). A görbék az izomtömeg időskori szarkopéniához vezető korfüggő csökkenését (felső ábra), valamint a zsírtömeg korfüggő elhízáshoz vezető (maximumát 60-70 éves korban éri el), növekedését, majd csökkenését mutatják be (alsó ábra). Az ábrán látható görbék (átlag és standard deviáció) Ferucci és Studenski 2015-ös, Kyle és munkatársainak 2001-es, Janssen és munkatársainak 2000-es, valamint Kelly és munkatársainak 2009-ben megjelent közleményében található adatok alapján készültek. Az oszlopok a felső ábrán a szarkopénia korai megjelenését mutatják, ami felgyorsult öregedést jelez. Az alsó ábrán látható oszlopok pedig a korfüggő elhízás korai, valamint késői megjelenését demonstrálják, ami felgyorsult, valamint lassabb ütemű biológiai öregedést jelez.

Tehát az azonos kronológiai korú személyek a biológiai öregedés különböző fázisaiban lehetnek: a lassabb öregedési ütem következtében a korfüggő elhízás fázisa idősebb életkorra tolódhat, így a 65–70 év feletti, szarkopéniás, de még mindig magas zsírtömegű idősök a biológiai öregedés korábbi fázisát képviselhetik, mely alapján a várható élettartamuk hosszabb lehet, mint a

SNO-csoport tagjainak.

A súlyosan beteg populációban nem tudtunk kimutatni szignifikáns különbséget a SO és SNO csoportok között és a relatív mortalitási rizikó ilyen korfüggő eltolódását se tudtuk megfigyelni. Bár a korábbi tanulmányok arra utaltak, hogy az elhízás kedvező, protektív tényező lehet ebben a populációban is (Schetz *et al.*, 2019; Lennon *et al.*, 2016), feltehetően azért, mert az elhízás hatása ellensúlyozhatja az alapbetegség halálozásra gyakorolt jelentős hatását. Másrészt metaanalízisünkben a súlyosan beteg SO és SNO csoportok közötti szignifikáns különbség hiánya azt jelezheti, hogy az addíciónálisan jelenlévő obezitás nem rontja tovább a halálozási rizikót a beteg szarkopéniás személyekben. A rövid utánkövetési periódus alatt (egyét kivéve mind 5 év alatti volt) a halálozási rizikót elsősorban maga a szarkopénia (és a súlyos betegség) határozhatja meg és nem az elhízás (Landi *et al.*, 2000).

Mivel a szarkopéniás elhízásnak egészen 2022-ig nem volt egyöntetűen elfogadott definíciója, a szakirodalmi adatokban számos ellentmondás fordul elő (Donini *et al.*, 2020a, Donini *et al.*, 2022). Ezért csoportonként külön vizsgáltuk azokat a közleményeket, melyek a szarkopéniás elhízás definícióját más-más módszerrel (BMI, testösszetétel vagy derékkörfogat) és határértékekkel (elhízás, illetve túlsúly) határozták meg. Az eredményeink hasonlóak voltak, ha az elhízást BMI alapján vagy testösszetétel-méréssel határozták meg. Ezzel szemben az a kevés közlemény, ahol az obezitást a nagyobb derékkörfogattal definiálták, nem adott szignifikáns eredményt. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy ezekben a tanulmányokban az átlagéletkor 75 év alatti volt, így nem is lehetett módunk a fent részletezett életkorfüggő különbségek miatt szignifikáns eltérést találni.

Emellett figyelembe vettük a BMI, a WC és a testösszetétel-meghatározások alapjául szolgáló határértékeket is. Külön elemeztük a túlsúlyos populációkat is tartalmazó közleményeket, illetve a valóban elhízottakat. Ha a túlsúlyos, de nem elhízott csoportokat kizártuk az elemzéseinkből, a szarkopéniás obez csoport halálozási rizikója továbbra is szignifikánsan alacsonyabb volt az SNO csoportéhoz képest. Mindazonáltal ez az alacsonyabb mortalitási kockázat csak az enyhe, mérsékelt elhízásra, nem pedig az extrém, morbid obezitásra lehet igaz, mivel az általunk bevont közlemények csak legfeljebb mérsékelt elhízott populációkat vizsgáltak (Atkint *et al.*, 2014; Chuang *et al.*, 2016; Farmer *et al.*, 2019; Hamer és O'Donovan, 2017; Liu *et al.*, 2014; von Berens *et al.*, 2020).

Egy friss metaanalízis alapján az elhízott idősök körében alacsonyabb a

szarkopénia kialakulásának rizikója, ami azt sugallja, hogy ezekben az idősokban a nagyobb izomtömeg és izomerő az, ami magyarázhatja az elhízási paradoxont, de a szarkopénia mértékét nem vizsgálták ebben a közleményben (Liu et al., 2023). A mi metaanalízisünkben viszont olyan SO és SNO csoportokat tudtunk direkt módon (páronként) összehasonlítani, amelyekben a szarkopénia definíciója és mértéke azonos volt a két populációban. Tehát az SO csoport alacsonyabb halálozási rizikója nem a nagyobb izomtömeggel magyarázható. A szarkopéniás obezitás definíciójának új konszenzusa alapján a diagnózis felállításához egyrészt a vázizom funkcionális paramétereinek romlása, másrészt a megváltozott testösszetétel megállapítása is szükséges (Donini et al., 2022). Mind a BIA, mind pedig a DEXA alkalmazása számos limitációval jár, így például túlbecsülhetik az izomtömeg mennyiségét, mivel ezekkel nem tudjuk az intermuszkuláris zsírlerakódást megfelelően meghatározni. A testzsír túlzott növekedése esetén az ektópiásan felhalmozódó zsírtömeg negatív összefüggést mutat az izomerővel, így az izommennyiség és -erő, illetve -funkció nem minden esetben korrelálnak megfelelően egymással. Ennek ellenére a szarkopéniát sokszor úgy definiálják, mint a csökkent izommennyiséget, de a funkcionális romlást nem mérik fel. A metaanalízisünkbe bevont legtöbb közlemény is nagyon limitált adattal rendelkezik az izmok tényleges funkcionális paramétereiről. Ezen esetekben a miopéniás obezitás kifejezés jobban leírja az adott állapotot (Donini et al., 2020a).

A felnőttkori szarkopénia a SO csoportban kialakulhat primér vagy szekunder módon. Egyrészt az elhízás kapcsán felhalmozódó zsírtömeg metabolikus változást okoz, ami az izomtömeg és -funkció romlásához vezethet. A SO nem csak az idős populációban, hanem már fiatalabb életkorban, középkorúak esetén is megfigyelhető, általában valamilyen krónikus betegség következtében kialakuló obezitás miatt. Utóbbi jelenti a szekunder szarkopéniát. Ilyen betegek halálozási kockázata jóval magasabb mint az egyébként egészséges populációé. Ezek a fiatal korban szarkopéniás obezek 70 éves korukra már általában nem az önellátó csoportba, hanem inkább a súlyosan betegek közé sorolhatók. Eredményeink szerint a súlyosan beteg SO csoport halálozási kockázata hasonló mértékű mint a szarkopéniás nem obezeké. Ezzel ellentétben az önellátó idős SO páciensek esetén (korábban fennálló súlyosfokú elhízás nélkül) inkább a korfüggő, primér szarkopéniáról beszélhetünk. Ebben a csoportban az elhízás később alakul ki, inkább életkorfüggő (a testzsír mennyiségének maximumát csak középkorúként, a hatodik évtizedükben érik el), így az obezitás rövidebb ideig áll fenn, kisebb ideig tudja negatív hatását kifejteni. Másrészt az is feltételezhető, hogy az ilyen idős emberek szervezete

fiatalon is jobban ellen tud állni az elhízás negatív hatásainak. Ezekben a személyekben a szarkopénia csökkentheti az energiafelhasználást, ezáltal fokozatosan zsírlerakódáshoz vezethet.

Kardiometabolikus szövődményekre vonatkozó eredmények részletes interpretációja

A szarkopénia és az elhízás patogenetikai szempontból szorosan összefüggenek egymással. Szarkopéniás személyek szérumban magasabbak a gyulladásos aktivitást jelző értékek, különösen a CRP (*Bano et al., 2017*). A zsírtömeg eloszlása drámaian változik az életkor függvényében. A zsigeri és intramuszkuláris zsírtömeg az életkorral növekedést mutat, ezzel együtt a zsírszövet diszfunkciója is fokozódik, míg a bőr alatti (szubkután) zsírszövet mennyisége csökken. A zsigeri zsír felhalmozódása szintén növeli a gyulladásos citokinek, pl. a tumor nekrozis faktor alfa (TNF- α) és az interleukin 6 (IL-6) szintjét (*Bian et al., 2017*). Ezen felül a fokozott zsigeri zsírtömeg egy alacsony szintű, krónikus gyulladást tart fenn a szervezetben, mely összefüggést mutat az inzulinrezisztenciával is (*Srikanthan et al., 2010*). Ezek a változások számos egészségügyi problémához vezethetnek, például kettes típusú diabétesz mellituszhoz, diszlipidémiához, ateroszklerózishoz. Továbbá az izmok zsíros infiltrációja csökkent izomerővel és teljesítőképességgel társul, mivel a zsírfelhalmozódás mellett krónikus, szubklinikai gyulladásos folyamatok zajlanak, melyek a szarkopénia progresszióját is elősegítik (*Stenholm et al., 2008*). A szarkopénia csökkenti az alapanyagcserét, valamint a fizikai teljesítőképesség intenzitását és időtartamát is rontja, melyek révén növeli az elhízási kockázatot (*Zoico et al., 2004*). Tehát mind a szarkopénia, mind az elhízás krónikus, szubklinikai gyulladást okoz a szervezetben, melyek egymás hatását képesek erősíteni, maximalizálva a metabolikus és funkcionális rendellenességekre gyakorolt hatásukat. Ugyanakkor a korábbi adatok alapján nem volt egyértelmű, hogy a szarkopénia és az obezitás együttes jelenléte valóban jobban növeli-e a különböző egészségügyi komplikációk, megbetegedések kockázatát, mint a szarkopénia önmagában.

A gyulladásos paraméterek közül a CRP-érték magasabb mind az elhízott, mind a szarkopéniás személyekben (*Park et al., 2005; Bano et al., 2017*). Ezzel összhangban szignifikánsan magasabb szérumban CRP-szintet találtunk a SO csoportban a SNO csoporthoz képest az egészséges, felnőtt populációban. Ez az eredmény a szarkopénia és az elhízás szubklinikai gyulladásra gyakorolt szinergikus hatását demonstrálja. Hasonló eredményt kaptunk, ha csak az idős populációkat tartalmazó közlemények adatait vontuk

be az analízisünkbe. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a CRP átlagértékek mindkét csoport esetén a normál tartományban voltak. Korábbi kutatások eredményei azt mutatják, hogy egy minimális CRP-emelkedés is (3-10 mg/dl) összefüggést mutathat a kardiovaszkuláris megbetegedések, események és halálozás kockázatával (*Crimmins et al., 2008*). Egy 2023-ban publikált közlemény szerint a SO személyekben a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulása és az ehhez társuló halálozási kockázat magasabb volt az egészséges csoporthoz képest (*Liu et al., 2023*). Metaanalízisünkben az SO és SNO csoportok direkt összevetése alapján hasonló kardiovaszkuláris megbetegedési és halálozási kockázatot, valamint a szívbetegségek, illetve a stroke azonos arányú előfordulását találtuk. Ez a kardiovaszkuláris megbetegedések és a szarkopénia közötti szoros korrelációval magyarázható. Számos tanulmány igazolta, hogy a kardiovaszkuláris betegségek növelik a szarkopénia előfordulását (*Zuo et al., 2023*). Tehát a kardiovaszkuláris megbetegedések prevalenciája már eleve magas a SNO csoportban is, vagyis a szarkopénia mellett jelenlévő elhízás már nem tudja tovább fokozni. Mi több, előfordulhatnak olyan idős személyek a vizsgálatokban, akik az elhízáshoz társuló komplikációkra kevésbé érzékenyek, ezáltal jobb túlélést mutatnak. Ez a feltételezett “túlélési hatás” az idősokban az elhízás és a halálozás közötti összefüggés alulbecsléséhez vezethet (*Zamboni et al., 2005*). Mivel a legtöbb, elhízáshoz társuló következmény évek alatt alakul ki, így azok a személyek, akikben az obezitás csak idősebb korban jelentkezik, más, nem elhízáshoz társuló betegségben meghalhatnak még mielőtt az elhízáshoz köthető komplikációk kialakulnának.

Eredményeink alapján tehát lényeges az elhízás megjelenésének az ideje (anamnézisben elhízás, vagy az így eltelt évek száma) az elhízáshoz társuló későbbi betegségek és komplikációk kialakulásának szempontjából. Ezt a korábbi vizsgálatok nem vették figyelembe. Az obez betegek általában a kardiovaszkuláris betegségek kezdetén már tüneteket produkálhatnak, szemben a nem elhízott társaikkal, ami csökkentheti a súlyosabb kimenetelt azáltal, hogy a diagnózis időben megszületik és korábban kezdődhet meg a kezelés (*Marcks et al., 2021*).

A hospitalizált, szarkopéniás betegeknel általában egyszerre észlelhető a magas gyulladásos aktivitás és számos komorbiditás jelenléte is, melyek a gyulladásos értékeket (CRP) még tovább tudják emelni (*Gariballa és Alessa, 2013*). Hasonló volt az átlagos szérum CRP-szint a súlyosan beteg vagy hospitalizált SO és SNO csoportban. Ezekben az esetekben feltehetően a betegség jelenléte egyébként is megemelte a CRP-értéket, amit az addicionálisan megjelenő elhízás nem fokozott tovább szignifikánsan.

A metabolikus szindróma az abdominális elhízás, az inzulinrezisztencia, a hipertónia és a diszlipidémia tünetegyüttesekből álló súlyos klinikai állapot, mely növeli a kardiovaszkuláris megbetegedések és a mortalitás kockázatát is (Crimmins *et al.*, 2008). Egészséges emberekkel összehasonlítva, szarkopéniás obez személyeknél nagyobb eséllyel alakul ki metabolikus szindróma (Liu *et al.*, 2023). Metaanalízisünk megerősítette, hogy az önellátó idős SO csoportnak súlyosabb a proinflammatorikus állapota és rosszabb a metabolikus státusza, mint a SNO személyeknek, ezáltal számos komorbiditás előfordulása is nagyobb arányban figyelhető meg az SO emberekben. Ha az idősebb, egyébként egészséges SO és SNO populáció adatait vetettük össze, szignifikánsan nagyobb kockázatot találtunk a metabolikus szindróma, illetve ennek részeként definiált betegségek (diabétesz mellitusz, hipertónia, hiperlipidémia) előfordulására a SO csoportban. Jól ismert tény, hogy a szarkopénia önmagában, az elhízástól függetlenül is rossz szénhidrát-anyagcserét és csökkent inzulinérzékenységet eredményezhet (különösen a 60 év alatti korcsoportban). Ennek alapján a csökkent izomtömeg korai előjele lehet a diabétesz mellituszra való hajlamnak (Srikanthan *et al.*, 2010), bár az eredmények ellentmondásosak. A szarkopénia a metabolikus szindróma rizikófaktoraként szerepel néhány tudományos közleményben (Kim *et al.*, 2021), míg másokban nem fordult elő nagyobb arányban sem a metabolikus szindróma, sem a diabétesz mellitusz a szarkopéniás személyekben (Srikanthan *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2023). Egy friss metaanalízis eredményei alapján a hiperlipidémia nem függ össze a szarkopéniával (Gao *et al.*, 2021a). Ehhez hasonlóan több korábbi tanulmány véleménye alapján a szarkopénia nem okoz hipertóniát, ugyanakkor növelheti a hipertónia rizikóját más tanulmányok szerint (Bai *et al.*, 2020). Két friss metaanalízis sem talált összefüggést a szarkopénia és a hipertónia között (Gao *et al.*, 2021a; Liu *et al.*, 2023). Elemzésünkben az éhomi vércukorszint, a szérum triglicerid- és a vérnyomásértékek összehasonlítása az SO és SNO csoport között hasonló eredményt adott, mint a korábbi vizsgálatok: az idősebb SO populáció szignifikánsan magasabb értékeket mutatott, mint a nem obez csoport.

Fizikai és mentális funkciók eredményeinek áttekintése

Ismert tény, hogy szarkopéniás idős populációban a fizikai képesség beszűkül, nagyobb a rizikó az elesésekre, törésekre, osteoporózisra, artritiszre (Yeung *et al.*, 2019; Gao *et al.*, 2021a). Az öregedési folyamatok során az ektópiás zsírlerakódás kifejezetté válik az izomrostok közti térben. Az elhízott emberekben a nagyobb testtömeg fokozott

nyomást gyakorol az izomzatra is, mely stimulálhatja azt, ami elősegíti az izom hipertrofiáját. Azonban az intramuszkuláris zsírlerakódás és a fokozott adipokinszekréció jelentős szerepet játszik az elhízáshoz kapcsolódó gyulladásos folyamatokban, ami az izomerő csökkenéséhez, funkcióvesztéshez és a fizikai teljesítőképesség romlásához (pl. egyensúly, járási bizonytalanság, segédeszközök szükségessége, nehézségek a lépcsőzésben) vezethet idős SO emberekben (*Rolland et al., 2009; Lim et al., 2019; Liu et al., 2023*).

Az izomzat elzsírosodása (myosteatorsis) csökkenti az izomrostok kontraktilitási képességét és erejét (*Zoico et al., 2013*). Metaanalízisünkkel igazoltuk, hogy a szarkopénia és az elhízás együttes jelenléte szignifikánsan rontja a fizikai teljesítőképességet (pl. az időzített felállás és járás tesztben), emellett növeli az artritiszek rizikóját a szarkopéniás nem obese csoportéhoz képest. A megfigyelt funkcionális eltérések az izomzat fokozott gyulladásával és a megnövekedett terhelésével magyarázhatóak, melyek még tovább rontják az egyébként is csökkent izomtömeggel/izomerővel rendelkező SO csoportok állapotát a SNO csoportéhoz képest. Mind a szarkopénia, mind az elhízás külön-külön is összefügg az elesések fokozott kockázatával. A csökkent izomerővel (dinapéniával) járó elhízás jobb prediktív faktora az elesések kockázatának mint a SO (*Scott et al., 2014*). Metaanalízisünk során nem találtunk különbséget az elesések számát tekintve a SO és SNO csoportok között. Eredményünk egybehangzó a korábbi tanulmányokéval (*Huo et al., 2016; Scott et al., 2016; Scott et al., 2017*). Ezek alapján feltételezhetjük, hogy a szarkopénia és az obezitás együttes jelenléte nem növeli tovább az elesések kockázatát a nem elhízott csoportokhoz képest. Noha az idősebb korcsoportba tartozó elhízott személyek gyakrabban esnek el, a sérüléseik száma kevesebb (*Himes és Reynolds, 2012*).

A korábbi eredmények a csontok egészségét, valamint a csontsűrűséget illetően ellentmondásosak. Néhány közlemény szerint az elhízás valamelyest védelmet nyújthat az osteoporózis kialakulásával és a csonttörésekkel szemben szarkopéniás személyekben (*Aubertin-Leheudre et al., 2018; Huo et al., 2016; Perna et al., 2017*). Más tanulmányok szerint azonban az elhízáshoz társuló alacsonyabb törési rizikó SO esetén már nem mutatható ki, amit az alacsony izomtömeggel magyaráztak (*Scott et al., 2016; Scott et al., 2017*). Az elhízott emberek esetén megfigyelhető alacsonyabb csonttörési kockázat hátterében két magyarázat állhat: egyrészt a nagyobb csontsűrűség, másrészt a jelentős mennyiségű lágyrészek védő hatása. A testzsír nagyobb mennyisége (magasabb testzsírarány) és a csontsűrűség közötti pozitív összefüggést (*Gjesdal et al., 2008*)

egyrészt biomechanikai hatásokkal magyarázhatjuk, másrészt a szubkután zsírszövetben található androgén hormonok gyenge ösztrogénekké történő fokozott aromatizációjával és a csontokra gyakorolt fokozott terheléssel (Gilsanz *et al.*, 2008). Emellett a zsírszövettel összefüggő inzulinrezisztencia és az inzulinszerű növekedési faktor-1 magasabb plazmaszintje pozitív hatással lehet a csontképzésre. Továbbá bizonyos adipokinek, mint a leptin vagy az amilin is elősegíti az oszteoblasztok képződését és közben csökkenti az oszteoklasztok aktivitását (Zhao *et al.*, 2008). Ellentétben a szubkután zsírszövet pozitív hatásaival, a zsigeri zsír felszaporodásával a proinflammatorikus állapot felé tolódik az egyensúly, így fokozott oxidatív stresszel jár, mely negatív hatással van mind a csontok szerkezetére, mind azok struktúrájára és minőségére (Gilsanz *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2022). Metaanalízisünk során a csípőcsontsűrűség és az osteoporózis kialakulásának kockázatát vizsgáltuk a SO és SNO csoportok összehasonlításával, azonban szignifikáns különbséget nem találtunk az idős, önellátó populációban. Eredményeink alapján feltételezhetjük, hogy az alacsony izomtömeg ellensúlyozza a nagyobb zsírtömeg csontsűrűségere gyakorolt potenciálisan pozitív hatását. Emiatt a SO személyek olyan elhízott idősök, akik esetén nem érvényesül a nagyobb zsírtömeg kedvező hatása a csonttörésekre.

Az életkor előrehaladtával a mentális képességek fokozatos romlása figyelhető meg, mely gyakran társul depresszióhoz is. A SO és SNO csoportokba tartozóknál is megfigyelhető ez a mentális hanyatlás, ugyanakkor a zsír és izom egymásra gyakorolt hatásával nem magyarázható ez a folyamat (Gao *et al.*, 2021a, Batsis *et al.*, 2021). Az elhízás hatása a kognitív funkciókra nem teljesen egyértelmű. Korábbi tanulmányok alapján az elhízás összefüggést mutathat a mentális képességek zavarával és az agyi struktúrák megváltozásával (Raji *et al.*, 2010; Elias *et al.*, 2005). Más közlemények szerint azonban a kognitív teljesítőképesség javult és a romlás sebessége se volt olyan kifejezett elhízásban (Deckers *et al.*, 2017). Metaanalízisünkben nem találtunk különbséget se a kognitív funkció, se a depresszió tekintetében a SO és SNO csoport között. Valószínűsíthető, hogy az elhízás mentális képességekre gyakorolt negatív hatása csak a korai felnőttkorban érvényesül (Smith *et al.*, 2011; Tolea *et al.*, 2018). Idősebb korban a túlsúly, valamint az elhízás kognícióra kifejtett hatását egyéb, markánsabb tényezők háttérbe szorítják. Az izmok által termelt miokinek (pl. irisin, cathepsin B) kedvező hatással vannak az agyi működésre. Emiatt feltételezhetjük, hogy a kognitív hanyatlás megjelenése szarkopéniában és SO személyekben részben ezzel is magyarázható (Islam *et al.*, 2021, Moon *et al.*, 2016).

Metaanalízisünk erősségei és limitációi

Tudomásunk szerint ez az első olyan metaanalízis, mely az elhízás hatását vizsgálta szarkopéniában az egészségre állapotra a SO és SNO csoportok közvetlen összehasonlításával. A nagy elemszám megbízható statisztikai erőt biztosít. A duplikált vizsgálatokat kivettük, így egy adott elemzésben ugyanaz a populáció nem szerepelhetett nagyobb súlyozással. További erőssége a közleményünknek, hogy a publikációs torzítást minimalizáltuk azáltal, hogy nyelvi megkötés nélkül minden tanulmányt áttekintettünk és bevontunk, amely tartalmazott olyan adatot, ami alapján a SO és SNO csoportok direkt összehasonlítása valamilyen egészségi paraméter vagy kockázat tekintetében kivitelezhető volt. Akkor is elvégeztük ezeket az analíziseket, ha nem is a fő kérdéskörünket válaszolta meg. Szintén erőssége a metaanalízisünknek, hogy a súlyos vagy tumoros beteg és az egészséges populáció adatait egymástól függetlenül elemeztük. Emellett figyelembe vettük azt is, hogy az elhízást milyen módszerrel határozták meg, illetve milyen hosszú volt az utánkövetés.

Limitációink közé sorolandó, hogy a beválogatott közlemények másképp definiálták a szarkopéniás obezitást (ez abból adódik, hogy a közlemények megjelenésének időpontjában még nem állt rendelkezésünkre nemzetközi konszenzus a SO definíciójáról). Ezen torzítási kockázat csökkentése céljából szenzitivitási vizsgálatokat végeztünk az elhízás mértékére (túlsúlyos/elhízott). Továbbá figyelembe vettük a populáció életkorát is az elemzéseink során. A metaanalízisünk főbb következtetéseit adó, idős, önellátó csoportok halálozási kockázatát jellemző hazard hányadosok heterogenitása alacsony volt. Az eredeti közlemények figyelembe vették a HR-t befolyásoló faktorokat. Hasonlóan alacsony heterogenitást mutattak azok a közlemények is, melyek alapján a kardiovaszkuláris kockázatról nyilatkoztunk.

Metaanalízisünket továbbá limitálja az, hogy a nemi különbségekre nem tudtunk külön vizsgálatot végezni. Bár a legtöbb befolyásoló faktorra korrigált HR-értékeket elemeztük, ezek a tényezők az egyes közleményekben különböztek. A legtöbb tanulmányból nem tudtunk olyan adatot kinyerni, amely a SO és SNO csoportok direkt összehasonlítását végezte volna, hanem általában egy referencia csoporttal vetették össze a két szarkopéniás populáció értékeit. Emiatt a legtöbb esetben nekünk kellett HR értéket kalkulálnunk, amely a SO és a SNO csoportok közvetlen összehasonlítását lehetővé tette. Ez azonban nem feltétlenül tükrözi a pontos kockázatot. A súlyos betegségben szenvedő, többféle társbetegséggel élő populációk halálozásának elemzése során a heterogenitás

jelentős, de mérsékelt volt. Az esélyhányadosok analíziséhez felhasznált eredeti közlemények nem kalkuláltak a különböző befolyásoló tényezőkkel, így ezek az elemzések magas heterogenitást mutatnak, kivéve a hiperlipidémia, az esések, az ízületi gyulladás és a depresszió vizsgálata esetén. Szintén magas volt a heterogenitás a metabolikus szindrómával foglalkozó elemzéseink esetén. Ezen elemzések esetén a háttérben olyan befolyásoló tényező lehet, ami az összefüggésünk eredményére is hatással van.

3.2.5. Következtetések

A szarkopéniás obezitás két, életkorral összefüggő testösszetétel-változás kombinációja. Metaanalízisünkkel igazoltuk, hogy az addicionálisan jelenlévő elhízás a szarkopéniás idős, önellátó populációban csökkentheti a halálozási kockázatot a szarkopéniás nem obezekhez képest. Tehát megfigyelhető az úgynevezett elhízási paradoxon. Az eredményeinket elsősorban a biológiai öregedési folyamatok egyéni különbségeivel lehet magyarázni. Az életkorfüggő elhízás lassabb öregedési folyamatok révén későbbi életkorra tolódhat, vagyis az idős, szarkopéniás obezek 65-70 éves koruk fölött a biológiai öregedési folyamat egy korábbi fázisában lehetnek. Ennek a biológiailag fiatalabb csoportnak a halálozási kockázata alacsonyabb, mint az idősebb, csak szarkopéniás, de már nem elhízott személyeké. Elemzéseink alapján az elhízás jelenléte a szarkopéniás idősökben nem fokozza tovább az elesések, a kardiovaszkuláris és mentális eltérések már egyébként is magas kockázatát. Az alacsony izomtömeg ellensúlyozza a nagyobb zsírtömeg csontokra gyakorolt potenciálisan pozitív hatását. A szarkopéniás személyek elhízása rontja a fizikai teljesítőképességet és növeli a kockázatot ízületi gyulladásokra, valamint metabolikus szindrómára, összevetve a szarkopéniás nem obezekkel. A súlyosan beteg vagy tumoros szarkopéniásokban jelenlévő obezitás nem befolyásolja jelentősen a halálozási kockázatot, ugyanis az alapbetegség az, ami a mortalitásra döntő hatást gyakorolhat.

Eredményeink alapján kiemelten fontos az izomerő és izomtömeg megőrzése az idős populációban, mivel így elkerülhető/késleltethető a SO és a hozzá kapcsolódó következmények kialakulása. A SO előfordulása világszerte növekszik, így szükség van egy átfogó és egységes diagnosztikai kritériumrendszerre. Emellett fontos az is, hogy megfelelő diétás és mozgásprogram ajánlásokat alakítsunk ki, hogy csökkentsük a progressziót és megelőzzük a komorbiditások kialakulását.

4. Összefoglaló

A PhD dolgozatom fő célja az volt, hogy állatkísérletes formában megvizsgáljam az életkorfüggő elhízás kialakulásának háttérében álló hipotalamikus szabályozási folyamatokat, elsősorban az anabolikus hatású neuropeptid Y változásait. Valamint, hogy szisztematikus irodalomelemzésen alapuló metaanalízis formájában tisztázzam a korfüggő elhízás következményeit szarkopéniában.

A kutatási programom **első hipotézise** az volt, hogy az **NPY korfüggő változása nem lineáris**, mint ahogy a korábbi publikációk utaltak rá, hanem a katabolikus neuropeptidekkel ellentétes dinamikát mutathat, középkorúakban fokozódik, majd idős korban csökkent hatást vártunk, ami hozzájárulhat előbb a korfüggő elhízás, majd az időskori fogyás kialakulásához.

Állatkísérleteinkben tisztázni kívántuk, miképp változik a korrallal a vizsgálatainkhoz használt intakt hím Wistar patkányok testösszetétele és izomereje, valóban tükrözi-e a humán populációra jellemző trendeket. Az NPY életkori változásának meghatározása céljából öt különböző életkorú hím Wistar patkánycsoport exogén (ICV) NPY-ra adott anabolikus válaszkészségét hasonlítottuk össze. Egyrészt kíváncsiak voltunk az egyszeri, akut, másrészt a krónikus, infúzió formájában adagolt NPY hatásaira a táplálékfelvétel, testtömeg-változás és anyagcsere-szabályozás tekintetében.

Wistar patkányok testösszetételének, izomtömegének és -erejének részletes elemzésének eredménye szerint fiatal felnőtt kortól 12 hónapos korig (középkorú korcsoport) a zsír felhalmozódása mellett az izomtömeg és -erő nem változott, mely az izomtömeg és a testsúly egymással arányos növekedésére utal. Öregedő, 18 hónapos állatokban a zsír további növekedését az általunk bevezetett izomindex (az izomtömeg arányának) szignifikáns csökkenése kísérte, ami a humán populáció öregedésekor megfigyelhető szarkopéniás obez fázisnak megfeleltethető. A humán megfigyelésekhez hasonlóan, a legidősebb, 24 hónapos patkányokban nemcsak az izomtömeg csökkent tovább, hanem az izomerő is, mely az időskori szarkopéniának megfelelő állapotot tükröz, amikor már a zsírszövet is megfogyatkozik.

Hipotézisünket alátámasztva az NPY korfüggő változása valóban nem lineáris mintázatot mutatott, hanem a katabolikus rendszerekkel ellentétes módon változott: anabolikus hatása középkorú korcsoportban fokozódik, majd idős korban csökken, ami hozzájárul a táplálékfelvétel, testtömeg és a testösszetétel életkorfüggő változásaihoz.

Az NPY-infúzió anyagcserefolyamatokra gyakorolt hatása az adagolás első három

napján volt a legmarkánsabb. Ekkor a kísérletben résztvevő állatok szívfrekvenciája és maghőmérséklete csökkent. Az aktív, éjszakai periódusban meghatározott értékek csökkenése is leginkább a 12 hónapos, középkorú példányokban jelent meg. Ezek az állatok hiperfágia miatt nappal is aktívabbak voltak, az NPY a cirkadián ritmusukat is felborította.

In vivo megfigyeléseinket *in vitro* módszerekkel is meg tudtuk erősíteni. Az *Npy* mRNS expresszióját és az NPY peptid mennyiségét mértük az ARC-ban. Az *in vivo* megfigyeléseinknek megfelelően az intakt 12 hónapos patkánycsoportban az NPY specifikus jelsűrűsége magasabb volt a többi korcsoportéhoz képest. Érdekes volt azonban, hogy az *Npy* mRNS tekintetében éppen ellenkező korfüggő dinamikát találtunk: fiatalabb, 6 hónapos állatokban jelentősen csökkent értéket mutatott, mely az életkorral fokozatosan növekedett. Ez egy reaktív változásnak tekinthető.

Összefoglalásként elmondható tehát, hogy a PhD munkám során bizonyítottuk: az NPY kétfázisú változása a korral hozzájárulhat mind a középkorúak elhízásához (már a legnagyobb zsírtömeg elérésének időpontja előtti fokozott hatás), mind az idősök fogyásához (már 18 hónapos korban csökkent hatást mutat a kifejezett fogyás és szarkopénia megjelenése előtt).

A kutatási programom **második hipotézise** szerint a **szarkopéniás obez** emberek **életminősége rosszabb, azonban a halálozási kockázata nem különbözik a szarkopéniás nem elhízott** populációhoz képest, különösen az idősebb korosztályban.

Hipotézisünk tisztázása céljából szisztematikus irodalomelemzésen alapuló metaanalízist és metaregressziós vizsgálatokat végeztünk. Tekintettel a nagy számú találati arányra, számos szenzitivitási analízist is kivitelezni tudtunk a kérdés minél pontosabb tisztázására, így külön meg tudtuk vizsgálni, miképp befolyásolja a SO és SNO csoportok halálozási kockázatát az elhízás meghatározásának módja, a populáció életkora, az utánkövetés ideje, a társbetegségek jelenléte vagy hiánya, illetve a mortalitási rizikót befolyásoló egyéb paraméterekre is kiterjedő elemzéseket tudtunk kivitelezni.

Metaanalízisünkkel elsőként tudtuk igazolni, hogy a szarkopéniás idősökben az elhízás addicionális jelenléte nem növelte a halálozási kockázatot, sőt megdöbbentő eredményként tapasztaltuk, hogy szignifikánsan alacsonyabb volt a rizikójuk, mint a nem obez csoport tagjainak. Ezt az eredményt kaptuk abban az esetben is, ha az elhízást nem BMI-vel határozták meg, hanem a testösszetétel-meghatározás más módszereit (BIA, DEXA) alkalmazták. Tehát a szakirodalomból ismert “BMI paradoxon” sokkal inkább “elhízási paradoxon”, mert nem abból adódik az eredmény, hogy a BMI használatával az

izomtömeg mértékének túlbecslését nem lehet kizárni.

Metaregressziós vizsgálatunk szintén érdekes eredményt adott. Az átlagéletkor és a halálozási kockázat között szignifikáns, negatív lineáris korrelációt igazoltunk. Az elhízás jelenléte elsősorban a fiatal szarkopéniások esetén jelentett fokozott mortalitási rizikót, míg a 60-65 év feletti idősokban inkább jobb túlélést biztosított. Ezt elsősorban a biológiai öregedési folyamatok egyéni különbségeivel tudjuk magyarázni. Azok a személyek, akiknél a korfüggő elhízás későbbi életkorban jelenik meg, a szarkopéniás elhízás és a szarkopénia önmagában (időskori szarkopénia fázisa, már megfogyatkozó zsírmennyiséggel) is későbbi életkorban jelentkeznek, így ezek következményei is későbbre tevődnek. Tehát az ilyen személyek biológiailag fiatalabbnak számítanak szemben azokkal, akiknél az elhízás, a szarkopéniás obezitás és a szarkopénia már fiatalabb korban megjelenik, ezért az ő öregedési folyamataik inkább felgyorsulhatnak tekinthetők.

A tumoros vagy súlyos beteg populációban történő elemzéseink nem találtak különbséget a halálozási kockázatukban. Ezen esetekben valószínű, hogy az alapbetegség súlyossága, progressziója uralja a kimenetelt.

Az életminőség meghatározását a társbetegségek, illetve egészségügyi események, valamint laboratóriumi eredmények áttekintésével tudtuk vizsgálni. Ezek alapján elmondható, hogy a SO csoportban a fizikai teljesítőképesség rosszabb, a metabolikus szindróma kockázata magasabb, az ízületi gyulladás előfordulása nagyobb volt a SNO csoporthoz képest. Ezzel szemben az elesések száma, a kardiovaszkuláris megbetegedések és az osteoporózis előfordulása, valamint a kognitív funkció nem különbözött a két csoportban.

Összefoglalásként elmondható tehát, hogy a PhD programom során végzett metaanalízis segítségével igazoltuk, hogy az idős, önellátó, elhízott szarkopéniás emberek mortalitási kockázata alacsonyabb a nem elhízott társaikhoz képest. Az életminőséget meghatározó paraméterek esetén azonban az eredmények eltérőek. Némelyik esetén a SO csoportban nagyobb arányban fordul elő bizonyos megbetegedés vagy kockázat — metabolikus szindróma, artritisz gyakoribb, funkcionális teljesítményük rosszabb — míg mások esetén nem találtunk különbséget a SNO csoporthoz képest, pl. szívelégtelenség, stroke, osteoporózis, kognitív funkció, amelyekben inkább a szarkopénia maga játszik nagyobb szerepet.

PhD munkám legfontosabb új megállapításai:

1. Új állatkísérletes megfigyelésünk szerint a középkorú, fokozódó zsírfelhalmozást mutató állatokban hiperaktív NPY-rendszer figyelhető meg, ami szerepet játszhat az életkorhoz kapcsolódó elhízásban. A középkorú korcsoportban az NPY orexigén/hipometabolikus hatása és immunreaktivitása fokozódott, majd idős korban, az anorexia és fogyás előtt csökkent. Ezek a változások hozzájárulhatnak mind a korfüggő elhízás, mind az öregkori anorexia és szarkopénia kialakulásához, ezért a jövőbeni NPY-t célzó gyógyszerfejlesztésekben figyelembe kell venni. Eredményeink kiemelik az NPY anabolikus hatásának életkorfüggő különbségeit, ami különösen fontos a gyógyszeradagolás szempontjából.

2. Metaanalízünk új eredményei:

- Idősebb felnőttekben a szarkopéniás elhízás jobb túlélést biztosít, mint a pusztaszarkopénia (elhízási paradoxon).**
- Az elhízás hatása a halálozási kockázatra életkorfüggő.**
- Bár az elhízás rontja a fizikai funkciót és fokozza a metabolikus szindrómát szarkopéniában, súlyosan beteg szarkopéniás pácienseknél nem befolyásolja a halálozási kockázatot.**

Bár még számos kérdés tisztázandó a korfüggő testösszetétel-változások háttérében álló mechanizmusok, valamint ezek terápiás célpontként való alkalmazásuk tekintetében, de eredményeink hozzájárultak ahhoz, hogy ezen életkorfüggő folyamatokat minél jobban megértsük. Eredményeink továbbá segítik a humán populációban észlelhető testösszetételváltozások megértését, illetve lehetőséget nyújthatnak farmakoterapiás célpontok kialakítására.

Emellett doktori munkám eredményei bővítették a szarkopéniás személyek elhízásával kapcsolatos ismereteket, azáltal, hogy tisztáztuk a mortalitási és morbiditási kockázatokat a nem elhízott csoporttal összehasonlítva. Ennek a klinikai jelentőségét hangsúlyozza, hogy az előregedő társadalmunkban fontos megelőzni a komorbiditások kialakulását, biztosítani azt az állapotot, mikor az idősek még önellátók, ugyanis ez csökkenti az egészségügyre, gazdaságra és a családokra háruló terheket is. Lehetőséget biztosít továbbá arra, hogy megfelelő, egyénre szabott intervenciós módszerekkel (táplálkozás, mozgás) az izomerő, izomtömeg megtartása érdekében az életkorral egyébként jelentkező folyamat progresszióját lassítsuk.

5. Köszönetnyilvánítás

Az értekezésben bemutatott munka nem jöhetett volna létre számos ember segítségével. Legelőször szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Pétervári Erikának a támogatását, iránymutatását, türelmét és segítségét, melyet már TDK hallgatóként, majd PhD hallgatói státuszomban is élvezhettem. Külön köszönet illeti Dr. Balaskó Mártát, aki munkámat szintén a kezdetektől támogatta. Szeretnék köszönetet mondani a Transzlációs Medicina Intézet vezetőjének, Prof. Dr. Hegyi Péternek, aki lehetőséget biztosított a tudományos előmenetelemhez, illetve az előadói készségeim tökéletesítéséhez. Köszönet a lehetőségért továbbá Dr. Gaszner Balázsnak, Dr. Gasznerné Dr. Kormos Viktóriának és Dr. Füredi Nórának, hogy az RNAScope *in vitro* módszerrel tudtam kiegészíteni az *in vivo* kísérletes eredményeimet. Szeretném megköszönni egyúttal az Energetikai és Kísérletes Gerontológiai Kutatócsoport munkatársainak - különösen Gáspárné Koncsecskó Margitnak, Kissné Bókai Adrienn-nek és Sós Évának - valamint a TDK hallgatóinak az állatkísérletek során nyújtott támogatást és segítséget. Végül de nem utolsó sorában köszönöm a családomnak, barátaimnak, illetve Pécsi Gyermekklinikán dolgozó kollégáimnak és barátaimnak, akik lelki támogatása és bátorítása nélkül jelen értekezés elkészítése biztos sokkal nehezebb lett volna.

6. Irodalomjegyzék

1. Adrian TE, Allen JM, Bloom SR, et al. Neuropeptide Y distribution in human brain. *Nature*. 1983; 306(5943):584-6.;
2. Akimoto S, Miyasaka K. Age-associated changes of appetite-regulating peptides. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10 Suppl 1:S107-19.
3. Allison DB, Zhu SK, Plankey M, et al. Differential associations of body mass index and adiposity with all-cause mortality among men in the first and second National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES I and NHANES II) follow-up studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Mar;26(3):410-6.
4. Androga L, Sharma D, Amodu A, et al. Sarcopenia, obesity, and mortality in US adults with and without chronic kidney disease. *Kidney Int Rep*. 2017 Mar;2(2):201-211.
5. Atkins JL, Wannamathee SG. Sarcopenic obesity in ageing: cardiovascular outcomes and mortality. *Br J Nutr*. 2020 Nov 28;124(10):1102-1113.
6. Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, et al. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Feb;62(2):253-60.
7. Atmis V, Yalcin A, Silay K, et al. The relationship between all-cause mortality sarcopenia and sarcopenic obesity among hospitalized older people. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Nov;31(11):1563-1572.
8. Aubertin-Leheudre M, Lord C, Labonté M, et al. Relationship between sarcopenia and fracture risks in obese postmenopausal women. *J Women Aging*. 2008;20(3-4):297-308.
9. Babilon S, Mörl K, Beck-Sickinger AG. Towards improved receptor targeting: anterograde transport, internalization and postendocytic trafficking of neuropeptide Y receptors. *Biol Chem*. 2013 Aug;394(8):921-36.
10. Baek SJ, Nam GE, Han KD, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity and their association with dyslipidemia in Korean elderly men: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Endocrinol Invest*. 2014 Mar;37(3):247-60.
11. Bai T, Fang F, Li F, et al. Sarcopenia is associated with hypertension in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2020 20(1), p. 279.
12. Balaskó M, Rostás I, Füredi N, et al. Age and nutritional state influence the effects of cholecystokinin on energy balance. *Exp Gerontol*. 2013 Nov;48(11):1180-8.

13. Bano G, Trevisan C, Carraro S, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017 Feb;96:10-15.
14. Baran K, Preston E, Wilks D, et al. Chronic central melanocortin-4 receptor antagonism and central neuropeptide-Y infusion in rats produce increased adiposity by divergent pathways. *Diabetes*. 2002 Jan;51(1):152-8.
15. Batsis JA, Haudenschild C, Roth RM, et al. Incident Impaired Cognitive Function in Sarcopenic Obesity: Data From the National Health and Aging Trends Survey. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Apr;22(4):865-872.e5.
16. Batsis JA, Mackenzie TA, Emeny RT, et al. Low Lean Mass With and Without Obesity, and Mortality: Results From the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Oct 1;72(10):1445-1451.
17. Batsis JA, Mackenzie TA, Jones JD, et al. Sarcopenia, sarcopenic obesity and inflammation: Results from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Nutr*. 2016 Dec;35(6):1472-1483.
18. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):513-537.
19. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998 Apr 15;147(8):755- 63.
20. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res*. 2004 Dec;12(12):1995-2004.
21. Beberashvili I, Azar A, Khatib A, et al. Sarcopenic Obesity Versus Nonobese Sarcopenia in Hemodialysis Patients: Differences in Nutritional Status, Quality of Life, and Clinical Outcomes. *J Ren Nutr*. 2023 Jan;33(1):147-156.
22. Beck B. Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 Jul 29;361(1471):1159-85.
23. Benjumea AM, Curcio CL, Duque G, et al. Dynapenia and Sarcopenia as a Risk Factor for Disability in a Falls and Fractures Clinic in Older Persons. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Feb 14;6(2):344-349.
24. Bian AL, Hu HY, Rong YD, et al., A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α . *Eur J Med Res*. 2017 Jul 12;22(1):25.
25. Blanton CA, Horwitz BA, Blevins JE, et al. Reduced feeding response to neuropeptide Y in senescent Fischer 344 rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*.

2001 Apr;280(4):R1052-60.

26. Bloomfield R, Steel E, MacLennan G, et al. Accuracy of weight and height estimation in an intensive care unit: Implications for clinical practice and research. *Crit Care Med*. 2006 Aug;34(8):2153-7.
27. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, et al. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2010 Apr;1(2):97-111.
28. Bosello O, Vanzo A. Obesity paradox and aging. *Eat Weight Disord*. 2021 Feb;26(1):27-35.
29. Botelho M, Cavadas C. Neuropeptide Y: An Anti-Aging Player? *Trends Neurosci*. 2015 Nov;38(11):701-711.
30. Bouchard DR, Dionne IJ, Brochu M. Sarcopenic/obesity and physical capacity in older men and women: data from the Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge)-the Quebec longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Nov;17(11):2082-8.
31. Byeon CH, Kang KY, Kang SH, et al. Sarcopenia Is Not Associated with Depression in Korean Adults: Results from the 2010-2011 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J Fam Med*. 2016 Jan;37(1):37-43.
32. Calzá L, Giardino L, Battistini N, et al. Increase of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the paraventricular nucleus of fasting rats. *Neurosci Lett*. 1989 Sep 25;104(1-2):99-104.
33. Cattaneo S, Bettegazzi B, Crippa L, et al. Gene therapy for epilepsy targeting neuropeptide Y and its Y2 receptor to dentate gyrus granule cells. *EMBO Rep*. 2024 Oct;25(10):4387-4409.
34. Cawthon PM, Lui LY, Taylor BC, et al. Clinical Definitions of Sarcopenia and Risk of Hospitalization in Community-Dwelling Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Oct 1;72(10):1383-1389.
35. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, et al. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Mar;64(3):377-84.
36. Chang KV, Hsu TH, Wu WT et al. Is sarcopenia associated with depression? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Age Ageing*. 2017 Sep 1;46(5):738-746.
37. Chang CI, Huang KC, Chan DC, et al. The impacts of sarcopenia and obesity

on physical performance in the elderly. *Obes Res Clin Pract.* 2015 May-Jun;9(3):256-65.

38. Chen H, Yi YY, Zhang SB, et al. Sarcopenic obesity defined by visceral adiposity was associated with osteoporotic vertebral fracture. *Arch Osteoporos.* 2022 Mar 6;17(1):41.

39. Cheng SJ, Yang YR, Cheng FY, et al. The changes of muscle strength and functional activities during aging in male and female populations. *Int J Gerontol*, 2014 Dec 8(4), 197-202.

40. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med.* 2016 Nov;31(6):1054-1060.

41. Chuang SY, Hsu YY, Chen RC, et al. Abdominal Obesity and Low Skeletal Muscle Mass Jointly Predict Total Mortality and Cardiovascular Mortality in an Elderly Asian Population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016 Aug;71(8):1049-55.

42. Coelho-Júnior HJ, Marques FL, Sousa CV, et al. Age- and sex-specific normative values for muscle mass parameters in 18,625 Brazilian adults. *Front Public Health.* 2024 Jan 3;11:1287994.

43. Collett, David. Modelling survival data in medical research. Chapman and Hall/CRC, 2023.

44. Coppola JD, Horwitz BA, Hamilton J, et al. Expression of NPY Y1 and Y5 receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus of aged Fischer 344 rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(1):R69-75.

45. Crimmins E, Vasunilashorn S, Kim JK, et al. Biomarkers related to aging in human populations. *Adv Clin Chem.* 2008;46:161-216. doi: 10.1016/s0065-2423(08)00405-8.

46. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al., Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16-31.

47. Currie PJ, Coscina DV. Regional hypothalamic differences in neuropeptide Y-induced feeding and energy substrate utilization. *Brain Res.* 1996 Oct 21;737(1- 2):238-42.

48. Deckers K, Van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, et al. Obesity and Cognitive Decline in Adults: Effect of Methodological Choices and Confounding by Age in a Longitudinal Study. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(5):546-553.

49. Ding J, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Effects of birth cohort and age on body composition in a sample of community-based elderly. *Am J Clin Nutr.* 2007

Feb;85(2):405-10.

50. Do JY, Kang SH. Association between low handgrip strength and obesity with mortality in peritoneal dialysis patients. *Sci Rep*. 2023 Feb 1;13(1):1852.
51. Domingo P, Villarroya F, Giralt M, et al. Potential role of the melanocortin signaling system interference in the excess weight gain associated to some antiretroviral drugs in people living with HIV. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Sep;44(9):1970-1973.
52. Donini LM, Busetto L, Bauer JM, et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clin Nutr*. 2020a Aug;39(8):2368-2388.
53. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clin Nutr*. 2022 Apr;41(4):990-1000.
54. Donini LM, Pinto A, Giusti AM, et al. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. *Front Nutr*. 2020b May 7;7:53.
55. Dorner TE, Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2012 Feb 23;155(1):56-65.
56. dos Santos EP, Gadelha AB, Safons MP, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity classifications and cardiometabolic risks in older women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Jul-Aug;59(1):56-61.
57. Du Y, Wang X, Xie H, et al. Sex differences in the prevalence and adverse outcomes of sarcopenia and sarcopenic obesity in community dwelling elderly in East China using the AWGS criteria. *BMC Endocr Disord*. 2019 Oct 25;19(1):109.
58. Dyzma M, Boudjeltia KZ, Faraut B, et al. Neuropeptide Y and sleep. *Sleep Med Rev*. 2010 Jun;14(3):161-5.
59. Edström E, Ulfhake B. Sarcopenia is not due to lack of regenerative drive in senescent skeletal muscle. *Aging Cell*. 2005 Apr;4(2):65-77.
60. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, et al. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging*. 2005 Dec;26 Suppl 1:11-6.
61. Erondü N, Gantz I, Musser B, et al. Neuropeptide Y5 receptor antagonism does not induce clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. *Cell Metab*. 2006 Oct;4(4):275-82.
62. Eurostat, 2022. Overweight and obesity - BMI statistics. Obesity by age group. Elérés (2025.02.10.): https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics#Obesity_

by_age_group

63. Farmer RE, Mathur R, Schmidt AF, et al. Associations Between Measures of Sarcopenic Obesity and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Cohort Study and Mendelian Randomization Analysis Using the UK Biobank. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jul 2;8(13):e011638.
64. Farzi A, Reichmann F, Holzer P. The homeostatic role of neuropeptide Y in immune function and its impact on mood and behaviour. *Acta Physiol (Oxf).* 2015 Mar;213(3):603-27.
65. Fattouh M, Chang GY, Ow TJ, et al. Association between pretreatment obesity, sarcopenia, and survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2019 Mar;41(3):707-714.
66. Ferucci L., Studenski S. Clinical Problems of Aging, in: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, (Eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th edition. New York: McGraw Hill Education Medical, New York, pp. 70-84. 2015.
67. Fonseca GWPD, Dos Santos MR, de Souza FR, et al. Discriminating sarcopenia in overweight/obese male patients with heart failure: the influence of body mass index. *ESC Heart Fail.* 2020 Feb;7(1):84-91.
68. Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, et al. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Apr 10;17(1):55.
69. Fukuda T, Bouchi R, Asakawa M, et al. Sarcopenic obesity is associated with a faster decline in renal function in people with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2020 Jan;37(1):105-113.
70. Füredi N, Miko A, Aubrecht B, et al. Regulatory Alterations of Energy Homeostasis in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR). *J Mol Neurosci.* 2016 Aug;59(4):521-30.
71. Füredi N, Mikó A, Gaszner B, et al. Activity of the Hypothalamic Melanocortin System Decreases in Middle-Aged and Increases in Old Rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018 Mar 14;73(4):438-445.
72. Füzesi T, Wittmann G, Liposits Z, et al. Contribution of noradrenergic and adrenergic cell groups of the brainstem and agouti-related protein-synthesizing neurons of the arcuate nucleus to neuropeptide-y innervation of corticotropin- releasing hormone

neurons in hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. *Endocrinology*. 2007 Nov;148(11):5442-50.

73. Gao Q, Hu K, Yan C, Zhao B, et al. Associated Factors of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Nov 27;13(12):4291.

74. Gao Q, Mei F, Shang Y, et al. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021b Jul;40(7):4633-4641.

75. Gariballa S, Alessa A. Sarcopenia: prevalence and prognostic significance in hospitalized patients. *Clin Nutr*. 2013 Oct;32(5):772-6.

76. Giglio J, Kamimura MA, Lamarca F, et al. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2018 May;28(3):197-207.

77. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, et al. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3387-93.

78. Gjesdal CG, Halse JI, Eide GE, et al. Impact of lean mass and fat mass on bone mineral density: The Hordaland Health Study. *Maturitas*. 2008 Feb 20;59(2):191-200.

79. Gould H, Brennan SL, Kotowicz MA, et al. Total and appendicular lean mass reference ranges for Australian men and women: the Geelong osteoporosis study. *Calcif Tissue Int*. 2014 Apr;94(4):363-72.

80. Grove KL, Chen P, Koegler FH, et al. Fasting activates neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus and the paraventricular nucleus in the rhesus macaque. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003 May 12;113(1-2):133-8.

81. Gruber ES, Jomrich G, Tamandl D, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One*. 2019 May 6;14(5):e0215915.

82. Gruenewald DA, Marck BT, Matsumoto AM. Fasting-induced increases in food intake and neuropeptide Y gene expression are attenuated in aging male brown Norway rats. *Endocrinology*. 1996 Oct;137(10):4460-7.

83. Hamer M, Batty GD, Kivimaki M. Sarcopenic obesity and risk of new onset depressive symptoms in older adults: English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Dec;39(12):1717-20.

84. Hamer M, O'Donovan G. Sarcopenic obesity, weight loss, and mortality: the English Longitudinal Study of Ageing. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jul;106(1):125- 129.

85. Han K, Park YM, Kwon HS, et al. Sarcopenia as a determinant of blood pressure in older Koreans: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2008-2010. *PLoS One*. 2014 Jan 29;9(1):e86902.
86. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern Med*. 2016;55(8):863-70.
87. Hartung J, Knapp G. On tests of the overall treatment effect in meta-analysis with normally distributed responses. *Stat Med*. 2001 Jun 30;20(12):1771-82.
88. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, et al. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013 Feb 19;158(4):280-6.
89. Heilig M, Zachrisson O, Thorsell A, et al. Decreased cerebrospinal fluid neuropeptide Y (NPY) in patients with treatment refractory unipolar major depression: preliminary evidence for association with preproNPY gene polymorphism. *J Psychiatr Res*. 2004 Mar-Apr;38(2):113-21.
90. Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, et al. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC Public Health*. 2013 Feb 19;13:154.
91. Higgins, JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Second Edition. Eds.: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2019.
92. Himes CL, Reynolds SL. Effect of obesity on falls, injury, and disability. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Jan;60(1):124-9.
93. Hirani V, Naganathan V, Blyth F, et al. Longitudinal associations between body composition, sarcopenic obesity and outcomes of frailty, disability, institutionalisation and mortality in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Age Ageing*. 2017 May 1;46(3):413-420.
94. Hong C, Baek JY, Lee JW, et al. Relationship between Decreased Estimated Glomerular Filtration Rate and Sarcopenic Obesity among Postmenopausal Women: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2008- 2011). *Korean J Fam Med*. 2020 Sep;41(5):332-338.
95. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul-Aug;61(2):151-156.
96. Huo YR, Suriyaarachchi P, Gomez F, et al. Phenotype of sarcopenic obesity in

- older individuals with a history of falling. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Jul- Aug;65:255-9.
97. IntHout J, Ioannidis JP, Rovers MM, et al. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Jul 12;6(7):e010247.
 98. Ishii S, Chang C, Tanaka T, et al. The Association between Sarcopenic Obesity and Depressive Symptoms in Older Japanese Adults. *PLoS One*. 2016 Sep 14;11(9):e0162898.
 99. Islam MR, Valaris S, Young MF, et al. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. *Nat Metab*. 2021 Aug;3(8):1058-1070.
 100. Jackson MB, Ahima RS. Neuroendocrine and metabolic effects of adipocyte-derived hormones. *Clin Sci (Lond)*. 2006 Feb;110(2):143-52.
 101. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* (1985). 2000 Jul;89(1):81-8.
 102. JafariNasabian P, Inglis JE, Reilly W, et al. Aging human body: changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake. *J Endocrinol*. 2017 Jul;234(1):R37-R51.
 103. Ji Y, Cheng B, Xu Z, et al. Impact of sarcopenic obesity on 30-day mortality in critically ill patients with intra-abdominal sepsis. *J Crit Care*. 2018 Aug;46:50- 54.
 104. Joppa P, Tkacova R, Franssen FM, et al. Sarcopenic Obesity, Functional Outcomes, and Systemic Inflammation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Aug 1;17(8):712-8.
 105. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev*. 2017 May;35:200- 221.
 106. Kamiji MM, Inui A. NPY Y2 and Y4 receptors selective ligands: promising anti-obesity drugs? *Curr Top Med Chem*. 2007;7(17):1734-42.
 107. Kamo N, Kaido T, Hamaguchi Y, et al. Impact of sarcopenic obesity on outcomes in patients undergoing living donor liver transplantation. *Clin Nutr*. 2019 Oct;38(5):2202-2209.
 108. Kang SY, Lim GE, Kim YK, et al. Association between Sarcopenic Obesity and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women: A Cross-sectional Study Based on the Korean National Health and Nutritional Examination Surveys from 2008 to 2011. *J Bone Metab*. 2017 Feb;24(1):9-14.

109. Kenney JF, Keeping ES. Linear regression and correlation Ch. 15. In *Mathematics of statistics*, Pt. 1 (3rd ed.) pp. 252–285. Princeton, NJ: Van Nostrand.
110. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009 Sep 15;4(9):e7038.
111. Kera T, Kawai H, Hirano H, et al. Differences in body composition and physical function related to pure sarcopenia and sarcopenic obesity: A study of community-dwelling older adults in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Dec;17(12):2602-2609.
112. Kim SH, Jeong JB, Kang J, et al. Association between sarcopenia level and metabolic syndrome. *PLoS One*. 2021 Mar 19;16(3):e0248856.
113. Kim TN, Park MS, Lim KI, et al. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Apr;78(4):525-32.
114. Kmiec Z, Pétervári E, Balaskó M, et al. Anorexia of aging. *Vitam Horm*. 2013;92:319-55.
115. Kobayashi A, Kaido T, Hamaguchi Y, et al. Impact of Sarcopenic Obesity on Outcomes in Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 2019 May;269(5):924-931.
116. Koebele SV, Bimonte-Nelson HA. Modeling menopause: The utility of rodents in translational behavioral endocrinology research. *Maturitas*. 2016 May;87:5- 17.
117. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019 Mar;92:98-107.
118. Kovács DK, Eitmann S, Berta G, et al. Aging Changes the Efficacy of Central Urocortin 2 to Induce Weight Loss in Rats. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(10):8992
119. Kowalski C, Micheau J, Corder R, et al. Age-related changes in cortico-releasing factor, somatostatin, neuropeptide Y, methionine enkephalin and beta-endorphin in specific rat brain areas. *Brain Res*. 1992 Jun 5;582(1):38-46.
120. Kyle UG, Genton L, Slosman DO et al. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition*. 2001 Jul-Aug;17(7-8):534-41.
121. Landi F, Onder G, Gambassi G, et al. Body mass index and mortality among hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2000 Sep 25;160(17):2641-4.
122. Lee S, Kim TN, Kim SH. Sarcopenic obesity is more closely associated with knee osteoarthritis than is nonsarcopenic obesity: a cross-sectional study. *Arthritis*

Rheum. 2012 Dec;64(12):3947-54.

123. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, et al. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016 Sep;18(9):56.

124. Li J, Tian Y, Wu A. Neuropeptide Y receptors: a promising target for cancer imaging and therapy. *Regen Biomater*. 2015 Sep;2(3):215-9.

125. Lim HS, Park YH, Suh K, et al. Association between Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Chronic Disease in Korean Elderly. *J Bone Metab*. 2018 Aug;25(3):187-193.

126. Lim JP, Chong MS, Tay L, et al. Inter-muscular adipose tissue is associated with adipose tissue inflammation and poorer functional performance in central adiposity. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019 Mar-Apr;81:1-7.

127. Liu C, Wong PY, Chung YL, et al. Deciphering the "obesity paradox" in the elderly: A systematic review and meta-analysis of sarcopenic obesity. *Obes Rev*. 2023 Feb;24(2):e13534.

128. Liu HW, Chen YJ, Chang YC, et al. Oligonol, a Low-Molecular Weight Polyphenol Derived from Lychee, Alleviates Muscle Loss in Diabetes by Suppressing Atrogin-1 and MuRF1. *Nutrients*. 2017 Sep 20;9(9):1040.

129. Liu LK, Chen LY, Yeh KP, et al. Sarcopenia, but not sarcopenic obesity, predicts mortality for older old men: A 3-year prospective cohort study. *J Clin Gerontol Geriatr*. 2014;5(2):42-46.

130. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021 Jun 1;21(1):111.

131. Liu X, Hao Q, Yue J, et al. Sarcopenia, Obesity and Sarcopenia Obesity in Comparison: Prevalence, Metabolic Profile, and Key Differences: Results from WCHAT Study. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(4):429-437.

132. Lodewick TM, Roeth AA, Olde Damink SW, et al. Sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity: effects on liver function and volume in patients scheduled for major liver resection. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015 Jun;6(2):155-63.

133. Loh K, Herzog H, Shi YC. Regulation of energy homeostasis by the NPY system. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Mar;26(3):125-35. doi: 10.1016/j.tem.2015.01.003.

134. Lu CW, Yang KC, Chang HH, et al. Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome. *Obes Res Clin Pract*. 2013 Jul-Aug;7(4):e301-7.

135. Luo D, Wan X, Liu J, et al. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res*. 2018 Jun;27(6):1785-1805.
136. Ma J, Hwang SJ, McMahon GM, et al. Mid-adulthood cardiometabolic risk factor profiles of sarcopenic obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Feb;24(2):526-34.
137. Marcks N, Aimo A, Januzzi JL Jr, et al. Re-appraisal of the obesity paradox in heart failure: a meta-analysis of individual data. *Clin Res Cardiol*. 2021 Aug;110(8):1280-1291. doi: 10.1007/s00392-021-01822-1.
138. Mathé AA, Michaneck M, Berg E, et al. A Randomized Controlled Trial of Intranasal Neuropeptide Y in Patients With Major Depressive Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020 Dec 29;23(12):783-790.
139. McMinn JE, Seeley RJ, Wilkinson CW, et al. NPY-induced overfeeding suppresses hypothalamic NPY mRNA expression: potential roles of plasma insulin and leptin. *Regul Pept*. 1998 Sep 25;75-76:425-31.
140. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):833-839.
141. Menéndez JA, McGregor IS, Healey PA, et al. Metabolic effects of neuropeptide Y injections into the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res*. 1990 May 14;516(1):8-14.
142. Mercer RE, Chee MJ, Colmers WF. The role of NPY in hypothalamic mediated food intake. *Front Neuroendocrinol*. 2011; 32(4):398-415.
143. Merchant RA, Woo J, Morley JE. Editorial: Anorexia of Ageing: Pathway to Frailty and Sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2022;26(1):3-5.
144. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, et al. Sarcopenic obesity and myosteatoses are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 May;7(2):126-35.
145. Moon HY, Becke A, Berron D, et al. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab*. 2016 Aug 9;24(2):332-40.
146. Murphy B, Nunes CN, Ronan JJ, et al. Melanocortin mediated inhibition of feeding behavior in rats. *Neuropeptides*. 1998 Dec;32(6):491-7.
147. Nakamura T, Kamiya K, Matsunaga A, et al. Impact of Gait Speed on the Obesity Paradox in Older Patients With Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2019 Dec;132(12):1458-1465.e1.

148. Nguyen AD, Mitchell NF, Lin S, et al. Y1 and Y5 receptors are both required for the regulation of food intake and energy homeostasis in mice. *PLoS One*. 2012;7(6):e40191. doi: 10.1371/journal.pone.0040191.
149. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al., Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 18;12:585887.
150. Oud L. Reporting the methodology of height and weight acquisition in studies of body mass index-based prognosis in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013 Oct;28(5):640-6.
151. Öztürk ZA, Türkbeyler İH, Abiyev A, et al. Health-related quality of life and fall risk associated with age-related body composition changes; sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity. *Intern Med J*. 2018 Aug;48(8):973-981.
152. Palmela C, Velho S, Agostinho L, et al. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2017 Mar;17(1):74-87.
153. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Feb 15;402:113-9. doi: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
154. Park S, Fujishita C, Komatsu T, et al. NPY antagonism reduces adiposity and attenuates age-related imbalance of adipose tissue metabolism. *FASEB J*. 2014 Dec;28(12):5337-48.
155. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Jul;69(1):29-35.
156. Pedrazzini T, Pralong F, Grouzmann E. Neuropeptide Y: the universal soldier. *Cell Mol Life Sci*. 2003 Feb;60(2):350-77.
157. Perna S, Peroni G, Faliva MA, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity in comparison: prevalence, metabolic profile, and key differences. A cross-sectional study in Italian hospitalized elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Dec;29(6):1249-1258.
158. Pétervári E, Garami A, Soós S, et al., Age-dependence of alpha-MSH-induced anorexia. *Neuropeptides*. 2010 Aug;44(4):315-22.
159. Pétervári E, Rostás I, Soós S, et al. Age versus nutritional state in the development of central leptin resistance. *Peptides*. 2014 Jun;56:59-67.
160. Pétervári E, Szabad AO, Soós S, et al. Central alpha-MSH infusion in rats: disparate anorexic vs. metabolic changes with aging. *Regul Pept*. 2011 Jan 17;166(1-3):105-11.

161. Pich EM, Messori B, Zoli M, et al. Feeding and drinking responses to neuropeptide Y injections in the paraventricular hypothalamic nucleus of aged rats. *Brain Res.* 1992 Mar 20;575(2):265-71.
162. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, et al. Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp.* 2010 Mar;31(3):353-64.
163. Rasmusson AM. The gut peptide neuropeptide Y and post-traumatic stress disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Feb;24(1):3-8.
164. Reinders I, Visser M, Schaap L. Body weight and body composition in old age and their relationship with frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017 Jan;20(1):11-15.
165. Rice KM, Linderman JK, Kinnard RS, et al. The Fischer 344/NNiaHSd X Brown Norway/BiNia is a better model of sarcopenia than the Fischer 344/NNiaHSd: a comparative analysis of muscle mass and contractile properties in aging male rat models. *Biogerontology.* 2005;6(5):335-43.
166. Roberts SB, Fuss P, Heyman MB, et al. Control of food intake in older men. *JAMA.* 1994 Nov 23-30;272(20):1601-6.
167. Rodrigues V, Landi F, Castro S, et al. Sarcopenic Obesity an Indicator of Poor Prognosis in Gastric Cancer Surgery? A Cohort Study in a Western Population. *J Gastrointest Surg.* 2021 Jun;25(6):1388-1403.
168. Rohatgi, A., 2022. Web Plot Digitizer. Pacifica, California, USA. Elérés (2023.01.10.): <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>
169. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cristini C, et al. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jun;89(6):1895-900.
170. Rolls BJ, Dimeo KA, Shide DJ. Age-related impairments in the regulation of food intake. *Am J Clin Nutr.* 1995 Nov;62(5):923-31.
171. Rostás I, Füredi N, Tenk J, et al. Age-related alterations in the central thermoregulatory responsiveness to alpha-MSH. *J Therm Biol.* 2015 Apr- May;49-50:9-15.
172. Rostás I, Tenk J, Mikó A, et al. Age-related changes in acute central leptin effects on energy balance are promoted by obesity. *Exp Gerontol.* 2016;85:118- 127.
173. Roubenoff R, Dallal GE, Wilson PW. Predicting body fatness: the body mass index vs estimation by bioelectrical impedance. *Am J Public Health.* 1995

May;85(5):726-8.

174. Rostás I, Tenk J, Mikó A, et al. Age-related changes in acute central leptin effects on energy balance are promoted by obesity. *Exp Gerontol*. 2016 Dec 1;85:118-127.
175. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, et al. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*. 2021 Sep;136:104754.
176. Saito H, Matsue Y, Kamiya K, et al. Sarcopenic obesity is associated with impaired physical function and mortality in older patients with heart failure: insight from FRAGILE-HF. *BMC Geriatr*. 2022 Jul 5;22(1):556.
177. Sanada K, Chen R, Willcox B, et al. Association of sarcopenic obesity predicted by anthropometric measurements and 24-y all-cause mortality in elderly men: The Kuakini Honolulu Heart Program. *Nutrition*. 2018 Feb;46:97- 102.
178. Scarpance PJ, Tümer N. Peripheral and hypothalamic leptin resistance with age-related obesity. *Physiol Behav*. 2001 Nov-Dec;74(4-5):721-7.
179. Schetz M, De Jong A, Deane AM, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019 Jun;45(6):757-769.
180. Scott D, Chandrasekara SD, Laslett LL, et al. Associations of Sarcopenic Obesity and Dynapenic Obesity with Bone Mineral Density and Incident Fractures Over 5-10 Years in Community-Dwelling Older Adults. *Calcif Tissue Int*. 2016 Jul;99(1):30-42.
181. Scott D, Sanders KM, Aitken D, et al. Sarcopenic obesity and dynapenic obesity: 5-year associations with falls risk in middle-aged and older adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jun;22(6):1568-74.
182. Scott D, Seibel M, Cumming R, et al. Sarcopenic Obesity and Its Temporal Associations With Changes in Bone Mineral Density, Incident Falls, and Fractures in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Bone Miner Res*. 2017 Mar;32(3):575-583.
183. Seth M, Biswas R, Ganguly S, et al. Leptin and obesity. *Physiol Int*. 2020 Dec 22;107(4):455-468.
184. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation [published correction appears in *BMJ*. 2016 Jul 21;354:i4086]. *BMJ*. 2015;350:g7647.

Published 2015 Jan 2.

185. Shi J, Luo D, Weng H, et al. Optimally estimating the sample standard deviation from the five-number summary. *Res Synth Methods*. 2020 Sep;11(5):641-654.
186. Sinitskaya N, Gourmelen S, Schuster-Klein C, et al. Increasing the fat-to-carbohydrate ratio in a high-fat diet prevents the development of obesity but not a prediabetic state in rats. *Clin Sci (Lond)*. 2007 Nov;113(10):417-25.
187. Smith E, Hay P, Campbell L, et al. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obes Rev*. 2011 Sep;12(9):740-55.
188. Soós S, Balasko M, Jech-Mihalffy A, et al. Anorexic vs. metabolic effects of central leptin infusion in rats of various ages and nutritional states. *J Mol Neurosci*. 2010 May;41(1):97-104.
189. Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS One*. 2010 May 26;5(5):e10805.
190. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25(9):603-5.
191. Steihaug OM, Gjesdal CG, Bogen B, et al. Sarcopenia in patients with hip fracture: A multicenter cross-sectional study. *PLoS One*. 2017 Sep 13;12(9):e0184780.
192. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov;11(6):693-700.3
193. Stenholm S, Mehta NK, Elo IT, et al. Obesity and muscle strength as long-term determinants of all-cause mortality--a 33-year follow-up of the Mini-Finland Health Examination Survey. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Aug;38(8):1126-32.
194. Stephen WC, Janssen I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2009 May;13(5):460-6.
195. Su Y, Foppen E, Fliers E, et al. Effects of Intracerebroventricular Administration of Neuropeptide Y on Metabolic Gene Expression and Energy Metabolism in Male Rats. *Endocrinology*. 2016; 157(8):3070-85.
196. Suh JW, Paik HC, Yu WS, et al. Effect of Sarcopenic Overweight on Lung Transplant Based in Three-Dimensional Reconstructed Psoas Muscle Mass. *Ann Thorac Surg*. 2019 Jun;107(6):1626-1631.
197. Székely M, Balaskó M, Soós S, et al. Peptidergic regulation of food intake

- changes related to age and body composition In: Food intake: Regulation, Assessing and Controlling (Ed.: J.L. Morrison), Nova Science Publishers Inc. Chapter 4, pp. 83-104, 2013.
198. Székely M, Garai J. Thermoregulation and age. *Handb Clin Neurol*. 2018;156:377-395.
199. Székely M, Pétervári E, Pákai E, et al. Acute, subacute and chronic effects of central neuropeptide Y on energy balance in rats. *Neuropeptides*. 2005 Apr;39(2):103-15.
200. Székely M, Soós S, Pétervári E, et al. Academic Press, Nutritional impact on anabolic and catabolic signaling. Chapter 14 in book *Molecular Basis of Nutrition and Aging* (eds. Malavolta, M., Mocchegiani, E) 189–204 (2016).
201. Tabibi H, As'habi A, Najafi I, et al. Prevalence of dynapenic obesity and sarcopenic obesity and their associations with cardiovascular disease risk factors in peritoneal dialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2018 Dec;37(4):404-413.
202. Tan CMJ, Green P, Tapoulal N, et al. The Role of Neuropeptide Y in Cardiovascular Health and Disease. *Front Physiol*. 2018 Sep 19;9:1281.
203. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, et al. Sarcopenia and falls in community-dwelling elderly subjects in Japan: Defining sarcopenia according to criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Sep-Oct;59(2):295-9.
204. Tatemoto K. Neuropeptide Y: complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982 Sep;79(18):5485-9.
205. Tekus E, Miko A, Füredi N, et al. Body fat of rats of different age groups and nutritional states: assessment by micro-CT and skinfold thickness. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Feb 1;124(2):268-275.
206. Tenk J, Rostás I, Füredi N, et al. Acute central effects of corticotropin-releasing factor (CRF) on energy balance: Effects of age and gender. *Peptides*. 2016 Nov;85:63-72.
207. Tenk J, Rostás I, Füredi N, et al. Age-related changes in central effects of corticotropin-releasing factor (CRF) suggest a role for this mediator in aging anorexia and cachexia. *Geroscience*. 2017; 39(1):61-72.
208. Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Feb;16(2):155-66.

209. Tolea MI, Chrisphonte S, Galvin JE. Sarcopenic obesity and cognitive performance. *Clin Interv Aging*. 2018 Jun 6;13:1111-1119.
210. Toshinai K, Mondal MS, Shimbara T, et al. Ghrelin stimulates growth hormone secretion and food intake in aged rats. *Mech Ageing Dev*. 2007 Feb;128(2):182-6.
211. Ujvári B, Pytel B, Márton Z, et al. Neurodegeneration in the centrally-projecting Edinger-Westphal nucleus contributes to the non-motor symptoms of Parkinson's disease in the rat. *J Neuroinflammation*. 2022 Feb 2;19(1):31.
212. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430). Elérés (2025.06.01.): <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
213. van de Bool C, Rutten EP, Franssen FM, et al. Antagonistic implications of sarcopenia and abdominal obesity on physical performance in COPD. *Eur Respir J*. 2015 Aug;46(2):336-45.
214. van den Heuvel JK, Eggels L, van Rozen AJ, et al. Neuropeptide Y and leptin sensitivity is dependent on diet composition. *J Neuroendocrinol*. 2014 Jun;26(6):377-85.
215. Veronese N, Cereda E, Solmi M, et al. Inverse relationship between body mass index and mortality in older nursing home residents: a meta-analysis of 19,538 elderly subjects. *Obes Rev*. 2015 Nov;16(11):1001-15.
216. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, et al 2005. Regression methods in biostatistics: Linear, logistic, survival, and repeated measures models (1st ed.). Springer.
217. von Berens Å, Oboling SR, Nydahl M, et al. Sarcopenic obesity and associations with mortality in older women and men - a prospective observational study. *BMC Geriatr*. 2020 Jun 9;20(1):199.
218. Wang H, Hai S, Liu YX, et al. Associations between Sarcopenic Obesity and Cognitive Impairment in Elderly Chinese Community-Dwelling Individuals. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(1):14-20.
219. Wang Q, Bing C, Al-Barazanji K, et al. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes*. 1997;46(3):335-41.
220. Wolden-Hanson T, Marck BT, Matsumoto AM. Blunted hypothalamic neuropeptide gene expression in response to fasting, but preservation of feeding

responses to AgRP in aging male Brown Norway rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Jul;287(1):R138-46.

221. Wolden-Hanson T, Marck BT, Smith L, et al. Cross-sectional and longitudinal analysis of age-associated changes in body composition of male Brown Norway rats: association of serum leptin levels with peripheral adiposity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999 Mar;54(3):B99-107.

222. World Health Organization, 2024a. Obesity and overweight. Elérés (2025.04.29.):_____ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

223. World Health Organization, 2024b. Ageing: Global population. Elérés (2025.04.29.): <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/population-ageing>

224. World Health Organization, 2024c. Ageing and health. Elérés (2025.04.29.): <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

225. Xia MF, Chen LY, Wu L, et al. Sarcopenia, sarcopenic overweight/obesity and risk of cardiovascular disease and cardiac arrhythmia: A cross-sectional study. *Clin Nutr*. 2021 Feb;40(2):571-580.

226. Xu B, Kalra PS, Moldawer LL, et al. Increased appetite augments hypothalamic NPY Y1 receptor gene expression: effects of anorexigenic ciliary neurotropic factor. *Regul Pept*. 1998 Sep 25;75-76:391-5.

227. Yang CW, Li CI, Li TC, et al. Association of Sarcopenic Obesity with Higher Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Chinese Older Males--A Community-Based Study (Taichung Community Health Study-Elderly, TCHS- E). *PLoS One*. 2015 Jul 15;10(7):e0132908.

228. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Jun;10(3):485-500.

229. Yi M, Li H, Wu Z, et al. Promising Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Neuropeptide Y Receptors in Humans. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(1):88- 107.

230. Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023 Jul;144:155533.

231. Yulyaningsih E, Zhang L, Herzog H, et al. NPY receptors as potential targets for anti-obesity drug development. *Br J Pharmacol*. 2011 Jul;163(6):1170-202.

232. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, et al. Sarcopenic obesity: a new category of

obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 Jun;18(5):388-95.

233. Zamboni M, Mazzali G, Zoico E, et al. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Sep;29(9):1011-29.

234. Zhang W, Cline MA, Gilbert ER. Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism. *Nutr Metab (Lond)*. 2014; 10:11-27.

235. Zhang X, Xie X, Dou Q, et al. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality among adults over a broad range of different settings: a updated meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019 Jul 3;19(1):183.

236. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2008 Jan;23(1):17-29.

237. Zhu X, Gillespie DG, Jackson EK. NPY1-36 and PYY1-36 activate cardiac fibroblasts: an effect enhanced by genetic hypertension and inhibition of dipeptidyl peptidase 4. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Nov;309(9):H1528-42.

238. Zoico E, Di Francesco V, Guralnik JM, et al. Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Feb;28(2):234-41.

239. Zoico E, Corzato F, Bambace C, et al. Myosteatosis and myofibrosis: relationship with aging, inflammation and insulin resistance. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013 Nov-Dec;57(3):411-6.

240. Zuo X, Li X, Tang K, Zhao R, et al. Sarcopenia and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023 Jun;14(3):1183-1198.

7. Ábrajegyzék

1. ábra Wistar patkányok testtömegének (BW, **a**), adipozitás-indexének (**b**), izomindexének (**c**), izomerősségének (**d**) és napi táplálékfelvételének (**e**) életkorfüggő változásai. ($n = 6-9$ /csoport). (**a**) * jelöli a 3 hónapos korcsoport és az összes többi csoport közötti szignifikáns különbséget ($p < 0,001$ minden esetben). # jelöli a 6 és 18 hónaposak közötti szignifikáns különbséget ($p = 0,045$). (**b**) # jelöli a 3 és a 12, ill. a 18 hónapos korcsoport közti szignifikáns különbségeket ($p = 0,014$, ill. $0,001$); *-gal jelöltem a 24 és 18 hónapos korcsoport közötti szignifikáns különbséget ($p = 0,015$). (**c**) * szignifikáns különbségeket jelöli a 18 vagy 24 hónapos csoport és a 3, 6, ill. 12 hónapos csoportok között ($p < 0,001$ minden esetben). (**d**) * szignifikáns különbséget jelöl a 24 hónapos csoport és az összes többi korcsoport között ($p < 0,001$ minden esetben). (**e**) * szignifikáns különbséget jelöl a 24 hónapos és a 3, ill. 6 hónapos csoportok között ($p = 0,010$, ill. $0,008$). Az elemzés egyutas ANOVA-val, Tukey-féle post hoc teszttel történt.

2. ábra A centrálisan adott NPY-injekció által indukált orexigén válasz korfüggő változása hím Wistar patkányokban. Az ICV NPY- vagy PFS-injekció által kiváltott 1 órás kumulatív táplálékfelvétel (FI, g) (**a**). Az NPY által stimulált FI a saját spontán napi FI %-ában (**b**) (ld. 1. ábra e). ($n = 6-9$ /csoport) Az (**a**) ábrarészen * jelöli a szignifikáns különbséget az azonos korú NPY- és PFS-kezelt állatok között ($p < 0,001$ a 3-, 6-, 12- és 18 hónapos patkányokban). A § jelöli a szignifikáns különbséget a 12 hónapos és 6, 18, 24 hónapos csoportok között ($p < 0,001$ minden esetben). A # jelöli a szignifikáns különbséget a 24 vs. 3 ($p < 0,001$) vagy 6 hónaposok ($p < 0,047$) között. A (**b**) ábrán * jelöli a szignifikáns különbséget a 12 vs. 3 ($p = 0,018$) és a többi csoport ($p < 0,001$) között. A # jelöli a szignifikáns különbséget a 24 és a 3 hónapos csoport között ($p = 0,006$). Egyutas ANOVA, Tukey-féle post hoc teszttel.

3. ábra A centrálisan adott NPY-infúzió hatása a napi táplálékfelvételre (FI, **a** és **b**), az éjszakai szívfrekvenciára (FR, ütés/perc, **c** és **d**) és az éjszakai maghőmérsékletre (Tc, **e** és **f**) különböző korcsoportú (3, 6, 12, 18 és 24 hónapos) hím Wistar patkányokban ($n = 6-8$ /csoport) korcsoportok szerint van megadva. (**a**) Átlagos napi FI a műtét előtt (kiindulási, /baseline, BL/) és az NPY infúzió alatt (1-7. nap között). * jelöli a szignifikáns különbséget a kiindulási értékek és az NPY által indukált növekedés között 3, 6, 12 és 18 hónapos csoportokban (rendre, $p = 0,006$, $p = 0,048$, $p < 0,001$, $p = 0,029$). (**b**) Az NPY-infúzió által kiváltott átlagos napi FI-növekedés mértéke az állatok kiindulási napi FI értékének %-ában. * jelöli a szignifikáns különbséget a 12 vs. 3, 6, 18 és 24 hónapos csoport között (rendre, $p = 0,017$, $0,016$, $0,005$ és $p < 0,001$). (**c**) Az éjszakai FR (az aktív 12-órás periódus) átlaga az

NPY-infúzió előtt (BL) és az infúzió első három napja során. * jelöli a szignifikáns különbséget a kiindulási és az NPY által indukált csökkenés között a 6, 12 és 18 hónapos csoportokban ($p < 0,001$ minden csoportban). **(d)** az NPY által indukált éjszakai FR-csökkenés mértéke a kezelés előtti átlagértékekhez képest. **(e)** Az éjszakai Tc (az aktív 12 órás periódus) átlaga az NPY- infúzió előtt (BL) és az infúzió 2-6. napja során. **(f)** Az NPY által kiváltott éjszakai Tc-csökkenés mértéke az állatok infúzió előtti értékeihez viszonyítva. * jelöli a szignifikáns különbséget a 3 vagy 12 és a 24 hónapos csoportok között ($p = 0,026, 0,037$). Egyutas ANOVA Tukey-féle post hoc teszttel.

4. ábra A 7 napos, ICV adott NPY-infúzió hatása a testtömegre (BW) különböző korcsoportú (3, 6, 12, 18 és 24 hónapos) hím Wistar patkányokban ($n = 6-8$ /csoport). Az NPY vagy a pirogénmentes sóoldat (PFS, kontroll) infúziójának hatására jelentkező BW-változást a kezelés 4–6. napján a 0. napi alaptesttömeghez viszonyítva mutatjuk be. * jelöli a szignifikáns különbséget a 12 hónapos NPY-kezelt és PFS-kezelt csoportok között ($p < 0,001$). Az NPY-nal kezelt és a hasonló korú kontrollcsoportok kiindulási BW értékei nem különböztek. Egyutas ANOVA Tukey-féle post hoc teszttel.

5. ábra Az *Npy* mRNS expressziója **(a)** és NPY-peptid mennyisége **(b)** az ARC területén 3, 6, 12, 18 és 24 hónapos hím Wistar patkányokban. A reprezentatív konfokális képek az *Npy* mRNS expresszióját (piros jelek a bal oldali képeken) mutatják RNAScope in situ hibridizáció segítségével. Minden oszlop átlag $\pm$ S.E.M. ($n = 5$ /csoport) szerint van megadva. Az **(a)** panel az *Npy* mRNS specifikus jeldenzitása (SSD) szemikvantitatív mérésének eredményeit mutatja be, önkényes egységekben (a.u.) kifejezve. A * jelöli a szignifikáns különbséget a 6 és a 3 hónapos csoport között ($p = 0,04$). A jobb oldali ábrákon az ARC területén az idegrostokban látható NPY SSD, immunfluoreszcens megjelenítés alapján (fehér). A **(b)** panel az NPY peptid immunjelének SSD-jét mutatja be az öregedés során. A kék festés: 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) magfestés. * a szignifikáns különbséget jelöli a 12 hónapos vs. 6 ($p = 0,028$), 18 ($p = 0,039$) vagy 24 hónapos ($p = 0,004$) patkányok csoportjai között. Egyutas ANOVA, Tukey-féle post hoc teszttel. 3rd: harmadik agykamra, MR: eminencia medialis, metszetek vastagsága: 50 μ m.

6. ábra A leptin-NPY-tengely működésének korfüggő változása kísérleteink eredményei alapján

7. ábra Szisztematikus keresésünk folyamatábrája a 2009-es PRISMA rendszer alapján (Shamseer et al., 2015)

8. ábra A halálozási kockázat házáródása (HR) az önellátó felnőttekben – összehasonlítva a SO és SNO csoportokat. A vízszintes vonalak jelölik a 95% CI értéket, a

rombuszok az összesített hatásnagyságot a hozzá tartozó 95% CI értékekkel. Stenholm A és B jelzése a fiatalabb és idősebb populáció megjelölésére szolgál. Atkins-féle tanulmányból a BIA, Sanada és von Berens esetén a DEXA méréssel történő testösszetétel-meghatározás adatait használtuk fel az ábra elkészítéséhez. Cesari és Stenholm-féle közlemény külön adott meg adatokat túlsúlyos (BMI 25-30 kg/m²) és elhízott (BMI > 30 kg/m²) csoporthoz is, így ezeket külön tudtuk felvezetni az ábrára.

9. ábra A halálozási kockázat hazard hányadosa (HR) az önellátó idősokban (átlagos életkor minden cikkben 65 év feletti) – összehasonlítva a SO és SNO csoportokat az elhízás meghatározásának módszere alapján csoportosítva (BMI, testtömegindex a felső, WC, derékkörfogat a középső, testösszetétel (DEXA vagy BIA segítségével) az alsó alcsoportban). A vízszintes vonalak jelölik a 95% CI értéket, a rombuszok az összesített hatásnagyságot a hozzá tartozó 95% CI értékekkel. Stenholm B jelzése az idősebb populáció megjelölésére szolgál. Cesari és Stenholm-féle közlemény külön adott meg adatokat túlsúlyos (BMI 25-30 kg/m²) és elhízott (BMI > 30 kg/m²) csoporthoz is, így ezeket külön tudtuk felvezetni az ábrára. Sanada-féle közlemény A jelzése a BMI-vel történő elhízás-meghatározást jelöli. Sanada B és von Berens B jelzéssel a DEXA módszerrel történő meghatározást jelzi. Sanada C és Atkins B a WC megadott elhízási paramétert jelöli. Atkins A pedig a BIA-val történő meghatározást mutatja

10. ábra A vizsgált önellátó, szarkopéniás felnőtt populációk életkora (átlag vagy medián) és az obez vs. nem obez csoportok relatív mortalitási rizikója (HR) közötti összefüggés metaregressziós elemzése. Regressziós koefficiens: $-0,0107$, 95% CI ($-0,0185$; $-0,0030$), $p = 0,0108$ ($n=14$, Atkins et al., 2014, Batsis et al., 2017; Cesari et al., 2009 obez, ill. túlsúlyos alcsoportokkal; Chuang et al., 2016; Farmer et al., 2019; Hamer, O'Donovan, 2017; Hirani et al., 2017; Sanada et al., 2017; Stenholm et al., 2014 túlsúlyos és elhízott, fiatalabb és idősebb csoportjai; von Berens et al., 2020).

11. ábra A vizsgált súlyosan beteg/tumoros, szarkopéniás felnőtt populációk életkora (átlag vagy medián) és az obez vs. nem obez csoportok relatív mortalitási rizikója (HR) közötti összefüggés metaregressziós elemzése. Regressziós koefficiens: $-0,0126$, 95% CI $-0,0457$; $0,0205$, $p = 0,4168$, ($n = 12$; Androga et al., 2017; Atmis et al., 2019; Beberashvili et al., 2023; Do and Kang 2023; Gruber et al., 2019; Ji et al., 2018; Kamo et al., 2019; Kobayashi et al., 2019; Nakamura et al., 2019; Rodrigues et al., 2021; Saito et al., 2022; Suh et al., 2019).

12. ábra A testösszetétel életkorfüggő élettani változásainak sematikus ábrázolása a 20 éves (fiatalkori átlagos érték %-ában). A görbék az izomtömeg időskori szarkopéniához vezető

korfüggő csökkenését (felső ábra), valamint a zsírtömeg korfüggő elhízáshoz vezető (maximumát 60-70 éves korban éri el), növekedését, majd csökkenését mutatja be (alsó ábra). Az ábrán látható görbék (átlag és standard deviáció) Ferucci és Studenski 2015-ös, Kyle és munkatársainak 2001-es, Janssen és munkatársainak 2000-es, valamint Kelly és munkatársainak 2009-ben megjelent közleményében található adatok alapján készültek. Az oszlopok a felső ábrán a szarkopénia korai megjelenését mutatják, ami felgyorsult öregedést jelez. Az alsó ábrán látható oszlopok pedig a korfüggő elhízás korai, valamint késői megjelenését demonstrálják, ami felgyorsult, valamint lassabb ütemű biológiai öregedést jelez.

8. Rövidítések jegyzéke

alfa-MSH: alfa-melanocita-stimuláló hormon

AgRP: agouti-related protein

ARC: nucleus arcuatus

BMI: body mass index, testtömegindex

BW: testtömeg, body weight

BN: Brown-Norway patkányok

CI: konfidencia intervallum

FI: táplálékfelvétel (food intake)

HR: hazard hányados (hazard ratio)

ICV: intracerebroventrikuláris

MMSE: Mini-Mentál Skála

NPY: neuropeptid Y

OR: esélyhányados (odds ratio)

PFS: pirogénmentes sóoldat

PROSPERO: Prospective register of systematic reviews

RR: relatív kockázat (risk ratio)

SD: standard deviáció

SO: szarkopéniás obezitás

SNO: szarkopéniás nem obez

SSD: specifikus jelzenzítás

Tc: maghőmérséklet

WC: derékkörfogat (waist circumference)

9. Publikációk jegyzéke

Tudományos közlemények: 9 db

Angol nyelvű közlemények: 7 db

Idézettség (MTMT2 alapján, frissítve 2025. június 17-én):

Független: 51

Kumulatív: 53

Impakt faktor (MTMT2 alapján, frissítve 2025. június 17-én):

Elsőszerzős: **16.3**

Kumulatív: **34.081**

Publikációs lista - Az értekezés alapjául szolgáló elsőszerzős közlemények

- **Eitmann S**, Matrai P, Hegyi P, Balasko M, Eross B, Dorogi K, Petervari E. Obesity paradox in older sarcopenic adults - a delay in aging: A systematic review and meta-analysis. **Ageing Res Rev.** 2024 Jan;93:102164.

D1, IF: **12.500**

- **Eitmann S**, Füredi N, Gaszner B, Kormos V, Berta G, Pólai F, Kovács DK, Balaskó M, Pétervári E. Activity of the hypothalamic neuropeptide Y increases in adult and decreases in old rats. **Sci Rep.** 2024 Sep 30;14(1):22676.

Q1, IF: 3.800

Publikációs lista - egyéb közlemények

- **Eitmann S**, Mátrai P, Németh D, Hegyi P, Lukács A, Bérczi B, Czumbel LM, Kiss I, Gyöngyi Z, Varga G, Balaskó M, Pétervári E. Maternal overnutrition elevates offspring's blood pressure-A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022 Mar;36(2):276-287. Q1, IF: 2.800
- **Eitmann S**, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Garami A, Balaskó M, Solymár M, Erőss B, Kovács E, Pétervári E. Maternal overnutrition impairs offspring's insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis. **Matern Child**

Nutr. 2020 Oct;16(4):e13031. doi: 10.1111/mcn.13031. **Q1**, IF: **3.092**

- Kovács DK, Farkas N, Soós A, Hegyi P, Kelava L, **Eitmann S**, Schekk A, Molnár Z, Erőss B, Balaskó M. Assessment of clinical data on urocortins and their therapeutic potential in cardiovascular diseases: A systematic review and meta- analysis. **Clin Transl Sci.** 2021 Nov;14(6):2461-2473. **Q1**, IF: **4.689**
- Bálint A, Hanák L, Hegyi P, Szakács Z, **Eitmann S**, Garami A, Solymár M, Márta K, Rumbus Z, Komócsi A. Increased risk of adverse events in patients with low-on clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. **Cardiol J.** 2023;30(3):391-400. **Q2**, IF: **2.3**
- Kovács DK, **Eitmann S**, Berta G, Kormos V, Gaszner B, Pétervári E, Balaskó M. Aging Changes the Efficacy of Central Urocortin 2 to Induce Weight Loss in Rats. **Int J Mol Sci.** 2023 May 19;24(10):8992. **Q1**, IF: **4.9**
- Pólai F; Eitmann S; Balaskó M; Pétervári E. Obezitás paradoxon szarkopéniás idősökben – lassult öregedés. *Idősgyógyászat* 9 : 1-2 pp. 13-20. , 8 p. (2024)
- Eitmann S, Pétervári E. Az idősödés biomarkerei. *Idősgyógyászat* 4 : 3-4 pp. 75-84., 10 p. (2019)

10. Kongresszusi előadások és poszterek jegyzéke

- 2018. november 29. XVII. Tudományos Diákköri Szalon, Pécs, **Eitmann S**, Pétervári E: Az anyai túltáplálás fokozza-e az utód hipertóniára való hajlamát?, szóbeli előadás
- 2019. február 19-21. Kari Tudományos Diákköri konferencia? Pécs, **Eitmann S**, Pétervári E: Az anyai túltáplálás fokozza-e az utód hipertóniára való hajlamát?, szóbeli előadás
- 2019. április 4-5. XII. Nemzetközi és XIX. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, **Eitmann S**, Pétervári E: Az anyai túltáplálás fokozza-e az utód hipertóniára való hajlamát?, szóbeli előadás
- 2019. június 5-8. Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MFT), a Magyar Anatómus Társaság (MAT), a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság (MMVBT) és a Magyar Élettani Társaság (MÉT) Közös Konferencia, Budapest, **Eitmann S**, Balaskó M, Pétervári E: Perinatálistáplálás hatása a felnőttkori testtömeg-szabályozásra: a leptin-és a cholecystokinin-válaszkészségeltérései, poszter
- 2020. október 16. „Proceedings of the EFOP-3.6.2-16-2017-00006 (LIVE LONGER) project” online konferencia, **Eitmann S**, Pétervári E: Long-term effect of perinatal overnutrition on the body weight regulation: changes in the effect of leptin and cholecystokinin, angol nyelvű, szóbeli előadás
- 2020. október 16. „Proceedings of the EFOP-3.6.2-16-2017-00006 (LIVE LONGER) project” online konferencia, **Eitmann S**, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Garami A, Balaskó M, Solymár M, Erőss B, Kovács E, Pétervári E: Maternal overnutrition impairs offspring's insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis, angol nyelvű, szóbeli előadás
- 2021. május 15. Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences 2021, online konferencia, **Eitmann S**: The long-term effect of perinatal overnutrition on the body weight regulation in the offspring, angol nyelvű, szóbeli előadás - Best Presentation Award
- 2022. június 13-16. A Magyar Élettani Társaság 84. Vándorgyűlése, Budapest, Baksa F, **Eitmann S**, Szigeti L, Kovács M, Balaskó M, Pétervári E: A zsírdús perinatális anyai diéta hatása az időskori anorexia és szarkopénia kialakulására az utódban, szóbeli előadás, társszerző

- 2022. június 13-16. A Magyar Élettani Társaság 84. Vándorgyűlése, Budapest, Kovács M, **Eitmann S**, Baksa F, Szigeti L, Balaskó M, Pétervári E: Intranazálisan adott galanin és az alarin táplálékfelvételi hatásának vizsgálata antagonisták segítségével patkányban, poszter, társszerző
- 2022. június 13-16. A Magyar Élettani Társaság 84. Vándorgyűlése, Budapest, Szigeti L, **Eitmann S**, Baksa F, Kovács M, Balaskó M, Pétervári E: A neuropeptid Y lehetséges szerepe a korfüggő elhízás és az időskori anorexia kialakulásában, poszter
- 2022. november 18-19. A Magyar Elhízástudományi Társaság 30 éves Jubileumi Kongresszusa „Múlt és jövő összeér”, Gárdony, Baksa F, **Eitmann S**, Szigeti L, Kovács M, Seetge J, Balaskó M, Pétervári E: Az anyai túltáplálás az utódban valóban korai elhízáshoz és felgyorsult öregedéshez vezet?, szóbeli előadás, társszerző
- 2022. november 18-19. A Magyar Elhízástudományi Társaság 30 éves Jubileumi Kongresszusa „Múlt és jövő összeér”, Gárdony, Kovács M, **Eitmann S**, Baksa F, Szigeti L, Seetge J, Balaskó M, Pétervári E: Intranazális étvágycsökkentő kezelés új célpontja: a galanin peptidcsalád vizsgálata patkányban, szóbeli előadás, társszerző 2022. november 18-19. A Magyar Elhízástudományi Társaság 30 éves Jubileumi Kongresszusa „Múlt és jövő összeér”, Gárdony, **Eitmann S**, Balaskó M, Pétervári E: Az anyai túltáplálás fokozza-e az utód inzulinrezisztenciára való hajlamát?, szóbeli előadás
- 2023. május 31. Magyar Neuroendokrin Szimpózium, Tihany, **Eitmann S**, Kovács DK, Szigeti L, Pólai F, Balaskó M, Pétervári E: A hypothalamicus neuropeptid Y hatásának korfüggő változásai hozzájárulhatnak a korfüggő elhízáshoz és az időskori anorexiához, szóbeli előadás
- 2024. május 29-31. A Magyar Élettani Társaság 86. Vándorgyűlése, Debrecen, **Eitmann S**, Füredi N, Gaszner B, Kormos V, Pólai F, Kovács DK, Balaskó M, Pétervári E. Hogyan változik a hypothalamicus neuropeptid Y hatása a korral a testtömeg szabályozásában?, poszter, társszerző
- 2024. január 25-26. International Neuroscience Conference, Pécs, Pólai E, **Eitmann S**, Füredi N, Gaszner B, Kormos V, Berta G, Kovács DK, Balaskó M, Pétervári M. Aging-related shifts in the activity of hypothalamic neuropeptide Y, angol nyelvű szóbeli előadás, társszerző



OPEN

Activity of the hypothalamic neuropeptide Y increases in adult and decreases in old rats

Szimonetta Eitmann¹, Nóra Füredi^{2,3}, Balázs Gaszner^{2,3}, Viktória Kormos⁴, Gergely Berta⁵, Fanni Pólai¹, Dóra K. Kovács¹, Márta Balaskó¹ & Erika Pétervári¹✉

Middle-aged obesity and aging anorexia with muscle loss (sarcopenia) of old people present public health burden. These alterations may appear both in humans and rodents suggesting the role for regulatory alterations. Previously, we demonstrated that biphasic changes in the weight-reducing (catabolic) effects of neuropeptides of the hypothalamus–adipose tissue axis (e.g. leptin) may contribute to both trends. With regard to the anabolic effects of the hypothalamic neuropeptide Y (NPY) inhibited by leptin, we hypothesized non-linear age-related changes with shifts in the opposite directions. We investigated the orexigenic and hypometabolic effects of intracerebroventricularly administered NPY (hyperphagia induced by NPY injection or changes in food intake, body weight, heart rate, body temperature, locomotor activity during a 7-day NPY infusion), the immunoreactivity and gene expression of NPY in the hypothalamic arcuate nucleus of male Wistar rats of five age groups from young to old. The orexigenic/hypometabolic efficacy and the immunoreactivity of NPY increased in middle-aged animals preceding the peak of adiposity observed in aging rats, then decreased preceding anorexia and weight loss in old rats. These shifts may contribute to the development of both age-related obesity and aging anorexia, sarcopenia, and should be considered in future drug development targeting the NPY system.

Keywords Obesity, Aging anorexia, Metabolism

Two major trends are observed in the long-term regulation of energy balance: age-related obesity followed by aging anorexia leading to weight loss at old age. From adulthood the body fat rises continuously reaching its peak between 55 and 70, followed by a decline^{1,2}. This peak appears in the 50s for men and in the 60s for women³. Before menopause estrogens protect against adiposity through suppression of appetite and increase in energy expenditure. In addition, estrogens favor lipid accumulation subcutaneously and inhibit it in the visceral region. Decline in estrogens during menopause leads to a shift in adipose tissue deposition favoring the visceral localization and increased metabolic risk reminiscent to that seen in men⁴. Fat distribution changes dramatically throughout life: visceral and intramuscular fat increases with aging, while subcutaneous fat declines in both sexes⁵. In contrast, muscle mass decreases from 40 to 50 years of age accompanied by loss of muscle strength which leads to aging sarcopenia^{2,6}. Women are in general weaker than men and have smaller muscles, but aging affects women in a similar way⁷. Both trends shorten health span and life span presenting a growing health burden. In addition to social, psychological factors and diseases, intrinsic regulatory changes may contribute to these processes since they are similar in humans and other mammals, including laboratory rodents^{8,9}. Age-related shifts in the activities of hypothalamic neurohumoral systems may play an important role together with alterations in peripheral hormones, neural networks and interactions of peripheral with central circuits⁹. The neuropeptides of the hypothalamus–adipose tissue axis play a pivotal role in energy homeostasis controlling the nutritional status and energy storage. Our earlier studies in male Wistar rats demonstrated non-linear age-related changes in the central catabolic (appetite reducing and hypermetabolic actions leading to weight loss) effects of leptin, the main adiposity signal from fat tissue and in those of its hypothalamic target, the melanocortin system: a transient decline in their catabolic efficacy preceding middle-aged weight gain, which was followed by an enhancement preceding weight loss in older age groups^{10–15}. These shifts may contribute to the development

¹Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, 12 Szigeti street, Pécs 7624, Hungary.

²Research Group for Mood Disorders, Centre for Neuroscience, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary.

³Department of Anatomy, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary. ⁴Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary. ⁵Department of Medical Biology and Central Electron Microscopic Laboratory, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary. ✉email: erika.petervari@aok.pte.hu

of both middle-aged obesity and aging anorexia/sarcopenia. In contrast, female Wistar rats do not show age-related obesity rather maintain their stable low body weight throughout life¹⁶. Female rats do not experience human-like menopause, their reproductive senescence is characterized by moderate to high estradiol levels¹⁷.

Leptin inhibits neurons in the hypothalamic arcuate nucleus (ARC) producing neuropeptide Y (NPY), a major anabolic (appetite inducing action with decreased energy expenditure leading to weight gain) hypothalamic neuropeptide⁹. Starvation upregulates NPY expression leading to energy-conservation: hyperphagia and hypometabolism acting on hypothalamic second order neurons¹⁸. These effects are mediated mainly via its Y1 and Y5 receptors^{19,20}. Several studies suggest a critical role of NPY for the beneficial anti-aging effects of caloric restriction²¹. Additionally, NPY decreases processes triggered by sympathetic activity: nonshivering thermogenesis in brown adipose tissue and lipolysis in white adipose tissue. They are associated with enhanced adipogenesis shifting fuel utilization to carbohydrates to preserve fat reserve^{18,22}. Accordingly, a chronic central NPY infusion was shown to induce increased adiposity in rats by hyperphagia and reduced thermogenesis²³.

Compared with young rodent or human groups, the level and the hyperphagic effect of central NPY decrease at late old age, which contributes to aging anorexia²⁴. These data suggest a linear age-related decline. However, to date, no analysis involving more than three age groups or focusing on the hypometabolic effects of NPY was published. We hypothesize that age-related dynamics in NPY activity is non-linear, shifting in the opposite directions than those seen in catabolic systems: first it may increase promoting age-related obesity and only later decreases leading to aging anorexia and weight/muscle loss. To test this hypothesis an appropriate animal model involving more than three age groups is needed. Based on the assessment of body composition, muscle strength and food intake (FI) we established our model applying male Wistar rats. We investigated the hyperphagic and hypometabolic effects of intracerebroventricularly (ICV) administered NPY in vivo and the endogenous NPY activity at mRNA and peptide levels in the ARC of five age groups from young to old (from 3 to 24 months). Dynamics of these age-related changes were then compared with those of the in vivo results.

Results

In vivo results: increased anabolic efficacy of NPY precedes the peak of middle-aged weight gain, a decreased efficacy precedes weight loss in old rats

In our male Wistar rats, development in body weight (BW) and adiposity (indicated by adiposity index) show a continuous age-related rise until 18 months of age. A rapid growth period until 6 months of age is followed by a moderate rise reaching the peak at 18 months (Fig. 1a, b). Pronounced BW decline is observed in the oldest 24-month-old animals, which is combined with a significant loss of both fat and muscle mass (Fig. 1a–c). In order to assess muscle loss we introduced a novel muscle index based on weight of muscle samples expressed as % of actual BW. Interestingly, this muscle index was also significantly reduced in the 18-month-old rats demonstrating a remarkable age-related muscle loss already at the age of the highest BW and body fat (Fig. 1c cp. panels a and b). Their high BW itself does not explain this reduction of muscle index, since the absolute wet weights of their dissected muscles were also significantly lower than in the 12-month-old (middle-aged) rats with similar BW (1.47 ± 0.04 g vs. 1.81 ± 0.10 g, $p = 0.012$, one-way ANOVA with Tukey's post hoc test). In summary, fat along with muscle mass increases until the age of 12 months, then the rats accumulate excess fat during the following 6 months, while starting to lose muscle. Nevertheless, the forelimb grip strength was maintained in the 18-month-old animals. Only the oldest 24-month-old rats exhibited reduced grip strength (Fig. 1d). This reduction in muscle strength and mass indicates aging sarcopenia. At this age their spontaneous daily FI also decreases indicating aging anorexia (Fig. 1e).

We investigated the effect of NPY on FI upon ICV injection or during a 7-day ICV infusion. Administration of pyrogen-free saline (PFS) injection did not induce significant change in daytime FI of control rats. Except for the oldest animals, the acute orexigenic effect of a central NPY injection on 1-h FI as compared with age-matched PFS-treated controls was significant and changed with aging (Fig. 2a). The amount of NPY-induced chow of the 12-month-old animals was significantly higher than those of 6-, 18-, 24-months-old ones. The oldest rats consumed less than the three youngest age groups (Fig. 2a). Since FI and BW did not change proportionally during aging (Fig. 1)^{24,25}, neither the absolute amount of FI nor FI relative to BW seems to be appropriate for direct comparison of the orexigenic effects of NPY among different age groups. Therefore, we applied the ratio of NPY-induced cumulative FI to the corresponding spontaneous daily FI (provided in Fig. 1e) and found significantly higher effect in 12-month-old than all other age groups (Fig. 2b). Compared to the young adult 3-month-old rats, the effect of the peptide showed an increase in middle-aged animals reaching a peak in the 12-month-old group, then it decreased in older animals. Thus, the age-related rise in the orexigenic responsiveness to NPY occurred before the peaks of BW and adiposity observed at 18 months, whereas the declined responsiveness of the 18-month-old group precedes the appearance of weight loss and sarcopenia by 24 months. The feeding activity was maximal in the first 60-min period following the NPY injection. This hyperphagia was followed by a rebound anorexia, which attenuated nocturnal feeding and resulted even in a slight transient weight loss (restricted to the first 24 h). Earlier, we have attributed this rebound anorexia to secondary anorexigenic mechanisms²⁶. This change in 24-h BW expressed as % of initial BW was significant only in 3- and 12-month-old rats ($-3.4 \pm 0.9\%$ and $-2.5 \pm 0.9\%$, $p = 0.004$, 0.036 , respectively, one-sample t-test).

Effects of chronic 7-day ICV infusion of NPY on daily FI, BW and the circadian changes in heart rate (HR), core temperature (Tc), spontaneous horizontal locomotor activity were measured in our biotelemetric system. Control animals treated with PFS did not change their FI, HR, Tc, activity during the tested 7-day period from day 1 (except for day 0 due to surgery) (Supplementary Figs. 1–4). The pre-infusion (baseline) values did not differ in NPY- vs. age-matched PFS-treated groups. Infusion of NPY significantly increased the daily FI in all age-groups as compared with their age-matched controls (Supplementary Fig. 1). Except for the 24-month-old group, we observed significant differences between NPY-treated rats and their age-matched controls during the whole infusion period. The hyperphagia lasted only for 4 days in the oldest animals (Supplementary Fig. 1).

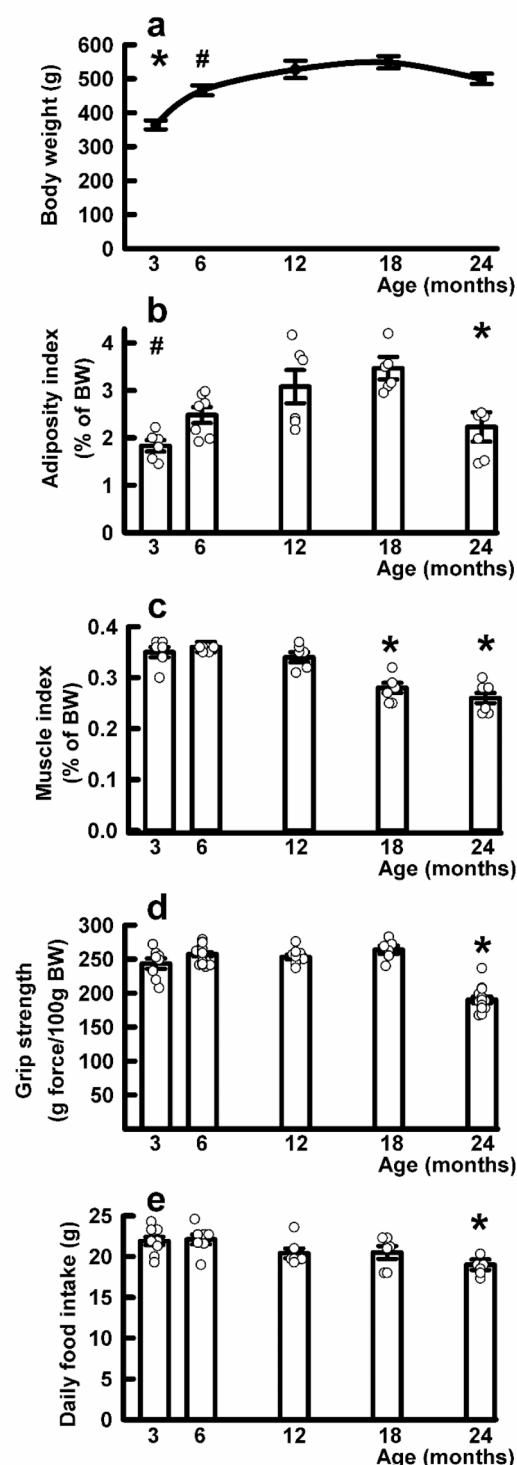


Fig. 1. Age-related changes in body weight (BW, **a**) of male Wistar rats, and their adiposity index (**b**), muscle index (**c**), muscle strength (**d**) and daily food intake (**e**). All data in bar plots are expressed as mean $\pm$ S.E.M. ($n=6-9$ /group) and were analyzed by one-way ANOVA with Tukey's post hoc test. (**a**) * indicates significant differences between the 3-month vs. all other age groups ($p < 0.001$ in all cases); # indicates significant difference between the 6-month-old vs. 18-month-old group ($p=0.045$). (**b**) # indicates significant difference between the 3-month-old vs. 12- or 18-month-old groups ($p=0.014$ or 0.001 , respectively), * indicates significant difference between the 24-month-old vs. 18-month-old group ($p=0.015$). (**c**) * indicate significant differences between the 18- or 24-month-old vs. 3-, 6-, 12-month-old groups ($p < 0.001$ in all cases). (**d**) * indicates significant difference between the 24-month-old vs. all other age groups ($p < 0.001$ in all cases). (**e**) * indicates significant difference between the 24-month-old vs. 3- or 6-month-old groups ($p=0.010$ or 0.008 , respectively).

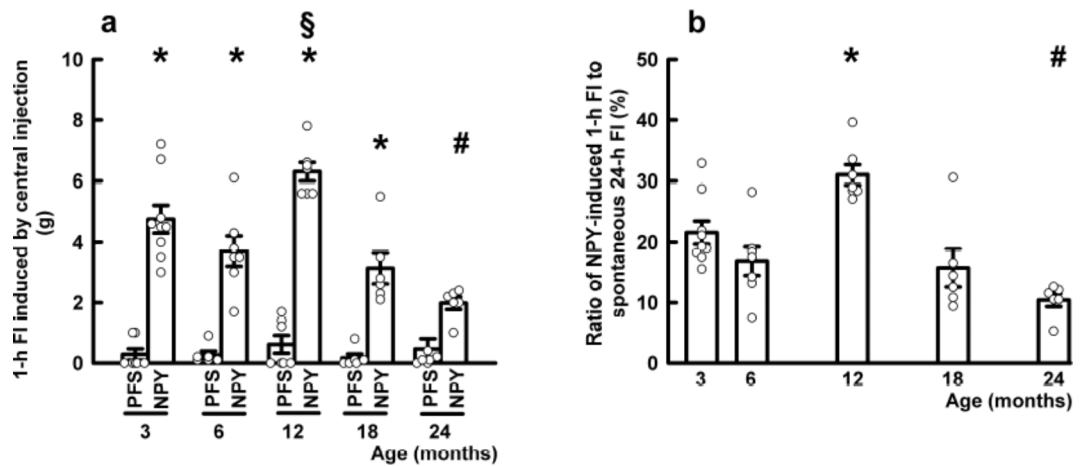


Fig. 2. Age-related changes in orexigenic responsiveness to central injection of NPY of male Wistar rats. Cumulative 1-h FI (food intake) induced by intracerebroventricularly injected NPY or pyrogen-free saline (PFS) expressed in g (a). NPY-induced FI of rats presented as ratio (%), (b) to their own spontaneous 24-h FI (shown in Fig. 1e). All data in bar plots are expressed as mean $\pm$ S.E.M. ($n=6-9$ /group) and were analyzed by one-way ANOVA with Tukey's post hoc test. (a) * indicate significant differences between age-matched NPY- vs. PFS-treated groups ($p < 0.001$ in 3-, 6-, 12- and 18-month-old rats), § indicates significant differences between the 12 months vs. 6-, 18-, 24-month-old groups ($p < 0.001$ in all cases), # indicates significant difference between the 24-month-old vs. 3- or 6-month-old group ($p < 0.001$ or $p = 0.047$, respectively). (b) * indicates significant differences between the 12 months vs. 3-month-old or all other age groups ($p = 0.018$ or $p < 0.001$, respectively), # indicates significant difference between the 24-month-old vs. 3-month-old group ($p = 0.006$).

In order to analyze NPY-induced FI changes among different age groups, we compared mean daily FI during the NPY infusion (from day 1 to day 7) with the mean value of the pre-infusion daily FI (average for three pre-infusion days as own baseline) of the same animals in all age groups (Fig. 3a). Except for the oldest rats, this difference was significant in all age groups. The 12-month-old animals ate significantly more than the oldest ones ($p < 0.001$, one-way ANOVA with Tukey's post hoc test). The rate of increase in NPY-induced FI in relation to baseline (Fig. 3b) showed similar age-related pattern as seen in acute experiments (Fig. 2b) and it was significantly higher in the 12-month-old group than in other age groups. They raised their FI by 74% indicating a strong hyperphagic effect of NPY.

Chronic 7-day ICV infusion of NPY suppressed metabolic rate as shown by the reduced HR of the free-moving animals especially during the active nighttime period when their metabolic rate is already higher. The mean nighttime HR values (maxima of the circadian rhythm) decreased significantly in all age-groups as compared with their age-matched PFS-treated controls (Supplementary Fig. 2). This difference was significant during the first 4 days in the youngest group, and for 7 days in other age groups. This suppression of HR was strongest from day 1 to day 3. When comparing the mean of HR maxima on these first 3 days with the mean of their pre-infusion period (baseline HR) in each age group (Fig. 3c), the difference was significant only in 6-, 12- and 18-month-old groups. Baseline HR of the oldest rats was significantly lower than that of 6-month-old animals indicating a decline with aging ($p < 0.001$, one-way ANOVA with Tukey's post hoc test). The NPY-induced fall in relation to baseline (Fig. 3d) increased with age until 12 months (on some days reaching a maximal reduction exceeding 67 beats per minute) followed by a decline in the efficacy of NPY. Analysis of all groups by one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test did not show any significant age-related difference. However, when we compared only two groups directly by one-way ANOVA, HR reduction was significantly stronger in 12-month-old rats than in the 3- or the 24-month-old group ($p = 0.011$ or 0.049 , respectively). Except for the 6-month-old rats, NPY infusion also induced a moderate, but significant reduction of the mean daytime HR (nadir of the circadian rhythm) in all age groups as compared with their age-matched PFS-treated controls (Supplementary Fig. 2). The difference was significant to day 5 in 3- and 24-month-old rats, the reduction remained significant throughout the 7-day period in 12- and 18-month-old groups. The suppression of the mean HR minima during the first 3 days (compared with their baseline values) seemed most pronounced in the oldest three groups, but the Tukey's post hoc test failed to show statistically significant age-related differences ($p > 0.05$). A direct comparison of the HR reduction in 12-month-old rats with the 3-month-old group revealed a significantly stronger suppression (-19 ± 6 vs. -3 ± 2 beats per minute, $p = 0.004$, one-way ANOVA). The hypometabolic effect of NPY assessed indirectly by the reduction in HR resulted in hypothermia. The mean nighttime Tc decreased significantly only in 3-, 12- and 18-month-old groups as compared with their age-matched controls (Supplementary Fig. 3). This suppression of Tc maxima lasted for 7 days and it was most pronounced from day 2 to day 6. Compared to the mean value of the pre-infusion period (baseline nighttime Tc), mean Tc maxima on the days 2–6 of the NPY infusion were reduced in the 3- and the 12-month-old groups, this fall exceeded eventually 1°C , it was more moderate in 18-month-old rats (Fig. 3e). The decrease in Tc in relation to baseline (Fig. 3f) was significantly larger at 3 or 12 months than at 24 months of age. Centrally administered NPY induced significant reduction of

the daytime Tc values (nadir of the circadian rhythm) from day 3 to day 7 of the infusion only in 3-month-old animals as compared with their age-matched controls (Supplementary Fig. 3).

During the NPY infusion the nighttime spontaneous horizontal locomotor activity failed to show significant changes in any group. Surprisingly, despite daytime hypometabolism and hypothermia, the NPY-treated 3- and 12-month-old animals showed significantly higher daytime activity than their age-matched controls (Supplementary Fig. 4). The difference remained significant throughout the 7-day period. Moreover, this change was associated with disrupted circadian rhythm in 12-month-old animals since their mean daytime activity values exceeded the nighttime ones. This phenomenon could result from their high feeding activity even during the daytime period.

In contrast to other parameters, changes in BW showed age-related differences even in PFS-treated controls (Supplementary Fig. 5). The youngest rats gained weight (from 389.3 ± 5.4 g to 397.5 ± 4.3 g by the 7th day) corresponding to their normal growth rate that was missing in all older animals. The surgery induced a marked weight loss in the three oldest age groups, their BW started to be normalized only after day 4. Baseline BW was similar in control and in age-matched animals treated with NPY (Supplementary Table). The overall anabolic (i.e. hyperphagic and hypometabolic) effects of NPY resulted in weight gain. Except for the 6-month-old rats, the NPY infusion significantly increased the BW in all age-groups as compared with their age-matched controls (Supplementary Fig. 5). This effect was most pronounced from day 4 to day 6. Comparison of the NPY-induced mean BW changes for days 4–6 in relation to baseline with those of PFS-infusion showed age-dependent effects (Fig. 4). In this case, the NPY-induced weight gain was significant only in 12-month-old animals. Thus, the anabolic effect of NPY shows biphasic pattern: it increases in middle-aged animals and promotes weight gain before the peak of adiposity observed at 18 months of age. Then the responsiveness of the 18-month-old group declines followed by weight loss at 24 months of age.

Aging-related dynamics in the Npy mRNA expression and NPY peptide content of the ARC

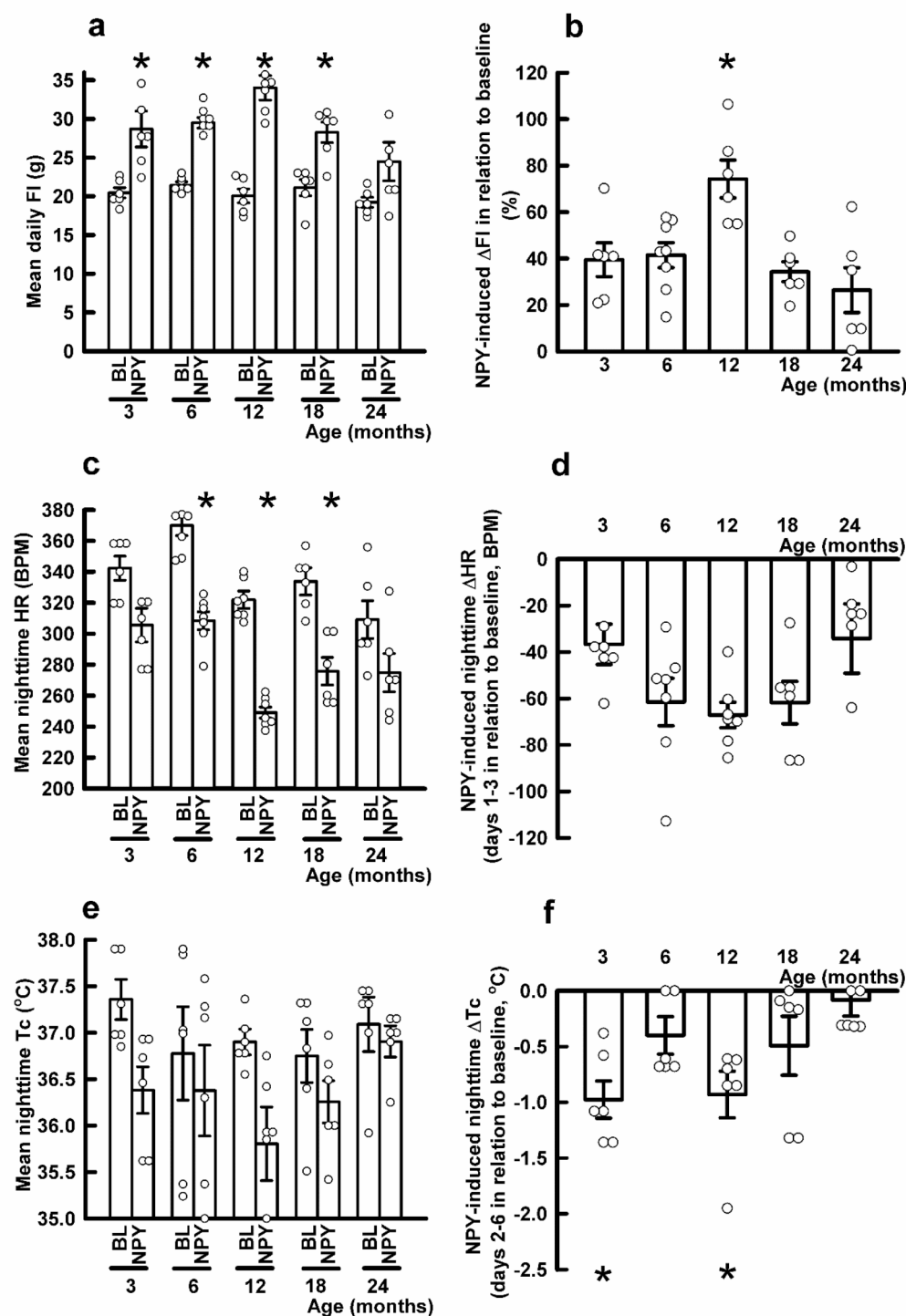
In accordance with our functional results, the RNAscope ISH combined with immunofluorescence revealed a significantly higher NPY specific signal strength density (SSD) value in the 12-month-old group than in younger 6-month-old and older 18- or 24-month-old rats (Fig. 5b). Thus, the highest values were found in the middle-aged animals. Interestingly, an opposite age-related dynamics (Fig. 5a) was observed in the Npy mRNA expression. A significant decrease in the younger middle-aged 6-month-old group was followed by a gradual increase with the course of aging.

Discussion

With regard to the endogenous activity and anabolic efficacy of central NPY in middle-aged groups, our study demonstrated different phases of aging and obesity in 6- and 12-month-old rats. Compared to the young adult animals, 6-month-old rats showed a maintained orexigenic responsiveness to NPY injection or infusion but decreased hypometabolic effects (significant decrease of HR but non-significant suppression of thermogenesis assessed by Tc) of NPY infusion. As a result, the anabolic NPY action on BW failed to develop only in this age group. Thus, the previously rapid growth was followed by a moderately rising slope of the BW development curve of our strain from 6 months. In contrast, in the older middle-aged 12-month-old group we found the highest orexigenic, hypometabolic (indicated by the suppression of HR and Tc), and overall anabolic (BW gain) effects of NPY infusion. The hyperphagic effect was so strong that it disrupted the circadian rhythm due to the high feeding-associated locomotor activity even during the inactive daytime period. As a result of the enhanced anabolic effectiveness of NPY the weight gain, especially the fat accumulation speeds up from 12 months reaching the peak by 18 months.

Endogenous central NPY activity was analyzed in vitro. Since we did not apply colchicine treatment to enhance immunosignal in the cell bodies, we quantified the specific SSD of NPY nerve fibers. Compared with the young adult group, the 6-month-old rats showed similar immunosignals in the ARC and significantly reduced Npy mRNA expression. In contrast, SSD in 12-month-old animals was the highest despite the lack of significant increase in Npy mRNA expression. Hyperleptinemia due to growing adiposity in 6-month-old animals could explain the reduced gene expression. Although hyperleptinemia is known to induce leptin resistance, leptin efficacy is still maintained to some extent in these rats¹³, thus leptin may suppress the NPY synthesis. Reduced secretion or turnover rate could also contribute to this suppression and to unchanged SSD in nerve fibers. On the contrary, in more obese 12-month-old rats responsiveness to exogenous leptin is already strongly impaired^{13,15}. Probably due to this leptin resistance the NPY gene expression is not decreased further. Indeed, the endogenous NPY system may exhibit enhanced activity and/or hypersensitivity as suggested by the high anabolic responsiveness to NPY in our in vivo experiments in ad libitum fed rats. Similarly, diet-induced obesity in young male Wistar rats also caused leptin resistance with a hypersensitivity to ICV NPY administration²⁷. The animal models of obesity with a deficiency in leptin signaling (Zucker rat, Koletsky rat, db/db mouse) are characterized by an upregulation of the NPY system which contributes to their hyperphagia and excessive weight gain²⁸. Our previous study on 12-month-old rats reported a suppressed activity of the melanocortin system¹⁰ which is also known to inhibit NPY-positive neurons in the ARC and NPY-induced hyperphagia^{29,30}. Thus, lacking inhibition of NPY by leptin and melanocortins may enhance NPY activity. One could speculate that NPY release may be slower, which leads to an accumulation of immunoreactivity. Alternatively, decreased elimination could also explain the high peptide content.

Changes in NPY receptors may also explain altered responsiveness to exogenous NPY. Reduced hypometabolic action of NPY in 6-month-old rats may be partly due to inhibited endogenous NPY release via Y2 autoreceptors of ARC NPY neurons¹⁸ and/or to downregulation of Y1–Y5 receptors on second order neurons. The high responsiveness to NPY in 12-month-old rats may originate from NPY receptor up-regulation or hypersensitivity, but such changes have not been investigated in middle-aged obese animals.



Only two studies investigated the hyperphagic effect of central NPY injections in age groups also including middle-aged rats^{31,32}. In contrast to our results, NPY-induced 4-h feeding following the injection to the third ventricle did not differ in 3-month-old and middle-aged 13-month-old Brown Norway (BN) rats³¹. However, 13-month-old BN males do not show such obesity as seen in our Wistar model. The BN strain is characterized by a gradual weight gain and fat accumulation until the age of 26–29 months reaching a modest 20–25% body fat. In contrast to aging men, this increase in fat mass occurs predominantly in peripheral and not visceral depots³³. In contrast, our male Wistar rats show marked age-related weight gain and adiposity in the middle-aged group (12 months) reaching a peak at 18 months followed by a decline at 24 months. Another feature common with humans is their dominant visceral fat accumulation as we demonstrated earlier by microcomputer tomography³⁴. The 13-month-old BN animals resemble rather our 6-month-old early middle-aged Wistar rats with moderate obesity and maintained orexigenic response to NPY similarly to young animals³¹. In the ARC of

Fig. 3. Effects of a 7-day intracerebroventricular NPY infusion on daily food intake (FI, **a** and **b**), nighttime heart rate (HR in beats per minute, BPM, **c** and **d**) and nighttime core temperature (Tc, **e** and **f**) in different age groups (aged 3, 6, 12, 18 or 24 months) of male Wistar rats. All data in bar plots are expressed as mean $\pm$ S.E.M. ($n=6-8$ /group) and were analyzed by one-way ANOVA with Tukey's post hoc test. **(a)** Mean daily FI before (baseline, BL) and during the NPY infusion (from day 1 to day 7). * indicate significant differences between baseline value and NPY-induced raise in 3-, 6-, 12- and 18-month-old age groups ($p=0.006$, $p=0.048$, $p<0.001$, $p=0.029$). **(b)** Rate of increase in mean daily FI induced by NPY infusion expressed in % of their pre-infusion baseline daily FI. * indicates significant differences between the 12 months vs. 3-, 6-, 18- and 24-month-old age groups ($p=0.017$, 0.016 , 0.005 and $p<0.001$, respectively). **(c)** Mean of nighttime HR (12-h averaging for the active period) before (baseline, BL) and during the NPY infusion (on days 1–3). * indicate significant differences between baseline value and NPY-induced raise in 6-, 12- and 18-month-old age groups ($p<0.001$ in all cases). **(d)** Rate of NPY-induced suppression in mean of nighttime HR compared with their pre-infusion baseline values. **(e)** Mean of nighttime Tc (12-h averaging for the active period) before (baseline, BL) and during the NPY infusion (on days 2–6). **(f)** Rate of NPY-induced suppression in mean of nighttime Tc compared with their pre-infusion baseline values. * indicate significant differences between the 3- or 12-month-old vs. 24-month-old groups ($p=0.026$, 0.037 , respectively).

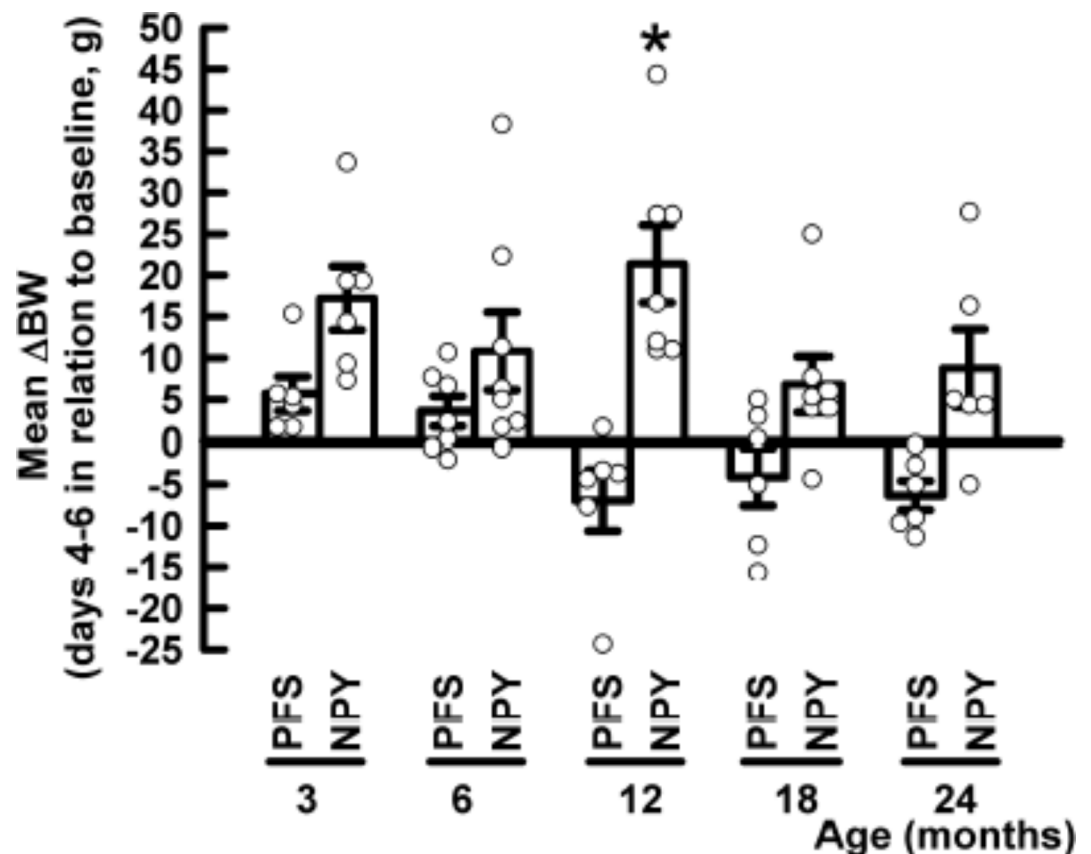


Fig. 4. Effects of a 7-day intracerebroventricular NPY infusion on body weight (BW) in different age groups (aged 3, 6, 12, 18 or 24 months) of male Wistar rats. All data in bar plots are expressed as mean $\pm$ S.E.M. ($n=6-8$ /group) and were analyzed by one-way ANOVA with Tukey's post hoc test. Changes in mean of BW on days 4–6 of the NPY infusion or pyrogen-free saline (PFS) are presented in relation to their baseline BW on day 0. * indicates significant difference between the 12-month-old NPY- vs. PFS-treated group ($p<0.001$). Initial BW values in NPY-treated vs. their age-matched PFS-treated controls did not differ.

12-month-old BN rats significantly lower prepro-Npy mRNA was found than in young 3-month-old ones³⁵, that is similar to the reduction of Npy mRNA expression in our 6-month-old Wistar rats. Other researchers reported that 11-month-old male Wistar rats failed to increase FI significantly upon ICV injections of the same dose of NPY which was effective in young 4-month-old animals³². Nevertheless, the BW of this middle-aged group was markedly lower than that of our rats ($335-465$ g vs. 527 ± 25 g), thus they did not show the characteristic middle-aged obesity demonstrated in our strain.

In sum, progressive obesity in middle-aged animals is associated with high NPY peptide content of ARC and enhanced hyperphagic and hypometabolic effects of NPY further increasing adiposity (Figs. 2, 3, 4 and 5).

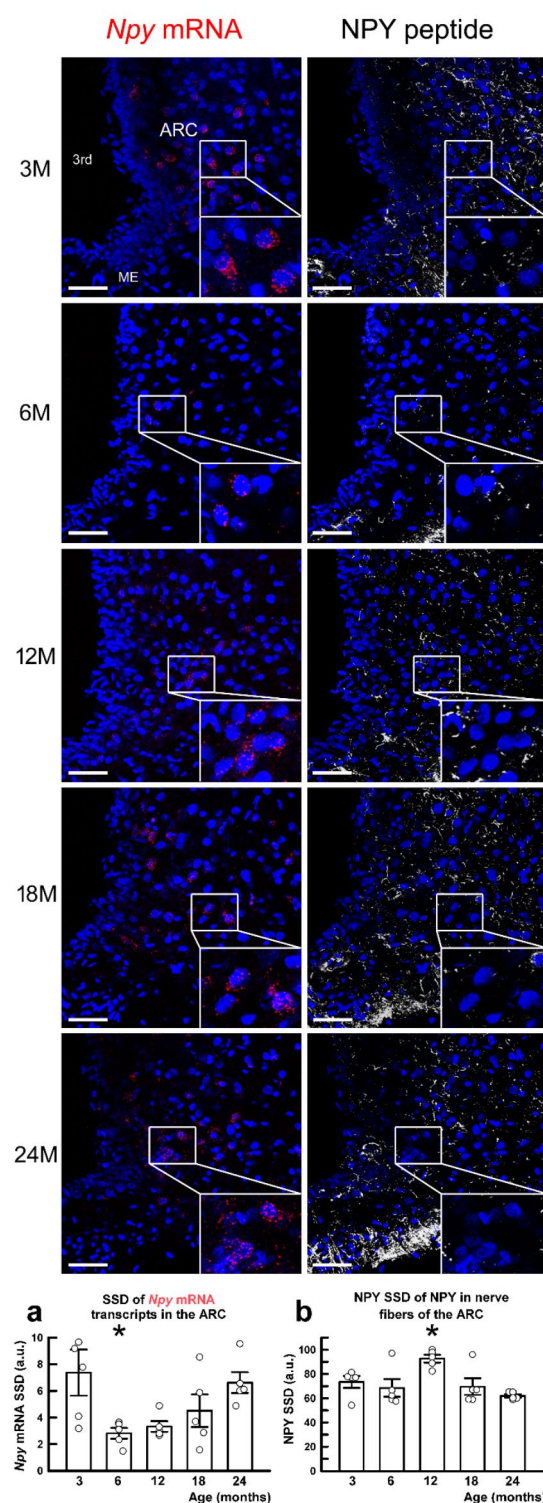


Fig. 5. Comparison of *Npy* mRNA expression and NPY peptide content of the arcuate nucleus (ARC) in 3-, 6-, 12-, 18- and 24-month-old (M) male rats. Representative confocal images show the *Npy* mRNA expression (red in the left images) by RNAscope in situ hybridization. All data in bar plots are expressed as mean $\pm$ S.E.M. ($n = 5/\text{group}$) and were analyzed by one-way ANOVA with Tukey's post hoc test. Panel (a) illustrates the results of the semiquantitative measurement of *Npy* mRNA specific signal density (SSD) expressed in arbitrary units (a.u.). * indicates significant difference between the 6-month-old vs. 3-month-old group ($p = 0.04$). On the right, images show the ARC/NPY SSD in nerve fibers, as visualized by immunofluorescence (white). Panel (b) illustrates the SSD of NPY peptide immunosignal in the course of aging. Blue: 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) nuclear counterstaining. * indicates significant differences between the 12-month-old vs. 6-, 18- or 24-month-old groups ($p = 0.028$, 0.039 or 0.004 , respectively). 3rd: third ventricle. ME: median eminence. Bars: $50 \mu\text{m}$.

Additionally, NPY decreases sympathetic activity shown by reduction of HR in our experiments. A decrease in oxygen consumption and thermogenesis is also suggested although hypothermic effects of central NPY could only be demonstrated earlier in cool environments where the metabolic rate is already elevated²⁶. Our present study also showed NPY-induced suppression of thermogenesis during the active nighttime period characterized by hypermetabolism. NPY-induced sympathetic inhibition also suppresses lipolysis and increases adipogenesis in white adipose tissue. These changes result in peak adiposity and BW development in aging 18-month-old Wistar rats. The importance of our findings is further underlined by the observation that NPY-knockout male mice failed to develop aging-induced weight gain and adiposity³⁶.

We aimed to clarify age-related dynamics in NPY activity at multiple stages of life. We compared five different age groups from young adult to old. We are the first to reveal that the NPY system shows non-linear changes with aging: first a peak developed in middle-aged 12-month-old rats followed by a gradual decline in the two oldest groups. Compared with young rats, we confirmed the blunted hyperphagic effect of ICV NPY injections in very old rats with terminal weight loss also described by earlier studies^{31,32,37}. However, these reduced NPY effects were preceded by an enhancement in the middle-aged group and a decline in 18-month-old rats before the onset of aging anorexia in our oldest group. In 18-month-old animals with the highest body fat both hyperphagic and hypometabolic effects started to decline, therefore the action on BW also decreased. SSD of NPY nerve fibers in the ARC of this group was also reduced compared with the 12-month-old group. The Npy mRNA expression changed in the opposite direction (Fig. 5a), but this increase was rather a tendency and did not reach statistical significance. Earlier studies compared the hypothalamic NPY content and gene expression only in old and young rats and they found significantly lower levels in the old group^{8,35,38,39}. We could explain the decline in NPY activity by an enhancement of inhibitory mechanisms by leptin and/or melanocortins in aging and old animals. Indeed, at 18 months of age we described a significant rise in the expression of the long form of the leptin receptor in the ARC compared to the middle-aged group¹⁵ and an increased activity of the melanocortin system, as well¹⁰. The contribution of NPY receptors was investigated in 27-month-old Fischer 344 rats⁴⁰. The altered responsiveness of very old rats to NPY could not be explained by decreased production of Y1–Y5 receptors in the paraventricular nucleus. Changes in the signal transduction of NPY receptors may be responsible for aging-induced altered sensitivity to NPY.

We performed a detailed analysis of age-related changes in muscle mass and strength. Earlier data based on the measurement of tibialis anterior muscle in male Wistar rats¹¹ or sarcopenia index defined by soleus muscle weight in Sprague-Dawley rats⁴¹ showed stable muscle mass from young adult to middle-aged groups followed by a decline in very old age. We calculated a new muscle index relative to BW by measurement of wet weights of tibialis anterior, soleus muscles and the extensor digitorum longus and extensor hallucis longus muscles. In line with earlier observations, our muscle index remained unchanged from young adult to late middle-aged groups (12-month-old) demonstrating proportional increases in muscle mass and BW (Fig. 1a, c) and showed significant muscle loss with decreased muscle strength in very old animals indicating aging sarcopenia based on reduced daily food intake reflecting aging anorexia^{11,41,42}. As a new finding, our muscle index started to decline earlier than muscle strength already at 18 months, similarly to the observations in corresponding human age groups⁴³. Accordingly, from 12 months, only body fat increases further resulting in adiposity combined with age-related muscle loss in 18-month-old animals (Fig. 1). These findings suggest that loss of muscle mass leading to aging sarcopenia appears before the onset of age-related reduction in muscle strength and aging anorexia (seen in our very old rats).

Inflammatory mediators released from excess adipose tissue⁵ in the 18-month-old group may contribute to the age-related damage of muscles. This muscle loss is further aggravated by aging anorexia in the oldest 24-month-old animals due to lack of orexigenic NPY and dominance of anorexigenic mediators (leptin, melanocortins). Moreover, decreased suppression of sympathetic activity by NPY increases lipolysis and decreases adipogenesis. These may promote ectopic fat accumulation in muscles leading to further impairment and sarcopenia. At old age, they may result in some decline in body fat.

Human aging is associated with alterations in the regulation of energy balance and body weight, characterized by reduced spontaneous FI (anorexia of aging)⁴⁴ and impaired FI and BW recovery after fasting (dysorexia)⁴⁵. Reduced NPY orexigenic responsiveness may contribute to these changes. Moreover, our novel findings suggest reduced metabolic responsiveness to NPY in old age. This apparent insensitivity to metabolic cues can lead to inappropriate weight loss in response to acute or chronic illness or other stressors, resulting in greater morbidity and mortality in geriatric populations⁴⁶. Therefore, stimulation of the central NPY system (e.g. by potent central NPY receptor agonists) may have beneficial effects in aging anorexia since NPY²¹ promotes FI with a preferential carbohydrate intake and increases carbohydrate utilization as energy source leading to an increase in respiratory quotient^{22,28,47,48}. In addition, pharmacological restoration of the metabolic activity of NPY in older individuals may decrease lipolysis, the release of fatty acids and thereby ectopic fat accumulation in aging muscles. Thus, stimulation of the NPY system could be a promising therapeutic target in line with recent studies on anti-aging effects of NPY²¹. However, beneficial effects of NPY in patients with aging obesity could be questioned. Indeed, selective NPY antagonists present great potential as pharmacological targets for the treatment of obesity^{49,50}. Our novel observation revealed a hyperactive NPY system in middle-aged animals with increasing adiposity suggesting a role of NPY in age-related obesity. Our results highlight the importance of age-related differences in anabolic responsiveness to NPY especially with regard to the doses of future drugs.

Methods

Animals

Male Wistar rats from the colony of the Institute for Translational Medicine, University of Pécs, Hungary were used: 3, 6, 12, 18, and 24 months of age, corresponding to human young adult, younger or older middle-aged, aging, and old populations, respectively. The maximal life-span of our colony reaches 30 months, about 50% of

rats survive 26 months, but after the age of 24 months surgical interventions are difficult¹⁵. They were housed individually in plastic cages (42.7 cm × 26.7 cm × 18 cm) with woodchip bedding covered with steel grids. Standard rat chow (11 kJ/g; CRLT/N, Szindbád Kft., Hungary) and tap water were available ad libitum. Animals were kept under a 12 h/12 h dark/light cycle and under an ambient temperature range of 23–25 °C. All animals were accustomed to regular handling, daily measurement of their BW and to the experimental conditions. Two cohorts were subjected to ICV cannula implantation for in vivo investigation of the effects of centrally injected (acute experiments) or infused (chronic experiments) NPY or pyrogen-free saline (PFS) as control. All groups contained 6–9 rats. Another cohort of intact rats ($n=6$ –7/age group) was used for measurement of muscle strength. One week later, the brains of these animals were collected for RNAscope in situ hybridization (ISH) combined with immunohistochemistry. Their body composition was analyzed post mortem.

Our protocols and procedures were approved by the Animal Welfare Committee of the University of Pécs and by the National Scientific Ethical Committee on Animal Experimentation of Hungary. The license was granted by the Government Office of Baranya County (BA02/2000-6/2020). They were also in accordance with the directives of the European Union (86/609/EEC, Directive2010/63/EU) and the rules of the Hungarian Government (40/2013.II.14.) on the protection of animals used for scientific purposes. This study was reported in accordance with the ARRIVE guidelines.

Surgeries and drug administration

Upon reaching the appropriate age, 22-gauge stainless-steel guide cannula were implanted into the right lateral cerebral ventricle under intraperitoneal ketamine + xylazine [78 mg/kg (Calypsol, Richter) + 13 mg/kg (Sedaxylan, Eurovet)] anesthesia. Rats were treated by intramuscular gentamycin (2 mg/kg) to prevent postoperative infections. The implantation was performed using a stereotaxic apparatus as described earlier¹¹.

Acute experiments started 7 days after the cannula implantation. The placement of the cannula was checked by the ICV injection of angiotensin II 2 days before the tests as described earlier¹¹. During the tests, a single 5 µl ICV injection of 5 µg NPY (Bachem AG Switzerland, NPY 1–36, MW 4271.74, Cat No: H-6375) dissolved in PFS or PFS as control was given in random order as described earlier¹¹. After 7 days, the substances were switched and the measurements were repeated. All applied doses were chosen based on our earlier observations^{26,51}.

For the chronic tests, at least one week before the ICV cannula implantation the rats underwent the implantation of biotelemetric transmitters (MiniMitter VMFH, series 4000, Sunriver) into the peritoneal cavity under intraperitoneal anesthesia as previously described¹². The ICV cannula (Alzet Brain Infusion Kit) was connected to an Alzet osmotic minipump (model 2001) which was placed under the skin of the neck and contained solution for a 7-day-long infusion (1 µg/µl/h NPY or 1 µl/h PFS in control animals). This operation was performed on day 0 between 09.00 and 15.00 h. This severely influenced all parameters even in PFS-treated animals¹². Except for BW, other parameters were practically normalized in all age groups during the night following the surgery. Comparisons between control and NPY-infused groups were possible from day 1. Only BW decreased on day 1 due to the low FI on the previous day.

After the experiments, rats were euthanized by an intraperitoneal overdose of urethane (3–5 g/kg, Reanal). Post mortem check of the injection sites was performed by observing macroscopically the coronal sections of the removed brains. Only rats with appropriate cannula location were included in the analysis.

Assessment of acute orexigenic effects of NPY

Two weeks before the experiments, rats were transferred individually to chambers of the automated FeedScale system (Columbus, OH, USA). Powdered chow was used in order to avoid hoarding. Food consumption was recorded every 10 min. After the ICV NPY or PFS injections (at 09.00 h), the follow-up lasted for 24 h.

Assessment of chronic effects of NPY on energy homeostasis

In our biotelemetric system, the implanted transmitters recorded Tc, HR (for indirect assessment of metabolic rate) and spontaneous horizontal locomotor activity continuously in freely moving animals. The receiver was placed under the MiniMitter cage. Data were sampled every 5 min and averaged for 12 h periods by the computer (VitalView software). One mean value was generated for the night (active period) and one for the daytime (inactive period). Spontaneous circadian changes were observed for about 1 week after transmitter implantation then the ICV infusion cannula with osmotic minipump were implanted. After waking up from the anesthesia, the rats resumed their activities in their cages. Daily FI and BW were measured manually.

Assessment of age-related differences in muscle strengths of intact rats

For the assessment of skeletal muscle strength a grip strength meter for rats (model 47200; Ugo Basile, Italy) was used. A rat, held by the tail, was allowed to reflexively grasp with both forelimbs the T-shaped bar attached to the force transducer. The experimenter pulled the rat by the tail gently till the animal lost the grip. The maximum force generated before the loss of grip was automatically registered. The data were analyzed using DCA software (version1.1, Ugo Basile, Italy). Forelimb grip strength scores were obtained by averaging the force (g) of three readings for each animal, taken by the same two researchers to decrease variation. The score was adjusted to body weight of the rat (g/100 g BW).

Post mortem body composition analysis

Body composition of intact rats euthanized for in vitro tests were determined to reveal age-related differences. Adiposity index was assessed by the measurement of bilateral epididymal and retroperitoneal fat pads and expressed as % of actual BW⁵². To obtain an indicator of muscle mass we introduced a novel muscle index: the left tibialis anterior, soleus, extensor digitorum longus, and extensor hallucis longus muscles were removed, and

their wet weights were calculated for 100 g BW. Previous studies have employed some of these muscles for the study of age-related sarcopenia^{11,42}.

RNAscope ISH combined with immunofluorescence

An independent cohort of naive male Wistar rats ($n=5$ /age group with BW similar to age-matched animals of the *in vivo* experiments) was intraperitoneally anesthetized (urethane, 2.8 g/kg, Merck KGaA, Darmstadt, Germany), transcardially perfused with 50 mL 0.1 M phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4), followed by 250 mL 4% paraformaldehyde in Millonig's buffer. Brains were dissected, post-fixed and five series of thirty μm coronal Vibratome (Leica Biosystems, Wetzlar, Germany) sections between -1.5 mm and -3.5 mm to the bregma⁵³ were collected and stored in anti-freeze solution at -20 °C. Four representative ARC sections per animal were selected and subjected to a modified pretreatment for RNAscope ISH, optimized for 30 μm sections, as we recently published⁵⁴. Subsequent steps of the RNAscope were performed according to the supplier's suggestions. Npy mRNA was visualized by Cy3 (1:3000) using a rat Npy probe (Cat No: 450971-C2, Advanced Cell Diagnostics, Newark, CA, USA, ACD). After channel development, the sections were rinsed with PBS and treated with a polyclonal sheep NPY antiserum (1:48:000, FJL #14/3A, generous gift of Dr. Istvan Merchenthaler) overnight, at room temperature. After PBS washes, an Alexa Fluor 647-conjugated donkey anti-sheep secondary antiserum (1:500, RRID: AB_2340750, Cat No: 713-605-003, Jackson ImmunoResearch Europe Ltd., Cambridgeshire, UK) was applied for 3 h. Finally, after washes, sections were counterstained with 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) and covered with antifade medium. The sensitivity of the test was confirmed in randomly selected ARC sections, hybridized with triplex positive (Cat No: 320891, ACD) and negative control (Cat No: 320871, ACD) probes. The positive control emitted obvious cytoplasmic fluorescence, while no signal puncta were seen in the negative control. The specificity and sensitivity of the NPY serum in the rat brain tissue was tested earlier by others⁵⁵ and in our laboratory⁵⁶. No immunosignal was seen in sections where the primary serum was omitted or replaced with normal sheep serum.

Four ARC cross-section areas per animal were digitalized using Olympus FluoView 1000 confocal microscope with 40x (NA:0.8) objective. The excitation and emission of fluorophores were chosen according to the built-in settings of the FluoView software (Fv10-ASW; Version0102). Blue (DAPI), red (Cyanine 3) and white (Alexa Fluor 647) virtual colors were assigned to the dyes. 1024×1024 pixel images were taken in sequential scanning mode with an optical thickness of 3.5 μm . The density of cytoplasmic Npy mRNA signal dots was measured in five ideally cut ARC cells, per section. The density of the NPY immunoreactivity was also measured, but because the cell bodies do not contain reliably detectable amount of NPY peptide without slowing down the axonal transport by colchicine treatment⁵⁶, the assessment was performed in the NPY-containing nerve fibers in the ARC. Four non-edited digital images per animal by two independent researchers (D.K.K. and Sz.E.) were quantified using the ImageJ software (version 1.52a, NIH). The four values were averaged, and this number represented one animal in the statistics. For publication, selected representative images were cropped, contrasted using Adobe Photoshop software.

Statistical analysis

Repeated-measures ANOVA or one-way ANOVA with Tukey's post hoc tests were used (SPSS for Windows 25.0). One-sample t-test was applied for the analysis of 24-h BW lost upon NPY injection. The significance was set at the level of $p < 0.05$. SigmaPlot 11.0 software was used to create the graphics. All results are shown as mean $\pm$ standard error of mean (S.E.M.).

Data availability

The data used to support the findings of this paper are available from the corresponding author upon reasonable request.

Received: 3 June 2024; Accepted: 20 September 2024

Published online: 30 September 2024

References

- Ding, J. et al. Effects of birth cohort and age on body composition in a sample of community-based elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* **85** (2), 405–410. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.405> (2007).
- Kelly, T. L., Wilson, K. E. & Heymsfield, S. B. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. **4** (9), e7038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038> (2009).
- Roubenoff, R., Dallal, G. E. & Wilson, P. W. Predicting body fatness: the body mass index vs estimation by bioelectrical impedance. *Am. J. Public Health*. **85** (5), 726–728. <https://doi.org/10.2105/ajph.85.5.726> (1995).
- Palmer, B. F. & Clegg, D. J. The sexual dimorphism of obesity. *Mol. Cell. Endocrinol.* **402**, 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.029> (2015).
- Stenholm, S. et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. **11** (6), 693–700. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328312c37d> (2008).
- JafariNasabian, P., Inglis, J. E., Reilly, W., Kelly, O. J. & Ilich, J. Z. Aging human body: changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake. *J. Endocrinol.* **234** (1), R37–R51. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0603> (2017).
- Coelho-Júnior, H. J., Marques, F. L., Sousa, C. V., Marzetti, E. & Aguiar, S. D. S. Age- and sex-specific normative values for muscle mass parameters in 18,625 Brazilian adults. *Front. Public Health*. **11**, 1287994. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1287994> (2024).
- Scarpace, P. J. & Tümer, N. Peripheral and hypothalamic leptin resistance with age-related obesity. *Physiol. Behav.* **74** (4–5), 721–727. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(01\)00616-3](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(01)00616-3) (2001).
- Székely, M., Soós, S., Pétervári, E. & Balaskó, M. Academic Press, Nutritional impact on anabolic and catabolic signaling. Chapter 14 in book *Molecular Basis of Nutrition and Aging* (eds. Malavolta, M., Mocchegiani, E) 189–204 (2016). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801816-3>.
- Füredi, N. et al. Activity of the hypothalamic melanocortin system decreases in middle-aged and increases in old rats. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* **73** (4), 438–445. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx213> (2018).

11. Pétervári, E., Garami, A., Soós, S., Székely, M. & Balaskó, M. Age-dependence of alpha-MSH-induced anorexia. *Neuropeptides*. **44** (4), 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2010.03.002> (2010).
12. Pétervári, E. et al. Central alpha-MSH infusion in rats: disparate anorexic vs. metabolic changes with aging. *Regul. Pept.* **166** (1–3), 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.10.002> (2011).
13. Pétervári, E. et al. Age versus nutritional state in the development of central leptin resistance. *Peptides*. **56**, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.03.011> (2014).
14. Rostás, I. et al. Age-related alterations in the central thermoregulatory responsiveness to alpha-MSH. *J. Therm. Biol.* **49–50**, 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2015.01.004> (2015).
15. Rostás, I. et al. Age-related changes in acute central leptin effects on energy balance are promoted by obesity. *Exp. Gerontol.* **85**, 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.10.006> (2016).
16. Tenk, J. et al. Acute central effects of corticotropin-releasing factor (CRF) on energy balance: effects of age and gender. *Peptides*. **85**, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2016.09.005> (2016).
17. Koebele, S. V. & Bimonte-Nelson, H. A. Modeling menopause: the utility of rodents in translational behavioral endocrinology research. *Maturitas*. **85**, 5–17. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.01.015> (2016).
18. Zhang, W., Cline, M. A. & Gilbert, E. R. Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism. *Nutr. Metab. (Lond)*. **11** (27). <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-27> (2014).
19. Nguyen, A. D. et al. Y1 and Y5 receptors are both required for the regulation of food intake and energy homeostasis in mice. *PLoS One*. **7** (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040191> (2012). e40191.
20. Shi, Z., Madden, C. J. & Brooks, V. L. Arcuate neuropeptide Y inhibits sympathetic nerve activity via multiple neuropathways. *J. Clin. Invest.* **127** (7), 2868–2880. <https://doi.org/10.1172/JCI92008> (2017).
21. Botelho, M., Cavadas, C. & Neuropeptide, Y. An anti-aging player? *Trends Neurosci.* **38** (11), 701–711. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.08.012> (2015).
22. Su, Y., Foppen, E., Fliers, E. & Kalsbeek, A. Effects of intracerebroventricular administration of neuropeptide Y on metabolic gene expression and energy metabolism in male rats. *Endocrinology*. **157** (8), 3070–3085 (2016). 10.1210/en.2016–1083.
23. Baran, K. et al. Chronic central melanocortin-4 receptor antagonism and central neuropeptide-Y infusion in rats produce increased adiposity by divergent pathways. *Diabetes*. **51** (1), 152–158. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.1.152> (2002).
24. Kmieć, Z., Pétervári, E., Balaskó, M. & Székely, M. Anorexia of aging. *Vitam. Horm.* **92**, 319–355. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410473-0.00013-1> (2013).
25. Toshinai, K. et al. Ghrelin stimulates growth hormone secretion and food intake in aged rats. *Mech. Ageing Dev.* **128** (2), 182–186. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.10.001> (2007).
26. Székely, M., Pétervári, E., Páka, E., Hummel, Z. & Szélényi, Z. Acute, subacute and chronic effects of central neuropeptide Y on energy balance in rats. *Neuropeptides*. **39** (2), 103–115. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2005.01.005> (2005).
27. van den Heuvel, J. K. et al. Neuropeptide Y and leptin sensitivity is dependent on diet composition. *J. Neuroendocrinol.* **26** (6), 377–385. <https://doi.org/10.1111/jne.12155> (2014).
28. Beck, B. Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B: Biol. Sci.* **361** (1471), 1159–1185. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1855> (2006).
29. Domingo, P., Villarroya, F., Giralt, M. & Domingo, J. C. Potential role of the melanocortin signaling system interference in the excess weight gain associated to some antiretroviral drugs in people living with HIV. *Int. J. Obes. (Lond)*. **44** (9), 1970–1973. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0551-5> (2020).
30. Murphy, B. et al. Melanocortin mediated inhibition of feeding behavior in rats. *Neuropeptides*. **32** (6), 491–497. [https://doi.org/10.1016/s0143-4179\(98\)90077-4](https://doi.org/10.1016/s0143-4179(98)90077-4) (1998).
31. Wolden-Hanson, T., Marck, B. T. & Matsumoto, A. M. Blunted hypothalamic neuropeptide gene expression in response to fasting, but preservation of feeding responses to AgRP in aging male Brown Norway rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **287** (1), R138–R146. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00465.2003> (2004).
32. Akimoto-Takano, S. et al. Differences in the appetite-stimulating effect of orexin, neuropeptide Y and ghrelin among young, adult and old rats. *Neuroendocrinology*. **82** (5–6), 256–263. <https://doi.org/10.1159/000092754> (2005).
33. Wolden-Hanson, T., Marck, B. T., Smith, L. & Matsumoto, A. M. Cross-sectional and longitudinal analysis of age-associated changes in body composition of male Brown Norway rats: association of serum leptin levels with peripheral adiposity. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* **54** (3), B99–B107. <https://doi.org/10.1093/gerona/54.3.b99> (1999).
34. Tekus, E. et al. Body fat of rats of different age groups and nutritional states: assessment by micro-CT and skinfold thickness. *J. Appl. Physiol.* (1985). **124** (2), 268–275. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00884.2016> (2018).
35. Gruenewald, D. A., Marck, B. T. & Matsumoto, A. M. Fasting-induced increases in food intake and neuropeptide Y gene expression are attenuated in aging male brown Norway rats. *Endocrinology*. **137** (10), 4460–4467. <https://doi.org/10.1210/endo.137.10.8828508> (1996).
36. Park, S. et al. NPY antagonism reduces adiposity and attenuates age-related imbalance of adipose tissue metabolism. *FASEB J.* **28** (12), 5337–5348. <https://doi.org/10.1096/fj.14-258384> (2014).
37. Blanton, C. A. et al. Reduced feeding response to neuropeptide Y in senescent Fischer 344 rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **280** (4). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.280.4.R1052> (2001). R1052–R1060.
38. Kowalski, C., Micheau, J., Corder, R., Gaillard, R. & Conte-Devolx, B. Age-related changes in cortico-releasing factor, somatostatin, neuropeptide Y, methionine enkephalin and beta-endorphin in specific rat brain areas. *Brain Res.* **582** (1), 38–46. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90314-y](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90314-y) (1992).
39. Pich, E. M. et al. Feeding and drinking responses to neuropeptide Y injections in the paraventricular hypothalamic nucleus of aged rats. *Brain Res.* **575** (2), 265–271. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90089](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90089) (1992).
40. Coppola, J. D., Horwitz, B. A., Hamilton, J. & McDonald, R. B. Expression of NPY Y1 and Y5 receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus of aged Fischer 344 rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **287** (1), R69–R75. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00607.2003> (2004).
41. Edström, E. & Ulfhake, B. Sarcopenia is not due to lack of regenerative drive in senescent skeletal muscle. *Aging Cell.* **4** (2), 65–77. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9728.2005.00145.x> (2005).
42. Rice, K. M., Linderman, J. K., Kinnard, R. S. & Blough, E. R. The Fischer 344/NNiaHsd X Brown Norway/BiNia is a better model of Sarcopenia than the Fischer 344/NNiaHsd: a comparative analysis of muscle mass and contractile properties in aging male rat models. *Biogerontology*. **6** (5), 335–343. <https://doi.org/10.1007/s10522-005-4808-0> (2005).
43. Cheng, S. J., Yang, Y. R., Cheng, F. Y., Chen, I. H. & Wang, R. Y. The changes of muscle strength and functional activities during aging in male and female populations. *Int. J. Gerontol.* **7** (4), 231–235. <https://doi.org/10.1016/j.ijge.2013.08.014> (2014).
44. Rolls, B. J., Dimeo, K. A. & Shide, D. J. Age-related impairments in the regulation of food intake. *Am. J. Clin. Nutr.* **62** (5), 923–931. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.5.923> (1995).
45. Roberts, S. B. et al. Control of food intake in older men [published correction appears in JAMA 1995;273(9):702]. *JAMA*. **272** (20), 1601–1606. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520200057036> (1994).
46. Merchant, R. A., Woo, J., Morley, J. E. & Editorial Anorexia of Ageing: pathway to Frailty and Sarcopenia. *J. Nutr. Health Aging*. **26** (1), 3–5. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1703-6> (2022).
47. Currie, P. J. & Coscina, D. V. Regional hypothalamic differences in neuropeptide Y-induced feeding and energy substrate utilization. *Brain Res.* **737** (1–2), 238–242. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00738-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00738-x) (1996).

48. Menéndez, J. A., McGregor, I. S., Healey, P. A., Atrens, D. M. & Leibowitz, S. F. Metabolic effects of neuropeptide Y injections into the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res.* **516** (1), 8–14. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90890-n](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90890-n) (1990).
49. Yulyaningsih, E., Zhang, L., Herzog, H. & Sainsbury, A. NPY receptors as potential targets for anti-obesity drug development. *Br. J. Pharmacol.* **163** (6), 1170–1202. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01363.x> (2011).
50. Yi, M. et al. A promising therapeutic target for metabolic diseases: Neuropeptide Y receptors in humans. *Cell. Physiol. Biochem.* **45** (1), 88–107. <https://doi.org/10.1159/000486225> (2018).
51. Soos, S., Balasko, M., Jech-Mihálffy, A., Szekely, M. & Petervari, E. Anorexic vs. metabolic effects of central leptin infusion in rats of various ages and nutritional states. *J. Mol. Neurosci.* **41** (1), 97–104. <https://doi.org/10.1007/s12031-009-9294-4> (2010).
52. Sinitskaya, N. et al. Increasing the fat-to-carbohydrate ratio in a high-fat diet prevents the development of obesity but not a prediabetic state in rats. *Clin. Sci. (Lond)*. **113** (10), 417–425. <https://doi.org/10.1042/CS20070182> (2007).
53. Paxinos, G. & Watson, C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (Academic, 2013).
54. Ujvári, B. et al. Neurodegeneration in the centrally-projecting Edinger-Westphal nucleus contributes to the non-motor symptoms of Parkinson's disease in the rat. *J. Neuroinflammation*. **19** (1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02399-w> (2022).
55. Fuzesi, T., Wittmann, G., Liposits, Z., Lechan, R. M. & Fekete, C. Contribution of noradrenergic and adrenergic cell groups of the brainstem and agouti-related protein-synthesizing neurons of the arcuate nucleus to neuropeptide-y innervation of corticotropin-releasing hormone neurons in hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. *Endocrinology*. **148**, 5442–5450. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0732> (2007).
56. Furedi, N. et al. Regulatory alterations of energy homeostasis in spontaneously hypertensive rats (SHR). *J. Mol. Neurosci.* **59** (4), 521–530. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0771-2> (2016).

Acknowledgements

The authors are grateful for the expert and excellent technical assistance of Ms. M. Koncsecskó-Gáspár, Ms. A. Bóka-Kiss, Ms. A. Jech-Mihálffy, Ms. É. Sós and Ms. I. Orbán. This work was supported by the National Research, Development and Innovation Fund of Hungary (K138452 to E.P. and K146117 to B.G., National Brain Research Program NAP 3.0); the Medical School of the University of Pécs, Hungary (ÁOK_KA_2021_37 to M.B., ÁOK_KA_2022_29 to V.K. and ÁOK_KA_2019_44 to E.P.); the European Union's Recovery and Resilience Facility (RRF, RRF-2.3.1-21-2022-00011); Human Resources Development Operational Programme Grant of the National Research, Development and Innovation Fund of Hungary (EFOP-3.6.2-16-2017-00006); Thematic Excellence Program 2021 Health Sub-program of the Ministry for Innovation and Technology in Hungary, within the framework of the EGA-16 project of Pécs University (TKP2021-EGA-16) to B.G.; János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences (BO/00750/22/5) to V.K.; and Hungarian Research Network (HUN-REN-TKI14016).

Author contributions

All authors contributed to the study conception and design. Sz.E., M.B., F.P., D.K.K. performed the experiments. Material preparation, data collection and analysis were performed by N.F., B.G., V.K., G.B. and E.P. The first draft of the manuscript was written by Sz. E. and E. P. and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Declarations

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73825-7>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to E.P.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

© The Author(s) 2024



Review article

Obesity paradox in older sarcopenic adults – a delay in aging: A systematic review and meta-analysis

Szimonetta Eitmann^a, Peter Matrai^a, Peter Hegyi^{a,b,c}, Marta Balasko^a, Balint Eross^{a,b,c}, Kira Dorogi^a, Erika Petervari^{a,*}

^a Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pecs, 12 Szigeti street, H-7624 Pecs, Hungary

^b Centre for Translational Medicine, Semmelweis University, 26 Ulloi street, H-1085 Budapest, Hungary

^c Division of Pancreatic Diseases, Semmelweis University, 23-26 Baross street, H-1085 Budapest, Hungary

ARTICLE INFO

Keywords:

Sarcopenia
Sarcopenic obesity
Body mass index
Fat mass
Biological aging

ABSTRACT

The prognostic significance of obesity in sarcopenic adults is controversial. This systematic review and meta-analysis aimed to investigate the effect of additional obesity on health outcomes in sarcopenia. MEDLINE, EMBASE, Scopus and CENTRAL were systematically searched for studies to compare health outcomes of adults with sarcopenic obesity (SO) to those of sarcopenic non-obese (SNO) adults. We also considered the methods of assessing obesity. Of 15060 records screened, 65 papers were included (100612 participants). Older community-dwelling SO adults had 15% lower mortality risk than the SNO group (hazard ratio, HR: 0.85, 95% confidence interval 0.76, 0.94) even when obesity was assessed by measurement of body composition. Additionally, meta-regression analysis revealed a significant negative linear correlation between the age and the HR of all-cause mortality in SO vs. SNO community-dwelling adults, but not in severely ill patients. Compared with SNO, SO patients presented lower physical performance, higher risk for metabolic syndrome, but similar cognitive function, risk of falls and cardiovascular diseases. Age-related obesity, SO and later fat loss leading to SNO represent consecutive phases of biological aging. Additional obesity could worsen the health state in sarcopenia, but above 65 years SO represents a biologically earlier phase with longer life expectancy than SNO.

1. Introduction

With aging fat deposition in the body is increasing (leading to age-related obesity). Later it can be combined with aging sarcopenia defined as a condition of progressive loss of muscle mass and strength with functional impairment. In general, the fat mass also starts to decrease from the 7th decade (Baumgartner et al., 1998; Ferrucci et al., 2015). Aging sarcopenia is associated with adverse health consequences including falls (Tanimoto et al., 2014), fractures (Steihaug et al., 2017), decreased mobility (Benjumea et al., 2018), depression (Chang et al., 2017), poor quality of life (Giglio et al., 2018), hospitalization (Cawthon et al., 2017) and increased mortality (Liu et al., 2017; Zhang et al., 2019). Sarcopenia is often accompanied by an increase in fat mass and this condition was defined as sarcopenic obesity (SO) (Baumgartner, 2000). The prevalence of SO is increasing especially in the aging population: SO may affect more than one in ten older adults globally (Batsis and Villareal, 2018; Gao et al., 2021b; Liu et al., 2023). The published prevalence of SO ranges from 2.75% to over 20%, depending on the

applied diagnostic criteria and the methods of body composition assessment (Donini et al., 2020a). Both sarcopenia and obesity have been shown to reduce health span and life span. In SO they may act synergistically presenting an increasing health burden in aging societies. According to some studies which have investigated the role of low muscle mass or high body fat separately, an increased fat mass may be more predictive of self-reported disability, functional limitation, and poor physical performances than a decreased muscle mass (Rolland et al., 2009; Zamboni et al., 1999). However, there is a controversy surrounding the effects of overweight and obesity on health outcomes and mortality depending on the age, sex, health status of the investigated population and on the tool used for the assessment of SO (Atkins and Wannamethee, 2020; Bosello and Vanzo, 2021; Schetz et al., 2019; Lennon et al., 2016; Liu et al., 2014). A number of studies suggest that overweight and obesity, measured by body mass index (BMI) are associated with a lower mortality risk in the older adults and in the severely ill or cancer patients (known as the obesity paradox) (Zamboni et al., 2005; Dorner and Rieder, 2012; Veronese et al., 2015; Marcks et al.,

* Corresponding author.

E-mail address: erika.petervari@aok.pte.hu (E. Petervari).

<https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102164>

Received 26 June 2023; Received in revised form 23 November 2023; Accepted 7 December 2023

Available online 14 December 2023

1568-1637/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

2021). Since BMI does not distinguish between fat and lean body mass, it is considered to be a poor marker of obesity (Allison et al., 2002). Higher BMI values are frequently associated with higher fat-free mass and not necessarily with an increase of fat mass, therefore the term „BMI paradox“ was introduced (Donini et al., 2020b). However, studies applying different measures of body fat also confirmed the obesity paradox in severely ill patients (e.g. heart failure) and even in the sarcopenic older adults (Horwich et al., 2018; Liu et al., 2014).

Sarcopenia was defined by fulfillment of at least two of the following accepted criteria: decreased muscle strength (handgrip strength or knee extensor/flexor strength test), muscle mass (dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), bioelectrical impedance analysis (BIA), computer tomography (CT)) or muscle function (e.g. chair stand test, gait speed, timed-up-and-go test (TUG), short physical performance battery) (Cruz-Jentoft et al., 2019). Although a new consensus on the definition and diagnostic criteria for SO has been published in 2022 by the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism and the European Association for the Study of Obesity (Donini et al., 2022), the available studies show markedly heterogeneous approaches for both the definition and diagnostic criteria (Donini et al., 2020a; Gao et al., 2021b). For the assessment of obesity BMI is the most frequently used tool but it does not necessarily reflect the real amount of fat (Bloomfield et al., 2006; Oud, 2013), therefore it is considered to be acceptable only in the screening phase of the diagnostic process according to the new consensus (Donini et al., 2022). Nevertheless, high BMI in patients diagnosed with sarcopenia probably indicates high fat mass. Measurement of the waist circumference (WC) is a widely used tool to define visceral obesity (Lim et al., 2021). Further candidates among obesity definitions are fat mass percentage and fat mass index derived from DEXA, BIA and they indicate fat quantity irrespective of distribution. Visceral fat area can be measured accurately using CT (Donini et al., 2020a).

In patients with cancer or severe illnesses, the loss of muscle mass is more pronounced and correlates with mortality. In the older adults, especially in hospitalized patients the coexistence of sarcopenia and obesity is a significant predictor of all-cause mortality compared to the conditions of non-sarcopenic non-obese adults (Zhang et al., 2019). In contrast, obesity has been shown to be associated with better survival both in the sarcopenic older adults and in sarcopenic tumor patients (Liu et al., 2014; Lodewick et al., 2015). Thus, the question arises, whether additional obesity could further increase the risk of mortality and worsen the quality of life in sarcopenic adults. To date, no meta-analysis has directly compared the impact of SO on mortality or quality of life to that of sarcopenia without obesity (SNO). We, therefore, aimed to review the literature complemented by a meta-analysis to evaluate the impact of the additional obesity in sarcopenic patients on health outcomes. We also aimed to investigate the potential influence of age on mortality in community-dwelling adults or in severely ill patients and that of the tools used for the assessment of obesity. Since assessment of muscle functional parameters (primarily based on muscle strength) is a fundamental component of SO in the diagnostic process according to the new consensus (Donini et al., 2022), we also took into consideration the diagnostic methods for sarcopenia. We hypothesized, that despite their worse quality of life, the mortality of SO adults does not exceed that of SNO ones, especially in the older population.

2. Methods

2.1. Search strategy

Our search was conducted in MEDLINE, EMBASE, Scopus, and CENTRAL databases until 20th February 2023 independently by two investigators (S.E., K.D.). The search query was: (sarcopeni* OR sarcopaeni*) AND (obes* OR overweight* OR adipos* OR "fat mass") without any restriction. The symbol '*' represents truncation. All search results were combined in and duplicates were removed with a reference

manager software, EndNote X9 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, US) and manually. We manually searched the reference lists of eligible articles and relevant reviews to identify additional studies. The cited and citing (by Google Scholar search engine) articles were also screened for eligible articles. No supplementary information was obtained from investigators of the original clinical studies, only published data were used.

The protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, CRD42020162748).

2.2. Study selection and data extraction

Our systematic review and meta-analysis was reported using Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA, checklist: [Supplementary material, Appendix A](#)) (Shamseer et al., 2015). Two researchers (S.E., K.D.) conducted the screening and data extraction independently. After screening for title and abstract, all potentially relevant studies were retrieved for full-text evaluation. Disagreements were resolved by an independent third reviewer (E.P.). The included studies had to provide data about at least one health outcome (e.g. mortality, adverse events or comorbidities related to SO, markers of inflammation and parameters describing physical or mental function) in SO and SNO groups of adults and these data have to be sufficient for the direct comparison of these groups. The exclusion criteria were the followings: animal experiments, no clear diagnostic criteria of sarcopenia or obesity. If duplicate studies providing the same type of outcomes were found within the same data source, the larger population was selected. We extracted the following data from each study: publication year, sample size, type (design) and location (country) of the study, sex and age of the participants, presence of tumor or severe illness, method of measurement of sarcopenia and overweight/obesity, control for confounding, outcome measures with corresponding measures of precision (e.g. standard deviation) and follow-up period. Data from those studies which applied different methods to determine sarcopenia and obesity were extracted according to each method. The values adjusted for most confounders were extracted.

2.3. Risk of bias assessment

Risk of bias for each study was assessed using the nine-star Newcastle-Ottawa Scale (NOS) adapted for cohort studies (Stang, 2010) and cross-sectional studies (Herzog et al., 2013). A maximum of four stars can be given for selection, two stars for comparability and three stars for the outcome of cohort studies and two stars for the outcome of the cross-sectional studies. Studies with NOS scores of 1–3, 4–6, and 7–9 were defined as of low, medium, and high quality, respectively. Two independent investigators (S.E. and K.D.) performed the quality assessment separately and disagreements were resolved by an independent third author (E.P.).

2.4. Data analysis

We analyzed continuous, survival and binary outcome types. For continuous outcomes we used the mean difference (MD) as effect size measure. To calculate MD and its variance, we extracted the mean value, the standard error, the standard deviation, the confidence interval (CI) limits and the sample size in SO and SNO groups. In the rare cases when these were not reported, we extracted the median and the quartiles and estimated the mean using the method proposed by Luo et al. (2018) and the standard deviation applying the method of Shi et al. (2020). We indicated the studies on the forest plots with * where such an estimation was used. For survival outcomes, we used the hazard ratio (HR) as effect size measure. Only a few studies provided the HR and the corresponding CI directly between the SO and the SNO groups, most studies only reported the HR of SO and SNO groups compared to their healthy control group. Since we needed the direct HR comparing the SO and SNO

groups, we calculated it and estimated its variance using basic textbook survival statistics of Cox models (Collett, 2014). As SO and SNO groups were compared to the same control group, the direct HR comparing them can be computed as (HR between SO and control) / (HR between SNO and control). For the variance of this direct HR, we first calculated the variance of $\log(\text{HR})$ between SO vs. control and SNO vs. control. The sum of these variances is an upper estimate of the unknown variance on the log scale as the same control group implies a positive correlation between the original HR values. It means that this variance is a conservative estimate of the unknown variance which results in a slightly wider CI and bigger p value of the individual studies as the unknown one which was not reported. If the studies did not report HR values of SO and SNO groups, but presented their survival curves on plots, we digitalized these plots using the software WebPlotDigitizer (Rohatgi, 2022), reconstructed the raw data with the R package IPDfromKM (Liu et al., 2021) and calculated the HR with CI from the raw data. For binary outcomes, we used the odds ratio (OR) as effect size measure. To calculate OR, we extracted the total number of patients and those having an event in SO and SNO groups or the direct OR with CI if it was available. If only the OR comparing the SO and SNO groups to the control group was reported, we calculated the direct OR and estimated its variance using the same method described for the HR outcomes.

We presented our findings on forest plots reporting the average effect size, its 95% CI and the result of the statistical test. If it was applicable, we reported the 95% summary prediction interval (PI), following the recommendation of IntHout (IntHout et al., 2016). For all analyses we used the random effects model with the Hartung-Knapp adjustment (Hartung and Knapp, 2001) to prevent false positive findings. Statistical significance was considered if p value < 0.05. Due to weighting methods, data with low participant numbers were assigned with lower weights during the analysis. We carried out a given analysis if data from at least three studies were available. For the summary estimate of OR where the raw data were available, we applied the Mantel-Haenszel method. To assess statistical heterogeneity Q test and I^2 statistics were calculated. We considered the Q test significant if p < 0.1. I-squared statistics represents the percentage of effect size heterogeneity that cannot be explained by random chance. Heterogeneity could be interpreted as moderate (30–60%), substantial (50–90%) or considerable (above 75%) (Higgins et al., 2019).

We carried out separate analyses 1) for the community-dwelling adults, for severely ill/hospitalized patients and for cancer patients, 2) for different follow-up periods, 3) for different applied methods to define obesity. The available data allowed sensitivity analyses for the mean age of the population and for the levels of obesity: we also performed the tests without those studies in which 1) the mean age was lower than 65 years; 2) SO group included not only adults with obesity but also adults with overweight. If the available data allowed, we performed additional sensitivity analyses by excluding those studies, in which sarcopenia was diagnosed only based on reduced muscle mass.

We used the meta-regression model to explore the potential effect of the mean age (if it was not reported, the median age) of the analyzed populations on the effect size (HR of mortality). In each case, we tested the aggregate age (SO and SNO) as covariate and reported the regression coefficients, 95% CI-s, and the p value.

To test the presence of publication bias (small-study effect) we assessed the symmetry of the funnel plots visually.

All statistical analyses were performed with R program (R core Team 2020, V4.0.3) using meta (version 6.1–0) and metafor (version 3.0–2) packages.

3. Results

3.1. Search, selection and characteristics of the studies

The systematic search identified 15060 records. After removing duplicates, screening of titles, abstracts and full-text papers for eligibility,

112 studies were included in the qualitative synthesis (Fig. 1), 47 of which were not appropriate for meta-analysis. Their characteristics and the reason of their exclusion can be found in Appendix B (Supplementary material). The remaining 65 articles were analyzed (Table 1). These included 65 articles were published from 2000 to 2023 and provided data of 100612 sarcopenic people from 27 countries. The number of sarcopenic participants ranged 11–66458 per study. Caucasians were the dominant ethnic group, mostly from Europe and the United States. Fourteen articles were retrospective, twenty-one articles were prospective cohort studies and thirty articles were cross-sectional studies. The mean age values of the participants ranged 47–86 years (mean age values in community-dwelling population: 54–86 years, in severely ill/hospitalized patients: 47–84, in cancer patients: 66–75 years). One study (Stenholm et al., 2014) carried out the measurements in two different subgroups (with data for younger and older patients, separately) providing independent data items. Forty-nine studies contained pooled data of males and females. Seven studies analyzed only males, three provided applicable data only of female groups. Four studies (Baek et al., 2014; Baumgartner et al., 2000; Bouchard et al., 2009; Du et al., 2019) analyzed both sexes separately providing independent data items.

The available number of studies allowed the analysis of the following parameters as outcomes: all-cause mortality, cardiovascular disease (CVD) events and mortality risk, comorbidities related to SO (metabolic syndrome, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, stroke, other heart disease), serum level of lipids, fasting glucose and C-reactive protein (CRP, inflammatory marker used as a predictor of mortality, Crimmins et al., 2008), blood pressure (BP), cognitive functions assessed by the Mini-Mental Scale (MMSE), depression, physical function (TUG, experience of falls, arthritis, osteoporosis, bone mineral density).

Obesity was assessed by BIA, DEXA, CT or anthropometry (BMI, WC). Two articles (Cesari et al., 2009; Stenholm et al., 2014) provided independent data items for sarcopenic patients with overweight (BMI 25–29.9 kg/m²) and with obesity (BMI 30 kg/m² or greater). Sarcopenia was assessed by muscle mass or muscle mass index using DEXA or BIA, mid-arm circumference or by muscle strength using handgrip strength (Table 1). Four articles (Atkins et al., 2014; Kamo et al., 2019; Sanada et al., 2017; von Berens et al., 2020) applied multiple screening tools for SO providing independent data items. For the analysis of the given data set only one data item of the overlapping samples was selected as indicated in the legend of the figures.

3.2. Study quality

The detailed results of the risk of bias assessment according to the NOS are provided in Appendix C (Supplementary material). Scores ranged from 4 to 9 (mean score of cohort studies = 7.1, mean score of cross-sectional studies = 7.0). Quality of the individual studies was relatively high: 68% of the cohort studies and 70% of the cross-sectional studies were of high quality, the remaining 32% and 30% received medium scores, respectively.

3.3. All-cause mortality in sarcopenic community-dwelling populations with obesity vs. without obesity

The analysis of studies that investigated all-cause mortality in community-dwelling adult populations showed significantly lower risk of mortality in the SO compared to the SNO group (Fig. 2). Sensitivity analysis by excluding data items of those studies (Stenholm et al., 2014; Cesari et al., 2009; Sanada et al., 2017), in which adults with overweight were also considered as SO patients, indicated similar risk of mortality in the SO compared to the SNO group (HR: 0.94, 95%CI 0.84, 1.05, p = 0.213; I^2 = 20%, p = 0.260; n = 10). Only four publications considered grip strength in the definition of SO (Farmer et al., 2019; Hamer, O'Donovan, 2017; Stenholm et al., 2014; von Berens et al., 2020). Analysis of their data yielded similar result (HR: 0.95, 95%CI 0.82, 1.09, p = 0.382; I^2 = 32%, p = 0.183; n = 7).

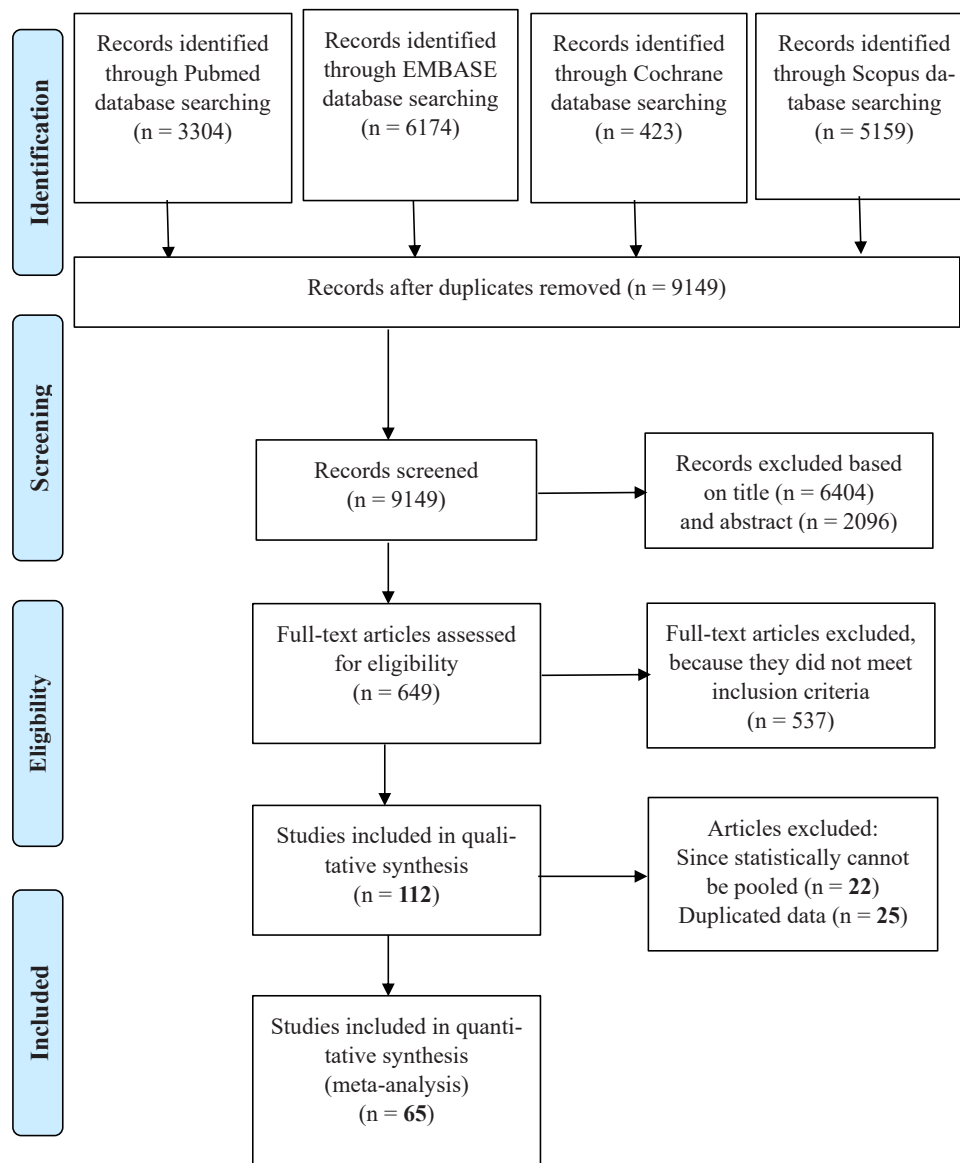


Fig. 1. Flowchart of the study selection process.

The mean age of the community-dwelling adults was over 55 years in all included studies. Except for two studies (Farmer et al., 2019; subgroup A of Stenholm et al., 2014), it exceeded 65 years. We are aware that not all subjects were over 65 years in these studies, but these groups may represent older populations. The separate analysis of these older adults (mean age over 65 years in each study) also showed significantly lower risk of mortality (by around 15%) in the SO compared to the SNO group (Supplementary material, Appendix D, Figure D.1). Even the sensitivity analysis by including only data items of studies, in which obesity, but not overweight was considered as SO, indicated significantly lower mortality of the SO vs. SNO older adults (Supplementary material, Appendix D). With regard to the prediction intervals shown in our forest plots they also confirmed a decreased expected mortality risk for older populations with SO (Supplementary material, Appendix D, Figure D.1 and its first sensitivity analysis), while the prediction interval in Fig. 2 for the whole population (including studies with mean age of the participants below 65 years) crosses the $HR = 1$ line. Nevertheless, the larger part of this interval falls below $HR = 1$, therefore the mortality risk in most study populations are expected to be higher in the SNO groups. Similarly significant results were obtained from the analysis of the ORs based on another pool of studies that provided binary data of

mortality: we found 38% lower mortality risk in the SO vs. SNO community-dwelling older adults (mean age over 65 years, $n = 10$, Supplementary material, Appendix D, Figure D.2). The follow-up periods ranged from 3 years to 33 years in these studies. We analyzed the follow-up periods in two subgroups: over and under 10-year follow-up duration. The results of these subgroups did not differ significantly ($p = 0.772$). Only a few publications considered grip strength in the definition of SO. Analyses of their data showed similar tendencies, but the results did not reach statistical significance (Supplementary material, Appendix D, sensitivity analyses for Figures D.1 and D.2). The low number of available studies may have contributed to the lack of statistical significance in these analyses. Our observation suggests that additional obesity does not worsen the mortality of sarcopenic adults, it would be rather associated with lower mortality risk, especially in the older adults.

For the assessment of obesity anthropometric measurements (BMI or WC) or different measures of body fat (CT, BIA, DEXA) were applied. Analysis of HR from those studies which assessed obesity by BMI showed similar risk of mortality in the SO compared to the SNO groups of adults ($HR: 0.95$, 95%CI 0.87, 1.03, $p = 0.187$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.525$; $n = 9$). In contrast, the separate analysis of the older adults (mean age over 65

Table 1
Characteristics of the included studies.

Author, year, country, study design	Age† (year)	Sample size of the study	Male %	Definition of sarcopenia	Definition of obesity	Outcome
Androga et al., 2017, United States, P	SNO: 47.9 ± 0.6 SO: 63.4 ± 0.9	SNO: 1266 SO: 394	51.8	appendicular skeletal muscle index (DEXA): < 5.45 kg/m ² women, < 7.26 kg/m ² men	body fat percentage (DEXA): > 42.1% women, > 29.6% men	mortality (5-years follow-up)
Atkins et al., 2014, Great Britain, P	SNO: 70.0 ± 5.6 SO: 70.3 ± 5.5	SNO A: 1190 SO A: 429 SNO B: 1443 SO B: 195	100.0	A: fat free mass index (BIA): ≤ 16.7 kg/m ² B: mid-arm circumference ≤ 25.9 cm	A: body fat mass index (BIA): > 11.1 kg/m ² B: WC: > 102 cm	mortality (11.3-years follow-up), CRP, blood pressure
Atmis et al., 2019, Turkey, P	SNO: 79.1 ± 7.4 SO: 79.1 ± 6.7	SNO: 40 SO: 74	44.0	skeletal mass index (BIA): < 7.4 kg/m ² women, < 9.2 kg/m ² men, handgrip strength: < 22 kg women, < 32 kg men, gait speed: < 0.8 m/s (according to the EWGSOP2 criteria)	body fat percentage (BIA): > 38% women, > 27% men	mortality (2-years follow-up), CRP, cognitive function, CVD events, heart, diseases, hypertension, diabetes mellitus
Baek et al., 2014, South Korea, C	SNO: 73.1 ± 0.3 SO: 71.4 ± 0.3 SNO: 72.8 ± 0.4 SO: 72.6 ± 0.3	SNO: 415 SO: 242 SNO: 329 SO: 510	100.0 100.0 0.0 0.0	appendicular skeletal muscle index (DEXA): 1 SD below the mean of the young reference group	BMI: ≥ 25 kg/m ²	LDL-cholesterol, metabolic syndrome
Batsis et al., 2016, United States, C	71.1 ± 0.2	ALM SNO: 1487 ALM SO: 1223	43.5	appendicular lean mass (DEXA): < 15.0 kg women, < 19.8 kg men (according to the FNIH definition)	body fat percentage (DEXA): > 35% women, > 25% men	CRP
Batsis et al., 2017, United States, C	71.1 ± 0.2	SNO: 264 SO: 1223	43.5	appendicular lean mass (DEXA): < 15.0 kg women, < 19.8 kg men (according to the FNIH definition)	body fat percentage (DEXA): > 35% women, > 25% men	mortality (8.5-years follow-up)
Batsis et al., 2021, United States, R	Over 65	SNO: 2292 SO: 750	51.0 42.4	grip strength: < 35.5 kg for men, < 20 kg for women	BMI: ≥ 30 kg/m ²	other heart diseases, stroke, hypertension, diabetes mellitus, arthritis
Baumgartner, 2000, United States, C	SNO: 76.6 ± 7.3 SO: 77.6 ± 7.5 SNO: 76.3 ± 7.1 SO: 79.5 ± 7.0	SNO: 93 SO: 19 SNO: 83 SO: 12	100.0 100.0 0.0 0.0	skeletal muscle mass (DEXA): < 7.26 kg/m ² for men < 5.45 kg/m ² for women	body fat percentage (DEXA): > 27% for men, > 38% for women	osteoporosis, falls
Baumgartner et al., 2004, United States, C	SNO: 74.0 ± 6.8 SO: 73.5 ± 6.6	SNO: 82 SO: 26	34.0- 61.0	skeletal muscle mass (DEXA): < 7.26 kg/m ² for men < 5.45 kg/m ² for women	body fat percentage (DEXA): > 28% for men, > 40% for women	mortality (8-year follow-up), CVD events, heart diseases, stroke, hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, arthritis
Beberashvili et al., 2023, Israel, P	SNO: 74.0 ± 13.5 SO: 71.5 ± 11.0	SNO: 41 SO: 74	48.8 67.6	skeletal muscle mass index (BIA): < 8.87 kg/m ² for men, < 6.42 kg/m ² for women, and BMI-adjusted grip strength (according to the EWGSOP criteria)	body fat percentage (BIA): ≥ 27% for men, ≥ 38% for women	mortality (10-year follow-up), CRP
Bouchard et al., 2009, Australia, C	75.1 ± 0.2 74.8 ± 0.2 74.0 ± 0.2 74.6 ± 0.2	SNO: 87 SO: 81 SNO: 32 SO: 52	100.0 100.0 0.0 0.0	skeletal muscle index (DEXA): < 6.29 kg/m ² for women, < 8.51 kg/m ² for men	body fat percentage (DEXA): > 35% for women, > 28% for men	physical function (TUG)
Byeon et al., 2016, South Korea, C	SNO: 56.4 ± 2.0 SO: 54.2 ± 1.2	SNO: 89 SO: 230	ND	appendicular skeletal muscle index (DEXA): 1 SD below the mean of the young reference group	BMI: ≥ 25 kg/m ²	depression
Cesari et al., 2009, Italy, P	74.5 ± 7.0	SNO: 168 S-Ow: 94 SO: 25	45.1	muscle mass area (CT): non-specific lowest gender-specific tertile	BMI	mortality (6-year follow-up)
Chang et al., 2015, Taiwan, C	74.6 ± 6.3	SNO: 552 SO: 134	49.0	appendicular skeletal muscle mass (BIA): < 7.36 kg/m ² for men, < 5.74 kg/m ² for women	body fat percentage (BIA): > 30.16% for men, > 41.43% for women	physical function (TUG), falls
Chen et al., 2022, China, P	SNO: 71.8 ± 3.8 SO: 72.4 ± 3.5	SNO: 88 SO: 64	36.4 37.5	skeletal muscle index: < 7.26 kg/m ² for men, < 5.5 kg/m ² for women and grip strength: < 28 kg for men, < 18 kg for women or gait speed ≤ 1.0 m/s (according to AWGS 2019 criteria)	android/gynoid ratio > 0.82 for men, > 0.65 for women	BMD, falls

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Author, year, country, study design	Age† (year)	Sample size of the study	Male %	Definition of sarcopenia	Definition of obesity	Outcome
Chuang et al., 2016, Taiwan, P	SNO: 74.3 ± 6.0 SO: 73.6 ± 5.9	SNO: 332 SO: 34	51.0	skeletal muscle mass (BIA): < 11.45 kg/m ² for men, < 8.51 kg/m ² for women	WC: > 90 cm for men, > 80 cm for women	mortality (9.19-year follow-up), glucose, cholesterol state, blood pressure, stroke, heart diseases, metabolic syndrome, depression
Do, 2023, South Korea, R	SNO: 55.0 ± 16 SO: 64.0 ± 12	SNO: 71 SO: 37	46.5 67.6	appendicular lean mass (DEXA): < 7.0 kg for men, < 5.4 kg for women; handgrip strength: < 28 kg for men, < 18 kg for women	body fat percentage (DEXA): > 27% for men, > 38% for women	mortality (10-months follow-up), CRP
dos Santos et al., 2014, Brazilia, C	67.0 ± 6.6	SNO: 25 SO: 42	0.0	appendicular lean mass (DEXA): < 5.45 kg/m ²	body fat mass (DEXA): > 3.4 kg/m ²	CRP
Du et al., 2019, China, C	SNO: 73.8 ± 8.2 SO: 75.3 ± 6.1 SNO: 72.4 ± 7.7 SO: 71.4 ± 5.4	SNO: 26 SO: 15 SNO: 26 SO: 10	100.0 100.0 0.0 0.0	appendicular skeletal muscle mass (BIA): < 6.66 kg/m ² for men, < 5.24 kg/m ² for women; handgrip strength: < 24.8 kg/m ² for men, < 15 kg/m ² for women; gait speed < 0.8 m/s (according to AWGS criteria)	body fat percentage (BIA): > 35.9% for women, > 27.2% for men	cholesterol status, BMD, glucose, osteoporosis
Farmer et al., 2019, United Kingdom, C	SNO: 59.5 ± 7.3 SO: 59.4 ± 7.1	SNO: 48250 SO: 18208	45.3	handgrip strength: < 30 kg for men, < 20 kg for women	BMI: > 30 kg/m ²	mortality (6 years follow-up), CVD events
Fattouh et al., 2019, United States, R	ND	113	ND	skeletal muscle index (CT): < 52.4 cm ² /m ² for men, < 38.5 cm ² /m ² for women	BMI: > 30 kg/m ²	mortality (5-years follow-up)
Fonseca et al., 2020, Brasilia, P	50.0-63.0	SNO: 27 SO: 31	100.0	appendicular skeletal muscle index: < 20 percentile	BMI: > 25 kg/m ²	CRP
Fukuda et al., 2018, Japan, R	69.0 ± 11.0 70.0 ± 10.0	SNO: 171 SO: 83	68.0 80.0	skeletal muscle index (DEXA): < 7.0 kg/m ² for men, < 5.4 kg/m ² for women	android to gynoid fat ratio and body fat percentage (DEXA): > 0.8 for men, > 0.62 for women	CVD events
Fukuda et al., 2020, Japan, R	64.4 ± 11.8	SNO: 146 SO: 81	53.6	skeletal muscle index (DEXA): < 7.0 kg/m ² for men, < 5.4 kg/m ² for women	android to gynoid fat ratio and body fat percentage (DEXA): > 0.8 for men, > 0.62 for women	CRP
Gruber et al., 2019, Austria, R	66.0 (45.0-84.0)	SNO: 44 SO: 34	51.1	L3 skeletal muscle index (CT): < 38.5 cm ² /m ² for women, < 52.4 cm ² /m ² for men	BMI: 25-29.9 kg/m ² overweight, > 30 kg/m ² obese	mortality (5-years follow-up)
Hamer et al. 2015, United Kingdom, P	64.6 ± 8.3	SNO: 82 SO: 39	46.1	handgrip strength < 26 kg for men < 16 kg for women (according to FNIH)	BMI > 30 kg/m ²	depression
Hamer, 2017, United Kingdom, P	SNO: 72.4 ± 10.1 SO: 70.2 ± 9.1	SNO: 607 SO: 244	45.6	handgrip strength < 26 kg for men < 16 kg for women (according to FNIH)	BMI > 30 kg/m ²	mortality (8-years follow-up), CVD events
Han et al., 2014, South Korea, C	SNO: 70.6 ± 0.3 SO: 69.1 ± 0.3	SNO: 894 SO: 1032	51.3 36.6	appendicular skeletal muscle index (DEXA): < 30.5% for men, < 23.9% for women	BMI > 25 kg/m ²	stroke, hypertension, blood pressure, cholesterol state
Hara et al., 2016, Japan, P	SNO: 67.0 ± 1.0 SO: 74.0 ± 4.0	SNO: 25 SO: 15	58.4	skeletal muscle mass index (CT): < 1.7 kg/m ² for men, < 1.2 kg/m ² for women	visceral fat area (CT): > 100 cm ²	mortality (2.7-years follow-up)
Hirani et al., 2017, Australia, P	76.9 ± 5.5	SNO: 247 SO: 166	100.0	appendicular lean mass: BMI ratio (DEXA): < 0.789 (according to the FNIH definition)	body fat percentage (DEXA): > 30%	mortality (5-years follow-up)
Hong et al., 2020, South Korea, C	SNO: 63.1 ± 9.4 SO: 64.3 ± 8.7	SNO: 616 SO: 947	0.0	appendicular skeletal muscle index (DEXA): < 23.76%	BMI > 25 kg/m ²	hyperlipidemia, diabetes mellitus, other heart diseases
Ishii et al., 2016, Japan, C	SNO: 76.9 ± 6.0 SO: 77.1 ± 5.2	SNO: 236 SO: 64	36.9 50.0	appendicular skeletal muscle index (BIA): < 7.0 kg/m ² for men, < 5.8 kg/m ² for women, handgrip strength: < 30 kg for men, < 20 kg for women, gait speed < 1.26 m/s	body fat percentage (BIA): > 29.7% for men, > 37.2% for women	depression, diabetes mellitus, stroke, other heart diseases
Ji et al., 2018, China, R	SNO: 76.0 (65.0-81.0) SO: 75.0 (69.0-83.0)	SNO: 62 SO: 52	58.9	skeletal muscle index (CT): < 40.8 cm ² /m ² for men, < 34.9 cm ² /m ² for women	visceral fat area (CT): > 100 cm ²	mortality (30-days follow-up)
Joppa et al., 2016, Canada, United States, Spain, England, Scotland, Norway, Denmark,	63.5 ± 7.1	SNO: 485 SO: 197	65.7	fat free mass index (BIA): < 10 percentile	body fat mass index (BIA): > 10 percentile	CRP

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Author, year, country, study design	Age† (year)	Sample size of the study	Male %	Definition of sarcopenia	Definition of obesity	Outcome
The Netherlands, Czech Republic, Slovenia, Ukraine, Bulgaria, C Kamo et al., 2019, Japan, R	SNO: 52.0 (49.0-68.0) SO: 59.0 (37.0-66.0)	SNO VFA: 46 SO VFA: 9 SNO BMI: 49 SO BMI: 6	48.4	skeletal muscle index (CT): < 40.3 cm ² /m ² for men, < 30.9 cm ² /m ² for women	visceral fat area (CT): > 100 cm ² or BMI: > 25 kg/m ²	mortality (9.5-years follow-up)
Kang et al., 2017, South Korea, C	SNO: 61.9 ± 0.5 SO: 62.9 ± 0.4	SNO: 557 SO: 855	0.0	appendicular skeletal muscle index (DEXA): 1 SD below the mean of the young reference group	BMI > 25 kg/m ²	CVD events
Kera et al., 2017, Japan, C	SNO: 76.2 ± 5.7 SO: 78.0 ± 5.4	SNO: 129 SO: 105	37.7	skeletal muscle index (BIA): < 7.09 kg/m ² for men < 5.91 kg/m ² for women; handgrip strength: < 25 kg for men, < 20 kg for women; gait speed: < 1 m/s (according to the AWGS criteria)	body fat percentage (BIA): > 26.9 for men, > 33.6 for women	cognitive function, physical function (TUG), falls
Kim et al., 2013, South Korea, C	29.0-72.0	SNO: 28 SO: 110	50.0	skeletal muscle index (DEXA): < 39.7% for men, < 34.1% for women	visceral fat area (DEXA): > 100 cm ²	CRP, cholesterol state, glucose, blood pressure, metabolic syndrome
Kobayashi et al., 2019, Japan, R	SNO: 69.5 ± 9.0 SO: 73.6 ± 7.8	SNO: 31 SO: 31	78.9	skeletal muscle index (CT): < 40.3 cm ² /m ² for men, < 30.8 cm ² /m ² for women	visceral fat area (CT): > 100 cm ²	mortality (5-years follow-up)
Lee et al., 2012, South Korea, C	SNO: 67.0 ± 9.0 SO: 66.0 ± 8.0	SNO: 122 SO: 86	36.0 32.0	appendicular skeletal muscle index (DEXA): < 26.8% for men, < 21% for women	BMI > 27.5 kg/m ²	arthritis
Lim et al., 2018, South Korea, C	SNO: 67.1 ± 5.3 SO: 69.7 ± 8.0	SNO: 561 SO: 812	57.7 38.9	appendicular skeletal muscle index (DEXA): 1 SD below the mean of the reference group	WC: > 90 cm for men, > 85 cm for women	osteoporosis
Lim et al., 2019, Singapore, C	SNO: 69.8 ± 7.1 SO: 74.5 ± 9.8	SNO: 26 SO: 17	38.5 11.8	gait speed: < 0.8 m/s, handgrip strength: < 26 kg for men, < 18 kg for women appendicular skeletal muscle index (DEXA): < 7.0 kg/m ² for men, < 5.4 kg/m ² for women	WC > 90 cm for men, > 80 cm for women	other heart diseases, stroke, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, CRP
Liu et al., 2014, Taiwan, P	SNO: 83.1 ± 4.4 SO: 82.6 ± 4.7	SNO: 276 SO: 134	100.0	handgrip strength < 22.5 kg	WC > 90 cm	mortality (3-years follow-up), hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, cholesterol state, glucose, blood pressure
Liu et al., 2020, China, C	SNO: 68.0 ± 8.7 SO: 68.0 ± 9.3	SNO: 750 SO: 119	39.7 51.3	handgrip strength < 26 kg for men < 18 kg for women; appendicular skeletal muscle mass index: < 7.0 kg/m ² for men, < 5.7 kg/m ² for women	body fat percentage (BIA): > 34.3% for men, > 42.1% for women	hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, arthritis, cholesterol state
Lu et al., 2013, Taiwan, C	SNO: 61.1 ± 9.6 SO: 61.1 ± 9.9	SNO: 136 SO: 115	11.8 30.4	skeletal muscle index (BIA): < 37% in men and 27.6% in women	BMI ≥ 25 kg/m ²	blood pressure, cholesterol state, glucose, metabolic syndrome, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia
Ma et al., 2016, Taiwan, C	SNO: 71.6 ± 8.0 SO: 71.8 ± 7.6	SNO: 156 SO: 135	44.9 50.9	< 24 h-urine creatinine median (<12.33 mmol/day for men, <10.43 mmol/day for women)	BMI ≥ 30 kg/m ²	blood pressure, cholesterol state, glucose, metabolic syndrome, hypertension, diabetes mellitus, CVD events
Montano-Loza et al., 2016, Canada, P	57.0 ± 1.0	SNO: 292 SO: 135	67.0	L3 skeletal muscle index (CT): ≤ 41 cm ² /m ² for women, ≤ 53 cm ² /m ² for men, if BMI ≥ 25 kg/m ² ; ≤ 43 cm ² /m ² for all if BMI < 25 kg/m ²	BMI ≥ 25 kg/m ²	mortality (1-year follow-up)
Nakamura et al., 2019, Japan, R	SNO: 79.0 ± 7.3 SO: 77.4 ± 6.5	SNO: 301 SO: 71	66.7	gait speed: ≤ 0.8 m/s	BMI ≥ 25 kg/m ²	mortality (1.6-year follow-up)
Öztürk et al., 2018, Turkey, C	71.8 ± 6.01	SNO: 61 SO: 45	43.3	skeletal muscle mass index (BIA): < 9.2 kg/m ² for men, < 7.4 kg/m ² for women; gait speed: < 0.8 m/s, handgrip strength: < 32 kg, for men, < 22 kg for women (according to the EWGSOP criteria)	BMI ≥ 30 kg/m ²	cognitive function, physical function (TUG)
Palmela et al., 2017, Portugal, R	69.3 ± 1.0	SNO: 6 SO: 5	69.0	skeletal muscle index (CT): ≤ 41 cm ² /m ² for women, ≤ 53 cm ² /m ² for men,	BMI ≥ 25 kg/m ²	mortality (1.5-year follow-up)

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Author, year, country, study design	Age† (year)	Sample size of the study	Male %	Definition of sarcopenia	Definition of obesity	Outcome
Perna et al., 2017, Italy, C	80.96 ± 7.8	SNO: 101 SO: 80	30.7	if BMI ≥ 25 kg/m ² ; ≤ 43 cm ² /m ² for all if BMI < 25 kg/m ² lean body mass (DEXA): < 5 percentile	body fat percentage (DEXA): > 38% for women, > 27% for men	cognitive function, CRP
Rodrigues et al., 2021, Spain, R	SNO: 68.0 (27.0-87.0) SO: 75.0 (48.0-88.0)	SNO: 35 SO: 55	57.6	skeletal muscle index (CT): < 52.4 cm ² /m ² for men, < 38.5 cm ² /m ² for women	visceral fat area (CT): > 103.8 cm ² for men, > 80.1 cm ² for women	mortality (5-years follow-up)
Saito et al., 2022, Japan, P	SNO: 82.0 (76.0-86.0) SO: 84.0 (80.0-88.0)	SNO: 119 SO: 31	68.0 87.0	appendicular skeletal muscle index (BIA): ≤ 7.0 kg/m ² for men, ≤ 5.7 kg/m ² for women, gait speed: ≤ 0.8 m/s	body fat percentage (BIA): > 38% for women, > 27% for men	mortality (1-year follow-up)
Sanada et al., 2017, United States, P	SNO: 78.8 ± 5.0 SO: 77.5 ± 4.4	SNO A: 1015 SO A: 327 SNO B: 1162 SO B: 180 SNO C: 703 SO C: 639	100.0	skeletal muscle index (DEXA): < 7.77 kg/m ²	A: BMI: ≥ 25 kg/m ² B: body fat percentage (DEXA): 20% C: WC: ≥ 85 cm	mortality (11.7-years follow-up)
Scott et al., 2016, United Kingdom, P	SNO: 64.2 ± 8.0 SO: 64.8 ± 7.6	SNO: 233 SO: 128	48.0 49.0	appendicular skeletal muscle index (DEXA): ≤ 1.09 kg/m ² for men, ≤ 0.92 kg/m ² for women	body fat mass (DEXA): > 27.02 kg for women, > 32.8 kg for men	osteoporosis
Scott et al., 2017, United Kingdom, P	SNO: 80.7 ± 6.1 SO: 80.3 ± 6.5	SNO: 137 SO: 100	100.0	appendicular skeletal muscle index (DEXA): ≤ 0.92 kg/m ²	body fat mass (DEXA): > 27.02 kg	BMD
Stenholm et al., 2014, Finland, P	A: 58.6 ± 5.8 B: 75.3 ± 4.5 over 65	SNO: 484 S-Ow: 477 SO: 240	44.5 37.2	50-69 years old - handgrip strength: < 42 kg for men, < 24 kg for women, over 70 years old - handgrip strength: < 29 kg for men, < 19 kg for women low tertile of grip strength	BMI: 25-30 kg/m ² overweight, > 30 kg/m ² obese	mortality (33-years follow-up)
Stephen and Janssen, 2009, United States, P		SNO: 750 SO: 373	39.6	low tertile of grip strength	low tertile of WC	CVD events
Suh et al., 2019, South Korea, R	SNO: 58.2 ± 14.5 SO: 52.9 ± 14.4	SNO: 30 SO: 5	57.0	psoas muscle mass (CT): under the lowest tertile of the mean	BMI: > 23 kg/m ²	mortality (3-years follow-up)
Tabibi et al., 2018, Iran, C	45.0-62.0	SNO: 6 SO: 5	44.3	skeletal muscle index (DEXA): < 10.76 kg/m ² for men, < 6.76 kg/m ² for women	body fat percentage (DEXA): > 35% for women, > 25% for men	CRP
van de Boel et al., 2015, The Netherlands, R	37.0-87.0	SNO: 96 SO: 341	57.0	skeletal muscle index (DEXA): < 7.23 kg/m ² for men, < 5.67 kg/m ² for women	android/gynoid percentage fat mass ratio: > 1.0 for men, > 0.8 for women	CRP
von Berens et al., 2020, Sweden, P	SNO: 86.5 ± 1.0 SO: 86.5 ± 0.9	SNO A: 29 SO A: 29 SNO B: 30 SO B: 20	100.0	chair stand: > 15 s; grip strength: < 27 kg; appendicular skeletal muscle mass index (DEXA): < 7 kg/m ² (according to the EWGSOP2 criteria)	A: body fat percentage (DEXA): > 30% or BMI: > 30 kg/m ² or WC: > 102 cm B: body fat percentage (DEXA): > 30%	mortality (4-years follow-up)
Wang et al., 2019, China, C	68.76 ± 6.5	SNO: 276 SO: 57	49.2	appendicular skeletal muscle mass index (BIA): < 7.0 kg/m ² for men, < 5.7 kg/m ² for women	body fat percentage (BIA): > 31.6% for men, > 40.7% for women BMI ≥ 24 kg/m ²	cognitive function, hypertension, other heart diseases, diabetes mellitus
Xia et al., 2021, China, C	SNO: 62.4 ± 8.9 SO: 67.9 ± 8.9	SNO: 576 SO: 80	51.4 90.0	appendicular skeletal muscle mass index (DEXA): ≤ 7.0 kg/m ² for men, ≤ 5.4 kg/m ² for women		cholesterol state, other heart diseases, glucose, blood pressure
Yang et al., 2015, Taiwan, C	67.0-83.0	SNO: 100 SO: 61	53.1	skeletal muscle index (DEXA): < 6.87 kg/m ² for men, < 5.46 kg/m ² for women	body fat percentage (DEXA): > 27.82% for men, > 37.61% for women	CRP, falls, other heart diseases, stroke, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, arthritis, cholesterol state, blood pressure

†: Age is expressed in mean ± standard deviation or range or median (interquartile range). AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia; BIA: bioelectrical impedance analysis; BMD: bone mineral density; BMI: body mass index; C: cross-sectional study; CRP: C-reactive protein; CT: computer tomography; CVD: cardiovascular diseases; DEXA: dual-energy X-ray absorptiometry; EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People; FNIH: Foundation for the National Institutes of Health; P: prospective study; R: retrospective study; SD: standard deviation, WC: waist circumference.

Cognitive function assessed by: Mini-Mental Scale; physical function assessed by timed-up and go test.

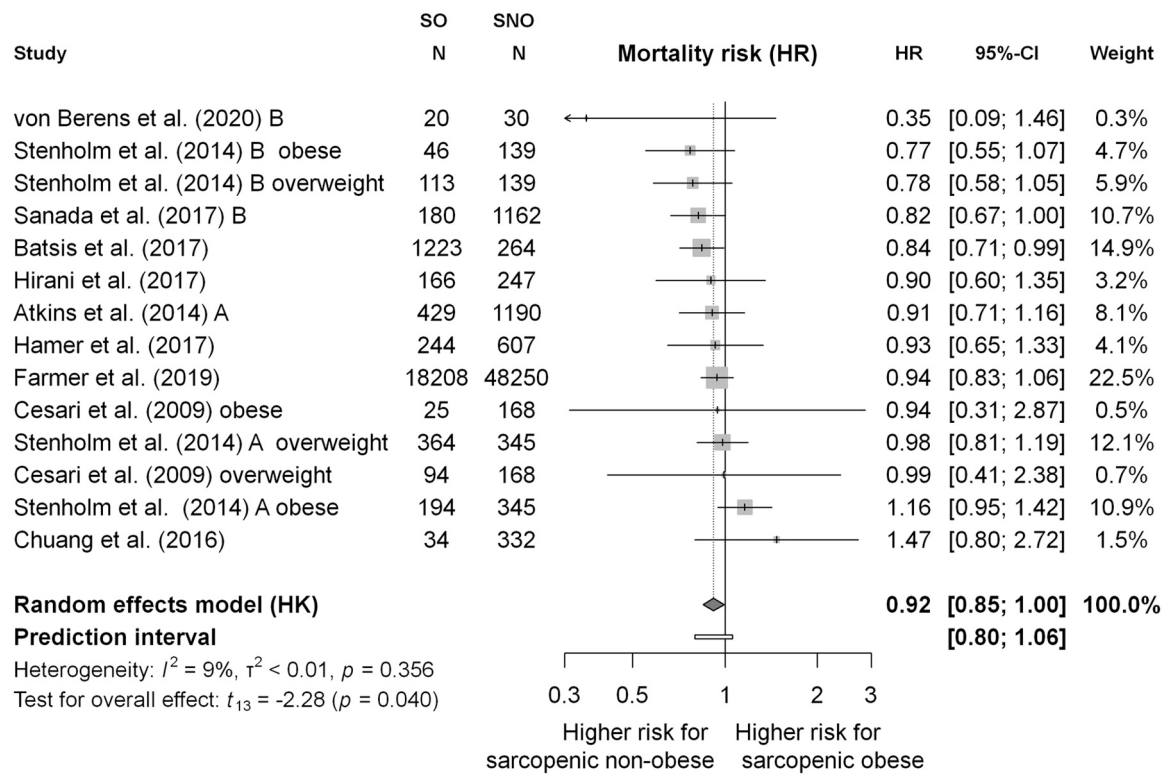


Fig. 2. Hazard ratio (HR) of all-cause mortality in community-dwelling adults with sarcopenic obesity (SO) compared to sarcopenic non-obese (SNO) groups. Horizontal bars indicate 95% confidence intervals (95% CI). Diamond shows the overall point estimate with 95% CI ($p = 0.040$). (Younger and older subgroups in [Stenholm et al., 2014](#) are indicated by A and B, respectively. Data items of [Atkins et al., 2014](#) were obtained from the measurements using BIA (indicated by A), data of [Sanada et al., 2017](#) and [von Berens et al., 2020](#) were obtained from the measurements using DEXA (indicated by B). [Cesari et al., 2009](#) and [Stenholm et al., 2014](#) provided independent data items for SO groups with overweight (BMI 25–29.9 kg/m²) and obesity (BMI 30 kg/m² or greater).).

years, without [Farmer et al., 2019](#) and younger subgroups of [Stenholm et al., 2014](#)) showed significantly lower risk of mortality in the SO ([Fig. 3](#), upper panel). This result indicates obesity paradox in the older sarcopenic subjects with BMI-based SO definition, i.e. “BMI paradox”. Analysis of the three studies which defined obesity on WC measurement showed similar risk of mortality in the community-dwelling older adults with SO compared to the SNO group ([Fig. 3](#), middle panel). Similar result was obtained from the analysis of the ORs based on another pool of studies that provided binary data of mortality ($n = 4$, [Appendix D](#), [Figure D.3](#)). In contrast to these results based only on a few studies, analysis of those studies which provided data on the measurement of body composition (obesity assessed by DEXA or BIA) yielded significant results ([Fig. 3](#), lower panel). Surprisingly, we found 15% lower mortality risk of sarcopenic groups with obesity compared to those without obesity among the community-dwelling older adults ($p = 0.013$). Although the prediction interval slightly crosses the HR = 1 line, the larger part of this interval falls below HR = 1, therefore the mortality risk in most study populations are expected to be higher in the SNO groups.

3.4. All-cause mortality risk in sarcopenic severely ill or cancer patients with obesity vs. without obesity

In contrast to healthy community-dwelling adults, the separate analysis of the severely ill/hospitalized or cancer patients demonstrated similar risk of mortality (HR) in the SO and the SNO groups ([Fig. 4](#)). Interestingly, in the three oldest severely ill/hospitalized sarcopenic populations ([Atmis et al., 2019](#); [Beberashvili et al., 2023](#); [Nakamura et al., 2019](#), their mean age over 70 years) the mortality ratios reached the lowest values (HR: 0.56, 0.57 and 0.68, respectively), in contrast to other studies involving younger patients. Similar non-significant results were obtained from the analysis of odds ratios (OR) based on another

pool of studies that provided binary data of mortality, even when muscle function parameters were considered in the definition of SO ([Supplementary material, Appendix D, Figure D.4](#)). Except for one study ([Beberashvili et al., 2023](#)), the follow-up periods did not exceed 5 years in ill or cancer patients. These results did not depend on the tools used for the assessment of obesity as shown by the following analyses. Additional obesity assessed by BMI ([Supplementary material, Appendix D, Figure D.5](#)) or measurement of fat mass using DEXA, BIA or CT (HR: 1.00, 95%CI 0.60, 1.66, $p = 1.000$; $I^2 = 48\%$, $p = 0.075$; $n = 4$; [Androga et al., 2017](#); [Atmis et al., 2019](#); [Beberashvili et al., 2023](#); [Do and Kang, 2023](#); [Ji et al., 2018](#); subgroup A of [Kamo et al., 2019](#); [Saito et al., 2022](#)) did not increase or decrease the mortality (HR) in severely ill sarcopenic patients. Only two studies on cancer patients assessed obesity by visceral fat area using CT ([Kobayashi et al., 2019](#); [Rodrigues et al., 2021](#)). Their mortality risk did not differ from the overall point estimate of cancer patients either in [Fig. 4](#) or [Appendix D, Figure D.4](#) ([Supplementary material](#)).

3.5. Age-dependence of the all-cause mortality risk in sarcopenic adults with obesity vs. without obesity

Meta-regression analyses were performed to investigate whether the age could explain the inconsistent results. Meta-regression analysis of the relationship between mean (or median) age of the analyzed community-dwelling adult populations and the HR of all-cause mortality in SO compared to SNO adults ([Fig. 5](#)) showed a significant negative linear correlation. This result demonstrates, that additional obesity may increase the mortality risk of sarcopenic adults at younger ages (HR above 1), but it does not worsen the mortality in older age. Moreover, higher fat mass seems to be protective (HR below 1) in very old age above 65–70 years (cp. significantly lower relative mortality risk of the

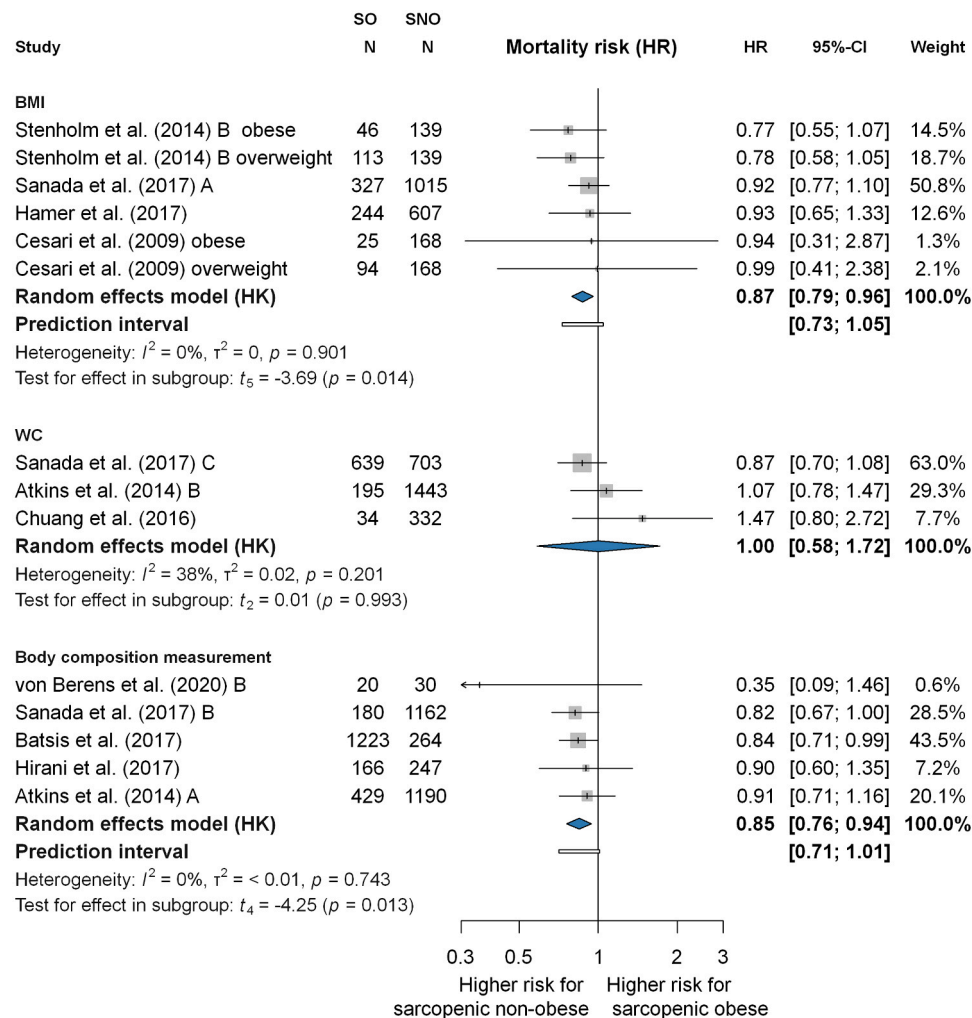


Fig. 3. Hazard ratio (HR) of all-cause mortality in community-dwelling older adults (mean age over 65 years in each study) with sarcopenic obesity (SO) compared to sarcopenic non-obese (SNO) groups using body mass index (BMI, upper panel), waist circumference (WC, middle panel) or body composition measurement by DEXA or BIA (lower panel) for the assessment of obesity. Horizontal bars indicate 95% confidence intervals (95% CI). Diamonds show the point estimate with 95% CI. (Older subgroups in Stenholm et al., 2014 are indicated by B. Cesari et al., 2009 and Stenholm et al., 2014 provided independent data items for SO groups with overweight (BMI 25–29.9 kg/m²) and obesity (BMI 30 kg/m² or greater). Data items of Sanada et al., 2017 indicated by A were obtained from the measurements using BMI, those of Sanada et al., 2017 and von Berens et al., 2020 indicated by B were obtained from the measurements using DEXA. Data items of Sanada et al., 2017 indicated by C and those of Atkins et al., 2014 indicated by B were obtained from the measurements using WC. Data items of Atkins et al., 2014 indicated by A were obtained from the measurements using BIA.).

SO compared to the SNO groups of older adults in Fig. 3 and Appendix Figure D.1, Supplementary material). In contrast, meta-regression did not show association between age and HR in severely ill or cancer patients (Fig. 6).

3.6. Cardiometabolic disorders in sarcopenic populations with obesity vs. without obesity

In addition to all-cause mortality, other health outcomes were analyzed. Their results are summarized in Table 2. A tendency for higher risk of CVD events could be observed in the SO compared to the SNO group in community-dwelling adults, but the result was not significant (Supplementary material, Appendix Figures D.6 and D.7). The risk of other heart diseases (e.g. heart failure, angina pectoris) or stroke and the cardiovascular mortality risk in the SO community-dwelling older adults did not differ from those of the SNO ones (Supplementary material, Appendix Figures D.8, D.9, D.10). Thirteen studies provided data on the mean levels of the inflammatory marker CRP. In community-dwelling adults the mean CRP levels of the SO groups were significantly higher than those of the SNO groups (Supplementary material, Appendix

Figure D.11). Although CRP levels are considered to be mortality indicators, this result is not in accord with those obtained on all-cause or cardiovascular mortality data (cp. Fig. 2 and Appendix Figure D.10, Supplementary material). The mean CRP levels of community-dwelling adults were normal, they fell into the range between 0.08–0.55 mg/dl for SO and 0.03–0.57 mg/dl for SNO groups. The separate analysis of studies on older adults showed similarly higher CRP level in the SO compared to the SNO group (Supplementary material, Appendix Figure D.11). In contrast, mean CPR levels of severely ill/hospitalized patients were in a higher range (between 0.8–49.8 mg/dl for SO and 0.6–60.9 mg/dl for SNO) and the mean values of SO vs. SNO groups did not differ (Supplementary material, Appendix Figure D.12). Additional obesity was associated with a 4.59-fold increased OR of metabolic syndrome in the older community-dwelling sarcopenic adults (Supplementary material, Appendix Figure D.13). The ORs of diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia also showed significantly higher risk in the SO compared to the SNO older adults (Supplementary material, Appendix Figures D.14, D.15, D.16). Accordingly, we found significantly higher levels of fasting glucose and triglycerides, systolic and diastolic blood pressures in the SO than in the SNO groups of older community-

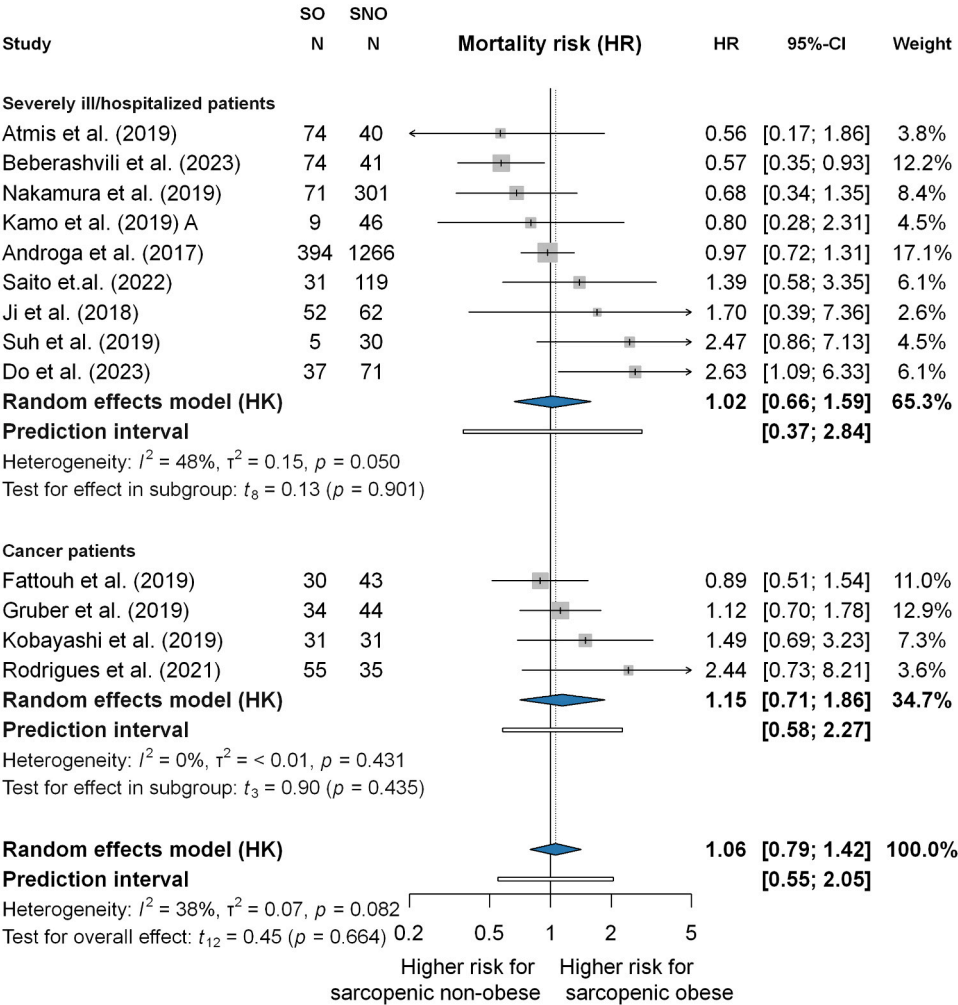


Fig. 4. Hazard ratio (HR) of all-cause mortality in severely ill/hospitalized (upper panel) and cancer patients (lower panel) with sarcopenic obesity (SO) compared to sarcopenic non-obese (SNO) groups. Horizontal bars indicate 95% confidence intervals (95% CI). Diamonds show the subtotal and overall point estimates with 95% CI. Data of Kamo et al. (2019) were obtained from the measurements using CT (indicated by A).

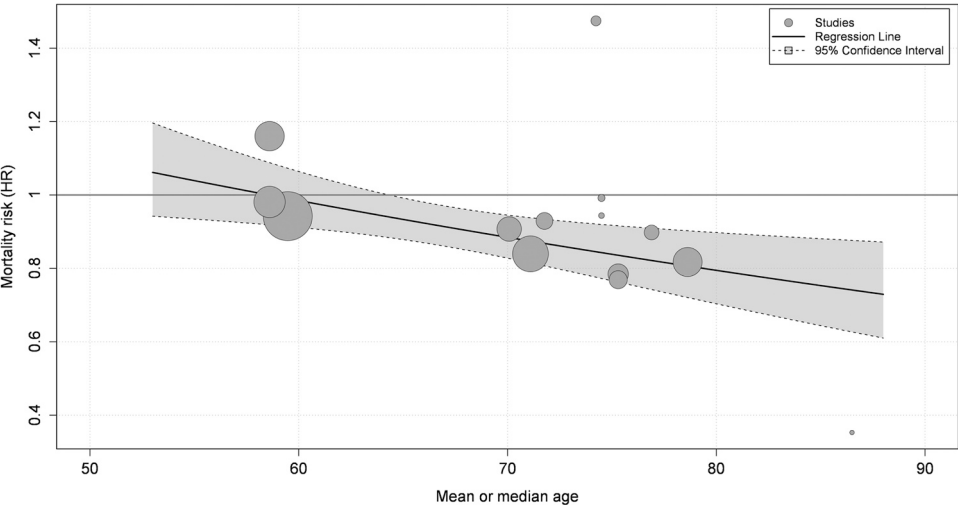


Fig. 5. Meta-regression of the relationship between mean (or median) age of the analyzed populations and the hazard ratio (HR) of all-cause mortality in sarcopenic community-dwelling adults with obesity compared to those without obesity. Regression coefficient: -0.0107 , 95% CI -0.0185 , -0.0030 , $p = 0.0108$, number of groups: 14 (Atkins et al., 2014; Batsis et al., 2017; subgroups with obesity and overweight of Cesari et al., 2009; Chuang et al., 2016; Farmer et al., 2019; Hamer, O'Donovan, 2017; Hirani et al., 2017; Sanada et al., 2017; obese and overweight subgroups of older and younger groups of Stenholm et al., 2014; von Berens et al., 2020).

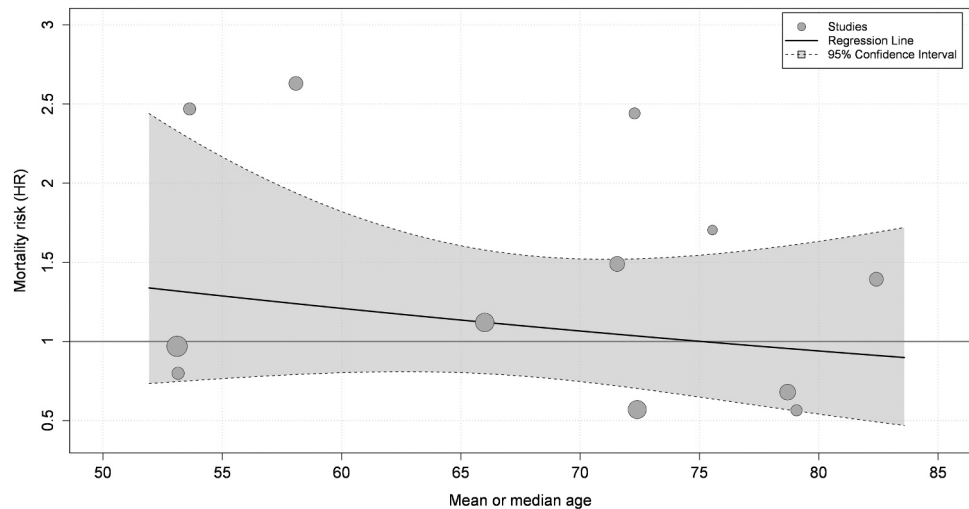


Fig. 6. Meta-regression of the relationship between mean (or median) age of the analyzed populations and the hazard ratio (HR) of all-cause mortality in sarcopenic severely ill/hospitalized or cancer patients with obesity compared to those without obesity. Regression coefficient: -0.0126 , 95% CI $-0.0457, 0.0205$, $p = 0.4168$, number of groups: 12 (Androga et al., 2017; Atmis et al., 2019; Beberashvili et al., 2023; Do and Kang, 2023; Gruber et al., 2019; Ji et al., 2018; Kamo et al., 2019; Kobayashi et al., 2019; Nakamura et al., 2019; Rodrigues et al., 2021; Saito et al., 2022; Suh et al., 2019).

Table 2
Summary results of quantitative analyses of health outcomes, Adverse events, parameters, comorbidities, poor conditions in community-dwelling sarcopenic adults with obesity (SO) compared to those without obesity (SNO) (Appendix D, Figures D.6-D.30).

Health outcomes	Pooled effect size (95% CI)	p-value	Sample size
risk of CVD events	HR 1.20 [0.93, 1.56] OR 1.44 [0.87, 2.38]	0.109 0.112	19093/ 50361 1719/2851
risk of other heart disease	OR 1.13 [0.97, 1.32]	0.111	2110/4576
risk of stroke	OR 0.89 [0.76, 1.05]	0.146	1984/3962
CVD-related mortality	HR 0.98 [0.47, 2.08]	0.936	1686/1786
CRP (mg/dl)	MD 0.09 [0.05, 0.14]	0.001	2256/3862
risk of metabolic syndrome	OR 4.59 [2.42, 8.72]	0.001	1211/1668
risk of diabetes mellitus	OR 2.16 [1.55, 3.01]	< 0.001	2389/5429
risk of hypertension	OR 2.47 [1.51, 4.04]	0.002	2525/5607
risk of hyperlipidemia	OR 1.45 [1.25, 1.68]	0.004	1140/878
fasting glucose (mmol/l)	MD 0.50 [0.22, 0.77]	0.003	1723/3446
systolic BP (mmHg)	MD 4.89 [0.93, 8.85]	0.022	1835/4187
diastolic BP (mmHg)	MD 2.85 [0.47, 5.23]	0.025	1640/2744
triglycerides (mmol/l)	MD 0.42 [0.13, 0.71]	0.009	1784/3546
total cholesterol (mmol/l)	MD 0.13 [-0.06, 0.32]	0.158	1644/2811
LDL (mmol/l)	MD 0.10 [-0.13, 0.33]	0.353	1255/2984
HDL (mmol/l)	MD -0.17 [-0.24, -0.10]	< 0.001	1784/3546
time-up-and-go test (sec)	MD 1.06 [0.02, 2.09]	0.048	415/861
experience of falls	OR 1.34 [0.89, 2.01]	0.122	395/1045
risk of arthritis	OR 1.68 [1.04, 2.72]	0.041	1042/3346
risk of osteoporosis	OR 1.00 [0.34, 2.93]	0.995	996/1022
hip BMD (g/cm ²)	MD 0.04 [-0.07, 0.14]	0.354	189/277
MMSE score	MD -0.31 [-1.11, 0.49]	0.348	361/607
risk of depression	OR 1.42 [0.55, 3.69]	0.327	367/739

Abbreviations: CVD, cardiovascular diseases; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; MD, weighted mean difference; CRP, C-reactive protein; BP, blood pressure; LDL, low-density lipoprotein, HDL, high-density lipoprotein; BMD, bone mineral density, MMSE, Mini-Mental Scale.
Bold fonts indicate statistical significance. Sample size indicates the summarized number of SO/SNO patients in a given analysis.

dwelling adults (Supplementary material, Appendix Figures D.17, D.18, D.19, D.20). Unlike the SNO groups, the SO groups older adults showed mild fasting hyperglycemia (mean above 6 mmol/l), mean systolic blood pressure above 130 mmHg, mean triglycerid levels exceeding

1.7 mmol/l in most of the included studies. Although their total cholesterol and low-density lipoprotein levels were similar and the mean values were normal in most of the studies, older community-dwelling SO adults had significantly lower high-density lipoprotein (HDL) levels (Supplementary material, Appendix Figures D.21, D.22, D.23). Results of the sensitivity analyses from the publications which used muscle function parameters in the definition of SO confirmed our results (Supplementary material, Appendix D) with regard to cardiovascular outcomes except for hypertension in which case the tendency did not reach statistical significance. Concerning metabolic outcomes also the sensitivity analyses showed increased risk for diabetes mellitus and lower HDL levels in the SO group, whereas the previously detected statistically significant differences in fasting glucose and triglycerides between the SO vs. SNO groups became non-significant probably due to the low number of available studies (Supplementary material, Appendix D).

3.7. Physical and mental function in sarcopenic populations with obesity vs. without obesity

Physical function assessed by TUG was significantly worse in the older SO community-dwelling adults than in SNO ones (Supplementary material, Appendix Figure D.24), but the experience of falls did not differ (Supplementary material, Appendix Figure D.25). Obesity was associated with a 1.68-fold increased OR of arthritis in the older community-dwelling sarcopenic adults (Supplementary material, Appendix Figure D.26). A tendency for higher hip bone mineral density could be observed in the SO compared to the SNO groups of older community-dwelling adults, but the difference was not significant. The OR of osteoporosis indicated similar risk in the SO vs. SNO groups (Supplementary material, Appendix Figures D.27, D.28). Analysis of those studies that compared the MMSE score of the SO to the SNO groups of older adults demonstrated similar cognitive function (Supplementary material, Appendix Figure D.29). Result of the sensitivity analysis from the publications which used muscle function parameters in the definition of SO confirmed this finding. The OR of the depression showed also similar risk in both groups (Supplementary material, Appendix Figure D.30).

3.8. Publication bias

Visual inspection of the funnel plots suggested no signs of small-

study effect.

4. Discussion

4.1. Main findings

Our meta-analysis is the first to investigate the obesity paradox in sarcopenic adults based on direct comparison of the SO with the SNO groups. Earlier, three meta-analyses evaluated the risk of mortality in patients with SO compared with healthy (non-sarcopenic non-obese) subjects (Tian and Xu, 2016; Zhang et al., 2019; Liu et al., 2023). They found that SO is associated with higher risk of all-cause mortality in adult people, especially in hospitalized patients, regardless of follow-up duration (Tian and Xu, 2016; Zhang et al., 2019). Increased mortality risk in people with SO was confirmed in case of different sarcopenia definitions or obesity definitions (Zhang et al., 2019). Their results showed that sarcopenia alone without obesity had a very similar high mortality risk (reference group: healthy participants) (Tian and Xu, 2016; Liu et al., 2023), but the direct statistical comparison of SO vs. SNO subjects has not been performed yet. According to earlier hypotheses, the adverse outcomes of sarcopenia and obesity would be additive. Nevertheless, most available studies failed to show statistically significant difference between mortality risk of sarcopenic subjects with or without obesity. Our present meta-analysis did not only demonstrate that additional obesity does not worsen the all-cause mortality of sarcopenic adults, but unexpectedly additional obesity is rather associated with significantly lower mortality risk (by around 15%) especially in older community-dwelling sarcopenic subjects. Our meta-regression analysis revealed an age-dependence of the all-cause mortality risk in community-dwelling adults with SO vs. SNO.

Subgroup analyses were carried out to assess whether the applied methods to define obesity influence the association. Secondary analyses (using BMI or body fat assessment by DEXA or BIA) yielded significant results, except for WC. Our results confirmed the obesity paradox in older adults with SO diagnosis based on either BMI or body composition measurement to assess fat mass.

Compared to the relatively healthy community-dwelling older adults, people with SO in disease-specific populations may have multiple comorbidities and an increased risk of death. Such disease states may distort the results (Zhang et al., 2019). Therefore, we performed separate analyses for community-dwelling people and for severely ill, hospitalized or cancer patients. Our results in severely ill, hospitalized or cancer patients demonstrated a similar risk of mortality in the SO compared to the SNO groups, regardless of the tools used for the assessment of obesity or the age of the patients.

Adiposity is a known cardiometabolic risk factor. A recent comprehensive meta-analysis reported increased risk of cardiovascular diseases and related mortality, metabolic disorders, arthritis, functional limitation in people with SO compared with healthy older individuals. However, based on direct comparison of SO with SNO community-dwelling groups, our meta-analysis showed similar risk of CVD events, other heart disease, stroke and cardiovascular mortality. On the other hand, additional obesity was associated with a 4.59-fold increased risk of metabolic syndrome and significantly higher levels of related laboratory parameters, except for HDL. Sarcopenia has been shown to be associated with physical and cognitive impairment. According to our results its combination with obesity led to significantly worse physical function assessed by TUG and increased risk of arthritis, but the experience of falls, hip bone mineral density, risk of osteoporosis and cognitive functions did not differ between the SO vs. SNO groups of community-dwelling older adults.

4.2. Interpretation of the results on mortality

Earlier studies suggested that the assessment of obesity by BMI is responsible for the obesity paradox in the older adults indicating a „BMI

paradox” (Donini et al., 2020b). The use of BMI does not take into consideration the amount of muscle mass and has a poor sensitivity to detect obesity (Choi, 2016). However, our analyses showed a significantly lower risk of all-cause mortality in the SO vs. SNO community-dwelling older adults, even when obesity was assessed by body composition measurement using DEXA or BIA. Body composition assessment using BIA may lead to an overestimation of muscle mass, therefore the prevalence of SO is known to be higher when DEXA was used to assess muscle mass (Gao et al., 2021b). Despite these discrepancies in sarcopenia prevalence, we have analyzed the data from 4 studies using DEXA and from 1 study applying BIA. However, these studies compared data of pairs of SO vs. SNO groups with the same diagnostic criteria for sarcopenia. Therefore, the significantly lower mortality in the adults with SO vs. SNO could not be attributed simply to a higher muscle mass. Earlier publications raised several concerns as potential biases with regard to the obesity paradox (Donini et al., 2020b), but the studies involved in this analysis considered the potential biases (age, sex, ethnicity, smoking habits, comorbidities) using adjustments or appropriate selection. Our meta-regression analyses revealed that the impact of additional obesity on mortality risk in sarcopenic community-dwelling adults is dependent on age, but not in severely ill patients. Our surprising results could be explained by individual differences with shifts of the biological aging processes. During normal aging, the fat mass increases reaching its peak between 60 and 70 (age-related obesity), followed by a later decline (Kelly et al., 2009; Ferrucci et al., 2015). On the other hand, muscle mass slowly decreases from 40–50 years of age which may lead to aging sarcopenia (Kelly et al., 2009; Ferrucci et al., 2015). These age-related changes in body composition may result in a period when higher fat mass and low muscle mass coexist in the same person indicating a sarcopenic obesity-like phenotype (Stenholm et al., 2008). Later not only the muscle mass, but also the fat mass will decline in these older subjects suggesting a sarcopenic non-obese phenotype. Older individuals at the same chronological age could show different phases of the biological aging processes. Due to a slower aging rate the phase of age-related obesity can be shifted to a higher age (schematic representation in Fig. 7), therefore the sarcopenic older persons with higher fat mass above 65–70 years represent a biologically earlier phase and could be biologically younger with longer life expectancy than the SNO. With regard to the severely ill sarcopenic patients we could not observe this delay in mortality. Although earlier studies suggested that obesity could be beneficial in severely ill or cancer patients (Schetz et al., 2019; Lennon et al., 2016), it is possible that in severely ill sarcopenic populations, the effect of being overweight/obese is offset by the strong impact of the disease on mortality. On the other hand, the lack of difference between severely ill SO vs. SNO groups in our analyses indicates that additional obesity does not further increase mortality of severely ill sarcopenic patients. Over short periods of follow-up (except for one study it did not exceed 5 years), the sarcopenia and not the obesity was the predictor of mortality in the severely ill, hospitalized older adults (Landi et al., 2000).

The lack of consensus definition and diagnostic criteria for SO until 2022 resulted in large discrepancies in the available literature data (Donini et al., 2020a; Donini et al., 2022). Therefore, we performed additional analyses based on the method of assessment or on the degree of obesity. Results of studies using BMI or body composition measurement for the assessment of obesity were consistent. In contrast, in those few articles where WC-based definition of obesity was used, the mean age was mostly under 75 years, therefore we could not observe significant differences. Thus, the age delay in mortality could not be demonstrated in those community-dwelling older adults with obesity. In addition, we also considered the cut-off values of BMI, WC and body composition assessments. When groups with overweight (but not with obesity) were excluded from the analysis, our results confirmed the significantly lower mortality of the SO vs. SNO older adults. Nevertheless, this low mortality risk of SO groups may be associated only with moderate, but not severe, morbid or extreme obesity, since all involved

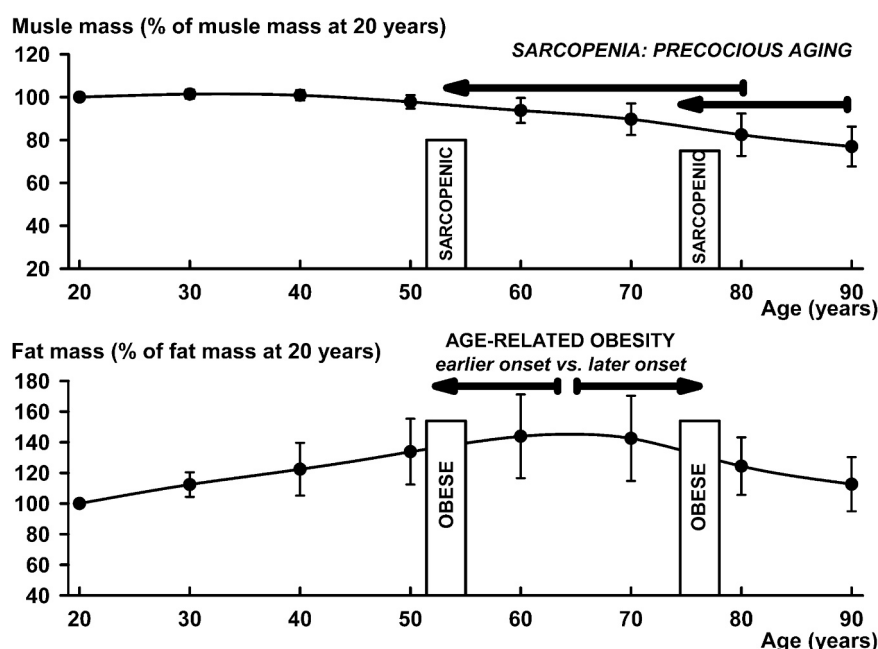


Fig. 7. Schematic representation of age-related trends of body composition compared to the mean values at 20 years. The curves demonstrate the decline in muscle mass leading to aging sarcopenia (upper panel) and the increase in fat mass leading to age-related obesity (peak between 60 and 70 years) followed by a decline (lower panel). They were constructed (mean and standard deviation) based on the data of Ferrucci and Studenski (2015), Kyle et al. (2001), Janssen et al. (2000), Kelly et al. (2009). The columns in the upper panel show earlier appearance of sarcopenia indicating precocious aging. The columns in the lower panel show earlier vs. later onset of the age-related obesity indicating faster or slower rate of biological aging, respectively.

studies which provided the degree of obesity in SO group showed maximum moderate obesity (Atkins et al., 2014; Chuang et al., 2016; Farmer et al., 2019; Hamer, O'Donovan, 2017; Liu et al., 2014; von Berens et al., 2020). A recent meta-analysis found attenuated risk of sarcopenia in the older adults with obesity and suggested that the larger muscle mass and strength in the older adults with obesity or overweight might contribute to the explanation of the obesity paradox (Liu et al., 2023). However, in this review the severity of sarcopenia in the SO vs. SNO groups was neither clearly reported nor directly compared (Liu et al., 2023). In our meta-analysis we carried out pairwise comparisons of SO vs. SNO groups analyzing data of pairs with the same definition (assessment and cut-off values) of sarcopenia. All involved studies which provided data on the severity of sarcopenia in both groups (i.e. with or without obesity) showed similar degrees of severity of sarcopenia (Atkins et al., 2014; Chuang et al., 2016; Farmer et al., 2019; Liu et al., 2014; von Berens et al., 2020). Therefore, the significantly lower mortality in the SO vs. SNO elderly in our analyses could not be attributed simply to a higher muscle mass or strength.

According to the new consensus both altered skeletal muscle functional parameters and altered body composition are needed to establish the diagnosis of SO (Donini et al., 2022). Both BIA and DEXA have several limitations including the overestimation of muscle mass since they could not measure the intramuscular fat appropriately. Ectopic fat deposition in the presence of excess body fat negatively correlates with skeletal muscle strength, therefore skeletal muscle mass and strength or muscle performance are not consistently related. However, sarcopenia has been used widely to define low skeletal muscle mass with no functional evaluation, thus the majority of available papers included in our meta-analysis considered muscle mass surrogates with very limited use of functional parameters. In this case the term myopenic obesity would become more appropriate (Donini et al., 2020a). When we compared the data pairs of SO vs. SNO groups from these studies using DEXA or BIA for sarcopenia diagnosis, the same amount of muscle mass could be associated with worse muscle quality. In contrast, our meta-analysis demonstrated significantly lower mortality risk in the community-dwelling older adults with SO vs. SNO. On the other hand,

we found that additional obesity does not worsen the mortality risk in severely ill sarcopenic adults. Our sensitivity analysis from the publications which considered muscle function parameters in the definition of SO confirmed this result.

Sarcopenia in adults with SO may be primary or secondary. On the one hand, obesity can lead to loss of muscle mass and function, due to the negative impact of adipose tissue-dependent metabolic derangements. Therefore SO can also be observed in middle-aged and younger individuals with obesity often particularly due to chronic diseases. This is a secondary sarcopenia. They show higher risk of mortality compared to normal populations. These SO populations upon reaching the age of 70, represent a severely ill rather than general community-dwelling population. Our results confirmed that in severely ill patients SO is associated with at least similar risk of mortality as sarcopenia alone. In contrast, community-dwelling older adults with SO (without prior severe obesity) would have primary, age-related sarcopenia. Their obesity may appear later as an age-related obesity (reaching a peak amount of body fat in late middle age, sixth decade of life). In this case obesity would have a shorter period to exert negative effects on the muscles. Another explanation could argue that these community-dwelling older individuals would be resistant to negative consequences of obesity at a younger age. In such people sarcopenia may facilitate fat accumulation through reduced total energy expenditure.

4.3. Interpretation of the results on other health outcomes

4.3.1. Cardiometabolic outcomes

Sarcopenia and obesity seem to be strongly connected with each other from a pathogenetic point of view. Sarcopenic people have an increased level of serum inflammatory parameters, especially of CRP (Bano et al., 2017). Fat distribution changes dramatically throughout life: visceral fat and intramuscular fat tend to increase with aging together with fat tissue dysfunction, while subcutaneous fat declines. The accumulation of visceral adipose tissue also increases the amount of inflammatory cytokines, e.g. tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin IL-6 (Bian et al., 2017). Moreover, excess visceral adipose

tissue with chronic low-grade inflammation is associated with insulin resistance (Srikanthan et al., 2010). These changes are associated with health complications, including type 2 diabetes, atherosclerosis, dyslipidemia. Furthermore, fat infiltration into muscle is associated with lower muscle strength and leg performance capacity, since adiposity induces chronic subclinical inflammation, which can contribute to the development and progression of sarcopenia (Stenholm et al., 2008). Likewise, sarcopenia induces a decline in basal metabolic rate, and reduces the intensity and duration of physical activity, which could increase the risk of obesity (Zoico et al., 2004). Thus, inflammation due to sarcopenia or obesity might potentiate each other, and maximize their effects on metabolic and functional abnormalities. However, the available data are conflicting whether the simultaneous occurrence of obesity and sarcopenia increases the risk of these adverse events and complications as compared with sarcopenia alone.

Among the inflammatory mediators CRP shows higher level in both obese and sarcopenic individuals (Park et al., 2005; Bano et al., 2017). Accordingly, we found significantly higher mean CRP levels in SO compared to SNO groups of community-dwelling adults indicating a synergistic inflammatory effect of sarcopenia and obesity. We confirmed this result also in the older populations. Nevertheless, the mean CRP levels remained in the normal range in all groups. Extensive research has suggested that high levels of CRP (between 3 and 10 mg/dl) are related to the development of CVD, cardiac events and mortality (Crimmins et al., 2008). Recent observations described that compared to healthy populations, SO was associated with increased risk for CVD and related mortality (Liu et al., 2023). In contrast, our analysis demonstrated similar risk of CVD events, other heart diseases, stroke and the cardiovascular mortality in SO vs. SNO groups of community-dwelling adults. A strong positive correlation between CVDs and sarcopenia may contribute to the explanation of our results: several studies have shown that CVDs may raise the incidence rate of sarcopenia (Zuo et al., 2023), therefore the prevalence of cardiovascular disorders is already high in the SNO older adults. Additional obesity could not further increase it. Moreover, some older individuals may not be susceptible to obesity-related complications and show better survival. The putative 'survival effect' may contribute to an underestimate of the relation between obesity and mortality in the older adults (Zamboni et al., 2005). Since most obesity-related consequences take years to develop even among susceptible individuals, those who become obese in old age may die of non-obesity-related conditions before the adverse effects of obesity become apparent. Taken together, our results highlight the importance of the age of onset of obesity (history of obesity, number of years of overweight) which will have an impact on health risks of obesity in old age. It was not taken into account in earlier studies. Patients with obesity may become symptomatic at an earlier stage of a CVD (e.g. heart failure) than lean subjects, resulting in less advanced disorder at the time of diagnosis and earlier implementation of life-saving therapy (Marcks et al., 2021).

Hospitalized sarcopenic patients often show coexistence of activated inflammatory conditions and multiple comorbidities, which can give rise to higher levels of inflammatory factors, for instance, CRP (Gariballa and Alessa, 2013). We found similar mean CRP levels in SO compared to SNO groups of severely ill or hospitalized patients. In these people the diseases may have already elevated the CRP level and the additional obesity could not influence it significantly any further.

Metabolic syndrome is a group of major risk factors characterized by abdominal obesity, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia. This syndrome has been related to an increased risk for CVD diseases and mortality (Crimmins et al., 2008). Compared to healthy individuals, a combination of sarcopenia with obesity leads to a higher risk of metabolic syndrome (Liu et al., 2023). Our meta-analysis confirmed that the community-dwelling older adults with SO had worse pro-inflammatory and metabolic status than people with sarcopenia alone, resulting in more comorbidities. As compared with the SNO group of older adults, we found significantly higher risk of metabolic syndrome and related

disorders (diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia) in the SO group. Sarcopenia alone, independently of obesity, is known to be associated with adverse glucose metabolism and impaired insulin sensitivity (especially in individuals under 60 years of age). This association suggests that low muscle mass may be an early predictor of diabetes susceptibility (Srikanthan et al., 2010), however the data are controversial. On the one hand, sarcopenia has been reported as a risk factor for metabolic syndrome by certain studies (Kim et al., 2021). On the other hand, according to other reports the prevalence of metabolic disease or diabetes mellitus was not increased in sarcopenic people (Srikanthan et al., 2010; Liu et al., 2023). With regard to other components of the metabolic syndrome, a recent meta-analysis concluded that hyperlipidemia was not associated with sarcopenia (Gao et al., 2021a). In addition, earlier studies also indicated that sarcopenia is not causing hypertension, but it may be a risk factor for the hypertension according to other reports (Bai et al., 2020). Recent comprehensive meta-analyses did not find association between sarcopenia and hypertension (Gao et al., 2021a; Liu et al., 2023). Our results on fasting glucose, serum triglycerides and blood pressure are in line with these earlier findings: the SO group of older adults showed significantly higher values than the SNO.

4.3.2. Physical and mental functions

Sarcopenia is associated with physical disability, increased risks of falls, fractures, osteoporosis, arthritis in older adults (Yeung et al., 2019; Gao et al., 2021a). Aging is associated with increased ectopic fat deposition in areas including muscle. On the one hand, the mechanical loading of high body weight in people with obesity might stimulate muscle hypertrophy. On the other hand, intermuscular adipose tissue accumulation and the secreted adipokines play a critical role in obesity-related inflammation and might contribute to the poor muscle strength, function and physical performance (e.g. balance and gait abnormalities, instrumental disability, difficulty climbing stairs or going down stairs) in the older adults with SO (Rolland et al., 2009; Lim et al., 2019; Liu et al., 2023). Myosteatosis attenuates the contraction velocity and specific force of individual muscle fibers (Zoico et al., 2013). Our meta-analysis confirmed that additional obesity leads to significantly worse physical function assessed by TUG and increased risk of arthritis in the sarcopenic older adults, than sarcopenia alone. This may be explained by the higher level of inflammation and the increased workload challenging the limited muscle mass/strength in individuals with SO compared with the purely sarcopenic. Both sarcopenia and obesity are individually associated with increased risk of falls. Dynapenic (low muscle strength) obesity, but not sarcopenic obesity is predictive of increased risk of falls (Scott et al., 2014). With regard to the experience of falls, we did not find any difference between the SO and SNO groups of community-dwelling older adults. This result is in accord with other previous studies which could not be included in our analysis (Huo et al., 2016; Scott et al., 2016, 2017), and suggests that the high risk of falls in sarcopenic older adults may not be further increased by additional obesity. Although older adults with obesity generally fall more often, they may have a reduced risk of fall-related injuries (Himes and Reynolds, 2012). The data on the effects of fat mass on bone health and the risk of fractures are controversial. Some studies emphasize that obesity may provide some protection against osteoporosis and fractures even in sarcopenic individuals (Aubertin-Leheudre et al., 2008; Huo et al., 2016; Perna et al., 2017). According to others, the reduced risk of fracture of the patients with obesity may disappear in SO groups of patients, which might be attributed to their low muscle mass (Scott et al., 2016, 2017). A protective effect of obesity for fracture may be mediated by increased bone mineral density (BMD) and soft tissue padding at certain sites. The positive association between adiposity (higher body fat percentage) and BMD (Gjesdal et al., 2008) can be explained by biomechanical forces or by increased aromatization of androgens to weak estrogens at the subcutaneous fat tissue and stronger mechanical stimulation of the bones (Gilsanz et al., 2009). Moreover, fat tissue-related insulin resistance and

higher insulin-like growth factor-1 plasma levels play a positive role on bone formation. In addition, adipocytokines such as amylin and leptin promote osteoblastogenesis and reduce osteoclastic activity (Zhao et al., 2008). In contrast to the potentially beneficial effects of the subcutaneous fat, visceral adiposity leads to increased inflammation and oxidative stress which have an adverse impact on bone density, structure, and quality (Gilsanz et al., 2009; Chen et al., 2022). According to our meta-analysis hip BMD and the risk of osteoporosis did not differ between the SO vs. SNO groups of community-dwelling older adults suggesting that low muscle mass may counteract the potential benefit of obesity on BMD. Therefore, older adults with SO are a segment of the older adult population with obesity who may not benefit from the perceived protective effect of obesity for fractures.

Aging is characterized by a steady deterioration in mental function, which is often accompanied by depression. Individuals with sarcopenia and SO also show a risk of cognitive impairment that is unlikely to be due to the interaction between fat and muscle strength (Gao et al., 2021a; Batsis et al., 2021). Data about the impact of obesity on cognitive functions are controversial: obesity has been linked to cognitive deficits and structural brain changes (Raji et al., 2010; Elias et al., 2005), other reports showed improved cognitive performance and lower decline rate in adults with obesity (Deckers et al., 2017). Our meta-analysis showed similar cognitive functions and risk of depression in the SO vs. SNO groups of older adults. Thus, the negative effect of obesity on cognitive function may be limited to earlier stages of adulthood (Smith et al., 2011; Tolea et al., 2018). In older age, the effect of being overweight/obese is overshadowed by the strong impact of other risk factors including sarcopenia on cognition. Myokines secreted from muscles (e.g. irisin and cathepsin B) were associated with improved brain functions, suggesting reduced muscle mass in sarcopenia alone or in SO might contribute to the cognitive impairment (Islam et al., 2021; Moon et al., 2016).

4.4. Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first comprehensive meta-analysis to focus on the impact of obesity on sarcopenia-related health that is based on direct comparison of the SO with the SNO groups. The large sample size provides reasonable statistical power. We removed duplicative cohorts. Another strength of our review is that publication bias was minimized by including all studies without language restriction that reported on health outcomes in adults with SO and SNO even if this was not the main study objective. We conducted extensive subgroup analyses to make sure the results were more reliable: in community-dwelling or severely ill/cancer patients separately. In addition, we took into consideration the methods of assessing obesity and the follow-up periods. The SO definitions and cut-offs used in the included studies were variable. That could have added some limitations to our results, but we performed sensitivity analyses for the levels of obesity and for the mean age of the participants. With regard to the conclusive results obtained from HR of mortality in the community-dwelling adults, the heterogeneity of the data was low. These HR values were adjusted for confounding factors. Similarly, all analyses of cardiovascular comorbidities showed low heterogeneity.

Our meta-analysis has some limitations including lack of investigation of sex differences. Although the HR values were extracted from the fully adjusted model, the confounding factors varied greatly. Most of the included studies did not directly report the HR in the SO group versus the SNO group (as reference), but the separate HR values of SO and SNO groups compared to their healthy controls. Thus, we re-computed the direct HR comparing SO and SNO groups, which might not show an accurate HR value. In the analyses of mortality in severely ill populations with variable comorbidities the heterogeneity was significant, but moderate. Odds ratios were not adjusted for confounding factors, their analyses yielded high heterogeneity except for hyperlipidemia, falls, arthritis and depression. The heterogeneity was also high in the

analyses of metabolic disorders. This indicates the presence of other necessary determining factors in the background.

5. Conclusion

Sarcopenic obesity is a combination of two age-related changes in body composition. Our meta-analysis demonstrated the age-dependent impact of additional obesity on all-cause mortality in community-dwelling sarcopenic people resulting in lower mortality risk in the older adults, i.e. the obesity paradox. The explanation of this finding could be associated with individual differences of the biological aging processes. A slower aging rate can shift the phase of age-related obesity to higher age, therefore sarcopenic older persons with higher fat mass above 65–70 years may represent a biologically earlier phase of aging. These biologically younger groups show lower mortality than the sarcopenic older adults without obesity. According to our results, additional obesity does not further increase the already high risk of falls, cardiovascular and cognitive disorders in the sarcopenic older adults. The low muscle mass may counteract the potential protective effect of obesity on bone health, but the simultaneous occurrence of adiposity with sarcopenia results in worse physical function and higher risk of arthritis and metabolic syndrome compared with sarcopenia alone. With regard to the severely ill sarcopenic patients we could not observe an age delay in mortality, the effect of obesity is overshadowed by the strong impact of the disease on mortality and other health outcomes. Our data highlighted the importance of maintaining muscle mass and strength in the older adults to prevent the development of SO and related adverse outcomes. The prevalence of SO is increasing worldwide, therefore comprehensive diagnosis of SO based on standardized definition and recommended diet together with training exercise programs are needed to reduce the risk of progression and comorbidities.

Funding

This work was supported by the National Research, Development and Innovation Fund of Hungary [grant number K138452]; the Medical School of the University of Pecs, Hungary [grant numbers ÁOK_KA_2021_37, ÁOK_KA_2019_44]; the European Union's Recovery and Resilience Facility [RRF, grant number RRF-2.3.1–21-2022–00011]; Human Resources Development Operational Programme Grant [EFOP-3.6.2–16-2017–00006]. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

CRediT authorship contribution statement

Szimonetta Eitmann: Conceptualization, Methodology, Investigation, Writing - original draft. Peter Matrai: Methodology, Formal analysis, Data Curation, Visualization. Peter Hegyi: Resources, Writing - Review & Editing. Marta Balasko: Methodology, Writing - Review & Editing. Balint Eross: Writing - Review & Editing. Kira Dorogi: Investigation, Visualization. Erika Petervari: Conceptualization, Methodology, Investigation, Visualization, Writing - original draft. All authors listed have made a substantial, direct, and intellectual contribution to the work, read and approved it for publication.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

No data was used for the research described in the article.

Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at [doi:10.1016/j.arr.2023.102164](https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102164).

References

- Allison, D.B., Zhu, S.K., Plankey, M., Faith, M.S., Heo, M., 2002. Differential associations of body mass index and adiposity with all-cause mortality among men in the first and second National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES I and NHANES II) follow-up studies. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26 (3), 410–416. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801925>.
- Androga, L., Sharma, D., Amodu, A., Abramowitz, M.K., 2017. Sarcopenia, obesity, and mortality in US adults with and without chronic kidney disease. *Kidney Int. Rep.* 2 (2), 201–211. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.10.008>.
- Atkins, J.L., Wannamethee, S.G., 2020. Sarcopenic obesity in ageing: cardiovascular outcomes and mortality. *Br. J. Nutr.* 124 (10), 1102–1113. <https://doi.org/10.1017/S0007114520002172>.
- Atkins, J.L., Whincup, P.H., Morris, R.W., Lennon, L.T., Papacosta, O., Wannamethee, S.G., 2014. Sarcopenic obesity and fracture risks in obese postmenopausal women: a population-based cohort study of older men. *Am. Geriatr. Soc.* 62 (2), 253–260. <https://doi.org/10.1111/jgs.12652>.
- Atmis, V., Yalcin, A., Silay, K., Ulutas, S., Bahsi, R., Turgut, T., Mut Sürmeli, D., Selvi Öztürün, H., Yaman, S., Çoşardereioğlu, Ç., Aras, S., Varli, M., 2019. The relationship between all-cause mortality sarcopenia and sarcopenic obesity among hospitalized older people. *Aging Clin. Exp. Res.* 31 (11), 1563–1572. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01277-5>.
- Aubertin-Leheudre, M., Lord, C., Labonté, M., Khalil, A., Dionne, I.J., 2008. Relationship between sarcopenia and fracture risks in obese postmenopausal women. *J. Women Aging* 20 (3–4), 297–308. <https://doi.org/10.1080/08952840801984964>.
- Baek, S.J., Nam, G.E., Han, K.D., Choi, S.W., Jung, S.W., Bok, A.R., Kim, Y.H., Lee, K.S., Han, B.D., Kim, D.H., 2014. Sarcopenia and sarcopenic obesity and their association with dyslipidemia in Korean elderly men: the 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Endocrinol. Invest.* 37 (3), 247–260. <https://doi.org/10.1007/s40618-013-0011-3>.
- Bai, T., Fang, F., Li, F., Ren, Y., Hu, J., Cao, J., 2020. Sarcopenia is associated with hypertension in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 20 (1), 279. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01672-y>.
- Bano, G., Trevisan, C., Carraro, S., Solmi, M., Luchini, C., Stubbs, B., Manzato, E., Sergi, G., Veronesi, N., 2017. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 96, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.006>.
- Batsis, J.A., Villareal, D.T., 2018. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14 (9), 513–537. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0062-9>.
- Batsis, J.A., Mackenzie, T.A., Jones, J.D., Lopez-Jimenez, F., Bartels, S.J., 2016. Sarcopenia, sarcopenic obesity and inflammation: Results from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin. Nutr.* 35 (6), 1472–1483. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.028>.
- Batsis, J.A., Mackenzie, T.A., Emeny, R.T., Lopez-Jimenez, F., Bartels, S.J., 2017. Low Lean Mass With and Without Obesity, and Mortality: Results from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 72 (10), 1445–1451. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx002>.
- Batsis, J.A., Haudenschild, C., Roth, R.M., Gooding, T.L., Roderka, M.N., Masterson, T., Brand, J., Lohman, M.C., Mackenzie, T.A., 2021. Incident Impaired Cognitive Function in Sarcopenic Obesity: Data From the National Health and Aging Trends Survey. *e5 J. Am. Med. Dir. Assoc.* 22 (4), 865–872. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.09.008>.
- Baumgartner, R.N., 2000. Body composition in healthy aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 904, 437–448. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06498.x>.
- Baumgartner, R.N., Koehler, K.M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S.B., Ross, R., Garry, P.J., Lindeman, R.D., 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am. J. Epidemiol.* 147 (8), 755–763. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009520>.
- Baumgartner, R.N., Wayne, S.J., Waters, D.L., Janssen, I., Gallagher, D., Morley, J.E., 2004. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes. Res.* 12 (12), 1995–2004. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.250>.
- Beberashvili, I., Azar, A., Khatib, A., Abu Hamad, R., Neheman, A., Efrati, S., Doenayas-Barak, K., 2023. Sarcopenic Obesity Versus Nonobese Sarcopenia in Hemodialysis Patients: Differences in Nutritional Status, Quality of Life, and Clinical Outcomes. *J. Ren. Nutr.* 33 (1), 147–156. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2022.05.003>.
- Benjumea, A.M., Curcio, C.L., Duque, G., Gómez, F., 2018. Dynapenia and Sarcopenia as a Risk Factor for Disability in a Falls and Fractures Clinic in Older Persons. *Open. Access. Maced. J. Med. Sci.* 6 (2), 344–349. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.087>.
- Bian, A.L., Hu, H.Y., Rong, Y.D., Wang, J., Wang, J.X., Zhou, X.Z., 2017. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α . *Eur. J. Med. Res.* 22 (1), 25. <https://doi.org/10.1186/s40001-017-0266-9>.
- Bloomfield, R., Steel, E., MacLennan, G., Noble, D.W., 2006. Accuracy of weight and height estimation in an intensive care unit: Implications for clinical practice and research. *Crit. Care Med.* 34 (8), 2153–2157. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000229145.04482.93>.
- Bosello, O., Vanzo, A., 2021. Obesity paradox and aging. *Eat. Weight. Disord.* 26 (1), 27–35. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00815-4>.
- Bouchard, D.R., Dionne, I.J., Brochu, M., 2009. Sarcopenic/Obesity and Physical Capacity in Older Men and Women: Data From the Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge)—the Quebec Longitudinal Study. *Obes. (Silver Spring)* 17 (11), 2082–2088. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.109>.
- Byeon, C.H., Kang, K.Y., Kang, S.H., Kim, H.K., Bae, E.J., 2016. Sarcopenia Is Not Associated with Depression in Korean Adults: Results from the 2010–2011 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J. Fam. Med.* 37 (1), 37–43. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2016.37.1.37>.
- Cawthon, P.M., Lui, L.Y., Taylor, B.C., McCulloch, C.E., Cauley, J.A., Lapidus, J., Orwoll, E., Ensrud, K.E., 2017. Clinical Definitions of Sarcopenia and Risk of Hospitalization in Community-Dwelling Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 72 (10), 1383–1389. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw327>.
- Cesari, M., Pahor, M., Lauretani, F., Zamboni, V., Bandinelli, S., Bernabei, R., Guralnik, J.M., Ferrucci, L., 2009. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 64 (3), 377–384. <https://doi.org/10.1093/gerona/gln031>.
- Chang, C.I., Huang, K.C., Chan, D.C., Wu, C.H., Lin, C.C., Hsiung, C.A., Hsu, C.C., Chen, C.Y., 2015. The impacts of sarcopenia and obesity on physical performance in the elderly. *Obes. Res. Clin. Pract.* 9 (3), 256–265. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.08.003>.
- Chang, K.V., Hsu, T.H., Wu, W.T., Huang, K.C., Han, D.S., 2017. Is sarcopenia associated with depression? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Age. Ageing* 46 (5), 738–746. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx094>.
- Chen, H., Yi, Y.Y., Zhang, S.B., Xu, H.W., Fang, X.Y., Tao-Hu, W.D.S., Wang, S.J., 2022. Sarcopenic obesity defined by visceral adiposity was associated with osteoporotic vertebral fracture. *Arch. Osteoporos.* 17 (1), 41. <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01087-9>.
- Choi, K.M., 2016. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J. Intern. Med.* 31 (6), 1054–1060. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.193>.
- Chuang, S.Y., Hsu, Y.Y., Chen, R.C., Liu, W.L., Pan, W.H., 2016. Abdominal Obesity and Low Skeletal Muscle Mass Jointly Predict Total Mortality and Cardiovascular Mortality in an Elderly Asian Population. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 71 (8), 1049–1055. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv192>.
- Collett, D., 2014. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science, third ed. Taylor & Francis Group, New York.
- Crimmins, E., Vasunilashorn, S., Kim, J.K., Alley, D., 2008. Biomarkers related to aging in human populations. *Adv. Clin. Chem.* 46, 161–216. [https://doi.org/10.1016/S0065-242X\(08\)00405-8](https://doi.org/10.1016/S0065-242X(08)00405-8).
- Cruz-Jentoft, A.J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A.A., Schneider, S.M., Sieber, C.C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., 2019. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWG-SOP2), and the Extended Group for EWG-SOP2, 2019. Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. *Age. Ageing* 48 (1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- van de Boel, C., Rutten, E.P., Franssen, F.M., Wouters, E.F., Schols, A.M., 2015. Antagonistic implications of sarcopenia and abdominal obesity on physical performance in COPD. *Eur. Respir. J.* 46 (2), 336–345. <https://doi.org/10.1183/09031936.00197314>.
- Deckers, K., Van Bortel, M.P.J., Verhey, F.R.J., Köhler, S., 2017. Obesity and Cognitive Decline in Adults: Effect of Methodological Choices and Confounding by Age in a Longitudinal Study. *J. Nutr. Health Aging* 21 (5), 546–553. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0757-3>.
- Do, J.Y., Kang, S.H., 2023. Association between low handgrip strength and obesity with mortality in peritoneal dialysis patients. *Sci. Rep.* 13 (1), 1852. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28708-8>.
- Donini, L.M., Busetto, L., Bauer, J.M., Bischoff, S., Boirie, Y., Cederholm, T., Cruz-Jentoft, A.J., Dicker, D., Frühbeck, G., Giustina, A., Gonzalez, M.C., Han, H.S., Heymsfield, S.B., Higashiguchi, T., Laviano, A., Lenzi, A., Parrinello, E., Poggiogalle, E., Prado, C.M., Rodriguez, J.S., Rolland, Y., Santini, F., Siervo, M., Tecilazich, F., Vettor, R., Yu, J., Zamboni, M., Barazzoni, R., 2020a. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clin. Nutr.* 39 (8), 2368–2388. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.024>.
- Donini, L.M., Pinto, A., Giusti, A.M., Lenzi, A., Poggiogalle, E., 2020b. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. *Front. Nutr.* 7, 53. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00053>.
- Donini, L.M., Busetto, L., Bischoff, S.C., Cederholm, T., Ballesteros-Pomar, M.D., Batsis, J.A., Bauer, J.M., Boirie, Y., Cruz-Jentoft, A.J., Dicker, D., Frara, S., Frühbeck, G., Genton, L., Gepner, Y., Giustina, A., Gonzalez, M.C., Han, H.S., Heymsfield, S.B., Higashiguchi, T., Laviano, A., Lenzi, A., Nyulasi, I., Parrinello, E., Poggiogalle, E., Prado, C.M., Salvador, J., Rolland, Y., Santini, F., Serlie, M.J., Shi, H., Sieber, C.C., Siervo, M., Vettor, R., Villareal, D.T., Volkert, D., Yu, J., Zamboni, M., Barazzoni, R., 2022. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clin. Nutr.* 41 (4), 990–1000. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.11.014>.
- Dorner, T.E., Rieder, A., 2012. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. *Int. J. Cardiol.* 155 (1), 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.076>.
- Du, Y., Wang, X., Xie, H., Zheng, S., Wu, X., Zhu, X., Zhang, X., Xue, S., Li, H., Hong, W., Tang, W., Chen, M., Cheng, Q., Sun, J., 2019. Sex differences in the prevalence and adverse outcomes of sarcopenia and sarcopenic obesity in community dwelling elderly in East China using the AWGS criteria. *Bmc. Endocr. Disord.* 19 (1), 109. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0432-x>.

- Elias, M.F., Elias, P.K., Sullivan, L.M., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., 2005. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neurobiol. Aging* 26 (Suppl. 1), 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.019>.
- Farmer, R.E., Mathur, R., Schmidt, A.F., Bhaskaran, K., Fatemifar, G., Eastwood, S.V., Finan, C., Denaxas, S., Smeeth, L., Chaturvedi, N., 2019. Associations Between Measures of Sarcopenic Obesity and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Cohort Study and Mendelian Randomization Analysis Using the UK Biobank. *J. Am. Heart Assoc.* 8 (13), e011638 <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011638>.
- Fattouh, M., Chang, G.Y., Ow, T.J., Shifteh, K., Rosenblatt, G., Patel, V.M., Smith, R.V., Prystowsky, M.B., Schlecht, N.F., 2019. Association between pretreatment obesity, sarcopenia, and survival in patients with head and neck cancer. *Head. Neck.* 41 (3), 707–714. <https://doi.org/10.1002/hed.25420>.
- Ferrucci, L., Studenski, S., 2015. Clinical Problems of Aging. In: Kasper, D.L., Hauser, S. L., Jameson, J.L., Fauci, A.S., Longo, D.L., Loscalzo, J. (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th edition... McGraw Hill Education Medical, New York, pp. 70–84.
- Fonseca, G.W.P.D., Dos Santos, M.R., de Souza, F.R., Takayama, L., Rodrigues Pereira, R. M., Negrão, C.E., Alves, M.N.N., 2020. Discriminating sarcopenia in overweight/obese male patients with heart failure: the influence of body mass index. *ESC Heart Fail.* 7 (1), 84–91. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12545>.
- Fukuda, T., Bouchi, R., Takeuchi, T., Tsujimoto, K., Minami, I., Yoshimoto, T., Ogawa, Y., 2018a. Sarcopenic obesity assessed using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) can predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study. *Cardiovasc. Diabetol.* 17 (1), 55 <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0700-5>.
- Fukuda, T., Bouchi, R., Asakawa, M., Takeuchi, T., Shiba, K., Tsujimoto, K., Komiya, C., Yoshimoto, T., Ogawa, Y., Yamada, A., 2020. Sarcopenic obesity is associated with a faster decline in renal function in people with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 37 (1), 105–113. <https://doi.org/10.1111/dme.14153>.
- Gao, Q., Hu, K., Yan, C., Zhao, B., Mei, F., Chen, F., Zhao, L., Shang, Y., Ma, Y., Ma, B., 2021a. Associated Factors of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 13 (12), 4291. <https://doi.org/10.3390/nu13124291>.
- Gao, Q., Mei, F., Shang, Y., Hu, K., Chen, F., Zhao, L., Ma, B., 2021b. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 40 (7), 4633–4641. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.009>.
- Gariballa, S., Alessa, A., 2013. Sarcopenia: prevalence and prognostic significance in hospitalized patients. *Clin. Nutr.* 32 (5), 772–776. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.01.010>.
- Giglio, J., Kamimura, M.A., Lamarca, F., Rodrigues, J., Santin, F., Avesani, C.M., 2018. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis. *J. Ren. Nutr.* 28 (3), 197–207. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2017.12.003>.
- Gilsanz, V., Chalfant, J., Mo, A.O., Lee, D.C., Dorey, F.J., Mittelman, S.D., 2009. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94 (9), 3387–3393. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2422>.
- Gjesdal, C.G., Halse, J.I., Eide, G.E., Brun, J.G., Tell, G.S., 2008. Impact of lean mass and fat mass on bone mineral density: The Hordaland Health Study. *Maturitas* 59 (2), 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.11.002>.
- Gruber, E.S., Jomrich, G., Tamandl, D., Gnant, M., Schindl, M., Sahora, K., 2019. Sarcopenia and sarcopenic obesity are independent adverse prognostic factors in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One* 14 (5), e0215915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215915>.
- Hamer, M., O'Donovan, G., 2017. Sarcopenic obesity, weight loss, and mortality: the English Longitudinal Study of Ageing. *Am. J. Clin. Nutr.* 106 (1), 125–129. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.152488>.
- Hamer, M., Batty, G.D., Kivimaki, M., 2015. Sarcopenic obesity and risk of new onset depressive symptoms in older adults: English Longitudinal Study of Ageing. *Int. J. Obes. (Lond.)* 39 (12), 1717–1720. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.124>.
- Han, K., Park, Y.M., Kwon, H.S., Ko, S.H., Lee, S.H., Yim, H.W., Lee, W.C., Park, Y.G., Kim, M.K., Park, Y.M., 2014. Sarcopenia as a determinant of blood pressure in older Koreans: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) 2008–2010. *PLoS One* 9 (1), e86902 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086902>.
- Hara, N., Iwasa, M., Sugimoto, R., Mifujii-Moroka, R., Yoshikawa, K., Terasaka, E., Hattori, A., Ishidome, M., Kobayashi, Y., Hasegawa, H., Iwata, K., Takei, Y., 2016. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern. Med.* 55 (8), 863–870. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5676>.
- Hartung, J., Knapp, G., 2001. On tests of the overall treatment effect in meta-analysis with normally distributed responses. *Stat. Med.* 20 (12), 1771–1782. <https://doi.org/10.1002/sim.791>.
- Herzog, R., Álvarez-Pasquin, M.J., Díaz, C., Del Barrio, J.L., Estrada, J.M., Gil, Á., 2013. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? a systematic review. *BMC Public Health* 13, 154. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-154>.
- Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M.J., Welch, V.A., 2019. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, second ed... John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey.
- Himes, C.L., Reynolds, S.L., 2012. Effect of obesity on falls, injury, and disability. *J. Am. Geriatr. Soc.* 60 (1), 124–129. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03767.x>.
- Hirani, V., Naganathan, V., Blyth, F., Le Couteur, D.G., Seibel, M.J., Waite, L.M., Handelsman, D.J., Cumming, R.G., 2017. Longitudinal associations between body composition, sarcopenic obesity and outcomes of frailty, disability, institutionalisation and mortality in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Age. Ageing* 46 (3), 413–420. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw214>.
- Hong, C., Baek, J.Y., Lee, J.W., Lee, J.H., Lee, K., Park, T.J., Kim, J., 2020. Relationship between Decreased Estimated Glomerular Filtration Rate and Sarcopenic Obesity among Postmenopausal Women: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2008–2011). *Korean J. Fam. Med.* 41 (5), 332–338 <https://doi.org/10.4082/kjfm.19.0032>.
- Horwich, T.B., Fonarow, G.C., Clark, A.L., 2018. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 61 (2), 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.05.005>.
- Huo, Y.R., Suriyaarachchi, P., Gomez, F., Curcio, C.L., Boersma, D., Gunawardene, P., Demontiero, O., Duque, G., 2016. Phenotype of sarcopenic obesity in older individuals with a history of falling. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 65, 255–259. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.04.003>.
- Int'Hout, J., Ioannidis, J.P., Rovers, M.M., Goeman, J.J., 2016. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *Bmj. Open* 6 (7), e010247 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010247>.
- Ishii, S., Chang, C., Tanaka, T., Kuroda, A., Tsuji, T., Akishita, M., Iijima, K., 2016. The Association between Sarcopenic Obesity and Depressive Symptoms in Older Japanese Adults. *PLoS One* 11 (9), e0162898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162898>.
- Islam, M.R., Valaris, S., Young, M.F., Haley, E.B., Luo, R., Bond, S.F., Mazuera, S., Kitchen, R.R., Caldaroni, B.J., Bettio, L.E.B., Christie, B.R., Schmider, A.B., Soberman, R.J., Besnard, A., Jedrychowski, M.P., Kim, H., Tu, H., Kim, E., Choi, S.H., Tanzi, R.E., Spiegelman, B.M., Wrann, C.D., 2021. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. *Nat. Metab.* 3 (8), 1058–1070. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00438-z>.
- Janssen, I., Heymsfield, S.B., Wang, Z.M., Ross, R., 2000. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. *J. Appl. Physiol.* (1985) 89 (1), 81–88. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.81>.
- Ji, Y., Cheng, B., Xu, Z., Ye, H., Lu, W., Luo, X., Fu, S., Fang, X., 2018. Impact of sarcopenic obesity on 30-day mortality in critically ill patients with intra-abdominal sepsis. *J. Crit. Care* 46, 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.03.019>.
- Joppa, P., Tkacova, R., Franssen, F.M., Hanson, C., Rennard, S.L., Silverman, E.K., McDonald, M.L., Calverley, P.M., Tal-Singer, R., Spruit, M.A., Kenn, K., Wouters, E. F., Rutten, E.P., 2016. Sarcopenic Obesity, Functional Outcomes, and Systemic Inflammation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 17 (8), 712–718. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.03.020>.
- Kamo, N., Kaido, T., Hamaguchi, Y., Okumura, S., Kobayashi, A., Shirai, H., Yao, S., Yagi, S., Uemoto, S., 2019. Impact of Sarcopenic Obesity on Outcomes in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation. *Clin. Nutr.* 38 (5), 2202–2209. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.019>.
- Kang, S.Y., Lim, G.E., Kim, Y.K., Kim, H.W., Lee, K., Park, T.J., Kim, J., 2017. Association between Sarcopenic Obesity and Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women: A Cross-sectional Study Based on the Korean National Health and Nutrition Examination Surveys from 2008 to 2011. *J. Bone Metab.* 24 (1), 9–14. <https://doi.org/10.11005/jbm.2017.24.1.9>.
- Kelly, T.L., Wilson, K.E., Heymsfield, S.B., 2009. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One* 4 (9), e7038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038>.
- Kera, T., Kawai, H., Hirano, H., Kojima, M., Fujiwara, Y., Ihara, K., Obuchi, S., 2017. Differences in Body Composition and Physical Function Related to Pure Sarcopenia and Sarcopenic Obesity: A Study of Community-Dwelling Older Adults in Japan. *Geriatr. Gerontol. Int.* 17 (12), 2602–2609. <https://doi.org/10.1111/ggi.13119>.
- Kim, S.H., Jeong, J.B., Kang, J., Ahn, D.W., Kim, J.W., Kim, B.G., Lee, K.L., Oh, S., Yoon, S.H., Park, S.J., Lee, D.H., 2021. Association between sarcopenia level and metabolic syndrome. *PLoS One* 16 (3), e0248856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248856>.
- Kim, T.N., Park, M.S., Lim, K.I., Choi, H.Y., Yang, S.J., Yoo, H.J., Kang, H.J., Song, W., Choi, H., Baik, S.H., Choi, D.S., Choi, K.M., 2013. Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 78 (4), 525–532. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04433.x>.
- Kobayashi, A., Kaido, T., Hamaguchi, Y., Okumura, S., Shirai, H., Yao, S., Kamo, N., Yagi, S., Taura, K., Okajima, H., Uemoto, S., 2019. Impact of Sarcopenic Obesity on Outcomes in Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann. Surg.* 269 (5), 924–931. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002555>.
- Kyle, U.G., Genton, L., Slosman, D.O., Pichard, C., 2001. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition* 17 (7–8), 534–541. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00555-x](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00555-x).
- Landi, F., Onder, G., Gambassi, G., Pedone, C., Carbonin, P., Bernabei, R., 2000. Body mass index and mortality among hospitalized patients. *Arch. Intern. Med.* 160 (17), 2641–2644. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.17.2641>.
- Lee, S., Kim, T.N., Kim, S.H., 2012. Sarcopenic obesity is more closely associated with knee osteoarthritis than is nonsarcopenic obesity: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum.* 64 (12), 3947–3954. <https://doi.org/10.1002/art.37696>.
- Lennon, H., Sperrin, M., Badrick, E., Renehan, A.G., 2016. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr. Oncol. Rep.* 18 (9), 56 <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0539-4>.
- Lim, H.S., Park, Y.H., Suh, K., Yoo, M.H., Park, H.K., Kim, H.J., Lee, J.H., Byun, D.W., 2018. Association between Sarcopenia, Sarcopenic Obesity, and Chronic Disease in Korean Elderly. *J. Bone Metab.* 25 (3), 187–193 <https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.3.187>.
- Lim, J.P., Chung, M.S., Tay, L., Yang, Y.X., Leung, B.P., Yeo, A., Yew, S., Tan, C.H., Lim, W.S., 2019. Inter-muscular adipose tissue is associated with adipose tissue

- inflammation and poorer functional performance in central adiposity. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 81, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.11.006>.
- Lim, J.P., Chew, J., Ismail, N.H., et al., 2021. Obesity Definition for Muscle Outcomes in Sarcopenic Obesity: Utility of Waist Circumference Revisited. *J. Frailty. Aging* 10, 334–336. <https://doi.org/10.14283/jfa.2021.28>.
- Liu, C., Wong, P.Y., Chung, Y.L., Chow, S.K., Cheung, W.H., Law, S.W., Chan, J.C.N., Wong, R.M.Y., 2023. Deciphering the "obesity paradox" in the elderly: A systematic review and meta-analysis of sarcopenic obesity. *Obes. Rev.* 24 (2), e13534 <https://doi.org/10.1111/obr.13534>.
- Liu, L.K., Chen, L.Y., Yeh, K.P., Lin, H., Hwang, A., Peng, L.N., Chen, L.K., 2014. Sarcopenia, but not sarcopenic obesity, predicts mortality for older old men: A 3-year prospective cohort study. *J. Clin. Gerontol. Geriatr.* 5 (2), 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcgg.2014.01.002>.
- Liu, N., Zhou, Y., Lee, J.J., 2021. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *Bmc. Med. Res. Methodol.* 21 (1), 111 <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01308-8>.
- Liu, P., Hao, Q., Hai, S., Wang, H., Cao, L., Dong, B., 2017. Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 103, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.007>.
- Liu, X., Hao, Q., Yue, J., Hou, L., Xia, X., Zhao, W., Zhang, Y., Ge, M., Ge, N., Dong, B., 2020. Sarcopenia, Obesity and Sarcopenia in Comparison: Prevalence, Metabolic Profile, and Key Differences: Results from WCHAT Study. *J. Nutr. Health Aging* 429–437. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1332-5>.
- Lodewick, T.M., Roeth, A.A., Olde Damink, S.W., Alizai, P.H., van Dam, R.M., Gassler, N., Schneider, M., Dello, S.A., Schmeding, M., Dejong, C.H., Neumann, U.P., 2015. Sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity: effects on liver function and volume in patients scheduled for major liver resection. *J. Cachex.-. Sarcopenia Muscle* 6 (2), 155–163. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12018>.
- Lu, C.W., Yang, K.C., Chang, H.H., Lee, L.T., Chen, C.Y., Huang, K.C., 2013. Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome. *Obes. Res. Clin. Pract.* 7 (4), e301–e307. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2012.02.003>.
- Luo, D., Wan, X., Liu, J., Tong, T., 2018. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat. Methods Med. Res.* 27, 1785–1805. <https://doi.org/10.1177/0962280216669183>.
- Ma, J., Hwang, S.J., McMahon, G.M., Curhan, G.C., Mclean, R.R., Murabito, J.M., Fox, C.S., 2016. Mid-adulthood cardiometabolic risk factor profiles of sarcopenic obesity. *Obes. (Silver Spring)* 24 (2), 526–534. <https://doi.org/10.1002/oby.21356>.
- Marcks, N., Aimo, A., Januzzi Jr., J.L., Vergaro, G., Clerico, A., Latini, R., Meessen, J., Anand, I.S., Cohn, J.N., Graving, J., Ueland, T., Bayes-Genis, A., Lupón, J., de Boer, R.A., Yoshihisa, A., Takeishi, Y., Egstrup, M., Gustafsson, I., Gaggin, H.K., Eggers, K.M., Huber, K., Tentzeris, I., Ripoli, A., Passino, C., Sanders-van Wijk, S., Emdin, M., Brunner-La Rocca, H.P., 2021. Re-appraisal of the obesity paradox in heart failure: a meta-analysis of individual data. *Clin. Res. Cardiol.* 110 (8), 1280–1291. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01822-1>.
- Montano-Loza, A.J., Angulo, P., Meza-Junco, J., Prado, C.M., Sawyer, M.B., Beaumont, C., Esfandiari, N., Ma, M., Baracos, V.E., 2016. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J. Cachex.-. Sarcopenia Muscle* 7 (2), 126–135. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12039>.
- Moon, H.Y., Becke, A., Berron, D., Becker, B., Sah, N., Benoni, G., Janke, E., Lubejko, S.T., Greig, N.H., Mattison, J.A., Duzel, E., van Praag, H., 2016. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell. Metab.* 24 (2), 332–340. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.025>.
- Nakamura, T., Kamiya, K., Matsunaga, A., Hamazaki, N., Matsuzawa, R., Nozaki, K., Yamashita, M., Maekawa, E., Noda, C., Yamaoka-Tojo, M., Aki, J., 2019. Impact of Gait Speed on the Obesity Paradox in Older Patients With Cardiovascular Disease. *Am. J. Med.* 132 (12), 1458–1465.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.047>.
- Oud, L., 2013. Reporting the methodology of height and weight acquisition in studies of body mass index-based prognosis in critically ill patients. *J. Crit. Care.* 28 (5), 640–646. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2013.02.006>.
- Öztürk, Z.A., Türkbeyler, İ.H., Abiyev, A., Kul, S., Edizer, B., Yakaryılmaz, F.D., Soyulu, G., 2018. Health-related quality of life and fall risk associated with age-related body composition changes; sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity. *Intern. Med. J.* 48 (8), 973–981. <https://doi.org/10.1111/imj.13935>.
- Palmela, C., Velho, S., Agostinho, L., Branco, F., Santos, M., Santos, M.P., Oliveira, M.H., Strecth, J., Maio, R., Cravo, M., Baracos, V.E., 2017. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *J. Gastric Cancer* 17 (1), 74–87. <https://doi.org/10.5230/jgc.2017.17.e8>.
- Park, H.S., Park, J.Y., Yu, R., 2005. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 69 (1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.diabetes.2004.11.007>.
- Perna, S., Peroni, G., Faliva, M.A., Bartolo, A., Naso, M., Miccono, A., Rondanelli, M., 2017. Sarcopenia and sarcopenic obesity in comparison: prevalence, metabolic profile, and key differences. A cross-sectional study in Italian hospitalized elderly. *Aging Clin. Exp. Res.* 29 (6), 1249–1258. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0701-8>.
- Raji, C.A., Ho, A.J., Parikshak, N.N., Becker, J.T., Lopez, O.L., Kulle, L.H., Hua, X., Leow, A.D., Toga, A.W., Thompson, P.M., 2010. Brain structure and obesity. *Hum. Brain. Mapp.* 31 (3), 353–364. <https://doi.org/10.1002/hbm.20870>.
- Rodriguez, V., Landi, F., Castro, S., Mast, R., Rodríguez, N., Gantxegi, A., Pradell, J., López-Cano, M., Armengol, M., 2021. Is Sarcopenic Obesity an Indicator of Poor Prognosis in Gastric Cancer Surgery? A Cohort Study in a Western Population. *J. Gastrointest. Surg.* 25 (6), 1388–1403. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04716-1>.
- Rohatgi, A., 2022. Web Plot Digitizer. Pacifica, California, USA, <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/> (accessed 10 January 2023).
- Rolland, Y., Lauwers-Cances, V., Cristini, C., Abellan van Kan, G., Janssen, I., Morley, J.E., Vellas, B., 2009. Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'Osteoporose) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 89 (6), 1895–1900. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26950>.
- Saito, H., Matsue, Y., Kamiya, K., Kagiya, A., Maeda, D., Endo, Y., Ueno, H., Yoshioka, K., Mizukami, A., Saito, K., Ogasahara, Y., Maekawa, E., Konishi, M., Kitai, T., Iwata, K., Jujo, K., Wada, H., Hiki, M., Dotare, T., Sunayama, T., Kasai, T., Nagamatsu, H., Ozawa, T., Izawa, K., Yamamoto, S., Aizawa, N., Wakaume, K., Oka, K., Momomura, S.I., Minamino, T., 2022. Sarcopenic obesity is associated with impaired physical function and mortality in older patients with heart failure: insight from FRAGILE-HF. *Bmc. Geriatr.* 22 (1), 556. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03168-3>.
- Sanada, K., Chen, R., Willcox, B., Ohara, T., Wen, A., Takenaka, C., Masaki, K., 2017. Association of sarcopenic obesity predicted by anthropometric measurements and 24-y all-cause mortality in elderly men: The Kuakini Honolulu Heart Program. *Nutrition* 46, 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.09.003>.
- dos Santos, E.P., Gadelha, A.B., Safons, M.P., Nóbrega, O.T., Oliveira, R.J., Lima, R.M., 2014. Sarcopenia and sarcopenic obesity classifications and cardiometabolic risks in older women. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 59 (1), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.03.012>.
- Schetz, M., De Jong, A., Deane, A.M., Druml, W., Hemelaar, P., Pelosi, P., Pickkers, P., Reintam-Blaser, A., Roberts, J., Sakr, Y., Jaber, S., 2019. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care. Med.* 45 (6), 757–769. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05594-1>.
- Scott, D., Sanders, K.M., Aitken, D., Hayes, A., Ebeling, P.R., Jones, G., 2014. Sarcopenic obesity and dynapenic obesity: 5-year associations with falls risk in middle-aged and older adults. *Obes. (Silver Spring)* 22 (6), 1568–1574. <https://doi.org/10.1002/oby.20734>.
- Scott, D., Chandrasekara, S.D., Laslett, L.L., Cicuttini, F., Ebeling, P.R., Jones, G., 2016. Associations of Sarcopenic Obesity and Dynapenic Obesity with Bone Mineral Density and Incident Fractures Over 5–10 Years in Community-Dwelling Older Adults. *Calcif. Tissue Int.* 99 (1), 30–42. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0123-9>.
- Scott, D., Seibel, M., Cumming, R., Naganathan, V., Blyth, F., Le Couteur, D.G., Handelsman, D.J., Waite, L.M., Hirani, V., 2017. Sarcopenic Obesity and Its Temporal Associations With Changes in Bone Mineral Density, Incident Falls, and Fractures in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J. Bone Miner. Res.* 32 (3), 575–583. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3016>.
- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L.A., PRISMA-P Group, 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 350, g7647. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>.
- Shi, J., Luo, D., Weng, H., Zeng, X.T., Lin, L., Chu, H., Tong, T., 2020. Optimally estimating the sample standard deviation from the five-number summary. *Res. Synth. Methods* 11, 641–654. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1429>.
- Smith, E., Hay, P., Campbell, L., Trollor, J.N., 2011. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obes. Rev.* 12 (9), 740–755. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00920.x>.
- Srikanthan, P., Hevener, A.L., Karlamangla, A.S., 2010. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS One* 5 (5), e10805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010805>.
- Stang, A., 2010. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 25 (9), 603–605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>.
- Steihaug, O.M., Gjesdal, C.G., Bogen, B., Kristoffersen, M.H., Lien, G., Ranhoff, A.H., 2017. Sarcopenia in patients with hip fracture: A multicenter cross-sectional study. *PLoS One* 12 (9), e0184780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184780>.
- Stenholm, S., Harris, T.B., Rantanen, T., Visser, M., Kritchevsky, S.B., Ferrucci, L., 2008. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 11 (6), 693–700. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328312c37d>.
- Stenholm, S., Mehta, N.K., Elo, I.T., Heliovaara, M., Koskinen, S., Aromaa, A., 2014. Obesity and muscle strength as long-term determinants of all-cause mortality — a 33-year follow-up of the Mini-Finland Health Examination Survey. *Int. J. Obes. (Lond.)* 38 (8), 1126–1132. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.214>.
- Stephen, W.C., Janssen, I., 2009. Sarcopenic-obesity and Cardiovascular Disease Risk in the Elderly. *J. Nutr. Health Aging* 13 (5), 460–466. <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0084-z>.
- Suh, J.W., Paik, H.C., Yu, W.S., Song, S.H., Park, M.S., Kim, S.Y., Lee, J.G., 2019. Effect of Sarcopenic Overweight on Lung Transplant Based in Three-Dimensional Reconstructed Psoas Muscle Mass. *Ann. Thorac. Surg.* 107 (6), 1626–1631. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2019.01.007>.
- Tabibi, H., As'habi, A., Najafi, I., Hedayati, M., 2018. Prevalence of dynapenic obesity and sarcopenic obesity and their associations with cardiovascular disease risk factors in peritoneal dialysis patients. *Kidney Res. Clin. Pract.* 37 (4), 404–413. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0064>.
- Tanimoto, Y., Watanabe, M., Sun, W., Sugiura, Y., Hayashida, I., Kusabiraki, T., Tamaki, J., 2014. Sarcopenia and falls in community-dwelling elderly subjects in Japan: Defining sarcopenia according to criteria of the European Working Group on

- Sarcopenia in Older People. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 59 (2), 295–299. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.04.016>.
- Tian, S., Xu, Y., 2016. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr. Gerontol. Int.* 16 (2), 155–166. <https://doi.org/10.1111/ggi.12579>.
- Tolea, M.I., Chrisphonte, S., Galvin, J.E., 2018. Sarcopenic obesity and cognitive performance. *Clin. Interv. Aging* 13, 1111–1119. <https://doi.org/10.2147/CIA.S164113>.
- Veronese, N., Cereda, E., Solmi, M., Fowler, S.A., Manzato, E., Maggi, S., Manu, P., Abe, E., Hayashi, K., Allard, J.P., Arendt, B.M., Beck, A., Chan, M., Audrey, Y.J., Lin, W.Y., Hsu, H.S., Lin, C.C., Diekmann, R., Kimyagarov, S., Miller, M., Cameron, I. D., Pitkälä, K.H., Lee, J., Woo, J., Nakamura, K., Smiley, D., Umpierrez, G., Rondanelli, M., Sund-Levander, M., Valentini, L., Schindler, K., Törmä, J., Volpato, S., Zuliani, G., Wong, M., Lok, K., Kane, J.M., Sergi, G., Correll, C.U., 2015. Inverse relationship between body mass index and mortality in older nursing home residents: a meta-analysis of 19,538 elderly subjects. *Obes. Rev.* 16 (11), 1001–1015. <https://doi.org/10.1111/obr.12309>.
- von Berens, A., Obiling, S.R., Nydahl, M., Koochek, A., Lissner, L., Skoog, I., Frändin, K., Skoglund, E., Rothenberg, E., Cederholm, T., 2020. Sarcopenic obesity and associations with mortality in older women and men - a prospective observational study. *Bmc. Geriatr.* 20 (1), 199 <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01578-9>.
- Wang, H., Hai, S., Liu, Y.X., Cao, L., Liu, Y., Liu, P., Yang, Y., Dong, B.R., 2019. Associations between Sarcopenic Obesity and Cognitive Impairment in Elderly Chinese Community-Dwelling Individuals. *J. Nutr. Health Aging* 23 (1), 14–20. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1088-3>.
- Xia, M.F., Chen, L.Y., Wu, L., Ma, H., Li, X.M., Li, Q., Aleteng, Q., Hu, Y., He, W.Y., Gao, J., Lin, H.D., Gao, X., 2021. Sarcopenia, sarcopenic overweight/obesity and risk of cardiovascular disease and cardiac arrhythmia: A cross-sectional study. *Clin. Nutr.* 40 (2), 571–580. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.003>.
- Yang, C.W., Li, C.I., Li, T.C., Liu, C.S., Lin, C.H., Lin, W.Y., Lin, C.C., 2015. Association of Sarcopenic Obesity with Higher Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Chinese Older Males—A Community-Based Study (Taichung Community Health Study-Elderly, TCHS-E). *PLoS One* 10 (7), e0132908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132908>.
- Yeung, S.S.Y., Reijnierse, E.M., Pham, V.K., Trappenburg, M.C., Lim, W.K., Meskers, C.G. M., Maier, A.B., 2019. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Cachex.-. Sarcopenia Muscle* 10 (3), 485–500. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12411>.
- Zamboni, M., Turcato, E., Santana, H., Maggi, S., Harris, T.B., Pietrobello, A., Heymsfield, S.B., Micciolo, R., Bosello, O., 1999. The relationship between body composition and physical performance in older women. *J. Am. Geriatr. Soc.* 47 (12), 1403–1408. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01557.x>.
- Zamboni, M., Mazzali, G., Zoico, E., Harris, T.B., Meigs, J.B., Di Francesco, V., Fantin, F., Bissoli, L., Bosello, O., 2005. Health consequences of obesity in the elderly: a review of four unresolved questions. *Int. J. Obes. (Lond.)* 29 (9), 1011–1029. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803005>.
- Zhang, X., Xie, X., Dou, Q., Liu, C., Zhang, W., Yang, Y., Deng, R., Cheng, A.S.K., 2019. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality among adults over a broad range of different settings: a updated meta-analysis. *Bmc. Geriatr.* 19 (1), 183 <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1195-y>.
- Zhao, L.J., Jiang, H., Papasian, C.J., Maulik, D., Drees, B., Hamilton, J., Deng, H.W., 2008. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 23 (1), 17–29. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070813>.
- Zoico, E., Di Francesco, V., Guralnik, J.M., Mazzali, G., Bortolani, A., Guariento, S., Sergi, G., Bosello, O., Zamboni, M., 2004. Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 28 (2), 234–241. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802552>.
- Zoico, E., Corzato, F., Bambace, C., Rossi, A.P., Micciolo, R., Cinti, S., Harris, T.B., Sergi, G., Bosello, O., Zamboni, M., 2013. Myosteatosis and myofibrosis: relationship with aging, inflammation and insulin resistance. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 57 (3), 411–416. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.06.001>.
- Zuo, X., Li, X., Tang, K., Zhao, R., Wu, M., Wang, Y., Li, T., 2023. Sarcopenia and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *J. Cachex.-. Sarcopenia Muscle* 14 (3), 1183–1198. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13221>.