

Вклад когнитивных нарушений и сниженной мышечной силы в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 55 лет и старше

Имаева А. Э.¹, Капустина А. В.¹, Шальнова С. А.¹, Баланова Ю. А.¹, Школьников В. М.²

Цель. Оценить возможные ассоциации сниженной когнитивной функции (КФ) с мышечной силой, определяемой с помощью кистевой динамометрии, а также их вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у населения 55 лет и старше.

Материал и методы. Настоящая работа проведена в рамках проспективного когортного исследования "Стресс, старение и здоровье". Было обследовано 1876 мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше. КФ оценивалась по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE), снижение КФ регистрировалось при значениях суммы баллов менее 24 исходя из 30 баллов. Мышечная сила оценивалась по данным кистевой динамометрии. Для оценки вклада мышечной силы в смертность от ССЗ использовали значения кистевой динамометрии, соответствующие первой квинтили — менее 19 кг для женщин, и менее 32 кг для мужчин. Смертность оценивалась на основании постоянно действующего регистра смерти с помощью стандартных методов. За время наблюдения зарегистрировано 247 случаев смерти от ССЗ.

Результаты. В исследование было включено 1876 участников в возрасте 55 лет и старше (48% мужчин и 52% женщин). Показатели КФ по данным опросника MMSE находились в пределах нормы у более чем 80% обследованных. По результатам проведенного регрессионного анализа выявлено, что лишь низкие значения кистевой динамометрии (на уровне 1 квинтили) достоверно ассоциировались с когнитивными нарушениями ($p < 0,05$). Данные ассоциации были более выражены у женщин (отношение шансов (ОШ): 3,17; 95% ДИ 1,31-7,69), по сравнению с мужчинами (ОШ: 2,41; 95% ДИ 1,05-5,54). В популяции мужчин 55 лет и старше с сердечно-сосудистой смертностью достоверно ассоциировались когнитивные нарушения (ОР: 1,97; 95% ДИ 1,40-2,78) и сниженная мышечная сила (ОР: 1,63; 95% ДИ 1,18-2,25), тогда как среди женщин только сниженная мышечная сила достоверно повышала риск смерти от ССЗ (ОР: 1,77; 95% ДИ 1,19-2,61). Одновременное наличие рассматриваемых патологий достоверно ассоциировалось со смертностью от ССЗ.

Заключение. В ходе проведенного исследования выявлены достоверные ассоциации когнитивных нарушений с низкой мышечной силой. Наличие обоих патологических нарушений является прогностически неблагоприятным в отношении прогноза смерти от ССЗ у населения 55 лет и старше как среди мужчин, так и среди женщин. Таким образом, рекомендуется рассмотреть возможность включения оценки мышечной силы и когнитивного функционирования в существующие прогностические шкалы.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):61–65
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-61-65>

Ключевые слова: когнитивная функция, мышечная сила, смертность, сердечно-сосудистые заболевания, население 55 лет и старше.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия; ²Институт Демографических Исследований Макса Планка, Росток, Германия.

Имаева А. Э.* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Школьников В. М. — руководитель лаборатории демографии, ORCID: 0000-0003-2259-5423.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Almaeva@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, КФ — когнитивная функция, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, MMSE — Mini-Mental State Examination.

Рукопись получена 10.04.2019

Рецензия получена 25.04.2019

Принята к публикации 20.05.2019



Role of cognitive impairments and decreased muscle strength in cardiovascular mortality of 55 years and older population

Имаева А. Э.¹, Капустина А. В.¹, Shalnova S. A.¹, Balanova Yu. A.¹, Shkolnikov V. M.²

Aim. To assess possible associations of impaired cognitive function (CF) with muscle strength, determined using handgrip test, as well as their role in cardiovascular mortality (CVM) in a population of 55 years and older.

Material and methods. This work was carried out in the framework of the prospective cohort study "Stress, aging and health". During the study 1876 men and women aged 55 and older were examined. CF was estimated on the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale, the decrease of CF was recorded with scores of less than 24 points (overall 30 points). Muscle strength was estimated according to handgrip test. To assess the role of muscle strength in CVM, handgrip test values, corresponding to the first quintile, were used — less than 19 kg for women, and less than 32 kg for men. Mortality was estimated on the basis of death register using standard methods. During the observation, 247 deaths from cardiovascular diseases were recorded.

Results. The study included 1876 participants aged 55 years and older (48% of men and 52% of women). CF parameters according to the MMSE questionnaire were within the normal range of more than 80% of those examined. According to the results of the regression analysis, only low values of handgrip test (at the level of 1

quintile) were reliably associated with cognitive impairments ($p < 0,05$). These associations were more pronounced in women (odds ratio (OR): 3,17; 95% CI 1,31-7,69), compared with men (OR: 2,41; 95% CI 1,05-5,54). In 55 years and older men, cognitive impairments were significantly associated with CVM (OR: 1,97; 95% CI 1,40-2,78) and reduced muscle strength (OR: 1,63; 95% CI 1,18-2,25). Among women, only reduced muscle strength significantly increased the risk of CVM (OR: 1,77; 95% CI 1,19-2,61). The simultaneous presence of these pathologies was reliably associated with CVM.

Conclusion. The presented study revealed significant associations of cognitive impairments with reduced muscle strength. The presence of both pathological disorders is prognostically unfavorable for cardiovascular death in a population of 55 years and older (both among men and women). Thus, it is recommended to consider the possibility of including of muscle strength and cognitive functioning assessment in prognostic scales.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(6):61–65
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-61-65>

Key words: cognitive function, muscular strength, mortality, cardiovascular diseases, population 55 years and older.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia; ²Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock, Germany.

Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622 Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Shkolnikov V. M. ORCID: 0000-0003-2259-5423.

Received: 10.04.2019 **Revision Received:** 25.04.2019 **Accepted:** 20.05.2019

Известно, что распространенность сниженной когнитивной функции (КФ) увеличивается с возрастом [1]. При этом, у каждого десятого, страдающего когнитивными нарушениями, в пожилом возрасте обнаруживается деменция [2, 3]. Кроме того, сама по себе, когнитивная патология приводит к функциональным расстройствам, снижению качества жизни, а также ассоциируется с ранней смертностью [4, 5].

По данным проведенных в разные годы исследований были выявлены некоторые факторы риска развития когнитивных нарушений, такие как пожилой и старческий возраст, отсутствие семьи, гипертония, сахарный диабет, а также низкий уровень образования [6]. Позже в отношении некоторых вышеупомянутых факторов были представлены подчас противоречивые и даже парадоксальные эффекты. В частности, это касалось гипертонии и повышенного уровня артериального давления (АД) [7, 8]. Были выявлены и другие показатели (например, высокая физическая активность), которые могут предотвращать развитие когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста [9, 10].

Регулярная физическая активность способствует поддержанию нормальной массы тела, мышечному функционированию, и снижает риск падений и переломов у лиц пожилого и старческого возраста. Напротив недостаточная физическая активность наравне с возрастом является одной из основных детерминант снижения мышечной силы [11]. Одним из наиболее безопасных и легко воспроизводимых методов оценки мышечной силы у пожилых является кистевая динамометрия [12]. При этом, низкие показатели мышечной силы, измеренной с помощью кистевой динамометрии, по некоторым данным, повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также смертность от всех причин и ССЗ [13-15].

Однако, имеются лишь единичные отечественные работы, в которых оценивались бы ассоциации когнитивного функционирования и кистевой динамометрии со смертностью от ССЗ у лиц среднего и старшего возраста. Целью настоящего исследования стала оценка вклада когнитивных нарушений и сниженной мышечной силы, измеренной с помощью кистевой динамометрии, в смертность от ССЗ у москвичей 55 лет и старше.

Материал и методы

Настоящая работа проведена в рамках проспективного когортного исследования “Стресс, старение и здоровье” (Stress, Aging and Health in Russia — SAHR), выполненного в ФГБУ “Национальный Медицинский Исследовательский Центр Профилактической Медицины” Министерства Здравоохранения Российской Федерации, при непосредственном участии Института Демографических Исследований Макса Планка (Росток, Германия) и Университета Дьюка (Дарем, США). Проведение данного исследования было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава РФ и Экспертным Советом университета Дьюка. В период с 2007 по 2009гг все участники были обследованы в ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава РФ. Обследование включало опрос по анкете, разработанной в отделе эпидемиологии ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава РФ при участии международных экспертов [16]. В анализ были включены такие социально-демографические показатели, как пол, возраст, образование (ниже среднего, среднее и выше среднего), семейное положение (никогда не был женат/замужем, женат/замужем, разведен (или живет отдельно) и вдовец/вдова). КФ оценивалась по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE), снижение которой регистрировалось при значениях суммы баллов менее 24 исходя из 30 баллов, составляющих общую сумму. АД измерялось на правой руке дважды в положении сидя с помощью электронного автоматического тонометра Omron HEM-712. Артериальная гипертония (АГ) устанавливалась при наличии систолического АД, равного 140 мм рт.ст. и выше, или диастолического АД — 90 мм рт.ст. и выше или в случае приема гипотензивных препаратов. Диагноз инсульта и сахарного диабета устанавливался по вопроснику. Статус употребления алкоголя определялся в зависимости от употребления алкогольных напитков в течение последнего года. Мышечная сила оценивалась по данным кистевой динамометрии. Данное исследование выполнялось обследуемым три раза каждой рукой в положении стоя. В окончательном анализе использовались максимальные значения, полученные в ходе выполнения обследования. Смертность оценивалась на основании постоянно действующего регистра смерти с помощью стандартных методов.

За время наблюдения зарегистрировано 411 случаев смерти, в том числе 247 — в результате ССЗ. Для оценки вклада мышечной силы в смертность от ССЗ использовали значения кистевой динамометрии, соответствующие первой квинтили — менее 19 кг для женщин, и менее 32 кг для мужчин.

Статистический анализ результатов выполнялся с помощью пакета статистического анализа и доставки информации — STATA (Data Analysis and Statistical Software). Были использованы методы стандартной описательной статистики, такие как вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, и ранговых статистик. Ассоциации оценивались с помощью логистической регрессии, смертность изучалась с помощью метода пропорционального риска (Кокса).

Результаты

В исследование было включено 1876 участников в возрасте 55 лет и старше, в том числе 898 (48%) мужчин. В таблице 1 представлена социально-демографическая характеристика, а также распространенность факторов риска исследуемой популяции, включенных в анализ. Средний возраст обследуемых составил 68,4 ($\pm 7,6$) лет. Больше половины участников имели высшее образование (51%) и на момент обследования состояли в браке (60%). Обращают на себя внимание гендерные различия в семейном

Таблица 1

Характеристика участников исследования по полу

Показатель	Мужчины (n=898)	Женщины (n=978)
Возраст (лет)	69,4 ($\pm 8,14$)	67,7 ($\pm 7,26$)
Образование (%)		
начальное	13,9	8,1
среднее	37,2	39,1
высшее	48,9	52,9
Семейное положение (%)		
никогда не был женат/замужем	1,5	7,1
женат/замужем	79,7	42,2
разведен	7,2	15,8
вдовец/вдова	11,7	35
Употребление алкоголя (%)	71,6	34
Артериальная гипертония (%)	75,0	72,3
Инсульт в анамнезе (%)	10,3	5,9
Сахарный диабет в анамнезе (%)	10,3	12,2
Сниженная КФ (%)		
55-64 лет	8,2	6,2
65-74 лет	11,82	9,1
75-84 лет	29,6	29,5
85 лет и старше	50,0	41,7
Мышечная сила по данным кистевой динамометрии (кг)		
55-64 лет	43,0	24,6
65-74 лет	38,1	22,2
75-84 лет	32,5	18,4
85 лет и старше	27,3	16,2

Таблица 2

Ассоциации между сниженной КФ и мышечной силой по данным кистевой динамометрии* среди мужчин и женщин

Квинтили мышечной силы (М/Ж)	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
	Мужчины (n=898)			Женщины (n=974)		
Q1 (<32 кг/<19 кг)	2,41	1,05-5,54	0,03	3,17	1,31-7,69	0,01
Q2 (32-36 кг/19-21 кг)	1,46	0,64-3,32	0,36	2,51	0,99-6,36	0,05
Q3 (37-40 кг/22-24 кг)	1,50	0,65-3,45	0,35	2,09	0,82-5,32	0,12
Q4 (41-45 кг/25-27 кг)	0,89	0,36-2,22	0,80	1,56	0,57-4,25	0,39
Q5 (>45 кг/>27 кг)	1 (референсное значение)			1 (референсное значение)		

Примечание: * Q1-Q5 — квинтили мышечной силы; данные приводятся после поправки на возраст, образование, семейное положение, употребление алкоголя, наличие артериальной гипертонии, инсульта и сахарного диабета.

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Вклад когнитивных нарушений и сниженной мышечной силы в сердечно-сосудистую смертность

Показатель	Модель 1 ^a	Модель 2 ^b	Модель 3 ^a	Модель 4 ^b
	Мужчины		Женщины	
	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
Сниженная КФ	2,01 (1,43-2,81)*	1,97 (1,40-2,78)*	1,61 (1,01-2,56)*	1,40 (0,87-2,27)
Сниженная МС	1,80 (1,32-2,45)*	1,63 (1,18-2,25)*	1,93 (1,31-2,86)*	1,77 (1,19-2,61)*
Сниженная КФ+МС	2,03 (1,48-2,79)*	1,91 (1,38-2,64)*	1,90 (1,27-2,85)*	1,66 (1,10-2,51)*

Примечание: ^a — после коррекции на возраст и образование, ^b — после поправки на возраст, образование, семейное положение, употребление алкоголя, наличие АГ, инсульта и сахарного диабета, наличие факторов риска, * — $p < 0,05$.

Сокращения: МС — мышечная сила, КФ — когнитивная функция.

статусе: мужчины реже остаются одинокими, они существенно чаще в браке, чем женщины, реже разведены и почти в три раза реже остаются вдовцами. АГ была диагностирована у 70% участников, при этом около 8% имели инсульт в анамнезе.

Показатели КФ по данным опросника MMSE находились в пределах нормы у более 80% обследованных. Как и ожидалось, распространенность когнитивных нарушений увеличивалась с возрастом. Так, если в группе лиц 55-60 лет каждый десятый страдал когнитивными нарушениями, то в группе 85 лет и старше уже у половины участников обнаруживалась данная патология. Наряду со снижением КФ, с возрастом снижалась и мышечная сила, измеренная с помощью динамометрии.

Результаты проведенного регрессионного анализа связи когнитивных нарушений с мышечной силой, измеренной с помощью кистевой динамометрии, после поправки на возраст, образование, семейное положение, употребление алкоголя, наличие АГ, инсульта и сахарного диабета представлены в таблице 2. Выявлено, что лишь низкие значения кистевой динамометрии (на уровне 1 квинтили) достоверно ассоциировались с когнитивными нарушениями ($p < 0,05$). Данные ассоциации были более выражены у женщин (отношение шансов (ОШ): 3,17; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,31-7,69), по сравнению с мужчинами (ОШ: 2,41; 95% ДИ 1,05-5,54).

По данным анализа пропорционального риска (табл. 3), после коррекции на возраст, социально-демографические показатели, а также факторы риска, оказалось, что в популяции мужчин 55 лет и старше с сердечно-сосудистой смертностью достоверно ассоциируются когнитивные нарушения (отношение рисков (ОР): 1,97; 95% ДИ 1,40-2,78) и сниженная мышечная сила (ОР: 1,63; 95% ДИ 1,18-2,25). В женской когорте того же возраста лишь сниженная мышечная сила достоверно повышает риск смерти от ССЗ (ОР: 1,77; 95% ДИ 1,19-2,61). Независимо от гендерной принадлежности, одновременное наличие когнитивных нарушений и сниженной мышечной силы достоверно и независимо ассоциировалось с сердечно-сосудистой смертностью, после поправки на возраст и другие факторы риска ($p = 0,01$).

Обсуждение

Этиология развития возрастной деменции до конца не выяснена, однако не вызывает сомнения, что она многофакторная. Сложность заключается в том, что некоторые показатели, помимо того, что являются факторами риска, могут быть и последствиями возникшей деменции. Так, например, по данным метаанализа, проведенного в 2007 г. Rockwood K и Middleton L, показано, что низкая физическая активность являясь фактором риска развития ожире-

ния, сахарного диабета и гипертонической болезни, вместе с данными заболеваниями приводит к возникновению и когнитивных нарушений [17]. С другой стороны, некоторые авторы считают, что сами когнитивные нарушения могут приводить к снижению физического функционирования и мышечной силы. Например, замедленные движения у некоторых пожилых людей по данным Rosso AL, et al. могут быть связаны с возникшими когнитивными нарушениями [18]. По мнению третьих авторов, сниженная мышечная сила является не фактором риска, а ранним маркером снижения КФ [19]. Тем не менее, все авторы сходятся во мнении, что, снижение КФ связано с низкой физической активностью и низкой мышечной силой.

Результаты настоящего исследования совпадают с данными, полученными ранее зарубежными исследователями. Так, в недавнем исследовании Vancampfort D, et al. было показано, что в популяции среднего и старшего возраста низкая мышечная сила измеренная с помощью кистевого динамометра достоверно ассоциируется с когнитивными нарушениями, независимо от пола, возраста и других факторов риска [20]. В заключении авторы пишут, что дальнейшие исследования вероятнее всего предоставят сведения о том, что низкая мышечная сила является клинически достоверным маркером возникновения нарушений КФ, а разработка и внедрение тренировочных программ позволят корректировать наряду с физическим еще и когнитивное здоровье. И хотя мы разделяем данную точку зрения, результаты нашего исследования не позволяют судить о том, является ли мышечная сила, измеренная с помощью кистевой динамометрии, фактором риска развития когнитивного нарушения или последствием возникновения данной патологии, так как изучение ассоциаций между когнитивными нарушениями и низкой мышечной силой проводилось на данных одномоментного обследования. Для уточнения природы взаимодействия когнитивной функции и мышечной силы требуется проведение дальнейших проспективных исследований.

В то же время нами были получены достоверные ассоциации сниженной мышечной силы и смертностью от ССЗ среди мужчин и женщин, тогда как вклад сниженной КФ в сердечно-сосудистую смертность в многофакторной модели был достоверным только в мужской когорте.

В последние десятилетия появился ряд работ, посвященных изучению влияния когнитивных нарушений на смертность от ССЗ. Однако результаты этих исследований в отношении пожилого контингента носят зачастую противоречивый характер. Так, в исследовании Ji An, et al. были показаны достоверные ассоциации между когнитивными нарушениями и смертностью от всех причин и ССЗ [21].

Однако, Kerola T, et al. обнаружили, что вклад сниженной КФ в сердечно-сосудистую смертность оставался значимым только после поправки на пол и возраст, тогда как в многофакторной модели данный показатель утрачивал свое значение [22]. Что же касается ассоциаций сниженной мышечной силы и смертности, то результаты исследований в этой области убедительно свидетельствуют о существенной прогностической значимости данного фактора риска. Более того, некоторые авторы предлагают использовать этот показатель в качестве индикатора здоровья пожилого контингента в клинической практике [23].

Таким образом, результаты нашего анализа показали, что при снижении мышечной силы у лиц 55 лет и старше можно ожидать снижения когнитивной функции в три раза чаще у женщин и в 2 раза чаще

у мужчин по сравнению с теми, у кого высокие значения динамометрии (Q5).

Наличие низкой мышечной силы, наравне с присутствием обоих патологических нарушений, является наиболее прогностически неблагоприятным в отношении смертности от ССЗ у мужского и женского населения изучаемого возраста. Изолированное снижение когнитивной функции повышает риск смерти лишь у мужчин. Учитывая полученные результаты, следует рассмотреть возможность включения в существующие прогностические шкалы в качестве независимых факторов риска оценку мышечной силы и когнитивного функционирования.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Millán-Calenti JC, Tubio J, Pita-Fernández S, et al. Prevalence of cognitive impairment: effects of level of education, age, sex and associated factors. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2009;28 (5):440-5. doi:10.1159/000257086.
- Jorm AF. Using the Delphi expert consensus method in mental health research. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015;49 (10):887-97. doi:10.1177/0004867415600891.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia*. 2013;9 (1):63-75. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007.
- Murad K, Goff DC, Morgan TM, et al. Burden of comorbidities and functional and cognitive impairments in elderly patients at the initial diagnosis of heart failure and their impact on total mortality: the Cardiovascular Health Study. *JACC: Heart Failure*. 2015;3 (7):542-50. doi:10.1016/j.jchf.2015.03.004.
- Nishiguchi S, Yamada M, Fukutani N, et al. Differential association of frailty with cognitive decline and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16 (2):120-4. doi:10.1016/j.jamda.2014.07.010.
- van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, et al. Marital status and living situation during a 5-year period are associated with a subsequent 10-year cognitive decline in older men: the FINE Study. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2006;61 (4):213-9. doi:10.1093/geronb/61.4.P213.
- Corrada MM, Hayden KM, Paganini-Hill A, et al. Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13 (2):103-10. doi:10.1016/j.jalz.2016.09.007.
- Roselli F, Tartaglione B, Federico F, et al. Rate of MMSE score change in Alzheimer's disease: influence of education and vascular risk factors. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2009;111 (4):327-30. doi:10.1016/j.clineuro.2008.10.006.
- Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, et al. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Archives of neurology*. 2009;66 (11):1339-44. doi:10.1001/archneurol.2009.240.
- Auyeung TW, Lee JSW, Kwok T, Woo J. Physical frailty predicts future cognitive decline—a four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011;15 (8):690-4. doi:10.1007/s12603-011-0110-9.
- Hollmann W, Strüder HK, Tagarakis CV, King G. Physical activity and the elderly. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007;14 (6):730-9. doi:10.1097/HJR.0b013e32828622f9.
- Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and ageing*. 2011;40 (4):423-9. doi:10.1093/ageing/afr051.
- Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet*. 2015;386 (9990):266-73. doi:10.1016/S0140-6736 (14) 62000-6.
- Lawman HG, Troiano RP, Perna FM, et al. Associations of relative handgrip strength and cardiovascular disease biomarkers in US adults, 2011-2012. *American journal of preventive medicine*. 2016;50 (6):677-83. doi:10.1016/j.amepre.2015.10.022.
- Lenardt MH, Binotto MA, Carneiro NHK, et al. Handgrip strength and physical activity in frail elderly. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2016;0 (1):86-92. doi:10.1590/S0080-623420160000100012.
- Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health*. 2009;9 (1):293. doi:10.1186/1471-2458-9-293.
- Rockwood K, Middleton L. Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzheimer's & dementia*. 2007;3 (2):S38-S44. doi:10.1016/j.jalz.2007.01.003.
- Rosso AL, Verghese J, Metti AL, et al. Slowing gait and risk for cognitive impairment: the hippocampus as a shared neural substrate. *Neurology*. 2017;89 (4):336-42. doi:10.1212/WNL.0000000000004153.
- Mielke MM, Roberts RO, Savica R, et al. Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2012;68 (8):929-37. doi:10.1093/gerona/gls256.
- Vancampfort D, Stubbs B, Firth J, et al. Associations between handgrip strength and mild cognitive impairment in middle-aged and older adults in six low-and middle-income countries. *International journal of geriatric psychiatry*. 2019;34 (4):609-16. doi:10.1002/gps.5061.
- An J, Li H, Tang Z, et al. Cognitive Impairment and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Over 20-Year Follow-up: Results From the BLSA. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7 (15):e008252. doi:10.1161/JAHA.117.008252.
- Kerola T, Hiltunen M, Kettunen R, et al. Mini-Mental State Examination score and B-type natriuretic peptide as predictors of cardiovascular and total mortality in an elderly general population. *Annals of medicine*. 2011;43 (8):650-9. doi:10.3109/07853890.2010.526137.
- Chainani V, Shaharyar S, Dave K, et al. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: A systematic review. *International journal of cardiology*. 2016;215:487-93. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.068.