

**English version following the French version.**

**TITRE DU PROJET : Déterminants du vieillissement physique chez des adultes d'âge moyen**

**RESPONSABLE :** Alexis Elbaz – Inserm U1018 Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP), Equipe Epidémiologie du vieillissement et des maladies liées à l'âge, Villejuif

**RESUME**

**Contexte**

Le déclin du fonctionnement moteur au cours du vieillissement est influencé par de nombreuses caractéristiques, incluant les facteurs de risque vasculaires, les comportements de santé (tabagisme, alcool, activité physique, nutrition), le surpoids, l'inflammation et les facteurs de risque hormonaux.

Jusqu'à présent, la plupart des études ont été réalisées parmi des personnes relativement âgées, avec les implications suivantes : (i) ces études reposent par définition sur des personnes ayant survécu jusqu'à cet âge, avec un risque de sélection par la survie, ce qui peut biaiser les estimations d'association ; (ii) les processus physiopathologiques impliqués dans le vieillissement sont déjà en cours, ce qui pourrait conduire à un biais par causalité inverse; (iii) les phénotypes sont plus difficiles à caractériser à des âges plus avancés en raison de multiples comorbidités.

En se concentrant sur les adultes d'âge moyen ( $\geq 45$  ans) qui seront suivis au fil du temps, CONSTANCES permettra de faire des progrès majeurs dans la compréhension de l'évolution des performances motrices liées à l'âge et de ses déterminants.

**Objectifs**

Nous examinerons la relation entre, d'une part, les facteurs de risque vasculaire, les comportements de santé, le surpoids, l'inflammation et les facteurs de risque hormonaux et, d'autre part, le déclin moteur et le risque de dépendance physique.

**Méthodes**

Données

*Evènements d'intérêt :*

- Mesures répétées de tests moteurs (vitesse de marche, force de préhension, équilibre),
- Dépendance physique (questions sur la mobilité).

*Expositions :*

- Facteurs de risque et maladies cardiovasculaires (hypertension, dyslipidémie, diabète et contrôle glycémique, accident vasculaire cérébral et maladie coronarienne, médicaments); des scores de risque cardiovasculaire permettant d'inclure plusieurs facteurs de risque dans un même modèle seront construits en utilisant ces variables.

- Mesures d'adiposité (poids, indice de masse corporelle, tour de taille).
- Inflammation.
- Facteurs de risque hormonaux et vie reproductive chez les femmes (âge aux premières règles, ménopause, antécédents gynécologiques, parité, traitement substitutif de la ménopause, pilule contraceptive).
- Comportements de santé (tabagisme, alcool, activité physique, nutrition).
- Facteurs socio-économiques (éducation, catégorie socio-professionnelle) et expositions professionnelles (solvants).

### Analyse statistique

Dans la phase initiale du projet, nous réaliserons des analyses transversales chez les participants âgés de 45 ans et plus à l'inclusion. Dans un deuxième temps, nous réaliserons des analyses longitudinales du déclin moteur qui reposeront sur au moins deux vagues de collecte de données et l'identification des cas incidents de dépendance au cours du suivi.

Pour certaines des expositions (inflammation, mesures d'adiposité – indice de masse corporelle, tour de taille et de hanche, éducation), nous proposons de réaliser des analyses par randomisation mendélienne. Dans cette approche, des variants génétiques associées à une caractéristique (par exemple, l'obésité) sont utilisés comme des variables instrumentales pour la caractéristique d'intérêt afin d'estimer son effet causal sur le fonctionnement moteur. Notre objectif est d'utiliser des variants génétiques associés à l'adiposité et les marqueurs inflammatoires (CRP, IL6). Les variants génétiques seront analysés à partir de l'ADN extrait du sang ou de la salive.

Note : ce projet fait partie du consortium de recherche 'PRESAGE – PREparing Successful AGEing'

## **TITLE OF THE PROJECT: Determinants of Physical Aging in Middle-aged Adults**

**HEAD OF THE TEAM:** Alexis Elbaz – Inserm (French National Institute of Health and Medical Research) U1018 Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP), Epidemiology of ageing and age related diseases Team, Villejuif

### **SUMMARY**

#### **Background**

Motor decline during aging is influenced by a range of characteristics, including vascular risk factors, health behaviors (smoking, alcohol, physical activity, diet), overweight, inflammation, and hormonal risk factors.

Most studies have been conducted among older people, with the following implications: (i) these studies are by definition based on people who have survived to that age, with a risk of selection by survival that may bias association estimates; (ii) the pathophysiological processes involved in aging are already underway, which could lead to a reverse causality bias; (iii) phenotypes are more difficult to characterize at older ages because of multiple comorbidities.

By focusing on middle-aged adults ( $\geq 45$  years old) who will be followed over time, CONSTANCES will make major progress in understanding the evolution of age-related motor performances and its determinants.

#### **Objectives**

We will examine the relationship between vascular risk factors, health behaviors, overweight, inflammation and hormonal risk factors, and motor decline and the risk of physical disability.

#### **Methods**

##### Data

##### *Outcomes:*

- Repeated measurements of motor tests (walking speed, grip strength, balance),
- Physical disability (mobility questions).

##### *Exposures:*

- Cardiovascular risk factors and diseases (hypertension, dyslipidemia, diabetes and glycemic control, stroke and coronary artery disease, drugs); cardiovascular risk scores that include multiple risk factors in a single model will be constructed using these variables.
- Adiposity measures (weight, body mass index, waist circumference).
- Inflammation.
- Hormonal risk factors and reproductive life in women (age at first menses, menopause, gynecological history, parity, menopausal replacement therapy, contraceptive pills).
- Health behaviors (smoking, alcohol, physical activity, diet).
- Socio-economic factors (education, socio-professional category) and occupational exposures (solvents).

### Statistical analysis

In the initial phase of the project, we will conduct cross-sectional analyses among participants aged 45 years old and over at baseline. In a second step, we will perform longitudinal analyses of motor decline that will be based on at least two waves of data collection and the identification of incident cases of disability during the follow-up.

For specific exposures (inflammation, adiposity measures - body mass index, waist circumference, education), we propose to perform Mendelian randomization analyses. In this approach, genetic variants associated with a characteristic (e.g., obesity) are used as instrumental variables for the characteristic of interest to estimate its causal effect on motor function. Our goal is to use genetic variants associated with adiposity and inflammatory markers (CRP, IL6). Genetic variants will be analyzed from DNA extracted from blood or saliva.

Note: this project is part of the research consortium 'PRESAGE – PREparing Successful AGEing'