

Université de Montréal

FORCE DE PRÉHENSION ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Par

Mendo Christian Wilfried

Département de médecine sociale et préventive
École de Santé Publique

Thèse présentée à l'École de Santé Publique de l'Université de Montréal
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (PhD.)
en santé publique, option épidémiologie

Septembre 2023

© Mendo Christian Wilfried, 2023

Cette thèse intitulée

FORCE DE PRÉHENSION ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Présentée par

Mendo Christian Wilfried

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Anita Koushik

Président-rapporteur

Mark Robert Keezer

Directeur de recherche

Marie-Pierre Sylvestre

Co-directrice de recherche

Nadia Roumeliotis

Membre du jury

Nancy Presse

Examineur externe

Guy, Rousseau

Représentant du doyen

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES FIGURES	9
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	11
REMERCIEMENTS	13
RÉSUMÉ	14
ABSTRACT	16
CHAPITRE 1: INTRODUCTION GÉNÉRALE	18
1.1. Problématique.....	18
1.2. Organisation de la thèse.....	21
CHAPITRE 2 : RÉCENSION DES ÉCRITS	23
2.1. Concept de fragilité: Définition et mesures.....	24
2.1.1. Définition.....	24
2.1.2. Approches théoriques liées au concept de fragilité	27
2.1.2.1. Théorie phénotypique de Fried.....	27
2.1.2.2. Théorie du déficit cumulé de Rockwood et Mitnitski	27
2.1.3. Approches opérationnelles liées au concept de fragilité.....	28
2.1.3.1. Modèle dit phénotypique de fragilité.....	28

2.1.3.2. Modèle dit du déficit cumulé de fragilité	29
2.1.3.3. Différence entre mesures phénotypiques et index cumulé de fragilité.....	29
2.2. Aspects épidémiologiques de la fragilité.....	30
2.2.1. Prévalence.....	30
2.2.2. Incidence.....	30
2.3. Force de préhension : Prédicteur de l'état de fragilité des personnes âgées.....	31
2.3.1. Mesures de la force de préhension.....	33
2.3.2. Facteurs contribuant à une faible force de préhension	35
2.4. Maladies cardiovasculaires : Fardeau, aspects épidémiologiques et mesures.....	40
2.4.1. Fardeau des maladies cardiovasculaires	40
2.4.2. Aspects épidémiologiques	40
2.4.2.1. Prévalence.....	40
2.4.2.2. Incidence.....	41
2.5. Épaisseur intima-média de la carotide : Marqueur des événements vasculaires subcliniques	42
2.5.1.1. Description et mesure de l'épaisseur intima-média de la carotide	42
2.5.1.2. Facteurs contribuant à l'augmentation de l'épaisseur intima-média de la carotide.....	44
2.6. Association entre force de préhension et épaisseur intima-média de la carotide	46
2.7. Limites des études antérieures	49

CHAPITRE 3: OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	52
3.1. Objectifs.....	52
3.2. Hypothèses.....	52
CHAPITRE 4 : ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES	53
4.1. Objectif 1- Examiner la force de préhension comme facteur de risque de la santé cardiovasculaire de la personne âgée en tenant compte des différences entre les sexes biologiques.	53
4.2. Source des données : Étude Longitudinale Canadienne sur le Vieillessement (ÉLCV).....	54
4.2.1. Présentation de la base de données.....	54
4.2.2. Génotypage des données.....	58
4.2.3. Mesures physiques, sociodémographiques, habitudes de vie et conditions chroniques.....	61
4.3. Objectif 2- Investiguer l’association causale entre la force de préhension et l’athérosclérose vasculaire.....	62
4.3.1. Intuition de la méthode de randomisation mendélienne.....	62
4.3.2. Illustration dans le cadre de notre thèse.....	63
4.3.2.1. Choix des instruments	64
4.3.2.2. Analyses de sensibilité pour la vérification des présuppositions causales	65
4.3.2.2.1. Test de l’hétérogénéité	66
4.3.2.2.2. Test de l’ordonnée à l’origine d’Egger.....	67

4.3.2.2.3. Méthode basée sur la médiane pondérée	68
4.3.2.2.4. Méthode basée sur l'inverse de la variance pondérée	68
4.4. Objectif 3 : Décomposer le rôle médiateur et d'interaction de la force de préhension dans les associations entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose vasculaire	69
4.4.1. Intuition de la méthode de décomposition à quatre portions	70
4.4.2. Définition conceptuelle des effets causaux dans le cadre de la thèse	71
4.5. Présentations sommaires pour les chapitres 5 à 7	72
4.5.1. Présentation sommaire du chapitre 5	72
4.5.2. Présentation sommaire du chapitre 6	73
4.5.3. Présentation sommaire du chapitre 7	75
CHAPITRE 5: MANUSCRIT 1	78
CHAPITRE 6: MANUSCRIT 2	132
CHAPITRE 7: MANUSCRIT 3	182
CHAPITRE 8: DISCUSSION GÉNÉRALE	238
8.1. Résumé des résultats obtenus	238
8.2. Forces et limites	241
8.2.1. Forces	241
8.2.2. Limites	243

8.3.	Validité de la thèse.....	245
8.3.1.	Validité interne	245
8.3.1.1.	Biais d’information.....	245
8.3.1.2.	Biais de sélection.....	246
8.3.1.3.	Biais de confusion.....	247
8.3.2.	Validité externe.....	248
8.4.	Contributions aux connaissances actuelles.....	249
8.5.	Perspectives et conclusion.....	250
	RÉFÉRENCES.....	252
	ANNEXES	274
	Annexe 1 : Certificat éthique	274
	Annexe 2: CLSA carotid intima-media thickness measurement procedure	281
	Annexe 3: CLSA grip strength measurement procedure	291

LISTE DES TABLEAUX

Manuscrit 1

Table 1. Data extraction Framework.....90

Table 2. Summary of the results of included studies in scoping reviews.....85

Manuscrit 2

Table 1. Baseline characteristics of participants146

Table 2. Sex and age stratified results of Mendelian randomization148

Manuscrit 3

Table 1. Baseline characteristics of participants.....186

Table 2. Sex-stratified results of four-ways decomposition analyses.....189

LISTE DES FIGURES

Chapitre 2

Figure 2-1.	Diagramme de Venn illustrant fragilité-invalidité-comorbidité.....	26
Figure 2-2.	Cycle de fragilité.....	32
Figure 2-3.	Test de la force de préhension à l'aide du dynamomètre.....	34
Figure 2-4.	Visualisation schématique de l'épaisseur intima-média de la carotide.....	43
Figure 2-5.	Modèle conceptuel.....	51

Chapitre 4

Figure 4-1.	Chronologie de la collecte des données de l'ÉLCV.....	57
Figure 4-2.	Sous-ensemble d'ascendance européenne de l'ÉLCV.....	60
Figure 4-3.	Modèle conceptuel de la méthode de Randomisation mendélienne.....	63
Figure 4-4.	Décomposition MR-Egger.....	67

Manuscrit 1

Figure 1	Flow chart of the studies identification and selection process	96
----------	--	----

Manuscript 2

Figure 1 Directed acyclic graph of Mendelian randomization150

Manuscript 3

Figure 1 Directed Acyclic Graph of the hypothesized mediation role grip strength.....191

Figure 2 Sex-stratified results of interaction between type 2 diabetes and gripp strength192

Figure 3 Sex-stratified results of interaction between hypertension and gripp strength193

Figure 4 Sex-stratified results of interaction between physical activity and gripp strength194

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ADN/DNA	:	Acide désoxyribonucléique / Deoxyribonucleic Acid
CCA	:	Common carotid artery
CDE	:	Controlled direct effect
CIMT	:	Carotid intima-media thickness
CRCHUM	:	Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
DAG	:	Directed acyclic graph
ECA	:	External carotid artery
ÉLCV/CLSA	:	Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement / Canadian Longitudinal Study on Aging
GRS	:	Genetic risk score / Score de risque génétique
GWAS	:	Genome-Wide Association Studies
HbA1c	:	Hémoglobine glyquée / Glycated hemoglobin
HDL	:	High-density lipoprotein
HR	:	Hazard ratio
IC/CI	:	Intervalle de confiance / Confidence interval
ICA	:	Internal carotid artery
InSIDE	:	Instrument strength independent of direct effect

INTmed.	:	Mediated interaction
INTref.	:	Reference interaction
LD	:	Linkage disequilibrium
LDL-C	:	Low-density lipoprotein-cholesterol
MCV/CVD	:	Maladies cardiovasculaires
OR	:	Odds ratio
PASE	:	Physical activity scale for the elderly
PIE	:	Pure indirect effect
PRISMA	:	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RM/MR	:	Randomisation mendélienne / Mendelian randomization
RR	:	Risk ratio
2SLS	:	Two stage least square
SNP	:	Single-nucleotide polymorphism
STROBE-MR	:	Guidelines for strengthening the reporting of Mendelian randomization studies
TE	:	Total Effect
T2D/DT2	:	Type 2 diabetes / Diabète de type 2

REMERCIEMENTS

Mener à son terme les travaux de recherche d'une thèse de doctorat nécessite des efforts considérables notamment ceux relevant de l'humilité, la discipline, la rigueur dans l'apprentissage, mais surtout la volonté et la motivation de découverte.

À travers ces quelques mots, je tiens à remercier au premier rang, mes directeurs de thèse: Mark Robert Keezer et Marie-Pierre Sylvestre. Mark et Marie-pierre ont énormément contribué à ma réussite tout au long de ces cinq dernières années; ceci de part déjà leurs acceptations pour superviser ces travaux, leurs encadrements, et par-dessus tout, leurs soutiens à travers leurs motivations, leurs écoutes et leurs conseils.

J'adresse également mes remerciements à mes professeurs de doctorat en épidémiologie, mes amis et camarades de l'École de Santé Publique de l'Université de Montréal (ESPUM), ainsi qu'à ceux des équipes de recherche de Mark et Marie-pierre au Centre de Recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM). Avec vous, j'ai passé des moments inoubliables.

Un grand merci à Madame Natalie Clairoux qui m'a formé à la stratégie de recherche documentaire au cours de ces travaux de thèse.

Un grand merci également au CRCHUM, Fonds de recherche du Québec-Santé, ESPUM et Université de Montréal pour leurs supports financiers.

Je ne saurai terminer mon propos sans remercier ma famille.

.

RÉSUMÉ

Contexte : Les mécanismes entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires demeurent peu documentés et mal compris.

Objectifs : L'objectif de cette thèse consiste à examiner le rôle de la force de préhension sur le risque cardiovasculaire. Spécifiquement,

- 1) Explorer la conceptualisation du sexe biologique dans l'association entre la force de préhension et les issues cardiovasculaires;
- 2) Investiguer l'association entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire;
- 3) Décomposer le rôle médiateur et d'interaction de la force de préhension dans les associations entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose vasculaire.

Méthodes : Pour l'objectif 1, nous avons réalisé un examen de la portée à partir du cadre méthodologique d'Arkey et O'Malley. Les objectifs 2 et 3 ont été investigués à partir des données de l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement. Les méthodes de Randomisation mendélienne et de décomposition à 4 portions ont été respectivement utilisées pour répondre à ces deux objectifs.

Résultats : Les résultats de l'examen de la portée ont montré qu'il existe peu d'étude examinant les différences entre les sexes dans l'association entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires. Nos résultats de Randomisation mendélienne suggèrent une association statistiquement significative entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire (coefficient RM de 0,02 mm (IC à 95 % : 0,01 ; 0,05)), sans différence entre les sexes (p-value = 0,201) et les groupes d'âge [≤ 60 ans contre > 60 ans) ; p-value = 0,421].

La force de préhension joue rôle médiateur entre l'activité physique et l'athérosclérose [effet indirect pur (IC à 95 %) = 0,13 (0,10 ; 0,17) et 0,08 (0,01 ; 0,11) pour les hommes et les femmes respectivement], mais pas entre diabète de type 2/hypertension et l'athérosclérose [effet indirect pur

(IC à 95 %) allant de 0,01 (-0,03; 0,05) à 0,05 (-0,02; 0,07)]. Les termes d'interaction étaient positifs et estimés avec une précision suffisante (allant de 0,03 (0,01; 0,05) à 0,10 (0,07; 0,16)), suggérant la présence d'interactions synergiques entre les facteurs de risque cardiovasculaire et la force de préhension sur l'athérosclérose vasculaire. Les effets conjoints estimés variaient de 0,15 (IC à 95 % : 0,12; 0,17) à 0,32 (IC à 95 % : 0,29; 0,38). Les pourcentages dus à l'interaction étaient plus élevés chez les hommes (allant de 17,3 % à 65,5 % de l'effet total) que chez les femmes (allant de 15,2 % à 37,9 % de l'effet total).

Conclusion : Les résultats de cette thèse suggèrent que l'amélioration de la force de préhension pour réduire le risque cardiovasculaire devrait être une priorité égale pour les hommes et les femmes. Elle apporte des éclaircis pour la formulation des stratégies d'intervention de santé publique portant tant sur l'amélioration de la force de préhension que sur la réduction du risque cardiovasculaire, tout en recommandant une attention sur les mécanismes biologiques pouvant expliquer l'association entre la force de préhension et le risque cardiovasculaire.

Mots clés : vieillissement, ÉLCV, score de risque génétique, diabète de type 2, hypertension, activité physique, médiation, interaction, athérosclérose, maladies cardiovasculaires.

ABSTRACT

Background: The mechanisms between grip strength and cardiovascular disease remain poorly documented and misunderstood.

Objectives: The objective of this thesis is to examine the role of grip strength on cardiovascular risk. Specifically,

- 1) Explore the conceptualization of biological sex in the association between grip strength and cardiovascular outcomes;
- 2) Investigate the association between grip strength and vascular atherosclerosis;
- 3) Decomposing the mediating and interacting role of grip strength in the associations between cardiovascular risk factors and vascular atherosclerosis.

Methods: For objective 1, we conducted a scoping review using the methodological framework of Arkey and O'Malley. Objectives 2 and 3 were investigated using data from the Canadian Longitudinal Study on Aging. Mendelian randomization and 4-ways decomposition methods were respectively used to meet these two objectives.

Results: The results of the scoping review showed that there are few studies examining biological sex-differences in the association between grip strength and cardiovascular disease. Our Mendelian Randomization results suggest a statistically significant association between grip strength and vascular atherosclerosis (RM coefficient of 0.02 mm (95% CI: 0.01; 0.05)), with no difference between sexes (p -value = 0.201) and age groups [≤ 60 years versus > 60 years); p -value = 0.421].

Grip strength mediates the association between physical activity and vascular atherosclerosis [pure indirect effect (95% CI) = 0.13 mm (0.10; 0.17) and 0.08 mm (0.01; 0.11) for males and females respectively], but not between type 2 diabetes/hypertension and vascular atherosclerosis [pure indirect

effect (95% CI) ranging from 0.01 (-0.03; 0.05) to 0.05 (-0.02; 0.07)]. Interaction terms were positive and estimated with sufficient precision (ranging from 0.03 (0.01; 0.05) to 0.10 (0.07; 0.16)), suggesting the presence of synergistic interactions between cardiovascular risk factors and grip strength on vascular atherosclerosis. Joint effects estimates ranged from 0.15 (95% CI: 0.12; 0.17) to 0.32 (95% CI: 0.29; 0.38). The percentages due to interaction were higher in males (ranging from 17.3% to 65.5% of the total effect) than in females (ranging from 15.2% to 37.9% of the total effect).

Conclusion: The results of this thesis suggest that improving grip strength to reduce cardiovascular risk should be an equal priority for males and females. It sheds light on the formulation of public health intervention strategies relating both to the improvement of grip strength and to the reduction of cardiovascular risk, while recommending attention to the biological mechanisms that may explain the association between grip strength and cardiovascular risk.

Key words: aging, CLSA, genetic risk score, type 2 diabetes, hypertension, physical activity, mediation, interaction, atherosclerosis, cardiovascular disease.

CHAPITRE 1: INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1. Problématique

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont un groupe d'affection du système circulatoire, y compris le cœur et les vaisseaux sanguins;¹ et qui comprennent les cardiopathies ischémiques, les maladies cérébrovasculaires, les maladies vasculaires périphériques, l'insuffisance cardiaque, les cardiopathies rhumatismales et les cardiopathies congénitales.¹ Responsables de plus de 11% de la charge morbide totale et d'environ 30% de tous les décès, les MCV demeurent la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde.^{1,2} Le fardeau des MCV au Canada a été estimée en 2016 à 43% du nombre total d'hospitalisation et à 32% du nombre total des décès.³ Au niveau des interventions de santé publique, l'identification précoce des individus à risque élevé de MCV constitue une composante importante en matière de prévention.³

La fragilité est généralement associée à une diminution progressive de la masse musculaire globale d'un individu.⁴⁻⁶ Au cours des dernières décennies, plusieurs approches ont été développées pour opérationnaliser la fragilité.⁷⁻⁹ Le modèle de phénotype de fragilité, développé par Fried et al., opérationnalise la fragilité sur la base de cinq composantes : la force de préhension, l'épuisement, la perte de poids involontaire, une vitesse de marche lente, et une faible activité physique.¹⁰ Parmi ces cinq indicateurs, la force de préhension s'identifie comme une mesure simple, fiable, facilement reproductible, et peu coûteuse de la force musculaire maximale d'un individu.¹¹ Elle est considérée comme un élément de prédiction d'invalidité pouvant aider à identifier les individus ayant un risque élevé de maladies cardiovasculaires.¹²⁻¹⁴

Bien que des études observationnelles antérieures aient rapporté une association entre la force de préhension et les MCV,¹⁵⁻¹⁸ ainsi qu'avec les facteurs de risque cardiovasculaire,^{19,20} les mécanismes sous-jacents à ces associations demeurent peu documentés et mal compris. Trois hypothèses sont

proposées au sujet de cette association : (i) L'association apparente entre la force de préhension et les MCV est un artéfact due à la confusion non mesurée; (ii) Une diminution de la force de préhension est une cause des MCV; (iii) la force de préhension est un marqueur de fragilité qui amplifie ou diminue l'effet des facteurs de risque cardiovasculaire sur les MCV.

Cette thèse s'intéresse aux mécanismes sous-jacents expliquant le rôle de la force de préhension sur le risque cardiovasculaire. Le premier point abordé dans cette thèse consiste à interroger la littérature au sujet de cette association apparente. Bien que la littérature portant sur l'association entre la force de préhension et les MCV soit récente, la plupart des études observationnelles font état que la force de préhension est un **facteur de risque** d'évènements cardiovasculaires futurs.²⁰⁻²² Selon les résultats de ces études, une faible force de préhension est associée à un risque accru de maladies coronariennes et d'infarctus du myocarde,^{2,23,24} ainsi que de certains facteurs de risque cardiovasculaire tels que le diabète de type 2 et l'hypertension.^{19,25} Cependant, en raison des différences documentées entre les sexes en ce qui concerne la force de préhension,²⁶ les maladies cardiovasculaires et les facteurs de risque cardiovasculaire,²⁷ des informations supplémentaires sur la façon dont la littérature actuelle a pris en compte l'impact potentiel du sexe biologique dans cette association sont nécessaires. Faute de revue systématique existante, le premier objectif de cette thèse consiste à effectuer un examen de la portée littéraire examinant l'association entre la force de préhension et les MCV, avec un accent particulier sur la façon dont le sexe biologique et l'âge a été pris en compte dans la littérature.

Le deuxième point abordé dans cette thèse vise à investiguer l'hypothèse (ii) susmentionnée, tout en utilisant les méthodes permettant de gérer la problématique de confusion non mesurée soulevée à l'hypothèse (i). Dans de nombreuses études observationnelles, en dépit de la présence des facteurs de confusion résiduelle tels que l'activité physique, ainsi que d'autres variables potentiellement non mesurées tels que la qualité de la diète, l'association entre la force de préhension et les MCV persiste. Faute d'essais contrôlés randomisés pouvant confirmer l'existence d'une association causale entre la

force de préhension et les MCV, les méthodes permettant de prendre en compte la confusion non mesurée à partir des données observationnelles sont de mise. La randomisation mendélienne (RM) se présente donc comme une alternative méthodologique pertinente dans ce contexte.

La RM est une méthode analytique qui utilise les variants génétiques comme variables instrumentales pour examiner à partir de données observationnelles, l'effet causal d'une exposition sur une issue.^{28,29} Elle adopte un schéma de randomisation similaire à celui des essais contrôlés randomisés afin de gérer la problématique de confusion non mesurée.³⁰ Les précédentes études utilisant la RM et qui se sont penchées sur le sujet ont toutes eu recours à un devis à deux échantillons, et rapportent des résultats divergents.^{2,23,24,31} Ces divergences peuvent s'expliquer non seulement à travers le nombre de variants génétiques utilisées, mais aussi en raison des mesures auto-déclarées des MCV utilisées comme issue d'intérêt. Bien que des évidences aient rapporté d'importantes différences entre les sexes et groupes d'âge dans l'association entre la force de préhension et les MCV,^{13,32-34} ces précédentes études utilisant la RM ne comportent pas une analyse spécifique au sexe encore moins selon l'âge. Si parmi ces études certaines ont rapporté un effet causal entre la force de préhension et les MCV,^{2,23,24} celui-ci pourrait varier selon l'âge et le sexe. Par conséquent, le deuxième objectif de cette thèse consiste à investiguer l'association potentiellement causale entre la force de préhension et les MCV à l'aide d'un devis de RM à un échantillon spécifique au sexe et à l'âge, tout en considérant une mesure objective d'athérosclérose vasculaire; principale cause des maladies cardiovasculaires.³⁵

Enfin, le dernier point abordé dans cette thèse vise à investiguer le rôle de la force de préhension dans les associations entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose vasculaire. S'il est établi qu'il existe une association causale entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire, alors la force de préhension pourrait s'inscrire sur la liste des facteurs de risque d'athérosclérose vasculaire au même titre que ceux communément connus tels que le diabète, l'hypertension, le tabagisme, la dyslipidémie, la sédentarité, les antécédents familiaux. Certaines études observationnelles ont rapporté

des évidences selon lesquelles les facteurs de risque cardiovasculaire contribuent à la diminution de la force de préhension,³⁶⁻³⁸ et qu'il existe des interactions importantes entre la force de préhension et les facteurs de risque cardiovasculaire.^{37,39} Cependant, les études menées à ce jour ne permettent pas de quantifier ces interactions; question de voir si la force de préhension amplifie ou diminue l'effet des facteurs de risque cardiovasculaire sur l'athérosclérose vasculaire. Une meilleure connaissance du rôle de la force de préhension au sein de ces associations permettra de mieux orienter les stratégies de santé publique en matière de traitement et de prévention des MCV. L'objectif 3 de cette thèse consiste donc à recourir à la méthode de décomposition en 4 portions développée par Vanderweele⁴⁰ afin de démêler au sein des associations entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose vasculaire, la quantité de l'effet qui est due à l'interaction entre les facteurs de risque cardiovasculaire et la force de préhension, de celle qui ne l'est pas. Tout comme à l'objectif 2, une attention spécifique au sexe et groupe d'âge sera de mise; ceci en raison des évidences suggérant que l'influence des facteurs de risque cardiovasculaire sur le risque d'athérosclérose vasculaire diffère entre les hommes et les femmes, et selon l'âge.^{41,42}

1.2. Organisation de la thèse

Cette thèse est divisée en huit chapitres. Le premier chapitre, qui est une introduction générale, présente la problématique traitée tout au long de cette thèse. Le chapitre suivant présente une récession synoptique des écrits portant sur les aspects épidémiologiques et opérationnels du concept de fragilité, ainsi que sur ceux portant sur les MCV. Ce chapitre inclut aussi un examen des études antérieures portant sur l'association entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire. Le chapitre 3 présente les objectifs de cette thèse. Le chapitre 4 quant à lui, décrit les aspects méthodologiques de cette thèse tout en incluant une description sommaire de l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement; étude dont sont issues les données pour répondre aux objectifs 2 et 3.

Les chapitres 5 à 7, sont présentés sous forme de manuscrit scientifique. Ils présentent les résultats obtenus pour répondre aux différents objectifs. Plus précisément, le chapitre 5 présente les résultats de l'examen de la portée littéraire sur l'association entre la force de préhension et les MCV ainsi que les différentes lacunes des études existant sur le sujet. Le chapitre 6 porte une attention sur la composante *génétique* de la force de préhension pour élucider l'association causale entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire. Le chapitre 7 quant à lui, porte une attention sur la composante condition de vie de la force de préhension afin d'examiner le rôle de la force de préhension dans les associations entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose vasculaire. Enfin, le chapitre 8 présente une discussion générale des principaux résultats de cette thèse, une description de la pertinence de cette thèse pour les interventions de santé publique, sa contribution scientifique, ainsi qu'une conclusion générale.

CHAPITRE 2 : RÉCENSION DES ÉCRITS

Le vieillissement de la population constitue l'un des principaux enjeux de santé publique.⁴³ Au Canada, les dernières décennies au niveau démographique ont été marquées par des changements de la structure par âge et par sexe de la population. Selon les estimations 2016 de Statistique Canada, le faible niveau de l'indice synthétique de fécondité (i.e., le nombre moyen d'enfants qu'aurait hypothétiquement une femme au cours de sa vie reproductive), ainsi que l'espérance de vie à la hausse sont les principales causes de la forte proportion de personnes âgées observées au cours des dernières décennies au Canada.

Une des difficultés majeures lorsqu'on s'intéresse à la santé des personnes âgées réside sur la définition du vieillissement. Selon Ladislav Robert, « *le vieillissement est l'incapacité progressive d'adaptation de l'organisme aux changements d'environnement liés au temps qui passe* ». ⁴⁴ Cette définition du vieillissement mets ainsi en lumière la notion de fragilité ainsi que trois catégories de personnes âgées selon leurs statuts de fragilité. La première catégorie fait référence aux personnes âgées robustes. Elles sont pour la plupart caractérisées par une quasi absence de pathologie pouvant impacter leurs fonctions physiologiques.⁴⁵ La deuxième catégorie met en évidence les personnes âgées pré-fragiles voire fragiles, c'est-à-dire celles qui ont un vieillissement marqué par une baisse progressive de leurs fonctions physiologiques au fur et à mesure qu'elles avancent en âge.⁴⁵ Enfin, la dernière catégorie correspond aux personnes âgées dépendantes physiologiquement, c'est-à-dire celles qui ont un vieillissement marqué par une fragilité sévère.⁴⁵

Plusieurs approches théoriques ont été développées dans la littérature pour définir la fragilité, avec autant de modèles pour opérationnaliser cette définition. En ce qui concerne l'opérationnalisation, plusieurs modèles incorporant une variété d'indicateurs ont été proposés pour évaluer le statut de fragilité d'un individu. Parmi ces indicateurs, la force de préhension est de plus en plus présentée en évaluation gériatrique, comme un marqueur physique important du statut de fragilité d'un individu.¹¹ Généralement utilisée pour évaluer la force musculaire globale et maximale d'un individu,⁴⁶ la force de préhension est

présentée au sein de plusieurs études épidémiologiques comme étant associée aux divers facteurs de risque cardiovasculaire tant les facteurs modifiables que non modifiables,^{36,37} ainsi qu'aux MCV.^{20,37,47}

Après avoir brièvement présenté dans un premier temps le concept de fragilité (définition et opérationnalisation), ainsi que les aspects épidémiologiques qui s'y rapportent, ce chapitre portant sur la recension des écrits mets en second lieu l'accent sur la force de préhension comme marqueur physique de la fragilité, tout en faisant un état de la littérature sur son opérationnalisation. La troisième partie met l'accent sur les aspects épidémiologiques des MCV. La quatrième partie quant à elle porte une attention sur les écrits ayant investigués l'association entre la force de préhension et les MCV. Enfin, la quatrième partie se concentre sur les limites des études antérieures portant sur l'association entre la force de préhension et les MCV.

2.1. Concept de fragilité: Définition et mesures

2.1.1. Définition

Définir la fragilité est une tâche complexe. La dense littérature portant sur la fragilité présente une multitude de définitions variant selon le champ d'expertise des auteurs.

Sur le plan sémantique, la notion de fragilité peut se concevoir comme un état de vieillissement intermédiaire entre le vieillissement normal c'est-à-dire exempt de toutes pathologies, et le vieillissement pathologique.^{48,49}

En gériatrie, la fragilité est présentée comme un état transitoire entre une diminution progressive des fonctions physiologiques liée à l'âge, et un état de dépendance dû à diverses adversités.⁵⁰

En épidémiologie, la fragilité peut être perçue comme un processus dynamique aggravé du vieillissement physiologique avec une phase clinique latente.⁵¹ Trois approches sont ainsi mises en exergue au niveau épidémiologique. La première approche présente la fragilité comme le *risque* pour un individu de développer au cours de sa vie, des limitations physiologiques aggravées suite à des effets de

déficiences.⁵² La deuxième et la plus reconnue des approches définit la fragilité comme un *syndrome* résultant d'une réduction multi systémique des réserves fonctionnelles, limitant ainsi l'organisme à répondre à un facteur de stress.⁵³ La troisième approche quant à elle, présente la fragilité comme un état *d'équilibre instable* se situant entre la robustesse et la dépendance.⁵⁴

En 2013, un consensus portant sur la définition de la fragilité a été publié. Selon ce consensus, la fragilité est un concept multidimensionnel définie comme un *syndrome clinique caractérisé par une diminution des capacités physiologiques d'un individu, le rendant ainsi plus vulnérable à un facteur de stress, même minime*.^{7,9,10,43,45,55,56} Cette définition consensuelle porte ainsi une différence entre la fragilité, l'invalidité, la sarcopénie, et la comorbidité.⁴⁹ En d'autres termes, l'invalidité, la sarcopénie et la comorbidité représentent tout simplement des aspects spécifiques d'une condition complexe liée à l'âge, et ne doivent en aucune manière être considérées comme des pathologies substituables pour décrire la fragilité.⁵⁷

Plusieurs approches théoriques portant sur le concept de fragilité ont émergé au cours des dernières décennies. Chacune d'elles a des implications particulières sur la recherche et fournit un aperçu et une structure différente. Cependant, deux grandes théories sont couramment présentées au sein de la littérature. La première fait référence à la théorie dite *phénotypique*, et la deuxième quant à elle fait référence à la théorie dite *des déficits cumulés*.

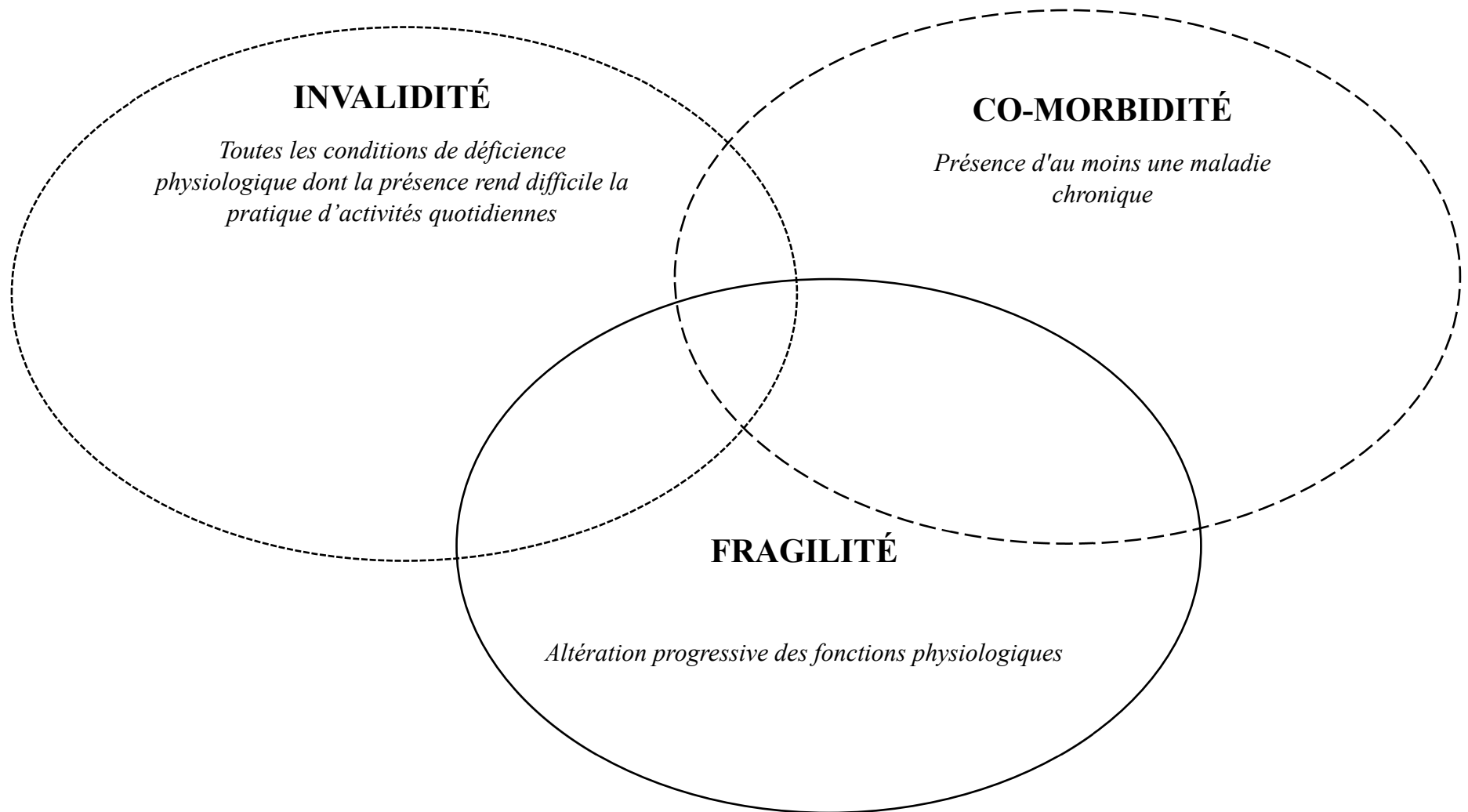


Figure 2-1. Diagramme de Venn illustrant le chevauchement de la fragilité avec l'invalidité et la comorbidité¹⁰

2.1.2. Approches théoriques liées au concept de fragilité

2.1.2.1. Théorie phénotypique de Fried

La théorie phénotypique de la fragilité (« *The Fried frailty phenotype theory* »¹⁰) a été développée au début des années 2000 par Fried et al.¹⁰ La construction de cette théorie repose sur une base biologique sous-jacente, et présente la fragilité comme un état potentiel de vulnérabilité distinct de la pluri-pathologie, et des incapacités à accomplir des activités de la vie quotidienne.^{7,10} Selon cette théorie, la diminution des réserves physiologiques due aux processus biologiques du vieillissement sous-jacents diminue la capacité à réagir au stress, ce qui entraîne d'autres dommages.^{7,10} Le développement de la fragilité se manifeste donc par une diminution de la production et de l'utilisation de l'énergie physique, ainsi qu'une baisse de l'efficacité des systèmes biologiques indispensables à la réparation des fonctions physiologiques.^{7,10} Fried et al., présente ainsi la fragilité comme une baisse des fonctions physiologiques conduisant à une faiblesse force musculaire, une lenteur de marche, une réduction de l'activité physique, un épuisement chronique, et enfin une perte de poids involontaire, avec une influence néfaste sur l'état de santé.^{7,10,58}

2.1.2.2. Théorie du déficit cumulé de Rockwood et Mitnitski

La théorie du déficit cumulé (« *the cumulative deficit theory* »⁹) publiée en 2007 par Rockwood et Mitnitski, considère la fragilité en termes de nombre de déficits de santé (tels que physiologiques, cognitifs, handicaps, etc.) qui se manifestent chez un individu.⁹ Selon cette théorie, la fragilité est un état multi-déterminé fortement lié à l'âge chronologique, et présente un risque accru d'effets indésirables qui reflètent un changement physiologique multisystémique.⁹ La fragilité est ainsi perçue selon Rockwood et Mitnitski, comme une issue liée à un processus de vieillissement dans lequel l'accumulation des déficits médicaux, sociaux et fonctionnels constitue un risque de diminution de l'espérance de vie; la somme des déficits prédisant des mauvais résultats de santé.^{9,59}

En sommes, ces deux approches théoriques portant sur le concept de fragilité présentent de façon générale la fragilité comme une vulnérabilité en fin de vie avec des effets néfastes sur l'état de santé.^{56,60} Cependant, elle se manifeste de façon très variée selon les individus, et toute la difficulté pour mieux la saisir réside sur son opérationnalisation de sa définition.

2.1.3. Approches opérationnelles liées au concept de fragilité

Les approches théoriques portant sur la fragilité sont le plus souvent liées à des instruments de mesure, car une théorie sans mesure et une mesure sans théorie peuvent constituer des obstacles à l'avancement de la science. De ces deux approches théoriques, deux principaux modèles sont constamment utilisés en recherche pour opérationnaliser la fragilité. D'un côté nous avons *le modèle dit phénotypique* développé par Fried et al., au sein de la Cardiovascular Health Study,¹⁰ et de l'autre côté nous avons *le modèle dit du déficit cumulé* développé par Rockwood et al., au sein de la *Canadian Study of Health and Aging*.⁸

2.1.3.1. Modèle dit phénotypique de fragilité

Le modèle dit phénotypique de fragilité découle de la théorie de Fried et al.^{10,61} Ce modèle mesure la fragilité comme une variable catégorielle à partir d'un score allant de 0 à 5, construit sur la base de cinq indicateurs clés: une faiblesse force musculaire, une lenteur de marche, une réduction de l'activité physique, un épuisement chronique, et enfin une perte de poids involontaire.¹⁰ Selon ce modèle, une personne âgée sera diagnostiquée comme étant robuste si elle enregistre un score de 0, c'est-à-dire ne présentant aucun des cinq indicateurs susmentionnés, pré-fragile si elle enregistre un score de 1 ou 2 (c'est-à-dire un ou deux des cinq indicateurs susmentionnés sont observés), et fragile si au moins trois des cinq indicateurs susmentionnés sont présents.^{10,61} Ce modèle porte ainsi une distinction entre la fragilité des comorbidités,⁶¹ et est d'intérêt pour l'identification des personnes âgées à risque de dépendance physiologique.⁶¹

Bien que ce modèle permet d'évaluer la fragilité non seulement comme élément précurseur d'une diminution des fonctions physiologiques, mais aussi comme facteur étiologique du handicap,¹⁰ l'Académie internationale

sur la nutrition et le vieillissement, ainsi que l'Association de gérontologie et de gériatrie ont proposé d'inclure dans ce modèle, pour une meilleure évaluation de la fragilité physique, les aspects portant sur la déficience cognitive et l'état nutritionnel de la personne âgée.⁶²

2.1.3.2. Modèle dit du déficit cumulé de fragilité

Le *modèle dit du déficit cumulé de fragilité* découle de la théorie de Rockwood et al., et repose sur une analyse des déficits cumulés des pathologies.^{61,63} Ce modèle mesure la fragilité sur une échelle continue à partir d'une liste d'au moins 70 indicateurs tirés de l'évaluation gériatrique, cognitive, nutritionnelle, fonctionnelle, et sociale.⁶³ Un index cumulé est ainsi construit comme le rapport entre le nombre d'indicateurs observés sur le nombre total des indicateurs recensés.⁶³ Variant de 0 à 1, cet index cumulé est d'intérêt pour décrire les trajectoires de fragilité au fil du temps.⁶³ Plus cet index est proche de 1, plus la personne âgée est considérée comme fragile, avec une valeur seuil de 0,2 pour distinguer le statut de fragile versus non fragile.^{9,63}

2.1.3.3. Différence entre mesures phénotypiques et index cumulé de fragilité

Bien que des efforts de recherche ont conduit à la mise en évidence des deux approches (phénotypique et index cumulé) pour opérationnaliser la fragilité, force est de constater que ces approches sont très différentes tant au niveau de leur opérationnalisation que de leur conceptualisation.⁶⁴ Par conséquent, ces outils de mesure de la fragilité ne peuvent pas être considérés comme étant substituables.⁶⁴ Trois différences majeures peuvent ainsi être soulevées. Premièrement, bien que les deux modèles nécessitent un examen physique préalable, contrairement au modèle cumulatif, le modèle phénotypique ne nécessite pas d'évaluation clinique, et ne donne aucune indication sur les différents types d'intervention préventives ou thérapeutiques à mettre en place.⁶⁴ Deuxièmement, les conditions de déficience cognitive peuvent influencer sur l'utilité clinique des résultats obtenus à partir du modèle phénotypique.⁶⁴ Troisièmement, pendant que le modèle phénotypique présente la fragilité comme un facteur étiologique du handicap, le modèle cumulatif quant à lui ne fait pas la différence entre la fragilité et le handicap. De plus, le modèle cumulatif est le plus souvent utilisé dans l'évaluation de la capacité de l'organisme à accumuler les déficits au fil du temps, contrairement au modèle

phénotypique qui est plus utilisé lorsqu'on veut distinguer les personnes âgées selon leurs statuts de fragilité (pré-fragile, fragile, dépendance).^{7,64}

Cependant, la question portant sur la fiabilité (si les résultats peuvent être reproduits dans les mêmes conditions⁶⁵) et la validité (si les résultats représentent vraiment ce qu'ils sont censés mesurer⁶⁵) entre ces deux principaux modèles de la fragilité demeure. Au sein de la communauté scientifique, aucun consensus n'est à ce jour établi sur la fiabilité et la validité d'un modèle de mesure de la fragilité par rapport à l'autre.⁶⁴ À ce titre, une meilleure connaissance des aspects épidémiologiques de la fragilité en termes de prévalence, incidence, et facteurs de risques est une nécessité pour une meilleure appréciation du fardeau de fragilité.

2.2. Aspects épidémiologiques de la fragilité

2.2.1. Prévalence

Les niveaux de prévalence de la fragilité augmentent avec l'âge, indépendamment du modèle d'évaluation, et varient en fonction du sexe.⁶⁶ Une revue systématique portant sur environ 61 500 personnes âgées de 65 ans ou plus présentent une prévalence de la fragilité variant entre 4% et 50%.⁶⁷ Selon les résultats de cette revue systématique, au sein des études ayant eu recours au modèle phénotypique pour évaluer la fragilité, les niveaux de prévalence se situaient entre 4% et 8%, contre 2% et 50% au sein des études qui ont eu recours au modèle de l'indice cumulé de fragilité.^{66,67} À titre d'illustration, une étude canadienne a estimé la prévalence de fragilité à 1,8% (IC 95% : 1,5%; 4,3%) chez les 18-34 ans, contre 20,2% (IC 95% : 18,6%; 21,3%) chez les 65 ans ou plus lorsqu'elle était évaluée à partir du modèle de l'indice cumulé. Cette prévalence de fragilité était de 5,3% (IC 95% : 3,6%; 5,9%) chez les 18-34 ans contre 7,8% (IC 95% : 7,1%; 8,3%) chez les 65 ans ou plus lorsqu'elle était évaluée à partir du modèle phénotypique.^{66,68}

2.2.2. Incidence

Les études d'incidence de fragilité sont peu documentées. Cette faible documentation pourrait s'expliquer à travers les difficultés rencontrées dans l'estimation des personnes-années d'une part, mais aussi dans

l'application des méthodes standardisées pouvant permettre de porter des comparaisons entre les hommes et les femmes, et entre les groupes d'âge d'autre part.⁶⁶ Le peu d'étude ayant portée une attention sur l'incidence de la fragilité a pu montrer qu'elle variait non seulement avec le modèle d'évaluation utilisé, mais aussi avec le temps de suivi.^{66,69,70} Les conclusions d'une étude d'environ 5 317 personnes âgées révèlent un taux d'incidence de la fragilité de 7,4% après 4 ans de suivi (IC 95% : 5,8%; 9,1%).¹⁰ **Les résultats d'une revue systématique rapportent que les incidences cumulatives de la fragilité varient de 5% à 13%; le premier résultat a été obtenu au sein d'une étude ayant suivi les individus âgés de 65ans ou plus pendant environ 3 ans, tandis que le second sur les personnes âgées de 30 ans ou plus et suivis pendant une période moyenne de 22ans.**⁶⁹

2.3. Force de préhension : Prédicteur de l'état de fragilité des personnes âgées

Le cycle de la fragilité (Figure 2) décrit par Fried et al., présente un ensemble de relations auto-entretenues des facteurs qui contribuent au développement de la fragilité. Ce cycle met en jeu une diminution de la quantité d'oxygène maximale consommée (VO2 max), de la force musculaire, du métabolisme de base et des dépenses énergétiques, entraînant des incapacités et de la dénutrition par l'anorexie; l'ensemble fonctionnant en cercle vicieux. Selon ce cycle, la fragilité prend source à partir d'une dystrophie des capacités musculaires liée à l'âge encore appelée sarcopénie,^{71,72} et une faible force de préhension est perçue comme l'élément médian.⁷³

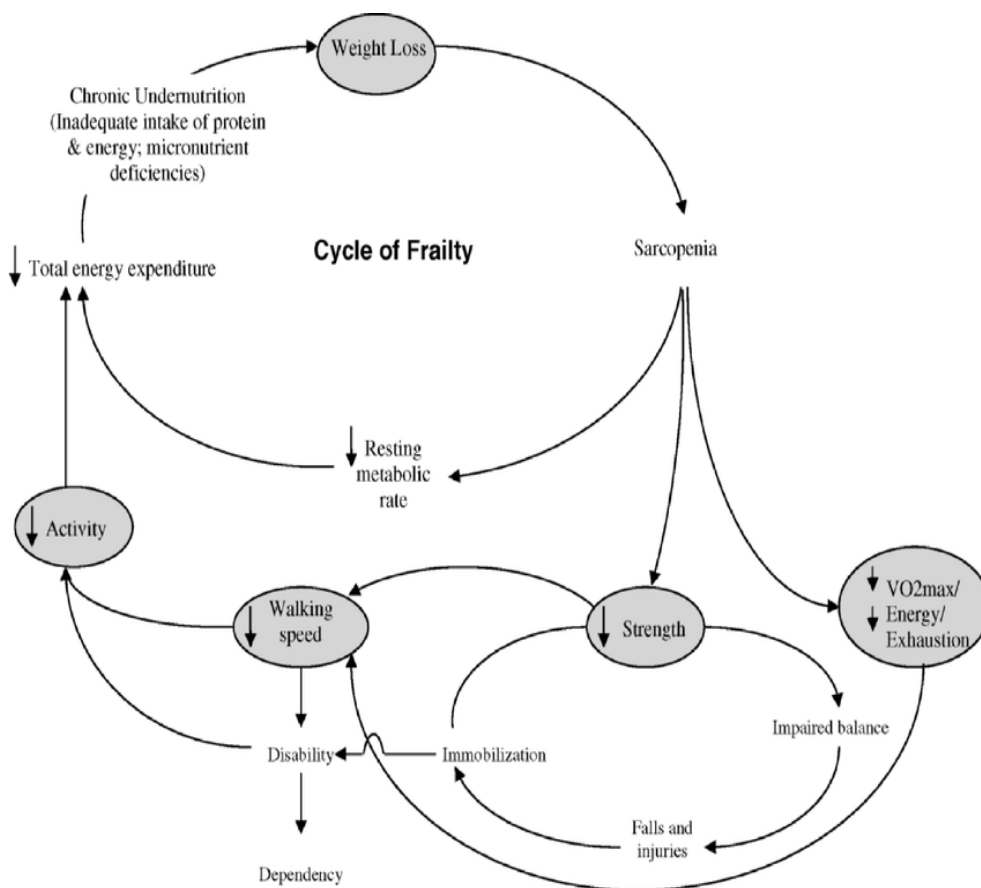


Figure 2-2. Cycle de fragilité^{10,74}

La force de préhension mérite de ce fait une attention toute particulière. La force de préhension est une mesure simple, rapide, et peu coûteuse,²⁶ utilisée de plus en plus en gériatrie pour évaluer la force musculaire maximale et globale d'un individu,⁷⁴ et est utilisée comme critère indispensable pour le dépistage de la fragilité chez les patients âgés atteints d'hémopathies malignes.⁷⁵

Depuis le développement du *modèle dit phénotypique de fragilité*, plusieurs auteurs ont investigué si la force de préhension est un marqueur important pour établir le pronostic de fragilité d'un individu.⁷⁶⁻⁷⁹ Une étude a révélé qu'une diminution progressive de la force de préhension est un facteur de risque de fragilité physique.⁷⁸ Une autre étude a montré l'existence d'une forte corrélation statistiquement significative entre une faible force de préhension et la fragilité ($r = -0,79$; $p\text{-value} = 0,002$).⁷⁷

Une diminution moyenne de 1kg de la force de préhension a été identifiée comme générant une augmentation moyenne du score de fragilité de 0,21 (β (IC 95%) : 0,21(0,17; 0,29)) chez les hommes et de 0,11 (β (IC

95%) : 0,11(0,08; 0,15)) chez les femmes.⁷⁹ Les résultats d'une étude portant sur 352 femmes âgées en moyenne de 74 ans, souligne que pour chaque diminution de 1,9 kg de la force de préhension dans le temps, le risque de fragilité augmentait en moyenne de 1,47.⁸⁰ Une autre étude portant sur 717 hommes et femmes âgées entre 64 et 74 ans, arrive à la conclusion selon laquelle, une faible force de préhension était corrélée à plusieurs marqueurs de fragilité aussi bien chez les hommes que chez les femmes, et la force de préhension pourrait s'avérer être un marqueur unique permettant de mieux établir le pronostic de fragilité des personnes âgées.⁸¹

2.3.1. Mesures de la force de préhension

Les protocoles pour mesurer la force de préhension varient considérablement, ce qui rend les comparaisons entre les études difficiles.⁸² Un récent examen de la portée axé sur les personnes âgées a conclu que les observations portant sur les différences des protocoles pour mesurer la force de préhension conduisent à des résultats divergents; et cela peut également entraîner différentes tailles d'estimations de la force de préhension.⁸³ De même, une revue systématique souligne que les différences dans les protocoles de mesure de la force préhension pourraient affecter la reproductibilité des mesures, la comparabilité entre les populations et la précision des estimations.⁸⁴

Cependant, la plupart des protocoles recommande un mode opératoire quasi similaire pour la mesure de la force de préhension. Ce mode opératoire consiste pour le sujet à tenir l'instrument de mesure généralement un dynamomètre, dans la main à tester, le bras à angle droit et le coude le long du corps. La poignée de l'instrument de mesure est ajustée si nécessaire, la base reposant sur le talon de la paume, tandis que la poignée doit reposer sur le milieu des quatre doigts. Lorsqu'il est prêt, le sujet serre l'instrument de mesure avec un effort isométrique maximum, qui est maintenu pendant environ 5 secondes.



Figure 2-3. Test de la force de préhension à l'aide du dynamomètre.⁸⁵

En ce qui concerne l'estimation de la valeur de la force de préhension, la littérature est controversée. Par exemple, pendant que le protocole de l'*American Society of Hand Therapists* recommande d'utiliser la moyenne des trois mesures consécutives,⁸⁶ le protocole de *Southampton* quant à lui recommande l'utilisation du score maximal des six mesures consécutives (trois mesures de chacune des mains).⁸⁷ Une étude a indiqué que l'utilisation de la moyenne des trois mesures consécutives offre une mesure plus précise que la prise en compte des valeurs maximales;⁸⁸ tandis qu'une autre étude suggère que les mesures maximales sont aussi précises que les mesures moyennes.⁸⁵ Bien qu'une étude souligne qu'il n'existe aucune preuve solide pour soutenir l'utilisation de la moyenne de trois mesures consécutives par rapport aux mesures maximales,⁸⁸ une revue systématique axée sur les personnes âgées a constaté que 64 % des études utilisaient la moyenne des trois mesures consécutives pour évaluer la force de préhension contre 36 % qui utilisaient la valeur maximale des trois mesures consécutives.⁸⁸

2.3.2. Facteurs contribuant à une faible force de préhension

Plusieurs études ont montré qu'une série de facteurs tant génétiques, sociodémographiques, cliniques, que ceux relevant des habitudes de vie étaient associés à une faible force de préhension chez les personnes âgées vivant dans la communauté.

L'héritabilité de la composante génétique de la force de préhension a été estimée entre 35 et 65%.^{89,90} Deux grandes études pangénomiques ont identifié une série de variants génétiques (Single Nucléotide Polymorphism (SNPs)) fortement associés à la force de préhension.^{31,91} Selon ces études, la présence de ces SNPs est un facteur de risque important à une diminution progressive de la force de préhension.^{31,91} Les résultats d'une étude montrent par exemple qu'une dyslipidémie à long terme pourrait avoir un effet sur la diminution de la force de préhension des personnes âgées. Selon cette étude, une diminution génétiquement prédite de la concentration du LDL-C tout au long de la vie, était associée à une diminution moyenne de 31% (OR (IC 95%) : 0,69 (0,57; 0,75)) à 14% (OR (IC 95%) : 0,86 (0,81; 0,97)) de la force préhension.⁹² Une étude anglaise sur le vieillissement souligne une association entre les SNPs de l'inflammation et la force de préhension.⁹³ Selon les conclusions de cette étude, le SNP rs1800629 issu du gène de cytokine pro-inflammatoire, était identifié comme un facteur de risque important d'une faible de préhension.⁹³ Par contre, dans la même étude, ce sont plutôt le SNP rs360722 du gène de cytokine IL18 pro-inflammatoire, et les SNPs rs4679868 et rs9852519 du gène cytokine IL12 qui se sont avérés être des facteurs de risques importants d'une faible force de préhension.⁹³

L'association entre une faible force de préhension et les facteurs sociodémographiques et habitudes de vie a largement été documentée dans la littérature.^{68,76,94-98} Une étude portant sur l'analyse des trajectoires de la baisse de la force de préhension montre que, les personnes âgées ayant un faible niveau d'éducation, vivant seul, se livrant à la consommation d'alcool et au tabagisme, avaient plus de 57% (OR (IC 95%) : 1,57 (1,34; 1,90)) de risque d'avoir une faible force de préhension comparativement à leurs pairs vivant avec un conjoint, et ayant au moins le niveau d'éducation secondaire, ainsi que des saines habitudes de vie.⁹⁴ Les résultats d'une

revue systématique montrent que les populations qui enregistrent une faible force de préhension étaient en général composées de femmes âgées entre 40 et 50 ans, de niveau économique et de niveau d'éducation inférieurs, des fumeurs, et des personnes qui dorment peu et mangent peu de calories/jour.⁹⁶

Bien que plusieurs études soulignent que force de préhension est associée à la pratique d'activité physique, il n'est cependant pas clair sur le sens de cette association; c'est-à-dire quelle variable au départ affecte l'autre à long terme.⁹⁹ Les résultats des études observationnelles ayant investiguées l'association entre la force de préhension et l'activité physique présentent ainsi à la fois une association positive, bidirectionnelle et variant selon le sexe.^{98,100-103}

Des niveaux plus élevés d'activité physique quotidienne ont été présentés comme étant associés significativement à une amélioration de la force de préhension et à une meilleure performance physique chez les femmes, mais pas chez les hommes.¹⁰⁴ Par exemple, les résultats d'une étude longitudinale de Jérusalem portant sur un suivi moyen de 4 ans ont révélé une association positive et statistiquement significative entre une pratique d'activité physique régulière à l'âge de 70 ans et l'amélioration de la force de préhension chez les femmes (OR (IC 95%) : 8,5 (2,0; 36,2), mais pas chez les hommes (OR(IC 95%) 4,3 (-1,1; 17,1)).¹⁰² Une autre étude ayant investigué les associations transversales, longitudinales et bidirectionnelles entre l'activité physique et la force de préhension dans une large cohorte d'hommes et de femmes en début de vieillesse, montre à partir des analyses transversales, qu'une faible force de préhension et une faible pratique d'activité physique modérée à vigoureuse (APMV) étaient positivement associées l'une à l'autre.¹⁰³ Les résultats des analyses longitudinales de cette étude ont par contre montré qu'une faible force de préhension était linéairement et positivement associée à une faible pratique d'APMV (β (IC 95%) : 1,28 (1,08; 1,48)); mais que le temps de pratique d'APMV ne contribuait pas à une augmentation voire amélioration de la force de préhension (β (IC 95%) : 12,63 (-10,22; 15,05)).¹⁰³ Bien que les résultats de cette étude relèvent que les associations entre la pratique d'APMV et la force de préhension, et vice versa, ne différaient pas selon le groupe d'âge ou le sexe (toutes les p-value de l'interaction > 0,05),¹⁰³ une autre étude portant sur 498 135 participants (54,7% de femmes) de la *UK Biobank*, souligne cependant l'existence d'une interaction

statistiquement significative entre l'activité physique et la force de préhension (p-value de l'interaction < 0,001).¹⁰⁵

Au niveau clinique, le diabète de type 2 et l'hypertension sont présentés comme des facteurs contribuant à une faible force de préhension chez les personnes âgées. Pour ce qui est de l'hypertension, une étude montre que la force de préhension était plus faible chez les personnes souffrant d'hypertension non diagnostiquée (β (p-value) : -6,6 (p-value = 0,004)) et d'hypertension diagnostiquée (β (p-value) : -4,27 (p-value = 0,04)) par rapport aux personnes ne souffrant pas d'hypertension.¹⁹ Une étude chinoise portant sur 712 442 adultes âgés de 20 ans ou plus, souligne l'existence d'une association statistiquement significative entre une faible force de préhension et un diagnostic confirmé d'hypertension.¹⁰⁶ Selon les résultats de cette étude, les personnes souffrant d'hypertension diagnostiquée avaient une cote de 1,44 d'avoir une faible force de préhension (OR (IC 95%) : 1,44 (1,40; 1,47)) comparativement à leurs pairs souffrant d'hypertension non diagnostiquée.¹⁰⁶ Une autre étude menée en Chine auprès de 8480 adultes âgés de 40 ans ou plus a révélé que plus le risque d'hypertension est faible, plus le niveau de la force de préhension normalisée en fonction du poids est élevé; mais ce n'était pas le cas pour la force absolue.¹⁰⁷

À partir d'un échantillon de 3784 adultes, une étude menée en Iran a également démontré que l'exposition à un faible risque d'hypertension était associée à des niveaux moyens et élevés de la force de préhension.¹⁰⁸ De même, une autre étude menée auprès de 619 personnes âgées dans un centre ambulatoire universitaire, montre que comparativement à leurs pairs ne souffrant pas d'hypertension, les personnes âgées souffrant d'hypertension avaient une cote de 1,77 d'avoir une faible force de préhension (OR (IC 95%) : 1,77(1,21; 2,60)).¹⁰⁹

Les résultats d'une étude portant sur 214 214 participants de la bio banque britannique ont rapporté que par rapport à ceux qui présentaient une force de préhension plus faible, le risque le plus faible d'hypertension incidente a été observé chez les participants ayant une force de préhension élevée (RR (IC 95%) : 0,36 (0,25; 0,52)).¹¹⁰ Cependant, les analyses d'une autre étude menée auprès de 463 hommes et femmes finlandais âgés

entre 61 et 73 ans et ajustées pour l'âge, le sexe, et plusieurs facteurs cardiovasculaires et liés au mode de vie n'ont fournis aucunes preuves d'association entre un diagnostic d'hypertension et une faible force de préhension (RR (IC 95%) : 0,75 (0,57; 1,19)).¹¹¹

Un débat en évolution souligne que le diabète de type 2 pourrait contribuer pour une baisse de la force de préhension. Une étude portant sur 1 469 adultes âgés en moyenne de 55,3 ans montre à cet effet que la force de préhension moyenne était plus faible chez les personnes ayant un diabète non diagnostiqué (β (p-value) : -10,02 (p-value <0,0001)) et un diabète diagnostiqué (β (p-value) : -8,21 (p-value =0,03)) par rapport aux personnes non diabétiques.¹⁹ Dans un large échantillon d'individus japonais atteints de diabète de type 2, une étude a découvert qu'une hospitalisation sur une moyenne de 2,4 ans pour cause de diabète de type 2, était significativement associée à une faible force de préhension (RR (IC 95%) : 0,86 (0,57; 0,93)). Cette étude a trouvé que seule les mesures de contrôle de la glycémie telles l'hémoglobine glyquée (HbA1c) étaient des variables qui avaient une forte relation avec une faible force de préhension (RR (IC 95%) : 1,33 (1,12; 1,41)).¹¹² Cependant, une autre étude a montré qu'une faible force de préhension était négativement corrélée avec les niveaux d'HbA1c.¹¹³ Il est ainsi présenté qu'environ 40% des personnes âgées souffrant de diabète de type 2, avec des taux d'HbA1c supérieurs à 7% sont plus à risque d'avoir une faible force de préhension comparativement à celle présentant des taux d'HbA1c inférieurs à 7%.^{112,114} De même, une autre étude a constaté que, par rapport aux personnes ne souffrant pas de diabète de type 2, la force de préhension était progressivement plus faible chez celles souffrant de diabète de type 2 diagnostiqué ou non.¹¹⁵ Aussi, les résultats d'une étude transversale portant sur 418 656 participants de l'étude UK Biobank, ont montré que le risque attribuable du diabète type 2 associé à une faible force de préhension était nettement plus élevé chez les hommes comparativement aux femmes (RA = 4,2 et 3,9 cas pour 100 hommes et femmes, respectivement).¹¹⁶

La dyslipidémie est également présentée comme un facteur contribuant à une faible force de préhension chez les personnes âgées.¹¹⁷ Une étude portant sur 3 055 personnes âgées de 65 ans ou plus montre que, comparativement aux personnes ayant un indice de masse corporelle normale, les risques d'une faible force de préhension étaient importants chez les personnes qui avaient un indice de masse corporelle supérieur ou égal

à 35 kg/m², ainsi que chez celles dont le tour de taille était compatible aux seuils d'obésité.¹¹⁸ Selon les résultats d'une vaste étude portant sur suivi de 8,3 ans, après ajustement pour la condition physique l'excès de poids corporel et de masse grasse contribuaient à une faible de force de préhension.¹¹⁹ Les résultats de cette étude suggèrent qu'une faible force de préhension est négativement associée à la graisse corporelle et positivement associée à l'IMC, probablement en raison de la plus grande masse musculaire des sujets en surpoids et obèses.¹¹⁹

Des preuves épidémiologiques ont rapporté qu'un apport adéquat en protéines devraient être recommandé pour prévenir un faible force de préhension, en particulier chez les femmes âgées. Selon les résultats d'une étude, les femmes qui consommaient plus de protéines étaient 0,53 fois moins susceptibles d'avoir une faible force de préhension comparativement à celles consommant moins de protéines ((OR (IC 95%) : 0,53 (0,37; 0,74)).¹²⁰ De même, des valeurs plus élevées du tour de taille, ont été présentées comme étant associées à une faible force de préhension. Les résultats d'une étude transversale ont montré que comparativement aux hommes et femmes ayant un excellent régime alimentaire, les rapports de côte pour une faible force de préhension étaient environ 2 fois plus élevés chez les participants présentant un risque de mal nutrition ((OR (IC 95%) : 1,94 (1,37; 2,03) chez les femmes et de 1,97 (1,71; 2,73) chez les hommes respectivement).¹²¹

Lorsqu'on tient compte des diverses morbidités affectant les personnes âgées, une faible force de préhension a été identifiée comme étant associée à une grande variété d'issues cliniques incluant les maladies cardiovasculaires.^{23,24,81} Toutefois, comprendre les mécanismes existants entre une faible force de préhension et les MCV, demande au préalable de porter une attention sur le fardeau, les aspects épidémiologiques ainsi que sur la mesure des MCV.

2.4. Maladies cardiovasculaires : Fardeau, aspects épidémiologiques et mesures

Les maladies cardiovasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. La pathologie sous-jacente est l'athérosclérose, qui se caractérise par une accumulation des dépôts de graisse sur les parois des artères.¹²² La documentation épidémiologique des MCV est souvent portée sur la présentation des indicateurs de mortalité. Cependant, avec la forte prévalence des personnes âgées souffrant de MCV qu'enregistre la majorité des sociétés occidentales, s'intéresser au fardeau ainsi qu'aux aspects épidémiologiques des MCV devient indispensable pour les mesures préventives de santé publique.

2.4.1. Fardeau des maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité et de morbidité dans le monde, avec des fardeaux totaux de 31% pour la mortalité, et de 11% pour la morbidité.¹²³ Ces maladies imposent une charge financière lourde aux différents systèmes de santé. Au Canada par exemple, selon la stratégie canadienne de santé cardiovasculaire, les résultats de l'enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de Statistique Canada révèlent que les coûts associés aux maladies cardiovasculaires ont été estimés en 2020 à plus de 28 milliards de dollars, avec des proportions à hauteur de 25% pour les coûts liés aux soins de santé cardiovasculaire, et de 5% pour ceux liés à la perte de productivité par suite d'invalidité pour cause cardiovasculaire.¹ Dans la population vieillissante, le fardeau épidémiologique des maladies cardiovasculaires peut être apprécié sur la base des indicateurs de prévalence et d'incidence.

2.4.2. Aspects épidémiologiques

2.4.2.1. Prévalence

La prévalence des MCV varie entre les hommes et les femmes, ainsi que selon l'âge et le type de MCV.¹²⁴ Dans la population âgée canadienne par exemple, la prévalence des MCV varie de 6,3% (IC 95% : 4,1% -

¹ https://sencanada.ca/content/sen/committee/412/SOCI/Briefs/2015-05-07ReportCdnCardiovascularSociety-AddInfoConferenceBoardofCanada_f.pdf

7,3%) chez les 45-64 ans à 19,1% (IC 95% : 18,9%; 21,4%) chez les 65 ans ou plus.¹²⁵ Une étude portant sur le fardeau des MCV chez les personnes âgées montre que 82% des MCV diagnostiquées chez les personnes âgées sont de type coronarienne, avec une forte prévalence enregistrée chez les hommes comparativement aux femmes âgées.¹²⁴ Pour ce qui est de l'infarctus du myocarde, elle est estimée à sept fois plus élevée chez les personnes âgées entre 65-74 ans, comparativement à celles âgées entre 35-44 ans.¹²⁴ La prévalence des accidents vasculaires cérébraux est estimée entre 8-17% chez les personnes âgées de 60 ans ou plus.¹²⁴

La prévalence de la fibrillation auriculaire a été estimée à 14,9% (IC 95% : 11,8%; 17,8%) chez les hommes âgés entre 65-80 ans, contre 9,5% (IC 95% : 6,7%; 12,4%) chez les femmes du même groupe d'âge.¹²⁴ Les maladies artérielles périphériques, provoquées par une athérosclérose vasculaire étant très courantes chez les personnes âgées, leur prévalence est estimée à 40,8% (IC 95% : 37,3%; 45,6%) chez les personnes âgées de 85 ans ou plus.¹²⁴ Au sein de la population canadienne, on estime à environ 800 000 le nombre de cas de maladies artérielles périphériques dont 29% des cas sont des personnes âgées.¹²⁶

2.4.2.2. Incidence

Tout comme la prévalence, l'incidence des MCV augmente avec l'âge et varie selon le sexe et le type de MCV.¹²⁴ En ce qui concerne l'infarctus du myocarde par exemple, la densité d'incidence est estimée à 10 cas pour 1000 personnes-années chez les hommes, et varie entre 0,3 à 7,2 cas pour 1000 personnes-années chez les femmes.¹²⁴ Pour ce qui est des accidents vasculaires cérébraux, au sein de la *Cardiovascular Heart Study*, la densité d'incidence variait de 13,7 à 14,7 pour 1000 personnes-années sans distinction de sexe.¹²⁷ L'incidence de la fibrillation auriculaire a été estimée au sein de la *Cardiovascular Heart Study* à 26,4 pour 1000 personnes-années chez les hommes, contre 14,1 pour 1000 personnes années chez les femmes.¹²⁷

Bien qu'au cours des dernières décennies des efforts considérables ont été notés dans la prévention des MCV ainsi qu'au niveau de la prise en charge des patients atteints de ces maladies, le risque pour une personne âgée de développer une MCV demeure important. La connaissance des facteurs de risque cardiovasculaire s'inscrit de ce fait comme une composante importante en matière de prévention cardiovasculaire.

2.5. Épaisseur intima-média de la carotide : Marqueur des évènements vasculaires subcliniques

Depuis la description échographique de la carotide par Pignoli,¹²⁸ l'épaisseur intima-média de la carotide est largement approuvée en médecine cardiovasculaire comme marqueur important des évènements vasculaires subcliniques tel que l'athérosclérose;³⁵ cette dernière présentée comme fortement corrélée au risque cardiovasculaire.^{129,130} Plusieurs études de cohortes qui ont étudié l'association entre cIMT et le risque des évènements cardiovasculaires futures ont déclaré que cIMT est utile pour prédire le risque de MCV.¹³¹⁻¹³⁵ Une étude finlandaise ayant suivi des personnes âgées entre 42 et 60 ans pendant 3 ans, a montré que pour chaque augmentation moyenne de 0,1 mm de cIMT, le risque d'infarctus du myocarde augmentait de 11% (RR (IC 95%) : 1,11(1,08; 1,15)).¹³² Une autre étude portant sur un suivi moyen de 5 ans, montre qu'une augmentation moyenne de 0,19 mm de cIMT entraîne un risque accru d'infarctus du myocarde de 32% (RR (IC 95%) : 1,32 (1,27; 1,38)) chez les hommes, et de 92% (RR (IC 95%) : 1,92 (1,89; 2,08)) chez les femmes.¹³³ Le risque d'accident vasculaire cérébral augmentait de 56% (RR (IC 95%) : 1,56 (1,49; 1,63)) pour un épaissement moyen de 0,35 mm de cIMT.¹³⁴ Les résultats d'une méta-analyse utilisant les données individuelles des participants de 14 études de cohortes prospectives, qui comprenaient ensemble 45828 personnes âgées ont montré que pour une augmentation moyenne de 0.1 mm de cIMT, le risque instantané d'un premier infarctus du myocarde était de 9% (HR (IC 95%) : 1,09 (1,07; 1,12)).¹³⁵

2.5.1.1. Description et mesure de l'épaisseur intima-média de la carotide

L'épaisseur intima-média carotidienne est une mesure simple, non invasive, facilement reproductible qui permet de quantifier avec précision, le dépôt des plaques athéromateuses à l'intérieur de la paroi des artères de la carotide.¹²⁹ L'observation échographique en mode B de la paroi artérielle de la carotide fournit des informations sur les artères carotidiennes internes (ICA) et externes (ECA), sur la bifurcation de la carotide (BIF), ainsi que sur la carotide commune (CCA).⁷⁷ Cette échographie est réalisée à l'aide d'un transducteur à réseau linéaire fonctionnant à la fréquence fondamentale d'au moins 7 MHz sur une profondeur variant entre 30 et 40 mm.¹³¹ Elle représente la distance située entre l'interface lumière-intima et l'interface média-adventice de la paroi interne des artères carotidiennes communes.¹³⁰

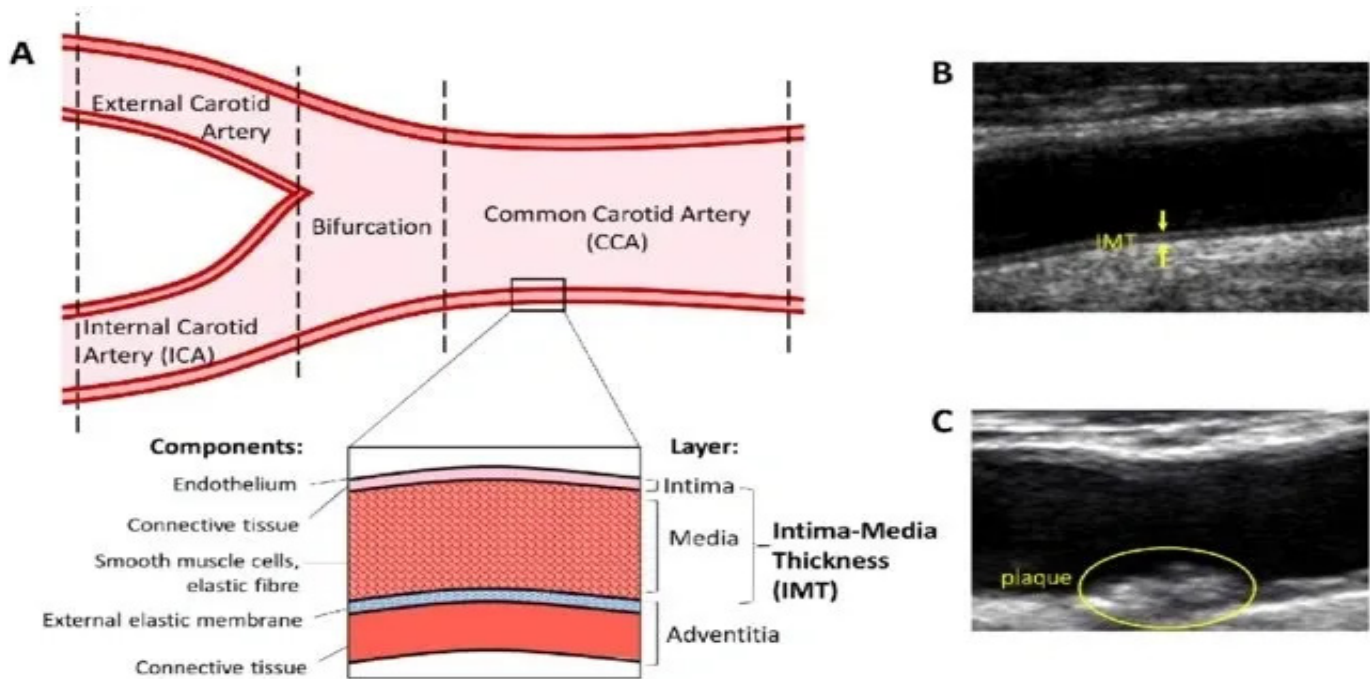


Figure 2-4. Visualisation schématique de l'épaisseur intima-média de la carotide.¹³⁶

L'analyse des plaques athéromateuses à l'intérieur de la paroi des artères de la carotide dans la mesure de l'épaisseur intima-média, c'est-à-dire à quel seuil peut-on être certain d'identifier ces plaques, reste controversée. Le *Mannheim consensus ultrasound protocol* recommande de mesurer cIMT au moins à au moins 0,5 mm en dessous de la fin la CCA.¹³⁷ En revanche, une déclaration consensuelle de l'*American Society of Echocardiography* a indiqué qu'une mesure de l'intima-média de la carotide à au moins 1,5mm de CCA devrait être idéal pour identifier les plaques athéromateuses.¹³⁸ Plusieurs autres études recommandent une distance se situant entre 1,1 et 1,2mm.¹³⁹ Cependant, les recommandations du *Mannheim consensus ultrasound protocol* sont les plus suivies dans la recherche portant sur cIMT.^{130,132,139-143}

Une autre controverse associée à la mesure de cIMT réside sur l'utilisation de la mesure moyenne ou maximale. Une étude de cohorte prospective portant sur un suivi moyen de 7,2 ans a comparé les deux mesures (moyenne et maximale) en tant qu'indicateurs d'événements cardiovasculaires. Les chercheurs ont découvert que les valeurs moyennes et maximales de cIMT étaient des indicateurs significatifs des maladies cardiovasculaires prévalentes.¹⁴⁴ Une autre étude a montré que contrairement à la valeur moyenne, la valeur maximale améliore significativement l'indice de reclassement net des futures MCV.¹³⁰ Cependant, plusieurs études

observationnelles ont montré que la valeur moyenne de cIMT est plus prédictive des événements cardiovasculaires futurs que la valeur maximale de cIMT.^{35,129,132,135}

2.5.1.2. Facteurs contribuant à l'augmentation de l'épaisseur intima-média de la carotide

Plusieurs études observationnelles ont montré que cIMT était associé avec les facteurs de risque cardiovasculaires tant chez les hommes que chez les femmes.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

Une étude a montré que les valeurs de cIMT augmentent avec l'âge tant chez les hommes que chez les femmes. Cependant, dans cette étude, les valeurs de cIMT étaient plus faibles chez les femmes comparativement aux hommes.¹⁴⁶ De même, une autre étude portant sur 4 814 sujets âgés de 35 à 74 ans a fourni les tendances de cIMT avec l'âge. Les résultats de cette étude montrent des différences statistiquement significatives entre les hommes et les femmes, et les femmes avaient des valeurs de cIMT inférieures à celles des hommes dans tous les groupes d'âge.¹⁴⁸

Plusieurs études observationnelles ont montré une corrélation entre l'hypertension et l'augmentation de cIMT tant chez les hommes que chez les femmes.^{35,145,148-150} Une étude prospective portant sur un suivi moyen de 15 ans a montré que la cIMT des personnes âgées souffrant d'hypertension augmentait en moyenne entre 5 et 12% sur 5 ans.¹⁴⁵ Dans une étude transversale portant sur 3 161 personnes âgées, la pression artérielle systolique s'est avérée être un facteur prédictif indépendant associé avec l'augmentation de cIMT.¹⁵¹ Selon les résultats de cette étude, pour une augmentation moyenne de 10mmHg de pression artérielle systolique, la cIMT augmentait en moyenne de 0,08 mm chez les femmes et de 0,23 mm chez les hommes ((β (IC 95%) : 0,08 (0,05; 0,12) chez les femmes et 0,23 (0,18; 0,31) chez les hommes respectivement).¹⁵¹

De nombreuses études prospectives ont montré que l'augmentation moyenne de cIMT était corrélée avec l'évolution du diabète type 2, du cholestérol LDL, du rapport total cholestérol/HDL-C, de l'indice de masse corporelle élevé, ainsi qu'avec des marqueurs d'inflammation telle que la protéine C-réactive.^{133,145,149,152-165}

Le pourcentage d'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui est un indicateur des glycémies des 3-4 derniers mois, a été présenté comme une mesure du contrôle glycémique permettant d'évaluer le risque de maladie

cardiovasculaire chez les patients souffrant de diabète de type 2. À partir des données de Framingham, une étude est arrivée à la conclusion selon laquelle la cote d'athérosclérose suite à une augmentation de cIMT était 1,7 fois plus élevé chez les patients souffrant de diabète type 2 depuis plus de 10 ans, avec des taux d'hémoglobine glyquée supérieur à 7% (OR (95% IC) : 1,7 (1,1; 2,6)).¹⁶⁰ De même, une étude danoise portant sur un suivi de 3 905 femmes âgées en moyenne de 70 ans montre que, comparativement aux femmes ne souffrant pas de syndrome métabolique, les femmes souffrant d'un syndrome métabolique avaient 6,3 fois plus de risque d'être victime d'un accident vasculaire cérébrale suite à une augmentation de cIMT (HR (IC 95%) : 6,3(3,7; 10,5)).¹⁶¹ Une analyse groupées de 20 études de cohortes examinant l'association entre l'indice de masse corporelle et l'augmentation de cIMT, montre qu'un indice de masse corporelle élevé est un facteur de risque d'athérosclérose.¹⁶² Pour ce qui est de l'obésité abdominale, un tour de taille élevé a été présenté comme associé à un risque de morbidité cardiovasculaire.¹⁶³ Au sein de la Nurses Health Study, le ratio tour de taille/ hanche était fortement associé à l'athérosclérose tant chez les hommes que chez les femmes, ceci indépendamment de l'indice de masse corporelle.¹⁶³

Dans l'étude multiethnique sur l'athérosclérose, comprenant 1 947 personnes âgées en moyenne de 53,7ans, un taux élevé de testostérone et un faible taux de globuline liant les hormones sexuelles ont été associés à une augmentation de cIMT, alors qu'aucune relation entre l'œstradiol et la cIMT n'a été trouvée.¹⁴⁷ Dans une analyse prospective de 249 femmes âgées entre 42 et 57 ans, la diminution des taux d'œstradiol ainsi que la diminution de la globuline liant les hormones sexuelles étaient indépendamment corrélées à une augmentation de cIMT.¹⁶⁶ Cependant, il convient de noter que l'interaction entre les niveaux d'hormones sexuelles et l'augmentation de cIMT est complexe et pourrait impliquer divers mécanismes tels que la résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle et une pratique d'activité physique.¹⁴⁷

L'hypercholestérolémie favorise le dépôt des plaques athéromateuses dans les parois des artères.¹⁵⁸ Les études portant sur l'association entre l'hypercholestérolémie et athérosclérose montrent que le niveau de cholestérol total est associé à une augmentation de cIMT chez les personnes âgées.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Une étude montre à cet effet

qu'une augmentation moyenne de 1mmol/l du cholestérol total est associée à une augmentation moyenne de 0,05mm de cIMT ((β (IC 95%) : 0,05 (0,01; 0,09)).¹⁵⁴ Une autre étude portant sur 6 000 patients âgés entre 40-84 ans montre que le ratio de cholestérol (total cholestérol/HDL-C) est une mesure prédictive importante d'athérosclérose.¹⁵⁹ Selon les conclusions de cette étude, une augmentation d'un pourcent du ratio de cholestérol était associée à une augmentation moyenne de 0,52mm de cIMT (β (IC 95%) : 0,52 (0,43; 0,73)).¹⁵⁹

Les habitudes de vie constituent un maillon important dans l'évaluation de cIMT.¹⁶⁴ Une consommation régulière d'alcool a été présentée comme étant corrélée avec une augmentation de cIMT pouvant conduire à un risque d'infarctus du myocarde tant chez les hommes que chez les femmes,¹⁶⁴ de même que le statut et l'historique d'exposition au tabagisme.¹⁶⁴ Les habitudes de vie sédentaire, caractérisées par un manque d'activité physique, sont courantes chez les personnes âgées. Une relation dose-réponse a ainsi été observée entre la pratique d'activité physique modérée et la réduction du risque d'athérosclérose.¹⁶⁵

2.6. Association entre force de préhension et épaisseur intima-média de la carotide

Bien que la force de préhension et l'épaisseur intima-média de la carotide soient respectivement présentées en médecine cardiovasculaire et gériatrique, comme étant des indicateurs important de fragilité et d'athérosclérose,^{16,133,167-171} la plupart des études présentent plutôt une association entre la force de préhension et les MCV avec des résultats mitigés.

Selon les résultats de ces études, une faible force de préhension est associée à un risque de MCV, et la force de préhension est considéré comme un facteur de risque important des MCV chez les personnes âgées.^{2,13,24,31,47,172} Une méta-analyse portant sur 42 études de cohortes, est arrivée à la conclusion selon laquelle pour une diminution moyenne de 1 kg de la force de préhension, le risque d'accident vasculaire cérébral était de 9% (HR (IC 95%) : 1,09 (1,05; 1,14)), de 7% pour les maladies coronariennes (HR (IC 95%) : 1,07(1,03; 1,11)), et de 16% pour les maladies cardiovasculaires périphériques (HR (IC 95%) : 1,16 (1,12; 1,20)).⁴⁷ Des associations inverses ont été observées au sein d'une autre investigation longitudinale selon laquelle, les personnes âgées atteintes d'affections cardiovasculaires telle que l'infarctus du myocarde,

présentaient 2,7 fois plus de risque d'une diminution progressive de leur force de préhension après un suivi médian de 8,4 ans (HR (IC 95%) : 2,7 (1,50; 5,10)).¹⁷²

Lorsqu'on tient compte de la composante génétique de la force de préhension, les résultats des récentes études de randomisation mendélienne à deux échantillons portant sur l'association entre la force de préhension et les MCV divergent. À partir des variants génétiques rs3121278 et rs752045 identifiées comme associées à la force de préhension, une première étude est arrivée à la conclusion selon laquelle une augmentation d'un kilogramme de la force de préhension génétiquement déterminée, réduisait le risque de maladies coronariennes de 6% (OR (IC 95%) : 0,94(0,91; 0,99)), et d'infarctus du myocarde de 7% (OR (IC 95%) : 0,93(0,89; 0,98)).²⁴ Une deuxième, à l'aide de 136 variants génétiques, est arrivée à la même conclusion que la précédente selon laquelle, pour toute augmentation d'une unité de la force de préhension, le risque de maladies coronariennes était réduite de 31% (OR (IC 95%) :0,69(0,60; 0,79)), et de 25% (OR (IC 95%) : 0,75(0,69; 0,90)) pour ce qui est de l'infarctus du myocarde.²³ La troisième, à partir de 296 variants génétiques associées à la force de préhension, a montré que pour toute augmentation d'une unité de la force de préhension, le risque de fibrillation auriculaire diminuait de 34% (OR(IC 95%) : 0,96 (0,95; 0,98)).² Par contre, une quatrième étude, à l'aide d'un score de risque génétique incluant 16 variants génétiques, n'a pas établi des preuves d'association entre la force de préhension et les maladies coronariennes (OR(IC 95%) : 0,99 (0,94; 1,03)), et l'infarctus du myocarde (OR(IC 95%) : 0,98(0,93; 1,03)).³¹

Deux principales raisons peuvent expliquer la divergence des résultats observés dans l'association entre la force de préhension et les MCV. Premièrement, la majorité de ces études observationnelles évaluent le risque cardiovasculaire à partir d'une mesure auto-déclarée (présent versus absent). La précision à partir d'une telle mesure peut être médiocre et varier d'une étude à l'autre. Par conséquent, une mesure objective des MCV, facilement reproductible, et pouvant offrir un gain en termes de puissance statistique est de mise. L'épaisseur intima-média de la carotide, mesure continue de l'athérosclérose, réponds à ces exigences.³⁵ Deuxièmement, en ce qui concerne les études de randomisation mendélienne ayant investigué l'association entre la force de

préhension et les MCV, la divergence des résultats observés pourrait être attribuée au nombre limité de variants génétiques utilisés, à la pléiotropie (i.e., le phénomène par lequel un variant génétique peut induire plusieurs effets phénotypiques indépendants.²⁹), ainsi qu'aux différentes sources de données et à l'analyse statistique utilisées. Cependant, le peu d'étude observationnelle ayant porté une attention particulière entre la force de préhension et cIMT révèlent des associations à la fois positives, négatives voire absentes; mais aucune n'a eu recours à une analyse de randomisation mendélienne pour investiguer une potentielle association causale entre la force de préhension et cIMT.

Alors qu'une étude souligne l'existence d'une association négative entre l'épaisseur intima-média de la carotide et la force de préhension,¹⁷ une autre étude par contre mets en avant à la fois l'absence et l'existence d'une association entre la force de préhension et cIMT.¹⁷³ À partir des données de deux cohortes populationnelles différentes (Inde et Japon), un étude souligne à la fois l'existence d'une association négative statistiquement significative, ainsi que l'absence d'association entre la force de préhension et cIMT. Les résultats des analyses stratifiées par sexe de cette étude révèlent une association inverse et statistiquement significative entre la force de préhension et cIMT dans la cohorte indienne chez les hommes (β (IC 95%): -0,41(-0,54; -0,33), mais pas statistiquement significative chez les femmes (β (IC 95%) : -0,27 (-0,39; 0,11)). Par contre, dans la cohorte japonaise, aucune association statistiquement significative entre la force de préhension et cIMT n'a été observée tant chez les hommes ($\beta= 0,10$ (-0,05; 0,16)) que chez les femmes ($\beta= 0,08$ (-0,01; 0,13))).¹⁷³

Une autre étude, portant sur 795 personnes âgées, n'a trouvé aucune association entre la force de préhension et cIMT parmi les personnes âgées souffrantes d'hypertension ayant un faible niveau de plaquettes (OR (CI 95%) : 0,86 (0.61; 1.22)), contre une association positive (OR (CI 95%) : 1,82 (1,26; 2,64)) chez les personnes âgées hypertendues ayant un niveau élevé de plaquettes.¹⁷ De même, une autre étude souligne qu'une faible force de préhension pourrait être un facteur de risque indépendant d'un épaissement de cIMT chez les personnes âgées souffrantes de diabète de type 2.¹⁸

2.7. Limites des études antérieures

Une première limite réside sur la présence du biais de confusion. Le biais de confusion survient lorsqu'un facteur externe, encore appelé tiers facteurs, entraîne une distorsion de l'estimation de l'effet de l'exposition sur l'issue.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ Le biais de confusion non mesurée découle donc de l'incapacité à ajuster pour des potentiels facteurs de confusion important, ceci suite à l'impossibilité de les mesurer.¹⁷⁴

Les études ayant utilisée la randomisation mendélienne pour prendre en compte ce problème de confusion non mesurée dans l'association entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires ont présenté certaines limites. Par exemple, ces études ont toutes été menées à partir d'un devis de randomisation mendélienne à deux échantillons. Par conséquent, elles n'ont pas l'aptitude de procéder à des analyses stratifiées par sexe et par âge car elles s'appuient sur des statistiques sommaires; de ce fait, elles études supposent tacitement que l'effet de la force de préhension sur les MCV ne varie pas avec le sexe ou l'âge.¹⁷⁷ La validité de cette hypothèse est loin d'être garantie, car les différences entre les sexes en ce qui concerne les événements cardiovasculaires²⁷ sont bien documentées, et les preuves suggèrent que l'influence d'une faible force de préhension sur le risque cardiovasculaire diffère selon le sexe³²⁻³⁴ et l'âge.¹³ De plus, avec le nombre de variants génétiques utilisées comme instrument qui différait d'une étude à l'autre, un biais de faible instrument pourrait engendrer de nombreux problèmes notamment des estimations biaisées en cas de présence d'instruments invalides.

Une deuxième limite réside sur la mesure auto-déclarée des MCV. En effet, comme mentionné au point 2.5 ci-dessus, ces études évaluent le risque cardiovasculaire à partir d'une mesure auto-déclarée. Une des conséquences d'une telle mesure réside sur la présence des erreurs de classifications. Par conséquent, les estimations obtenues peuvent tendre vers la valeur nulle si ces erreurs de mesures sont non différentielles (c'est-à-dire si la classification des participants souffrant de MCV ou non est similaire entre les exposés et non exposés¹⁷⁴). Dans le cas où ces erreurs de mesure seraient différentielles (c'est-à-dire, si la classification des participants souffrant de MCV ou non, est différente entre les exposés et non exposés¹⁷⁴), les estimations de ces études pourraient sous-estimer ou surestimer le risque cardiovasculaire.

Enfin, les quelques études qui ont étudié le rôle de la force de préhension dans l'association entre les facteurs de risque cardiovasculaire et les événements cardiovasculaires ont montré l'existence d'interactions importantes entre la force de préhension et les facteurs de risque cardiovasculaire.^{37,39,178} Il existe également des preuves suggérant que des facteurs de risque cardiovasculaire tels que le diabète de type 2, l'hypertension et une absence de pratique d'activité physique contribuent eux-mêmes à la diminution de la force de préhension,³⁶⁻³⁸ suggérant que la force de préhension est une variable intermédiaire (c.-à-d. la médiation) sur la voie causale entre les facteurs de risque de MCV et les événements cardiovasculaires. Cependant, ces études n'ont pas particulièrement investigué si la force de préhension augmentait, diminuait ou alors jouait un rôle médiateur dans les associations entre facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose.

Les mécanismes pouvant expliquer l'association entre la force de préhension et l'épaisseur intima-média de la carotide étant mal connus et peu documentés, sur la base des résultats des différentes études antérieures, la figure 2-5 ci-dessous illustre à partir d'un modèle conceptuel, les différentes relations possibles pouvant expliquer cette association apparente.

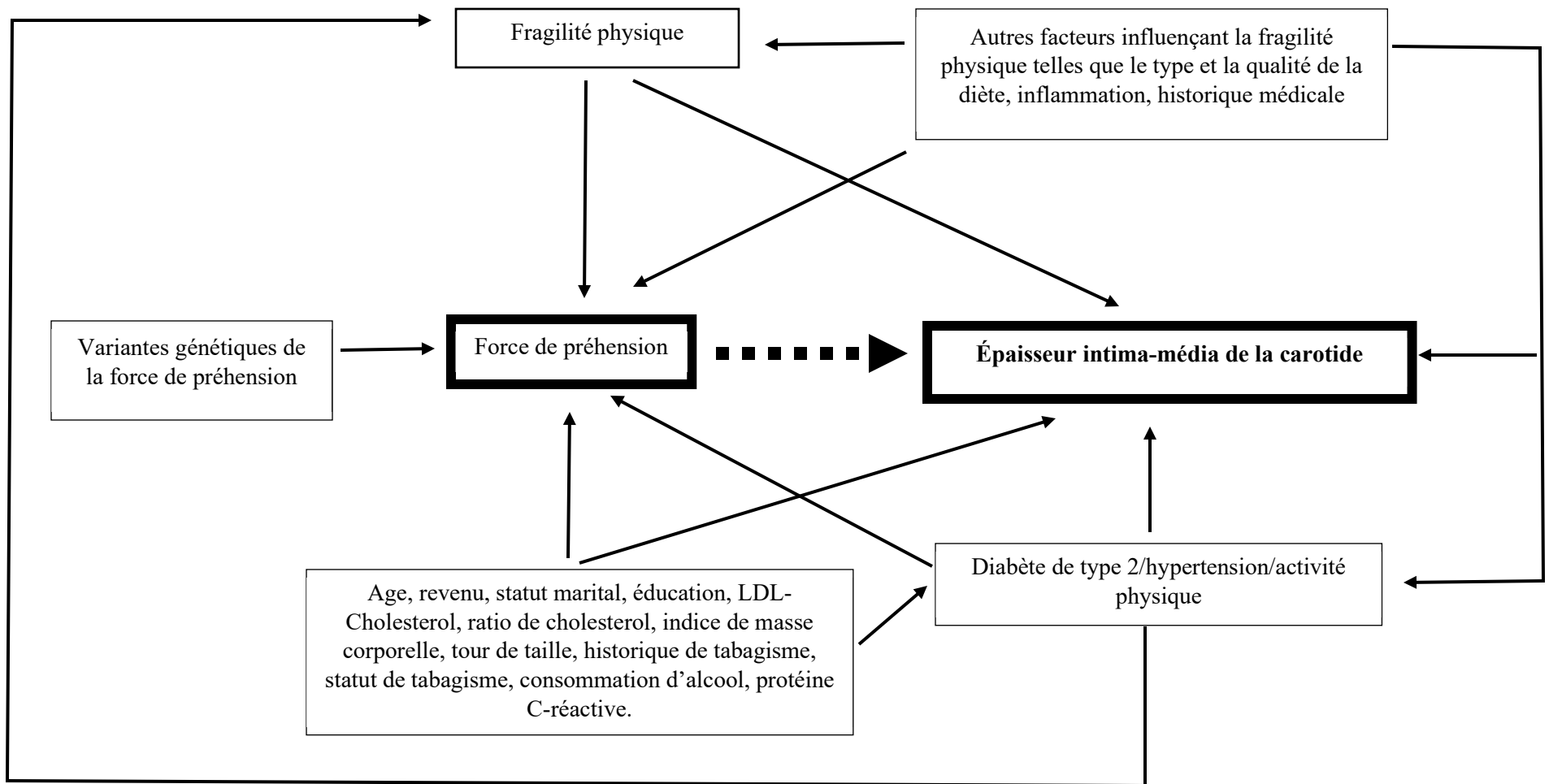


Figure 2-5. Modèle conceptuel illustrant les différentes relations pouvant conduire à l'association entre la force de préhension et l'épaisseur intima-média de la carotide.

CHAPITRE 3: OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

3.1. Objectifs

Sur la base des limites des études précédentes, l'objectif général de cette thèse consiste à examiner le rôle de la force de préhension sur le risque cardiovasculaire dans la population âgée. Trois objectifs spécifiques découlent de cet objectif général :

Objectif 1 : Examiner à partir d'un examen de la portée, la force de préhension comme facteur de risque de la santé cardiovasculaire de la personne âgée en tenant compte des différences entre les sexes biologiques;

Objectif 2 : Investiguer à l'aide de la randomisation mendélienne, l'association potentiellement causale entre la force de préhension et l'athérosclérose;

Objectif 3: Décomposer le rôle médiateur et d'interaction de la force de préhension dans les associations entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose.

3.2. Hypothèses

Trois hypothèses sont proposées:

Hypothèse 1 : L'association apparente entre la force de préhension et l'athérosclérose est entachée de biais suite à une confusion résiduelle;

Hypothèse 2 : Il existe une association potentiellement causale entre la force de préhension et l'athérosclérose;

Hypothèse 3 : La force de préhension est un marqueur de fragilité qui pourrait interagir avec les facteurs de risque cardiovasculaire, et/ou jouer un rôle médiateur dans l'association entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose.

CHAPITRE 4 : ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES

Ce chapitre portant sur les aspects méthodologiques présente dans un premier temps l'examen de la portée littéraire, méthode utilisée pour répondre à l'objectif 1. La section 2 porte une attention sur l'Étude Longitudinale Canadienne sur le Vieillessement, étude au sein de laquelle sont issues les données utilisées pour répondre aux objectifs 2 et 3. Nous présentons par la suite à la section 3, la méthode de randomisation mendélienne utilisée pour répondre à l'objectif 2. La section 4 quant à elle, présente la méthode de décomposition à quatre portions (*A four ways-decomposition methods*) utilisée pour répondre à l'objectif 3.

4.1. Objectif 1- Examiner la force de préhension comme facteur de risque de la santé cardiovasculaire de la personne âgée en tenant compte des différences entre les sexes biologiques.

Afin de répondre à cet objectif, nous effectués un examen de la portée littéraire ou *scoping reviews* sur l'association entre la force de préhension et les résultats cardiovasculaires, avec un accent particulier sur la façon dont le sexe biologique a été pris en compte dans la littérature.

Les examens de la portée ou *scoping reviews*, occupent de plus en plus une place de choix en matière d'outils de synthèse des preuves littéraires.¹⁷⁹ Il s'agit d'une forme de synthèse de la littérature qui aborde une question de recherche exploratoire, tout en donnant une indication claire du volume de la littérature existante sur le sujet, ceci dans l'optique de cartographier les types de preuves disponibles, les organiser, et mettre en évidence les lacunes de la recherche dans un domaine.¹⁸⁰

Différentes des revues systématiques qui, par définition, sont des synthèses littéraires dont le but consiste à identifier, à fournir des réponses à des questions de recherche à partir d'un éventail restreint d'études dont la qualité a été évaluée au préalable,¹⁷⁹ les examens de la portée ne visent pas à répondre à des questions de recherche spécifiques, ni à évaluer la qualité des études incluses, encore moins évaluer de manière critique la littérature existante.¹⁸⁰

Pour une élaboration rigoureuse, nous avons utilisé le cadre méthodologique proposé par Arkey et O'Malley.¹⁸⁰ Après avoir élaboré et enregistré le protocole sur lequel est bâti ledit examen de la portée et qui peut être consulté dans <https://osf.io/dashboard> (DOI: [10.17605/OSF.IO/D93Z8](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/D93Z8)), il est question par la suite :

Étape 1- Identifier la question de recherche. Il est donc question ici de mettre en place les facettes de la problématique qui sont particulièrement pertinentes.¹⁸⁰

Étape 2- Identifier les études pour étayer la problématique soulevée à l'étape 1. Il est question à cette étape de procéder à une recherche documentaire à travers les bases de données électroniques, listes de références, et toutes autres bases de données jugées pertinentes.¹⁸⁰

Étape 3- Sélectionner les études pertinentes. Il est question ici d'élaborer une liste de critères d'inclusion et d'exclusion permettant de retenir le maximum d'étude se rapportant à la question de recherche, et d'éliminer les études moins pertinentes et qui ne répondent pas à la problématique posée.¹⁸⁰

Étape 4- Cartographier les données. Connotant le processus d'extraction des données dans une revue systématique,¹⁸⁰ cartographier la littérature est une technique qui permet de synthétiser via un tri, et interpréter les données qualitatives de la littérature en fonction d'une série de thèmes clés qui entourent la problématique de recherche soulevée.¹⁸⁰

Étape 5- Rassembler, résumer et rapporter les écrits. Il est question ici de procéder à une synthèse narrative des résultats pertinents liés à la problématique soulevée.

4.2. Source des données : Étude Longitudinale Canadienne sur le Vieillissement (ÉLCV)

4.2.1. Présentation de la base de données

Les données utilisées pour répondre aux objectifs 2 et 3 sont issues de l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement (ÉLCV). L'ÉLCV est une étude de cohorte qui a été conçue pour être une plateforme de recherche nationale.¹⁸¹ Elle a été menée auprès de 51338 hommes et femmes âgées de 45 à 85 ans au moment du recrutement, et suivis tous les trois ans pendant au moins 20 ans ou jusqu'à leur décès.¹⁸¹

Composée de deux cohortes complémentaires à savoir la cohorte dite de *suivi* qui est constituée de 21241 participants sélectionnés parmi les 10 provinces canadiennes et interrogés par téléphone, et la cohorte dite *complète* constituée de 30097 participants sélectionnés sur un rayon de 25 à 50 km dans l'un des 11 sites de collecte des données situés partout au Canada, et ont fourni des informations lors des entrevues à domicile et dans les sites de collectes des données.¹⁸¹ Les participants de l'ÉLCV ont été sélectionnés au hasard à partir de trois bases d'échantillonnage à savoir l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC), l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes-Vieillesse en santé (ESCC-VS), et enfin à partir des registres de santé provinciaux.¹⁸¹

L'inclusion des participants dans l'étude à l'âge de 45 ans a été motivée par le désir de saisir les expériences de parcours de vie de façon prospective, ceci compte tenu du fait que des changements importants qui peuvent influencer les événements de vie des individus surviennent la plupart du temps en moyenne au cours de cette période.¹⁸¹ La limite d'âge supérieure à 85 ans comprends les personnes qui entrent dans l'étude au cours de leur transition vers la retraite, celles qui sont déjà à la retraite, et celle qui ont déjà atteint la vieillesse.¹⁸¹

Ont été exclus, les résidents des trois territoires, les personnes vivant dans les réserves fédérales des premières nations, les membres à temps plein des forces armées canadiennes, les personnes vivant dans les institutions, les personnes incapables de s'exprimer en anglais ou en français, et les personnes ayant une déficience cognitive.¹⁸¹

Afin de corriger les différences qui peuvent engendrer des biais et d'autres écarts avec la population de référence, des pondérations d'échantillonnage ont été utilisées de façon à ce que l'échantillon complet de l'ÉLCV soit généralisable à l'ensemble de la population canadienne.¹⁸¹ Deux types de pondérations ont été calculées dans l'ÉLCV. Les pondérations d'inflation dont l'objectif consistait à fournir aux différents chercheurs une estimation du nombre de participant pour chacune des provinces canadiennes afin de s'assurer de la représentativité de la population provinciale admissible. Les pondérations analytiques quant à elles ont

été calculées dans l'ÉLCV dans l'optique de permettre aux chercheurs de tenir compte de la stratégie d'échantillonnage, ainsi que de la non-réponse des participants dans leurs différents modèles de régression.¹⁸¹

Les participants de l'ÉLCV ont fourni une série d'information au moyen d'un questionnaire lors des différents entrevues tant téléphoniques que lors des entretiens à domicile ainsi que dans les différents sites de collectes de données.¹⁸¹ Une série d'indicateurs sociaux et démographiques, conditions et habitudes de vie, l'état de santé, des mesures physiques, ainsi que des données biologiques issues des spécimens de sang et d'urine ont été collectés.¹⁸¹

Cette thèse utilise les données génotypées issues des échantillons de sang et d'urine, ainsi que les données de départ (collectées entre 2012-2015) et du premier suivi (collectées entre 2015-2018) portant sur les mesures physiques, socio-démographiques, conditions et habitudes de vie, des 30097 participants de la cohorte dite complète afin de répondre uniquement aux objectifs 2 et 3.

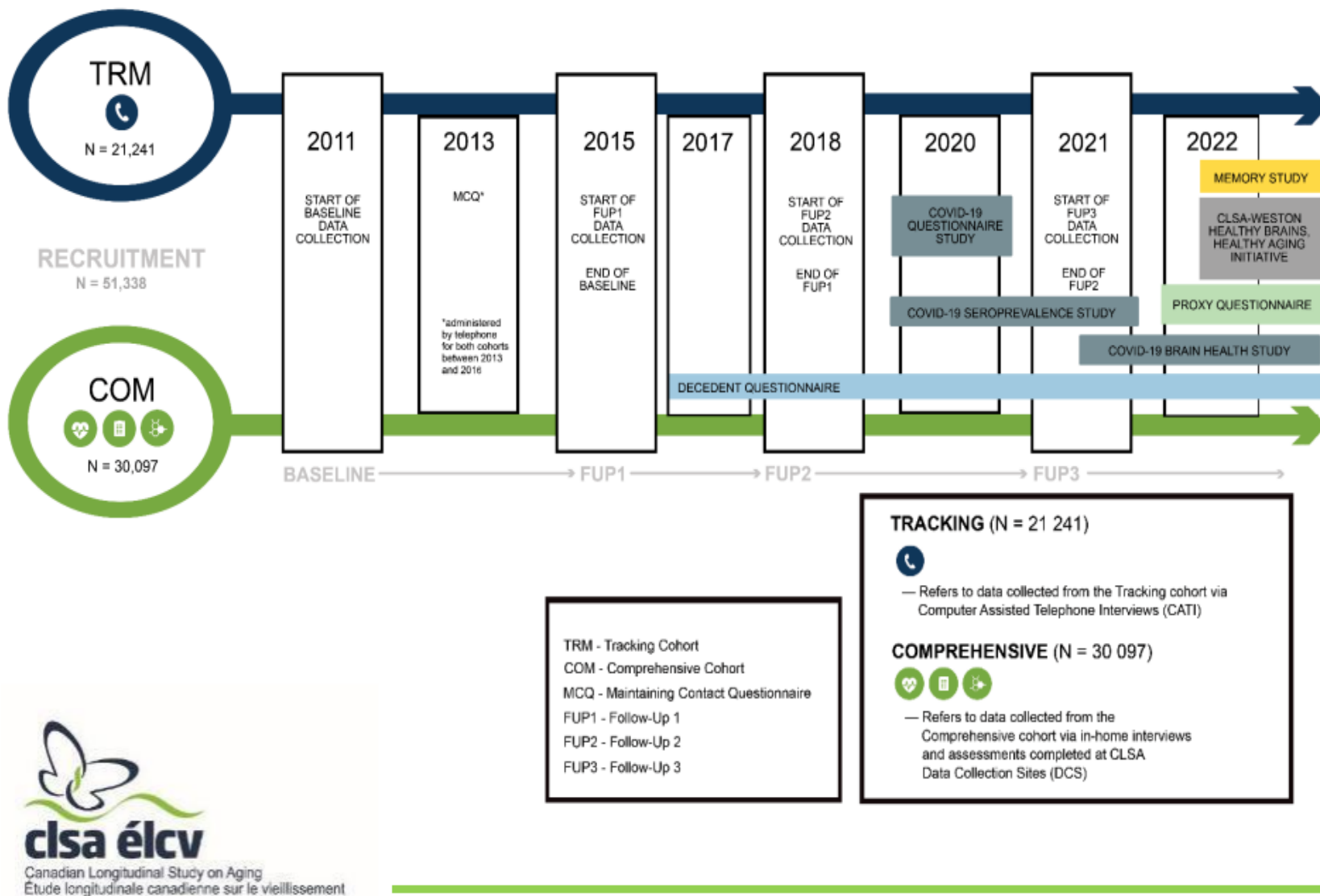


Figure 4-1. Chronologie de la collecte des données de l'ÉLCV. Source : <https://www.clsa-ÉLCV.ca/doc/2429>

4.2.2. Génotypage des données

Les échantillons de sang et d'urine des 30 097 participants de la cohorte dite *complète* de l'ÉLCV ont été prélevés et anonymisés sur les différents sites de collecte, et stockés à -80°C pour analyse au *CLSA Biorespository and Bioanalysis Centre* ainsi qu'au *Genetics and Epigenetics Centre*.^{181,182} L'ADN génomique a été extrait des échantillons de sang sur la base du protocole de purification *Chemagic DNA Buffy Coat Kit Special 200 μL Prefilling VD151007* à l'aide l'instrument *Chemagic MSM I*.^{181,182}

Le génotypage a été réalisé à l'aide de la puce UK Biobank Axiom (Affymetrix Research Services Laboratory, Santa Clara, Californie, USA).^{181,182} Une série de lots séparés contenant chacun environ 5 000 échantillons d'ADN ont ainsi été génotypés. Le contrôle de qualité (CQ) a été effectué à l'aide de *Axiom Analysis Suite V.2.0*, similaire à la documentation du contrôle qualité de génotypage de *UK Biobank*,^{181,182} et a été décrit en détail dans le protocole de génotypage de l'ÉLCV (<https://www.clsa-ÉLCV.ca/data-access>).

En bref, les variants génétiques de bonne qualité ont été détectées sur la base des tests statistiques pour les effets de lot (CQ $\geq 82\%$ au niveau de l'échantillon), les effets de plaque (taux d'appel de CQ des plaques $\geq 95\%$), l'équilibre de Hardy-Weinberg (HWE $p\text{-value} > 10^{-6}$), les effets de sexe et les effets de discordance.^{181,182} Au cours du processus de génotypage, des plaques ou des échantillons d'ADN dont la qualité d'appel du génotype était inférieure aux seuils définis ci-dessus ont été re-génotypés, ce qui a entraîné le génotypage de certains individus deux fois, et les échantillons avec le manque de génotype le plus élevé ont été supprimés.^{181,182} Après le contrôle de qualité, au total, 27 010 échantillons d'ADN provenant de 26 622 participants ont été génotypés avec succès, donnant lieu à environ 794 409 variants génétiques.

Les variants génétiques présentant des allèles de risque manquant ont été imputées à l'aide du panel de référence *TOPMed20* de *l'University of Michigan Imputation Service*.^{181,182} Comme données d'entrée dans le processus d'imputation, l'ÉLCV a utilisé les 26 622 participants qui ont réussi le contrôle et l'ensemble des 716 347 (90,17%) des variants génétiques qui ont satisfait aux critères suivants : réussir tous les tests de CQ; variant génétique contenant une absence d'allèle de risque $< 5\%$; fréquence des allèles

mineurs $> 0,0001$.^{181,182} La qualité de l'imputation à l'aide du panel de référence *TOPMed* a été évaluée à l'aide de la mesure d'information par variant génétique, et comparée à l'imputation du panel de référence *Haplotype Reference Consortium* contenant 32 488 échantillons de référence et 40,4 millions de variants génétiques.^{181,182} Pour chaque ensemble de données d'imputation, les mesures d'information pour toutes les variants génétiques ont été stratifiées en bacs de fréquence des allèles mineurs avant la comparaison. La comparaison de la qualité d'imputation entre les deux panels de référence a démontré que le panel de référence *TOPMed* a donné une qualité d'imputation globale plus élevée (Imputation Quality Score (IQS) $> 82\%$).

Afin de réduire les effets de structure de la population, des sous-ensembles de population avec une ascendance relativement homogènes ont été identifiés à partir de l'analyse en composante principale. Les données génotypées utilisées pour répondre à l'objectif 2 de cette thèse sont donc issues des 26 622 participants de l'ÉLCV ayant été génotypés avec succès, dont 24 655 (92,6%) ont été identifiés comme étant d'ascendance européenne dans 1000 génomes.^{181,182}

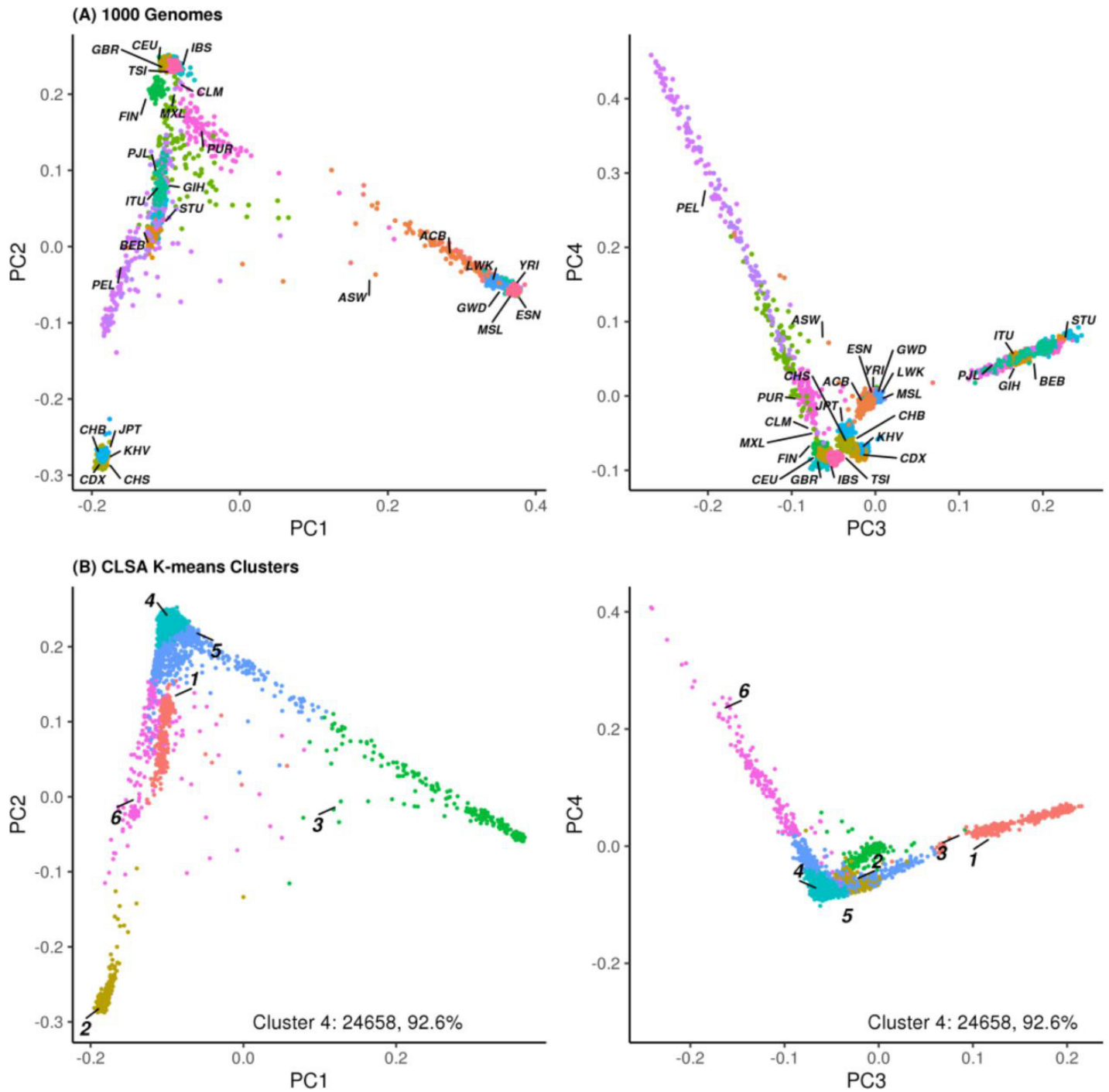


Figure 4-2. Sous-ensemble d'ascendance européenne de l'ÉLCV. (A) Les quatre principaux composants des 1000 populations de génomes étiquetés et colorés (le code de population fait référence à <https://www.internationalgenome.org/category/population/>). (B) Les quatre principaux composants de l'ÉLCV codés par couleur et étiquetés par numéro de cluster.^{181,182}

4.2.3. Mesures physiques, sociodémographiques, habitudes de vie et conditions chroniques

Les 11 sites de collecte de données de l'ÉLCV ont été conçus pour collecter des informations pertinentes de bonnes qualités à l'aide d'équipements de pointe.¹⁸¹ Dans l'optique d'éliminer les différentes sources d'erreurs qui pourraient survenir tout au long du processus de collecte des données, les différents équipements de mesures ont été standardisés.¹⁸¹

Cinq principales mesures physiques dont la force de préhension, exposition d'intérêt pour les objectifs 2 et 3, ont été collectées à partir des tests de performance physique. La force de préhension a été mesurée sur la main dominante du participant (sauf contre-indication tel que défini sur le protocole de test cf. <https://clsa-ÉLCV.ca/doc/537>) à l'aide du dynamomètre de préhension sans fil Tracker Freedom afin d'évaluer la force musculaire globale du participant.¹⁸¹ Outre ces cinq principales mesures physiques, des évaluations supplémentaires dont celles portant sur l'épaisseur intima-média de la carotide, issue d'intérêt pour les objectifs 2 et 3, ont été effectuées sur les participants qui répondaient aux critères d'éligibilité tel que formulés dans le protocole d'évaluation (cf. <https://clsa-ÉLCV.ca/doc/522>).

Les principaux indicateurs sociodémographiques collectés dans l'ÉLCV incluaient le sexe, l'âge, l'éducation, le revenu, l'origine ethnique, la langue et la religion.¹⁸¹ Les principaux indicateurs liés aux habitudes de vie incluaient la pratique d'activité physique, l'état nutritionnel, la consommation de tabac et la consommation d'alcool.¹⁸¹ De plus, au sein de la cohorte dite complète, les informations concernant les affections chroniques telles que le diabète, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose ont été collectées.¹⁸¹

4.3. Objectif 2- Investiguer l'association causale entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire.

L'objectif 2 de cette thèse se focalise sur la composante génétique de la force de préhension afin d'investiguer s'il existe une association causale entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire. La méthode de randomisation mendélienne a été utilisée à cet effet.

Le terme randomisation mendélienne (RM) puise ses origines à travers les travaux de Katan,¹⁸³ et fait référence à une distribution aléatoire des gènes transférés des ascendants aux descendants au moment de la formation des gamètes lors de la conception.^{184,185} Cette distribution aléatoire des gènes est comparée à la technique de randomisation dans un essai randomisé dont le but est de permettre une répartition homogène des potentiels facteurs de confusion entre les groupes de comparaison.^{184,185} La RM applique donc, à partir des données observationnelles, un schéma de randomisation similaire à celui des essais randomisés afin de gérer la problématique de biais de confusion non mesurée inhérente dans les estimations des études observationnelles.¹⁸⁶

4.3.1. Intuition de la méthode de randomisation mendélienne

La méthode de randomisation mendélienne est centrée sur la technique des variables instrumentales, méthode largement développée en économétrie dans l'optique de gérer le problème d'endogénéité (notion de biais de confusion en épidémiologie).²⁹ Une procédure de RM consiste donc à chercher un ou plusieurs instruments génétiques (SNP) respectant les conditions des variables instrumentales à savoir : (i) être associé à l'exposition d'intérêt; (ii) ne pas être associé à l'issue d'intérêt; et (iii) ne pas être associé à toutes covariables mesurées ou non pouvant être associées à la fois à l'exposition et à l'issue d'intérêt.^{29,187}

À titre d'illustration, supposons que Z soit notre variable instrumentale, A notre exposition d'intérêt, Y notre issue d'intérêt, et C les covariables (non mesurées) pouvant exister entre A et Y.

Selon la première présupposition (i) dite *permanente*, la variable instrumentale Z doit être associée à l'exposition A. Pour la deuxième présupposition (ii) dite *d'indépendance*, Z ne doit pas être associée à toutes covariables C (mesurées ou non) de l'association entre l'exposition A et l'issue Y. Enfin, selon la troisième présupposition (iii) dite de *restriction-inclusion*, Z ne doit pas être associée au résultat Y conditionnellement à l'exposition A et aux covariables C. Cette dernière présupposition implique que la seule voie par laquelle Z peut influencer Y doit uniquement passer via A.^{29,185,188,189}

4.3.2. Illustration dans le cadre de notre thèse

La figure 7 présente le cadre conceptuel de la procédure de randomisation mendélienne, tout en illustrant les trois présuppositions fondamentales (i, ii et iii). La première présupposition (i) les SNPs doivent être associée à la force de préhension. Pour la deuxième présupposition (ii), les SNPs ne doivent pas être associées à toutes covariables C (non mesurées) de l'association entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire. Enfin, selon la troisième présupposition (iii), les SNPs ne doivent pas être associées à l'athérosclérose vasculaire conditionnellement à la force de préhension et aux covariables C.

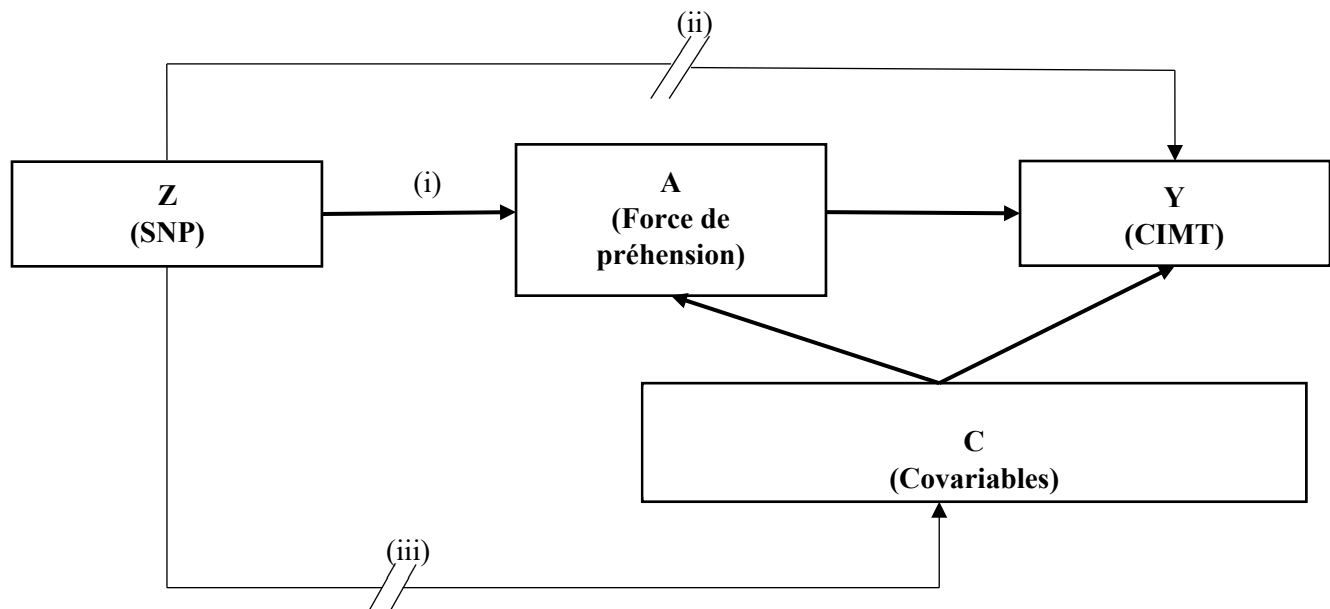


Figure 4-3. Modèle conceptuel de la méthode de Randomisation mendélienne.²⁹

SNP = Single Nucleotide Polymorphism

CIMT = Carotid intima-media thickness

4.3.2.1. Choix des instruments

La procédure portant sur le choix des instruments à inclure dans une analyse de RM est centrale, et peut se faire à travers une approche biologique, ou à travers une approche statistique.²⁹ Bien que les deux approches ne s'excluent pas mutuellement, la décision portant sur le choix des instruments peut donc se baser sur les éléments de ces approches.²⁸

L'approche biologique consiste à inclure des variants génétiques provenant des régions de gène qui ont un lien biologique avec l'exposition d'intérêt.²⁸ Les variants génétiques sélectionnées à partir de cette approche pourraient être réputées comme des instruments valides c'est-à-dire respectant les trois présuppositions ci-dessus,²⁸ si les mécanismes biologiques de l'exposition sont parfaitement connus. Dans le cas contraire, l'approche statistique est généralement préconisée.

Les mécanismes biologiques de la force de préhension n'étant pas parfaitement connus, nous avons eu recours à une approche statistique pour le choix des instruments. Dans l'approche statistique, outre le critère consistant à inclure uniquement les instruments génétiques qui sont associés à l'exposition d'intérêt au seuil de signification à l'échelle du génome (5×10^{-8}),^{28,29} l'approche statistique fait également appel à deux autres indicateurs clés dans le choix des instruments : (i) la proportion de la variance phénotypique expliquée par l'instrument dans l'échantillon; et (ii) la statistique F du modèle de régression entre l'instrument génétique et l'exposition d'intérêt.^{28,29}

La proportion de la variance phénotypique expliquée par chaque instrument dans l'échantillon consiste à évaluer le déséquilibre de liaison (LD), c'est-à-dire le niveau de corrélation pouvant exister entre les instruments; il est question de calculer le coefficient de corrélation de Pearson (r^2).²⁹ Selon les nouvelles lignes directrices des études de RM,²⁸ une valeur seuil de $r^2 \leq 0,001$ a été proposée pour déterminer le niveau de corrélation acceptable entre les instruments; c'est-à-dire, des valeurs de r^2 supérieures à 0,001

indiquent une association plus forte entre les allèles.²⁸ Par conséquent, les instruments présentant un coefficient de corrélation supérieure à 0,001 devraient être exclus.

La statistique F quant à elle mesure la force de l'instrument. Elle est liée à la proportion de la variance phénotype expliquée par l'instrument (r), la taille de l'échantillon (n) et le nombre d'instrument utilisé dans l'étude (k) par la formule :

$$F = [(n-k-1) / k] * [(r^2/1- r^2)]$$

Une valeur seuil de $F > 10$ a été proposée dans les nouvelles lignes directrices pour matérialiser la force des instruments afin d'éviter toute possibilité de biais de faible instrument dans une analyse de RM.^{28,29} Dépendamment des cas de figures, une procédure de RM peut utiliser une ou une série de variants génétiques comme instrument. En présence d'une série de variants génétiques, la construction d'un score de risque génétique (*GRS-Genetic Risk Score*) obtenu par sommation des différents allèles de risque (variant de 0 à 2) de chaque variant génétique est le plus souvent requise.^{28,29,190} Le recours au score de risque génétique permet non seulement d'augmenter la puissance statistique de la procédure, mais aussi de réduire le biais potentiel de faible instrument le plus souvent rencontré lorsqu'on utilise une seule variant génétique.^{28,29,190}

Une procédure de RM qui se veut rigoureuse exige donc la vérification des trois présuppositions mentionnées plus haut afin de pouvoir porter une interprétation causale aux mesures des effets obtenus.

4.3.2.2. Analyses de sensibilité pour la vérification des présuppositions causales

Par illustration dans le cadre de cette thèse, bien que la présupposition dite *permanente* peut être satisfaite au niveau empirique à l'aide d'un simple modèle de régression,^{29,191} la présupposition dite *d'indépendance* ne peut être entièrement évaluée car toutes les covariables existantes entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire ne peuvent être toutes connues ou mesurées.^{29,187,192} La présupposition dite de

restriction-inclusion quant à elle est difficile à satisfaire sur le plan pratique, car il pourrait toujours exister d'autres voies ou mécanismes biologiques autres que celle passant par la force de préhension par lesquelles les variants génétiques associées à la force de préhension pourraient affecter l'athérosclérose vasculaire (c'est-à-dire la pléiotropie); ce qui pourrait invalider les estimations obtenues.^{29,188,193}

La pléiotropie est donc le principal problème dont souffre la procédure de RM. Ne pouvant être complètement éliminée, plusieurs approches méthodologiques ont été proposées pour évaluer à travers des analyses de sensibilité, l'impact de la pléiotropie sur les estimations obtenues. Dans le cadre de cette thèse, nous allons uniquement présenter les quatre méthodes les plus fréquemment utilisées en analyse de sensibilité permettant de porter une évaluation de la pléiotropie à savoir le test d'hétérogénéité, le test d'intercept d' Egger (MR-Egger Intercept test), la méthode basée sur la médiane pondérée, et enfin celle basée sur l'inverse de la variance pondérée.

4.3.2.2.1. Test de l'hétérogénéité

Un test d'hétérogénéité en RM repose sur l'hypothèse selon laquelle toutes les variants génétiques utilisées comme instrument identifient le même paramètre causal.¹⁸⁷ Autrement dit, le test d'hétérogénéité consiste à quantifier le pourcentage de la variation totale expliquée entre les estimations obtenues par chacune des variants génétiques qui n'est pas due au hasard.^{187,194} L'hétérogénéité peut être évaluée tant sur les plans statistiques que graphiques. Au niveau statistique, le degré d'hétérogénéité peut être évalué à l'aide de la statistique I^2 qui varie entre 0% et 100%, avec une valeur de 0% indiquant une absence d'hétérogénéité. Ainsi, plus la valeur de I^2 est élevée, plus l'hétérogénéité est croissante.¹⁹⁴

Sur le plan graphique, elle peut être évaluée à partir d'un diagramme de dispersion mettant en lien les associations entre variants génétiques et l'issue aux associations entre variants génétiques et exposition.¹⁸⁷ Selon ce diagramme de dispersion, chaque point représente une variant génétique, et doit être compatible

avec une première bissectrice décrivant la tendance de l'effet de l'exposition sur l'issue.¹⁸⁷ Tout point qui s'écarte sensiblement de cette première bissectrice traduit ainsi une source de pléiotropie.¹⁸⁷

4.3.2.2.2. Test de l'ordonnée à l'origine d'Egger

La méthode de régression d'Egger (MR-Egger) repose sur l'hypothèse selon laquelle l'effet direct de l'instrument (variant génétique) Z sur l'issue Y est indépendant de la force de l'instrument; hypothèse généralement connue sous l'appellation d'hypothèse *InSIDE* (*Instrument Strength Independent of Direct Effect*).^{187,192,195-197} MR-Egger est une analyse statistique permettant d'évaluer si les instruments inclus dans l'analyse de RM ont des effets pléiotropes sur le résultat qui diffère en moyenne de zéro.^{192,195-197}

À titre d'illustration, supposons le graphique dirigé orienté ci-dessous (Figure 8) représentant les différentes relations entre un ensemble de variant génétique Z_j ($j=1,2, 3\dots k$), l'exposition A et l'issue Y . Appelons β_{Aj} l'estimation de l'association entre la variant génétique Z_j et l'exposition A , θ l'effet de l'exposition sur l'issue Y , et α_j l'effet directe de la variant génétique Z_j sur l'issue Y .

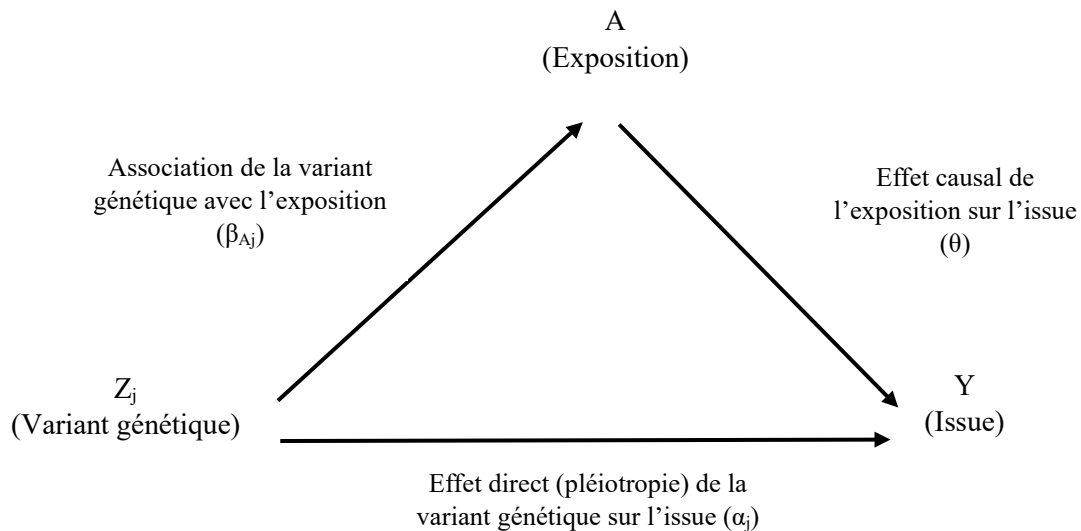


Figure 4-4. Décomposition MR-Egger de l'association entre la variant génétique avec l'issue en un effet indirect (causal) via l'exposition et un effet direct (pléiotropie)¹⁹²

Supposons également que toutes les variants génétiques ne sont pas en déséquilibre de liaison, et que les relations au sein de ce diagramme sont linéaires.¹⁹² La MR-Egger décompose l'effet total de Z_j sur Y (β_{Yj}) en deux composantes à savoir une composante directe et une composante indirecte passant par A :

$$\beta_{Yj} = \alpha_j + \theta \beta_{Aj} + \varepsilon E_j ; \text{ avec } \varepsilon E_j \sim N(0, \sigma'^2 se(\beta_{Yj}))$$

Selon Egger, si le test de l'ordonnée à l'origine n'est pas statistiquement significatif, nous serons en absence d'une pléiotropie.¹⁹² Inversement, si ce test de l'ordonnée à l'origine statistiquement significatif, alors nous serons en présence d'une pléiotropie.¹⁹² Le test visant donc à évaluer la pléiotropie à partir de l'ordonnée à l'origine dans MR-Egger est communément appelée *test de l'ordonnée de l'origine d'Egger (MR-Egger intercept test)*.¹⁹²

4.3.2.2.3. Méthode basée sur la médiane pondérée

Une médiane pondérée dans le cadre de la RM est définie comme une distribution empirique dans laquelle chaque estimation issue d'une variant génétique utilisée comme instrument apparaît comme une probabilité proportionnelle à l'inverse de sa variance.¹⁸⁷ La méthode basée sur la médiane pondérée repose donc sur l'hypothèse selon laquelle les estimations obtenues seront considérées comme cohérentes si au moins 50% des variants génétiques incluses dans l'analyse de RM sont des instruments valides c'est-à-dire respectent les trois présuppositions causales présentées à la section 4.3.1.

4.3.2.2.4. Méthode basée sur l'inverse de la variance pondérée

La méthode basée sur l'inverse de la variance pondérée repose sur l'hypothèse selon laquelle si toutes les variants génétiques sont des instruments valides, et que leurs relations avec l'exposition et l'issue sont linéaires et homogènes, alors les estimations obtenues à partir de chaque instrument peuvent être moyennées à l'aide d'une formule pondérée par l'inverse de la variance de chacune des estimations pour fournir une estimation globale cohérente.^{28,29,187}

Supposons θ_{Rj} le ratio de l'effet causal de l'exposition (β_{Xj}) sur l'issue Y (β_{Yj}) estimée à l'aide d'une seule variant génétique Z valide c'est-à-dire $\theta_{Rj} = \frac{\beta_{Xj}}{\beta_{Yj}}$; avec une erreur standard de l'estimation θ_{Rj} approximée en valeur absolue comme $\sigma_{Rj} = \frac{\sigma_{Yj}}{\beta_{Xj}}$. En présence de plusieurs instruments génétiques valides Z_j , les estimations θ_{Rj} peuvent être combinées pour obtenir une estimation globale et cohérente appelée estimation pondérée par l'inverse de la variance.¹⁹⁸

$$\beta_{IVW} = \frac{\sum_{j=1}^j \theta_{Rj} \sigma_{Rj}^2}{\sum_{j=1}^j \sigma_{Rj}^2}$$

L'estimation obtenue par l'inverse de la variance pondérée est donc une moyenne pondérée des estimations des ratios dans laquelle les pondérations sont tout simplement les variances inverses des estimations ratio.¹⁹⁸

4.4. Objectif 3 : Décomposer le rôle médiateur et d'interaction de la force de préhension dans les associations entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose vasculaire

L'objectif 3 de cette thèse se penche sur la composante « *condition de vie* » de la force de préhension. À travers l'objectif 2, il a été question d'investiguer si la force de préhension est une cause de l'athérosclérose vasculaire. Si tel est le cas, l'objectif 3 vise donc à investiguer le rôle de la force de préhension dans l'association entre les facteurs de risque cardiovasculaire sur l'athérosclérose vasculaire. La méthode de décomposition à quatre portions (*A four-ways decomposition method*) a été utilisée à cet effet. Elle découle de l'analyse de médiation bâtit sur une approche contrefactuelle (De manière simpliste, *est contrefactuelle ce qui aurait pu être si..., mais ne l'est pas*)¹⁹⁹

De prime à bord, l'analyse de médiation est motivée lorsqu'on veut comprendre les mécanismes sous-jacents mettant en lien une exposition avec une issue.²⁰⁰ Une variable est dite médiatrice lorsqu'elle se

situe sur le chemin causal entre l'exposition et l'issue, tout en expliquant entièrement ou partiellement l'association pouvant exister entre les deux variables.²⁰⁰ La condition d'ordre temporelle qui peut être présente de façon implicite ou explicite doit être de mise.^{201,202} Étant donné que la médiation et l'interaction sont deux mécanismes qui peuvent coexister au sein d'une même association, il a été question dans un premier temps, d'étudier les mécanismes causaux des facteurs de risques cardiovasculaires sur le l'athérosclérose via la force de préhension. Ensuite, de décomposer l'effet total des facteurs de risque cardiovasculaire sur l'athérosclérose vasculaire en des effets directs et indirects.²⁰²

Bien que les analyses de médiation selon l'approche contrefactuelle tiennent compte de l'interaction pouvant exister entre l'exposition et le médiateur, la notion d'interaction n'est pas présentée de façon explicite dans la définition de ces effets causaux tant directs qu'indirects.²⁰¹ L'investigation de l'interaction est motivée lorsqu'on s'intéresse aux mécanismes des effets conjoints de deux ou plusieurs expositions sur une issue.²⁰⁰ Par conséquent, démêler de façon explicite les proportions qui sont uniquement dues à la médiation, à l'interaction, et celles qui ne relèvent ni de la médiation, ni de l'interaction est donc de mise; d'où l'intérêt de recourir recours à la méthode de décomposition à quatre portions pour répondre à l'objectif 3 de cette thèse.

4.4.1. Intuition de la méthode de décomposition en quatre portions

Introduite par Vanderweele, l'idée sous-jacente derrière la méthode de décomposition à quatre portions soutient que pour tout individu exposé à un facteur de risque quelconque conduisant à une issue quelconque, quatre cas de figures peuvent être envisagés. Supposons A l'exposition, Y l'issue, et M le médiateur.

1^{er} cas : A pourrait être associée à Y à travers des mécanismes qui ne nécessitent pas M.

2° cas : A pourrait être associée à Y qu'en présence de M; ce qui traduit ainsi la présence d'une interaction entre A et M, mais la présence de M n'est pas conditionnelle à celle de A.

3° cas : A pourrait être associée à Y qu'en présence de M, traduisant ainsi la présence d'une interaction entre A et M, mais la présence du M est conditionnelle à celle de A.

4° cas : M pourrait être associée à Y en absence de A, mais la présence de M est conditionnelle à celle de A.

Pour être plus concret, de ces quatre cas de figures, quatre types de quantités peuvent ainsi être identifiées. Le 1^{er} cas de figure renvoie à la quantité de l'effet de A sur Y qui n'est ni due à la médiation, ni due à l'interaction. Le 2° cas de figure renvoie à la quantité de l'effet qui est unique due à l'interaction entre A et M. Le 3° cas de figure renvoie à la quantité de l'effet qui est due à la fois à la médiation et à l'interaction. Enfin, le 4° cas de figure renvoie à la quantité de l'effet qui est uniquement due à la médiation.⁴⁰

La méthode de décomposition à quatre portions décompose donc l'effet total (TE) de A sur Y, en quatre composantes à savoir l'effet contrôlé direct (CDE), l'interaction de référence (INT_{ref.}), l'interaction médiée (INT_{med.}), et l'effet indirect pur (PIE).⁴⁰

$$TE = CDE + INT_{ref.} + INT_{med.} + PIE.^{40}$$

4.4.2. Définition conceptuelle des effets causaux dans le cadre de la thèse

La première composante (CDE) - capture l'effet de l'exposition sur le résultat lorsque le médiateur est défini sur une valeur fixe arbitraire. Elle correspond à la différence moyenne de l'épaisseur intima-média de la carotide, marqueur d'athérosclérose vasculaire, entre les participants avec et sans exposition, lorsque la force de préhension est fixe. Par conséquent, CDE quantifie ainsi l'effet des facteurs de risque cardiovasculaire sur l'athérosclérose vasculaire qui n'est pas due à la force de préhension, que ce soit par médiation ou par interaction. La deuxième composante (INT_{ref.}) est la variation moyenne de cIMT due à

l'effet combiné de l'exposition et de la force de préhension, si l'exposition n'est pas responsable de la diminution de la force de préhension. La troisième composante (*INTmed.*) correspond à la variation moyenne de cIMT due à l'effet combiné de l'exposition et de la force de préhension, si l'exposition est responsable de la diminution de la force de préhension (c'est-à-dire que l'exposition explique la diminution de la force de préhension). Enfin, la dernière et quatrième composante (*PIE*) quantifie l'effet du médiateur (force de préhension) sur la cIMT lorsque l'exposition est fixe.

La décomposition en quatre portions comprend donc deux décompositions distinctes à savoir une pour la médiation et une pour l'interaction. La quantité de l'effet total de l'exposition sur cIMT qui est due à l'interaction entre les facteurs de risque cardiovasculaire et la force de préhension sera donc:

$$\% \text{ interaction} = 100 * (\text{INTmed} + \text{INTref}) / \text{TE}.^{40}$$

Celle de l'effet total qui est due à la médiation par la force de préhension dans les associations entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose vasculaire sera :

$$\% \text{ médiation} = 100 * (\text{INTmed} + \text{PIE}) / \text{TE}.^{40}$$

4.5. Présentations sommaires pour les chapitres 5 à 7

4.5.1. Présentation sommaire du chapitre 5

Le chapitre 5 présente les résultats de l'examen de la portée littéraire sous forme de manuscrit. L'élaboration de l'examen de la portée littéraire nous a permis d'obtenir une cartographie littéraire présentant un aperçu du nombre de publication sur la question de recherche, et des résultats obtenus au sein de ces publications. Il a été question au cours de cette cartographie littéraire, d'obtenir dans un premier temps, une synthèse des études sous la forme d'un tableau présentant un aperçu des devis des études incluses, des objectifs, des méthodes utilisées, des résultats obtenus, mais surtout comment les

variables portant sur l'âge et le sexe biologique ont été utilisées dans les analyses (i.e., comme variable d'ajustement, dans un terme d'interaction, ou alors via des analyses stratifiées). Dans un deuxième temps, il a été question de présenter les différentes limites de la littérature sur le sujet.

Le principal résultat attendu à l'issue de cet examen de la portée littéraire consistait à présenter la façon dont le sexe biologique et l'âge ont été utilisés dans les études ayant investigué l'association entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires. Enfin, sur la base des résultats et conclusions des études incluses, nous avons exploré si les principaux mécanismes biologiques qui pourraient expliquer l'association entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires, tout en tenant compte des différences entre les sexes biologiques et l'âge ont été explicités.

4.5.2. Présentation sommaire du chapitre 6

Le manuscrit présenté tout au long du chapitre 6 visait deux objectifs complémentaires. Le premier objectif consistait à investiguer le lien de cause à effet pouvant exister entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire. Le deuxième quant à lui consistait à investiguer si cette association potentiellement causale différait entre les hommes et les femmes.

Alors que les études antérieures de RM qui ont investigué l'association entre la force de préhension et les issues cardiovasculaires étaient toutes à deux échantillons,⁴¹⁻⁴⁴ elles reposent sur des estimations qui ne sont pas spécifiques à l'âge ou au sexe. Ces études supposent par conséquent que l'effet de la force de préhension sur les maladies cardiovasculaires ne varie pas avec le sexe ou l'âge. Cependant, la validité de cette hypothèse est loin d'être garantie, car les différences entre les sexes en ce qui concerne les événements cardiovasculaires sont bien documentés, et les preuves suggèrent que l'influence d'une faible force de préhension sur le risque cardiovasculaire diffère selon le sexe¹⁵⁻¹⁷ et l'âge.¹⁸ Afin de tester les prérequis de la méthode de RM à deux échantillons, il a été question au cours de ce chapitre, de procéder à une analyse de RM à un échantillon; question de tenir compte des preuves antérieures.

Exposition d'intérêt : L'exposition d'intérêt était la force de préhension (une variable continue, mesurée en kg). *Issue d'intérêt* : L'athérosclérose vasculaire, mesurée sur une échelle continue à partir de l'épaisseur intima-média de la carotide.

Sélection d'instruments génétiques : Nous avons identifié 18 SNPs associés à la force de préhension au seuil de signification à l'échelle du génome ($p < 5 \times 10^{-8}$) à partir du récent GWAS européen de *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium (CHARGE)*.⁹¹ Nous avons ensuite calculé un score de risque génétique pondéré comme somme des allèles de chacun des SNPs et l'avons utilisé comme variable instrumentale dans les analyses.

Covariables. Comme recommandé par les récentes directives RM, afin d'éviter un biais de collision ou tout autre biais pouvant résulter de l'ajustement,²⁸ nous avons considéré uniquement les 10 principales composantes génomiques de l'ascendance européenne calculées par le personnel collaborateur¹⁴⁸ de recherche de l'ÉLCV comme facteurs de confusion potentielle.

Au niveau statistique, nous avons dans un premier temps eu recours à une approche linéaire en appliquant la méthode des moindres carrés ordinaire afin d'investiguer l'association linéaire entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire. Par la suite, nous avons utilisé la RM pour investiguer le potentiel lien de cause à effet entre la force de préhension et l'athérosclérose vasculaire en appliquant les méthodes de doubles moindres carrés (2SLS), ceci afin de prendre en compte la corrélation pouvant exister entre les termes d'erreurs de la variable dépendante et les différentes variables indépendantes; corrélation le plus souvent ignorée par les méthodes des moindres carrés ordinaires.²⁰³

De façon sommaire, la régression linéaire par doubles moindres carrés a recours aux variables instrumentales non corrélées aux termes d'erreurs pour estimer les valeurs prédites de l'instrument sur l'exposition (étape 1), puis utilise ces valeurs prédites pour estimer l'effet causale de l'exposition sur l'issue (étape 2).²⁹ Il était donc question, à l'étape 1, de régresser la force de préhension sur le score de

risque génétique, afin d'obtenir les valeurs prédites μ de la force de préhension. Ensuite, à l'étape 2, de régresser l'épaisseur intima-média de la carotide sur les valeurs prédites de la force de préhension obtenues à l'étape 1, ceci dans l'optique d'obtenir l'effet potentiellement causal β représentant le risque d'athérosclérose suite à une variation unitaire de la force de préhension. En analyse de sensibilité, nous avons eu recours aux quatre méthodes présentées en amont au point 4.3.2.2.

4.5.3. Présentation sommaire du chapitre 7

Complémentaire au chapitre 6 qui se focalise sur la composante génétique de la force de préhension, le manuscrit du chapitre 7 se focalise sur la composante « *condition de vie* » de la force de préhension afin d'investiguer le rôle médiateur et d'interaction de la force de préhension dans les associations entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose vasculaire.

Expositions d'intérêt : Les expositions d'intérêt comprenaient des mesures de base du diabète de type 2 (T2D) et de l'hypertension. Le T2D et l'hypertension sont les deux facteurs de risque de MCV les plus répandus chez les personnes âgées, avec des mécanismes physiopathologiques sous-jacents communs tels que le syndrome métabolique,^{109,204,205} et ont une forte association avec l'athérosclérose vasculaire.^{206,207}

Les participants étaient considérés comme souffrant de diabète de type 2 (codé 1) si au moins l'un des critères suivants était rempli : les personnes ayant un diagnostic de diabète de type 2 confirmé par un médecin, prenaient des médicaments contre le diabète de type 2, avaient un taux élevé d'hémoglobine glyquée (HbA1c) au cours des 3-4 derniers mois³⁸ lors de leur évaluation de référence au site de collecte de données de l'ELCV, et 0 dans le cas contraire.

Les participants étaient considérés comme souffrant d'hypertension (codé 1) si au moins l'un des critères suivants était rempli : ils avaient signalé un diagnostic d'hypertension confirmé par un médecin, avaient une pression artérielle systolique élevée (≥ 140 mmHg) ou une pression artérielle diastolique

(≥ 90 mmHg), et prenaient des médicaments antihypertenseurs lors de leur évaluation de base au site de collecte de données CLSA; et codés 0 dans le cas contraire. Selon Tobin et al., nous avons ajouté une valeur constante de 15 mmHg pour tenir compte des médicaments antihypertenseurs.²⁰⁸

Issue d'intérêt : Tout comme au chapitre 6, l'épaisseur intima-média de la carotide, évaluée sur une échelle continue, était l'issue d'intérêt.

Covariables: Les variables sociodémographiques de base comprenaient, l'état matrimonial, le niveau d'éducation et le revenu total du ménage. Les covariables cliniques comprenaient des mesures de la dyslipidémie [c.-à-d., taux de triglycérides (mg/L), cholestérol LDL (mmol/L) et rapport cholestérol total/HDL], marqueurs de l'inflammation [c'est-à-dire les taux de protéine C-réactive (mg/L) et l'adiposité (indice de masse corporelle (kg/m^2) et tour de taille (cm)]. Les covariables liées aux habitudes de vie comprenaient le statut de tabagisme (non-fumeurs, fumeurs actifs, anciens fumeurs), les antécédents de tabagisme (nombre total d'années pendant lesquelles le participant avait fumé quotidiennement), la fréquence de consommation d'alcool (ne consomme pas, consomme tous les jours, consomme au moins une fois par semaine/par mois).

Au niveau statistique, nous avons d'abord considéré des modèles de régression linéaire multivariable pour estimer les effets conjoints (c'est-à-dire la somme des effets indépendants de chaque exposition et des termes du produit). Par la suite, nous avons décomposé par médiation alternative, l'effet total du diabète de type 2 et de l'hypertension sur l'épaisseur intima média de la carotide en quatre portions telles que définies au point 4.4.2 à savoir : effet direct contrôlé (CDE), interaction de référence (INTref.), interaction médiée (INTmed.) et en effet indirect pur (PIE). Décomposer l'effet total aide ainsi à mieux quantifier les parties de l'association qui sont dues à l'interaction entre la force de préhension et les facteurs de risque cardiovasculaire susmentionnés, celles qui sont médiées par la force de préhension, et enfin celles qui sont directes (i.e., ne résultant ni de la médiation, ni de l'interaction par la force de préhension).

Afin de mieux apprécier et comprendre la méthode de décomposition ainsi que les résultats obtenus, nous avons réalisé des analyses complémentaires en considérant l'activité physique comme exposition d'intérêt au même titre que le diabète de type 2 et l'hypertension. Selon des études antérieures, l'inactivité physique est un facteur de risque majeur de MCV corrélé à une force de préhension, et pourrait expliquer la diminution de la force de préhension chez les personnes âgées. Le niveau d'activité physique a été mesuré à l'aide de l'échelle d'activité physique pour les personnes âgées (PASE)¹⁸¹ qui combine les mesures de trois types d'activités : activités de loisirs, domestiques et professionnelles,²⁰⁹ avec un score allant de 0 à 793. Les scores inférieurs indiquant un mode de vie plus sédentaire.²¹⁰

CHAPITRE 5: MANUSCRIT 1

Christian W. Mendo, MSc^{1,2,3}; Natalie Clairoux¹; Andreo Ciarciello²; Arielle Vary-O'Neal²; Marie-Pierre Sylvestre, PhD^{1,2,3}; Mark R. Keezer, MDCM, PhD^{1,2,3,4}

Authors affiliations : ¹Université de Montréal, Canada; ²Centre de Recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Canada; ³École Santé Publique de l'Université de Montréal, Canada; ⁴Department of Neurosciences, Université de Montréal, Canada

Corresponding Author:

Mark R Keezer

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

1000 Street Saint Denis, Office R04-700

Montreal, QC Canada, H2X 0C1

+1 (514) 890-8233

E-mail: mark.keezer@umontreal.ca

Word count abstract: 381

Word count manuscript: 3841

Number of tables: 2

Number of figures: 1

ABSTRACT

Introduction: Evidence suggests that low grip strength is associated with increased risk and burden of cardiovascular disease. This scoping review explore how biological sex has been considered in studies investigating the association between grip strength and cardiovascular outcomes (i.e., cardiovascular diseases and cardiovascular mortality) as well as cardiovascular risk factors.

Methods: A scoping review was conducted using the Askey and O'Malley framework, reported as per the PRISMA extension for scoping reviews. A search was conducted in four electronic bibliographic databases (Ovid Medline, Ovid Embase, Web of Science, and CINAHL) to identify relevant peer-reviewed studies published after 2001. Two independent reviewers screened and assessed articles for inclusion, and independently completed the data extraction.

Results: Of the 39 included studies, 84.6% (n=33) used biological sex as an adjustment variable in the association of interest. Six studies used biological sex-stratified analyses. Among them, two found that the cardiovascular risk due to low grip strength is higher in males than in females [(estimates (95% CI) ranging from 1.13 (1.05; 1.17) to 1.51 (1.48; 1.55) in males, and 1.02 (1.01, 1.09) to 1.39 (1.27; 1.43) in females respectively)]. Two studies found that the interaction between biological sex and grip strength was not statistically significant (p-value of interaction > 0.05); reflecting no statistically significant differences between biological sex in the association between grip strength and cardiovascular outcomes. One study found a biological sex difference in the association between grip strength and CVD, and one found no significant differences between males and females in the association between grip strength and cardiovascular risk factors.

Conclusion: In this scoping review, we found that biological sex was often considered as a confounder in the association between grip strength and cardiovascular outcomes as well as cardiovascular risk factors. Of the few studies that stratified their analyses by biological sex, the majority found that the association

between grip strength and cardiovascular outcomes and risk factors was stronger in males versus females. Future research is needed to fully understand the biological mechanisms linking grip strength to cardiovascular outcomes and risk factors and how these may differ between the sexes.

Keywords: frailty, heart disease, literature review, sex, aging.

INTRODUCTION

Frailty is generally associated with a gradual decrease of the overall muscle mass of an individual.^{1,2} Over the past few decades, the criteria for operationalizing frailty have been the subject of much debate.³ The frailty phenotype model developed by Fried et al. describes frailty as having five components: muscle strength, exhaustion, unintentional weight loss, slow walking speed, and low physical activity.⁴ Muscle strength is generally assessed by grip strength, simple and inexpensive to test, allowing for an easily attainable estimate of the maximum and overall muscle strength of an individual.⁵

Several observational studies have shown that low grip strength is associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) in older adults.⁶⁻⁹ According to these studies, for an average decrease of 1kg in grip strength, the instantaneous risk of stroke increases by 9% [hazard ratio (HR) (95% confidence interval (CI): 1.09 (1.05; 1.14)], 7% for coronary heart disease [HR (95% CI): 1.07 (1.03; 1.11)], and 16% for peripheral cardiovascular disease [HR (95% CI): 1.16 (1.12; 1.20)].⁸ Similar associations have been reported in several populations.³

Sex differences in both cardiovascular risk and the prevalence of decreased grip strength have been well documented.¹⁰⁻¹³ For example, evidence suggests that people of female sex with atrial fibrillation have a risk of stroke twice that of people of male sex with atrial fibrillation.¹⁰⁻¹² Sex could be a potential confounder in the association between grip strength and CVD (i.e., a third variable that when not adjusted for leads to a biased association between an exposure and an outcome¹⁴).¹⁵⁻²¹ Previous studies, on the other hand, suggested that biological sex modified the association between grip strength and cardiovascular outcomes.¹⁸⁻²⁰ Another study argued that sex should be considered as a potential effect modifier (i.e., a third variable that influences the strength of an association between an exposure and outcome¹⁴) and not as a confounding variable in the association between grip strength and cardiovascular events.⁹ Effect

modification could occur due to sex differences in the metabolic consequences of muscle mass on cardiovascular disease.

There remains uncertainty about the importance and mechanism of biological sex in the association between grip strength and cardiovascular outcomes as well as cardiovascular risk factors. This scoping review examines how biological sex has been considered in studies investigating the association between grip strength and cardiovascular outcomes (i.e., cardiovascular diseases and cardiovascular mortality) as well as cardiovascular risk factors.

In order to guide the search strategy and ensure that a broad range of literature was captured in this study, we formulated the following research questions: How have studies considered biological sex in their design and analyses? What the conclusions of these studies, and how have these findings been interpreted in the discussions of these primary studies? The identification of these research questions was necessary in order to guide the scoping review and determine how relevant studies were to be identified and selected.

METHODS

We used the methodological framework proposed by Arkey and O'Malley²³ for the development of our study protocol. Our report was drafted according to the guidelines laid out by the PRISMA extension for scoping reviews (Table S2).²⁴

After formulating the research questions, we followed the methodological framework laid out by Arkey and O'Malley, consisting of (i) identifying relevant studies, (ii) selecting studies to include in the scoping review, (iii) extracting and charting the data of relevant studies retained, and (iv) summarizing and reporting the results.²³

Issues related to sex and gender

Our primary interest in this study was biological sex (i.e., the set of biological attributes related to whether a person is born with XX versus XY chromosomes) assigned at birth, a biological determination. Sociocultural gender (i.e., the set of socially constructed behaviors, expressions and identities that influences how people see themselves, others, act, and interact in society) is an important determinant of health outcomes but was not the primary interest of our study. The American Psychological Association style guide specifies that the terms “woman” and “man” refer to sociocultural gender and not biological sex (<https://apastyle.apa.org/style-grammar-guidelines/bias-free-language/gender>). As a result, we have chosen to avoid the terms “woman” and “man” throughout this manuscript, even when used by the authors of the primary studies.

Identification of relevant studies

We considered observational studies published after 2001, the year in which the work of Fried et al.²⁵ introduced the modern concept of physical frailty (of which grip strength is a component). Given that grip strength decreases with increasing age, in order to identify the studies relating to the older adults, we considered the concept of aging in our strategy research. We did not limit inclusion based on the language of the article. We excluded methodological articles, narrative reviews, conference abstracts, and book chapters. According to the most updated search on heart disease conducted by the Public Health Agency of Canada and Canadian Heart and Stroke Foundation, cardiovascular disease is a term that refers to diseases of the circulatory system including the heart and blood vessels (<https://www.canada.ca/en/public-health/services/chronic-diseases/cardiovascular-disease/six-types-cardiovascular-disease.html>). These include ischemic heart disease, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, heart failure, rheumatic heart disease, and congenital heart disease. We also included studies reporting CVD mortality as well as CVD risk factors.

We developed the search strategy with the assistance of a health sciences librarian with expertise in knowledge synthesis. Four electronic databases were used in this scoping review: Ovid Medline, Ovid Embase, Web of Science, and CINAHL. The search strategy for electronic databases was based on a combination of MeSH (Medical Subject Headings) or Emtree search terms, where appropriate, and keywords. The search used the AND and OR Boolean operators with exhaustive combinations of search terms for frailty, grip strength, and according to the most up-to-date heart disease CVD terms as defined above. We consulted the reference lists of included studies and others search methods such as citation searching to identify additional studies. Our final search strategy is summarized in Table S1. Our search of electronic databases was last performed on 15th November 2022.

Study selection

Two independent reviewers (CWM, AVO) conducted the first screen which was based on study titles and abstracts. We submitted any article judged potentially relevant by either reviewer to the second screen. In the second screen, we obtained all full texts which were independently reviewed by the two reviewers to decide on which articles to include in the final review. At the beginning of this second screen, we began by randomly selecting a sample of 100 studies to pilot the article selection process. The goal of this pilot was to ensure that the two reviewers had a high inter-rater reliability. Any disagreements between reviewers for the second screen were settled by consensus, with the involvement of a third reviewer (MRK) when necessary, to resolve any persistent disagreements. We used Covidence (<https://app.covidence.org>) to manage the citations during the screening process.

Data extraction process

Data extraction was independently completed by two reviewers (AC and CWM) according to the "PCC" mnemonic device, namely Population-Concept-Context. A third reviewer (MRK) acted to resolve any conflicts where consensus was not achieved by the first two reviewers.

The data extraction tool included aim of the study, study design, year of publication, study location, study characteristics, and authors conclusion related to biological sex. At the end of data extraction, AC and CWM compiled key information from the included studies and quantified their characteristics. The data extracted are summarized in Table 1 below.

Table 1: Data extraction framework

Key domains	Description
Focus of research	Aim of the study
Year Published	Year of study publication
Study location	The world region where the study was conducted, and the respective country
Study characteristics	<ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Study design</u> 2) Definition of the <u>cardiovascular outcome</u> 3) <u>Method for measuring and reporting grip strength</u> 4) <u>Research participants characteristics</u> <ul style="list-style-type: none"> • Number of participants included in the study • Proportion of female versus male sex • Mean/median and range participant age
Thematic analysis	<ul style="list-style-type: none"> • Biological sex was considered in the study design and analyses? If so, how (e.g., as adjustment variable, stratification by sex, in interaction term)? • What were the findings of sex-based analyses? • Did the authors offer any biological mechanisms to explain their findings sex-based analyses? • How were the findings related to sex interpreted by the authors (e.g., evidence of confounding or effect modification measure)? • Did the authors consider the difference between biological sex and sociocultural gender? • Did the authors discuss what impact biological sex could have on public health interventions?

Charting the data and data synthesis.

Using Microsoft Excel, we charted the data according to the data extraction framework. Data charting was done by CWM, using the main themes retained in the framework. Data synthesis was based on descriptive statistics. Results were organized according to the thematic analysis presented in Table 1.

Ethics approval and protocol registration

This study is based upon a secondary data analysis. For this reason, approval by our research ethics board was not required. The protocol for this scoping review was registered on the open science framework (<https://osf.io/dashboard>), and a DOI was assigned (DOI: [10.17605/OSF.IO/D93Z8](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/D93Z8)).

RESULTS

The searches from the four electronic databases included a total of 2,535 studies. Five additional publications were identified through searching reference lists and citation searching. After removal of duplicates, the titles and abstracts of 1,354 studies were assessed, with 1,238 studies identified as not relevant. Subsequently, 116 full text articles were assessed for eligibility and 82 were excluded. The two primary reviewers could not reach consensus on two full texts. The third reviewer examined these and decided that both should be included. With reference to the updated guidelines for reporting systematic reviews,²⁷ the process for selecting studies included in this scoping review is outlined in our PRISMA flowchart (Figure 1).

Characteristics of included studies

The literature on the association between grip strength and cardiovascular disease is recent. Of the 39 included studies, the majority (93.7%) were published between 2015 and 2022. The geographical scope

revealed that studies were mostly conducted among populations from three world regions. Fifty-six percent were conducted in the USA, 30.8% in Asia, and 12.8% in Europe.

Cross-sectional studies accounted for 61.5% (n=24) of the included studies, while 28.3% (n=11) were longitudinal and only 10.2% (n=4) was based on another research design (e.g., systematic review). While grip strength was the primary exposure for all included studies, about 87.2% (n=34) of them focused on cardiovascular mortality as the primary outcome, against 10.3% for cardiovascular disease, and only 2.5% for cardiovascular risk factor. Tables S3 and S4 present the summary of included studies according to how biological sex has been considered in the analyses.

The mean and range age of the participants varied between 60 to 65 years and 45 to 90 years respectively across the studies, and for all the included studies, female represented more than 50% of participants. Regarding the instrument and the method for measuring and reporting grip strength, the *Jamar Hydraulic Hand Dynamometer* was the instrument most often used. The mean of three consecutive average measurements of the dominant hand was the most frequently used method [92.3% (n=36) of studies used average measurement versus only 7.7% (n=3) for maximum measurement].

Grip strength as predictor of cardiovascular outcomes

Of the 39 included studies in this scoping review, 41.0% (n=16) found a statistically significant association between low grip strength and increased risk of cardiovascular disease.^{9, 20, 22, 28-38} About 51.2% (n=20) a statistically significant association between low grip strength and cardiovascular mortality;^{8, 12, 15, 20, 39-51} 5.1% (n=2) suggested that low grip strength is associated with an increased risk of vascular atherosclerosis (the main underlying cause of cardiovascular disease),^{52, 53} and one study found no association between low grip strength and cardiovascular disease.⁵⁴

Sex and age differences in the association between grip strength and cardiovascular disease

Table 2 present the odds and hazard ratios of the studies that used biological sex in the analyses. The distribution of these studies shows that 84.6% (n=33) used sex as an adjustment variable in the association of interest.

Six others studies used stratified analyses by sex to investigate whether the association between grip strength and cardiovascular outcomes as well as cardiovascular risk factors differs between biological sex. One found that the association between low grip strength and the risk of CVD was higher in males than in females (OR (95% CI): 1.51 (1.48; 1.55) in males and 1.39 (1.27; 1.43) in females respectively).⁵⁸ Another study showed that the cardiovascular mortality risk due to low grip strength is higher in males than in females ((HRs (95% CI): 1.13 (1.05, 1.17) in males, and 1.02 (1.01, 1.09) in females respectively)), and the interaction between biological sex and grip strength was not statistically significant (p-value = 0.2174); reflecting no statistically significant differences between males and females in the association between grip strength and cardiovascular mortality.⁹ Two others studies considered an interaction term between grip strength and biological sex to investigate effect modification measure according to sex. These two studies found a significant interaction test (p-value<0.05); suggesting existence of sex differences in the association between grip strength and cardiovascular outcomes.⁵⁵⁻⁵⁷ Another study reported that grip strength was associated with the Framingham cardiovascular risk score in both males and females,⁵⁹ and the last one showed that there were no significant differences between males and females in the association between grip strength and cardiovascular risk factors such as systolic blood pressure, HDL cholesterol, triglycerides, plasma insulin and glucose.⁷

Only two studies described the underlying biological mechanisms that could explain biological sex-differences in the association between grip strength and CVD. The first study reported that the insulin-like growth factor 2 (IGF2), which is a protein hormone that is structurally similar to insulin, that plays a pivotal

role in skeletal muscle growth and differentiation, is associated with grip strength in males but not in females.⁶⁰ The second study highlighted that low levels of oestradiol and testosterone are associated with low grip strength in male but not in female.⁶¹ Of the 39 studies included in this scoping review, none distinguished between biological sex and gender.

Table 2: Summary of the results of studies that have investigated a sex-difference according to the type of analysis used

Study	Outcomes	Type of analyses (Stratification by sex or interaction)	Association in Males	Association in Females
Lawman et al. (2016)	CVD risk factors	Stratification	OR (95% CI) = 1.13 (1.17; 1.31)	OR (95% CI) = 1.02 (1.01; 1.09)
Chen et al. (2022)	CVD	Stratification	OR (95% CI) = 1.51 (1.48; 1.55)	OR (95% CI) = 1.39 (1.27; 1.43)
Morales et al. (2017)	CVD and all-cause mortality	Interaction term (GS*Sex) p-value < 0.2174	HR (95% CI) = 1.12 (1.09; 1.21)	HR (95% CI) = 1.05 (1.02; 1.07)
Cheung et al. (2013)	Chronic diseases and morbidity	Interaction term (GS*Sex) p-value = 0.017	OR (95% CI) = 1.15 (1.10; 1.28)	OR (95% CI) = 1.08 (1.04; 1.16)

Note:

GS= Grip strength

* We reported the p-value of the interaction test for the studies that used interaction analysis (interaction term corresponds to the product between grip strength and sex in the regression model).

** Risk factors included high blood pressure, high low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, diabetes, smoking and secondhand smoke exposure, obesity, unhealthy diet, and sedentarity.

¶ We computed the odds ratio (OR) and Hazard ratio (HR) for the studies that used interaction analysis. In the absence of the variance-covariance matrices, we were unable to estimate the 95% CI for these studies.

¶¶ We reported the odds ratio (OR), hazard ratio (HR) and the confidence interval (CI) for the studies that used sex stratification analysis.

¶¶¶ The odd ratio (OR) and the hazard ratio (HR) represent the odds or the instantaneous risk, respectively, for a person with low grip strength to develop cardiovascular disease, or to die from a cardiovascular cause, compared to those with high grip strength. A statistically significant p-value (<0.05) of the interaction term indicates the existence of sex difference in the association between grip strength and cardiovascular outcomes.

DISCUSSION

This scoping review was conducted to explore how biological sex has been considered in studies investigating the association between grip strength and cardiovascular outcomes (i.e., cardiovascular diseases and cardiovascular mortality) as well as cardiovascular risk factors in older adults. We used the methodological framework of Arksey and O'Malley to identify, select, and synthesize the results of 39 studies investigating the association between grip strength and cardiovascular outcomes and risk factors published between 2001-2022.

We documented the literature by analyzing the geographical scope, study design, and study characteristics. Of the 39 studies included in this scoping review, 33 studies included biological sex as an adjustment variable in their association of interest. Six studies used biological sex-stratification analyses. Among them, two found that the cardiovascular risk due to low grip strength is higher in males than in females. Two studies found that the interaction between biological sex and grip strength was not statistically significant. One study found a biological sex difference in the association between grip strength and CVD, and one found no significant differences between males and females in the association between grip strength and cardiovascular risk factors.

Taken together, the finding of this scoping review aligns more with those of previous studies, that there is a statistical interaction between grip strength and biological sex in their association with cardiovascular outcomes, that this may reflect effect modification by sex on the association between grip strength and cardiovascular outcomes. None of the studies included in this scoping review examined for differences in the associations for biological sex in contrast to sociocultural gender.

While the specific biological mechanisms explaining biological sex differences in the association between grip strength and cardiovascular CVD remain poorly documented, two studies in this scoping review presented hypotheses.^{60,61} One hypothesis is that hormonal differences between males and females could

explain the sex-related differences observed in the association between grip strength and CVD. For example, a randomized controlled trial reported that sex steroids and growth hormone intervention significantly increased muscle strength in males but not in females,⁶³ suggesting that sex hormones may exert differential effects on handgrip strength.⁶³ Another hypothesis is that biological sex differences in the association between grip strength and cardiovascular CVD can be also attributed to related behaviors. For example, a study in this scoping review showed that sex-related behaviors can modify biological factors as exposure to stress, environmental toxins, and poor diet can induce genomic and epigenetic changes.⁶⁴ These changes and their physiological effects are also potentially different as a result of certain sex hormones (e.g., estrogens) that can alter DNA repair and epigenetic mechanisms, while others do not.⁶⁴

Scoping reviews are very useful in determining the scope or literary coverage on a given topic, while giving a clear indication of the volume of literature and studies available as well as a broad but detailed overview of existing evidence.⁶⁵ One of our main observations with this scoping review was the small number of studies investigating biological sex differences in the association between grip strength and cardiovascular disease, cardiovascular mortality, and cardiovascular risk factors (i.e., only seven of 39 studies either included interaction terms or stratified analyses).

We identified several knowledge gaps. Few studies discussed the biological mechanisms that may explain biological sex-differences in the association between grip strength and cardiovascular outcomes. Although in practice it is not always easy to separate the influence of biological sex and gender within an association, the fact remains that primary study investigators did not distinguish between the concepts of biological sex and gender.

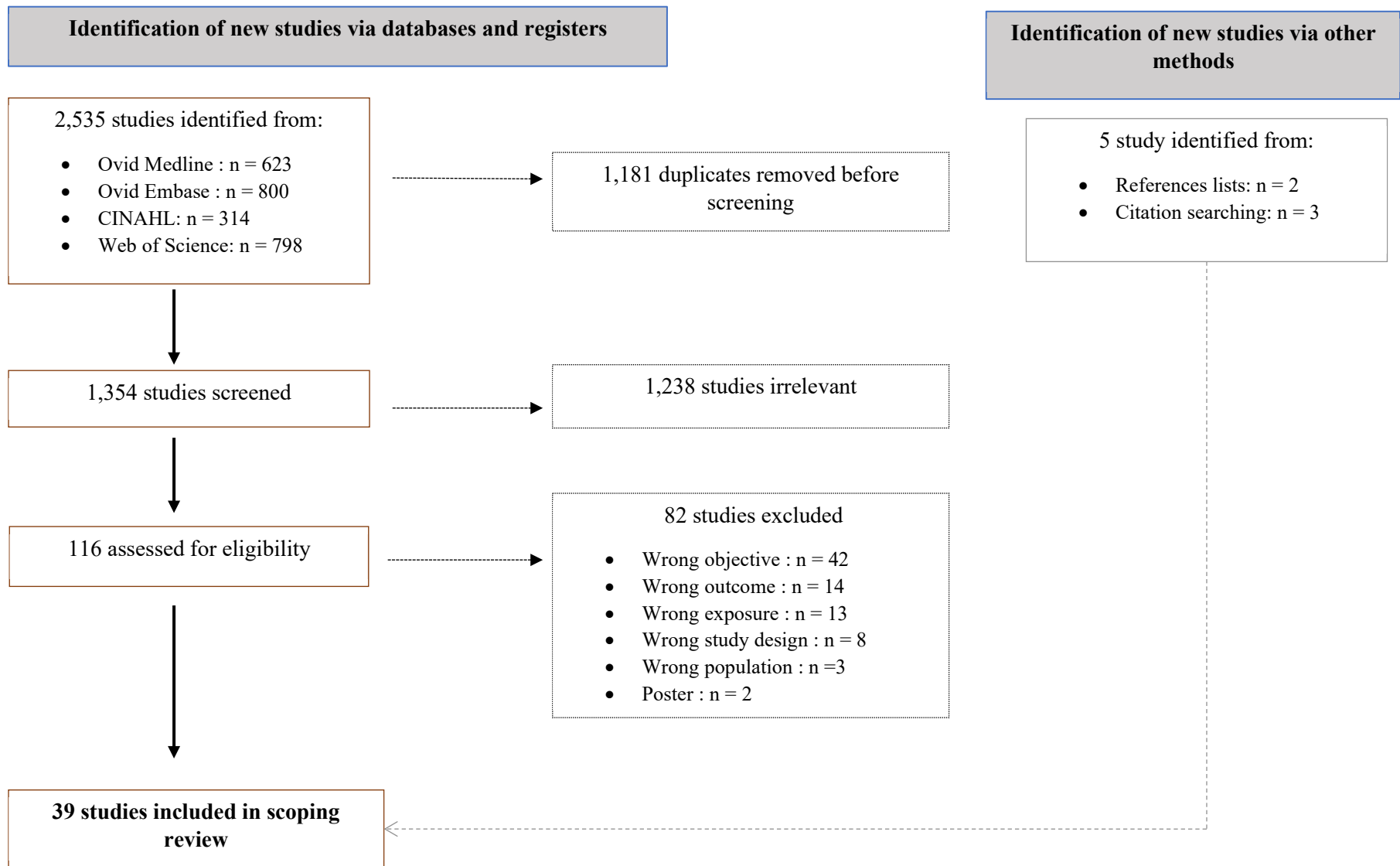
Strengths of this scoping review include a comprehensive search strategy, covering publications from 2001 to 2022 without any restrictions on language of publication, in four electronic databases. Our charting of the data considered multiple ways that sex could be considered in the analyses, including confounder, the

use of interaction terms and stratification. Our article is reported according to the PRISMA guidelines extension for scoping reviews (Table S2).²⁴

As a main limitation, we did not carry out a rigorous search for studies in the grey literature. Therefore, we may have overlooked some relevant studies but this risk was likely modest. Because of the limited number of studies, we generally focused on aggregated cardiovascular outcomes, rather than individual cardiovascular conditions (e. g., myocardial infarction). It is possible that the impact of biological sex on the effect of grip strength differs between cardiovascular conditions.

In conclusion, although the literature on the association between grip strength and cardiovascular disease is recent, this scoping review found that biological sex was often considered as a confounder in association between grip strength and cardiovascular outcomes as well as cardiovascular risk factors. Of the few studies that stratified their analyses on biological sex, most found that the association between grip strength and cardiovascular outcomes and risk factors was stronger in males versus females. Future research is needed to fully understand the biological mechanisms linking grip strength to cardiovascular outcomes and risk factors and how these may differ between the sexes. Understanding sex-specific mechanisms will lead to a greater overall understanding of the association between grip strength and cardiovascular outcomes and risk factors, potentially leading to novel intervention strategies.

Figure 1: Flow chart of the studies identification and selection process



Supplementary material

Table S1: Search strategies for scoping review

Database: Ovid-Medline

1. exp muscle strength/
2. (grip strength*OR handgrip *OR hand strength*). ab, kf, ti
3. 1 or 2
4. exp frail/ OR frailty/ OR frail elderly/
5. (unintentional weight loss* OR weakness* OR slow gait* OR low physical activity* OR low grip strength* OR exhaustion*). ab, kf, ti
6. 4 or 5
7. exp cardiac disease/OR heart failure/OR heart disease/OR peripheral heart disease/
8. (cardiac* OR cardiac disease* OR heart failure*OR heart disease*OR peripheral heart disease). ab, kf, ti
- 9.(myocardial infarction*OR elevation myocardial infarction* OR acute coronary syndrome*OR coronary artery disease* OR stroke*). ab,kf,ti
10. 7 or 8 or 9
11. exp Aged/ or exp geriatrics/
12. (Geriatric* OR Elder* OR old-age* OR pensioner* OR frail*). ab, kf, ti
13. ((Ag? ing OR aged OR senior OR old*) adj2 (wom#n OR m#n OR lady OR ladies OR citizen OR residents OR adult* OR population*OR people OR person*)). ab, kf, ti
14. 11 or 12 or 13
15. **3 and 6 and 10 and 14**

Database: Ovid-EMBASE

1. exp muscle strength/
2. (grip strength*OR handgrip *OR hand strength*). ab,kw,ti
3. 1 or 2
4. exp frail/ OR frailty/ OR frail elderly/
5. (unintentional weight loss* OR weakness* OR slow gait* OR low physical activity* OR low grip strength* OR exhaustion*). ab, kw, ti
6. 4 or 5
7. exp cardiac disease/OR heart failure/OR heart disease/OR peripheral heart disease/
8. (cardiac* OR cardiac disease* OR heart failure*OR heart disease*OR peripheral heart disease). ab, kw, ti
9. (myocardial infarction*OR elevation myocardial infarction* OR acute coronary syndrome*OR coronary artery disease* OR stroke*). ab,kw, ti
10. 7 or 8 or 9
11. exp Aged/ or exp geriatrics/
12. (Geriatric* OR Elder* OR old-age* OR pensioner* OR frail*). ab, kw, ti
13. ((Ag? ing OR aged OR senior OR old*) adj2 (wom#n OR m#n OR lady OR ladies OR citizen OR residents OR adult* OR population*OR people OR person*)).ab,kw,ti
14. 12 or 13
15. 11 or 14
16. 3 and 6 and 10 and 15
17. **limit 16 to Embase**

Database CINAHL

8. S1 (MH" muscle strength")
9. S2 TI ((grip strength*OR handgrip *OR hand strength*))
10. S3 S1 or S2
11. S4 (MH" frail") OR (MH"frailty") OR (MH"frail elderly")
12. S5 TI ((unintentional weigth loss* OR weakness* OR slow gait* OR low physical activity* OR low grip strength* OR exhaustion*))
13. S6 S4 or S5
14. S7 (MH" cardiac disease") OR (MH"heart failure") OR (MH"heart disease") OR (MH"peripheral heart disease")
15. S8 TI ((cardiac* OR cardiac disease* OR heart failure*OR heart disease*OR peripheral heart disease))
16. S9 (MH"myocardial infarction") OR (MH"elevation myocardial infarction") (MH"OR acute coronay syndrome") OR (MH"coronary artery disease")OR (MH"stroke")
17. S10 S7 or S8 or S9
18. S11 (MH" Aged") OR(MH" geriatrics")
19. S12 TI(Geriatric* OR Elder* OR old-age* OR pensioner* OR frail*)
20. S13 TI((Ag?ing OR aged OR senior OR old*) adj2 (wom#n OR m#n OR lady OR ladies OR citizen OR residents OR adult* OR population*OR people OR person*))
21. S14 S12 or S13
22. S15 S11 or S14
- 23. S16 S3 and S6 and S10 and S15**
- 24.**

Database Web of Science

25. 1 "muscle strength"
26. 2 TS= (grip strength*OR handgrip *OR hand strength)
27. 3 #1 or # 2
28. 4 TS= (frail*OR frailty* OR frail elderly)
29. 5 TS= (unintentional weigth loss* OR weakness* OR slow gait* OR low physical activity* OR low grip strength* OR exhaustion)
30. 6 #4 or #5
31. 7 TS= (cardiac disease*OR heart failure*OR heart disease*OR peripheral heart disease)
32. 8 TS= (cardiac* OR cardiac disease* OR heart failure*OR heart disease*OR peripheral heart disease)
33. 9 TS= (myocardial infarction*OR elevation myocardial infarction* OR acute coronay syndrome*OR coronary artery disease* OR stroke)
34. 10 #7 or #8 or #9
35. 11 TS= (Aged* or geriatrics)
36. 12 TS= (Geriatric* OR Elder* OR old-age* OR pensioner* OR frail)
37. 13 TS= ((Ag?ing OR aged OR senior OR old*) adj2 (wom#n OR m#n OR lady OR ladies OR citizen OR residents OR adult* OR population*OR people OR person))
38. 14 #11 or #12 or #13
- 39. 15 #3 and #6 and #10 and #14**

Table S2: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	76
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	77
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	79
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	81-82
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	85

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	83-84
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	81
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	81-82 & 96-97
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	83-84
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	83-84
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	83-84
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	-

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	85
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	85-89
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	85-89
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	85-89
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	85-89
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	85-89
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	93-94
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	93-95

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	95
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	77

JBIG = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018; 169:467–473. [doi: 10.7326/M180850](https://doi.org/10.7326/M180850).

Tables S3: Summary of studies who used sex-stratified analysis

First author (publication years)	Location	Study design	Aim	Methods	Results	Author conclusions
Lawman et al. (2016)	USA	Prospective cohort study	To examine associations of grip strength with risk factors of cardiovascular disease risk according to the biological sex-difference.	Data from 4,221 participants aged ≥ 20 years in the 2011–2012 cycle of National Health and Nutrition Examination Survey were analyzed during 2014–2015. Sex-stratified analysis from multivariate logistic regression were used.	Results showed men and women differed significantly on mean values of grip strength, physical activity, blood pressure, total cholesterol, HDL cholesterol, and glucose. In both male and female sex, increased relative grip strength was associated with a better profile of cardiovascular health.	Grip strength, which both adjusts for the confounding of mass and assesses concomitant health risks of increased body size and low muscle strength, may be a useful public health measure of muscle strength.
Chen et al. (2022)	China	Cross-sectional study	To investigate the relationship between muscle mass, muscle strength, and physical performance, and cardiovascular risk among older community-dwelling adults according to gender difference.	Data from 709 adults aged 65 years and older who attended health examinations from 2015 to 2017. Sex-stratified analysis from multivariate logistic regression were used.	Men with low muscle strength had higher FRS than the presarcopenia group with odds ratio (OR) of 2.52 (95 % confidence interval (CI): 1.03, 6.14). Women with sarcopenia had significantly higher FRS than the presarcopenia group with OR of 2.81 (95 % CI: 1.09, 7.27).	In summary, elderly men and women with sarcopenia were independently associated with increased FRS scores. From this study, old

						<p>people with low muscle mass or low muscle function have an increased risk of CVD. Further studies on the causal effect of muscle strength on CVD risk were required, to understand the biological mechanism of muscle on CVD risk.</p>
Yates et al. (2017)	USA	Prospective cohort study	To quantify the associations of self-reported walking pace and handgrip strength with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in men and women from UK Biobank and to investigate whether associations are maintained across categories of	A total of 230 670 women and 190 057 men free from prevalent cancer and cardiovascular disease were included from UK Biobank. Sex-stratified analysis from multivariate cox regression were used.	The mean (range) age of included participants was 56.4 (38.9–73.7) years. Handgrip strength was associated with cardiovascular mortality in men only (HR tertile 1 vs. tertile 3 = 1.38; 1.18–1.62).	In conclusion, this study found that low handgrip strength was associated with a higher risk of cardiovascular mortality in men only.

			age, BMI, and smoking status.			Compared with self-reported walking pace, handgrip strength appeared to be a less generalizable marker of risk within the general population.
Morales et al. (2018)	USA	Prospective cohort study	To investigate the association of grip strength with disease specific incidence and mortality and whether grip strength enhances the prediction ability of an established office-based risk score.	A total of 502 293 participants (54% women) aged 40-69 years. Sex-stratified analysis from multivariate cox regression were used.	Muscle weakness (defined as grip strength <26 kg for men and <16 kg for women) was associated in both men and women with a higher hazard for all health outcomes including cardiovascular events. In women and men, respectively, hazard ratios per 5 kg lower grip strength were higher (all at P<0.05) for all-cause mortality (1.20, 95% confidence interval 1.17 to 1.23, and 1.16, 1.15 to 1.17) and cause specific mortality from cardiovascular disease (1.19, 1.13 to 1.25, and 1.22, 1.18 to 1.26).	Higher grip strength was associated with a range of health outcomes and improved prediction of an office-based risk score.
Shim et al. (2020)	Korea	Prospective cohort study	This study used data from the Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2014) to determine the effective use of	Data from 2427 adults aged from 40 to 64 years without CVD at baseline were analyzed. Sex-stratified analysis from multivariate logistic	Results showed that CVD risk increased with age (95% CI: 1.19–1.33, p < 0.001). Men were 38.05 times more likely to develop CVD than women (95% CI: 15.80–91.58, p < 0.001). Every increase by 1 in handgrip strength reduced the	Developing specific modifications and improving lifestyle habits that could lead

			handgrip strength to predict CVD risk.	regression were used.	10-year CVD risk by 1.76 times (95% CI: 1.58–3.71, $p < 0.001$).	to increased handgrip strength, which could prevent CVD, is recommended.
--	--	--	--	-----------------------	---	--

CVD = cardiovascular disease; FRS= Framingham risk score; HDL= High-density lipoprotein; HR= Hazard ratio; GWAS= Genome-wide association studies.

Tables S4: Summary of studies that used sex as an adjustment variable

First author (publication years)	Location	Study design	Aim	Methods	Results	Author conclusions
Kim et al., (2019)	South Korea	Prospective cohort study	To examine whether reduced handgrip strength, as a marker of muscle weakness, is linked with the risk of cardiovascular, cancer and all-cause mortality among older adults.	5859 participants aged 50 years or older were followed up until death or until the date of censoring (31 December 2014). Analysis from multivariate Cox regression were used. Sex was used as confounding variable.	Participants in the lowest handgrip strength tertile showed an increased risk of cardiovascular mortality.	Reduced handgrip strength, a marker of muscle weakness, is associated with increased deaths due to cardiovascular diseases among Korean older adults.
Chen et al. (2020)	China	Prospective cohort study	To investigate the associations between the Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) sarcopenic definition, and its individual criteria, and risk of cardiovascular disease (CVD) and all-cause mortality in the Chinese elderly.	1,264 participants aged 60 years or older at baseline (2013–2014) living in suburban areas, China. Analysis from multivariate Cox regression were used. Sex was used as confounding variable; and interaction term between sex and grip strength was introduced in the analysis.	The mortality rate with low grip strength was 4.7% in men and 3.8% in women. The risk of all-cause death was 4.15 times higher in subjects with low grip strength. Furthermore, low muscle mass and low grip strength, were found to be significantly associated with all-cause mortality.	Sarcopenia and components were associated with greater CVD and all-cause mortality. Pertinent prevention or rehabilitation programs projects should look to promote healthy aging in different types of sarcopenia group.
Hermoso et al. (2018)	USA	Systematic review	To determine the relationship between muscular strength and all-cause mortality risk and to examine the sex-specific impact of muscular strength on all-cause mortality in an	Thirty-eight studies with 1,907,580 participants were included in the meta-analysis. The included studies had a total of 63,087 deaths	Higher levels of handgrip strength were associated with a reduced risk of all-cause mortality compared with lower muscular strength, with a slightly	Higher levels of upper- and lower-body muscular strength are associated with a lower risk of mortality in adult population, regardless of age

			apparently healthy population.		stronger association in women (HR=0.60; 95% CI, 0.51-0.69) than men (HR=0.69; 95% CI, 0.62-0.77).	and follow-up period. Muscular strength tests can be easily performed to identify people with lower muscular strength and, consequently, with an increased risk of mortality.
Welsh et al. (2017)	UK	Prospective cohort study	To investigate whether the addition of grip strength and/or self-reported walking pace to established cardiovascular disease (CVD) risk scores improves their predictive abilities.	A total of 406,834 participants from the UK Biobank, with baseline measurements between March 13, 2006, and October 1, 2010, without CVD at baseline were included in this study. Analysis from multivariate Cox regression model were used. Sex was used as confounding variable.	Both grip strength and walking pace were inversely associated with CVD outcomes after adjusting for classical risk factors.	Grip strength or usual walking pace to existing risk scores results in improved CVD risk prediction, with an additive effect when both are added. As both these measures are cheap and easy to administer, these tools could provide an important addition to CVD risk screening, although further external validation is required.
Tikkanen et al. (2018)	USA	GWAS	To discover genetic variation associated with muscular strength, and to evaluate shared genetic aetiology with and causal effects of muscular strength on several health indicators.	A total of 406,834 participants from the UK Biobank, with baseline measurements between March 13, 2006, and October 1, 2010, without CVD at baseline were included in this study. Mendelian randomization analysis. Sex was used as confounding variable.	higher grip strength is protective of both coronary heart disease (OR = 0.69, 95% CI 0.60–0.79, P < 0.0001) and atrial fibrillation (OR = 0.75, 95% CI 0.62–0.90, P = 0.003).	Results show shared genetic aetiology between grip strength, and cardiometabolic and cognitive health; and suggest that maintaining muscular strength could prevent future cardiovascular events.

Zhang et al., (2019)	China	Cross-sectional study	To explore the association between frailty and muscle performances of hospitalized elder adults with coronary artery disease.	A total of 122 hospitalized patients aged 65-85 years old with coronary artery disease from Department of Geriatrics and Cardiology, Peking Union Medical College Hospital between December 2017 and March 2018 were enrolled in the study. Multivariate linear regression model. Sex was used as confounding variable.	Compared with non-frail patients, the frail patients had poorer grip strength and slower gait.	The main findings of this study suggest that, incidence of frailty among hospitalized older adults with coronary artery disease is high, and poor muscle performances were common in these patients.
Chainani et al., (2016)	USA	Systematic reviews	To summarize the available literature assessing handgrip strength, gait speed and their association with cardiovascular mortality.	Medline and Embase databases were searched systematically using controlled vocabulary and free text terms. A total of 344 results were obtained and scanned for inclusion. Articles were included if they presented results of original research and provided information on HGS or GS and CVD mortality.	Almost all included studies demonstrated an association of handgrip strength with cardiovascular mortality on univariate analyses.	The present review demonstrates that decreased handgrip strength and gait speed are associated with cardiovascular mortality, with the association found to be more consistent for gait speed as compared to handgrip strength.
Liu et al., (2021)	China	Prospective cohort study	To investigate the associations of grip strength with the risk of major cardiovascular incidence, cardiovascular mortality, and all-cause mortality in patients with hypertension.	A total of 39,862 individuals who were free of CVD at baseline were included in our analysis. Multivariate Cox regression models. Sex was used as confounding variable.	Compared with normotensive participants with high grip strength, hypertensive patients with low grip strength had a higher risk of major cardiovascular disease incidence.	The present study demonstrates that low grip strength is associated with the highest risk of major cardiovascular disease incidence.

Camargo et al. (2016)	USA	Prospective cohort study	Explored the association of two simple office-based tests, walking speed (WS) and hand grip strength (HGS), with the risks of incident dementia and stroke, and with brain MRI and cognition.	Stroke- and dementia-free Framingham Offspring (n=2,410; mean age 62, 54% female). Multivariate Cox regression model were used. Sex was used as confounding variable.	Higher HGS was associated with a lower risk of incident stroke in persons over age 65.	In a middle-aged community sample, WS and HGS were associated, respectively, with the risks of incident dementia and of stroke and with markers of subclinical brain injury.
Lu et al., (2022)	South Korea	Prospective cohort study	To investigate the relation between handgrip strength (HGS) and the risk of cardiometabolic multimorbidity (CM) and to examine the association of HGS with all-cause mortality risk among patients with CM.	493,774 participants from the UK Biobank. CM was defined as the simultaneous occurrence of two or more of the following conditions: type 2 diabetes, stroke, and coronary heart disease (CHD). Cox proportional hazards models were performed to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CIs). Sex was used as confounding variable.	Lower HGS was positively associated with the risk of CM (HR: 1.17, 95% CI: 1.14–1.21).	This study provided novel evidence that HGS could be an independent predictor of morbidity and all-cause mortality of CM.
Reeve et al., (2021)	USA	Prospective cohort study	To evaluate associations between grip strength measured during outpatient clinic visits for vascular disease and clinical outcomes, including survival and perioperative outcomes.	321 participants enrolled. The mean patients age was 69.0 ± 9.4 years, and 33% were women. multivariate Cox regression model were used. Sex was used as confounding variable; interaction term between sex and grip strength was introduced in the analysis.	Grip strength was associated with decreased risk of perioperative adverse events (hazard ratio [HR], 0.41 per 12.7 kg increase; 95% confidence interval [CI], 0.20-0.85; P = .0171) in a model adjusted for open versus endovascular	Grip strength is associated with all-cause mortality, perioperative adverse events, and nonhome discharge among patients with vascular disease. These observations support the usefulness of grip strength as a simple and inexpensive risk screening tool for

					procedure (HR, 12.75 for open; 95% CI, 2.54-63.90; P = .0020) and sex (HR, 3.05 for male; 95% CI, 0.75-12.4; P = .120).	patients with vascular disease.
Wong, (2016)	Canada	Cross sectional study	This study compares the prevalence of reduced muscular strength among Canadians aged 60 to 79 based on percentile, t-score and FNIH grip strength cut-points, and examines associations between reduced strength and impaired mobility, self-rated health, and disability.	Data on grip strength among 3,181 respondents aged 60 to 79 from the 2007 to 2013 Canadian Health Measures Survey. Logistic regression was used to identify significant associations between reduced strength and mobility, disability and self-rated health. Sex was used as confounding variable; interaction term between sex and grip strength was introduced in the analysis.	Based on stricter criteria, the prevalence of reduced strength among household residents aged 60 to 79 ranged from 3% to 5%. Compared with people with normal strength, those with reduced strength had higher odds of impaired mobility.	Estimates of the prevalence of reduced grip strength varied by cut-point. Reduced strength was significantly associated with impaired mobility. Further research is required to determine if associations between reduced strength and other health outcomes vary by cut-point."
Ogawa et al., (2020)	Japan	Retrospective Cohort study	To evaluate the association between the physical function and arterial stiffness in elderly heart failure patients.	This retrospective, observational study includes data from 100 heart failure patients aged ≥ 65 years who were admitted to our hospital and underwent cardiac rehabilitation. Sex was used as confounding variable in the analysis.	Patients with low physical function such as low grip strength had high CAVI.	Physical function and arterial stiffness as a vascular function complemented each other in elderly heart failure patients. Further studies on improving arterial stiffness as well as physical function might be useful for better management of elderly heart failure patients.

Vidán et al., (2016)	Spain	Prospective cohort study	To evaluate the prevalence, clinical features, and the independent impact of frailty—a geriatric syndrome characterized by the decline of physiological systems—and its components, on prognosis after heart failure (HF) hospitalization.	450 non-dependent patients ≥ 70 years old hospitalized for HF. Mean age was 80 ± 6 years. Sex was used as confounding variable in the analysis.	The mean survival time was 346 days in the non-frail subjects and 310 days in the frail subjects. Overall, 1-year survival was 89% in the non-frail group and 75% in frail subjects. Frail patients showed higher risks for 30-day functional. Among the individual frailty components, low physical activity, slow walking speed, and muscle weakness also increased the risk of 1-month functional decline and need for new social help.	This study shows the importance of frailty as a biological syndrome, which is not included in most heart failure prognostic models. Slow walking speed and muscle weakness measured by grip strength were not only important indicators of frailty but also individually associated with poor outcomes.
Klinpudtan et al., (2020)	Japan	Cross-sectional study	To examine the association between heart diseases, social factors and physical frailty in community-dwelling older populations including the oldest-old people.	The cross-sectional study included 1882 participants of community-dwelling older and oldest-old people. Sex was used as confounding variable in the analysis.	In the total participants, heart diseases were positively associated with slow gait speed, but a significant correlation was not observed with weak grip strength and physical frailty.	In conclusion, heart disease and social interaction were associated with physical frailty in community-dwelling older populations. A further longitudinal investigation is required to clarify the causal relationship between heart disease, social

						factors and physical frailty.
Zhuo et al., (2022)	China	Mendelian randomization study	To examine whether handgrip strength and risk of CVDs are causally associated.	160 independent single nucleotide polymorphisms (SNPs) for right-hand grip strength and 136 independent SNPs for left-hand grip strength were selected at the genome-wide significant threshold ($P < 5 \times 10^{-8}$) from UK Biobank. MR estimates was calculated using the inverse-variance weighted (IVW) method and multiple sensitivity analysis was further conducted. Sex was used as confounding variable.	Genetical liability to handgrip strength was significantly associated with coronary artery disease (CAD) and myocardial infarction (MI). Additionally, there was significant association between right-hand grip strength and atrial fibrillation (OR, 0.967; 95% CI, 0.950–0.984; $p = 0.000222$), however, suggestive significance was found between left-hand grip strength and atrial fibrillation (OR, 0.977; 95% CI, 0.957–0.998; $p = 0.033$).	This study provides support at the genetic level that handgrip strength is negatively associated with the risk of CAD, MI, and atrial fibrillation
Rocha et al., (2020)	UK	Prospective cohort study	To compare the associations between different combinations of physical capability markers of sarcopenia with cardiovascular and respiratory outcomes and all-cause mortality.	469,830 UK Biobank participants were included in this prospective study. Multivariate Cox regression model were used. Sex was used as confounding variable.	The current definition of sarcopenia (low grip strength plus low muscle mass) had the weakest associations with all-cause (HR: 1.35 [95% CI: 1.07 to 1.71]) and respiratory	Associations of sarcopenia with adverse outcomes were strongest when sarcopenia was defined as slow gait speed plus low muscle mass, followed by severe sarcopenia, suggesting that this

					mortality (HR: 1.88 [95% CI: 1.15 to 3.10]), as well as respiratory disease (HR: 1.38 [95% CI: 1.11 to 1.73]) and COPD incidence (HR: 2.08 [95% CI: 1.14 to 3.79]).	combination of physical capability markers should be still considered in the diagnosis of sarcopenia.
Arts et al., (2010)	USA	Cross-sectional study	To investigate the association of vascular status with muscle strength and lower extremity function in middle aged and elderly men.	This study included 400 men aged 40–80 years, independently living at the time of enrolment, performed in the University Medical Center Utrecht in The Netherlands.	After adjustment for confounders, no associations were found between vascular status and physical functioning. Stratifying did not reveal subgroups, such as older age, in which an association was present.	Contrary to former study results, this study showed no age-independent association between the extent of vascular damage and physical performance and muscle strength.
Lee et al., (2017)	USA	Prospective cohort study	To evaluate the potential benefits of adding physical health indicators (handgrip strength, walking speed, and peak expiratory flow) to the FRS in predicting cardiovascular and all-cause mortality by using a nationwide population-based cohort study data.	Data from 911 participants aged between 53 and 85 years old were used. Multivariate Cox regression model were used. Sex was used as confounding variable	In Cox regression analysis, all additional physical health indicators, except walking speed, significantly predicted cardiovascular and all-cause mortality.	Dominant or relative handgrip strength are accurate, inexpensive and simple physical health indicators that substantially improved FRS risk stratification for cardiovascular and all-cause mortality among community-dwelling middle-aged and older people
Fukui et al., (2015)	USA	Cross-sectional study	The aims of this study were: (1) investigate the prevalence of physical	A total of 125 consecutive elderly AS	After sex and age adjusted, the following were	This study found that the prevalence of physical frailty in

			frailty in older people with severe aortic stenosis (AS) and (2) examine factors related to physical frailty.	patients (mean age 84.6 ± 4.4 year) were enrolled. Multivariate logistic regression model was used. Sex was used as confounding variable.	significantly related to physical frailty: the Mini Nutritional Assessment-Short Form (adjusted OR per 1 point decrease: 1.21, p < 0.05), HDL-C (adjusted OR per 10 mg/dL decrease: 1.52, p < 0.01), coronary heart disease (adjusted OR: 2.78, p < 0.01), cerebrovascular disease (adjusted OR: 6.06, p < 0.01), and musculoskeletal disorders (adjusted OR: 3.28, p < 0.01).	patients with severe AS was high and was associated not only with cardiac status, but also with comorbidities and nutritional status.
Frisoli et al., (2015)	USA	Prospective cohort study	To evaluate predictive factors for frailty among older outpatient adults with cardiovascular disease (CVD) and to assess the predictive value of frailty in regard to mortality, disability and hospitalization.	72 subjects were included in this study with a mean age of 77 years old. Multivariate logistic regression model was used. Sex was used as confounding variable.	At 1-year follow up, frailty was an independent predictor for disability (Odds Ratio (OR): 3.94 (1.59–9.75); p = 0.003) and it increased death probability by three times.	Older outpatients with CVD have a higher probability to be frail than older adults who do not have a CVD.
Xu et Hao., (2017)	USA	GWAS	To examine whether handgrip is causally associated with cardiovascular disease.	60.801 with CHD and 43.676 with Myocardial infarction were included. Sex was used as confounding variable.	With 1-kilogram increase in genetically determined handgrip reduced odds of CAD by	The inverse causal relationship between handgrip and the risk of CAD or MI suggests that promoting physical

					6% (odds ratio (OR) = 0.94, 95% confidence interval (CI) 0.91–0.99, P = 0.01), and reduced odds of MI by 7% (OR = 0.93, 95% CI 0.89–0.98, P = 0.003). No association of grip strength with type 2 diabetes, body mass index, LDL- and HDL-cholesterol, triglycerides and fasting glucose was found.	activity and resistance training to improve muscle strength may be important for cardiovascular health.
Campos et al., (2017)	USA	Cross-sectional study	To investigate whether grip strength, excess weight, or both are associated with subclinical atherosclerosis and/or endothelial dysfunction in very elderly individuals.	We performed a cross-sectional study of cohort enrolled individuals, aged 80 years or older (n = 208), who had never manifested cardiovascular diseases. Multivariate logistic regression model was used. Sex was used as confounding variable.	Muscle mass, but not fatty mass, was inversely associated with CCS categories [OR:2.54(1.06–6.06); p = 0.018]. The lowering of gait speed was negatively related to CCS>100 [OR:2.36 (1.10–5.06); p = 0.028] and skeletal muscle index was directly associated with FMD [OR:5.44 (1.22–24.24); p = 0.026].	This study reveals that reduction of muscle mass and its strength - is associated with subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction.
Uchida et al., (2020)	USA	Cross-sectional study	To examine the association between muscle function and atherosclerosis in elderly	321 consecutive patients ≥ 65 years old with IHD were included.	the results indicated that IMT was significantly lower in Group H	Parameters reflecting muscle function of the lower limbs are

			patients with ischemic heart disease (IHD).	Multivariate linear regression model was used. Sex was used as confounding variable.	than in Groups L and M ($p < 0.05$). In addition, gait speed and quadriceps isometric strength were associated with IMT thickening ($p < 0.05$).	associated with atherosclerosis in patients with IHD.
Nofuji et al., (2016)	USA	Prospective cohort study	To evaluate (1) associations of physical performance measures with cause-specific mortality, and added value of combined use of the 3 physical performance measures in predicting all-cause and cause-specific mortality.	A total of 1085 initially nondisabled older Japanese aged 65 to 89 years. Multivariate linear regression model was used. Sex was used as confounding variable.	All 3 physical performance measures were significantly associated with all-cause, cardiovascular, and other-cause mortality. When all 3 physical performance measures were simultaneously entered into the model, each was significantly independently associated with all-cause and cardiovascular mortality.	Slow walking speed, weak grip strength, and poor standing balance predicted all-cause, cardiovascular, and other-cause mortality, but not cancer mortality, independent of covariates.

Reeve et al., (2016)	USA	Cross-sectional study	This study hypothesized that grip strength (GS) could be used to identify vascular patients with increased cardiac risk and frailty.	Data from 219 participants were used. Multivariate linear regression model was used. Sex was used as confounding variable.	In linear models, GS was associated with the sum of RCRI components (0.15 0.07 change per SD change in GS; p=0.027). GS was also associated with total psoas area (4.11 0.64 cm ² change in psoas area per SD change in GS).	Grip strength is associated with cardiovascular risk and frailty among patients with vascular disease. GS has potential utility as a simple preoperative risk screening tool that can be performed easily in clinic, does not require imaging, and overcomes limitations related to walking impairment among patients with vascular disease.
Reeve et al., (2016)	USA	Cross-sectional study	This study hypothesized that grip strength is associated with frailty, comorbidity, and cardiac risk among patients with vascular disease.	Data from 311 participants were used. Multivariate logistic regression model was used. Sex was used as confounding variable.	These findings suggest that grip strength may have utility as a simple and inexpensive risk screening tool that is easily implemented in ambulatory clinics, avoids the need for imaging, and overcomes possible limitations of walking-based measures.	Grip strength is useful for identifying frailty among patients with vascular disease. Frail status based on grip strength is associated with comorbidity and cardiac risk in this population.

Kuki et al., (2019)	USA	Prospective cohort study	To evaluate whether evaluation of GS and HGS could be associated the onset of fatal/non-fatal cardiovascular (CV) events in patients on hemodialysis (HD).	182 patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing HD at four dialysis clinics in April 2015 provided written informed consent to participate in the study. Multivariate Cox model was used. Sex was used as confounding variable.	For low vs. high GS, the hazard ratio (HR) for CV events was 2.29 [95% confidence interval (CI): 1.20–4.33; P = 0.01], and for low vs. high HGS, the HR was 2.15 [95% CI: 1.00–5.04; P < 0.05].	Slow GS and weak HGS in patients on HD were suggested to be independent predictors of fatal/non-fatal CV events.
Peterson et al., (2017)	USA/ China	Prospective cohort study	To examine the extent to which low normalized grip strength (NGS) serves as a biomarker for both cardiometabolic disease and physical disability in U.S. and Chinese adults.	Middle aged and older adults from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2012 and 2013–2014 combined surveys (n = 4,544), and the 2011 wave of the China Health and Retirement Longitudinal Study (n = 6,030) were included. Multivariate logistic regression model was used. Sex was used as confounding variable.	Every 0.05 lower NGS was independently associated with 1.49 and 1.17 odds for diabetes; 1.46 and 1.11 odds of hyperglycemia; 1.15 and 1.11 odds of hypertriglyceridemia; 1.22 and 1.15 odds of low HDL-cholesterol; 1.19 and 1.10 odds of hypertension; and a 1.36 and odds for physical disability status in U.S. and Chinese adults, respectively.	NGS was robustly associated with both cardiometabolic disease risk and physical disabilities in U.S. and Chinese aging adults.

Willems et al., (2017)	USA	GWAS	To investigate the genetic determinants of grip strength, and the association between grip strength and health outcomes.	60.801 with CHD and 43.676 with Myocardial infarction were included. Sex was used as confounding variable.	Their MR analysis did not found evidence supporting a causal role of GS in risk of coronary artery disease and myocardial infarction. (OR (95% CI): 0.99 (0.94- 1.03)) and (OR (95% CI): 0.98 (0.93- 1.03)) respectively.	This study provides new biological insight into the mechanistic underpinnings of grip strength and the causal role of muscular strength in age-related morbidities and mortality.
Chung et al., (2014)	USA	Cross-sectional study	To evaluate grip strength as a marker of muscle function and frailty for prediction of clinical outcomes after ventricular assist device (VAD) implantation in patients with advanced HF.	72 patients with advanced HF were included. Multivariate linear regression model was used. Sex was used as confounding variable.	Compared with baseline, handgrip strength increased post-VAD implantation by $18.2 \pm 5.6\%$ at 3 months (n = 29) and $45.5 \pm 23.9\%$ at 6 months (n = 27). Patients with a handgrip strength <25% of body weight had an increased risk of mortality, increased postoperative complications, and lower survival after VAD implantation.	Patients with advanced HF show impaired handgrip strength indicating a global myopathy. Handgrip strength <25% of body weight is associated with higher postoperative complication rates and increased mortality after VAD implantation.

Lee et al., (2020)	USA	Prospective cohort study	To investigate the clinical relevance of gait speed and handgrip strength, the two most commonly used methods of assessing physical performance.	277 hemodialysis patients and evaluated their relationship with baseline parameters, mental health, plasma inflammatory markers, and major adverse clinical outcomes were included. Multivariate Cox model was used. Sex was used as confounding variable.	Patients with low gait speed and handgrip strength had elevated levels of plasma endocan and matrix metalloproteinase-7 and the highest risks for all-cause mortality and cardiovascular events among the groups (adjusted hazard ratio of 2.72, p = 0.024). Elderly patients with low gait speed and handgrip strength were at the highest risk for poor clinical outcomes.	Gait speed and handgrip strength reflected distinctive aspects of patient characteristics and the use of both factors improved the prediction of adverse clinical outcomes in hemodialysis patients.
--------------------	-----	--------------------------	--	--	--	--

Rodriguez et al., (2018)	USA	Prospective cohort study	To determine whether abdominal aortic calcification (AAC) measured at a single time point was associated with functional decline in a population of community-dwelling older women over 5 years.	1046 women (mean age = 74.9 ± 2.6 years; BMI = 27.1 ± 4.4 kg/m ²) were included.	Average decline in grip strength after 5 years was greater in those with AACsev than those without (3.6 ± 3.7 vs. 2.9 ± 4.2 kg; $p = 0.034$). This remained significant after adjustment for age, treatment allocation, diabetes, smoking history, renal function, medical record-derived prevalent vascular disease, BMI and physical activity ($\beta = -0.184$; 95% confidence interval: $-0.361, -0.008$; $p = 0.040$). AACsev was not associated with 5-year changes in TUG or ALM in univariable or multivariable analyses (all $p > 0.05$).	In older women, severe aortic calcification was associated with greater 5-year decline in muscle strength.
--------------------------	-----	--------------------------	--	--	---	--

Izawa et al. (2009)	Japan	Prospective cohort study	To evaluate the impact of muscle strength on long-term mortality in patients with coronary heart failure (CHF).	Clinical characteristics (age, body mass index, left ventricular ejection fraction, heart failure etiology, and medications) were obtained from hospital records of 148 male outpatients with stable CHF.	Multivariate analysis, however, revealed handgrip strength to be an independent predictor of prognosis. A handgrip strength cut-off value of 32.2 kgf was determined by the analysis of receiver-operating characteristics and was assessed. Kaplan-Meier survival curves after log-rank test showed significant prognostic difference between the two groups survival (n = 135) and no survival (n = 13) (P = 0.008).	Handgrip strength may be useful for forecasting prognosis in patients with Coronary Heart Failure.
---------------------	-------	--------------------------	---	---	--	--

CVD = cardiovascular disease; OR= Odds ratio; HR= Hazard ratio; HF = Heart failure; GWAS=Genome-wide association studies; CHD= coronary heart disease; GS = Grip strength; HGS = Hand grip strength; SD = Standard deviation; SNP = Single nucleotide polymorphism; CAVI = Cardio ankle vascular index; CM= cardiometabolic multimorbidity; AAC=abdominal aortic calcification.

REFERENCE

1. Clegg A, Young J. The frailty syndrome. *J Clinical medicine*. 2011;11(1):72.
2. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The lancet*. 2013;381(9868):752-762.
3. Dudzińska-Griszek J, Szuster K, Szewieczek J. Grip strength as a frailty diagnostic component in geriatric inpatients. *J Clinical interventions in aging*. 2017;12:1151.
4. Fried LP, Darer J, Walston J. Frailty. *Geriatric Medicine: Springer*; 2003:1067-1076.
5. Maurissen JP, Marable BR, Andrus AK, Stebbins KE. Factors affecting grip strength testing. *J Neurotoxicology teratology*. 2003;25(5):543-553.
6. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *bmj*. 2018;361:k1651.
7. Lawman HG, Troiano RP, Perna FM, Wang C-Y, Fryar CD, Ogden CL. Associations of relative handgrip strength and cardiovascular disease biomarkers in US adults, 2011–2012. *American journal of preventive medicine*. 2016;50(6):677-683.
8. Wu Y, Wang W, Liu T, Zhang D. Association of grip strength with risk of all-cause mortality, cardiovascular diseases, and cancer in community-dwelling populations: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017;18(6):551. e517-551. e535.
9. Yates T, Zaccardi F, Dhalwani NN, et al. Association of walking pace and handgrip strength with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a UK Biobank observational study. *European heart journal*. 2017;38(43):3232-3240.
10. Mosca L, Barrett-Connor E, Kass Wenger N. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation research*. 2011;124(19):2145-2154.
11. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *Cmaj*. 2007;176(6):S1-S44.
12. Puts MT, Lips P, Deeg DJ. Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(1):40-47.

13. Wong SL. *Grip strength reference values for Canadians aged 6 to 79: Canadian Health Measures Survey, 2007 to 2013*. Statistics Canada; 2016.
14. Rantanen T, Volpato S, Luigi Ferrucci M, Eino Heikkinen M, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(5):636-641.
15. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke J-D, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clinical nutrition*. 2011;30(2):135-142.
16. Gubelmann C, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Association of grip strength with cardiovascular risk markers. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(5):514-521.
17. Lee W-J, Peng L-N, Chiou S-T, Chen L-K. Relative handgrip strength is a simple indicator of cardiometabolic risk among middle-aged and older people: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160876.
18. Mainous III AG, Tanner RJ, Anton SD, Jo A. Grip strength as a marker of hypertension and diabetes in healthy weight adults. *American journal of preventive medicine*. 2015;49(6):850-858.
19. Sasaki H, Kasagi F, Yamada M, Fujita S. Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. *American journal of medicine*. 2007;120(4):337-342.
20. Veronese N. Frailty as Cardiovascular Risk Factor (and Vice Versa). *Frailty and Cardiovascular Diseases*: Springer; 2020:51-54.
21. VanderWeele TJ. Confounding and effect modification: distribution and measure. *J Epidemiologic methods*. 2012;1(1):55-82.
22. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International journal of social research methodology*. 2005;8(1):19-32.
23. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of internal medicine*. 2018;169(7):467-473.
24. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M157.
25. Johnson JL, Repta R. Sex and gender. *J Designing conducting gender, sex, health research*. 2012;1737.

26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *J Systematic reviews*. 2021;10(1):1-11.
27. Artero EG, Lee D-c, Lavie CJ, et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. 2012;32(6):351.
28. Arvandi M, Strasser B, Meisinger C, et al. Gender differences in the association between grip strength and mortality in older adults: results from the KORA-age study. *BMC geriatrics*. 2016;16(1):201.
29. Celis-Morales CA, Petermann F, Hui L, et al. Associations between diabetes and both cardiovascular disease and all-cause mortality are modified by grip strength: evidence from UK biobank, a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1710-1718.
30. 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;215:487-493.
31. da Silva DLP. Hand Grip strength and Cardiovascular Risk Factors in older adult across Europe. 2017.
32. Díez-Fernández A, Martínez-Vizcaíno V, Torres-Costoso A, Cañete García-Prieto J, Franquelo-Morales P, Sánchez-López M. Strength and cardiometabolic risk in young adults: The mediator role of aerobic fitness and waist circumference. *Scandinavian journal of medicine science in sports*. 2018;28(7):1801-1807.
33. EMA Arts I, Schuurmans MJ, Grobbee DE, T. van der Schouw Y. Vascular status and physical functioning: the association between vascular status and physical functioning in middle-aged and elderly men: a cross-sectional study. *J European Journal of Preventive Cardiology*. 2010;17(2):211-216.
34. García-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Ramírez-Vélez R, et al. Muscular strength as a predictor of all-cause mortality in an apparently healthy population: a systematic review and meta-analysis of data from approximately 2 million men and women. *J Archives of physical medicine rehabilitation*. 2018;99(10):2100-2113. e2105.
35. Gary R. Evaluation of frailty in older adults with cardiovascular disease: incorporating physical performance measures. *J The Journal of cardiovascular nursing*. 2012;27(2):120.

36. Hamasaki H, Kawashima Y, Katsuyama H, Sako A, Goto A, Yanai H. Association of handgrip strength with hospitalization, cardiovascular events, and mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Scientific reports*. 2017;7(1):1-9.
37. Kim W, Kim SH, Choi CU, et al. Role of arterial stiffness in the association between hand grip strength and cardiovascular events: the Korean Genome and Epidemiology Study. *J Journal of Hypertension*. 2021.
38. Kim Y, Wijndaele K, Lee D-c, Sharp SJ, Wareham N, Brage S. Independent and joint associations of grip strength and adiposity with all-cause and cardiovascular disease mortality in 403,199 adults: the UK Biobank study. *American journal of clinical nutrition*. 2017;106(3):773-782.
39. Kleipool EE, Hoogendijk EO, Trappenburg MC, et al. Frailty in older adults with cardiovascular disease: cause, effect or both? *Aging disease*. 2018;9(3):489.
40. Lee J. Associations between handgrip strength and disease-specific mortality including cancer, cardiovascular, and respiratory diseases in older adults: a meta-analysis. *J Journal of Aging Physical Activity*. 2019;28(2):320-331.
41. Leong DP, Teo KK. Predicting cardiovascular disease from handgrip strength: the potential clinical implications. *J Expert review of cardiovascular therapy*. 2015;13(12):1277-1279.
42. 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):266-273.
43. Liu W, Leong DP, Hu B, et al. The association of grip strength with cardiovascular diseases and all-cause mortality in people with hypertension: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology China Study. *Journal of Sport Health Science*. 2020.
44. Lopez-Jaramillo P, Cohen DD, Gómez-Arbeláez D, et al. Association of handgrip strength to cardiovascular mortality in pre-diabetic and diabetic patients: a subanalysis of the ORIGIN trial. *J International journal of cardiology*. 2014;174(2):458-461.
45. Malaguarnera M, Vacante M, Frazzetto PM, Motta M. What is the frailty in elderly? Value and significance of the multidimensional assessments. *Archives of gerontology geriatrics*. 2013;56(1):23-26.
46. Mearns BM. Hand grip strength predicts cardiovascular risk. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(7):379-379.

47. Park S, Kim SH, Shin JY. Combined association of skeletal muscle mass and grip strength with cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *J Journal of diabetes its complications*. 2021;13(12):1015-1024.
48. Prasitsiriphon O, Pothisiri WJCMIC. Associations of grip strength and change in grip strength with all-cause and cardiovascular mortality in a European older population. 2018;12:1179546818771894.
49. 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 ageing research reviews*. 2011;40(4):423-429.
50. Shim J, Yoo HJ. Effects of handgrip strength on 10-year cardiovascular risk among the Korean middle-aged population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2014. Paper presented at: Healthcare2020.
51. Shin JY, Lim JS. Muscle mass and grip strength in relation to carotid intima-media thickness and plaque score in patients with type 2 diabetes. *J Nutrition, Metabolism Cardiovascular Disea*. 2021;31(10):2935-2944.
52. Stewart R. Cardiovascular disease and frailty: what are the mechanistic links? *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*. 2019;65(1):80-86.
53. Tikkanen E, Gustafsson S, Amar D, et al. Biological insights into muscular strength: genetic findings in the UK biobank. *Scientific reports*. 2018;8(1):6451.
54. Wong TY, Massa MS, O'Halloran AM, Kenny RA, Clarke R. Cardiovascular risk factors and frailty in a cross-sectional study of older people: implications for prevention. *Age ageing*. 2018;47(5):714-720.
55. Xu L, Hao YT. Effect of handgrip on coronary artery disease and myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-5.
56. Yamada S, Kamiya K, Kono Y. Frailty may be a risk marker for adverse outcome in patients with congestive heart failure. *J ESC heart failure*. 2015;2(3):168-170.
57. Willems SM, Wright DJ, Day FR, et al. Large-scale GWAS identifies multiple loci for hand grip strength providing biological insights into muscular fitness. *Nature communications*. 2017;8:16015.

58. Adabag S, Vo TN, Langsetmo L, et al. Frailty as a risk factor for cardiovascular versus noncardiovascular mortality in older men: results from the MrOS sleep (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(10):e008974.
59. Afilalo J. Frailty in patients with cardiovascular disease: why, when, and how to measure. *Current cardiovascular risk reports*. 2011;5(5):467.
60. Zhuo C, Zhao J, Wang Q, et al. Assessment of causal associations between handgrip strength and cardiovascular diseases: A two sample mendelian randomization study. *J Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9.
61. Sayer AA, Syddall H, Dennison E, et al. Grip strength and the metabolic syndrome: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2007;100(11):707-713.
62. Blackman MR, Sorkin JD, Münzer T, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(18):2282-2292.
63. Sibal L, Agarwal SC, Home PD. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome obesity: targets therapy*. 2011;4:23.
64. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circulation: Cardiovascular Quality Outcomes*. 2012;5(2):222-228.
65. Guadalupe-Grau A, Carnicero JA, Gómez-Cabello A, et al. Association of regional muscle strength with mortality and hospitalisation in older people. *Age ageing*. 2015;44(5):790-795.
66. Han P, Chen X, Yu X, et al. The predictive value of sarcopenia and its individual criteria for cardiovascular and all-cause mortality in suburb-dwelling older chinese. *J The journal of nutrition, health aging Cell*. 2020;24(7):765-771.
67. Olsen TS, Christensen RHB, Kammersgaard LP, Andersen KK. Higher total serum cholesterol levels are associated with less severe strokes and lower all-cause mortality: ten-year follow-up of ischemic strokes in the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 2007;38(10):2646-2651.
68. Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, et al. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *Bmj*. 2008;337:a439.

69. Salzberg DC, Mann JR, McDermott S. Differences in race and ethnicity in muscular dystrophy mortality rates for males under 40 years of age, 2006–2015. *J Neuroepidemiology*. 2018;50(3-4):201-206.
70. Volaklis KA, Halle M, Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: a narrative review. *European journal of internal medicine*. 2015;26(5):303-310.
71. Wolfson J, Stovitz SD, Blair SN, Sui X, Lee D-c, Shrier I. Decomposing the effects of physical activity and cardiorespiratory fitness on mortality. *Global Epidemiology*. 2019;1:100009.
72. Auyeung TW, Lee JSW, Kwok T, et al. Testosterone but not estradiol level is positively related to muscle strength and physical performance independent of muscle mass: a cross-sectional study in 1489 older men. *J European journal of endocrinology*. 2011;164(5):811.
73. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, et al. Association between sarcopenia and atherosclerosis in elderly patients with ischemic heart disease. *J Heart Vessels*. 2020;35(6):769-775.
74. Rodríguez AJ, Lewis JR, Scott DS, et al. Aortic calcification is associated with five-year decline in handgrip strength in older women. *J Calcified tissue international*. 2018;103(6):589-598.
75. Cheung C-L, Nguyen U-SD, Au E, Tan KC, Kung AW. Association of handgrip strength with chronic diseases and multimorbidity. *J Age ageing research reviews*. 2013;35(3):929-941.
76. Lee M-R, Jung SM, Kim HS, Kim YB. Association of muscle strength with cardiovascular risk in Korean adults: Findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) VI to VII (2014–2016). *J Medicine*. 2018;97(47).
77. Orkaby AR, Lunetta KL, Sun FJ, et al. Cross-sectional association of frailty and arterial stiffness in community-dwelling older adults: the Framingham heart study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019;74(3):373-379.
78. Heo JE, Kim HC, Shim J-S, et al. Association of appendicular skeletal muscle mass with carotid intima-media thickness according to body mass index in Korean adults. *J Epidemiology health*. 2018;40.
79. Schaap LA, Pluijm SM, Smit JH, et al. The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *J Clinical endocrinology*. 2005;63(2):152-160.

80. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health: Science & Society Series on Sex and Science. *J EMBO reports*. 2012;13(7):596-603.
81. Munn Z, Peters MD, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *J BMC medical research methodology*. 2018;18(1):1-7.
82. Cooper R, Kuh D, Hardy R. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *J Bmj*. 2010;341.

CHAPITRE 6: MANUSCRIT 2

THE ASSOCIATION BETWEEN GRIP STRENGTH AND CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS: A MENDELIAN RANDOMIZATION ANALYSIS OF THE CANADIAN LONGITUDINAL STUDY ON AGING

Christian W. Mendo, MSc^{1,2}; Pierrette Gaudreau, PhD^{1,3}; Geneviève Lefebvre, PhD⁴; Ruth A. Marrie, MD, PhD⁵; Brian J. Potter, MDCM SM^{1,3,6}; Andrew Wister, PhD^{6,7}; Christina Wolfson, PhD^{8,9}; Mark R. Keezer, MDCM, PhD^{*1,2,10}; Marie-Pierre Sylvestre, PhD^{*1,2}

*These authors contributed equally

¹Centre de Recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Canada

²École de Santé Publique de l'Université de Montréal, Canada

³Département de Médecine de l'Université de Montréal, Canada

⁴Département de mathématiques, Université du Québec à Montréal, Canada

⁵Max Rady College of Medicine, University of Manitoba, Canada

⁶Centre Cardiovasculaire du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Canada

⁶Gerontology Research Centre, Simon Fraser University, Canada

⁷Département de Gerontologie, Simon Fraser University, Canada

⁸Department of Medicine, McGill University, Canada

⁹Research Institute of the McGill University Health Centre, Canada

¹⁰Department of Neurosciences, Université de Montréal, Canada

Corresponding Author: Marie-Pierre Sylvestre, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
Research Center (CRCHUM), 850 Saint-Denis, Montreal (QC) H2X 0A9, Canada

E-mail: marie-pierre.sylvestre@umontreal.ca

Authors contribution: CWM conducted analysis, drafted and revised the manuscript. MPS and MRK conceptualized the objectives, supervised the analyses, contributed to the interpretation of results, and critically reviewed the manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Data Availability Statement: Data are available from the Canadian Longitudinal Study on Aging (www.clsa-ÉLCV.ca) for researchers who meet the criteria for access to de-identified CLSA data.

Disclaimer: The opinions expressed in this manuscript are the author's own and do not reflect the views of the Canadian Longitudinal Study on Aging.

Conflicts of Interest: MRK reports unrestricted educational grants from UCB, Jazz Pharmaceuticals, and Eisai, and research grants for investigator-initiated studies from UCB and Eisai. RAM receives research funding from: Canadian Institutes of Health Research, Research Manitoba, Multiple Sclerosis Society of Canada, Multiple Sclerosis Scientific Foundation, Crohn's and Colitis Canada, National Multiple Sclerosis Society, Consortium of MS Centers, the Arthritis Society, US Department of Defense. She is a co-investigator on a study funded in part by Biogen Idec and Roche (no funds to her or her institution). Other authors declare no conflicts.

Funding Sources: At the time of the analysis, CWM was supported by a doctoral scholarship from the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS). MRK and BJP are supported by salary awards from the FRQS J1. MPS is supported by a salary award from the FRQS J2. GL is a Senior FRQ-S Research

Scholar. The data analysis and manuscript writing were funded by a CLSA catalyst grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (N°408419).

This research was made possible using the data/biospecimens collected by the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). Funding for the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA) is provided by the Government of Canada through the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) under grant reference: LSA 94473 and the Canada Foundation for Innovation as well as the following provinces, Newfoundland, Nova Scotia, Quebec, Ontario, Manitoba, Alberta, and British Columbia. This research has been conducted using the CLSA datasets comprehensive baseline version 4.1, comprehensive follow-up1 version 3.0, genome-wide genetic data version 3.0, and CLSA sample weights version 1.2 under Application number 1906010. The CLSA is led by Drs. Parminder Raina, Christina Wolfson and Susan Kirkland. The authors thank the CLSA participants staff.

ABSTRACT

Background: Several two-sample Mendelian randomization studies have reported discordant results concerning the association between grip strength and cardiovascular disease, possibly due to the number of instrumental variables used, pleiotropic bias, and/ or effect modification by age and sex.

Methods: We conducted a sex- and age-stratified one-sample Mendelian randomization study in the Canadian Longitudinal Study on Aging. We investigated whether grip strength is associated with carotid intima media thickness (cIMT), a marker of vascular atherosclerosis event risk, using eighteen single nucleotide polymorphisms (SNP) identified as specifically associated with grip strength.

Results: A total of 20,258 participants of self-reported European ancestry were included in the analytic sample. Our Mendelian randomization findings suggest a statistically significant association between grip strength and cIMT (MR coefficient of 0.02 (95% CI: 0.01, 0.04)). We found no statistically significant differences between sexes (p-value = 0.201), or age groups [≤ 60 years old versus >60 years old); p-value = 0.421].

Conclusion: This study provides evidence that grip strength is inversely associated with cIMT. Our one-sample MR study design allowed us to demonstrate that there is no evidence of heterogeneity of effects according to age group or biological sex.

Keywords: genetic risk score, SNP, aging, CLSA, atherosclerosis, cardiovascular disease.

INTRODUCTION

Grip strength, a simple, reliable and non-invasive measure of overall muscle strength, is often considered as an indicator of frailty,^{1,2} a clinical syndrome characterized by a decrease in the physiological reserves of an individual, and an important predictor of physical disability.³ Longitudinal studies have suggested that low grip strength is an important predictor of cardiovascular disease (CVD) (e.g., myocardial infarction and stroke).⁴⁻⁷ However, many of these studies do not fully address bias due to unmeasured confounding, limiting their ability to estimate the causal association between grip strength and CVD.

Mendelian randomization (MR) studies address unmeasured confounding by using genetic variants as instrumental variables.^{8,9} Two-sample MR studies leverage published data from large biobanks and consortia to conduct MR using summary measures of the associations between the genetic variants and each of the risk factors and outcomes of interest.¹⁰ Two-sample MR studies have found an association between grip strength and coronary artery disease,¹¹⁻¹³ myocardial infarction,^{12,13} and atrial fibrillation.^{11,13} However, all of these studies have been conducted using the same data sources (the UK Biobank or the CHARGE consortium for the genetic associations for grip strength,^{12,13} the CARDIoGRAMplusC4D Consortium for myocardial infarction and coronary artery disease and the AFGen Consortium for atrial fibrillation^{11,13}), although they did not use the same number of genetic variants as instruments for grip strength. Because they rely on estimates that are not age- or sex- specific, these studies also tacitly assume that the effect of grip strength on CVD does not vary with sex or age.¹⁰ The validity of this assumption not guaranteed, as sex differences with regards to cardiovascular events¹⁴ are well documented, and evidence suggests that the influence of low grip strength on cardiovascular risk differs according to both sex¹⁵⁻¹⁷ and age.¹⁸

We conducted a sex- and age-stratified one-sample MR study of grip strength and carotid intima-media thickness (cIMT). cIMT is an objective non-invasive measure known to be a marker of CVD risk¹⁹ and more specifically an important surrogate measure of vascular atherosclerosis.²⁰⁻²² Since atherosclerosis is

the underlying cause of most CVD events, our focus on cIMT is clinically advantageous as intimal thickening is believed to precede CVD events.²³⁻²⁵ Furthermore, using a continuous variable such as cIMT, rather than a categorical CVD variable, provides a gain in statistical power.²⁶

METHODS

The methodological aspects of this one-sample Mendelian randomization study are reported in accordance with the STROBE-MR (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomization) guidelines.²⁷

Data and participants

Participants were drawn from the Canadian Longitudinal Study of Aging (CLSA), a national research platform that recruited 51,338 participants age 45 to 85 in 2011-2013 with planned follow-up every three years for at least 20 years or until their death. The CLSA is divided into the Tracking (21,241 participants selected from the 10 Canadian provinces and interviewed by telephone) and Comprehensive (30,097 participants selected over a radius of 25 to 50 km in the one of 11 data collection sites located across Canada, and provided information during in-home interviews and at data collection sites) cohorts. CLSA participants were randomly selected from three sampling frames: the Canadian Community Health Survey, the Canadian Community Health Survey-Healthy Aging, and provincial health registers. This analysis of the CLSA data was restricted to the Comprehensive cohort participants. Ninety-nine percent (n = 29,736) of participants in the Comprehensive cohort consented to provide blood samples²⁸ that were genotyped using the UK Biobank Axiom chip (Affymetrix Research Services Laboratory, Santa Clara, CA, USA) with good quality control (QC \geq 82% at sample level using Axiom Analysis Suite V.2.0), see <https://www.elsa-elcv.ca/data-access>). Among participants provided blood samples and were successfully genotyped 24,655 (92.6%) were identified as being of European ancestry in 1000 Genomes³⁴ and used as the analytical sample to limit bias due to population stratification. Additional information on the CLSA can be found at <https://clsa-elcv.ca/doc/1090> .

The current analysis was approved by the research ethics board at the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal.

Measures

Exposure. The exposure of interest was baseline grip strength (a continuous variable, measured in kg). Grip strength was measured by the Tracker Freedom Wireless Grip dynamometer.²⁸ This device provides fast, and reliable grip strength evaluation (intra and inter-rater reliability ranging from intra-class correlation (ICC) of 0.76 to 0.97).^{28,29} The protocol used by research assistants to measure grip strength as defined in the CLSA Hand Grip Strength Standard Operating Procedures was developed in consultation with the Canadian Approach to Physical Activity and Lifestyle recommendations and can be found at <https://clsa-elcv.ca/doc/537>.³⁰ Participants were excluded in the analysis if they were identified as having a history of overt CVD events prior to assessment of grip strength, having any hands or wrists problems due to pain, wounds, bruising or surgery.³⁰ Three consecutive trials of grip strength were performed at baseline assessment (carried out between 2011-2015) on the dominant hand for each participant (unless contra-indicated). Although previous studies of grip strength measurement indicate that the two methods of grip strength assessment (mean and maximum measurements) are highly consistent, with no statistically significant difference,³¹ the mean of three consecutive measurements remains the most commonly used method of assessing grip strength.^{31,32} We used the mean of three consecutive measurements of grip strength, averaged across the right and left hands.

Outcome. Carotid intima media thickness was measured on a continuous scale using vascular doppler ultrasound (GE VIVID i) with a linear high frequency probe (7.5 MHz) by trained CLSA research personnel. It was measured over three consecutive cardiac cycles in a standing position on the far walls of the left and right common carotid, bifurcations, and internal carotid arteries over a length of 10 mm, visualized at three scan angles (lateral, anterior, and posterior). Participants were not eligible for carotid ultrasound if they were unable to stand without the assistance of another person (<https://clsa->

elcv.ca/doc/522) and were therefore excluded from this analysis. We built an algorithm (Figure S1) to compute cIMT as a mean of the six measurements per individual (three measurements per side, each representing the average thickness over the 10 mm carotid length). Prior studies have shown that the mean cIMT is more predictive than maximum cIMT for future cardiovascular events.²⁴ These data were measured during the first follow-up assessment carried out between 2015-2018.

Covariates. As recommended by recent MR guidelines, in order to avoid collider bias and over adjustment bias,¹⁰ we only considered the top 10 genomic principal components of European ancestry³³ as potential confounders. Table S2 provides a detailed description of how each variable was operationalized by the CLSA personnel and for the purposes of our analyses.

Genetic instruments selection. CLSA genotyping was performed using the Affymetrix Axiom which obtained 794,409 SNPs. The imputation was conducted using the *TOP Med* reference panel at the University of Michigan Imputation Service (Imputation Quality Score (IQS) > 82%)³³

Documentation of the CLSA protocols to ensure quality control of the genotyping is available (<https://www.clsa-elcv.ca/doc/2748>). The recent European GWAS from Cohorts for *Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium* (CHARGE) on muscle strength identified 18 SNPs associated with grip strength at the genome-wide significance threshold ($p < 5 \times 10^{-8}$).³⁴

We assessed linkage disequilibrium at the threshold of 0.2 ($r^2 > 0.001$), and, according to the complete genotype-to-phenotype cross-references identified from the homo sapiens-phenotype set (http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index), the 18 SNPs were found in the CLSA genotype database among genotyped individuals, and were not identified as being associated with any phenotype other than grip strength. We scored each SNP as 0, 1, or 2, depending on the number of grip strength risk alleles, and we weighted these by the β coefficient obtained from the European CHARGE GWAS. We then calculated the sum for all SNP scores to obtain a weighted genetic risk score and used this as an instrumental variable in the analyses.

Assumptions

The validity of the MR procedure relies on respecting three fundamental causal assumption.^{9,35} According to the relevance assumption, the instrumental variable (genetic risk score-GRS) must be associated with the exposure (grip strength). The restriction-exclusion assumption states that any influence the genetic instrument may have on the outcome (cIMT) should only causally pass through grip strength. The independence assumption states that the GRS should not be associated with any confounding factors for the association between the exposure and the outcome.³⁵

Statistical analyses

Descriptive analyses assessed distributions, identified outliers, computed proportions, means, standard deviations, and compared the participants included in the analyses with those lost to follow-up. We used linear regression to investigate the sex-and-age-specific associations between grip strength and cIMT. For MR analysis, we used the two stage least squares (2SLS) method³⁶ to investigate the sex-and age-specific associations between grip strength and cIMT. As recommended,¹⁰ we adjusted our MR models for the top 10 genomic principal components of European ancestry³⁴ to control for population stratification, and for age and sex to increase precision. Including additional covariates in MR studies may lead to collider bias and overadjustment if the covariates are on the causal pathway from the genetic variants to the outcome.¹⁰ We investigated effect modification by sex by adding a product term between the GRS and sex in our models. Age-specific analyses were conducted similarly using a binary indicator for age based on the median age of 60 years.³⁸

To facilitate interpretability, we report the change in cIMT associated with a decrease in grip strength. Sampling weights computed by the CLSA to account for non-responses and sampling were used throughout the analyses.³⁷

Sensitivity analyses

We assessed the strength of the GRS as an instrument for grip strength using the F-statistic from a simple linear regression. We assessed heterogeneity in the association between each SNP and cIMT under the assumption that all SNPs identify the same causal parameter and that their association with grip strength should be similar.⁴⁰ We considered a visual inspection of heterogeneity using a scatter plot and the I^2 -statistic.⁴⁰ We investigated whether the GRS is associated with each genomic principal component of European ancestry using linear regression. We used the MR-Egger intercept test³⁹ to detect invalid instruments.^{40,41} We considered two alternatives to 2SLS modeling (median-based and inverse-variance weighted (IVW) methods), that, unlike our 2SLS approach, rely on SNP-specific estimates instead of a GRS. The IVW uses a fixed effect model to pool SNP-specific estimates using the inverse of the variance of each of the estimates as weights⁴². The weighted median was used to investigate the robustness of our results because it provides a consistent MR estimates as long as at least 50% of the SNP are valid instruments.⁴² Finally, we investigated whether our results were specific to grip strength as a measure of frailty by (i) estimating the association between the GRS and alternative measures of frailty (i.e. slow walking speed, low physical activity, unintentional weight loss, exhaustion); and (ii) by conducting mediation analyses in which these alternatives measures of frailty mediated the association between the GRS and cIMT.

All analyses were conducted with R-packages AER⁴³ and MendelianRandomization⁴⁴.

RESULTS

Our analytical sample included 20,258 participants. Figure S2 provides the flowchart detailing the selection process of the analytical sample and Table 1 describes the participants included in the analysis. Participants in the analytical sample did not differ substantively from the complete CLSA sample (Table S3). Participants lost to follow up tended to have lower grip strength at baseline younger than those included in the analytical sample (Table S3).

The F-statistic for the association between GRS and grip strength that assessed genetic instrument strength was similar across subsamples (F-statistics = 76.77 among males and 75.23 among females; 82.12 among age \leq 60 years old and 83.98 among age $>$ 60 years old, respectively). The overall analyses and the sex and age-stratified results of the MR analyses and linear regression are shown in Tables 2 and S5 respectively. There was no evidence that the association between grip strength and cIMT was different in males (0.03mm change associated with a 1kg decrease in grip strength, 95% CI: 0.01, 0.06) versus females (0.02mm, 95% CI: 0.01, 0.04) and the product term between the GRS and sex was not statistically significant (p-value = 0.201). Similarly, there was no evident difference in the association among younger participants (0.04 CI: 0.02, 0.06 in \leq 60 years) versus older participants (0.02 CI: 0.01, 0.05 in $>$ 60 years), and the p-value for the product term between the GRS and the age indicator was 0.421.

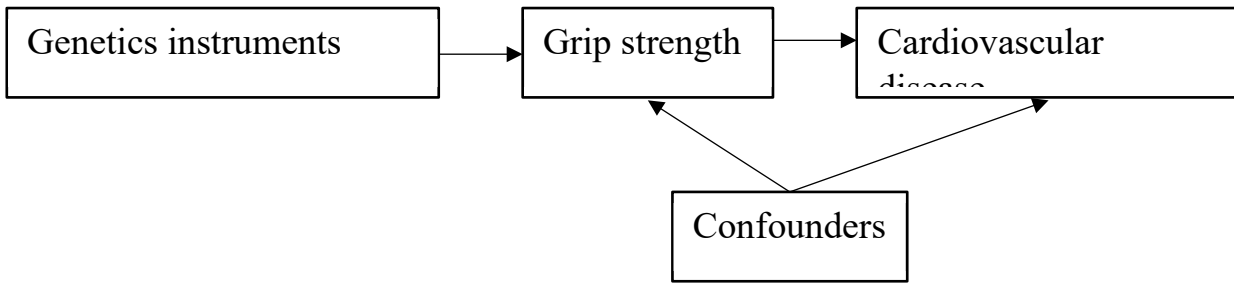
In sensitivity analyses, the MR-Egger intercept tests were close to the null (MR-Egger intercept = 0.03 (p-value = 0.107) in males and 0.01 (p-value = 0.589) in females) which does not invalidate the instruments. The I²-statistic values suggested low heterogeneity (I²-statistic values (95% CI) = 1.5% (0.7%, 2.2%) in males; and 3.0% (1.4%, 4.6%) in females), and graphical assessment of the scatter plots of genetic associations with the outcome (cIMT) against genetic associations with the exposure (grip strength) revealed a symmetrical dispersion of SNP-specific estimates (Figure S3). The GRS was not associated with the genomic principal components (Tables S6 and S7). The frailty phenotypes other than grip strength were not associated with the GRS and did not mediate its association with cIMT (Tables S8-S9).

DISCUSSION

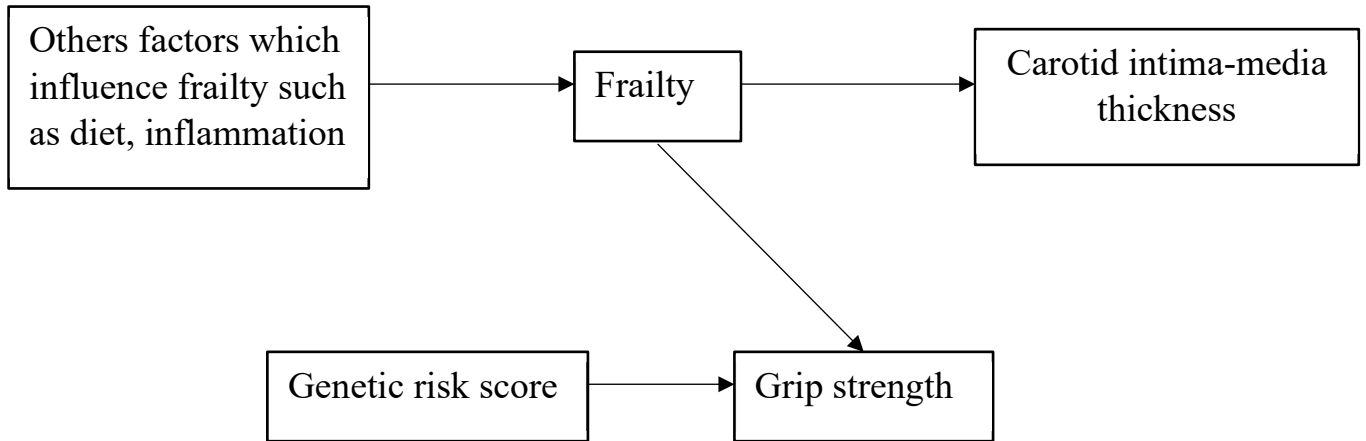
We investigated whether grip strength is associated with cIMT, an objective measure of vascular atherosclerosis which occupies an important place in cardiovascular medicine for the prediction of future CVD events.^{19,45} We used a one-sample MR analysis based on 18 genetic variants obtained from a European GWAS of grip strength¹¹. We report evidence of an inverse relationship between grip strength and cIMT, which aligns with,⁴⁶⁻⁴⁹ some but not all⁴⁹ observational studies investigating muscle strength and cIMT. Our results further align with observational studies linking grip strength with atherosclerosis risk.^{50,51}

Prior MR studies have reported associations between grip strength and incident CVD (e.g., coronary heart disease, myocardial infarction and atrial fibrillation).¹¹⁻¹³ These Studies operated under the assumption that grip strength caused CVD, as illustrated in the directed acyclic graph (DAG) on Panel A of Figure 1. They did not, however, suggest any specific mechanisms to explain that causal association. Our study is the first MR study to investigate the relationship between grip strength and vascular atherosclerosis (measured using cIMT), an important biological mechanism leading to CVD. Unlike prior studies that used a dichotomous CVD event whose occurrence is not always easily measured, cIMT provides an objective continuous measure that minimizes misclassification.²² We could not identify a specific mechanism explaining how GS caused cIMT. Because grip strength is a strong marker of frailty,⁵²⁻⁵⁴ we cannot rule out that our MR analyses capture a causal association between frailty and cIMT rather than one directly between grip strength and cIMT. Such causal structure is illustrated in Panel B of Figure 1 and would align with the body of literature suggesting that frailty is associated with CVD and more specifically with cIMT.⁵⁵⁻⁵⁸ Assessing whether frailty is a causal determinant of cIMT using MR studies is challenging because it would require identifying a valid genetic instrument for frailty. Frailty is a multidimensional concept and variants identified in genetic studies of frailty are often also associated with cIMT or CVD, increasing the risk of using invalid instruments leading to biased estimates.

Figure 1: Direct acyclic graph



A



B

An advantage of one-sample MR design is that it allows for sex- and age-stratified analyses as suggested by observational studies⁵⁹⁻⁶¹. Previous two-sample MR studies of grip strength and CVD did not report stratified analyses because they relied on published summary statistics from large GWAS. Recent sex-specific GWAS of the UK biobank (https://nealelab.github.io/UKBB_ldsc/downloads.html) available for 11 out of the 18 SNPs used in our analysis suggest that the genetics underpinnings of grip strength may not be similar across sexes. Specifically, five of the 18 SNPs used in our analysis have an opposite effect on grip strength between males and females, including two statistically significant differences. This supports our use of a one-sample design to assess the validity of this assumption by estimating sex- and age-specific associations between grip strength and cIMT.

Our study did not identify sex- and age- differences in the association between grip strength and cIMT, which may suggest that our study did not have sufficient statistical power to detect small differences. Alternatively, there may not be substantive sex differences in the association between grip strength and cIMT and differences reported in observational studies may be due to unmeasured confounding.⁵⁹⁻⁶¹

Sensitivity analyses did not suggest any violations of the assumptions pertaining to MR studies. The use of alternative frailty phenotypes such as slow walking speed, low physical activity, unintentional weight loss, exhaustion suggested that our results were specific to grip strength. None of the measured confounders of the association between grip strength and cIMT were associated with the GRS, limiting the likelihood of spurious results due to pleiotropy. Nevertheless, the possibility of pleiotropy cannot be fully excluded as the 18 SNPs used in the GRS may be indirectly associated with cIMT via another preclinical risk factor for vascular atherosclerosis such as hypertension, dyslipidemia, or diabetes.⁶²

Our study has limitations. First our results may be affected by selection bias if attrition between baseline and the follow-up assessment was determined by a person's frailty status (which is highly correlated with a person's level of disability⁶³) or cardiovascular health. Comparison of baseline characteristics between participants included in the analysis and lost to follow-up show differences between the variables of interest

(grip strength and cIMT) which may suggest selection bias. MR studies conducted in older populations are also prone to left truncation because their analytical samples are restricted to participants who survived until the age of inclusion into the study⁶⁴. Simulation studies suggest that when the direction of the association between exposure and the truncation is in the same direction as the association between the exposure and the outcome (or put differently, when individuals with lower grip strength are less likely to survive long enough to be selected into the CLSA and are also less likely to have high cIMT values), then the MR estimate is expected to be attenuated⁶⁵. The size of the bias is positively associated with age at study inception⁶⁵, which may explain why our estimated MR coefficients for the older sub-sample is slightly lower than that of the younger subsample.

Our analysis was conducted using measures of cIMT taken three years after measures of grip strength, on average which limited the likelihood that measures of cIMT caused those of grip strength. We cannot rule out the possibility of a feedback loop between cIMT and grip strength, i.e., that cIMT will influence grip strength at a later time point, which would imply a reverse causal structure than what is assumed for the MR analysis.⁶⁶ Reverse causation may invalidate the estimated MR effects and the magnitude of the bias will depend on the strength and direction of the reverse causal effect.⁹ Importantly, the test of the sharp causal null hypothesis (i.e., that there is a causal effect in at least one individual at one point of time) remains valid.⁶⁷

CONCLUSION

The present MR study supports the assertion that decreased grip strength is associated with increased cIMT, irrespective of sex and age among adults older than 45 years. We posit that frailty is the most likely explanation for this association. Our study highlights the benefits of conducting one-sample and two-sample MR studies of an association of interest to verify the assumptions pertaining to each method, such as homogeneity of effect in subgroups defined by sex and age. Advantages of two-sample MR studies include large sample sizes and statistical power to detect an association, while one-sample MR studies provide the

ability to test for homogeneity of effects in subgroups and the presence of non-linear relationships. In that regard, it would be helpful for large consortia and databases of genetic associations to publish sex-and age-specific summary statistics to allow for sex-and age-specific two-sample MR studies. This need is especially true given that conducting one-sample MR studies that are able to stratify their analyses are only feasible when using large datasets including all of the relevant variables.

Table 1: Baseline characteristics of participants

Characteristics	Female (n=10,231)	Male (n=10,027)
Average age in years (SD)	62.1 (9.9)	62.9 (10.11)
Marital status, n (%)		
Single or never married	3011 (29.4)	2126 (21.2)
Married or common-law	4719 (46.2)	6776 (67.6)
Widowed or divorced or separated	2501 (24.4)	1125 (11.2)
Education level, n (%)		
Less than high school degree	3134 (30.6)	3078 (30.7)
Any non-university degree	3266 (31.9)	2871 (28.6)
University degree	3831 (37.4)	4078 (40.7)
Total household income, n (%)		
Less than CAN\$ 50k	3222 (31.5)	3162 (31.5)
CAN\$ 50k-\$100k	3635 (35.5)	3639 (36.3)
> CAN\$ 100k	3374 (33.0)	3226 (32.2)
Alcohol consumption, n (%)		
Never	2528 (24.7)	2086 (20.8)
Every day	3246 (31.7)	4833 (48.2)
At least once a week/ a month	4457 (43.6)	3108 (31.0)
Smoking status, n (%)		
Never	2649 (25.9)	2094 (20.8)
Current	5382 (52.6)	5202 (51.9)

Former	2200 (21.5)	2731 (27.2)
Smoking history (total years in lifetime)	7.0 (12.3)	8.5 (13.2)
Body mass index, n (%)		
Underweight(<18.5kg/m ²)	1234 (12.7)	1077 (10.7)
Normal weight (18.5 to 24.9kg/m ²)	5406 (52.8)	5437 (54.2)
Overweight (25.0 to 29.9 kg/m ²)	1968 (19.8)	2018 (20.1)
Obese (≥30.0 kg/m ²)	1502 (14.7)	1495 (15.0)
Physical Activity Scale for the Elderly (PASE-score)	134.3 (69.7)	152.6 (75.7)
Grip strength (kg)	35.7(5.2)	47.3(8.4)
Carotid intima-media thickness (mm)	0.7 (0.1)	0.8 (0.1)
Genetic risk score	19.8 (2.8)	19.9 (2.9)

Mean (SD) are presented, unless otherwise specified.

Table 2: Association between grip strength and cIMT

Methods	Average change in cIMT (mm; 95% CI) (Overall, n=20,258)
Linear regression	
Crude	0.05 (0.04, 0.07)
Adjusted*	0.03 (0.01, 0.04)
Mendelian randomization	
Two stage least squares**	0.02 (0.01, 0.04)
Inverse-variance weighted**	0.02 (0.01, 0.06)
Weighted median**	0.04 (0.01, 0.05)
MR-Egger Intercept with p-value for the intercept test	0.01 (-0.01, 0.02) p-value =0.295

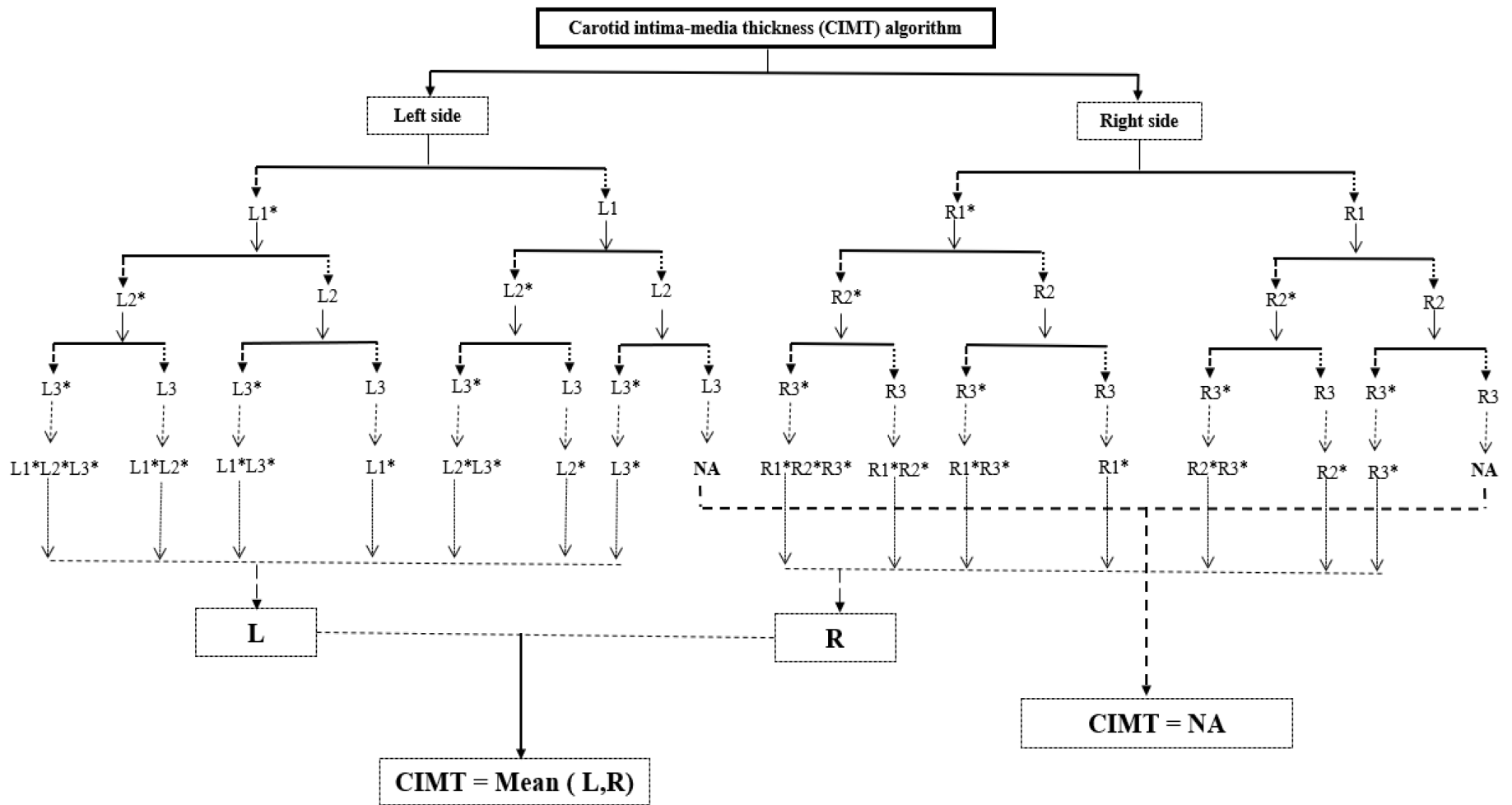
CI = Confidence Intervals.

cIMT= Carotid intima-media thickness.

*The regression models were adjusted for marital status, education level, total household income, alcohol, physical activity, smoking and body mass index. ** The regression models of Mendelian randomization method were adjusted only for genomic principal components of ancestry.

Supplementary materials

Figure S1: CIMT algorithm



Algorithm explanation

We have six cIMT image quality measurements at follow up 1 (3 on the left side and 3 on the right side) captured from the variables

(IMT_L1_QUALITY_COEF1; IMT_L2_QUALITY_COEF1; IMT_L3_QUALITY_COEF1; IMT_R1_QUALITY_COEF1;

IMT_R2_QUALITY_COEF1; IMT_R3_QUALITY_COEF1). Let L be the average value of cIMT on the left side, and R that of the right side.

Good quality of cIMT images on the left side by L1*, L2*, L3*; and L1, L2, L3 those of poor quality. Likewise, R1*, R2*, R3* the right side

cIMT good quality images; and R1, R2, R3 those of poor quality. For each individual eligible for the cIMT exam we have:

Left side

- If at the end of the three measurements on the left side all the image qualities are good, then

$$L = \text{average} (L1^*, L2^*, L3^*)$$

- If at the end of the three measurements on the left side two image qualities are good, then

$$L = \text{average} (L1^*, L2^*), \text{ or average} (L1^*, L3^*), \text{ or average} (L2^*, L3^*)$$

- If at the end of the three measurements on the left side only one image quality is good, then

$$L = \text{average} (L1^*), \text{ or average} (L2^*), \text{ or average} (L3^*)$$

- If at the end of the three measurements on the left side no image is of good quality, then $L = \text{NA}$

Right side

- If at the end of the three measurements on the right side all the image qualities are good, then

$$R = \text{average} (R1^*, R2^*, R3^*)$$

- If at the end of the three measurements on the right side two image qualities are good, then

$$R = \text{average} (R1^*, R2^*), \text{ or average} (R1^*, R3^*), \text{ or average} (R2^*, R3^*)$$

- If at the end of the three measurements on the right side only one image quality is good, then

$R = \text{average}(R1^*), \text{ or average}(R2^*), \text{ or average}(R3^*)$

- If at the end of the three measurements on the right side no image is of good quality, then

$R = \text{NA}$

Considering both sides,

If L and R are different from NA, then $\text{cIMT} = \text{Mean}(L, R)$; otherwise, $\text{cIMT} = \text{NA}$.

Figure S2: Merging process of the Canadian Longitudinal Study on Aging datasets

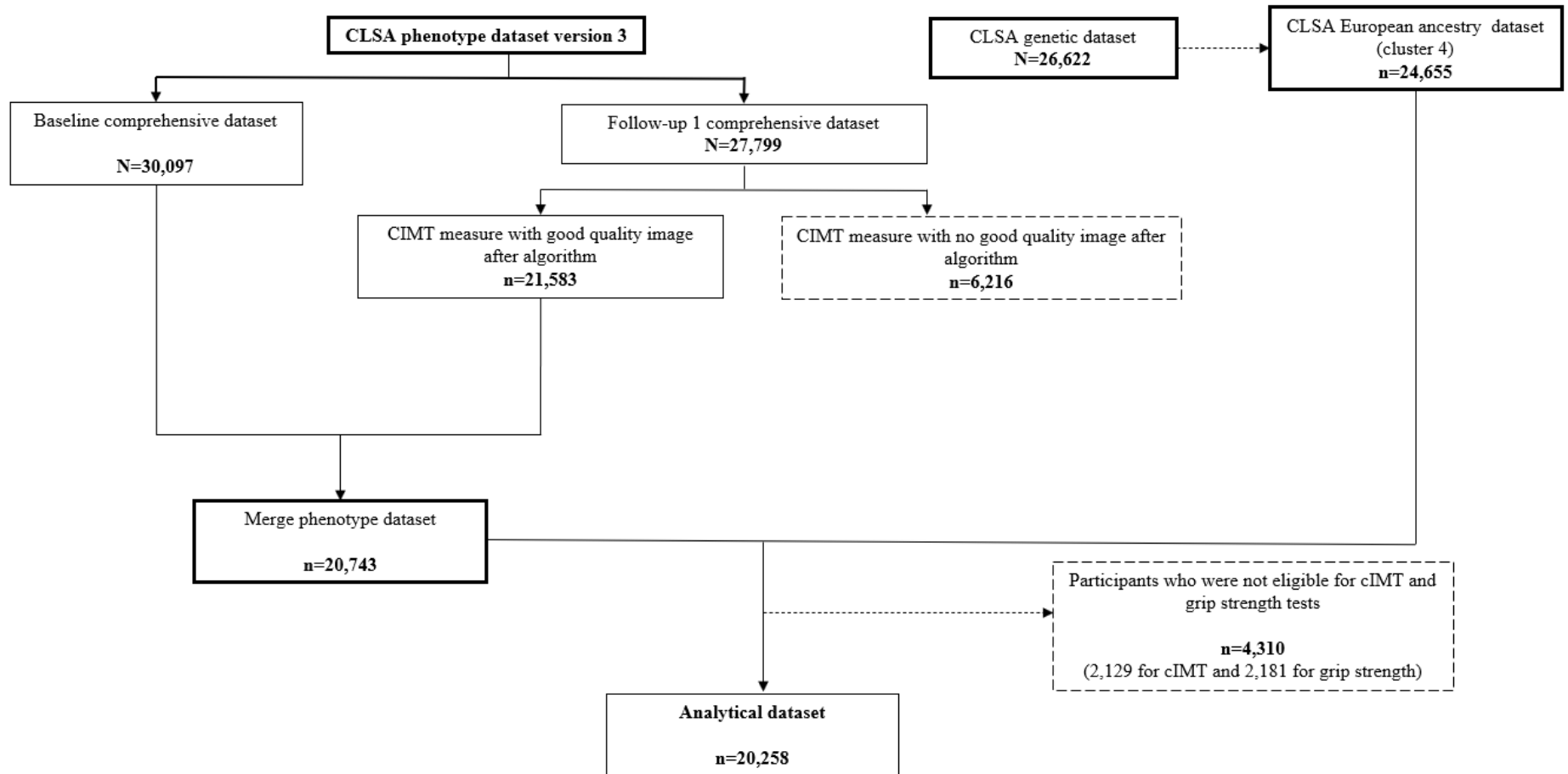


Table S1: Characteristics of SNP used as genetic instrumental variables of grip strength

SNPs	Gene*	Chromosome	Position (GRCh37)	Effect/Other Allele	MAF	p-value	β (SE)
rs4926611	GLIS1	1	54111733	T/C	0.43	5.00×10^{-12}	0.012(0.127)
rs6687430	PEX14	1	10633245	G/A	0.47	2.98×10^{-8}	-0.031(0.110)
rs958685	TGFA	2	70476715	C/A	0.45	5.25×10^{-8}	-0.027(0.108)
rs10186876	LRPPRC	2	44241155	A/G	0.32	3.18×10^{-9}	0.061(0.113)
rs2110927	SLC8A1	2	403546688	C/T	0.35	9.10×10^{-8}	0.110(0.132)
rs7571826	DNER	2	230623127	T/C	0.28	3.09×10^{-8}	0.045 (0.098)
rs1523766	ROBO2	3	77670448	A/G	0.49	2.71×10^{-10}	0.033 (0.054)
rs3134986	HLA	6	32676776	T/C	0.25	1.54×10^{-8}	0.028 (0.051)
rs72762373	DEC1	9	115236607	G/A	0.28	3.58×10^{-8}	-0.094(0.017)
rs2273555	GBF1	10	102367414	G/A	0.31	6.27×10^{-8}	-0.136 (0.087)
rs72979233	POLD3	11	74644478	A/G	0.32	5.36×10^{-9}	-0.078 (0.156)
rs34845616	IGSF9B	11	133922749	G/A	0.16	7.25×10^{-8}	0.104 (0.063)
rs11236203	POLD3	11	74378000	G/T	0.38	8.40×10^{-10}	0.141 (0.083)
rs10861798	SYT1	12	79686971	A/C	0.24	8.19×10^{-8}	0.059 (0.040)
rs11614333	ERP27	12	15063995	C/T	0.31	9.21×10^{-9}	-0.128 (0.037)
rs181617194	KDM2B	12	121573693	C/T	0.41	8.23×10^{-8}	0.075 (0.066)
rs2288278	HOXB3	17	46661292	G/A	0.30	3.27×10^{-8}	-0.157 (0.092)
rs6565586	ACTG1	17	81502092	T/A	0.45	8.95×10^{-8}	0.086(0.040)

*Nearest gene to the lead SNP: Single-nucleotide polymorphisms; MAF: Minor allele frequency; r^2 : correlation coefficient of a pair of loci ($r^2 = \beta^2 * (1-f) * 2f$); β = coefficient of the model estimation between SNP and grip strength; SE= Standard error of the model. A= Adenine, C= Cytosine, G= Guanine, = Thymine. The complete genotype-to-phenotype cross-references identified from the Homo sapiens-phenotype set (http://grch37ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index).

Table S2: Description of how each variable was operationalized by the CLSA personnel

Covariates	Asked questions or descriptions of variables measurement	Response options	Re-coding or comment
Age	Age (years): Date of interview less reported Date of Birth	Measured on a continues scale	-
Sex	Are you male or female?	1- Male 2- Female	0- Female 1- Male
Total household income	What is your best estimate of the total household income received by all household members, from all sources, before taxes and deductions, in the past 12 months?	1- Less than \$20k 2- \$20k-\$50k 3- \$50k-\$100k, 4- \$100k-\$150k, 5- \$150k or more	1- Less than \$50k 2- \$50k-\$100k 3- more than\$100k
Marital status	What is your current marital/partner status?	1- Single/never married or never lived with a partner, 2- Married/Living with a partner in a common-law relationship, 3- Widowed 4- Divorced 5- Separated	1- Single or never married 2- married 3- widowed or divorced or separated

Education	What is the highest degree, certificate, or diploma you have obtained?	<ul style="list-style-type: none"> 1- No post-secondary degree, certificate, or diploma 2- Trade certificate or diploma from a vocational school or apprenticeship training 3- Non-university certificate or diploma from a community college, CEGEP, school of nursing, etc. 4- University certificate below bachelor's level 5- Bachelor's degree 6- University degree or certificate above bachelor's degree 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Less than high school degree 2 Any non-university degree 3. University degree
Alcohol consumption	About how often during the past 12 months did you drink alcohol?	<ul style="list-style-type: none"> 1- Almost every day 2- 4-5 times/ week 3- 2-3 times/ week 4- Once a week 5- 2-3 times a month 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Never 2. Every day 3. At least once a week/ a month

		<p>6- About once a month</p> <p>7- Less than once a month</p> <p>8- Never</p>	
Body mass index	Body mass index	<p>Underweight(<18.5kg/m²)</p> <p>Normal weight (18.5 to 24.9kg/m²)</p> <p>Overweight (25.0 to 29.9 kg/m²)</p> <p>Obese (≥30.0 kg/m²)</p>	--
Sedentary lifestyle	PASE scale: score - final	Measured on a continues scale	<p>Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) score combines information on leisure, household and occupational activity. The PASE score assesses the types of activities typically chosen by older adults (walking, recreational activities, exercise, housework, yard work, and caring for others. It uses frequency, duration, and</p>

			intensity level of activity over the previous week to assign a score, ranging from 0 to 793, with higher scores indicating greater physical activity
Smoking status		Never Current Former	
Smoking history	For how many total years did you smoke daily?	Measured on a continues scale (year)	-
Exhaustion	How often did you feel that you could not “get going”? How often did you feel that everything you did was an effort?	"always" or "most of the time” to at least one of the two questions	-
Slowness	Total time required to complete 4m Walk (in seconds)	Measured on a continues scale	-
Shrinking	How much weight gained or lost	Measured on a continues scale	-

<p>Low Physical activity</p>	<p>Physical activity level was measured using the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) score³² which combines measurements of three types of activities: leisure; household; and professional activities,⁴⁶ to assign a score ranging from 0 to 793, with lower scores indicating a more sedentary lifestyle.⁴⁷</p>	<p>Measured on a continues scale</p>	<p>-</p>
<p>Grip strength</p>	<p>The grip strength of participants was measured at baseline (a continuous variable, measured in kg). CLSA research personnel performed three measures of grip strength on the dominant hand of each participant using a hydraulic hand dynamometer.³² Participants were ineligible for grip strength testing if they were unable to stand without the assistance of another person, had</p>	<p>Measured on a continues scale</p>	<p>-</p>

	<p>undergone surgery on both hands or wrists within the last three months, had pain or paralysis in both hand or wrists, wounds or bruises on both hands, or prosthetic arms, hands, or fingers on both sides (https://clsa-elcv.ca/doc/537). We used the mean of the three grip strength measurements, what has been reported as a reliable summary of grip strength for an individual.⁴⁰⁻⁴³</p>		
Carotid intima media thickness	<p>Carotid intima media thickness was measured on a continuous scale using vascular Doppler ultrasound (GE VIVID i) with a linear high frequency probe (7.5 MHz) by trained CLSA research personnel in the follow-up assessment. Three consecutive cardiac cycles were measured on the far walls of the left and right common carotid arteries over a length of 10 mm, visualized at three scan angles (lateral,</p>	Measured on a continues scale	-

anterior, and posterior). Participants were not eligible for cIMT tests if they were unable to stand without the assistance of another person (<https://clsa-elev.ca/doc/522>). Three measurements of cIMT (maximum, minimum, and average) were obtained by the CLSA research personnel after the three consecutive cardiac cycles. We built an algorithm (figure S3) to compute cIMT as a mean of the six measurements per individual (three measurements per side, each an average over the 10 mm carotid length). Prior studies have shown that the mean cIMT is more predictive of future cardiovascular events than the maximum cIMT.⁴⁴

Table S3: Comparison of baseline characteristics of participants between analytic sample and complete CLSA sample

Characteristics	Analytic sample n = 20,258	Complete CLSA sample n= 24,655
Average age in years (SD)	62.1 (7.3)	63.2 (8.1)
Marital status, n (%)		
Single or never married	2545 (12.5)	2913 (11.8)
Married or common-law	13322 (65.8)	15670 (63.6)
Widowed or divorced or separated	4391 (21.6)	6021 (24.4)
Education level, n (%)		
Less than high school degree	7617 (37.5)	9493 (38.5)
Any non-university degree	9021 (44.5)	10469 (42.5)
University degree	3620 (18.0)	4600 (18.7)
Missing		93 (0.3)
Total household income, n (%)		
Less than CAN\$ 50k	7019 (34.6)	9350 (37.9)
CAN\$ 50k-\$100k	9186 (45.4)	10347 (42.0)
> CAN\$ 100k	4053 (20.0)	4941 (20.0)
Missing		17 (0.1)
Alcohol consumption, n (%)		
Never	4621 (22.8)	6286 (25.5)
Every day	11417 (56.4)	13349 (54.1)
At least once a week/ a month	4220 (20.8)	5020 (20.4)
Smoking status, n (%)		

Never	4728 (23.3)	6698 (27.2)
Current	12549 (62.0)	14258 (57.8)
Former	2981 (14.7)	3616 (14.7)
Missing		83 (0.3)
Smoking history (total years in lifetime)	8.3 (7.1)	9.6 (9.4)
Body mass index, n (%)		
Underweight(<18.5kg/m ²)	1317 (6.5)	1592 (6.5)
Normal weight (18.5 to 24.9kg/m ²)	15123 (74.6)	18152 (73.6)
Overweight (25.0 to 29.9 kg/m ²)	1724 (8.5)	2387 (9.7)
Obese (≥30.0 kg/m ²)	2094 (10.3)	2524 (10.2)
Physical Activity Scale for the Elderly (PASE-score)	149.2 (87.0)	153.1 (89.2)
Grip strength (kg)	48.1 (4.3)	49.3 (5.7)
Carotid intima-media thickness (mm)	0.7 (0.1)	0.7 (0.3)
Genetic risk score	18.8 (2.8)	19.2 (2.9)

Mean (SD) are presented, unless otherwise specified.

Table S4: Comparison of baseline characteristics between participants included in the analysis and lost to follow-up

Characteristics	Analytic sample n = 20,258	Lost to follow-up n= 2,298
Average age in years (SD)	62.1 (7.3)	73.2 (5.2)
Marital status, n (%)		
Single or never married	2545 (12.5)	1003 (43.6)
Married or common-law	13322 (65.8)	1050 (45.7)
Widowed or divorced or separated	4391 (21.6)	245 (10.7)
Education level, n (%)		
Less than high school degree	7617 (37.5)	691(30.1)
Any non-university degree	9021 (44.5)	1268 (55.2)
University degree	3620 (18.0)	339 (14.7)
Total household income, n (%)		
Less than CAN\$ 50k	7019 (34.6)	1154 (50.2)
CAN\$ 50k-\$100k	9186 (45.4)	1115 (48.5)
> CAN\$ 100k	4053 (20.0)	29 (1.3)
Alcohol consumption, n (%)		
Never	4621 (22.8)	864 (37.6)
Every day	11417 (56.4)	953 (41.5)
At least once a week/ a month	4220 (20.8)	481 (20.9)
Smoking status, n (%)		
Never	4728 (23.3)	248 (10.8)

Current	12549 (62.0)	1521 (66.2)
Former	2981 (14.7)	529 (23.0)
Smoking history (total years in lifetime)	8.3 (7.1)	10.4 (5.1)
Body mass index, n (%)		
Underweight(<18.5kg/m ²)	1317 (6.5)	221 (9.6)
Normal weight (18.5 to 24.9kg/m ²)	15123 (74.6)	1363 (59.3)
Overweight (25.0 to 29.9 kg/m ²)	1724 (8.5)	335 (14.6)
Obese (≥30.0 kg/m ²)	2094 (10.3)	379 (16.5)
Physical Activity Scale for the Elderly (PASE-score)	149.2 (87.0)	110.2 (65.3)
Grip strength (kg)	58.1 (4.3)	42.1 (4.2)
Carotid intima-media thickness (mm)	0.7 (0.1)	0.9 (0.1)
Genetic risk score	18.8 (2.8)	15.3 (1.0)

Mean (SD) are presented, unless otherwise specified.

Table S5: Sex and age stratified association between grip strength and cIMT

Methods	Average change in cIMT (mm; 95% CI)			
	Female (n=10,231)	Male (n=10,027)	≤ 60 years old (n=9,587)	> 60 years old (n=10,671)
Linear regression				
Crude	0.04 (0.03, 0.05)	0.06 (0.05, 0.11)	0.03 (0.01, 0.05)	0.07 (0.04, 0.10)
Adjusted*	0.03 (0.01, 0.07)	0.04 (0.01, 0.10)	0.01 (0.01, 0.03)	0.05 (0.02, 0.08)
Mendelian randomization				
Two stage least squares**	0.02 (0.01, 0.04)	0.03 (0.01, 0.06)	0.04 (0.02, 0.06)	0.02 (0.01, 0.05)
Inverse-variance weighted**	0.02 (0.01, 0.06)	0.03 (0.02, 0.05)	0.06 (0.01, 0.10)	0.05 (0.03, 0.08)
Weighted median**	0.04 (0.01, 0.05)	0.05 (0.02, 0.07)	0.09 (0.05, 0.12)	0.07 (0.04, 0.11)
MR-Egger Intercept with p-value for the intercept test	0.01 (-0.01, 0.02) p-value =0.589	0.02 (-0.01, 0.03) p-value =0.107	0.04 (-0.03, 0.06) p-value =0.327	0.05 (-0.04, 0.08) p-value =0.254

CI = Confidence Intervals.

cIMT= Carotid intima-media thickness.

*The regression models were adjusted for marital status, education level, total household income, alcohol, physical activity, smoking and body mass index. ** The regression models of Mendelian randomization method were adjusted only for genomic principal components of ancestry.

Table S6: Association between GRS and the CLSA genomic principal components of European ancestry

	Female (n=10,231)	Male (n=10,027)
Genomic principal components of European ancestry	β (95% CI)	β (95% CI)
Principal component 1	0.04 (-0.03, 0.06)	0.07 (-0.02, 0.10)
Principal component 2	0.02 (-0.01, 0.04)	0.05 (-0.01, 0.08)
Principal component 3	0.04 (-0.02, 0.07)	0.08 (-0.03, 0.11)
Principal component 4	0.02 (-0.01, 0.03)	0.04 (-0.01, 0.07)
Principal component 5	0.01 (-0.04, 0.03)	0.03 (-0.02, 0.05)
Principal component 6	0.05 (-0.01, 0.07)	0.08 (-0.01, 0.10)
Principal component 7	0.03 (-0.02, 0.06)	0.06 (-0.03, 0.08)
Principal component 8	0.01 (-0.01, 0.05)	0.03 (-0.02, 0.04)
Principal component 9	0.04 (-0.03, 0.08)	0.06 (-0.01, 0.09)
Principal component 10	0.05 (-0.02, 0.07)	0.03(-0.01, 0.06)

CI = Confidence Interval.

Table S7: Association between GRS and the CLSA genomic principal components of European ancestry

	≤ 60 years old (n=9,587)	> 60 years old (n=10,671)
Genomic principal components of European ancestry	β (95% CI)	β (95% CI)
Principal component 1	0.01 (-0.03, 0.02)	0.04 (-0.02, 0.08)
Principal component 2	0.03 (-0.01, 0.05)	0.05 (-0.01, 0.06)
Principal component 3	0.01 (-0.02, 0.03)	0.03 (-0.02, 0.05)
Principal component 4	0.02 (-0.01, 0.04)	0.04 (-0.01, 0.06)
Principal component 5	0.01 (-0.03, 0.02)	0.05 (-0.01, 0.07)
Principal component 6	0.04 (-0.01, 0.06)	0.09 (-0.01, 0.12)
Principal component 7	0.02 (-0.01, 0.05)	0.05 (-0.02, 0.09)
Principal component 8	0.01 (-0.03, 0.04)	0.04 (-0.01, 0.08)
Principal component 9	0.02 (-0.01, 0.04)	0.05 (-0.01, 0.10)
Principal component 10	0.04 (-0.02, 0.06)	0.07 (-0.01, 0.12)

CI = Confidence Interval.

Table S8: Association between GRS and others phenotypes of frailty

Phenotypes	β (95%CI)
Low physical activity	0.05 (-0.03, 0.07)
Slow walking speed	0.02 (-0.01, 0.05)
Weight Lost	0.01 (-0.02, 0.03)
OR (95%CI)	
Exhaustion	1.03 (0.81, 1.04)

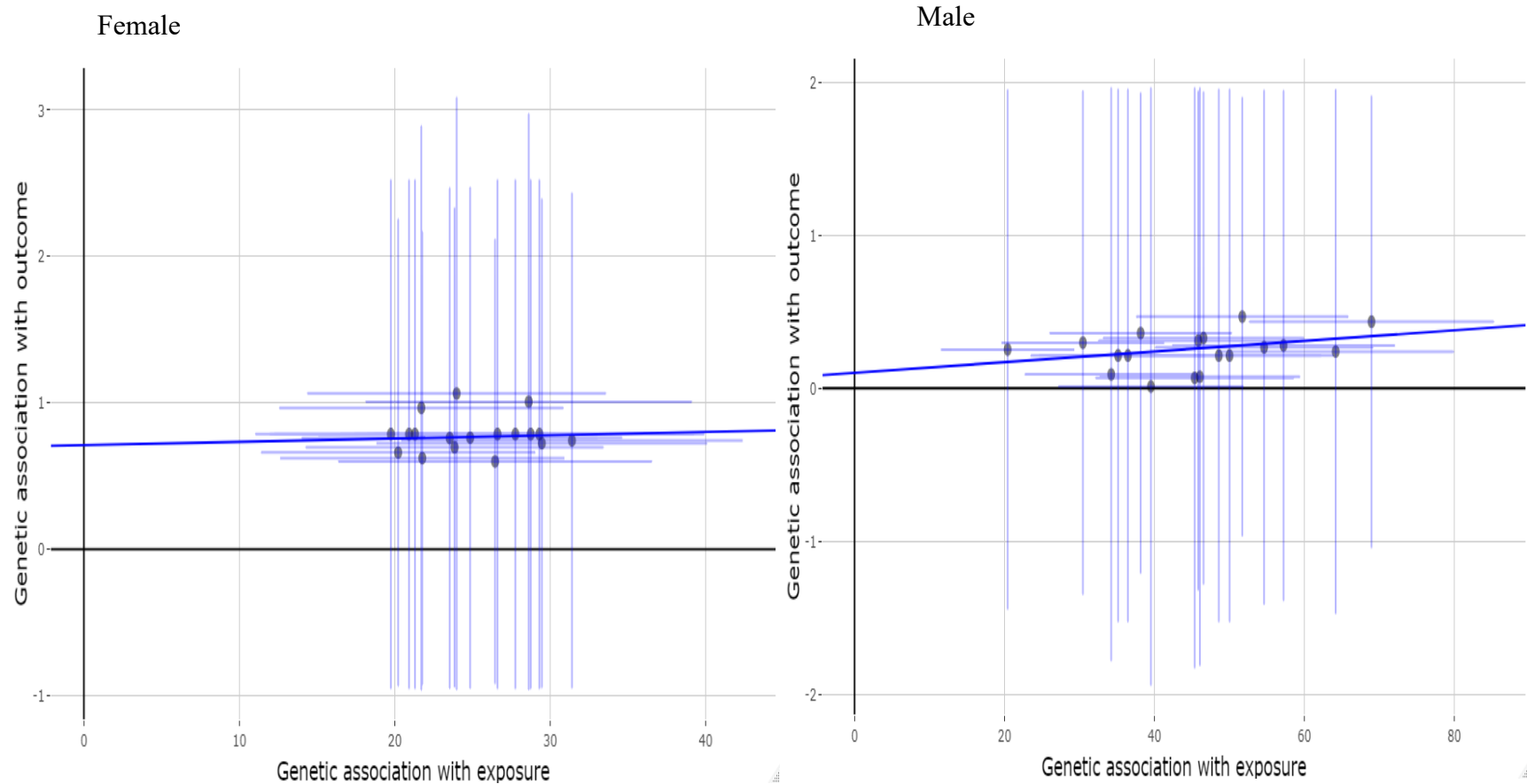
Note: GRS= Genetic risk score. CI = Confidence Intervals.

Table S9: Estimate and 95% confidence interval (CI) for the natural direct, natural indirect and total effects of the GRS on cIMT considering mediation by various frailty components

Effects	Low physical activity	Slow walking speed	Weight lost	Exhaustion
	β (95%CI)	β (95%CI)	β (95%CI)	OR (95%CI)
NDE	0.02 (-0.03, 0.04)	0.01 (-0.04, 0.05)	0.04 (-0.02, 0.06)	1.02 (0.64, 1.05)
NIE	0.01 (-0.01, 0.02)	0.03 (-0.02, 0.07)	0.02 (-0.03, 0.05)	1.04 (0.93, 1.06)
TE	0.03 (-0.01, 0.06)	0.05(-0.04, 0.09)	0.02 (-0.01, 0.04)	1.07(0.91, 1.09)

Note:
 NDE = Natural Direct Effect,
 NIE = Natural Indirect Effect,
 TE = Total Effect,
 CI = Confidence Intervals,
 GRS= Genetic risk score.

Figure S3: Scatter plots of genetic associations with outcome (cIMT) against genetic associations with exposure (grip strength)



Note: Line represent 95% confidence intervals, and the horizontal dark blue line is the effect trend of grip strength on cIMT with a Mendelian randomization analysis using the 18 genetic variants that have been demonstrated as associated with grip strength at a genome-wide level of significance.

Figure S4: Residual analysis in female

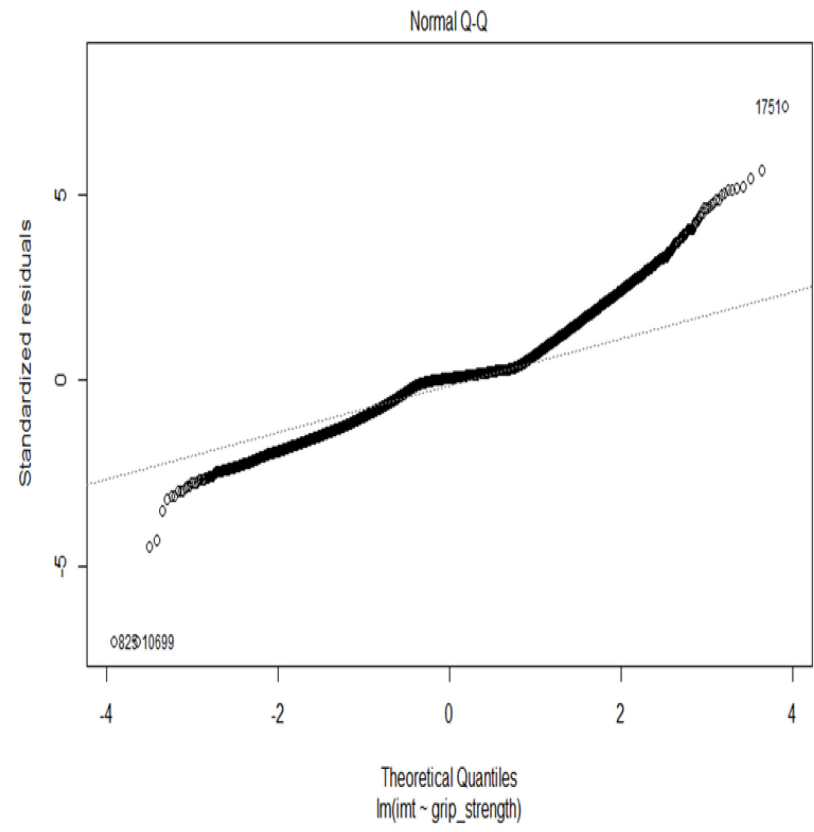
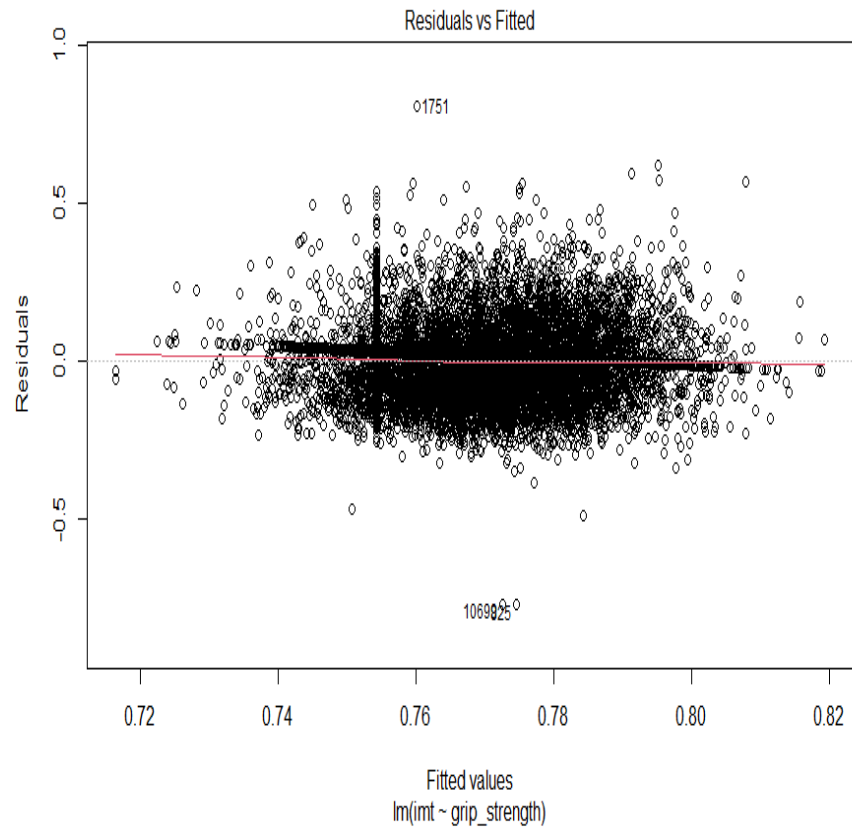
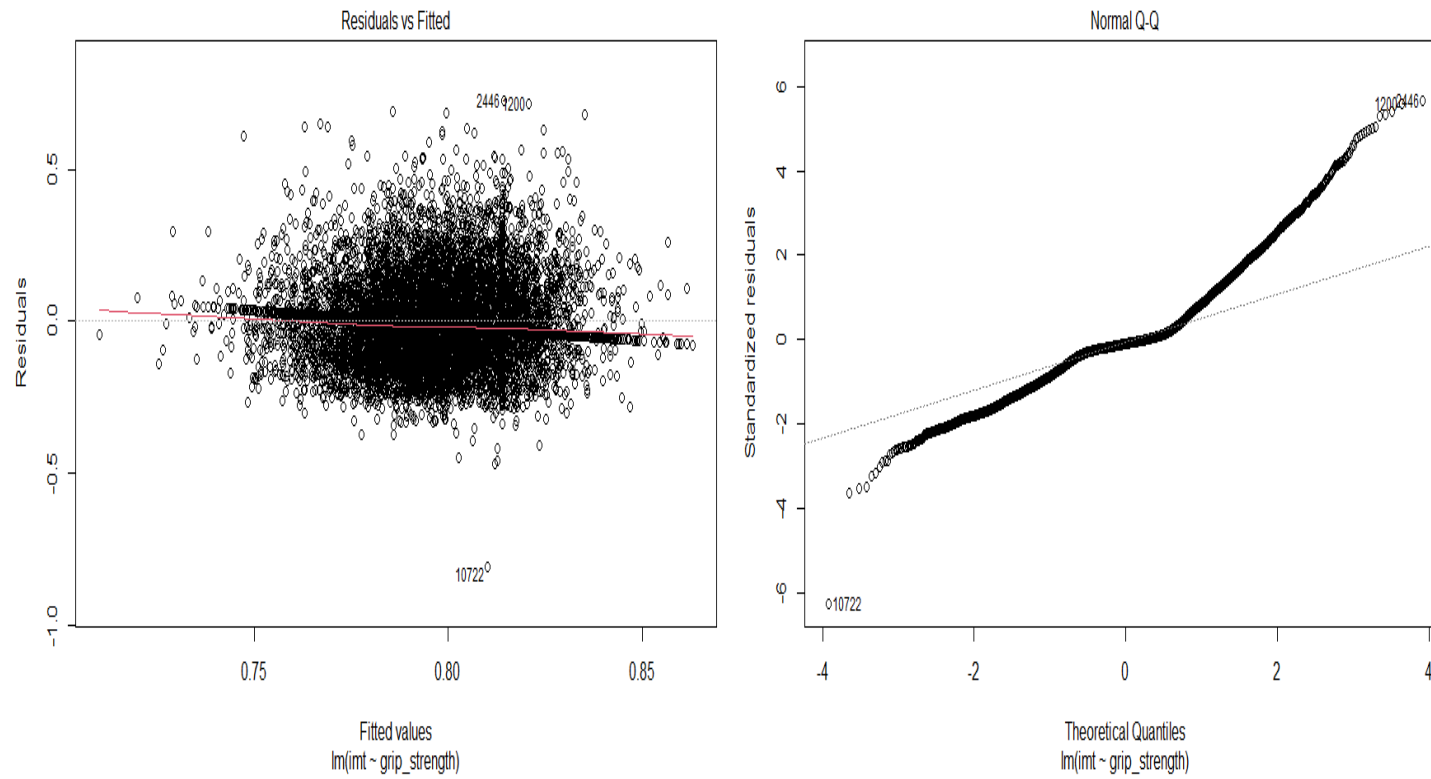


Figure S5: Residuals analysis in Male



REFERENCES

1. Fried LP, Darer J, Walston J. Frailty. *Geriatric Medicine: Springer*; 2003:1067-1076.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M157.
3. Maurissen JP, Marable BR, Andrus AK, Stebbins KE. Factors affecting grip strength testing. *J Neurotoxicology teratology*. 2003;25(5):543-553.
4. Wu Y, Wang W, Liu T, Zhang D. Association of grip strength with risk of all-cause mortality, cardiovascular diseases, and cancer in community-dwelling populations: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017;18(6):551.e517-551. e535.
5. 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):266-273.
6. Liu W, Leong DP, Hu B, et al. The association of grip strength with cardiovascular diseases and all-cause mortality in people with hypertension: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology China Study. *Journal of Sport Health Science*. 2020.
7. Leong DP, Teo KK. Predicting cardiovascular disease from handgrip strength: the potential clinical implications. *J Expert review of cardiovascular therapy*. 2015;13(12):1277-1279.
8. Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data. *Genetic epidemiology*. 2013;37(7):658-665.
9. Burgess S, Smith GD, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations. *J Wellcome Open Research*. 2019;4.
10. Burgess S, Davies NM, Thompson SG. Bias due to participant overlap in two-sample Mendelian randomization. *J Genetic epidemiology*. 2016;40(7):597-608.
11. Tikkanen E, Gustafsson S, Amar D, et al. Biological insights into muscular strength: genetic findings in the UK biobank. *Scientific reports*. 2018;8(1):6451.

12. Xu L, Hao YT. Effect of handgrip on coronary artery disease and myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-5.
13. Zhuo C, Zhao J, Wang Q, et al. Assessment of causal associations between handgrip strength and cardiovascular diseases: A two sample mendelian randomization study. *J Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9.
14. Appelman Y, van Rijn BB, Monique E, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *J Atherosclerosis*. 2015;241(1):211-218.
15. Yates T, Zaccardi F, Dhalwani NN, et al. Association of walking pace and handgrip strength with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a UK Biobank observational study. *European heart journal*. 2017;38(43):3232-3240.
16. Yang EJ, Lim S, Lim J-Y, Kim KW, Jang HC, Paik N-J. Association between muscle strength and metabolic syndrome in older Korean men and women: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Metabolism*. 2012;61(3):317-324.
17. Lee W-J, Peng L-N, Chiou S-T, Chen L-K. Relative handgrip strength is a simple indicator of cardiometabolic risk among middle-aged and older people: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160876.
18. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *bmj*. 2018;361:k1651.
19. Tropeano A. Épaisseur intima-media carotidienne: quelle plus-value dans l'évaluation du risque cardiovasculaire? *La Lettre du cardiologue*. 2010(433):18-21.
20. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima–media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *Journal of hypertension*. 2002;20(12):2317-2325.

21. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003;34(12):2985-2994.
22. Carpenter M, Sinclair H, Kunadian V. Carotid intima media thickness and its utility as a predictor of cardiovascular disease: a review of evidence. *Cardiology in review*. 2016;24(2):70-75.
23. Polak JF, O'Leary DH. Carotid intima-media thickness as surrogate for and predictor of CVD. *Global heart*. 2016;11(3):295-312. e293.
24. Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, et al. Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT. *J Journal of ultrasound in medicine*. 2010;29(12):1759-1768.
25. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino Sr RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(3):213-221.
26. Kutner MH, Nachtsheim CJ, Neter J, Li W. *Applied linear statistical models*. McGraw-Hill New York; 2005.
27. Smith GD, Davies NM, Dimou N, et al. STROBE-MR: guidelines for strengthening the reporting of Mendelian randomization studies. *PeerJ Preprints*;2019. 2167-9843.
28. Raina P, Wolfson C, Kirkland S, et al. Cohort profile: the Canadian longitudinal study on aging (CLSA). *J International journal of epidemiology*. 2019;48(6):1752-1753j.
29. Raina PS, Wolfson C, Kirkland SA, et al. The Canadian longitudinal study on aging (CLSA). *Canadian Journal on Aging/La Revue canadienne du vieillissement*. 2009;28(3):221-229.
30. Biasini NR, Bannon B, Pellegrino M, et al. Reliability and Validity of Shoulder and Handgrip Strength Testing. *J Physiotherapy Canada*. 2023;75(1):65-71.
31. Tremblay MS, Warburton DE, Janssen I, et al. New Canadian physical activity guidelines. *J Applied physiology, nutrition, metabolism*. 2011;36(1):36-46.

32. Mehmet H, Yang AW, Robinson SR. Measurement of hand grip strength in the elderly: A scoping review with recommendations. *Journal of Bodywork Movement Therapies*. 2020;24(1):235-243.
33. Wu H, Liu M, Chi VTQ, et al. Handgrip strength is inversely associated with metabolic syndrome and its separate components in middle aged and older adults: a large-scale population-based study. *Metabolism*. 2019;93:61-67.
34. Forgetta V, Li R, Darmond-Zwaig C, et al. Cohort profile: genomic data for 26 622 individuals from the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). *J BMJ open*. 2022;12(3):e059021.
35. Matteini AM, Tanaka T, Karasik D, et al. GWAS analysis of handgrip and lower body strength in older adults in the CHARGE consortium. *Aging Cell*. 2016;15(5):792-800.
36. Burgess S, Thompson SG. Mendelian randomization: methods for using genetic variants in causal estimation. Chapman and Hall/CRC; 2015.
37. Peters TM, Holmes MV, Richards JB, et al. Sex differences in the risk of coronary heart disease associated with type 2 diabetes: a mendelian randomization analysis. *J Diabetes Care*. 2021;44(2):556-562.
38. Wong SL. Grip strength reference values for Canadians aged 6 to 79: Canadian Health Measures Survey, 2007 to 2013. Statistics Canada; 2016.
39. Burgess S, Thompson SG, Collaboration CCG. Avoiding bias from weak instruments in Mendelian randomization studies. *J International journal of epidemiology*. 2011;40(3):755-764.
40. Burgess S, Bowden J, Fall T, Ingelsson E, Thompson SG. Sensitivity analyses for robust causal inference from Mendelian randomization analyses with multiple genetic variants. *J Epidemiology*. 2017;28(1):30.
41. Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method. *J European journal of epidemiology*. 2017;32(5):377-389.
42. Myers DE. Applied Econometrics With R. *J Technometrics*. 2009;51(4):484.

43. Yavorska OO, Burgess S. MendelianRandomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data. *International journal of epidemiology*. 2017;46(6):1734-1739.
44. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *J Circulation*. 1997;96(5):1432-1437.
45. Karabinus JA, DeBlois JP, Keller A, Glasgow AC, Barreira TV, Heffernan KS. The inverse association of muscular strength with carotid intima-media and extra-media thickness in women. *J International journal of sports medicine*. 2021;42(05):419-424.
46. Shin JY, Lim JS. Muscle mass and grip strength in relation to carotid intima-media thickness and plaque score in patients with type 2 diabetes. *J Nutrition, Metabolism Cardiovascular Diseases*. 2021;31(10):2935-2944.
47. Lin G-M, Tsai K-Z, Chang Y-C, Huang W-C, Sui X, Lavie CJ. Muscular Strength and Carotid Intima–Media Thickness in Physically Fit Young Adults: The CHIEF Atherosclerosis Study. *J Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(18):5462.
48. Yamanashi H, Kulkarni B, Edwards T, et al. Association between atherosclerosis and handgrip strength in non-hypertensive populations in India and Japan. *J Geriatrics gerontology internationa*. 2018;18(7):1071-1078.
49. Park J, Park H. Muscle strength and carotid artery flow velocity is associated with increased risk of atherosclerosis in adults. *Cardiology Journal*. 2017;24(4):385-392.
50. Zhang B, Wang X, Gu Y, et al. The association between grip strength and incident carotid atherosclerosis in middle-aged and older adults: The TCLSIH cohort study. *J Maturitas*. 2023;167:53-59.

51. Reeve IV TE, Ur R, Craven TE, et al. Grip strength measurement for frailty assessment in patients with vascular disease and associations with comorbidity, cardiac risk, and sarcopenia. *Journal of vascular surgery*. 2018;67(5):1512-1520.
52. Shechtman O, Mann WC, Justiss MD, Tomita M, rehabilitation. Grip strength in the frail elderly. *American journal of physical medicine*. 2004;83(11):819-826.
53. Syddall H, Cooper C, Martin F, Briggs R, Aihie Sayer A. Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age ageing*. 2003;32(6):650-656.
54. Chang CC, Hsu CY, Huang PH, et al. Association between frailty and carotid intima media thickness and inflammatory marker in an elderly population. *J Geriatrics gerontology international*. 2017;17(12):2449-2454.
55. Adabag S, Vo TN, Langsetmo L, et al. Frailty as a risk factor for cardiovascular versus noncardiovascular mortality in older men: results from the MrOS sleep (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(10):e008974.
56. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(8):747-762.
57. Chang CC, Hsu CY, Huang PH, et al. Association between frailty and carotid intima media thickness and inflammatory marker in an elderly population. *Geriatrics gerontology international*. 2017;17(12):2449-2454.
58. Sathyan S, Verghese J. Genetics of frailty: a longevity perspective. *Translational Research*. 2020.
59. Lee J-A. Relationship between Grip Strength and Prevalence of Hypertension in Korean Adults: the Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2015). *J The Official Journal of the Korean Academy of Kinesiology*. 2017;19(3):53-60.
60. VanderWeele TJ, Hernán MA, Robins JM. Causal directed acyclic graphs and the direction of unmeasured confounding bias. *J Epidemiology*. 2008;19(5):720.

61. Celis-Morales CA, Petermann F, Hui L, et al. Associations between diabetes and both cardiovascular disease and all-cause mortality are modified by grip strength: evidence from UK biobank, a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1710-1718.
62. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *J Circulation*. 1993;88(4):1444-1455.
63. Satake S, Senda K, Hong YJ, et al. Validity of the Kihon Checklist for assessing frailty status. *J Geriatrics gerontology international*. 2016;16(6):709-715.
64. Burgess S, Swanson SA, Labrecque JA. Are Mendelian randomization investigations immune from bias due to reverse causation? *J European Journal of Epidemiology*. 2021;36(3):253-257.
65. Swanson SA, Labrecque J, Hernán MA. Causal null hypotheses of sustained treatment strategies: What can be tested with an instrumental variable? *J European journal of epidemiology*. 2018;33(8):723-728.

CHAPITRE 7: MANUSCRIT 3

ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS: MEDIATION AND INTERACTION BY GRIP STRENGTH. AN ANALYSIS OF THE CANADIAN LONGITUDINAL STUDY ON AGING

Christian W. Mendo; MSc^{1;2}; Marie-Pierre Sylvestre; PhD^{1;2}; Mark R. Keezer; MDCM; PhD^{1;2;3}

Authors affiliations : ¹Centre de Recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal; Canada; ²École de Santé Publique de l'Université de Montréal; Canada; ³Department of Neurosciences; Université de Montréal; Canada

Corresponding Author: Marie-Pierre Sylvestre; PhD. Centre hospitalier de l'Université de Montréal Research Center-850 Saint-Denis; Montréal (QC) H2X 0A9; Canada

E-mail: marie-pierre.sylvestre@umontreal.ca

Authors contribution: CWM conducted analysis; drafted and revised the manuscript. MPS and MRK conceptualized the objectives; supervised the analyses; contributed to the interpretation of results; and critically reviewed the manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Data Availability Statement: Data are available from the Canadian Longitudinal Study on Aging (www.clsa-ÉLCV.ca) for researchers who meet the criteria for access to de-identified CLSA data.

Disclaimer: The opinions expressed in this manuscript are the author's own and do not reflect the views of the Canadian Longitudinal Study on Aging.

Conflicts of Interest: MRK reports unrestricted educational grants from UCB; Jazz Pharmaceuticals; and Eisai; and research grants for investigator-initiated studies from UCB and Eisai; as well as research grants from TD bank Ready Commitment program; TSC Alliance; the Quebec Bio-imaging Network; the Canadian

Frailty Network; the Savoy Foundation; and the Canadian Institutes of Health Research. CWM and MPS do not report any conflicts of interest.

Funding Sources: At the time of the analysis; CWM was supported by a doctoral scholarship from the Fonds de recherche du Québec – Santé. MRK is supported by a salary award from the Fonds de recherche du Québec – Santé JR1. MPS is supported by a salary award from the Fonds de recherche du Québec – Santé JR2. The data analysis and manuscript writing were funded by the a CLSA catalyst grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (N°408419).

This research was made possible using the data/biospecimens collected by the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). Funding for the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA) is provided by the Government of Canada through the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) under grant reference: LSA 94473 and the Canada Foundation for Innovation. This research has been conducted using the CLSA datasets comprehensive baseline version 4.1; comprehensive follow-up1 version 3.0 and CLSA sample weights version 1.2 under Application number 1906010. The CLSA is led by Drs. Parminder Raina; Christina Wolfson and Susan Kirkland. The authors thank the CLSA participants; which includes interviewers; computer and laboratory technicians; clerical workers; research scientists; volunteers; managers; receptionists and nurses.

Abstract

Objective: To clarify the role of grip strength in the association between cardiovascular risk factors and vascular atherosclerosis.

Methods: We used the 4-way decomposition method on 30,097 participants from the Canadian Longitudinal Study on Aging to investigate the sex-specific role of grip strength in the association between cardiovascular risk factors (type 2 diabetes, hypertension and physical activity) and carotid intima media thickness (cIMT); a surrogate measure of vascular atherosclerosis.

Results: Our findings suggest that grip strength mediate the association between physical activity and cIMT [PIE (95% CI) = 0.13 mm (0.10; 0.17) and 0.08 mm (0.01; 0.11) for males and females respectively], but does not mediate associations between T2D and cIMT; nor between hypertension and cIMT [pure indirect effect (95% CI) ranging from 0.01(-0.03; 0.05) to 0.05(-0.02; 0.07)]. We found evidence of synergistic interactions between grip strength and T2D, hypertension as well as physical activity in their association with cIMT [estimated joint effects (95% CI) ranging from 0.15(0.12; 0.17) to 0.32 (0.29; 0.38)].

Conclusion: Future studies must address the biological mechanisms of the synergistic interactions between grip strength and diabetes, hypertension as well as physical activity on cIMT according biological sexes to complete our understanding of these complex processes.

Keywords: type 2 diabetes, hypertension, physical activity, mediation, interaction, aging, CLSA.

INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of morbidity and mortality worldwide.¹ In 2016, CVD was responsible for 43% of the total number of hospitalizations and 32% of the total number of deaths in Canada.¹ Frailty, a clinical syndrome characterized by a decrease in the physiological reserves of an individual,²⁻⁴ is presented as a predictor of CVD events (e.g. myocardial infarction and stroke).⁵⁻⁷ The frailty phenotype model describes frailty as having at least three of these five components: low muscle strength, exhaustion, unintentional weight loss, slow walking speed, and low physical activity.¹⁰ Muscle strength is generally assessed by grip strength, simple and inexpensive to test, allowing for an easily attainable estimate of the maximum and overall muscle strength of an individual.¹¹

Many studies have demonstrated independent associations between grip strength and CVD risk factors such as type 2 diabetes (T2D) and hypertension.¹¹⁻¹³ According to these studies, persons with T2D or hypertension have a lower grip strength as compared to their non-diabetic or non-hypertensive peers,¹¹⁻¹³ and low grip strength has been associated with an increased risk of CVD.¹⁴⁻¹⁶ The mechanisms underlying the role of grip strength in the association between cardiovascular risk factors and CVD, however, remain unclear.

The few studies that have investigated the role of grip strength in the association between cardiovascular risk factors and CVD events have shown the existence of important interactions between grip strength and cardiovascular risk factors.¹⁸⁻²⁰ These were synergistic interactions on the occurrence of CVD events, where the joint effects of low grip strength and cardiovascular risk factors were greater as compared to their individual effects. There is evidence, on the other hand, suggesting that cardiovascular risk factors such as T2D and hypertension contribute themselves to the decrease in grip strength,²⁰⁻²² suggesting that grip strength is an intermediary variable (i.e., mediation) on the causal pathway between CVD risk factors and CVD events. We are not aware of a study to date that has investigated whether grip strength may mediate the association between CVD risk factors and CVD events.

Since mediation and interaction are two mechanisms that can coexist within an association, the purpose of this study is to use the four-way decomposition method to simultaneously investigate the mediation and interaction role of grip strength in the association between cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness (cIMT). We used cIMT as a general marker of CVD burden²³ and more specifically a surrogate measure of vascular atherosclerosis.²⁴⁻²⁶ Carotid intima-media thickness occupies an important place in cardiovascular medicine for the prediction of future CVD events.^{23,27,28} Carotid intima media thickness is an objective measure, not vulnerable to the same biases and measurement errors that may affect self-reported clinical outcomes such as myocardial infarction. As a continuous variable, cIMT provides a significant gain in statistical power over categorical CVD events.

We used a large longitudinal dataset to draw precise estimates and conclusions in the associations between cardiovascular risk factors and cIMT. Due to the documented sex differences with regards to cardiovascular risk factors,³⁰ grip strength,¹² and cIMT,³¹ we investigated whether the mediation and interaction roles of grip strength differ between male and female sexes.

METHODS

Data and participants

Data were drawn from the comprehensive cohort of the Canadian Longitudinal Study of Aging (CLSA), a large population-based sample of older adults, which includes 30,097 males and females age 45 to 85 years.³² Recruitment for the comprehensive cohort was performed using random geographic digit dialing, and stratified across age and sex strata. Participants consented to an in-home interview and at one of the 11 data collection sites in seven (of 10) Canadian provinces provided information on demographics, lifestyle and behavior, socioeconomic status, and general health.³² The present analysis utilized data from the baseline (2012-2015) and first follow-up (2015-2018) assessments. Among the 30,097 participants at baseline, 27,799 (92.36%) continued on to the first follow-up. Among them, 26,411 completed the data collection site visit.

Our analysis of these data was approved by the research ethics board of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal.

Measures

Complete details on how CVD risk factors, grip strength, and cIMT were measured are available in Table S4.

Exposures. The exposures of interest obtained from the baseline examination were T2D and hypertension. Figures S1 and S2 summarize the two algorithms used to identify individuals with T2D and hypertension.

Mediator. There were three measurements of grip strength (mediator) at baseline, on the dominant hand of each participant using a hydraulic hand dynamometer.³³ We used the mean of the three grip strength measurements, which has been reported as a reliable summary of grip strength for an individual.³⁶⁻³⁹

Outcome. Carotid intima media thickness was measured over three consecutive cardiac cycles over a length of 10 mm of the common carotid artery. We built an algorithm (Figure S3) to compute cIMT as a mean of the six measurements per individual (three measurements per side, each an average over the 10 mm carotid length). Prior studies have shown that the mean cIMT is more predictive of future cardiovascular events than the maximum cIMT.⁴⁰

Covariates: Baseline sociodemographic variables included age, marital status, education level, and total household income. Clinical covariates included measures of dyslipidemia [i.e., LDL-Cholesterol (categorized as high if ≥ 3.4 mmol/L, and low otherwise) and total cholesterol to HDL ratio (categorized as high if ratio ≥ 5.0 , and low otherwise)];⁴¹ markers of inflammation [i.e., C-reactive protein levels (categorized as high if ≥ 0.3 mg/L, and low otherwise), adiposity (Body Mass Index (kg/m^2) and waist circumference (cm)). According to the World Health Organization criteria we classified BMI as underweight (<18.5 kg/m^2), normal weight (18.5 to 24.9 kg/m^2), overweight (25.0 to 29.9 kg/m^2), and obese (≥ 30.0 kg/m^2)]. Lifestyle-

related covariates included smoking history (total number of years the participant had smoked daily), smoking status (never, current and former) and alcohol consumption (never, every day, at least once a week/ a month). Table S5 provides a detailed description of how each covariates were measured by CLSA personnel and coded for the purposes of our analyses. Table S5 provides a detailed description of how each covariate were measured by CLSA personnel and coded for the purposes of our analyses.

Statistical analyses

Descriptive analyses allowed us to evaluate the distributions, identify outliers, as well as calculate the proportions, means, and standard deviations.

We first considered multivariable linear regression models to estimated the joint effects (i.e., the sum of the independent effects of each exposure and the product terms). We then considered mediation models. Figure 1 depicts the directed acyclic graph (DAG) which presents the conceptual framework for our mediation models. According to the DAG, having T2D or hypertension leads to higher cIMT both directly and indirectly through increases in grip strength. Covariates presented in the literature as potential confounders between T2D/hypertension and cIMT were measured at baseline. We centered the grip strength measures for each individual by subtracting the mean sex-specific value, to facilitate the interpretation of our results. We considered two mediation models in which each of the exposures (T2D and hypertension) and the potential mediator (grip strength) were measured at baseline, while the outcome (cIMT) was measured during the first follow-up (three years after the baseline for each participant).

In all mediation models, we considered interaction terms as a product term between the primary exposure and grip strength. Given that T2D and hypertension are chronic diseases that likely occurred months if not years for each individual prior to their baseline assessment, but that the measurement of grip strength occurred at the time of recruitment to the CLSA, we assumed an appropriate degree of temporality between T2D/hypertension and grip strength for the mediation models.

We investigated the mediation hypothesis using the four-way decomposition method⁴⁹ which estimates the proportion of the associations between T2D, hypertension and cIMT that is due to mediation by grip strength while accounting for the interaction between T2D/hypertension and grip strength described above. The method decomposes the *total effect* (TE) of the exposure (i.e., T2D or hypertension) on cIMT into four components: the *controlled direct effect* (CDE), the pure *indirect effect* (PIE), the *mediated interaction* (INTmed), and *reference interaction* (INTref). These are defined and discussed in detail in Table S6.

To contextualize the results, we also used the four-way decomposition method to investigate the role of grip strength in the association between physical activity and cIMT. Because physical activity affects grip strength³⁷⁻³⁹, results from the four-way decomposition are expected to provide strong and precise PIE. We measured physical activity level at baseline using the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) score³⁰ which combines measurements of three types of activities: leisure; household; and professional activities,⁴⁰ to assign a score ranging from 0 to 793, with lower scores indicating a more sedentary lifestyle.⁴¹

All models were stratified by sex. We used the Mediation⁴⁸ package for R version 4.0.3 for our analyses. All analyses were weighted using the analytic sampling weights computed by the CLSA.⁵² The weights account for the CLSA sampling strategy (i.e., certain Canadian provinces are over-represented) as well as non-response from eligible participants (e.g., certain subpopulations are more likely to consent to participate than others), and are calibrated using the targeted general population of Canada (using data from Statistics Canada). Confidence intervals were obtained using nonparametric bootstrap resampling. Missing values ranged from 5-10% for each variable but were imputed using multiple imputation from the Mice package for R.⁵³ We conducted sex-specific imputation and created 10 imputed datasets.

RESULTS

Among the 26,411 participants who completed the data collection site visit, we excluded 5,668 participants who were not eligible for cIMT ($n = 4,518$) and grip strength tests ($n = 1,150$). Our analytical dataset included 20,743 participants (10,594 females and 10,149 males). Figures S4 and S5 provides the CLSA merging process and a flow chart describing the construction of the analytical dataset respectively.

Table 1 presents the participant characteristics by sex in the imputed datasets (Table S1 reports these same characteristics by sex in the complete data). Table S2 presents the differences between participants with versus without missing data. Compared to participants without missing data; those with complete data were less educated, had a lower total income household, had a lower level of total cholesterol to HDL, and a lower proportion suffered from T2D as well as hypertension, and had a lower PASE score.

Figures 2, 3 and 4 present the sex-stratified results of multivariable linear models. In all regression models, the interaction terms (i.e., the product terms between T2D, hypertension, as well as physical activity and grip strength) were positive and estimated with sufficient precision, suggesting the presence of synergistic interactions of T2D, hypertension as well as physical activity and grip strength on cIMT. The percentages due to interaction with grip strength were greater in males than in females (ranging from 17.3% to 65.5% of the TE in males and from 15.2% to 37.9% of the TE in females respectively). Estimated joint effects ranged from 0.15 (95% CI: 0.12, 0.17) to 0.32 (95% CI: 0.29, 0.38). For all of our regression models, the results were similar in sensitivity analyses that used the complete case samples (Tables S3 and figures S6-S8).

Table 2 shows the results of sex-stratified decomposition models that considered mediation in addition to interaction. The TEs of the associations between exposures (i.e., T2D, hypertension and physical activity) and cIMT were greater in female than in male. The CDEs in all models suggested a direct association between exposures and cIMT. As expected, the four-way decomposition suggested that grip strength mediated the association between physical activity and cIMT [PIE (95% CI) = 0.13 (0.10; 0.17) and 0.08 (0.01; 0.11) for males and females respectively]. The percentages due to mediation were greater in males than in females

(72.4% of the TE for males, and 57.1% of the TE for females respectively). However, we did not find evidence for a mediating role of grip strength for T2D and hypertension. Indeed, the PIE between T2D/hypertension and cIMT were very close to the null value (i.e., 0) and estimated with precision (i.e., narrow 95% CI) for all models among males and females.

DISCUSSION

This study used data from a large population-based sample of older adults and the four-way decomposition method to disentangle the possible mediation and interaction role(s) of grip strength in the associations between two CVD risk factors (T2D, hypertension and physical activity) on cIMT. Our findings, overall, found evidence of strong synergistic interactions between grip strength and T2D, hypertension as well as physical activity, in their association with cIMT, and showed that grip strength mediate the association between physical activity and cIMT, but does not mediate the associations between T2D/hypertension with cIMT.

As much as 25% of the observed associations between our CVD risk factors and cIMT were due to synergistic interactions with grip strength. The absolute strength of estimated joint effects (i.e., the sum of their independent effects and product terms) were between 0.15 and 0.32, depending on the cardiovascular risk factor and sex of the person. Of note, a systematic review, having identified 8 studies including 37,197 participants from the general population, found that a 0.1 mm increase in mean common CIMT translates into a pooled sex and age-adjusted hazard ratio for stroke of 1.18 (95% CI: 1.16; 1.21) and a pooled hazard ratio of 1.15 (95% CI: 1.12; 1.17) for myocardial infarction.

While the specific biological mechanisms explaining the mediation role of grip strength in the association between physical activity and cIMT, as well as the synergistic interactions between grip strength and CVD risk factors remain uncertain, we hypothesize that greater muscle strength may help counter the metabolic consequences of aging, such as increased levels of oxidative stress, molecular inflammation, and a reduction in mitochondrial function. These metabolic functions are associated with the development and severity of vascular atherosclerosis.^{46,47} Since skeletal muscle is essential for optimal physical performance,¹⁵ and

previous studies have shown that skeletal muscle is also a primary site for glucose uptake and deposition,^{16,48} loss of muscle mass could lead to increased insulin resistance, metabolic disturbances and more severe T2D/hypertension. We found that the percentage of the association between these risk factors and cIMT that was due to interaction was consistently higher in male (17.3; 65.5%) than in females (15.2; 37.9%). These findings may reflect differences between the sexes in the metabolic disturbances of aging on the effect of muscle mass on T2D, hypertension as well as physical activity.

Our finding of the existence of an interaction between grip strength and T2D, hypertension as well as with physical activity in the association between CVD risk factors and vascular atherosclerosis is consistent with previous studies.^{20,49,50} These studies, on the other hand, were either cross-sectional,⁴⁹ were limited to a small cohort of fewer than 700 individuals,⁵⁰ or did not stratify their analyses by sex to investigate for what we found are important differences between males and females.²⁰ In addition, we studied T2D, hypertension and physical activity while two of the prior studies focused only on T2D.^{20,49}

While we did not find evidence for a mediation role of grip strength in the association between T2D/hypertension and cIMT, our results from the four-way decomposition method therefore support previous evidence that physical inactivity contributes significantly to low grip strength,³⁷⁻³⁹ which in turn, is associated with increased cardiovascular risk in older adults,¹⁴⁻¹⁶ with more than 50% of the total effect observed is mediate by grip strength.

There are three main reasons for using the four-way decomposition method in this study. First, traditional mediation analyses using the product or difference methods do not take interaction between the exposure and the mediator into account.^{51,52} Second, traditional mediation analyzes are not well suited for disentangling quantities that are solely due to mediation and interaction.^{43,53,54} Third, the four-way decomposition method allows investigators to obtain the CDE and the PIE, which lend themselves to more evident clinical interpretations, as compared to the direct and indirect effects obtained in traditional mediation analyses.⁵⁵

The present study has several strengths. First, our study used data from a large sample of men and women enrolled in the CLSA, which allowed us to obtain good statistical power with more precise estimates. Second, unlike CVD events, whose occurrence is not always easily measured, cIMT is an objective measure that is at little risk of misclassification errors. From a statistical perspective, as a continuous variable, cIMT provides a significant gain in statistical power over categorical CVD events. Our focus on vascular atherosclerosis is clinically advantageous as it allows potential future interventions to act earlier in the pathophysiological cascade that finally leads to CVD events and even death. We incorporated objective biomarkers of T2D and hypertension (HbA1c and systolic blood pressure), as well as the use of any medicine to treat these conditions (e.g., antidiabetics and antihypertensives) to increase the accuracy of these variables, rather than solely relying on the self-report questionnaires.

Our study has some limitations. Although the use of a longitudinal design ensures an appropriate temporal ordering of potential confounders, exposure, mediator and outcome, this temporal condition could be violated in our mediation analyses because we were required to measure exposures (T2D, hypertension and physical activity) and grip strength at the same time (baseline) due to lack of availability of further follow-up data. Temporality, however, for cIMT was assured since it was measured at the first follow-up, 3 years after the baseline assessment. Second, eight percent of CLSA participants were lost to follow-up between baseline data collection and first follow-up, which potentially led to selection bias, in particular if the reason for loss to follow-up was a consequence of the exposure and outcome. Third, although we incorporated objective biomarkers of T2D and hypertension (HbA1c and blood pressure), as well as the use of any medicine to treat these conditions (e.g., antidiabetics and antihypertensives) to increase the accuracy of these variables, many conditions are identified in the CLSA using self-report questionnaires, which likely led to misclassifications. The use of self-reported diagnoses is common in large research databases. Finally, the four-way decomposition method is based on a counterfactual approach. The conditions for causal interpretation of the TE, CDE and PIE estimates include, among others, the absence of unmeasured confounding bias.^{43,52} Although unlikely

given the variables included in our analyses, residual confounding bias could be present because of unmeasured factors (e.g., diet and serum insulin).

Our results provide a better understanding of the synergistic interaction between grip strength and T2D, hypertension as well as physical activity on cIMT, an important marker of vascular atherosclerosis. Our findings allow for a better understanding of how grip strength predicts vascular atherosclerosis as well as how it could serve as a target for interventions to reduce vascular atherosclerosis. Future studies must address the biological mechanisms of these interactions according biological sex-differences to complete our understanding of these complex processes.

REFERENCES

1. Joseph P, Leong D, Mckee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circulation research*. 2017;121(6):677-694.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M157.
3. Fried LP, Darer J, Walston J. Frailty. *Geriatric Medicine: Springer*; 2003:1067-1076.
4. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(11):1929-1933.
5. Piotrowicz K, Gąsowski J. Risk Factors for Frailty and Cardiovascular Diseases: Are They the Same? *Frailty and Cardiovascular Diseases: Springer*; 2020:39-50.
6. Kleipool EE, Hoogendijk EO, Trappenburg MC, et al. Frailty in older adults with cardiovascular disease: cause, effect or both? *Aging disease*. 2018;9(3):489.
7. Wong TY, Massa MS, O'Halloran AM, Kenny RA, Clarke R. Cardiovascular risk factors and frailty in a cross-sectional study of older people: implications for prevention. *Age ageing*. 2018;47(5):714-720.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M157.
9. Maurissen JP, Marable BR, Andrus AK, Stebbins KE. Factors affecting grip strength testing. *J Neurotoxicology teratology*. 2003;25(5):543-553.
10. Castrejón-Pérez RC, Gutiérrez-Robledo LM, Cesari M, Pérez-Zepeda MU. Diabetes mellitus, hypertension and frailty: a population-based, cross-sectional study of Mexican older adults. *Geriatrics gerontology international*. 2017;17(6):925-930.
11. Aprahamian I, Sasaki E, dos Santos MF, et al. Hypertension and frailty in older adults. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20(1):186-192.
12. Bulwer BE. Sedentary lifestyles, physical activity, and cardiovascular disease: from research to practice. *Critical Pathways in Cardiology*. 2004;3(4):184-193.
13. Wong SL. Grip strength reference values for Canadians aged 6 to 79: Canadian Health Measures Survey, 2007 to 2013. *Statistics Canada*; 2016.

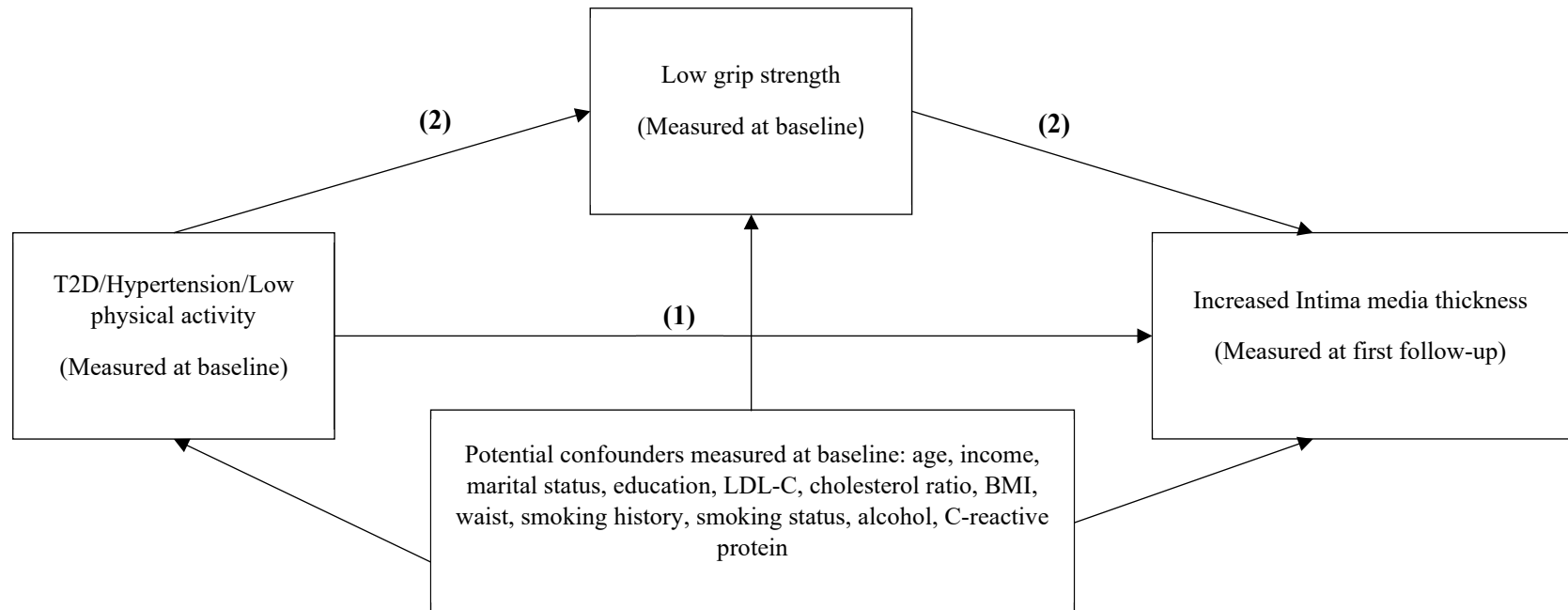
14. Mainous III AG, Tanner RJ, Anton SD, Jo A. Grip strength as a marker of hypertension and diabetes in healthy weight adults. *American journal of preventive medicine*. 2015;49(6):850-858.
15. Liu W, Leong DP, Hu B, et al. The association of grip strength with cardiovascular diseases and all-cause mortality in people with hypertension: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology China Study. *Journal of Sport Health Science*. 2020.
16. Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, Gilbody HJ, Phillips DI, Cooper C. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? *J Diabetes care*. 2005;28(10):2541-2542.
17. Tikkanen E, Gustafsson S, Amar D, et al. Biological insights into muscular strength: genetic findings in the UK biobank. *Scientific reports*. 2018;8(1):6451.
18. Artero EG, Lee D-c, Lavie CJ, et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. 2012;32(6):351.
19. Peterson MD, Duchowny K, Meng Q, Wang Y, Chen X, Zhao Y. Low normalized grip strength is a biomarker for cardiometabolic disease and physical disabilities among US and Chinese adults. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences Medical Sciences*. 2017;72(11):1525-1531.
20. Celis-Morales CA, Petermann F, Hui L, et al. Associations between diabetes and both cardiovascular disease and all-cause mortality are modified by grip strength: evidence from UK biobank, a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1710-1718.
21. Gilligan LA, Towbin AJ, Dillman JR, Somasundaram E, Trout ATJPr. Quantification of skeletal muscle mass: sarcopenia as a marker of overall health in children and adults. 2020;50(4):455-464.
22. Gubelmann C, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Association of grip strength with cardiovascular risk markers. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(5):514-521.
23. da Silva DLP. Hand Grip strength and Cardiovascular Risk Factors in older adult across Europe. 2017.
24. Hamasaki H, Kawashima Y, Katsuyama H, Sako A, Goto A, Yanai H. Association of handgrip strength with hospitalization, cardiovascular events, and mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Scientific reports*. 2017;7(1):1-9.
25. Tropeano A. Épaisseur intima-media carotidienne: quelle plus-value dans l'évaluation du risque cardiovasculaire? *La Lettre du cardiologue*. 2010(433):18-21.

26. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *Journal of hypertension*. 2002;20(12):2317-2325.
27. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003;34(12):2985-2994.
28. Carpenter M, Sinclair H, Kunadian V. Carotid intima media thickness and its utility as a predictor of cardiovascular disease: a review of evidence. *Cardiology in review*. 2016;24(2):70-75.
29. Polak JF, O'Leary DH. Carotid intima-media thickness as surrogate for and predictor of CVD. *Global heart*. 2016;11(3):295-312. e293.
30. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino Sr RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(3):213-221.
31. Appelman Y, van Rijn BB, Monique E, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *J Atherosclerosis*. 2015;241(1):211-218.
32. Wu T-W, Hung C-L, Liu C-C, Wu Y-J, Wang L-Y, Yeh H-I. Associations of cardiovascular risk factors with carotid intima-media thickness in middle-age adults and elders. *J Journal of atherosclerosis thrombosis*. 2017;24(7):677-686.
33. Raina PS, Wolfson C, Kirkland SA, et al. The Canadian longitudinal study on aging (CLSA). *Canadian Journal on Aging/La Revue canadienne du vieillissement*. 2009;28(3):221-229.
34. Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The physical activity scale for the elderly (PASE): evidence for validity. *Journal of clinical epidemiology*. 1999;52(7):643-651.
35. Logan SL, Gottlieb BH, Maitland SB, Meegan D, Spriet LL, health p. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) questionnaire; does it predict physical health? *International journal of environmental research*. 2013;10(9):3967-3986.
36. Mehmet H, Yang AW, Robinson SR. Measurement of hand grip strength in the elderly: A scoping review with recommendations. *Journal of Bodywork Movement Therapies*. 2020;24(1):235-243.
37. 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):266-273.

38. Wu H, Liu M, Chi VTQ, et al. Handgrip strength is inversely associated with metabolic syndrome and its separate components in middle aged and older adults: a large-scale population-based study. *Metabolism*. 2019;93:61-67.
39. Wu Y, Wang W, Liu T, Zhang D. Association of grip strength with risk of all-cause mortality, cardiovascular diseases, and cancer in community-dwelling populations: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017;18(6):551. e517-551. e535.
40. Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, et al. Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT. *J Journal of ultrasound in medicine*. 2010;29(12):1759-1768.
41. Murphy A, Faria-Neto JR, Al-Rasadi K, et al. World heart federation cholesterol roadmap. *J Global heart*. 2017;12(3):179-197. e175.
42. Tingley D, Yamamoto T, Hirose K, Keele L, Imai K. *Mediation: R package for causal mediation analysis*. 2014.
43. VanderWeele TJ. A unification of mediation and interaction: a four-way decomposition. *Epidemiology*. 2014;25(5):749.
44. Aging CLSo. *Sampling and Computation of Response Rates and Sample Weights for the Tracking (Telephone Interview) Participants and Comprehensive Participants*. 2011.
45. Buuren Sv, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *Journal of statistical software*. 2010:1-68.
46. de Lima TR, González-Chica DA, Franco Moreno YM, Santos Silva DA. The independent and joint associations between muscle strength, health variables and cardiovascular disease among adults. *J The Physician Sportsmedicine*. 2020:1-9.
47. Lima TRd, González-Chica DA, Moreno YMF, Silva DAS, *Metabolism*. Healthy lifestyle moderates the relationship between cardiovascular disease with blood pressure, body composition, carotid intima-media thickness, and glycated hemoglobin among adults. *Applied Physiology, Nutrition,*. 2020;45(5):539-546.
48. Klip A, Pâquet MR. Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *J Diabetes care*. 1990;13(3):228-243.

49. Park S, Kim SH, Shin JY. Combined association of skeletal muscle mass and grip strength with cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *J Journal of diabetes its complications*. 2021;13(12):1015-1024.
50. Yang EJ, Lim S, Lim J-Y, Kim KW, Jang HC, Paik N-J. Association between muscle strength and metabolic syndrome in older Korean men and women: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Metabolism*. 2012;61(3):317-324.
51. Baron RM, Kenny DA. The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Journal of personality social psychology*. 1986;51(6):1173.
52. Valeri L, VanderWeele TJ. Mediation analysis allowing for exposure–mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. *J Psychological methods*. 2013;18(2):137.
53. Wolfson J, Stovitz SD, Blair SN, Sui X, Lee D-c, Shrier I. Decomposing the effects of physical activity and cardiorespiratory fitness on mortality. *Global Epidemiology*. 2019;1:100009.
54. Almquist YB, Bishop L, Gustafsson N-K, Berg L. Intergenerational transmission of alcohol misuse: mediation and interaction by school performance in a Swedish birth cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2020;74(7):598-604.
55. VanderWeele TJ, Vansteelandt S. Conceptual issues concerning mediation, interventions and composition. *Statistics its Interface*. 2009;2(4):457-468.

Figure 1 - Directed Acyclic Graph of the hypothesized mediation role of T2D, hypertension and physical activity on carotid intima-media thickness



T2D = type 2 diabetes; cIMT = carotid intima media thickness

(1) = Direct effect of T2D/Hypertension/physical activity on cIMT.

(2) = Indirect effect of T2D/Hypertension/physical activity on cIMT via grip strength (i.e.; mediation).

Table 1: Baseline participant characteristics by sex in the imputed datasets.

Characteristics	Female (n=10,594)	Male (n=10,149)
Average age(y) in years (SD)	61.5 (8.3)	62.4 (9.2)
Marital status, n (%)		
Single or never married	2113 (15.5)	2094 (16.2)
Married or common-law	6082 (65.3)	5040 (55.3)
Widowed or divorced or separated	2399 (19.2)	3015 (28.4)
Education, n (%)		
Less than high school degree	3695 (35.4)	3786 (38.7)
Any non-university degree	3486 (32.8)	1996 (14.9)
University degree	3413 (31.8)	4367 (46.4)
Total household income, n (%)		
Less than CAN\$ 50k	2545 (21.0)	2894 (26.8)
CAN\$ 50k-100k	3626 (34.5)	3520 (35.2)
>CAN\$ 100k	4423 (44.5)	3735 (38.0)
Smoking history (total years in lifetime)	7.0 (12.3)	8.5 (13.2)
Smoking status, n (%)		
Never	2160 (20.4)	2135 (21.0)
Current	4893 (46.2)	5242 (51.7)
Former	3541 (33.4)	2772 (27.3)
Alcohol consumption, n (%)		
Never	2649 (25.0)	2127 (21.0)
Every day	3367 (31.8)	4873 (48.0)

At least once a week/ a month	4578 (43.2)	3149 (31.0)
Body mass index, n (%)		
Underweight(<18.5kg/m ²)	1355(12.8)	1117 (11.0)
Normal weight (18.5 to 24.9kg/m ²)	5527 (52.2)	5477 (54.0)
Overweight (25.0 to 29.9 kg/m ²)	2089 (19.7)	2050 (20.2)
Obese (≥30.0 kg/m ²)	1623 (15.3)	1505 (14.8)
Waist circumference (cm)	98.7 (13.8)	88.3 (12.1)
C-Reactive Protein (mg/L), (versus high), n (%)	8597 (81.1)	7852 (77.4)
High total cholesterol to HDL ratio, n (%)	1790 (8.3)	1135 (18.9)
LDL- cholesterol (mmol/L), (versus high), n (%)	9235 (87.1)	8547 (84.2)
Lifetime history of hypertension (versus absence), n (%)	3053 (41.4)	2534 (41.4)
Lifetime history of type 2 diabetes (versus absence), n (%)	2119 (15.2)	1424 (15.2)
Physical Activity Scale for the Elderly (PASE-score)	156.3 (18.0)	173.8 (21.7)
Grip strength (kg)	29.6 (5.9)	57.8 (9.7)
Carotid intima media thickness (mm)	0.8 (0.2)	0.8 (0.1)

¶ For continues variables; mean and median absolute deviation are presented.

Table 2: Sex-stratified results of the four-way decomposition analysis

Components ^{*,†}	Female	Male
Association between type 2 diabetes and cIMT		
Controlled direct effect	0.26 (0.23; 0.28)	0.13 (0.10; 0.17)
Pure indirect effect	0.05 (-0.02; 0.07)	0.04 (-0.01; 0.06)
Total effect	0.35 (0.33; 0.37)	0.23 (0.20; 0.28)
% Interaction between type 2 diabetes and grip strength (95% CI)	15.2 (12.3; 17.1)	17.3 (16.4; 20.3)
Association between hypertension and cIMT		
Controlled direct effect	0.22 (0.20; 0.25)	0.16 (0.12; 0.21)
Pure indirect effect	0.02 (-0.01; 0.04)	0.01 (-0.03; 0.05)
Total effect	0.33 (0.31; 0.36)	0.24 (0.21; 0.27)
% Interaction between hypertension and grip strength (95% CI)	21.4 (19.6; 24.3)	25.0 (23.1; 28.7)
Association between physical activity and cIMT		
Controlled direct effect	0.13 (0.06; 0.19)	0.21 (0.15; 0.23)
Pure indirect effect	0.08 (0.04; 0.11)	0.13 (0.10; 0.17)
Total effect	0.21 (0.18; 0.27)	0.29 (0.16; 0.31)
% Interaction between Physical activity and grip strength (95% CI)	37.9 (31.5; 40.9)	65.5 (58.7; 71.2)
% Mediation between Physical activity and grip strength (95% CI)	57.1 (40.8; 61.2)	72.4 (63.1; 77.0)

cIMT = carotid intima media thickness.

[†]The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking status and smoking history; alcohol use; and C-reactive protein.

*The percentages of mediation have not been presented for T2D and hypertension because the PIE overlap to a very large degree with the null value; suggesting that we did not find evidence of mediation.

* For TE; CDE and PIE average change (95% confidence interval) in cIMT are presented.

Figure 2- Sex-stratified results of multivariable linear models with an interaction term between type 2 diabetes and grip strength in the association between type 2 diabetes and cIMT*

Figure 2a: In Males

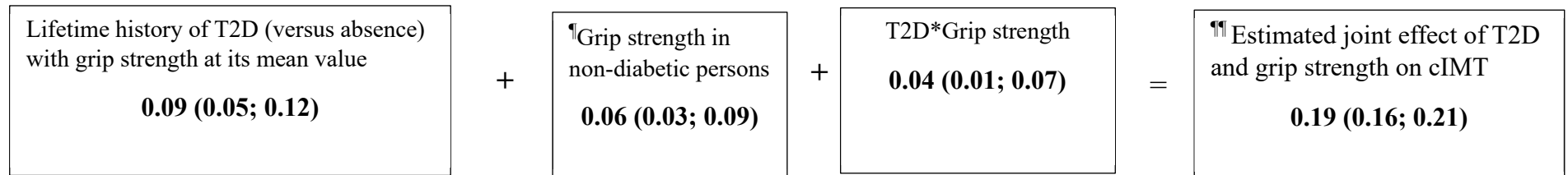
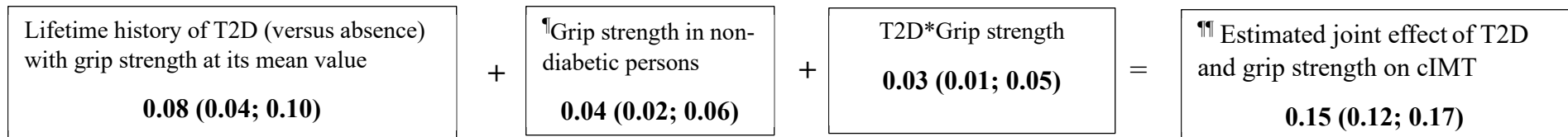


Figure 2b: In Females



¶ Grip strength was centered around its sex-dependent mean value.

¶¶ Estimated joint effect of T2D and grip strength on cIMT = beta coefficient (T2D) + beta coefficient (grip strength) + beta coefficient (T2D*grip strength).

* We concluded that a synergistic interaction was present if the estimated coefficient of the product term (i.e.; T2D*Grip strength) was both positive and estimated with sufficient precision so its 95% CI would exclude the null.

** The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking history; smoking status, alcohol use and C-reactive protein.

* Average differences in cIMT [95% confidence intervals (CI)] are presented in each box

Figure 3- Sex-stratified results of multivariable linear models with an interaction term between hypertension and grip strength in the association between hypertension and cIMT*

Figure 3a: In Males

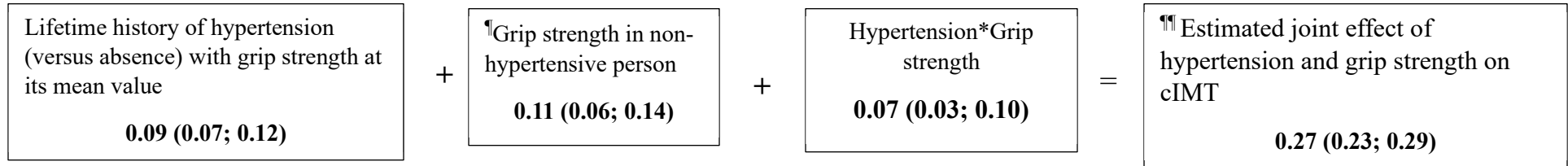
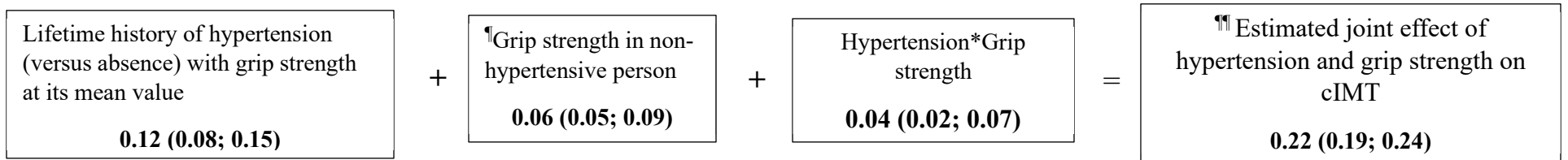


Figure 3b: In Females



[¶] Grip strength was centered around its sex-dependent mean value.

^{¶¶} Estimated joint effect of hypertension and grip strength on cIMT = beta coefficient (hypertension) + beta coefficient (grip strength) + beta coefficient (hypertension*grip strength).

* We concluded that a synergistic interaction was present if the estimated coefficient of the product term (i.e.; Hypertension*Grip strength) was both positive and estimated with sufficient precision so its 95% CI would exclude the null.

** The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking history; smoking status, alcohol use and C-reactive protein.

* Average differences in cIMT [95% confidence intervals (CI)] are presented in each box.

Figure 4- Sex-stratified results of multivariable linear models with an interaction term between hypertension and grip strength in the association between physical activity and cIMT*

Figure 4a: In Males

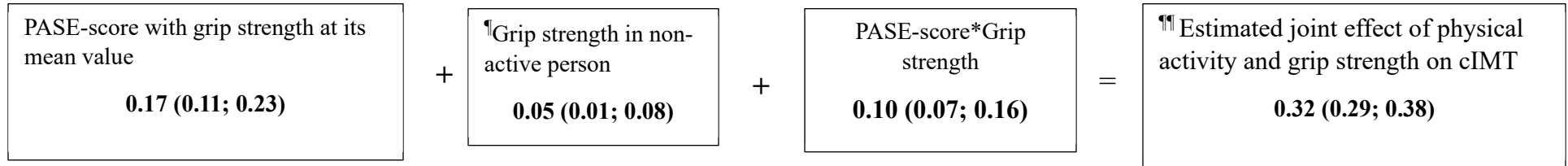
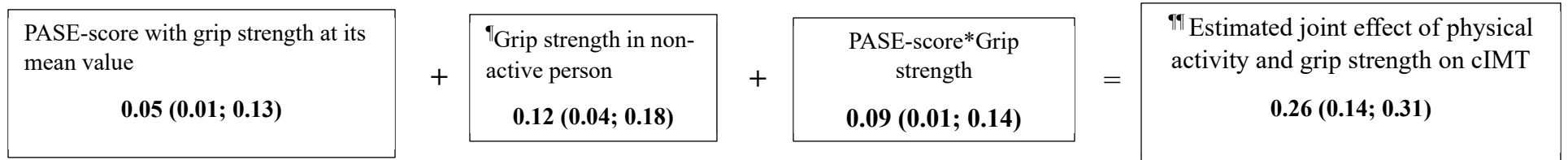


Figure 4b: In Females



[¶] Grip strength was centered around its sex-dependent mean value.

^{¶¶} Estimated joint effect of hypertension and grip strength on cIMT = beta coefficient (hypertension) + beta coefficient (grip strength) + beta coefficient (hypertension*grip strength).

* We concluded that a synergistic interaction was present if the estimated coefficient of the product term (i.e.; Hypertension*Grip strength) was both positive and estimated with sufficient precision so its 95% CI would exclude the null.

** The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking history; smoking status, alcohol use and C-reactive protein.

* Average differences in cIMT [95% confidence intervals (CI)] are presented in each box.

Supplementary material 1

Table S1: Baseline participant characteristics by sex in the complete case datasets

Characteristics	Female (n=5,388)	Male (n=5,255)
Average age(y) in years (SD)	61.1 (9.5)	62.4 (9.8)
Marital status, n (%)		
Single or never married	378 (7.0)	464 (8.8)
Married or common-law	4347 (80.7)	3408 (64.8)
Widower or divorced or separated	663 (12.3)	1383 (26.4)
Education level, n (%)		
Less than high school degree	1114 (20.6)	926 (17.6)
Any non-university degree	1039 (19.3)	1552 (29.5)
University degree	3235 (60.1)	2777 (52.9)
Total household income, n (%)		
Less than Can\$ 50k	809 (15.0)	1263 (24.0)
Can\$ 50k-\$100k	1891 (35.0)	1889 (35.9)
>Can\$ 100k	2688 (50.0)	2103 (40.1)

Smoking history (total years in lifetime)	7.0 (12.3)	8.5 (13.2)
Smoking status, n (%)		
Never	425 (7.8)	383 (21.0)
Current	3157 (58.6)	3490 (51.7)
Former	1806 (35.5)	1020 (27.3)
Alcohol consumption, n (%)		
Never	914 (25.0)	375 (21.0)
Every day	1632 (31.8)	3121 (48.0)
At least once a week/ a month	2843 (43.2)	1397 (31.0)
Body mass index, n (%)		
Underweight(<18.5kg/m ²)	982 (18.2)	723 (13.8)
Normal weight (18.5 to 24.9kg/m ²)	2350 (43.6)	2831 (53.9)
Overweight (25.0 to 29.9 kg/m ²)	1494 (27.8)	1373 (26.1)
Obese (≥30.0 kg/m ²)	562 (10.4)	328 (6.2)
Waist circumference (cm)	98.5 (12.1)	86.4 (12.9)
C-Reactive Protein (mg/L), (versus high), n (%)	1235 (23.0)	1118 (21.3)
High total cholesterol to HDL ratio, n (%)	373 (7.1)	970 (18.0)

LDL- cholesterol (mmol/L), (versus high), n (%)	1925 (35.7)	1751 (33.2)
Physical Activity Scale for the Elderly (PASE-score)	141.4 (69.9)	159.4 (75.7)
Lifetime history of type 2 diabetes (versus absence), n (%)	661 (12.5)	662 (12.6)
Lifetime history of hypertension (versus absence), n (%)	1770 (33.7)	1772 (33.7)
Carotid intima media thickness (mm)	0.7 (0.1)	0.7 (0.1)
Grip strength (kg)	27.6 (5.8)	45.4 (9.5)

*For continues variables; mean and standard deviation are presented

Table S2 – Sex differences between participants with complete data versus those with missing data

Characteristics*	Female		Male	
	Complete data (n=5,388)	Missing data (n=2,597)	Complete data (n=5,255)	Missing data (n=2,286)
Average age(y) in years (SD)	61.1 (9.5)	60.3 (9.2)	62.4 (9.8)	61.0 (9.6)
Marital status (single or never married versus other)	378 (7.0)	242 (8.8)	464 (8.8)	150 (6.9)
Education level (Less than high school versus other)	1114 (20.6)	781 (28.5)	926 (17.6)	973 (45.1)
Total household income (Less than Can\$ 50k versus other)	809 (15.0)	1024 (37.4)	1263 (24.0)	719 (33.3)
Alcohol consumption (Never versus other)	914 (25.0)	796 (90.2)	375 (21.0)	328 (91.5)
Physical Activity	141.4 (69.9)	143.5 (71.0)	159.4 (75.7)	158.1 (75.6)
Smoking status (Never versus other)	425 (7.8)	322 (12.4)	383 (21.1)	258 (11.3)
Type 2 diabetes (Yes, versus No)	661 (12.5)	654 (39.2)	662 (12.6)	798 (37.0)
Hypertension	1770 (33.7)	1879 (68.7)	1772 (33.7)	1789 (83.0)

(Yes, versus No)				
Carotid intima-media thickness	0.7 (0.1)	0.7 (0.1)	0.7 (0.1)	0.8 (0.1)
Grip strength	27.6 (5.8)	28.7 (5.9)	45.4 (9.5)	45.0 (9.4)
High total cholesterol to HDL ratio	373 (7.1)	362 (13.2)	970 (18.0)	815 (37.8)
Body mass index (Normal weight versus other)	2350 (43.6)	1589 (61.18)	2831 (53.9)	1125 (19.2)
Waist circumference	98.5 (12.1)	97.5 (13.5)	86.4 (12.9)	86.3 (11.8)
LDL- cholesterol (Low versus High)	1925 (35.7)	1621 (62.4)	1751 (33.2)	1329 (58.1)
C-Reactive protein (Low versus High)	1235 (23.0)	1125(22.3)	1118 (21.3)	1001 (20.5)

Table S3: Sex-stratified results of four-way decomposition analysis (complete case analysis)

Components^{*,†}	Female (n=5,388)	Male (n=5,255)
Association between type 2 diabetes and cIMT		
Controlled direct effect	0.19 (0.12; 0.24)	0.10 (0.02; 0.16)
Pure indirect effect	0.06 (-0.04; 0.11)	0.01 (-0.03; 0.04)
Total effect	0.32 (0.28; 0.37)	0.17 (0.15; 0.20)
% Interaction between type 2 diabetes and grip strength (95% CI)	28.8 (26.0; 31.3)	35.3 (30.3; 37.4)
Association between hypertension and cIMT		
Controlled direct effect	0.22 (0.14; 0.29)	0.13 (0.05; 0.19)
Pure indirect effect	0.04 (-0.03; 0.08)	0.02 (-0.04; 0.03)
Total effect	0.31 (0.26; 0.35)	0.19 (0.10; 0.21)
% Interaction between hypertension and grip strength (95% CI)	16.1 (13.6; 18.3)	21.0 (20.1; 23.7)
Association between physical activity and cIMT		
Controlled direct effect	0.19 (0.11; 0.24)	0.25 (0.17; 0.33)
Pure indirect effect	0.05 (0.01; 0.08)	0.09 (0.04; 0.17)
Total effect	0.21 (0.18; 0.27)	0.24 (0.16; 0.31)
% Interaction between Physical activity and grip strength (95% CI)	19.3 (15.0; 22.8)	24.1 (17.3; 29.0)
% Mediation between Physical activity and grip strength (95% CI)	12.7 (0.09; 14.2)	18.5 (15.7; 23.4)

cIMT = carotid intima media thickness.

¶ The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking status; smoking history; alcohol use; and C-reactive protein.

*The percentages of mediation have not been presented for T2D and hypertension because the PIE overlap to a very large degree with the null value; suggesting that we did not find evidence of mediation.

* For TE; CDE and PIE average change (95% confidence interval) in cIMT are presented.

Table S4: Variables operationalization

Variables	Operationalization
Type 2 diabetes	Participants were considered suffering from T2D (coded 1) if at least one of the following criteria were met: The reported a diagnosis of T2D confirmed by a physician, had currently taking any T2D medication, had a high glycated haemoglobin (HbA1c) level ($\geq 6.5\%$) ³⁸ when measured during their baseline evaluation at the CLSA data collection site, and 0 otherwise.
Hypertension	Participants were considered to have hypertension (coded 1) if at least one of the following criteria were met: They reported a diagnosis of hypertension confirmed by a physician, had a high systolic blood pressure ($\geq 140\text{mmHg}$) or diastolic blood pressure ($\geq 90\text{mmHg}$) ³⁹ and currently taking of antihypertensive medication, when measured during their baseline evaluation at the CLSA data collection site, and coded 0 otherwise. According to Tobin et al., ³⁰ we added a constant value of 15mmHg to account for antihypertensive medication.
Physical activity	Physical activity level was measured using the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) score ³² which combines measurements of three types of activities: leisure; household; and professional activities, ⁴⁶ to assign a score ranging from 0 to 793, with lower scores indicating a more sedentary lifestyle. ⁴⁷
Grip strength	The grip strength of participants was measured at baseline (a continuous variable; measured in kg). CLSA research personnel performed three measures of grip strength on the dominant hand of each

	<p>participant using a hydraulic hand dynamometer.³² Participants were ineligible for grip strength testing if they were unable to stand without the assistance of another person, had undergone surgery on both hands or wrists within the last three months, had pain or paralysis in both hand or wrists, wounds or bruises on both hands, or prosthetic arms, hands or fingers on both sides (https://clsa-ÉLCV.ca/doc/537). We used the mean of the three grip strength measurements, what has been reported as a reliable summary of grip strength for an individual.⁴⁰⁻⁴³</p>
Carotid intima media thickness	<p>Carotid intima media thickness was measured on a continuous scale using vascular Doppler ultrasound (GE VIVID i) with a linear high frequency probe (7.5 MHz) by trained CLSA research personnel in the follow-up assessment. Three consecutive cardiac cycles were measured on the far walls of the left and right common carotid arteries over a length of 10 mm, visualized at three scan angles (lateral; anterior; and posterior). Participants were not eligible for cIMT tests if they were unable to stand without the assistance of another person (https://clsa-ÉLCV.ca/doc/522). Three measurements of cIMT (maximum, minimum, and average) were obtained by the CLSA research personnel after the three consecutive cardiac cycles. We built an algorithm (figure S3) to compute cIMT as a mean of the six measurements per individual (three measurements per side, each an average over the 10 mm carotid length). Prior studies have shown that the mean cIMT is more predictive of future cardiovascular events than the maximum cIMT.⁴⁴</p>

Table S5: Variables operationalization

Covariates	Asked questions or descriptions of variables measurement	Response options	Re-coding or comment
Age	Age (years): Date of interview less reported Date of Birth	Measured on a continuous scale	-
Sex	Are you man or woman?	3- Men 4- Women	We recoded as: 0 = Female 1 = Male
Total household income	What is your best estimate of the total household income received by all household members; from all sources; before taxes and deductions; in the past 12 months?	6- Less than \$20k 7- \$20k-\$50k 8- \$50k-\$100k; 9- \$100k-\$150k; 10- \$150k or more	We recoded as: 0 = Less than \$50k 1 = \$50k-\$100k 2 = \$100k
Marital status	What is your current marital/partner status?	6- Single/never married or never lived with a partner; 7- Married/Living with a partner in a common-law relationship; 8- Widowed 9- Divorced 10- Separated	We recoded as 0 = Single or never married 1 = married or in a common-law relationship 2 = widowed or divorced or separated

Education	What is the highest degree; certificate; or diploma you have obtained?	<p>7- No post-secondary degree; certificate; or diploma</p> <p>8- Trade certificate or diploma from a vocational school or apprenticeship training</p> <p>9- Non-university certificate or diploma from a community college; CEGEP; school of nursing; etc.</p> <p>10- University certificate below bachelor's level</p> <p>11- Bachelor's degree</p> <p>12- University degree or certificate above bachelor's degree</p>	<p>We recoded as:</p> <p>0 = Less than high school degree</p> <p>1 = Any non-university degree</p> <p>2 = University degree</p>
Alcohol consumption	About how often during the past 12 months did you drink alcohol?	<p>1- Almost every day</p> <p>2- 4-5 times/ week</p> <p>3- 2-3 times/ week</p> <p>4- Once a week</p> <p>5- 2-3 times a month</p> <p>6- About once a month</p> <p>7- Less than once a month</p> <p>8- Never</p>	<p>We recoded as:</p> <p>0 = Never</p> <p>1 = Every day</p> <p>2 = At least once a week/ a month</p>
Waist circumference	Waist measurement taken directly on skin or over layer(s) of clothing	Measured on a continuous scale (cm)	-

Body mass index	BMI classification for adults aged 18 and over- International Standard	1-Underweight (<18.5 kg/m ²) 2-Normal (18.5–24.9 kg/m ²) 3-Overweight (25–29.9 kg/m ²) 4-Obese-class I (30–34.9 kg/m ²) 5-Obese-class II (35–39.9 kg/m ²) 6-Obese-class III (>40 kg/m ²)	We recoded as: 0 = Underweight(<18.5kg/m ²) 1 = Normal weight (18.5 to 24.9kg/m ²) 2 = Overweight (25.0 to 29.9 kg/m ²) 3 = Obese (≥30.0 kg/m ²)
Total cholesterol	Total cholesterol	Measured on a continuous scale (mmol/l)	We coded as 0 = low (i.e., <5.5); 1 = high (i.e., ≥5.5)
LDL-cholesterol	Low density lipoprotein cholesterol	Measured on a continuous scale (mmol/l)	We coded as 0 = low (i.e., <3.4), 1 = high (i.e., ≥3.4)
C-Reactive protein	C-Reactive protein	Measured on a continuous scale (mg/l)	We coded as 0 = low (i.e., <0.3), 1 = high (i.e., ≥0.3)
Total cholesterol to HDL ratio	Total cholesterol / HDL-C	Measured on a continuous scale (mmol/l)	We coded as 0 = low (i.e., <5.0), 1 = high (i.e., ≥5.0)
Smoking history	For how many total years did you smoke daily?	Measured on a continuous scale (year)	-
Smoking status	At the present time, do you smoke cigarette	1-Daily 2-Occasionally 3-Never	We coded as: 0 = Never

	daily, occasionally or not at all?		1 = Current 2 = Former
Potential confounders	<p>We assumed a common set of potential confounders for each of the three associations in our mediation models. We used the common cause criterion ^{50;51} for selecting the potential confounders identified from the literature such as age, income, marital status, education, LDL-C, cholesterol ratio, body mass index (BMI), waist circumference, smoking history and smoking status, alcohol use, and C-reactive protein.</p>		

Table S6: Definition of the four components and assumptions.

Components	Definition
Controlled direct effect (CDE)	The <i>controlled direct effect</i> (CDE) captures the effect of the exposure on the outcome when the mediator is set to an arbitrary fixed value. It corresponds to the average difference in cIMT between participants with and without exposure; when grip strength is fixed.
Pure indirect effect (PIE)	The <i>pure indirect effect</i> (PIE); quantifies the effect of the mediator (grip strength) on cIMT when the exposure is fixed.
Reference interaction (INT _{ref})	The <i>reference interaction</i> (INT _{ref}) is the average change in cIMT due to the combined effect of the exposure and grip strength; if the exposure is not responsible for the decrease in grip strength
Mediated interaction (INT _{med})	The <i>mediated interaction</i> (INT _{med}) is the average change in cIMT due to the combined effect of the exposure and grip strength; if the exposure is responsible for the decrease in grip strength (i.e.; exposure explains the decrease of grip strength).
% interaction = $100 * (INT_{med} + INT_{ref}) / TE$	The percentage of the total effect of exposure on cIMT that is due to interaction.

Table S7: Sex-stratified four-way decomposition results of association between type 2 diabetes and cIMT (imputed case analysis)

Components [*] ; [¶]	Female (n=10,594)	Male (n=10,149)
	Average change in cIMT (mm, 95% CI)	Average change in cIMT (mm, 95% CI)
Controlled direct effect	0.28 (0.25; 0.29)	0.16 (0.12; 0.21)
Reference interaction	0.04 (0.01; 0.05)	0.03 (0.02; 0.07)
Mediated interaction	0.03 (0.02; 0.06)	0.05 (0.03; 0.09)
Pure indirect effect	0.07 (-0.03; 0.08)	0.04 (-0.01; 0.05)
Total effect	0.38 (0.35; 0.41)	0.26 (0.23; 0.28)

cIMT = carotid intima media thickness; CI = confidence interval.

* The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking status; smoking history; alcohol use; and C-reactive protein.

¶ The controlled direct quantifies the average change in cIMT in the association between T2D and cIMT; that is not due to mediation or interaction with grip strength. The total interaction between grip strength and T2D is the sum of reference interaction and mediated interaction. The pure indirect quantifies the average increase of cIMT in the association between T2D and cIMT that is mediated by grip strength; but without interaction.

Table S8: Sex-stratified four-way decomposition results of association between hypertension and cIMT (imputed case analysis)

Components ^{*, ¶}	Female (n=10,594)	Male (n=10,149)
	Average change in cIMT (mm, 95% CI)	Average change in cIMT (mm, 95% CI)
Controlled direct effect	0.24 (0.19; 0.27)	0.17 (0.14; 0.20)
Reference interaction	0.03 (0.01; 0.05)	0.04 (-0.02; 0.06)
Mediated interaction	0.05 (-0.01; 0.06)	0.03 (-0.01; 0.07)
Pure indirect effect	0.03 (-0.02; 0.05)	0.01 (-0.03; 0.04)
Total effect	0.35 (0.29; 0.37)	0.25 (0.22; 0.29)

cIMT = carotid intima media thickness; CI = confidence interval.

* The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking status; smoking history; alcohol use; and C-reactive protein.

¶ The controlled direct quantifies the average change in cIMT in the association between hypertension and cIMT; that is not due to mediation or interaction with grip strength. The total interaction between grip strength and hypertension is the sum of reference interaction and mediated interaction. The pure indirect quantifies the average increase of cIMT in the association between hypertension and cIMT that is mediated by grip strength; but without interaction.

Table S9: Sex-stratified four-way decomposition results of association between physical activity and cIMT (imputed case analysis)

Components ^{*, ¶}	Female (n=10,594)	Male (n=10,149)
	Average change in cIMT (mm, 95% CI)	Average change in cIMT (mm, 95% CI)
Controlled direct effect	0.13 (0.06; 0.19)	0.21 (0.15; 0.23)
Reference interaction	0.07 (0.01; 0.11)	0.11 (0.05; 0.17)
Mediated interaction	0.04 (0.01; 0.09)	0.08 (0.03; 0.13)
Pure indirect effect	0.08 (0.04; 0.11)	0.13 (0.10; 0.17)
Total effect	0.21 (0.18; 0.27)	0.29 (0.16; 0.31)

cIMT = carotid intima media thickness; CI = confidence interval.

* The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking history; smoking status, alcohol use and C-reactive protein.

¶ The controlled direct quantifies the average change in cIMT in the association between physical activity and cIMT; that is not due to mediation or interaction with grip strength. The total interaction between grip strength and physical activity is the sum of reference interaction and mediated interaction. The pure indirect quantifies the average increase of cIMT in the association between physical activity and cIMT that is mediated by grip strength; but without interaction.

Table S10: Sex-stratified four-way decomposition results of association between type 2 diabetes and cIMT (Complete case analysis)

Components ^{*, ¶}	Female (n=5,388)	Male (n=5,255)
	Average change in cIMT (mm; 95% CI)	Average change in cIMT (mm; 95% CI)
Controlled direct effect	0.19 (0.12; 0.24)	0.10 (0.02; 0.16)
Reference interaction	0.05 (0.02; 0.07)	0.02 (0.01; 0.05)
Mediated interaction	0.02 (0.01; 0.04)	0.04 (0.02; 0.07)
Pure indirect effect	0.06 (-0.04; 0.11)	0.01 (-0.03; 0.04)
Total effect	0.32 (0.28; 0.37)	0.17 (0.15; 0.20)

cIMT = carotid intima media thickness; CI = confidence interval.

* The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking history; smoking status, alcohol use and C-reactive protein.

¶ The controlled direct quantifies the average change in cIMT in the association between T2D and cIMT; that is not due to mediation or interaction with grip strength. The total interaction between grip strength and T2D is the sum of reference interaction and mediated interaction. The pure indirect quantifies the average increase of cIMT in the association between T2D and cIMT that is mediated by grip strength; but without interaction.

Table S11: Sex-stratified four-way decomposition results of association between hypertension and cIMT (complete case analysis)

Components [*] ; [¶]	Female (n=5,388)	Male (n=5,255)
	Average change in cIMT (mm, 95% CI)	Average change in cIMT (mm, 95% CI)
Controlled direct effect	0.22 (0.14; 0.29)	0.13 (0.05; 0.19)
Reference interaction	0.03 (0.01; 0.06)	0.03 (-0.05; 0.06)
Mediated interaction	0.02 (-0.01; 0.05)	0.01 (-0.09; 0.07)
Pure indirect effect	0.04 (-0.03; 0.08)	0.02 (-0.04; 0.03)
Total effect	0.31 (0.26; 0.35)	0.19 (0.10; 0.21)

cIMT = carotid intima media thickness; CI = confidence interval.

* * The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking history; smoking status, alcohol use and C-reactive protein.

¶ The controlled direct quantifies the average change in cIMT in the association between hypertension and cIMT; that is not due to mediation or interaction with grip strength. The total interaction between grip strength and hypertension is the sum of reference interaction and mediated interaction. The pure indirect quantifies the average increase of cIMT in the association between hypertension and cIMT that is mediated by grip strength; but without interaction.

Table S12: Sex-stratified four-way decomposition results of association between physical activity and cIMT (complete case analysis)

Components ^{*, ¶}	Female (n=5,388)	Male (n=5,255)
	Average change in cIMT (mm, 95% CI)	Average change in cIMT (mm, 95% CI)
Controlled direct effect	0.19 (0.11; 0.24)	0.25 (0.17; 0.33)
Reference interaction	0.06 (0.03; 0.09)	0.08 (0.01; 0.13)
Mediated interaction	0.02 (0.01; 0.05)	0.04 (0.01; 0.07)
Pure indirect effect	0.05 (0.01; 0.08)	0.09 (0.04; 0.17)
Total effect	0.21 (0.18; 0.27)	0.24 (0.16; 0.31)

cIMT = carotid intima media thickness; CI = confidence interval.

* * The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking history; smoking status, alcohol use and C-reactive protein.

¶ The controlled direct quantifies the average change in cIMT in the association between physical activity and cIMT; that is not due to mediation or interaction with grip strength. The total interaction between grip strength and physical activity is the sum of reference interaction and mediated interaction. The pure indirect quantifies the average increase of cIMT in the association between physical activity and cIMT that is mediated by grip strength; but without interaction.

Supplementary material 2

Figure S1: T2D algorithm

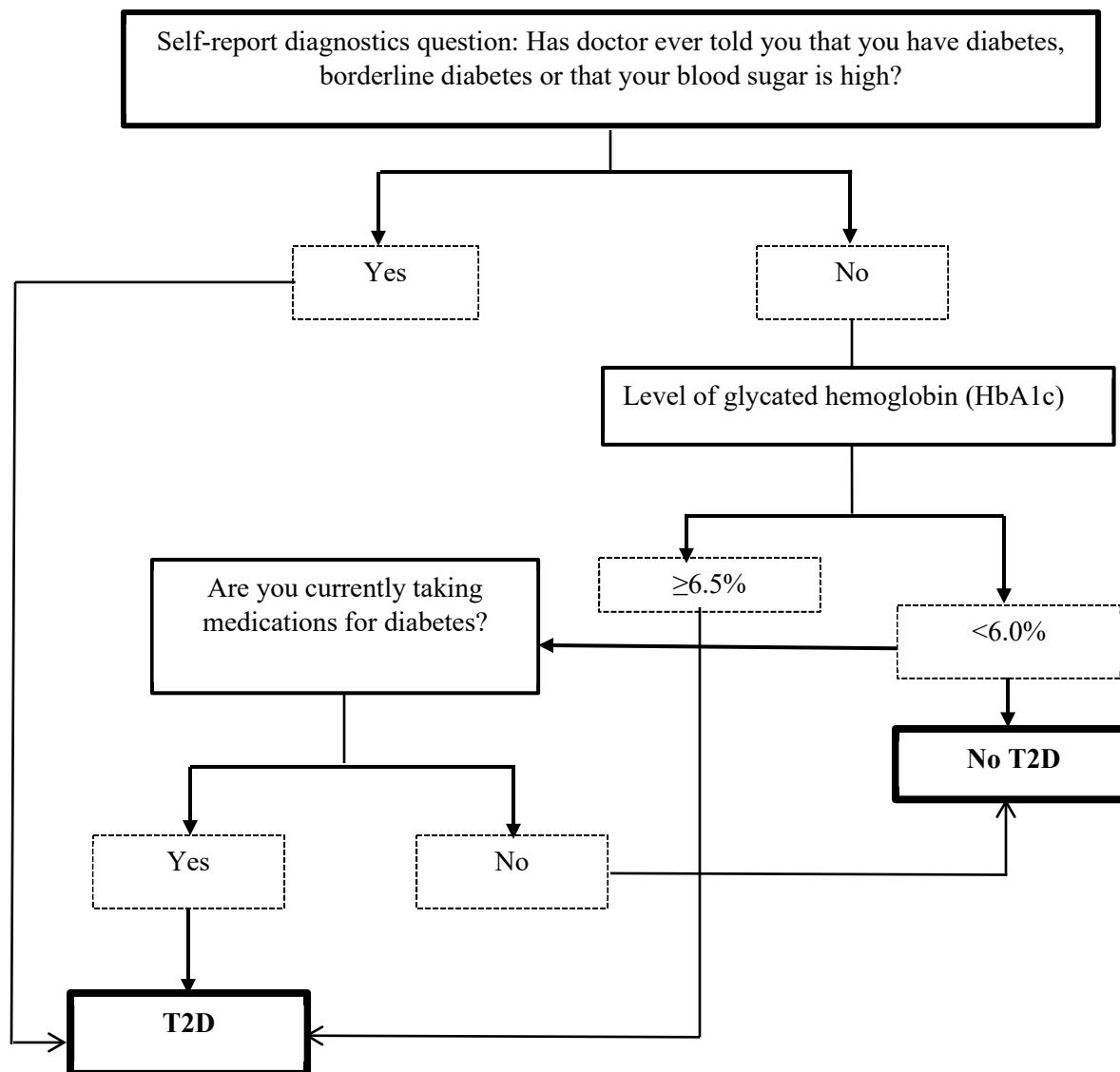


Figure S2: Hypertension algorithm

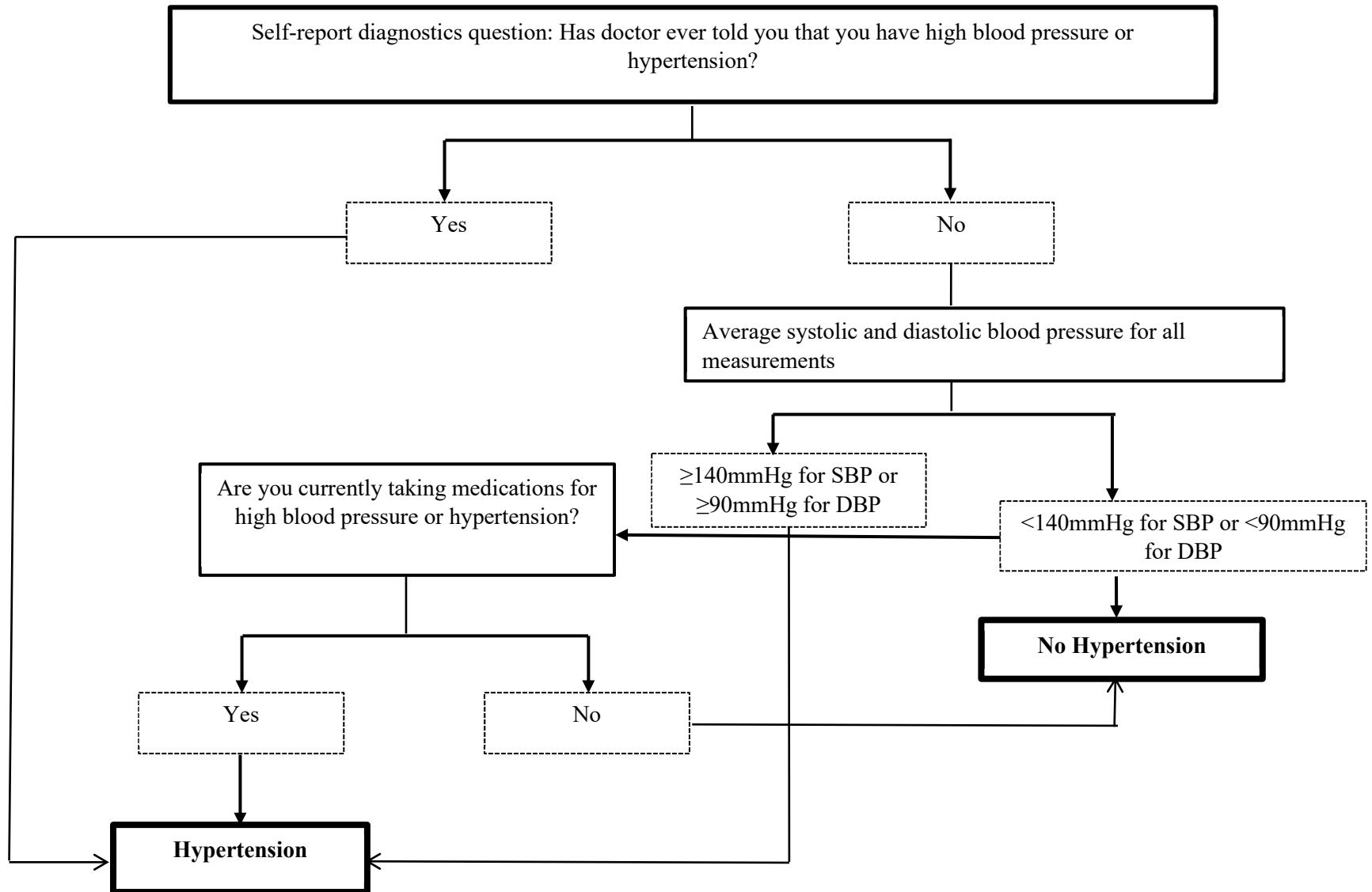
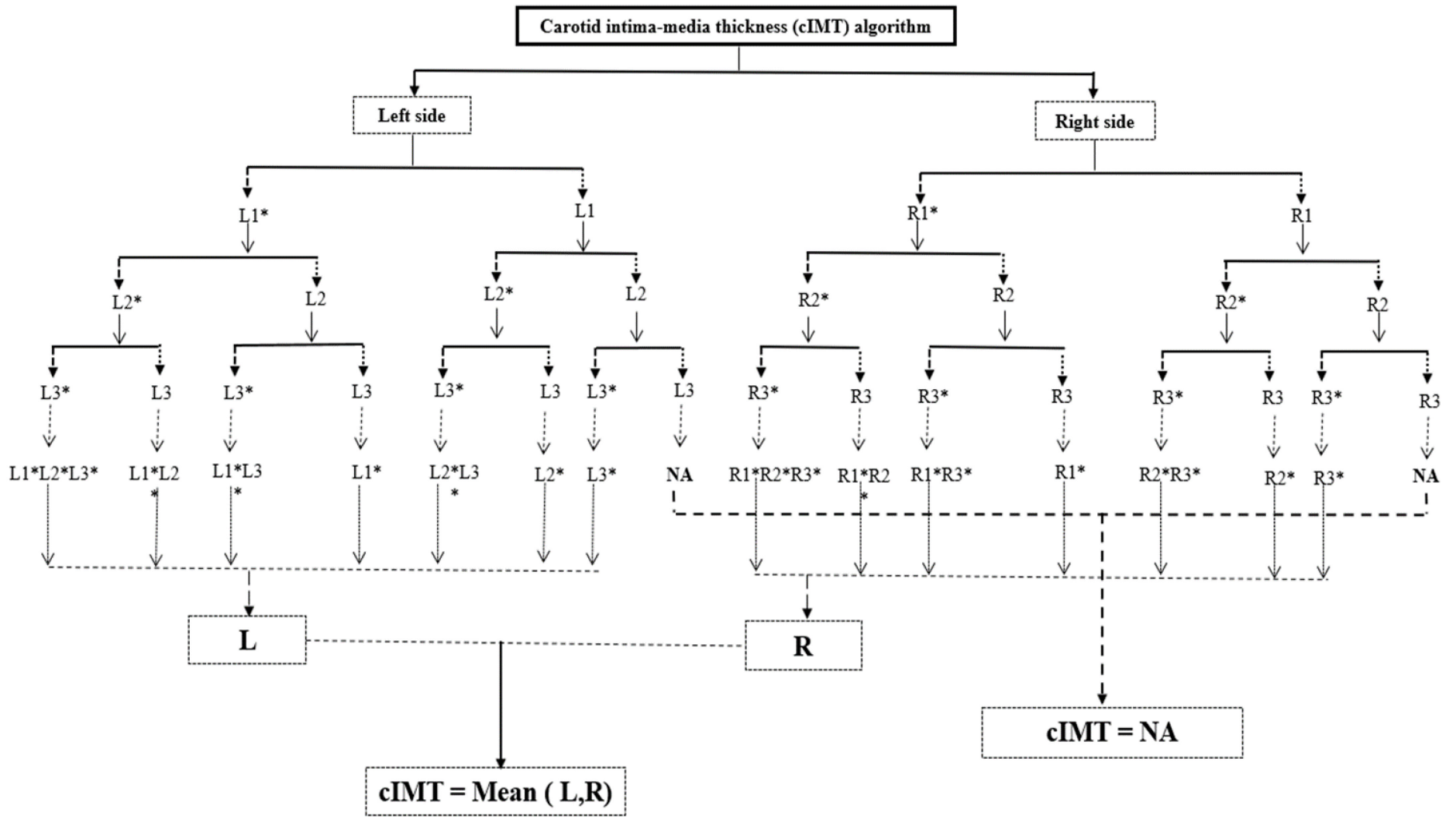


Figure S3: Carotid intima-media algorithm



Algorithm explanation

We have six cIMT image quality measurements at follow up 1 (3 on the left side and 3 on the right side) captured from the variables (IMT_L1_QUALITY_COF1; IMT_L2_QUALITY_COF1; IMT_L3_QUALITY_COF1; IMT_R1_QUALITY_COF1; IMT_R2_QUALITY_COF1; IMT_R3_QUALITY_COF1). Let L be the average value of cIMT on the left side, and R that of the right side. Good quality of cIMT images on the left side by L1*, L2*, L3*; and L1, L2, L3 those of poor quality. Likewise, R1*, R2*, R3* the right side cIMT good quality images; and R1, R2, R3 those of poor quality. For each individual eligible for the cIMT exam we have:

Left side

- If at the end of the three measurements on the left side all the image qualities are good; then

$$L = \text{average} (L1^*; L2^*; L3^*)$$

- If at the end of the three measurements on the left side two image qualities are good; then

$$L = \text{average} (L1^*; L2^*); \text{ or } \text{average} (L1^*; L3^*); \text{ or } \text{average} (L2^*; L3^*)$$

- If at the end of the three measurements on the left side only one image quality is good; then

$$L = \text{average} (L1^*); \text{ or } \text{average} (L2^*); \text{ or } \text{average} (L3^*)$$

- If at the end of the three measurements on the left side no image is of good quality; then

$$L = \text{NA}$$

Right side

- If at the end of the three measurements on the right side all the image qualities are good; then

$$R = \text{average} (R1^*; R2^*; R3^*)$$

- If at the end of the three measurements on the right side two image qualities are good; then
 $R = \text{average}(R1^*; R2^*); \text{ or } \text{average}(R1^*; R3^*); \text{ or } \text{average}(R2^*; R3^*)$
- If at the end of the three measurements on the right side only one image quality is good; then
 $R = \text{average}(R1^*); \text{ or } \text{average}(R2^*); \text{ or } \text{average}(R3^*)$
- If at the end of the three measurements on the right side no image is of good quality; then
 $R = \text{NA}$

Considering both sides;

If L and R are different from NA; then $\text{cIMT} = \text{Mean}(L; R)$; otherwise; $\text{CIMT} = \text{NA}$.

Figure S4: Merging process of the Canadian Longitudinal Study on Aging datasets.

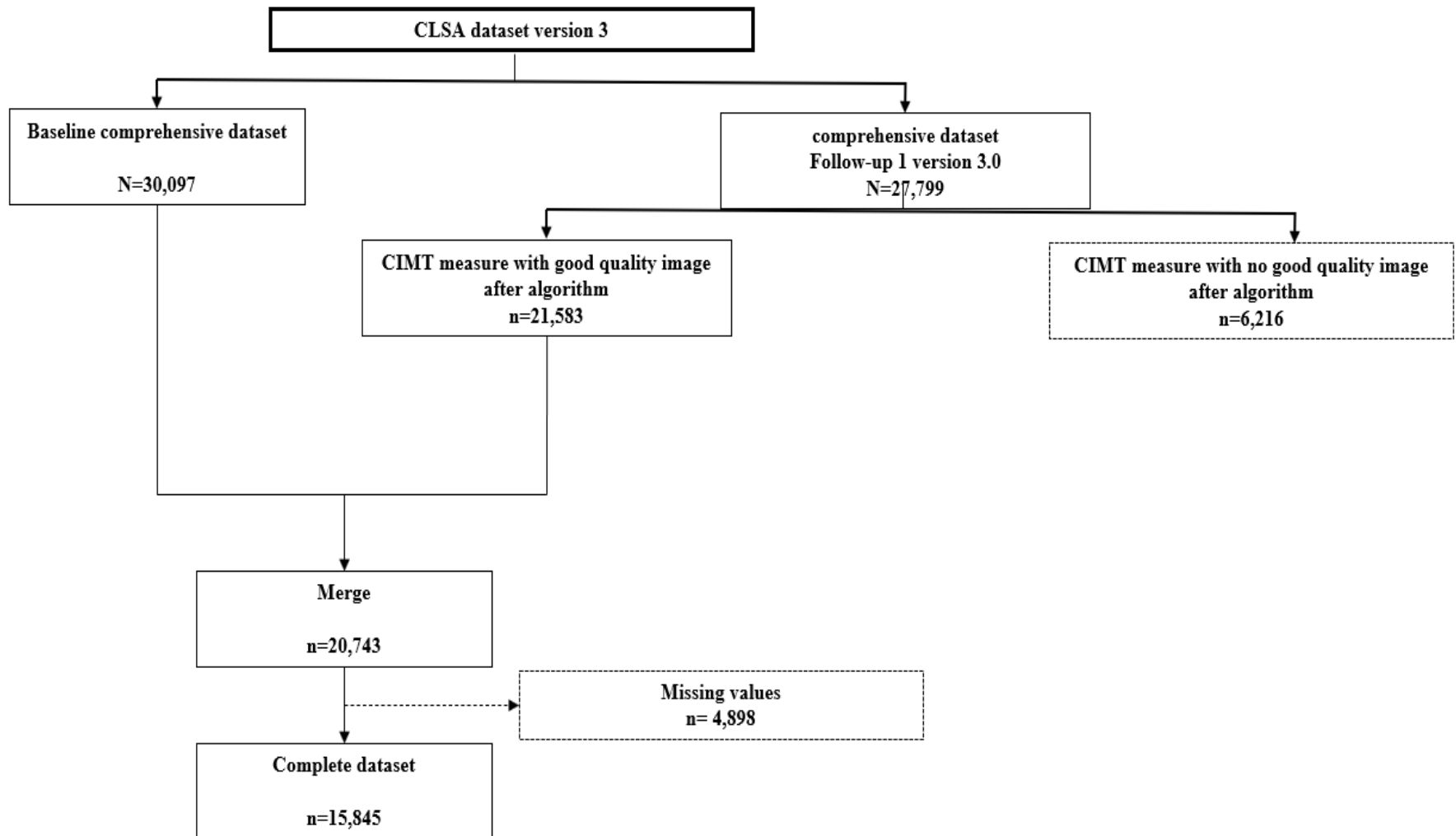


Figure S5: Flowchart of participants selection

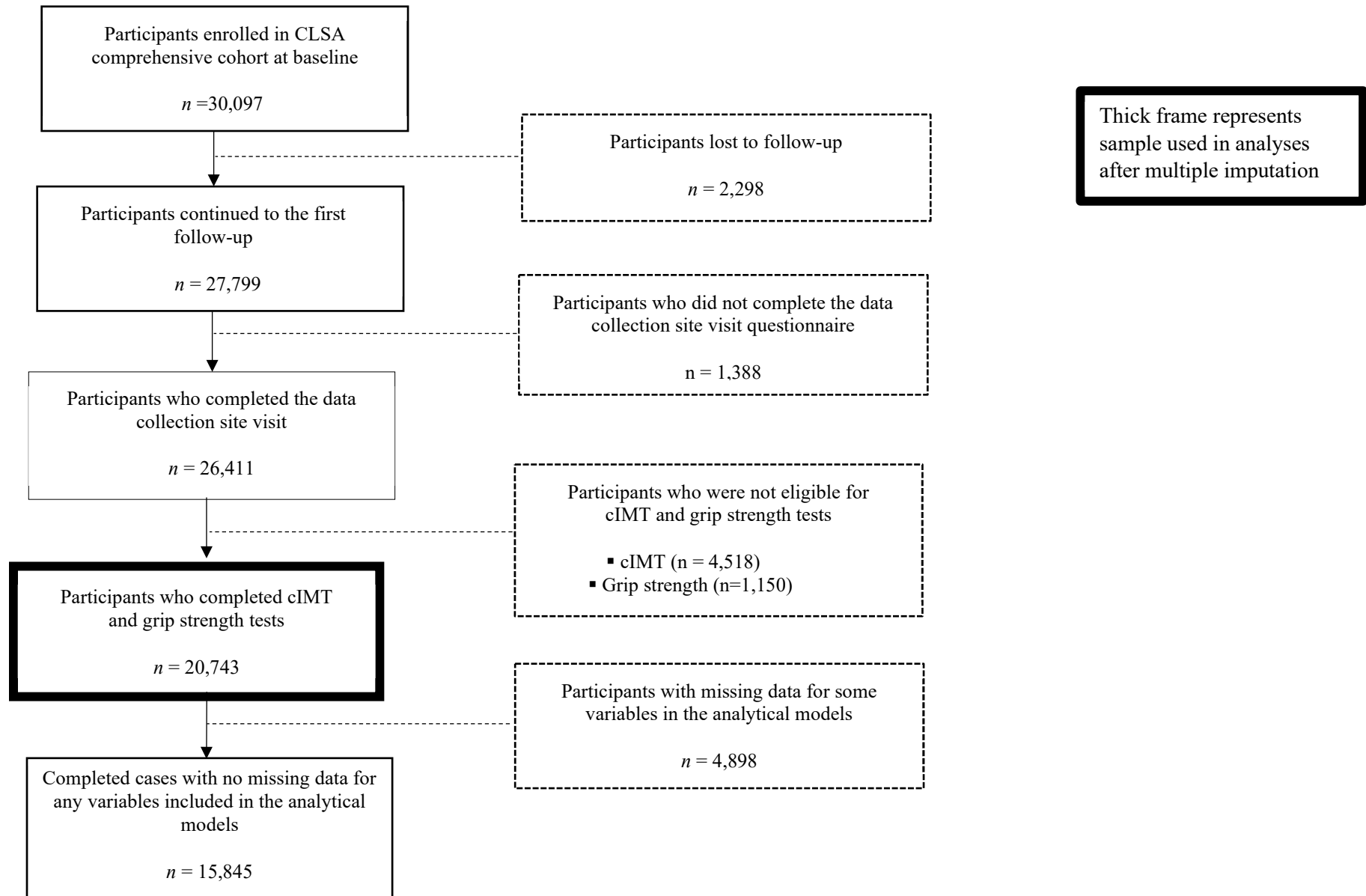


Figure S6- Sex-stratified results of multivariable linear models with an interaction term between type 2 diabetes and grip strength in the association between type 2 diabetes and cIMT * (Complete case analysis)

Figure S1a: Male

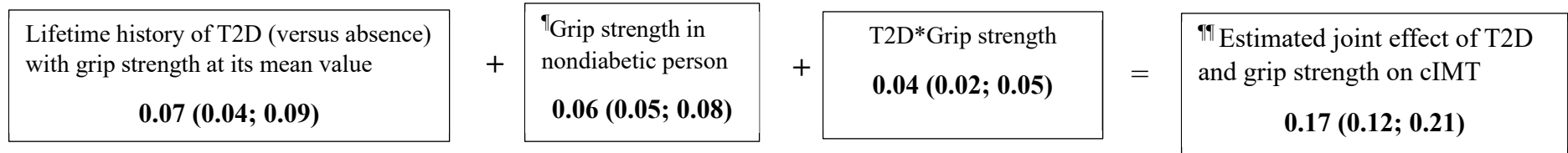
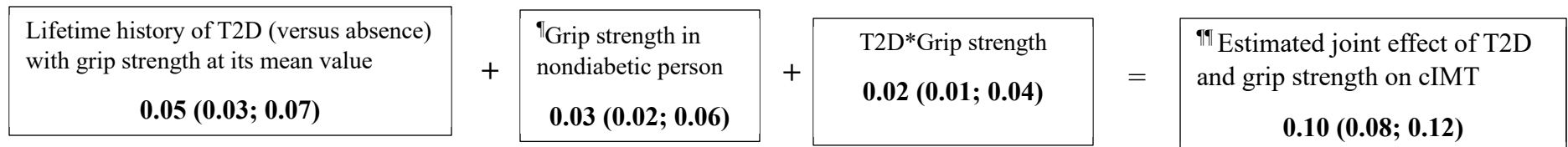


Figure S1b: Female



¶ Grip strength was centered around its sex-dependent mean value.

¶¶ Estimated joint effect of T2D and grip strength on cIMT = beta coefficient (T2D) + beta coefficient (grip strength) + beta coefficient (T2D*grip strength).

* We concluded that a synergistic interaction was present if the estimated coefficient of the product term (i.e.; T2D*Grip strength) was both positive and estimated with sufficient precision so its 95% CI would exclude the null.

** The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking history; smoking status, alcohol use and C-reactive protein.

* Average differences in cIMT [95% confidence intervals (CI)] are presented in each box.

Figure S7 - Sex-stratified average difference in cIMT due to interaction with grip strength in the association between hypertension and cIMT* (complete case analysis)

Figure S2a: Male

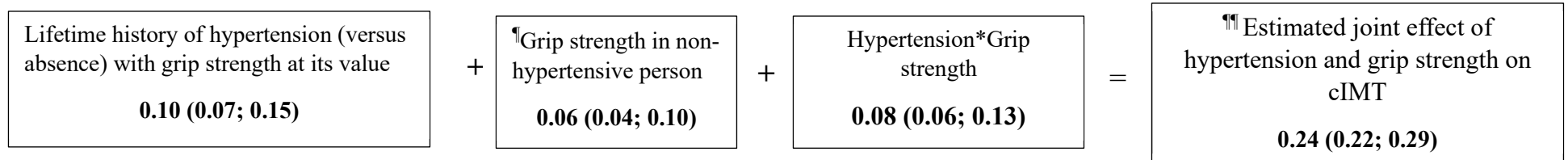
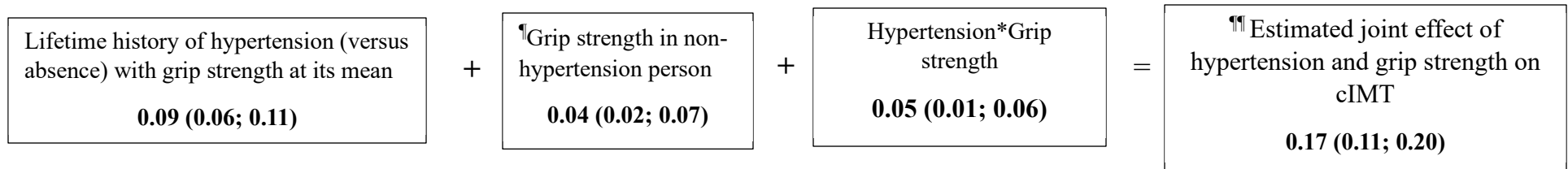


Figure S2b: Female



[¶] Grip strength was centered around its sex-dependent mean value.

^{¶¶} Estimated joint effect of hypertension and grip strength on cIMT = beta coefficient (hypertension) + beta coefficient (grip strength) + beta coefficient (hypertension*grip strength).

* We concluded that a synergistic interaction was present if the estimated coefficient of the product term (i.e.; Hypertension*Grip strength) was both positive and estimated with sufficient precision so its 95% CI would exclude the null.

** The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking history; smoking status, alcohol use and C-reactive protein.

* Average differences in cIMT [95% confidence intervals (CI)] are presented in each box.

Figure S8 - Sex-stratified average difference in cIMT due to interaction with grip strength in the association between physical activity and cIMT* (complete case analysis)

Figure S2a: Male

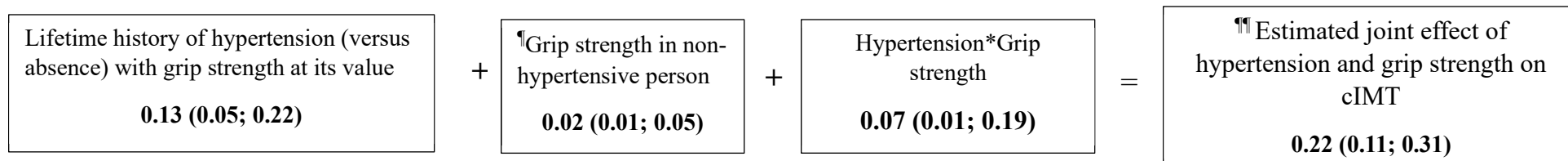
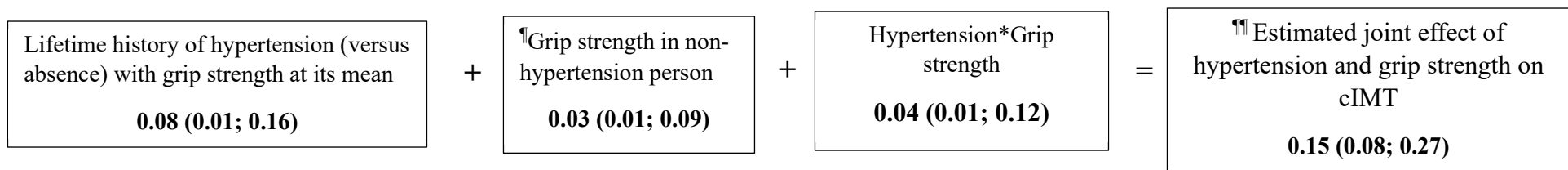


Figure S2b: Female



[¶] Grip strength was centered around its sex-dependent mean value.

^{¶¶} Estimated joint effect of hypertension and grip strength on cIMT = beta coefficient (hypertension) + beta coefficient (grip strength) + beta coefficient (hypertension*grip strength).

* We concluded that a synergistic interaction was present if the estimated coefficient of the product term (i.e.; Hypertension*Grip strength) was both positive and estimated with sufficient precision so its 95% CI would exclude the null.

** The regression models are adjusted for age; income; marital status; education; LDL-C; total cholesterol to HDL ratio; BMI; waist circumference; smoking history; smoking status, alcohol use and C-reactive protein.

* Average differences in cIMT [95% confidence intervals (CI)] are presented in each box.

CHAPITRE 8: DISCUSSION GÉNÉRALE

8.1. Résumé des résultats obtenus

L'objectif du manuscrit 1 consistait à examiner à partir d'un examen de la portée littéraire, si la force de préhension est un facteur de risque de l'état cardiovasculaire de la personne âgée d'une part, et comment le sexe biologique a été pris en compte dans les études d'autre part.

Les résultats de cet examen de la portée montrent que : 1) une faible force de préhension est associée aux issues cardiovasculaires chez les personnes âgées, 2) le sexe biologique étaient souvent considéré comme un facteur de confusion, parfois utilisé dans un terme d'interaction avec la force de préhension, ou utilisé comme facteur de stratification dans des analyses stratifiées, 3) l'effet d'une faible force de préhension sur les issues cardiovasculaires était plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes.

Ces résultats soulignent qu'en raison de l'existence de différences entre les sexes dans les conséquences métaboliques de la force musculaire sur les issues cardiovasculaires, le sexe biologique doit être considéré comme une variable de mesure de la modification de l'effet dans l'association entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires.

Pour une meilleure compréhension globale de l'association entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires, menant potentiellement à de nouvelles stratégies d'intervention, ce manuscrit a montré l'importance de comprendre les mécanismes reliant la force de préhension aux maladies cardiovasculaires, et comment ceux-ci peuvent différer entre les sexes.

Dans le deuxième manuscrit, nous avons, à partir de la *composante génétique* de la force de préhension, examiné si cette dernière est une véritable cause de l'athérosclérose; cette dernière présentée comme fortement corrélée aux issues cardiovasculaires. À partir d'une procédure de randomisation mendélienne à un échantillon stratifié par sexe et par âge, les résultats soutiennent l'existence d'une association possiblement

causale entre la force de préhension et l'athérosclérose, et que l'effet ne différait pas entre les hommes et les femmes, encore moins dans tous les groupes d'âge (≤ 60 ans contre >60 ans).

Les résultats de ce manuscrit vont en droite ligne avec ceux des précédentes études de randomisation mendélienne soutenant l'existence d'une association entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires.^{2,23,24} De plus, à partir des analyses stratifiées par sexe et par âge, ces résultats apportent une valeur ajoutée à ces précédentes études de randomisation mendélienne. Alors que celles-ci portaient sur une procédure à deux échantillons et utilisaient des statistiques sommaires qui ne leurs permettaient pas de procéder aux analyses spécifiques par sexe ou par âge. Recourir à une procédure de randomisation mendélienne à un échantillon nous a ainsi permis de pallier à cette limite.

S'il est donc établie à partir de ces résultats obtenus qu'il existe une association potentiellement causale entre la force de préhension et l'athérosclérose, et en raison des évidences faisant état de l'importance de comprendre les mécanismes reliant la force de préhension aux maladies cardiovasculaires tel que soulevées dans le manuscrit 1, il s'est avéré important de porter une attention sur le rôle de la force de préhension dans les associations entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose.

À partir de la composante condition de vie de la force de préhension, l'objectif du manuscrit 3 consistait donc à investiguer à partir des analyses stratifiée par sexe, le rôle de la force de préhension dans l'association entre deux facteurs de risque cardiovasculaire (diabète de type 2 et hypertension) et l'athérosclérose. Les résultats obtenus à partir de la méthode de décomposition à quatre portions utilisée pour investiguer cet objectif ont montré que : 1) Jusqu'à 25 % des associations observées entre ces deux facteurs de risque cardiovasculaires et l'athérosclérose étaient dues à des interactions synergiques avec la force de préhension; 2) les interactions synergiques entre la force de préhension et ces facteurs de risque cardiovasculaire sur l'athérosclérose ne différaient pas entre les hommes et les femmes; 3) aucune évidence d'un rôle médiateur de la force de préhension dans l'association entre ces facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose n'a été trouvée.

Alors qu'à notre connaissance aucune étude à ce jour n'a examiné si la force de préhension peut médier l'association entre les facteurs de risque cardiovasculaire et l'athérosclérose, les résultats du manuscrit 3 viennent enrichir la littérature existante sur le sujet. La méthode de décomposition à quatre portions nous a ainsi permis de pouvoir démêler de façon explicite les proportions de l'effet des facteurs de risque cardiovasculaires (diabète de type 2 et hypertension) qui sont uniquement dues à la médiation, à l'interaction, et celles qui ne relèvent ni de la médiation, ni de l'interaction avec la force de préhension. Ces résultats permettent de mieux comprendre l'interaction synergique entre la force de préhension et le diabète de type 2 ainsi qu'avec l'hypertension sur l'athérosclérose. De plus, ils permettent de mieux comprendre comment la force de préhension influence l'athérosclérose ainsi que la façon dont elle pourrait servir de cible pour les interventions visant à réduire l'athérosclérose. Par ailleurs, les résultats de ce manuscrit soulignent l'importance d'aborder les mécanismes biologiques de ces interactions synergiques, en particulier pourquoi elles ne diffèrent pas entre les hommes et les femmes afin de compléter notre compréhension de ces processus complexes.

À partir des différents résultats obtenus à travers les trois manuscrits, cette thèse a pu montrer que : (i) Une faible force de préhension, présentée dans la littérature comme un indicateur de fragilité des personnes âgées, est associée aux maladies cardiovasculaires, ainsi qu'aux facteurs de risque cardiovasculaire; (ii) l'effet d'une faible force de préhension sur l'athérosclérose, prédicteur des maladies cardiovasculaires, ne diffère pas entre les sexes encore moins entre les groupes d'âge (≤ 60 ans contre >60 ans); et enfin (iii), la force de préhension ne joue aucun rôle médiateur entre deux facteurs de risque cardiovasculaire majeurs chez les personnes âgées (diabète de type 2 et l'hypertension) et l'athérosclérose; mais il existe des interactions synergiques, qui ne diffère pas selon le sexe entre la force de préhension et ces facteurs de risque cardiovasculaire sur l'athérosclérose.

Les résultats des manuscrits 2 et 3 rapportant ainsi une nouvelle découverte selon laquelle l'effet de la force de préhension sur l'athérosclérose ne diffère pas selon le sexe biologique, encore moins entre les groupes

d'âge, ce qui contraste avec les résultats des différentes études incluses dans l'examen de la portée selon lesquels, l'effet d'une faible force de préhension sur le risque cardiovasculaire est plus grand chez les hommes comparativement aux femmes. Pendant que le manuscrit 2, à partir de la méthode de RM, lève une limite importante portant sur la confusion non mesurée qui pourrait justifier pourquoi les études observationnelles incluses dans l'examen de la portée trouvent une différence d'effet selon le sexe, le manuscrit 3 quant à lui vient apporter un éclairage différent des études observationnelles antérieures en utilisant une méthode de décomposition qui permet de mitiger les rôles de médiation et d'interaction de la force de préhension dans l'association entre deux facteurs de risque cardiovasculaire fréquents chez les personnes âgées (diabète de type 2 et hypertension) et l'athérosclérose.

8.2. Forces et limites

8.2.1. Forces

En ce qui concerne l'objectif 1, la stratégie de recherche complète couvrant les publications de la période allant de 2001 à 2022 et sans aucune restriction sur la langue de publication, nous a permis d'identifier un large éventail d'études. Aussi, notre représentation des données recueillies a considéré les multiples façons dont le sexe était pris en compte dans les analyses (i.e.; comme facteur de confusion; à travers des termes d'interaction et la stratification). Notre rédaction du manuscrit illustrant ces résultats est rapportée conformément aux lignes directrices établies par l'extension PRISMA pour les examens de portée.²³

Le caractère longitudinal de la base de données ÉLCV utilisée pour les objectifs 2 et 3 de cette thèse nous a permis d'établir une certaine temporalité des différentes variables (covariables, exposition et issue), aspect très important lors de l'étude portant sur la médiation (manuscrit 3). De plus, l'utilisation d'un grand échantillon d'hommes et de femmes représentatif de la population générale issus de cette étude a entraîné une bien meilleure puissance statistique pour investiguer les différences entre les sexes tout au long des manuscrits 2 et 3.

Contrairement aux études observationnelles précédentes qui utilisaient pour la plupart une mesure auto-déclarée des issues cardiovasculaires, nous avons tout au long de cette thèse utilisé l'épaisseur intima-média de la carotide (cIMT) sur une base continue comme critère de jugement principal de l'athérosclérose. L'épaisseur intima-média de la carotide occupe une place importante en médecine cardiovasculaire pour la prédiction des futurs événements cardiovasculaires.^{35,129,130} Elle est une mesure objective, non vulnérable aux biais relevant des erreurs de mesure qui peuvent affecter certains issues cliniques. En tant que variable continue, la cIMT offre un gain significatif de puissance statistique par rapport aux événements cardiovasculaires catégoriels.

Pour ce qui est de l'objectif 2, l'utilisation d'une procédure de randomisation mendélienne qui, sous des hypothèses spécifiques, peut être utilisée pour tester l'hypothèse selon laquelle un facteur de risque particulier est causalement associé à une issue, nous a permis de mitiger l'impact de la confusion non mesurée inhérent aux études observationnelles. Contrairement aux études de randomisation mendélienne à deux échantillons, le recours à une approche de randomisation mendélienne à un échantillon nous a permis de réaliser des analyses de sous-groupes. De plus, en accord avec la première hypothèse de l'approche de randomisation mendélienne portant sur la force de la variable instrumentale, tant pour les hommes que pour les femmes, les scores de risque génétique spécifiques au sexe étaient des instruments forts et valides pour la force de préhension. Enfin, les résultats de nos analyses de sensibilité (c'est-à-dire les méthodes pondérées par la médiane et la variance inverse) étaient cohérents avec les résultats initiaux basés sur la méthode des moindres carrés en deux étapes.

Pour l'objectif 3, outre les forces mentionnées plus haut en ce qui concerne l'issue d'intérêt (cIMT) et l'ÉLCV, plutôt que de se fier uniquement aux mesures auto-rapportées par questionnaire pour la mesure des expositions d'intérêt (diabète de type 2, hypertension et activité physique), nous avons incorporé des biomarqueurs objectifs (par exemple, HbA1c et pression artérielle systolique), ainsi que l'utilisation de tout médicament pour traiter ces affections (par exemple, les anti-glycémiques et les antihypertenseurs) afin

d'augmenter la sensibilité de ces variables. La procédure de décomposition à quatre portions nous a permis de déterminer la proportion de l'effet qui est due ou non à l'interaction entre ces expositions et la force de préhension pour une meilleure compréhension du rôle de la force de préhension dans les associations entre ces expositions et l'athérosclérose.

8.2.2. Limites

Objectif 1- Examen de la portée littéraire

Comme principale limite pour l'objectif 1, nous ne nous sommes pas rigoureusement appesantis dans la recherche des études supplémentaires dans la littérature grise et celles non-indexées afin d'élargir notre stratégie de recherche. Par conséquent, il est possible que nous ayons omis un certain nombre d'articles pertinents au cours de la période 2001-2022. En raison du nombre limité d'études, nous nous sommes généralement concentrés sur les résultats cardiovasculaires agrégés, plutôt que sur les affections cardiovasculaires individuelles (par exemple, l'infarctus du myocarde). Par conséquent, Il est possible que l'impact du sexe biologique sur l'effet de la force de préhension diffère entre les affections cardiovasculaires.

Objectif 2- Procédure de randomisation mendélienne à un échantillon

Premièrement, bien que les scores de risque génétique spécifiques au sexe et à l'âge aient été des instruments forts et valides pour la force de préhension, en raison de l'instrumentation, la procédure de randomisation mendélienne peut-être moins puissante que les analyses sans instruments pour détecter les différences spécifiques au sexe et par groupe d'âge dans les effets de la force de préhension sur l'athérosclérose.

Deuxièmement, il est possible que les 18 SNPs utilisées dans la construction du score de risque génétique puissent être indirectement associées à la cIMT via un facteur de risque préclinique d'athérosclérose comme l'hypertension, la dyslipidémie et le diabète de type 2. Par conséquent, pléiotropie ne peut être totalement exclue.

Troisièmement, nos résultats de randomisation mendélienne ne sont pas à l'abri d'une possible causalité inverse. Bien que trois mécanismes possibles (effets intergénérationnels, association génétique et facteur de risque non primaire, et la rétroaction) puissent induire la causalité inverse dans une procédure de randomisation mendélienne, nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'une boucle de rétroaction (i.e., l'athérosclérose pourrait influencer la force de préhension à un moment ultérieur).

Enfin, bien que nous ayons observé une association linéaire entre la force de préhension et l'athérosclérose à partir des modèles de régression linéaire classiques, nous n'avons cependant pas vérifié la linéarité de l'association dans nos analyses randomisation mendélienne à un échantillon.

Objectif 3- Procédure de décomposition à quatre portions

La méthode de décomposition à quatre portions est basée sur une approche contrefactuelle. Les conditions d'interprétation causale des estimations TE, CDE et PIE comprennent, entre autres, l'absence de biais de confusion non mesurée.^{40,202} Bien que peu probable compte tenu des facteurs de confusion inclus dans nos analyses, un biais de confusion non mesurée pourrait être présent en raison de facteurs non mesurés (par exemple la diète et l'insuline sérique). De plus, l'utilisation des diagnostics autodéclarés est courante dans les grandes bases de données de recherche. Par conséquent; de nombreuses conditions sont identifiées dans l'ÉLCV à l'aide de questionnaires d'auto-évaluation, ce qui a probablement conduit à des erreurs de classification.

Pour une étude de médiation rigoureuse; nous devons mesurer les covariables au temps T1, les expositions (diabète de type 2 et hypertension) au temps T2, la force de préhension au temps T3, l'issue (cIMT) au temps T4. En raison du manque de disponibilité de données de suivi supplémentaires dans l'ÉLCV, la condition temporelle pourrait être violée dans nos analyses au manuscrit 3 car nous avons été contraints de mesurer les covariables, les expositions et la force de préhension au en même temps (évaluation de base).

Cependant; pour la temporalité de cIMT était assurée puisqu'elle était mesurée au premier suivi, trois ans après l'évaluation de base.

8.3. Validité de la thèse

La validité de cette thèse fait référence à la mesure dans laquelle les résultats issus des manuscrits 2 et 3 peuvent être valides lorsqu'on tient compte des méthodes d'études; de la représentativité de l'échantillon; et de la nature de la population dont cet échantillon est issu.²¹¹ Le concept de validité renvoie à la validité externe (i.e., la mesure dans laquelle les résultats fournissent une base correcte pour la généralisation à d'autres populations²¹²) et à la validité interne (i.e., la mesure dans laquelle les biais ou erreurs systématiques sont minimisés à toutes les étapes de l'étude²¹²).

8.3.1. Validité interne

8.3.1.1. Biais d'information

Le biais d'information, encore appelé biais de mesure, résulte d'une mauvaise mesure ou d'une classification erronée des participants à l'étude sur une ou plusieurs variables.^{211,212}

Une première discussion sur le biais d'information porte sur l'épaisseur intima-média de la carotide, variable utilisée comme issue d'intérêt pour les objectifs 2 et 3. Dans l'optique de limiter toutes erreurs de classification, l'épaisseur intima-média de la carotide a été mesurée dans l'ÉLCV sur une échelle continue à l'aide de l'échographie ultrason Doppler vasculaire GE VIVID ® avec une sonde linéaire à haute fréquence (7,5 MHz) par le personnel de recherche de l'ÉLCV.¹⁸¹ Les mesures continues de cIMT sont largement présentées dans la littérature comme étant fiables, précises, non invasives et facilement reproductibles pour l'estimation du risque cardiovasculaire. Plusieurs études évaluant la validité de ces mesures de cIMT montrent que l'erreur pouvant exister entre deux mesures continues subséquentes est assez faible, et ne diffère pas entre les différents groupes d'exposition.^{35,145,213,214}

Pour l'objectif 3 précisément, les informations portant sur les expositions d'intérêt (diabète de type 2 et hypertension) ont été collectées dans l'ÉLCV à l'aide des questionnaires d'auto-évaluation, ce qui a probablement conduit à des erreurs de classification.¹⁸¹ Bien que les études antérieures portant sur l'évaluation des mesures de cIMT présentent une probabilité quasiment nulle d'erreurs de classification différentielle entre les groupes d'exposition,^{35,145,213,214} il demeure néanmoins que dans le cas où le niveau d'erreur dans la mesure de cIMT est similaire entre les groupes d'exposition (c'est-à-dire entre les diabétiques et les non-diabétiques; hypertendus et les non-hypertendus), le biais d'information sera considéré comme non différentiel et biaisera l'association entre diabète de type 2 et l'athérosclérose vers la valeur nulle. Il en est de même pour l'association entre l'hypertension et l'athérosclérose.

Toutefois, dans cet objectif 3, nous avons construit des algorithmes sur la base des mesures objectives du diabète de types 2 et de l'hypertension (e.g., HbA1C et tension artérielle systolique) tout en tenant compte de l'utilisation possible par le participant de toutes médications (e.g., les anti-glycémiques et les antihypertenseurs), ceci dans l'optique d'augmenter la précision de ces variables afin de minimiser les éventuels biais d'informations.

8.3.1.2. Biais de sélection

Le biais de sélection est une erreur systématique qui survient lorsque les participants inclus à une étude ne constituent pas un échantillon représentatif de la population cible au regard de la distribution conjointe de l'exposition et de l'issue.^{211,215} Ce type de biais peut survenir s'il existe des différences dans la distribution conjointe de l'exposition et de l'issue entre les participants à l'étude et ceux qui sont perdus au suivi.²¹⁵

Les résultats issus des objectifs 2 et 3 ont porté sur les données de base et celles du premier suivi de l'ÉLCV. Par conséquent, nos résultats peuvent donc être affectés par un biais de sélection pour deux principales raisons. Dans un premier temps; selon l'ÉLCV, huit pourcents des participants ont été perdus au suivi entre la collecte des données de base et de premier suivi, ce qui a potentiellement entraîné un biais de sélection. Il

en est de même, si l'attrition des participants entre l'évaluation de base et l'évaluation de premier suivi était déterminée sur la base de ces conditions (fragilité et de santé cardiovasculaire des participants).

De plus, au niveau de l'objectif 2, la comparaison des caractéristiques de base entre les participants inclus dans l'analyse et ceux perdus au suivi a révélé des différences dans la distribution conjointe de la force de préhension et de cIMT. Un biais de sélection serait donc fort probable si cette perte au suivi était fortement corrélée au niveau d'incapacité physique du participant pour cause de fragilité (incluant une faible force de préhension), et liée à sa santé cardiovasculaire.

8.3.1.3. Biais de confusion

De prime à bord, le biais de confusion surgit lorsqu'une association non causale entre une exposition et une issue apparaît sous l'influence d'une troisième variable.^{211,216,217}

Bien que dans nos modèles de régression de l'objectif 3 nous avons ajusté pour plusieurs potentiels facteurs de risque connus pour une diminution de la force de préhension et du risque d'athérosclérose, il est fort possible que le biais de confusion résiduelle, définie comme un biais persistant dû à l'ajustement pour les facteurs de confusion mal mesurés, demeure. De même, toujours pour cet objectif 3, la confusion non mesurée définie comme un manque d'ajustement pour des variables pertinentes, ne peut être ignorée. Par exemple, il a été présenté qu'une alimentation saine est présentée comme étant associée à une diminution du risque de maladies chroniques y compris les maladies cardiovasculaires.²¹⁸ Par conséquent, notre manque d'ajustement pour les facteurs relevant par exemple de la diète telle que la qualité de l'alimentation a probablement introduit un biais de confusion non mesurée dans nos estimations, bien qu'il soit difficile de déterminer exactement comment cette confusion non mesurée aurait affecté nos résultats.

La méthode de randomisation mendélienne appliquée à l'objectif 2 est présentée comme une opportunité méthodologique permettant de gérer la problématique du biais de confusion non mesurée dont souffrent les études observationnelles. Afin de limiter les effets de distribution de la population qui peuvent varier d'une

population génétique à une autre, nous avons uniquement porté nos analyses sur un cluster de participant d'ascendance européenne. De plus, conformément aux recommandations des récentes lignes directrices des études de RM,²⁸ nous avons ajusté nos modèles uniquement pour les dix premières composantes principales génomiques afin d'éviter tout potentiel biais de surajustement; par conséquent, nos résultats n'ont pas été impactés par un biais de confusion résiduelle dans cet objectif.

8.3.2. Validité externe

La validité externe évalue dans quelle mesure les résultats obtenus peuvent être généralisés dans d'autres populations; en d'autres termes; si nous pouvons appliquer les résultats de nos objectifs 2 et 3 dans un contexte plus large.

Les données utilisées dans cette thèse sont tirées de l'ÉLCV qui est une vaste étude nationale canadienne incluant plus de 50 000 participants (hommes et femmes) âgés entre 45 et 85 ans au moment du recrutement. Trois cadres d'échantillonnage tel que mentionné au point 4.2.1 ont été utilisés pour le recrutement dans la cohorte globale de l'ÉLCV. De par sa conception, les participants de l'ÉLCV ont été recrutés dans des zones situées à 25-50km des zones de dénombrement.¹⁸¹ Ces zones comprenaient respectivement des petites zones urbaines avec des populations rurales, des zones urbaines de tailles moyennes et des grandes villes.¹⁸¹

Pour répondre aux objectifs 2 et 3, nous avons eu recours uniquement aux données de la cohorte dite complète de l'ÉLCV. En raison d'une série de critères d'exclusion dans cette cohorte (par exemple, exclusion des participants qui ne parlent ni anglais ni français),¹⁸¹ d'une sous représentativité de certains groupes sociodémographiques (plus de 80% des participants étaient d'origine caucasienne),¹⁸¹ d'une sous-représentativité des canadiens vivant dans des petites collectivités urbaines et rurales car la collecte des données se limitait à ceux qui pouvaient facilement visiter les centres d'examen universitaires urbains, cette cohorte n'étaient pas représentative de la population canadienne générale. Cependant, des efforts ont été déployés dans l'ÉLCV pour suréchantillonner certains secteurs à l'aide des données de recensement. Des

ponds d'échantillonnage ont ainsi été calculés à cet effet afin d'assurer la représentativité de tous les groupes socio-démographiques cette cohorte.¹⁸¹

Pour nos analyses portant sur la randomisation mendélienne (objectif 2), comme mentionné au point 8.3.1.3, nous avons utilisés un sous-groupe de participants d'ascendance européenne. Par conséquent, nos résultats issus des données de l'ÉLCV peuvent être généralisés à la population adulte d'ascendance européenne. Pour ce qui est des analyses portant sur l'objectif 3, nos résultats peuvent être généralisés à la population adulte.

8.4. Contributions aux connaissances actuelles

La contribution de cette thèse aux connaissances actuelles portant sur l'association entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires est triple: Premièrement, à travers un examen de la portée littéraire, cette thèse souligne l'importance de considérer le sexe biologique comme une mesure de modification de l'effet entre la force de de préhension et les maladies cardiovasculaires. Elle va plus loin en soulignant l'importance de considérer le genre dans la formulation des interventions de santé publique en ce qui concerne d'une part une amélioration de la force préhension, et d'autre part, la prévention du risque cardiovasculaire. Par exemple, il a été montré que les différences socioculturelles entre les sexes sont propres à l'humain. De ces différences socioculturelles portant notamment sur des comportements différents des femmes et des hommes, exposition à des influences spécifiques de l'environnement, différentes formes d'alimentation, de mode de vie ou de stress, ou les attitudes envers les traitements et la prévention, celles-ci peuvent par conséquent influencer de façon importante le risque de MCV.

Deuxièmement, cette thèse apporte en son objectif 2, une valeur ajoutée aux précédentes études de randomisation mendélienne qui ont investigué l'association entre la force de préhension et les événements cardiovasculaires. Elle étend les résultats de ces études en rapportant une nouvelle découverte selon laquelle l'effet de la force de préhension sur l'athérosclérose ne diffère pas selon le sexe biologique, encore moins entre les groupes d'âge, ce qui contraste les résultats des différentes études incluses dans l'examen de la

portée selon lesquels, l'effet d'une faible force de préhension sur le risque cardiovasculaire est plus grand chez les hommes comparativement aux femmes.

Enfin, les résultats de l'objectif 3 fournissent une meilleure compréhension concernant le rôle de la force de préhension dans les associations existantes entre les facteurs de risque cardiovasculaire (diabète de type 2, hypertension et activité physique) et l'athérosclérose. À travers ces résultats, cette thèse permet de mieux comprendre comment la force de préhension influence l'athérosclérose ainsi que la façon dont elle pourrait servir de cible pour les interventions visant à réduire l'athérosclérose. L'objectif 3 apporte également une nouvelle découverte selon laquelle la force de préhension joue un rôle médiateur dans l'association entre l'activité physique et l'athérosclérose, mais pas dans les associations entre le diabète de type 2/hypertension et l'athérosclérose.

8.5. Perspectives et conclusion

À travers cette thèse, nous avons montré l'importance de tenir compte du sexe biologique pour l'amélioration de la force de préhension afin de réduire le risque d'athérosclérose.

Cependant, il reste beaucoup à comprendre dans l'association entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires. De prime à bord, nous n'avons pas pris en compte la notion de genre (c'est-à-dire l'ensemble de comportements, d'expressions et d'identités socialement construits qui influencent la façon dont les individus interagissent dans la société²¹⁹). Par conséquent, il demeure important pour les recherches futures examinant l'association entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires de porter une attention sur la notion de genre, déterminant important dans les résultats de santé.²²⁰

Ensuite, il est possible que l'effet des SNPs sur la force de préhension change avec le temps. En raison de l'identification de nombreuses SNPs associés à la force de préhension, les futures études devraient au préalable investiguer si le temps modifie la relation entre les SNPs utilisés comme variables instrumentales

et la force de préhension, ceci dans l'optique d'évaluer comment l'effet génétique variant dans le temps pourrait avoir un impact sur l'estimation de l'effet de la force de préhension sur le risque cardiovasculaire.

Cependant, notre intérêt consistait à investiguer si l'association entre la force de préhension et l'athérosclérose pourrait être supposée comme potentiellement causale. Des études RM antérieures portant sur l'association causale entre la force de préhension et les maladies cardiovasculaires n'ont suggéré aucun mécanisme spécifique pour expliquer cette association. Étant donné que la force de préhension est un marqueur important de la fragilité,⁵¹⁻⁵³ nous ne pouvons pas exclure que nos analyses de RM capturent plutôt une association potentiellement causale entre la fragilité et la l'athérosclérose plutôt qu'une relation directe entre la force de préhension et l'athérosclérose.

Enfin, bien que les mécanismes biologiques expliquant les interactions synergiques entre la force de préhension et les facteurs de risque cardiovasculaires restent inconnus, comprendre ces mécanismes biologiques sous-jacents pourrait compléter notre compréhension de ces processus complexes, en particulier pourquoi les interactions synergiques observées entre les facteurs de risque cardiovasculaires et la force de préhension ne diffèrent pas entre les hommes et les femmes.

RÉFÉRENCES

1. Ali S, Misganaw A, Worku A, et al. The burden of cardiovascular diseases in Ethiopia from 1990 to 2017: evidence from the Global Burden of Disease Study. *J International Health*. 2021;13(4):318-326.
2. Zhuo C, Zhao J, Wang Q, et al. Assessment of causal associations between handgrip strength and cardiovascular diseases: A two sample mendelian randomization study. *J Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9.
3. Joseph P, Leong D, Mckee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circulation research*. 2017;121(6):677-694.
4. Adabag S, Vo TN, Langsetmo L, et al. Frailty as a risk factor for cardiovascular versus noncardiovascular mortality in older men: results from the MrOS sleep (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(10):e008974.
5. Afilalo J. Frailty in patients with cardiovascular disease: why, when, and how to measure. *Current cardiovascular risk reports*. 2011;5(5):467.
6. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(8):747-762.
7. Fried LP, Darer J, Walston J. Frailty. *Geriatric Medicine: Springer*; 2003:1067-1076.
8. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(11):1929-1933.
9. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences Medical Sciences*. 2007;62(7):722-727.
10. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M157.

11. Shechtman O, Mann WC, Justiss MD, Tomita M, rehabilitation. Grip strength in the frail elderly. *American journal of physical medicine.* 2004;83(11):819-826.
12. Carbone S, Kirkman DL, Garten RS, et al. Muscular strength and cardiovascular disease: an updated state-of-the-art narrative review. *J Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation Prevention Science.* 2020;40(5):302-309.
13. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *bmj.* 2018;361:k1651.
14. Cheung C-L, Nguyen U-SD, Au E, Tan KC, Kung AW. Association of handgrip strength with chronic diseases and multimorbidity. *J Age ageing research reviews.* 2013;35(3):929-941.
15. Park S, Kim SH, Shin JY. Combined association of skeletal muscle mass and grip strength with cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *J Journal of diabetes its complications.* 2021;13(12):1015-1024.
16. Lawman HG, Troiano RP, Perna FM, Wang C-Y, Fryar CD, Ogden CL. Associations of relative handgrip strength and cardiovascular disease biomarkers in US adults, 2011–2012. *American journal of preventive medicine.* 2016;50(6):677-683.
17. Shimizu Y, Sato S, Koyamatsu J, et al. Handgrip strength and subclinical carotid atherosclerosis in relation to platelet levels among hypertensive elderly Japanese. *Oncotarget.* 2017;8(41):69362.
18. Shin JY, Lim JS. Muscle mass and grip strength in relation to carotid intima-media thickness and plaque score in patients with type 2 diabetes. *J Nutrition, Metabolism Cardiovascular Disea.* 2021;31(10):2935-2944.
19. Mainous III AG, Tanner RJ, Anton SD, Jo A. Grip strength as a marker of hypertension and diabetes in healthy weight adults. *American journal of preventive medicine.* 2015;49(6):850-858.
20. Mearns BM. Hand grip strength predicts cardiovascular risk. *Nature Reviews Cardiology.* 2015;12(7):379-379.

21. Liu W, Leong DP, Hu B, et al. The association of grip strength with cardiovascular diseases and all-cause mortality in people with hypertension: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology China Study. *Journal of Sport Health Science*. 2020.
22. Lee M-R, Jung SM, Kim HS, Kim YB. Association of muscle strength with cardiovascular risk in Korean adults: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) VI to VII (2014–2016). *Medicine*. 2018;97(47).
23. Tikkanen E, Gustafsson S, Amar D, et al. Biological insights into muscular strength: genetic findings in the UK biobank. *Scientific reports*. 2018;8(1):6451.
24. Xu L, Hao YT. Effect of handgrip on coronary artery disease and myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-5.
25. Li JJ, Wittert GA, Vincent A, et al. Muscle grip strength predicts incident type 2 diabetes: population-based cohort study. *J Metabolism*. 2016;65(6):883-892.
26. Wong SL. Grip strength reference values for Canadians aged 6 to 79: Canadian Health Measures Survey, 2007 to 2013. *Statistics Canada*; 2016.
27. Appelman Y, van Rijn BB, Monique E, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *J Atherosclerosis*. 2015;241(1):211-218.
28. Burgess S, Smith GD, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations. *J Wellcome Open Research*. 2019;4.
29. Burgess S, Thompson SG. Mendelian randomization: methods for using genetic variants in causal estimation. *Chapman and Hall/CRC*; 2015.
30. Ference BA, Holmes MV, Smith GD. Using mendelian randomization to improve the design of randomized trials. *J Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2021;11(7):a040980.
31. Willems SM, Wright DJ, Day FR, et al. Large-scale GWAS identifies multiple loci for hand grip strength providing biological insights into muscular fitness. *Nature communications*. 2017;8:16015.

32. Lee W-J, Peng L-N, Chiou S-T, Chen L-K. Relative handgrip strength is a simple indicator of cardiometabolic risk among middle-aged and older people: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160876.
33. Yang EJ, Lim S, Lim J-Y, Kim KW, Jang HC, Paik N-J. Association between muscle strength and metabolic syndrome in older Korean men and women: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Metabolism*. 2012;61(3):317-324.
34. Yates T, Zaccardi F, Dhalwani NN, et al. Association of walking pace and handgrip strength with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a UK Biobank observational study. *European heart journal*. 2017;38(43):3232-3240.
35. Tropeano A. Épaisseur intima-media carotidienne: quelle plus-value dans l'évaluation du risque cardiovasculaire? *La Lettre du cardiologue*. 2010(433):18-21.
36. da Silva DLP. Hand Grip strength and Cardiovascular Risk Factors in older adult across Europe. 2017.
37. Gubelmann C, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Association of grip strength with cardiovascular risk markers. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24(5):514-521.
38. Hamasaki H, Kawashima Y, Katsuyama H, Sako A, Goto A, Yanai H. Association of handgrip strength with hospitalization, cardiovascular events, and mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Scientific reports*. 2017;7(1):1-9.
39. Celis-Morales CA, Petermann F, Hui L, et al. Associations between diabetes and both cardiovascular disease and all-cause mortality are modified by grip strength: evidence from UK biobank, a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1710-1718.
40. VanderWeele TJ. A unification of mediation and interaction: a four-way decomposition. *Epidemiology*. 2014;25(5):749.

41. Wu T-W, Hung C-L, Liu C-C, Wu Y-J, Wang L-Y, Yeh H-I. Associations of cardiovascular risk factors with carotid intima-media thickness in middle-age adults and elders. *J Journal of Atherosclerosis Thrombosis*. 2017;24(7):677-686.
42. Cheng Q, Zhou D, Wang J, et al. Sex-specific risk factors of carotid atherosclerosis progression in a high-risk population of cardiovascular disease. *J Clinical Cardiology*. 2022.
43. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The lancet*. 2013;381(9868):752-762.
44. Ladislav R. *Le Vieillissement. Faits et théories*. Flammarion (Domino); 1995.
45. Proietti M, Cesari M. Frailty: What Is It? *Frailty and Cardiovascular Diseases*: Springer; 2020:1-7.
46. Maurissen JP, Marable BR, Andrus AK, Stebbins KE. Factors affecting grip strength testing. *J Neurotoxicology teratology*. 2003;25(5):543-553.
47. Wu Y, Wang W, Liu T, Zhang D. Association of grip strength with risk of all-cause mortality, cardiovascular diseases, and cancer in community-dwelling populations: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017;18(6):551. e517-551. e535.
48. Trivalle C. Le syndrome de fragilité en gériatrie. *Médecine et hygiène*. 2000;2312-2318.
49. Trivalle C. Le syndrome de fragilité. *Rev Med Suisse*. 2000;4:20925.
50. Ahmed N, Mandel R, Fain M. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *The American journal of medicine*. 2007;120(9):748-753.
51. Lang P-O, Michel J-P, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *J Gerontology*. 2009;55(5):539-549.
52. Lebel P, Leduc N, Kergoat M-J, Latour J, Leclerc C. Un modèle dynamique de la fragilité. *L'Année gériatologique*. 1999;13:84-94.
53. Arveux I, Faivre G, Lenfant L, Manckoundia P, Mourey F. Le sujet âgé fragile. *La revue de gériatrie*. 2002;27(7):569-581.

54. Michel H. La notion de fragilité des personnes âgées: apports, limites et enjeux d'une démarche préventive. *Retraite et société*. 2012(1):174-181.
55. Lee L, Heckman G, Molnar FJ. La fragilité: Détecter les patients âgés à risque élevé d'issues défavorables. *Canadian Family Physician*. 2015;61(3):e119-e124.
56. Morley JE, Vellas B, Van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(6):392-397.
57. Morley JE, Vellas B, Van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(6):392-397.
58. Fried LP, Xue Q-L, Cappola AR, et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences Medical Sciences*. 2009;64(10):1049-1057.
59. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *J The Scientific World Journal*. 2001;1:323-336.
60. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(6):991-1001.
61. Gerard S. Les outils d'évaluation de la fragilité. Repérage et maintien de l'autonomie des personnes âgées fragiles-Livre blanc. 2015:37-47.
62. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(4):721-726.
63. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clinics in geriatric medicine*. 2011;27(1):17-26.
64. Cesari M, Gambassi G, Abellan van Kan G, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age ageing*. 2014;43(1):10-12.

65. Cohen L, Manion L, Morrison K. Validity and reliability. *Research methods in education*: Routledge; 2017:245-284.
66. Rohrmann S. Epidemiology of frailty in older people. *Frailty and cardiovascular diseases*: Springer; 2020:21-27.
67. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(8):1487-1492.
68. Kehler DS, Ferguson T, Stammers AN, et al. Prevalence of frailty in Canadians 18–79 years old in the Canadian Health Measures Survey. *BMC geriatrics*. 2017;17(1):28.
69. Galluzzo L, O’Caoimh R, Rodríguez-Laso Á, et al. Incidence of frailty: a systematic review of scientific literature from a public health perspective. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 2018;54(3):239-245.
70. Ganta N, Sikandar S, Ruiz SJ, et al. Incidence of Frailty in Community-Dwelling United States Older Veterans. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020.
71. Lang P. Le processus de fragilité: que comprendre de la physiopathologie? *J NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*. 2013;13(73):28-34.
72. Xue Q-L, Bandeen-Roche K, Varadhan R, Zhou J, Fried LP. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences Medical Sciences*. 2008;63(9):984-990.
73. Michel-Pellegrino V, Li K, Hewson D, Hogrel J-Y, Duchene J. Techniques d'évaluation à domicile de la qualité de l'équilibre et de la force de préhension chez la personne âgée en perte d'autonomie. *Irbm*. 2009;30(5-6):262-267.
74. Cesari M, Fielding RA, Pahor M, et al. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials—recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *Journal of cachexia, sarcopenia muscle*. 2012;3(3):181-190.

75. Velghe A, De Buyser S, Noens L, Demuyneck R, Petrovic M. Hand grip strength as a screening tool for frailty in older patients with haematological malignancies. *J Acta Clinica Belgica*. 2016;71(4):227-230.
76. Stevens P, Syddall H, Patel H, Martin H, Cooper C, Sayer AA. Is grip strength a good marker of physical performance among community-dwelling older people? *Journal of Nutrition, Health Aging Cell*. 2012;16(9):769-774.
77. Syddall H, Cooper C, Martin F, Briggs R, Aihie Sayer A. Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age ageing*. 2003;32(6):650-656.
78. Chung CJ, Wu C, Jones M, et al. Reduced handgrip strength as a marker of frailty predicts clinical outcomes in patients with heart failure undergoing ventricular assist device placement. *J Journal of cardiac failure*. 2014;20(5):310-315.
79. Dudzińska-Griszek J, Szuster K, Szewieczek J. Grip strength as a frailty diagnostic component in geriatric inpatients. *J Clinical interventions in aging*. 2017;12:1151.
80. Xue Q-L, Walston JD, Fried LP, Beamer BA. Prediction of risk of falling, physical disability, and frailty by rate of decline in grip strength: the women's health and aging study. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(12):1119-1121.
81. Reeve IV TE, Ur R, Craven TE, et al. Grip strength measurement for frailty assessment in patients with vascular disease and associations with comorbidity, cardiac risk, and sarcopenia. *Journal of vascular surgery*. 2018;67(5):1512-1520.
82. 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. *J Age ageing research reviews*. 2011;40(4):423-429.
83. Mehmet H, Yang AW, Robinson SR. Measurement of hand grip strength in the elderly: A scoping review with recommendations. *Journal of Bodywork Movement Therapies*. 2020;24(1):235-243.

84. Núñez-Cortés R, del Pozo Cruz B, Gallardo-Gómez D, et al. Handgrip strength measurement protocols for all-cause and cause-specific mortality outcomes in more than 3 million participants: A systematic review and meta-regression analysis. *J Clinical Nutrition*. 2022.
85. 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 ageing research reviews*. 2011;40(4):423-429.
86. STANTON DB, AARON DH, ROSE BW. *The American Society of Hand Therapists*. 2005.
87. Roberts HC, Syddall HE, Cooper C, Aihie Sayer A. Is grip strength associated with length of stay in hospitalised older patients admitted for rehabilitation? Findings from the Southampton grip strength study. *J Age ageing research reviews*. 2012;41(5):641-646.
88. Haidar S, Kumar D, Bassi R, Deshmukh S. Average versus maximum grip strength: which is more consistent? *Journal of Hand Surgery*. 2004;29(1):82-84.
89. Chan JP, Thalamuthu A, Oldmeadow C, et al. Genetics of hand grip strength in mid to late life. *Age*. 2015;37(1):3.
90. Frederiksen H, Gaist D, Christian Petersen H, et al. Hand grip strength: A phenotype suitable for identifying genetic variants affecting mid-and late-life physical functioning. *Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society*. 2002;23(2):110-122.
91. Matteini AM, Tanaka T, Karasik D, et al. GWAS analysis of handgrip and lower body strength in older adults in the CHARGE consortium. *Aging Cell*. 2016;15(5):792-800.
92. Wang Q, Wang Y, Lehto K, Pedersen NL, Williams DM, Hägg S. Genetically-predicted life-long lowering of low-density lipoprotein cholesterol is associated with decreased frailty: A Mendelian randomization study in UK biobank. *J EBioMedicine*. 2019;45:487-494.
93. Mekli K, Nazroo JY, Marshall AD, Kumari M, Pendleton N. Proinflammatory genotype is associated with the frailty phenotype in the English Longitudinal Study of Ageing. *Aging clinical experimental research*. 2016;28(3):413-421.

94. Chamberlain AM, Sauver JLS, Jacobson DJ, et al. Social and behavioural factors associated with frailty trajectories in a population-based cohort of older adults. *BMJ open*. 2016;6(5).
95. Mello AdC, Engstrom EM, Alves LC. Health-related and socio-demographic factors associated with frailty in the elderly: a systematic literature review. *Cadernos de saude publica*. 2014;30:1143-1168.
96. de Lima TR, Silva DAS, de Castro JAC, Christofaro DGD. Handgrip strength and associated sociodemographic and lifestyle factors: a systematic review of the adult population. *J Journal of bodywork movement therapies*. 2017;21(2):401-413.
97. Bann D, Hire D, Manini T, et al. Light Intensity physical activity and sedentary behavior in relation to body mass index and grip strength in older adults: cross-sectional findings from the Lifestyle Interventions and Independence for Elders (LIFE) study. *PloS one*. 2015;10(2).
98. Cooper AJ, Simmons RK, Kuh D, et al. Physical activity, sedentary time and physical capability in early old age: British birth cohort study. *J PLoS One*. 2015;10(5):e0126465.
99. Kobayashi-Cuya KE, Sakurai R, Suzuki H, Ogawa S, Takebayashi T, Fujiwara Y. Observational evidence of the association between handgrip strength, hand dexterity, and cognitive performance in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Journal of Epidemiology Community Health*. 2018;28(9):373-381.
100. Patel KV, Coppin AK, Manini TM, et al. Midlife physical activity and mobility in older age: The InCHIANTI study. *J American journal of preventive medicine*. 2006;31(3):217-224.
101. Lang IA, Guralnik JM, Melzer D. Physical activity in middle-aged adults reduces risks of functional impairment independent of its effect on weight. *J Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(11):1836-1841.
102. Stessman J, Hammerman-Rozenberg R, Maaravi Y, Cohen A. Effect of exercise on ease in performing activities of daily living and instrumental activities of daily living from age 70 to 77: the Jerusalem longitudinal study. *J Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(12):1934-1938.

103. Cooper A, Lamb M, Sharp S, Simmons R, Griffin S. Bidirectional association between physical activity and muscular strength in older adults: Results from the UK Biobank study. *J International journal of epidemiology*. 2017;46(1):141-148.
104. Martin H, Syddall H, Dennison E, Cooper C, Sayer AA. Relationship between customary physical activity, muscle strength and physical performance in older men and women: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *J Age ageing research reviews*. 2008;37(5):589-593.
105. Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, et al. The association between physical activity and risk of mortality is modulated by grip strength and cardiorespiratory fitness: evidence from 498 135 UK-Biobank participants. *J European heart journal*. 2017;38(2):116-122.
106. Feng Q, Jiang C, Wang M, et al. Association between relative handgrip strength and hypertension in Chinese adults: An analysis of four successive national surveys with 712,442 individuals (2000-2014). *J PLoS One*. 2021;16(10):e0258763.
107. Gu Y, Dong J, Meng G, et al. Handgrip strength as a predictor of incident hypertension in the middle-aged and older population: The TCLSIH cohort study. *J Maturitas*. 2021;150:7-13.
108. Najafi F, Darbandi M, Rezaeian S, et al. Relative Handgrip Strength and Incidence of Hypertension: A Case-Cohort Study From Ravansar Non-Communicable Diseases Cohort. *J Journal of Physical Activity*. 2022;19(10):666-672.
109. Aprahamian I, Sasaki E, dos Santos MF, et al. Hypertension and frailty in older adults. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20(1):186-192.
110. He P, Gan X, Ye Z, et al. Combined handgrip strength and walking pace, genetic susceptibility, and incident hypertension: A prospective study in UK Biobank. *J Scandinavian Journal of Medicine Science in Sports*. 2023.
111. Kunutsor SK, Mäkikallio TH, Voutilainen A, Hupin D, Laukkanen JA. Normalized handgrip strength and future risk of hypertension: findings from a prospective cohort study. *J Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2021;55(6):336-339.

112. El Assar M, Laosa O, Mañas LR. Diabetes and frailty. *Current Opinion in Clinical Nutrition Metabolic Care*. 2019;22(1):52-57.
113. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(8):585-592.
114. Yanagita I, Fujihara Y, Eda T, et al. Low glycosylated hemoglobin level is associated with severity of frailty in Japanese elderly diabetes patients. *Journal of diabetes investigation*. 2018;9(2):419-425.
115. e Silva FdC, Jakimiu FO, Skare TL. Diabetic hands: a study on strength and function. *J Diabetes Metabolic Syndrome: Clinical Research Reviews*. 2014;8(3):162-165.
116. Ntuk U, Celis-Morales C, Mackay D, Sattar N, Pell J, Gill J. Association between grip strength and diabetes prevalence in black, South-Asian, and white European ethnic groups: a cross-sectional analysis of 418 656 participants in the UK Biobank study. *J Diabetic Medicine*. 2017;34(8):1120-1128.
117. Evans W, Paolisso G, Abbatecola A, et al. Frailty and muscle metabolism dysregulation in the elderly. *J Biogerontology*. 2010;11(5):527-536.
118. Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences Medical Sciences*. 2010;65(4):377-381.
119. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *J International journal of epidemiology*. 2007;36(1):228-235.
120. Kim MH, Choi MK, Bae YJ. Relationship between protein intake and grip strength in qualitative and quantitative aspects among the elderly in Korea: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J BMC geriatrics*. 2023;23(1):330.
121. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke J-D, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *J Clinical nutrition*. 2011;30(2):135-142.

122. Lusis A. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-241.
123. Santulli G. Epidemiology of cardiovascular disease in the 21st century: updated numbers and updated facts. *J Cardiovasc Dis*. 2013;1(1):1-2.
124. Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clinics in geriatric medicine*. 2009;25(4):563-577.
125. Piotrowicz K, Gašowski J. Risk Factors for Frailty and Cardiovascular Diseases: Are They the Same? *Frailty and Cardiovascular Diseases*: Springer; 2020:39-50.
126. Lovell M, Harris K, Forbes T, et al. Peripheral arterial disease: lack of awareness in Canada. *Canadian Journal of Cardiology*. 2009;25(1):39-45.
127. Arnold AM, Psaty BM, Kuller LH, et al. Incidence of cardiovascular disease in older Americans: the cardiovascular health study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(2):211-218.
128. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *circulation research*. 1986;74(6):1399-1406.
129. Polak JF, O'Leary DH. Carotid intima-media thickness as surrogate for and predictor of CVD. *Global heart*. 2016;11(3):295-312. e293.
130. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino Sr RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(3):213-221.
131. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid intima-media thickness for atherosclerosis. *J Journal of atherosclerosis thrombosis*. 2016;23(1):18-31.
132. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis thrombosis: a journal of vascular biology*. 1991;11(5):1245-1249.
133. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *Journal of hypertension*. 2002;20(12):2317-2325.

134. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arteriosclerosis thrombosis: a journal of vascular biology*. 1994;14(12):1885-1891.
135. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *J Jama*. 2012;308(8):796-803.
136. Kousios A, Kouis P, Hadjivasilis A, Panayiotou A, Disease. Cardiovascular risk assessment using ultrasonographic surrogate markers of atherosclerosis and arterial stiffness in patients with chronic renal impairment: a narrative review of the evidence and a critical view of their utility in clinical practice. *J Canadian Journal of Kidney Health*. 2020;7:2054358120954939.
137. Touboul P-J, Hennerici M, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). *J Cerebrovascular diseases*. 2012;34(4):290-296.
138. Stein J. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111.
139. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engström G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *J Atherosclerosis*. 2005;179(2):325-331.
140. Jin Y, Kim D, Cho J, Lee I, Choi K, Kang H. Association between obesity and carotid intima-media thickness in Korean office workers: The mediating effect of physical activity. *BioMed research international*. 2018;2018.
141. Kisten YS. Ultrasound evaluation of the carotid artery in a population at high risk of type 2 diabetes mellitus, Cape Peninsula University of Technology; 2015.

142. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37(1):87-92.
143. Prati P, Tosetto A, Vanuzzo D, et al. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke*. 2008;39(9):2470-2476.
144. Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, et al. Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT. *J Journal of ultrasound in medicine*. 2010;29(12):1759-1768.
145. Bots M. Carotid intima-media thickness measurements in observational and intervention studies. *Curr Res Vasc Dis*. 1998;3:274-283.
146. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*. 1993;24(9):1297-1304.
147. Łoboz-Rudnicka M, Jaroń J, Bociąga Z, et al. Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness: sex differences. *J Clinical interventions in aging*. 2016:721-731.
148. Sinning C, Wild PS, Echevarria FMO, et al. Sex differences in early carotid atherosclerosis (from the community-based Gutenberg-Heart Study). *J The American journal of cardiology*. 2011;107(12):1841-1847.
149. Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, et al. Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Stroke*. 1996;27(1):69-75.
150. Dobs AS, Nieto FJ, Szkio M, et al. Risk factors for popliteal and carotid wall thicknesses in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J American journal of epidemiology*. 1999;150(10):1055-1067.

151. Grau M, Subirana I, Agis D, et al. Carotid intima-media thickness in the Spanish population: reference ranges and association with cardiovascular risk factors. *J Revista Española de Cardiología*. 2012;65(12):1086-1093.
152. Rosvall M, Persson M, Östling G, et al. Risk factors for the progression of carotid intima-media thickness over a 16-year follow-up period: the Malmö Diet and Cancer Study. *J Atherosclerosis*. 2015;239(2):615-621.
153. Seshadri S, Beiser A, Pikula A, et al. Parental occurrence of stroke and risk of stroke in their children: the Framingham study. *Circulation research*. 2010;121(11):1304.
154. Olsen TS, Christensen RHB, Kammergaard LP, Andersen KK. Higher total serum cholesterol levels are associated with less severe strokes and lower all-cause mortality: ten-year follow-up of ischemic strokes in the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 2007;38(10):2646-2651.
155. Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. *Annals of epidemiology*. 2004;14(9):705-721.
156. Lacaze P, Sebra R, Riaz M, et al. Familial Hypercholesterolemia in a Healthy Elderly Population. *Am Heart Assoc*; 2020.
157. Brunham L, Trinder M, Paquette M, Baass A. Polygenic contribution to low-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular risk in monogenic familial hypercholesterolemia. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(10):S93.
158. Félix-Redondo FJ, Grau M, Fernández-Bergés D, disease. Cholesterol and cardiovascular disease in the elderly. Facts and gaps. *Aging Cell*. 2013;4(3):154.
159. Fernandez ML, Webb D. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. *Journal of the American College of Nutrition*. 2008;27(1):1-5.
160. Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB, Vasan RS, Levitzky YS, D'agostino R. Trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from the 1970s to the 1990s. *Circulation research*. 2006;113(25):2914-2918.

161. Dragsbæk K, Neergaard JS, Laursen JM, et al. Metabolic syndrome and subsequent risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in elderly women: challenging the current definition. *Medicine*. 2016;95(36).
162. Chen Y, Copeland WK, Vedanthan R, et al. Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *Bmj*. 2013;347:f5446.
163. Zhang C, Rexrode KM, Van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality. *Circulation research*. 2008;117(13):1658-1667.
164. Mukamal K. The effects of smoking and drinking on cardiovascular disease and risk factors. *Alcohol Research Health*. 2006;29(3):199.
165. Bulwer BE. Sedentary lifestyles, physical activity, and cardiovascular disease: from research to practice. *Critical Pathways in Cardiology*. 2004;3(4):184-193.
166. Zhou Y, Wang D, Yang X, et al. Effect of menopausal status on carotid intima-media thickness and presence of carotid plaque in Chinese women generation population. *J Scientific reports*. 2015;5(1):1-5.
167. Kim Y, Wijndaele K, Lee D-c, Sharp SJ, Wareham N, Brage S. Independent and joint associations of grip strength and adiposity with all-cause and cardiovascular disease mortality in 403,199 adults: the UK Biobank study. *American journal of clinical nutrition*. 2017;106(3):773-782.
168. Carpenter M, Sinclair H, Kunadian V. Carotid intima media thickness and its utility as a predictor of cardiovascular disease: a review of evidence. *Cardiology in review*. 2016;24(2):70-75.
169. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation research*. 1995;92(8):2127-2134.
170. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30(4):841-850.

171. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *J Circulation*. 2007;115(4):459-467.
172. Kleipool EE, Hoogendijk EO, Trappenburg MC, et al. Frailty in older adults with cardiovascular disease: cause, effect or both? *Aging disease*. 2018;9(3):489.
173. Yamanashi H, Kulkarni B, Edwards T, et al. Association between atherosclerosis and handgrip strength in non-hypertensive populations in India and Japan. *J Geriatrics gerontology internationa*. 2018;18(7):1071-1078.
174. Lash TL, Fox MP, MacLehose RF, Maldonado G, McCandless LC, Greenland S. Good practices for quantitative bias analysis. *J International journal of epidemiology*. 2014;43(6):1969-1985.
175. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Journal of Epidemiology Community Health*. 2004;58(8):635-641.
176. Greenland S, Robins JM. Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding. *J International journal of epidemiology*. 1986;15(3):413-419.
177. Burgess S, Davies NM, Thompson SG. Bias due to participant overlap in two-sample Mendelian randomization. *J Genetic epidemiology*. 2016;40(7):597-608.
178. Gilligan LA, Towbin AJ, Dillman JR, Somasundaram E, Trout ATJPr. Quantification of skeletal muscle mass: sarcopenia as a marker of overall health in children and adults. 2020;50(4):455-464.
179. Munn Z, Peters MD, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC medical research methodology*. 2018;18(1):143.
180. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International journal of social research methodology*. 2005;8(1):19-32.
181. Raina PS, Wolfson C, Kirkland SA, et al. The Canadian longitudinal study on aging (CLSA). *Canadian Journal on Aging/La Revue canadienne du vieillissement*. 2009;28(3):221-229.

182. Forgetta V, Li R, Darmond-Zwaig C, et al. Cohort profile: genomic data for 26 622 individuals from the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA). *J BMJ open*. 2022;12(3):e059021.
183. Katan M. Apoupoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer. *J The Lancet Global Health*. 1986;327(8479):507-508.
184. Nitsch D, Molokhia M, Smeeth L, DeStavola BL, Whittaker JC, Leon DA. Limits to causal inference based on Mendelian randomization: a comparison with randomized controlled trials. *J American journal of epidemiology*. 2006;163(5):397-403.
185. Ference BA. How to use Mendelian randomization to anticipate the results of randomized trials. *European heart journal*. 2017;39(5):360-362.
186. Burgess S, Swanson SA, Labrecque JA. Are Mendelian randomization investigations immune from bias due to reverse causation? *J European Journal of Epidemiology*. 2021;36(3):253-257.
187. Burgess S, Bowden J, Fall T, Ingelsson E, Thompson SG. Sensitivity analyses for robust causal inference from Mendelian randomization analyses with multiple genetic variants. *J Epidemiology*. 2017;28(1):30.
188. Burgess S, Smith GD, Davies NM, et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations. *Wellcome Open Research*. 2019;4(186):186.
189. VanderWeele TJ, Tchetgen EJT, Cornelis M, Kraft P. Methodological challenges in mendelian randomization. *J Epidemiology*. 2014;25(3):427.
190. Burgess S, Butterworth A, Thompson SG. Mendelian randomization analysis with multiple genetic variants using summarized data. *Genetic epidemiology*. 2013;37(7):658-665.
191. Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Human molecular genetics*. 2014;23(R1):R89-R98.
192. Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method. *J European journal of epidemiology*. 2017;32(5):377-389.

193. VanderWeele TJ, Tchetgen EJT, Cornelis M, Kraft P. Methodological challenges in mendelian randomization. *Epidemiology*. 2014;25(3):427.
194. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *J Bmj*. 2003;327(7414):557-560.
195. Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *International journal of epidemiology*. 2015;44(2):512-525.
196. Bowden J, Del Greco M F, Minelli C, Davey Smith G, Sheehan NA, Thompson JR. Assessing the suitability of summary data for two-sample Mendelian randomization analyses using MR-Egger regression: the role of the I² statistic. *J International journal of epidemiology*. 2016;45(6):1961-1974.
197. Slob EA, Groenen PJ, Thurik AR, Rietveld CA. A note on the use of Egger regression in Mendelian randomization studies. *International journal of epidemiology*. 2017;46(6):2094-2097.
198. Slob EA, Burgess S. A comparison of robust Mendelian randomization methods using summary data. *J Genetic epidemiology*. 2020;44(4):313-329.
199. JÉROLON A. Analyse causale de médiation multiple et applications, Université de Paris; 2020.
200. Corraini P, Olsen M, Pedersen L, Dekkers OM, Vandenbroucke JP. Effect modification, interaction and mediation: an overview of theoretical insights for clinical investigators. *Clinical epidemiology*. 2017;9:331.
201. VanderWeele T. *Explanation in causal inference: methods for mediation and interaction*. Oxford University Press; 2015.
202. Valeri L, VanderWeele TJ. Mediation analysis allowing for exposure–mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. *J Psychological methods*. 2013;18(2):137.

203. Bollen KA, Paxton P. Two-stage least squares estimation of interaction effects. *Interaction and nonlinear effects in structural equation modeling*; Routledge; 2017:125-152.
204. Castrejón-Pérez RC, Gutiérrez-Robledo LM, Cesari M, Pérez-Zepeda MU. Diabetes mellitus, hypertension and frailty: a population-based, cross-sectional study of Mexican older adults. *Geriatrics gerontology international*. 2017;17(6):925-930.
205. El Assar M, Laosa O, Mañas LR, Care M. Diabetes and frailty. *Current Opinion in Clinical Nutrition*. 2019;22(1):52-57.
206. Lu J, Ma X, Shen Y, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Diabetes technology therapeutics*. 2020;22(2):72-78.
207. Kotsis VT, Stabouli SV, Papamichael CM, Zakopoulos NA. Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries. *J Obesity*. 2006;14(10):1708-1715.
208. Thijs L, Staessen JA, Celis H, et al. Reference values for self-recorded blood pressure: a meta-analysis of summary data. *J Archives of internal medicine*. 1998;158(5):481-488.
209. Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The physical activity scale for the elderly (PASE): evidence for validity. *Journal of clinical epidemiology*. 1999;52(7):643-651.
210. Logan SL, Gottlieb BH, Maitland SB, Meegan D, Spriet LL, health p. The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) questionnaire; does it predict physical health? *International journal of environmental research*. 2013;10(9):3967-3986.
211. Zaccai JH. How to assess epidemiological studies. *J Postgraduate medical journal*. 2004;80(941):140-147.
212. Porta M. *A dictionary of epidemiology*. Oxford university press; 2014.
213. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003;34(12):2985-2994.

214. Bots ML, Mulder PG, Hofman A, van Es G-A, Grobbee DE. Reproducibility of carotid vessel wall thickness measurements. The Rotterdam Study. *J Journal of clinical epidemiology*. 1994;47(8):921-930.
215. Lash TL, Rothman KJ, Lash T, VanderWeele T, Haneuse S, Rothman K. Selection bias and generalizability. *Modern Epidemiology: Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, PA*; 2021:315-332.
216. Greenland S. Noncollapsibility, confounding, and sparse-data bias. Part 1: The oddities of odds. *J Journal of Clinical Epidemiology*. 2021;138:178-181.
217. VanderWeele TJ, Rothman KJ, Lash TL. Confounding and Confounders. *J Modern epidemiology*. 2021:263-286.
218. Ward RE, Orkaby AR, Chen J, et al. Association between diet quality and frailty prevalence in the physicians' health study. *J Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(4):770-776.
219. Johnson JL, Repta R. Sex and gender. *J Designing conducting gender, sex, health research*. 2012;1737.
220. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health: Science & Society Series on Sex and Science. *J EMBO reports*. 2012;13(7):596-603.

ANNEXES

Annexe 1 : Certificat éthique



Comité d'éthique de la recherche du CHUM
Pavillon R, 900 rue St-Denis, 3^e étage
Montréal (Québec) H2X 0A9

Formulaire de demande de renouvellement annuel de l'approbation d'un projet de recherche

Date de dépôt du formulaire : 2020-07-29 13:21
Date d'approbation du projet par le CER : 2019-06-01
Numéro(s) de projet : 2020-8282, 19.078 - YP
Statut du formulaire : Approuvé

Déposé par : Sylvestre,
Marie-Pierre
Identifiant Nagano : CLSA
GM-MR
Formulaire : F9-54324

Suivi du BCER

- Statut de la demande:**
Demande approuvée
- La demande a été traitée par :**
Lynda Ferlatte
date de traitement:
2020-08-03
- Renouvellement accordé**
du 1er juin 2020 au 1er juin 2021

Déviations en cas de retard de renouvellement

- Veillez noter qu'il est obligatoire de soumettre un formulaire F16 (Formulaire de déviation éthique/retard rapport annuel (F9)), lorsque votre demande de renouvellement est déposée après l'expiration de l'approbation/réapprobation annuelle de votre projet.*

Section 1 - Renseignements généraux

1. **Indiquez, en français, le titre complet du projet de recherche**

Modèles graphiques et randomisation mendélienne pour caractériser et valider la force de préhension ainsi que d'autres mesures de la fragilité dans les maladies cardiovasculaires

2. **Indiquez le nom du chercheur responsable local (CHUM)**

Keezer, Mark

Est-ce que le chercheur principal satisfait aux exigences d'attestation de recherche du CRCHUM (statut de chercheur en règle)?

Oui

3. **Est-ce que le formulaire et/ou documents soumis au CER doivent être vus en réunion plénière (Full Board) selon les exigences des organismes subventionnaires (NIH, RTOG, NCIC, etc.)**

Non

4. **Indiquez le statut actuel du projet de recherche**

Projet en cours dont le recrutement est terminé

Section 2 - Projet de recherche

1. **Date à laquelle le projet de recherche a commencé:**

2019-06-03

2. **Date à laquelle le projet de recherche devait se terminer initialement (lors du dépôt initial du projet, pour un PREMIER RENOUVELLEMENT) ou date de fin inscrite dans le dernier renouvellement demandé.**

2020-06-10

Votre date de fin de projet inscrite ci-dessus est-elle antérieure au renouvellement annuel demandé aujourd'hui ?

Oui

Si oui, veuillez inscrire ci-dessous, la date d'extension demandée correspondant au renouvellement soumis aujourd'hui.

2021-06-10

3. **Quel est le profil des participants de recherche?**

Quel est le sexe des participants à la recherche?

- Hommes
 Femmes
 Autres

Quel est le niveau d'aptitude des participants à la recherche?

- Majeurs aptes
 Majeurs inaptes
 Mineurs
 Majeurs, mais dont l'inaptitude est subite

Informations complémentaires des participants à la recherche?

- Membres du personnel de l'établissement
 Personnes recrutées dans un groupe témoin
 Personnes hospitalisées
 Personnes vues en consultation (consultation externe, clinique privée, hôpital de jour, etc.)
 Personnes qui se présentent à l'urgence de l'établissement
 Personnes proches des sujets
 Personnes touchées par un programme ciblé (précisez)
 Autre, spécifiez

4. **Veillez cocher "oui" si votre projet est une RECHERCHE SUR DOSSIERS. Si vous avez coché "OUI" à cette question, vous devez répondre aux questions ci-dessous.**

Non

5. **Veillez cocher "oui" si votre projet est une banque. Si vous cochez "OUI", vous pouvez répondre "0" aux demandes obligatoires de la question suivante "Informations relatives aux participants CHUM/CRCHUM".**

Oui

6. **Informations relatives aux PARTICIPANTS CHUM/CRCHUM:**

Nombre de participants à recruter initialement:

0

Nombre de participants qui ont effectivement été recrutés:

0

Nombre de participants dont la participation n'est pas terminée (suivi en cours):

0

Nombre de participants dont la participation est terminée:

0

Nombre de participants ayant abandonné (retrait volontaire):

0

Nombre de participants exclus ou retirés du projet:

0

Section 6 - Informations autres centres

1. *S'agit-il d'un projet multicentrique dans le RSSS au Québec?*

Non

Section 7 - Dernière année

1. **Au cours de la dernière année et par rapport à la situation au moment de la dernière approbation du CÉR :**

Avez-vous rapporté tous les effets indésirables graves au Comité d'éthique depuis la dernière approbation du CÉR ?

- OUI
 NON
 N/A

Si non, veuillez en informer le CÉR via un formulaire F3 ou F4 selon le cas et joindre les documents pertinents.

Avez-vous rapporté tous les changements ou amendements (protocole, formulaire de consentement, etc.) depuis la dernière approbation du CÉR ?

- OUI
 NON
 N/A

Si non, veuillez en informer le CÉR via un formulaire F1 et joindre les documents pertinents.

Signature

1. **J'atteste que les renseignements fournis dans le présent formulaire sont exacts.**



Comité d'éthique de la recherche du CHUM
Pavillon S, 850 St-Denis, 2e étage, S02-818
Montréal (Québec) H2C 0A9

Formulaire de demande de renouvellement annuel de l'approbation d'un projet de recherche

Titre du protocole : Force de préhension et maladies cardiovasculaires

Numéro(s) de projet : 2021-9427, 20.372 - YP

Identifiant Nagano : Krysmendo

Chercheur principal (au CER Éval) : Mark Keezer

Date d'approbation du projet par le CER : 2021-01-29

Formulaire : F9H-84855

Date de dépôt initial du formulaire : 2023-05-17

Date de dépôt final du formulaire : 2023-05-17

Statut du formulaire : Formulaire approuvé

Suivi du BCER

1. Statut de la demande:

Demande approuvée

2. La demande a été traitée par :

Me Marie-Josée Bernardi

date de traitement:

2023-05-17

3. Renouvellement accordé

du 29 janvier 2023 au 29 janvier 2024

Déviations en cas de retard de renouvellement

1. Veuillez cliquer sur la case ci-dessous afin de confirmer que vous avez bien lu cette information.

Veuillez noter qu'il est obligatoire de soumettre un formulaire F16 (Formulaire de déviation éthique/retard rapport annuel (F9)), lorsque votre demande de renouvellement est déposée après l'expiration de l'approbation/réapprobation annuelle de votre projet.

J'ai lu l'information

Renseignements généraux

1. Indiquez, en français, le titre complet du projet de recherche

Force de préhension et maladies cardiovasculaires

2. Indiquez, le cas échéant, le titre en anglais du projet de recherche

Grip strength and cardiovascular diseases

3. Indiquez le nom du chercheur responsable local "HORS-CHUM" (à votre site respectif)

4. Veuillez confirmer si la présente étude est un essai clinique relevant de Santé Canada pour lequel le recrutement est toujours en cours dans au moins 1 site participant au Québec.

Non

5. Est-ce que le formulaire et/ou documents soumis au CER doivent être vus en réunion plénière (Full Board) selon les exigences des organismes subventionnaires (NIH, RTOG, NCIC, etc.)

Non

1. Êtes vous le site du CHUM ?

Oui

2. Indiquez le nom du chercheur responsable local (CHUM)

Keezer, Mark

Est-ce que le chercheur responsable satisfait aux exigences d'attestation de recherche du CRCHUM (statut de chercheur en règle)?

Oui

Informations de renouvellement

1. Veuillez choisir le nom de votre site pour lequel vous demandez un renouvellement

CHU-Montréal

2. Date à laquelle le projet de recherche a commencé:

2018-01-01

3. Date à laquelle le projet de recherche devrait se terminer à votre établissement (c'est à dire, date à laquelle le projet de recherche devait se terminer initialement (lors du dépôt initial du projet, pour un PREMIER RENOUVELLEMENT) ou date de fin inscrite dans le dernier renouvellement demandé):

Veuillez indiquer la date de fin prévue du projet (c'est à dire, la date à laquelle le projet de recherche devait se terminer initialement (lors du dépôt initial du projet, pour un PREMIER RENOUVELLEMENT) ou date de fin inscrite dans le dernier renouvellement demandé).

2022-12-31

Votre date de fin de projet inscrite ci-dessus est-elle antérieure au renouvellement annuel demandé aujourd'hui ?

Oui

Si oui, veuillez inscrire ci-dessous, la date d'extension demandée correspondant au renouvellement soumis aujourd'hui.

2023-12-31

4. Indiquez le statut actuel du projet de recherche dans votre établissement :

Projet en cours dont le recrutement est terminé, suivis en cours

5. Quel est le profil des participants de recherche?

Quel est le sexe des participants à la recherche?

Hommes

Femmes

Autres

Quel est le niveau d'aptitude des participants à la recherche?

Majeurs aptes

Majeurs inaptes

Mineurs

Majeurs, mais dont l'inaptitude est subite

Informations complémentaires des participants à la recherche?

Membres du personnel de l'établissement

Personnes recrutées dans un groupe témoin

Personnes hospitalisées

Personnes vues en consultation (consultation externe, clinique privée, hôpital de jour, etc.)

Personnes qui se présentent à l'urgence de l'établissement

Personnes proches des sujets

Personnes touchées par un programme ciblé (précisez)

Autre, spécifiez

Précisions complémentaires

Étude longitudinales, personnes recrutées dans la population générale canadienne

6. Veuillez indiquer le type "participants" impliqué dans votre projet

Données sur des personnes (projet d'utilisation de données)

Avez-vous obtenu l'ensemble des données/échantillons dont vous aviez besoin pour la réalisation de votre projet tel que décrit dans le protocole?

Oui

Dernière année

1. Au cours de la dernière année et par rapport à la situation au moment de la dernière approbation du CÉR :

Avez-vous rapporté tous les effets indésirables graves au Comité d'éthique depuis la dernière approbation du CÉR ?

- OUI
- NON
- N/A


Avez-vous rapporté tous les changements ou amendements (protocole, formulaire de consentement, etc.) depuis la dernière approbation du CÉR ?

- OUI
- NON
- N/A

Signature

1. J'atteste que les renseignements fournis dans le présent formulaire sont exacts.

Annexe 2: CLSA carotid intima-media thickness measurement procedure

	Title:	Carotid Intima Media Thickness		
	Version Date:	2015-JUL-27	Document Number:	SOP_DCS_0011
	Effective Date:	2015-JUL-29	Number of Pages:	8
Data Collection Site (DCS)	Version:	4.1	Number of Pages:	8

1.0 Purpose:

The purpose of this document is to describe the standardized procedure for measuring carotid intima media thickness (cIMT).

2.0 Scope:

This document is to be used by DCS staff when measuring participants' cIMT.

3.0 Responsibilities:

DCS staff are responsible for performing the procedures as described in the current and approved version of the standard operating procedure.

4.0 Related Documents:

Not applicable

5.0 Definitions:

Not applicable

6.0 Equipment:

- GE VIVIDi

7.0 Supplies:

- Aquasonic Ultrasound gel;
- 3 – Meditrace Foam 230 electrodes;
- Mild dishwashing detergent;
- Two clean, soft, lint-free cloths;
- Water;
- Two spray bottles:
 - 1 filled with a gentle dish detergent and water solution; and,
 - 1 filled with clean water;
- Kleenex or tissues; and,
- Pillow and neck roll.

8.0 Procedure Steps:

Contraindications:

- Participant unable to stand without the assistance of another person.

Note: Interviewers are required to ask participants whether they have a pacemaker or degenerative disk issues in the neck. Interviewers must add a comment if either is present.

Step 1: Have the participant lay down on the examination table. Place a pillow under their knees and a neck roll under their neck. The participant must rest for 5-10 minutes before the test begins (complete steps 1 to 8 during the rest time) if the ECG was not performed.

Step 2: Press the on/off switch on the VIVIDi machine to turn it on. Press **Patient** button on the left. Press **Log on** (use the trackball to move to log on) and then press **Set**.
NOTE: Please be sure to log in to the VIVIDi machine under your user name. For steps of how to change the user name, see *MAN_DCS_0011_1 - the additional VIVIDi training manual*.

Step 3: Use the trackball to select the phrase **Create New Patient** on the screen and press **Set**. Enter only the participant interview ID (in the participant number box). Then select **Create Patient** to begin.

The application will be pre-set for the 12L probe and a vascular scan. Frequency of 11 Mhz, depth of 4cm, with one focal point. Note that the location of the focal point can be adjusted to be as close as possible to the far (bottom wall) of the carotid artery.

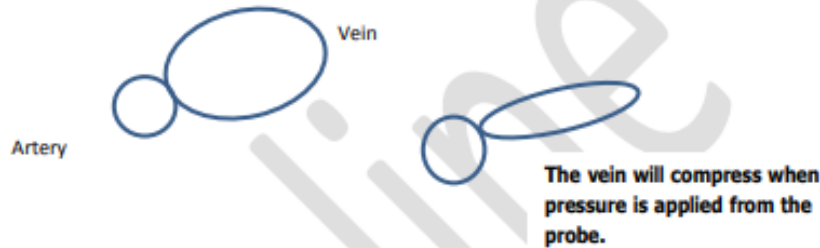
Step 4: Explain the procedure to the participant before starting. Here are some suggestions:

- Now I am going to take an ultrasound image of your neck
- I am going to attach 3 electrodes to you. They will not send an electrical current into your body, but instead measure the current of the heart. (Then explain to the participant where the electrodes will be placed).
- Next I will place an ultrasound probe on your neck and I will place some gel on the probe. It will be cold, but won't stain.
- Can you move your chin up and angle it slightly over in the direction?
- Do you have any questions? When the probe is on your neck, please do not talk because talking will affect the image.

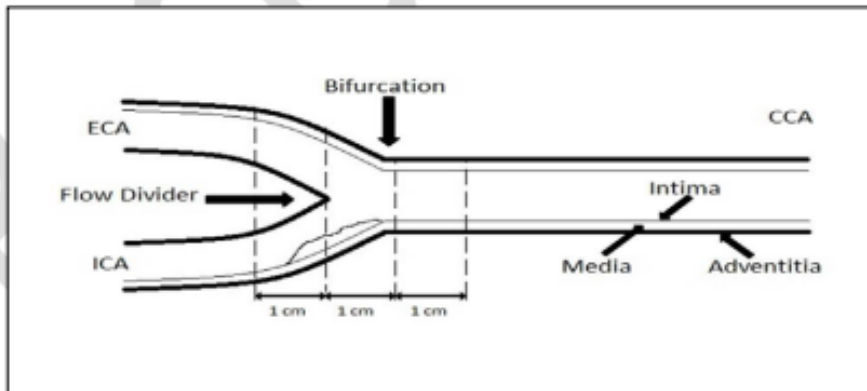
Step 5: Place 3 electrodes on the participant: one just below the left clavicle (attach the LA-black lead) and another just below the right clavicle (attach the RA-white lead). The final electrode is placed on either the left or right side of the body just below the rib cage (attach the LL [Lower limb]-red lead). Clip the

long electrode leads to the participant's shirt or gown so that the cord is not pulling on the leads.

- Step 6:** The participant's head must be 45° in the opposite direction of the probe (with the chin pointed up). Apply ultrasound gel to the probe.
- Step 7:** Using the probe find the area of measurement. The arrow on the side of the probe should be pointed inwards toward the participant. It may be easier to start with a cross sectional view. The carotid image must be taken in a linear view. When you have found the carotid artery, turn the probe 90° for the linear view with the v point up the body. The probe should also be at a 90° angle to the neck.



- Step 8:** Locate the bifurcation of the common carotid artery (CCA) and keep it just on the left side of the screen.



NOTE: Intima Media Thickness (IMT) is assessed in a longitudinal view, where the double-line pattern is observed, strictly perpendicular to the ultrasound beam. Localization of the CCA bifurcation is necessary to help in repositioning during follow-up. IMT should be measured on the far wall along a 10 mm length.

- Step 9:** 3 consecutive cardiac cycles (cineloop) need to be captured. When you have a clear image, press Store, to preview the saved cineloop. If the cineloop is

good, then press **Store** again, to accept. If the cineloop is not ideal, press **Freeze** to delete.

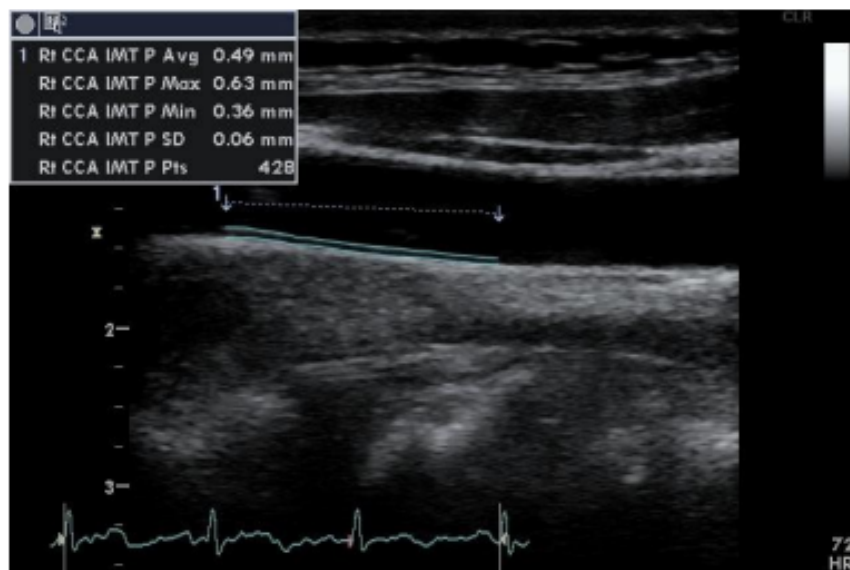
Ideal consecutive cycles- 3 complete heart beats with a clear double line pattern of the IMT and bifurcation visible.

Step 10: cIMT Measurement (this can be done later, but before the data are transferred)

- Use the Trackball button to select the pointer and move to the desired thumbnail image, then press **Set**.
- Press **2D (located on the right side)** to freeze the image and give you the ability to scroll to the correct frame in the cardiac cycle.
- Using the red cursor scroll to an the first diastolic point where the intima layer is clearly visible. Press **Measure**, select **CCA IMT**, then **CCA IMT POST** appears and select **Right** or **Left**.



- Place the vertical cursor above the anatomical reference point on the left (the narrowing after the bifurcation), press **Set** (to anchor the first point).
- Then extend the cursor to the right and the Region of Interest (ROI) box will appear (toward the narrowing after the bifurcation). Aim for a box size of about 500 points. **NOTE:** If 500 pts cannot be achieved the minimum points should be 250 pts if there is obvious plaque or loss of image. It is better to get a clear IMT with 250 pts than to get 500 pts.
- Move the ROI box up or down to cover the posterior wall of the carotid vessel, press **Set** to anchor in the 2nd point. The detected contours will be drawn. If not drawn, select a point closer to the intima layer.
- The box on the left will display the average, maximum, minimum cIMT, Standard deviations and the number of successful cIMT measurements (points).



*Picture above does not show the bifurcation.

- Press **Transfer** (located in the right menu box) then **Store**.
- **NOTE:** You can re-analyze the IMT again if the analysis was incorrect.
- **Repeat cIMT Measurement at the diastolic point in the next 2 frames.**

Step 11: Press the **Patient** button and select **Current Patient Information** and **Set** (this will store all the images to the hard drive). Select the image just completed, press **Set** (if it is already selected you don't need to press set). Move to the bottom left of the screen to click on the **Code** button then press **Set**, click on the **Add** and press **Set**. Highlight the appropriate label for these images, e.g., "Right carotid intima", and double click **Set** and then **Done**.

Step 12: Once the previous image is coded, press the **More** button at the bottom of the screen. Then click on **Add Exam** to begin the leftside cIMT.

Step 13: Give the participant a tissue to remove the gel from their neck or offer to wipe the area for them.

Step 14: On the left side repeat steps 8 to 13 again.

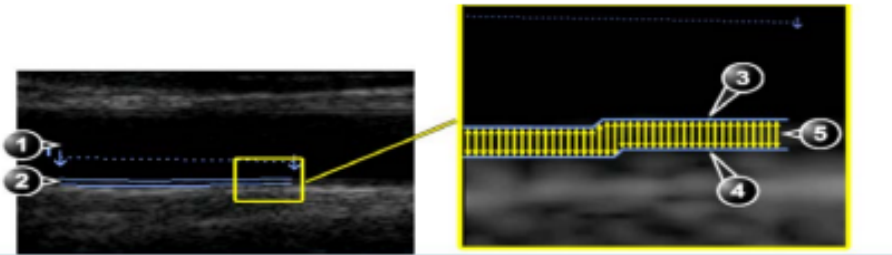
Step 15: Have the participant remove their own electrode patches.

Step 16: Remove the coupling gel by wiping the probe lens with a soft lint-free cloth.

Step 17: Dampen one soft, clean cloth using the spray bottle containing the pre-mixed mild detergent and water and wipe the probe and cables.

Step 18: Dampen a second cloth with water and wipe the probe and cables until all soap is removed.

Step 19: Dry the probe and cables with a soft towel.



Step 20: When all measurements are completed, and before sending, check that all images are labeled and the correct numbers have been saved.

Right cIMT- 5 images (1 loop (3 cardiac cycles), 3 STILL_IMAGE files and 1 SR file)

Left cIMT- 5 images

Step 21: Press the Patient button. Select End Exam button.

Step 22: Open the "Carotid Intima" stage in Onyx. Scan the participant's barcode to open the Onyx session. This is usually done after the participant leaves.

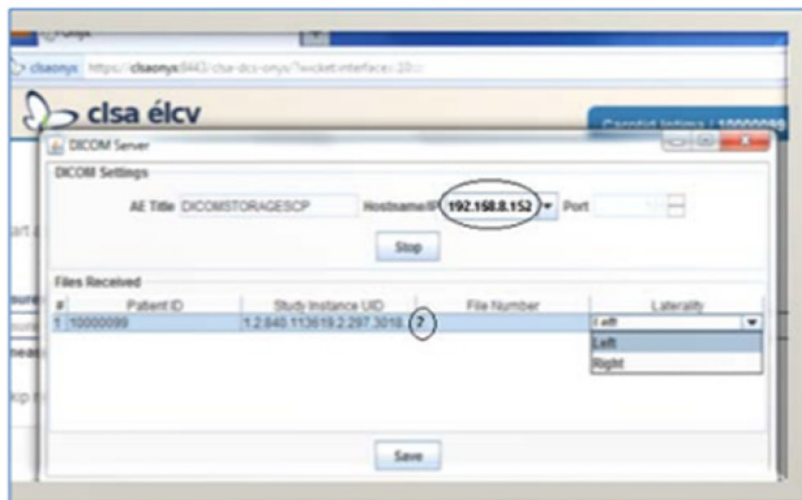
Step 23: Press Start, and then Start again to open the DICOM server. Select Stop and then change the Hostname/IP to your actual site (e.g. Mac's starts with 192). Press Start.

Step 24: Return to the VIVIDi: press the Patient button and go to the Patient List by clicking on the participant table at the bottom of the screen, select the ID of the participant by moving the cursor over the "+" sign (of that participant) and press Set.

Step 25: Select one saved exam at a time (e.g., right carotid intima) and press Set. You must send one of the cIMT images first, for example the right cIMT. Press the Export button, click on Ok and then the Copy button. Wait until all files have copied, then press Ok and next select the Done button. Optional: Press Alt and S at the same time to reveal the DICOM spooler. Wait until the status of both files "status" says done. Press the Hide button to close this window.

Step 26: Back to Onyx: When the expected images have transferred, click on the white space below the word "laterality". Select either the "right" or "left", depending on which side the image is from.

NOTE: You need to wait until 7 files have transferred for the cIMT.



Step 27: Back to VIVIDi: Go back to the Patient List and select the left cIMT to send (repeat Steps 25-26).

Step 28: Still in Onyx: Press Save. An 'Upload box' will appear, follow the instructions. Select the "skip remaining measurements" if the image was only done on one side, type in the reason for the missing measurement. Click on Refresh if necessary, then Next. The conclusion screen will appear and indicate that you have completed the measurements.

Step 29: Click Finish. The "Carotid Intima: Finish" window will pop up.

Step 30: Indicate in the comment field in Onyx if there was anything that may have affected or influenced the measurement. Ensure that comments do not contain any personally identifying information.

Step 31: Click Continue to return to the status page.

At the end of the day all successfully transferred images must be deleted, refer to the additional training manual for the VIVIDi to delete.

9.0 Documentation and Forms:

- CRF_DCS_0011 - Carotid Intima-media Thickness Case Report Form
- MAN_DCS_0011_1 - Additional Training Manual Carotid Intima Media Thickness-
- MAN_DCS_0011_2 - cIMT Image Reference Guide

10.0 References:

- [Touboul PJ](#), [Hennerici MG](#), [Meairs S](#), [Adams H](#), [Amarenco P](#), [Bornstein N](#), et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium,

13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. Cerebrovasc Dis. 2007; 23(1):75-80.


- Vivid i/Vivid q User Manual. Volume 1. Revision 2. Freiburg: General Electric Co.; 2008.

Baseline Revision History:

New Version #	Revision Date	Revision Author	Content Approval
4.1	2015-JUL-27	Lorraine Moss	Mark Oremus
Summary of Revisions			
Updated required files that are now being taken: 75 image files (1 loop (3 cardiac cycles), 3 STILL IMAGE files, and 13 SR files).			
New Version #	Revision Date	Revision Author	Content Approval
4.0	2015-JUN-15	Lorraine Moss	Mark Oremus
Summary of Revisions			
Updated Supplies list and added Steps 16-19 to describe final cleaning instructions.			
Removed Steps that referred to taking the carotid artery plaque image, which has been removed for Follow-Up 1.			
Updated required files that are now being taken: 75 image files (31 loops (3 cardiac cycles each), one 3 STILL IMAGE files, and one 3 SR files).			
Step 10, point three, clarified: Using the red cursor scroll to an end the first diastolic frame point where the intima layer is clearly visible.			
Added as last point in Step 10: Repeat cIMT Measurement at the diastolic point in the next 2 frames.			
New Version #	Revision Date	Revision Author	Content Approval
3.2	2014-AUG-20	Lorraine Moss	Mark Oremus
Summary of Revisions			
SOP formatting updated.			
Wording of Scope, Purpose and Responsibilities updated and clarified.			
Updated the CI section "Note: Interviewers are required to ask participants whether they have a pacemaker or degenerative disk issues in the neck. Interviewers must add a comment if either is present."			
Clarified Step 6: "The participant's head must be 45° in the opposite direction of the probe (with the chin pointed up). Apply ultrasound gel to the probe."			
Clarified Step 12: Searching for carotid artery plaque: When you have located the carotid again, press the Freeze button twice to reset the memory. Visualize the region of the bifurcation and the proximal internal carotid artery; move the probe slowly along the artery down towards the body and then slowly back up to the bifurcation. Press Store, and then Select All to acquire the whole sweep and then Store again to accept it.			
New Version #	Revision Date	Revision Author	Content Approval
3.1	2013-Oct-1	Lorraine Moss	Mark Oremus
Summary of Revisions			
Step 2 – Added NOTE: Please be sure to log in to the VIVIDi machine under your user name. Added reference to VIVIDi Additional Training Manual.			
Step 7 edit (in italics) – It may be easier to <i>start</i> with a cross sectional view. <i>The carotid image must be taken in a linear view.</i> When you have found the carotid artery, turn the			

probe 90 ° for the <i>linear</i> view with the v point up the body.			
<p>Step 9 edit (in italics) - The box on the <i>left</i> will display the average, maximum, minimum cIMT, Standard deviations and the number of successful cIMT measurements (points).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Then extend the cursor to the right and the Region of Interest (ROI) box will appear toward the narrowing after the bifurcation). Aim for a box size of about 500 points. <p>NOTE: If 500 pts cannot be achieved the minimum points should be 250 pts if there is obvious plaque or loss of image that.</p>			
<p>Step 17 (in italics and crossed out) – When all measurements are completed, and before sending, check that all images are labeled and the correct numbers have been saved.</p> <ul style="list-style-type: none"> → Right cIMT- 5 images (3 loops (3 cardiac cycles each), <i>one STILL_IMAGE file and one SR file and one saved measurement</i>) → Right Plaque- 1 image → Left cIMT- 5 images → Left Plaque- 1 image 			
Step 21 - image of screenshot updated			
<p>Step 24 – (edits crossed out)</p> <p>NOTE: You need to wait until 5 files have transferred for the cIMT, for plaque it is only 1. Some sites may have 2 files transferred for plaque.</p>			
New Version #	Revision Date	Revision Author	Content Approval
3.0	2013-Jan-22	Lorraine Moss	Mark Oremus
Summary of Revisions			
Various formatting changes throughout document			
Added step 16 in section 6.0			
Changed numbering from step 16 in section 6.0			
Step 7 in section 6.0 updated to turn the probe a different direction.			
Added cIMT reference Guide to section 7.0			
Changed the second sentence in step 5 to read "The final electrode is placed on either the left or right side....."			
Added to Step 9 cIMT Measurement, fifth arrow, NOTE: If 500 pts cannot be achieved the minimum points should be 250 pts if there is obvious plaque or loss of image that.			
<p>Step 4 changed to read – Explain the procedure to the participant before starting. Here are some suggestions:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Now I am going to take an ultrasound image of your neck → I am going to attach 3 electrodes to you. They will not send an electrical current into your body, but instead measure the hearts current. Then explain where they go. → Next I will place ultrasound probe on your neck. And will place some gel on the probe. It will be cold, but won't stain. → Can you move your chin up and angle it slightly over in the direction → Do you have and questions.... When the probe is on your neck, please do not talk since it will affect the image. 			
Updated the CI section			

Annexe 3: CLSA grip strength measurement procedure

	Title:	Hand Grip Strength		
	Version Date:	2016-APR-18	Document Number:	SOP_DCS_0028
	Effective Date:	2016-MAY-31		
Data Collection Site (DCS)	Version:	2.2	Number of Pages:	5

1.0 Purpose:

The purpose of this document is to describe the standardized procedure for measuring participants' grip strength.

2.0 Scope:

This document is to be used by DCS staff to guide the administration of the hand grip strength test to participants.

3.0 Responsibilities:

DCS staff are responsible for performing the procedures as described in the current and approved version of the standard operating procedure.

4.0 Related Documents:

Not applicable

5.0 Definitions:

- **Dynamometer:** a device used to measure hand grip strength

6.0 Equipment:

- Tracker Freedom Wireless Grip dynamometer

7.0 Supplies:

- Chair with no arm rests
- Disinfectant wipe or alcohol wipe



8.0 Procedure Steps:

Contraindications:

- Surgery on both hands or wrists within the last 3 months (Contraindications Questionnaire);
- Pain or paralyses in both hands or wrists due to arthritis, tendinitis, carpal tunnel syndrome (Contraindications Questionnaire);
- Cast on both arms or hands (Contraindications Questionnaire);
- Open sores, wounds or bruising on both hands (Contraindications Questionnaire); or,
- Prosthetic arms, hands or fingers on both sides (Contraindications Questionnaire).
NOTE: Charge the Hand Grip overnight or over a weekend and unplug from the charger at the start of every business day. Do not charge over long periods of

time, like during the December break, as this could reduce the overall life of the battery.

Important: Positioning/placement of the participant is critical to ensure the

reproducibility and comparison of this test between visits. Critical steps marked with






Step 1: At the *Interview Tab* in *Onyx*, look for *Hand Grip Strength* in the list of stages. Then select **Start** in that row.

Step 2: The "Grip Strength: Start" window will pop up.

Step 3: Scan the Participant ID barcode, click on **Continue**.

Step 4: In *Onyx* answer "Is the dominant hand used for the test" by asking the participant to identify his/her dominant hand. The **dominant** hand will be used for the test, unless it is contraindicated. A note will appear in this stage if one hand is contraindicated.

Step 5: Click on the **Start** button to start the Grip Strength software.

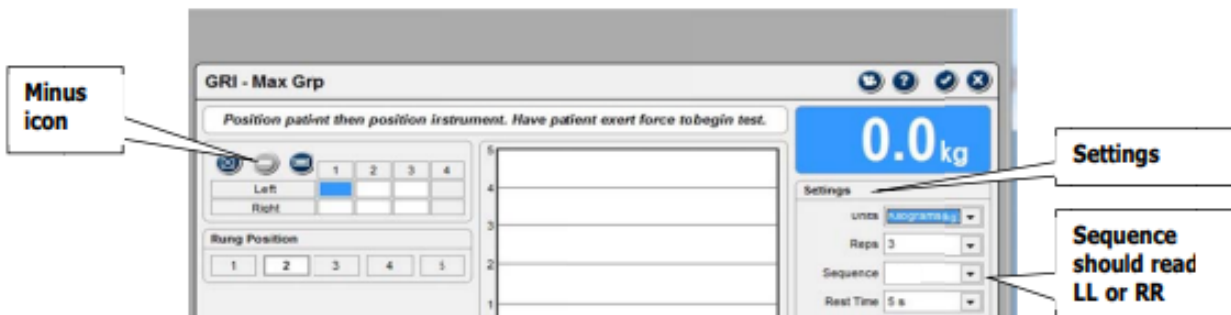
Step 6: In the Grip Strength software, choose **Perform Exam**, click **CLSA** in the three windows, then **OK**. Choose **Instrumented**  then choose the **Handgrip Icon**  in the top left, click **Max Grip** and then click on the **Play Icon**  in the left bottom corner.

Step 7: The Device Wake-Up window opens. Unplug the device and press the **ON** button at the top of the device, see picture below.



Step 8: If the device needs to be Zeroed, click on **Zero**, and then **OK**. To avoid having to do this for each participant, open the Grip Strength (GRI) software in the morning without logging into *Onyx* and follow Steps 6 to 8.







NOTE: Always delete the previous measurements by clicking the blue 'Minus' icon (Shown below). This can also be used to delete erroneous tests by highlighting them and using the minus icon.



Step 9: Be sure the settings are set as shown above:

- Units – Kilograms
- Reps – 3
- Sequence: LL: if the dominant hand is Left.
RR: if the dominant hand is Right.
- Rest Time – 15s
- Threshold – 5.0 kg
- Primary Stat – Maximum
- Normal Type – Mathiowetz

Step 10: Instruct the participant to assume the proper position, which is as follows:

-  Sit in a straight-backed chair
-  Feet flat on the floor
-  Arms close to the body and shoulders relaxed
-  Arms unsupported
-  Forearm rotation neutral
-  Elbow flexed at 90-degree with the hand in a neutral position



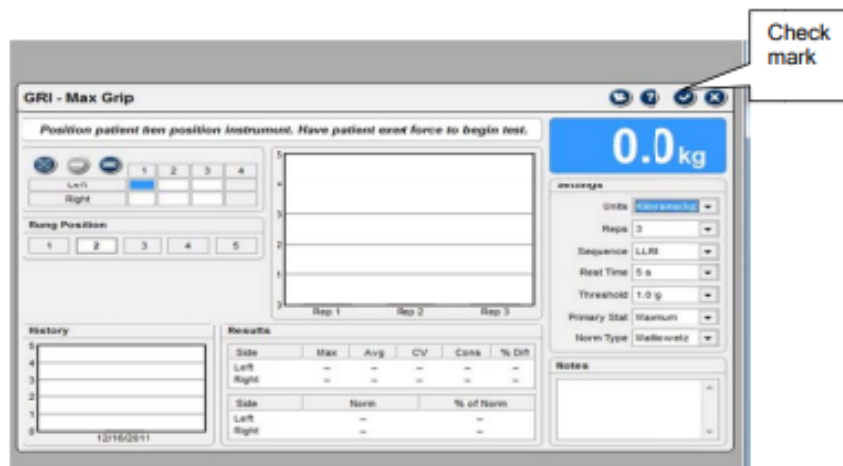
Step 11: Explain the procedure in full and demonstrate the test and the use of the dynamometer to the participant. Hand the dynamometer to the participant (to the dominant hand). Ask the participant to support the device by resting it on the non-dominant hand, which must be positioned hand open and flat, palm side up, with the battery on the bottom - see picture below. Allow the participant one practice trial before conducting the test.



Step 12: Instruct the participant to Squeeze the dynamometer with as much force as possible. Caution the participant to squeeze only once for each measurement.

Step 13: Repeat Steps 11-12 two more times, for a total of three trials. Allow a rest period of 15 seconds between trials to avoid muscle fatigue.

The result of each trial will be automatically recorded in Onyx.



Step 14: Click the Check Mark in the right top corner. The conclusion screen will appear and indicate that you have completed the measurements.

Step 15: The software must be closed now by clicking the X in the far right corner of the Grip Strength software.

Step 16: In Onyx, press Refresh, and the three measurements will appear, click Next.

Step 17: Click Finish, "The Hand Grip Strength: Finish" window will pop up.

Step 18: Indicate in the comment field in Onyx if there was anything that may have affected or influenced the measurement. Ensure that comments do not contain any personally identifying information.

Step 19: Click Continue to return to the status page.

Step 20: Wipe the handgrip with a disinfectant or alcohol wipe.

9.0 Documentation and Forms:


- CRF_DCS_0028 - Grip Strength Case Report Form

10.0 References:

- Hand Grip Strength Protocol [revised: 09/03]. Tufts University Nutrition Collaborative – Center for Drug Abuse and AIDS Research (TNC-CDAAR). Available from: <http://cdaar.tufts.edu/protocols/Handgrip.pdf>

- Timed Walk and Hand Grip Strength Protocol [last updated: 2008 Oct 30]. The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Available from: <http://www.statepi.jhsph.edu/macs/Questionnaires/Guidelines/v50guide-frailty.pdf>
- Ashton LA, Myers S. Serial grip strength testing – Its role in assessment of wrist and hand disability. The Internet Journal of Surgery. 2004; 5(2).

Baseline Revision History:

New Version #	Revision Date	Revision Author	Content Approval
2.2	2016-APR-18	Lorraine Moss	Mark Oremus
Summary of Revisions			
Added "Disinfectant wipe or alcohol wipe" to the list of supplies.			
Added Step 20 : Wipe the handgrip with a disinfectant or alcohol wipe.			
New Version #	Revision Date	Revision Author	Content Approval
2.1	2014-AUG-20	Lorraine Moss	Mark Oremus
Summary of Revisions			
Note added to CI: Important : Positioning/placement of the participant is critical to the reproducibility and comparison, between visits, for this test. Critical steps marked with !			
Added to Step 4 : A note will appear in this stage if one hand is contraindicated.			
Step 11 : Picture added and wording clarified: "Ask the participant to support the device by resting it on the non-dominant hand, which must be positioned hand open and flat, palm side up, with the battery on the bottom - see picture below."			
Removed sentence in Step 9 : You may need to adjust the threshold for a weaker person. The standard grip size is set for the second rung.			
Added stop signs to list in Step 10 for emphasis.			
Clarified wording of Scope, Purpose, and Responsibilities section.			
Updated SOP formatting.			
New Version #	Revision Date	Revision Author	Content Approval
2.0	2013-Jan-16	Lorraine Moss	Mark Oremus
Summary of Revisions			
Deleted "Validated stopwatch; and" from section 5.0			
Step 4 re-worded to read " Step 4 – In Onyx answer "Is the dominant hand used for the test" by asking the participant to identify his/her dominant hand. The dominant hand will be used for the test, unless it is contraindicated. "			
Added Step 5 to section 6.0			
Step 6 re-worded to read " Step 6 - In the software, choose Perform Exam,... "			
Step 7 re-worded to read- The Device Wake-Up window opens. Unplug the device and press the ON button at the top of the device, See picture below.			
			
Step 8 re-worded to read - If the device needs to be Zeroed, click on Zero , and then OK . To avoid having to do this for each participant, open the software in the morning without logging into Onyx and follow steps 6 to 8.			
Added NOTE Under Step 8 "NB: Always delete the previous measurements by clicking the blue 'Minus' icon (Shown above). This can also be used to delete erroneous tests by highlighting them and using the minus icon."			

Deleted from the end of **Step 9** "if the participant has a large hand and the grip needs to be moved to the third rung, move the location of the rung prior to measurement. Explain the procedure in full and demonstrate the test and the use of the dynamometer to the participant.

Onyx will have identified the dominant hand from the contra-indications questionnaire but to be sure to ask the participant to identify his/her dominant hand. The **dominant** hand will be used for the test, unless it is contraindicated. If the participant needs to use their non-dominant hand, make a note of this in the comments section."

Step 10 revised participant position to lay terms; arms close to the body and shoulders relaxed, elbow flexed at 90-degree with the hand in a neutral position

Step 11 re-worded to read "Explain the procedure in full and demonstrate the test and the use of the dynamometer to the participant. Hand the dynamometer to the participant (to the dominant hand). Ask the participant to support the device by resting it on the non-dominant hand; hand open and flat, palm side up. Allow the participant one practice trial before conducting the test.

Step 13 re-worded to read "Repeat steps 11-12 for 2 times, for a total of three trials. Allow a rest period of 15 seconds between trials to avoid muscle fatigue"

Step 14 re-worded to read "Click the **Check Mark** in the right top corner. The conclusion screen will appear indicating that you have completed the measurements."

Added note after section **6.0**

Added a Sequence comment to picture above **step 9**.

Various grammatical corrections throughout document.