

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/43530> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Stijntjes, M.

Title: Interactions of cognitive and physical ageing

Issue Date: 2016-10-12

Nederlandse samenvatting
– Summary in Dutch –

9

Introductie

Zelfredzaamheid van ouderen en daarmee ook de kwaliteit van leven wordt in belangrijke mate bepaald door zowel het cognitief als fysiek functioneren^{1,2}. Bij het verouderen van de mens gaan het cognitief en fysiek functioneren geleidelijk achteruit^{3,4}. Het doel van dit proefschrift was het inzicht in deze leeftijdsgerelateerde veranderingen in het cognitief en fysiek functioneren, en met name ook het inzicht in de interacties tussen beide, te vergroten. Dit met het uiteindelijke perspectief preventieve en therapeutische interventies te kunnen ontwikkelen die gericht zijn op een zo lang mogelijk behoud van de kwaliteit van leven.

Het cognitief en fysiek functioneren en de interactie tussen beide is onderzocht binnen vier studiepopulaties van verschillende kalender- en biologische leeftijd. Hierbij is de biologische leeftijd een indicatie van de snelheid van het verouderingsproces. Deze leeftijd kan dus lager of hoger liggen dan de kalenderleeftijd – ook wel chronologische leeftijd genoemd –, die het daadwerkelijke aantal levensjaren weergeeft. Binnen elke populatie is naar globale en domeinspecifieke maten van het cognitief en fysiek functioneren gekeken, waarbij globale maten een weerspiegeling zijn van het functioneren over meerdere cognitieve dan wel fysieke domeinen. De gevoeligheid van deze maten voor kalender- en biologische leeftijd is onderzocht, alsook de interacties tussen deze cognitieve en fysieke maten. Voor het beoordelen van het fysiek functioneren is daarnaast voor een aantal domeinen gekeken naar de toegevoegde waarde van het gebruik van instrumentele maten – verkregen met bewegingssensoren – voor de identificatie van leeftijdsgerelateerde veranderingen en voor het mogelijk geven van inzicht in de invloed van onderliggende systemen.

Studiepopulaties

De Leiden Langleven Studie

De Leiden Langleven Studie (LLS) is een longitudinaal cohort van 420 families bestaande uit minimaal twee langlevende broers en/of zussen van caucasische afkomst⁵. Mannen worden hierbij als langlevend beschouwd als zij 89 jaar of ouder zijn en vrouwen als zij 91 jaar of ouder zijn. In dit proefschrift is cross-sectioneel onderzoek gedaan naar het cognitief en fysiek functioneren van de nakomelingen van deze langlevende broers en zussen en de partners van deze nakomelingen. In deze studiepopulatie zijn de nakomelingen en hun partners van vergelijkbare middelbare leeftijd ($n=500$, gemiddelde leeftijd (standaarddeviatie) 66 (6) jaar) en kunnen voor onderzoek verstorende omgevingsfactoren als gelijk worden beschouwd, doordat zij al gedurende lange tijd samenleven. Op basis van de resultaten van eerdere studies – waarin onder andere een lagere prevalentie van leeftijdsgerelateerde ziektebeelden van de nakomelingen ten opzichte van hun partners is gevonden – wordt verondersteld dat de biologische leeftijd van de nakomelingen lager is

dan die van hun partners⁶⁻⁹. Voor verschillende domeinspecifieke maten van het cognitief en fysiek functioneren is dan ook onderzocht wat naast de relatie met kalenderleeftijd de relatie met biologische leeftijd is, door het vergelijken van de nakomelingen uit de langlevende families met hun partners. Daarnaast is het cross-sectionele verband tussen de verschillende cognitieve en fysieke domeinen onderzocht en de relatie met mogelijke onderliggende breinschade.

De Longitudinal Aging Study Amsterdam

De Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA) is een longitudinaal cohort bestaande uit een willekeurige steekproef van deelnemers tussen de 55 en 85 jaar ($n=3107$, gemiddelde leeftijd (standaarddeviatie) 71 (9) jaar) uit drie verschillende regio's in Nederland, die samen representatief zijn voor de Nederlandse bevolking¹⁰. Deze deelnemers worden elke drie jaar opnieuw onderzocht, waarbij ook het cognitief en fysiek functioneren wordt bepaald aan de hand van globale en domeinspecifieke maten. De data van de eerste vier herhaalde metingen zijn in dit proefschrift gebruikt om inzicht te krijgen in de relatie in de tijd – de temporele relatie – tussen het cognitief en fysiek functioneren; gaat een achteruitgang in het cognitief functioneren vooraf aan een achteruitgang in het fysiek functioneren, gaat deze relatie de andere kant op of komen de relaties in beide richtingen tegelijkertijd voor? Daarnaast is gekeken of deze relatie afhangt van het cognitieve en fysieke domein en van kalenderleeftijd.

De Leiden 85-plus Studie

De Leiden 85-plus Studie is een longitudinaal cohort van inwoners uit de stad Leiden (Nederland) met als inclusie criterium het bereikt hebben van een leeftijd van 85 jaar in het jaar van inclusie¹¹. Deze deelnemers ($n=599$) zijn jaarlijks gevolgd tot aan de leeftijd van 90 jaar. Voor het bepalen van het cognitief en fysiek functioneren zijn vergelijkbare testen gebruikt als binnen LASA, waardoor samen met die studiebevolking de relatie in de tijd over een leeftijdsrange van 55 tot 90 jaar is onderzocht.

Poliklinische ouderen

Om inzicht te krijgen in de mogelijke invloed van de gezondheidstoestand of biologische leeftijd op de interactie tussen het cognitief en fysiek functioneren, is cross-sectioneel onderzoek gedaan binnen een populatie van poliklinische ouderen. Deze studiebevolking ($n=299$, gemiddelde leeftijd (standaarddeviatie) 82 (7) jaar) bestaat uit thuiswonende ouderen die werden verwezen naar het Behandeladviescentrum Ouderengeneeskunde van een middelgroot opleidingsziekenhuis (Bronovo ziekenhuis, Den Haag, Nederland) voor een uitgebreid geriatrisch onderzoek, het comprehensive geriatric assessment (CGA). Onderdeel van het CGA is de beoordeling van het cognitief en fysiek functioneren aan de hand van globale en domeinspecifieke maten.

Hoofdbevindingen

In **hoofdstuk 2 en 3** wordt beschreven dat het cross-sectionele verband tussen kalenderleeftijd en domeinspecifieke maten van het cognitief en fysiek functioneren al waarneembaar is vanaf middelbare leeftijd, wat in overeenstemming is met de huidige literatuur^{3,4,12,13}. Deelnemers uit de LLS met een hogere kalenderleeftijd scoorden lager op geheugen- en executieve taken – uitvoerende taken die onder andere het vermogen om de aandacht te richten en de snelheid waarmee informatie verwerkt kan worden meten – en deden langer over het verrichten van vijf herhaalde bewegingen van zittende naar staande positie – de Chair Stand Test (CST) – en het afleggen van een 25-meter loop, gemeten op voorkeurssnelheid en in steady-state, dat wil zeggen zonder de versnellings- en vertragingssfase aan het begin en einde van looptest. De meest complexe cognitieve taken binnen zowel het geheugen als het executief functioneren waren daarbij ook gevoelig voor biologische leeftijdsverschillen, wat zichtbaar is door het verschil in prestaties tussen de nakomelingen uit langlevende families en hun partners. De nakomelingen scoorden hoger op deze complexe cognitieve taken vergeleken met hun partners (*hoofdstuk 2*). Dit verschil werd niet waargenomen voor het fysiek functioneren (*hoofdstuk 3*). De bevindingen in de hoofdstukken 2 en 3 benadrukken daarmee de vroege aanvang van leeftijdsgerelateerde veranderingen in het cognitief en fysiek functioneren en de rol die met name het cognitief functioneren zou kunnen hebben in succesvolle veroudering.

In **hoofdstuk 3** wordt daarnaast beschreven dat voor het detecteren van leeftijdsgerelateerde verschillen in het fysiek functioneren op middelbare leeftijd zowel standaard klinische als instrumentele maten kunnen worden gebruikt. Voorbeelden van standaard klinische maten zijn uitkomstmaten als de mogelijkheid om een test wel/niet succesvol te kunnen uitvoeren en de duur van een test. Onder instrumentele maten worden in dit hoofdstuk de uitkomstmaten bedoeld die zijn verkregen met een bewegingssensor gepositioneerd op de onderrug. Voor de eerder genoemde CST en 25-meter looptest was de effectgrootte van deze instrumentele maten voor het detecteren van leeftijdsgerelateerde verschillen gelijk aan die van de standaard klinische maten. De instrumentele maten die het sterkst geassocieerd waren met kalenderleeftijd hadden daarbij betrekking op de fasen die een goede controle van het evenwicht vereisen; de fase waarin de rug wordt gestrekt en gebogen gedurende de beweging van zittende naar staande positie en van staande naar zittende positie, respectievelijk, en de stabiliteit en symmetrie van het lopen in met name de zijwaartse richting. Deze resultaten tonen aan dat instrumentele maten gebruikt kunnen worden voor het detecteren van leeftijdsgerelateerde verschillen op middelbare leeftijd en daarnaast van toegevoegde waarde kunnen zijn in het verkrijgen van inzicht in de invloed van mogelijke onderliggende systemen.

In de **hoofdstukken 4 tot en met 6** wordt de interactie tussen het cognitief en fysiek functioneren op cross-sectioneel niveau beschreven. Hierbij werd binnen twee verschillende studiepopulaties, de nakomelingen en partners uit de LLS en poliklinische ouderen, een consistent cross-sectioneel verband gevonden tussen het globaal cognitief functioneren, het geheugen en de 4-meter loopsnelheid, gemeten op voorkeurssnelheid en startend vanuit stand. Voor andere fysieke domeinen zoals het evenwicht in staande positie en het lopen over langere loopafstanden gemeten in steady-state conditie, werd alleen een verband gevonden met het cognitief functioneren binnen de poliklinische ouderen. Deze resultaten suggereren dat onafhankelijk van kalender- en biologische leeftijd, met name de initiatie van bewegingen – de start vanuit stand bij de 4-meter looptest – cognitieve aansturing vereist met het geheugen in het bijzonder.

In **hoofdstuk 4** is daarnaast gekeken naar het verband tussen verschillende maten van subklinische breinschade – breinschade die (nog) geen klinisch zichtbare symptomen geeft – en het cognitief en fysiek functioneren, om zicht te krijgen op de invloed van dit mogelijke (gemeenschappelijke) onderliggende mechanisme. Hierbij werd gevonden dat de aanwezigheid van kleine bloedingen en infarcten in de hersenen – cerebrale microbloedingen en lacunaire infarcten – geassocieerd is met een lagere loopsnelheid op de 25-meter looptest, onafhankelijk van het cognitief functioneren. Deze bevindingen suggereren dat de invloed van deze subklinische vasculaire pathologie van het brein en het cognitief functioneren twee onafhankelijke mechanismen zijn die het fysiek functioneren beïnvloeden. Daarmee wordt tevens het klinische belang benadrukt van het identificeren van elk van deze mogelijke onderliggende systemen om tot doelgerichte behandelingen te kunnen komen.

De bevindingen in **hoofdstuk 7** beschrijven de relaties in de tijd tussen het cognitief en fysiek functioneren, waarbij werd gevonden dat deze relatie afhangt van het cognitieve en fysieke domein waarnaar wordt gekeken en de kalenderleeftijd. Over de gehele leeftijdsrange van 55 tot 90 jaar is een laag executief functioneren geassocieerd met een sterkere afname in de 6-meter loopsnelheid, gemeten op maximale snelheid en startend vanuit stand. Vanaf 85-jarige leeftijd werd deze relatie gevonden voor elk van de onderzochte cognitieve en fysieke maten: het globaal cognitief functioneren, het geheugen en executief functioneren, de 6-meter loopsnelheid en handknijpkracht. Vanaf 65-jarige leeftijd werd daarnaast een relatie in de andere richting gevonden: een lage 6-meter loopsnelheid is dan tevens geassocieerd met een sterkere afname in het globaal cognitief functioneren. In de leeftijdsrange van 75 tot 85 jaar gold dit voor alle cognitieve maten. De bevindingen van deze studie benadrukken het belang van het uitvoeren van herhaalde metingen over verschillende cognitieve en fysieke domeinen met toenemende leeftijd en onderschrijven daarnaast het belang van nader onderzoek naar de ontwikkeling van domein en leeftijdsspecifieke interventies.

Reflectie

Interactie tussen het cognitief en fysiek functioneren

De interactie tussen het cognitief en fysiek functioneren werd in dit proefschrift consistent aangetoond over de vier verschillende studiepopulaties die gezamenlijk een leeftijdsrange beslaan van 45 tot 90 jaar met variërende biologische leeftijd. De invloed van het cognitief functioneren op het fysiek functioneren werd daarbij gevonden vanaf een leeftijd van 55 jaar. Deze bevindingen worden ondersteund door de bevindingen van functionele MRI studies – een speciale MRI-techniek waarmee de activiteit van de hersenen wordt gemeten –, waarin is aangetoond dat, in vergelijking met jongvolwassenen, reeds vanaf middelbare leeftijd verscheidene extra hersengebieden worden geactiveerd gedurende het uitvoeren van fysieke taken^{14,15}. De leeftijdsrange van 75 tot 85 jaar lijkt een periode te zijn waarin er meer ruimte is voor invloed van het fysiek functioneren op het cognitief functioneren, terwijl vanaf 85-jarige leeftijd de invloed van het cognitief functioneren weer belangrijker lijkt te worden. Dit is onder meer zichtbaar door de verschillende cognitieve domeinen waarvoor een relatie in de tijd met het fysiek functioneren werden gevonden, in tegenstelling tot de bevindingen voor slechts één cognitief domein in jongere leeftijdsgroepen. Bovendien werden de interacties vanaf 85-jarige leeftijd gevonden voor zowel laag als hoog complexe taken – handknijpkracht en de 6-meter loopsnelheid, respectievelijk – terwijl in de leeftijdsrange van 55 tot 85 jaar dit verband alleen voor de hoog complexe taak werd gevonden. Het consistentere aanwezig zijn van de interacties tussen verschillende cognitieve en fysieke domeinen vanaf de leeftijd van 75 jaar zou erop kunnen wijzen dat het cognitief en fysiek functioneren twee belangrijke compenserende mechanismen voor elkaar zijn. Hieraan zou de verslechtering van onderliggende systemen zoals het centraal en perifeer zenuwstelsel, het musculoskeletaal systeem en het cardiovasculair systeem – die op hogere leeftijd meer zullen zijn aangetast^{16,17} – kunnen liggen.

Deze kalenderspecifieke relatie in de tijd tussen het cognitief en fysiek functioneren zou een verklaring kunnen zijn voor de ogenschijnlijk tegenstrijdige resultaten wat betreft de richting van deze relatie in de huidige literatuur. De resultaten in dit proefschrift ondersteunen de bevindingen van longitudinale studies die een relatie in beide richtingen aantonen binnen studiepopulaties die een brede leeftijdsrange beslaan, alsook de bevindingen van longitudinale studies die een relatie in slechts één richting vinden binnen een specifieke leeftijdsgroep¹⁸⁻²¹. De afhankelijkheid van de interactie tussen het cognitief en fysiek functioneren van het specifieke domein dat is gemeten, wat in dit proefschrift binnen zowel het cross-sectioneel als longitudinaal onderzoek is waargenomen, zou de tegenstrijdige bevindingen nog verder kunnen verklaren. De resultaten bevestigen daarnaast de bevindingen van eerdere studies die wijzen op de betrokkenheid van meerdere cognitieve domeinen in het uitvoeren van fysieke taken in plaats van één in het bijzonder;

de frequent beschreven rol van het executief functioneren bij lopen werd ook in dit proefschrift gevonden, alsook de minder frequent aangetoonde invloed van het geheugen²²⁻²⁴. Daarbij lijkt het geheugen met name van invloed op de initiatie van de beweging. Nader onderzoek is echter nodig om zicht te krijgen op deze meer specifieke relaties tussen cognitieve domeinen en de verschillende fasen waaruit een fysieke taak is opgebouwd.

Wat betreft het effect van biologische leeftijd werd de interactie tussen het cognitief en fysiek functioneren tevens gevonden binnen de populatie van poliklinische ouderen. In deze populatie was een laag globaal cognitief functioneren geassocieerd met een kleinere mogelijkheid om het evenwicht te bewaren bij verschillende manieren van staan en de 4-meter loopsnelheid, die respectievelijk een laag en hoog complexe taak representeren. Deze bevindingen onderbouwen de hypothese van het cognitief functioneren als compenserend mechanisme voor de verslechtering van verscheidene onderliggende systemen van het fysiek functioneren.

Voor het fysiek functioneren werd gevonden dat instrumentele maten gebruikt kunnen worden voor het detecteren van verschillen op middelbare leeftijd en dat ze van toegevoegde waarde zouden kunnen zijn om inzicht te krijgen in de invloed van onderliggende systemen. In aanvulling op de resultaten verkregen met standaard klinische maten – die op hogere leeftijd een langere duur van de CST en 25-meter loop lieten zien –, lijkt op basis van de instrumentele maten met name de controle van het evenwicht een belangrijk onderliggend systeem te zijn. Deze meer verfijnde observatie van het fysiek functioneren door gebruik te maken van instrumentele maten zou wellicht ook inzicht kunnen geven in de relatie van het fysiek functioneren met specifieke cognitieve domeinen. Enkele studies hebben reeds specifieke relaties van instrumentele maten van het lopen met domeinspecifieke maten van het cognitief functioneren beschreven^{25,26}. Wegens het minimaal aantal stappen dat nodig is voor een betrouwbare bepaling van instrumentele maten van het lopen, is het niet mogelijk geweest deze interactie met domeinspecifieke maten van het cognitief functioneren in dit proefschrift verder te onderzoeken²⁷. Binnen de onderzochte studiegroep met beschikbare instrumentele maten zijn immers alleen interacties van het cognitief functioneren met de korte 4-meter loopafstand gevonden en niet met de langere 25-meter loopafstand. Dit toont tevens de beperking van het gebruik van instrumentele maten in klinische settingen aan, waarin het meten over langere loopafstanden soms lastig te realiseren is. Nader onderzoek naar het gebruik van instrumentele maten voor het beoordelen van verschillende fysieke domeinen, die zijn gemeten over een traject van voldoende lengte dan wel duur en over een breed spectrum wat betreft kalender- en biologische leeftijd, is dan ook nodig om de toegevoegde waarde hiervan als gevoelige marker voor leeftijdsgerelateerde verschillen verder te onderzoeken en zicht te krijgen op de relaties met specifieke cognitieve domeinen en op de invloed van mogelijke onderliggende systemen.

Mogelijke causale mechanismen

Een van de mogelijke verklaringen voor het tegelijkertijd voorkomen van leeftijdsgerelateerde veranderingen in het cognitief en fysiek functioneren is de aanwezigheid van een gemeenschappelijke onderliggende oorzaak^{18,28}. Deze hypothese wordt ondersteund door de bevindingen in hoofdstuk 7, waarin een bidirectionele interactie tussen het cognitief en fysiek functioneren werd gevonden met vergelijkbare effectgroottes in beide richtingen. Daarbij werd in hoofdstuk 4 gevonden dat subklinische vasculaire pathologie van het brein als gemeenschappelijke onderliggende oorzaak niet waarschijnlijk lijkt op middelbare leeftijd. Longitudinale studies met herhaalde metingen wat betreft de aanwezigheid van breinschade en het cognitief en fysiek functioneren, en die een bredere range beslaan wat betreft kalender- en biologisch leeftijd, zijn echter nodig om hier meer zicht op te krijgen.

Naast breinschade zijn andere biologische processen van veroudering gesuggereerd als mogelijke gemeenschappelijke onderliggende oorzaak voor leeftijdsgerelateerde veranderingen in het cognitief en fysiek functioneren. Zo is aangetoond dat de aanwezigheid van een verhoogd aantal senescente cellen – zogenaamde verouderde cellen die niet meer delen, maar waarvan de stofwisseling nog wel (op een verlaagd niveau) actief is – geassocieerd is met verscheidene leeftijdsgerelateerde ziektebeelden, waaronder ook een verminderd cognitief en fysiek functioneren²⁹. Daarnaast lijken metabolieten – de tussen- en eindproducten van de stofwisseling – een mogelijke rol te spelen in het verouderingsproces, wegens de leeftijdsafhankelijkheid van metabole profielen^{30,31}. Verschillen met betrekking tot bovenstaande belangrijke indicatoren van biologische leeftijd zijn tevens aangetoond in de LLS tussen de nakomelingen uit langlevende families en hun partners⁷⁻⁹. Deze verschillen wijzen op een jongere biologische leeftijd van de nakomelingen uit de langlevende families ten opzichte van hun partners. De bevindingen in dit proefschrift die een beter cognitief functioneren van de nakomelingen laten zien, ondersteunen de hypothese van de mogelijke rol van deze biologische processen als onderliggend causaal mechanisme. Samen met de bevindingen van de bidirectionele relatie tussen het cognitief en fysiek functioneren, onderstrepen de resultaten in dit proefschrift de behoefte aan verdergaand onderzoek naar deze meer algemene aspecten van veroudering.

Klinische implicaties en toekomstperspectieven

De interacties tussen het cognitief en fysiek functioneren zoals beschreven in dit proefschrift onderschrijven de potentiële effectiviteit van zowel cognitieve als fysieke interventies om achteruitgang in respectievelijk het fysiek en cognitief functioneren te vertragen. Met name wat betreft de effectiviteit van fysieke interventies hebben verscheidene studies laten zien dat deze kunnen leiden tot een verlaagd risico op cognitieve achteruitgang en dementie³²⁻³⁴. Omdat de relatie in de tijd van het fysiek functioneren op

het cognitief functioneren met name werd gevonden in de leeftijd van 75 tot 85 jaar, zijn deze fysieke interventies mogelijk het meest effectief in deze leeftijdsrange. Nader onderzoek naar de effectiviteit van cognitieve interventies in de leeftijdsrange van 85 tot 90-jarigen is van belang, vanwege de prominentere rol die het cognitief functioneren lijkt in te nemen vanaf deze leeftijd.

Het reeds beschikbaar zijn van interventies en de stimulerende resultaten voor de ontwikkeling van domeinspecifieke en leeftijdsgelateerde interventies, moedigen een vroege beoordeling van het cognitief en fysiek functioneren aan. In dit proefschrift hebben we laten zien dat leeftijdsrelateerde veranderingen in het cognitief en fysiek functioneren reeds zichtbaar zijn in een relatief gezonde populatie van middelbare leeftijd. De aanwezigheid van de relaties in de tijd tussen het cognitief en fysiek functioneren in beide richtingen benadrukt daarnaast het belang van het meten van beide aspecten; in patiënten met een laag cognitief functioneren dient rekening te worden gehouden met een verminderd en snellere achteruitgang in het fysiek functioneren en vice versa, in patiënten met een laag fysiek functioneren dient rekening te worden gehouden met een verminderd en snellere achteruitgang in het cognitief functioneren. Vanwege de afhankelijkheid van de interacties tussen het cognitief en fysiek functioneren van het specifieke domein, dienen bij de klinische beoordeling naast globale ook domeinspecifieke maten te worden meegenomen.

Met betrekking tot de beoordeling van het fysiek functioneren kunnen instrumentele maten worden gebruikt voor het detecteren van leeftijdsgelateerde verschillen. Daarnaast tonen deze maten verwachtingsvolle resultaten in het geven van inzicht in de invloed van mogelijke onderliggende systemen. Bovendien bieden instrumentele maten zoals verkregen met bewegingssensoren het voordeel dat zij het meten buiten de klinische setting mogelijk maken, wat een completere observatie van de patiënt geeft. Toekomstig onderzoek is echter nodig om zicht te krijgen op de mogelijkheid van het gebruik van instrumentele maten voor het karakteriseren van groepen van individuen op basis van de achteruitgang in specifieke onderliggende systemen, zoals een verslechtering van het sensorische systeem – die zintuigelijke informatie als zicht, evenwicht en tast omvat –, een lage spiermassa of spierkracht, dan wel cognitieve beperkingen. Dit zal uiteindelijk de ontwikkeling van meer verfijnde en patiëntspecifieke interventies mogelijk maken.

Referenties

1. Alcock L, O'Brien TD, Vanicek N. Age-related changes in physical functioning: correlates between objective and self-reported outcomes. *Physiotherapy* 2015;101(2):204-13.
2. Lawton MP. Quality of life in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994;8 Suppl 3:138-50.
3. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:7622-30.
4. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* (1985) 2003;95(5):1851-60.
5. Schoenmaker M, de Craen AJ, de Meijer PH, Beekman M, Blauw GJ et al. Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study. *Eur J Hum Genet* 2006;14(1):79-84.
6. Westendorp RG, van Heemst D, Rozing MP, Frolich M, Mooijaart SP et al. Nonagenarian siblings and their offspring display lower risk of mortality and morbidity than sporadic nonagenarians: the Leiden Longevity Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(9):1634-7.
7. Waaijer ME, Parish WE, Strongitharm BH, van HD, Slagboom PE et al. The number of p16INK4a positive cells in human skin reflects biological age. *Aging Cell* 2012;11(4):722-5.
8. Wijisman CA, Rozing MP, Streefland TC, le CS, Mooijaart SP et al. Familial longevity is marked by enhanced insulin sensitivity. *Aging Cell* 2011;10(1):114-21.
9. Vaarhorst AA, Beekman M, Suchiman EH, van HD, Houwing-Duistermaat JJ et al. Lipid metabolism in long-lived families: the Leiden Longevity Study. *Age (Dordr)* 2011;33(2):219-27.
10. Huisman M, Poppelaars J, van der Horst M, Beekman AT, Brug J et al. Cohort profile: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Int J Epidemiol* 2011;40(4):868-76.
11. van der Wiel AB, van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J, Lagaay AM et al. A high response is not essential to prevent selection bias: results from the Leiden 85-plus study. *J Clin Epidemiol* 2002;55(11):1119-25.
12. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 2009;30(4):507-14.
13. Beenakker KG, Ling CH, Meskers CG, de Craen AJ, Stijnen T et al. Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. *Ageing Res Rev* 2010;9(4):431-6.
14. Heuninckx S, Wenderoth N, Debaere F, Peeters R, Swinnen SP. Neural basis of aging: the penetration of cognition into action control. *J Neurosci* 2005;25(29):6787-96.
15. Heuninckx S, Wenderoth N, Swinnen SP. Systems neuroplasticity in the aging brain: recruiting additional neural resources for successful motor performance in elderly persons. *J Neurosci* 2008;28(1):91-9.
16. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011;42(9):2672-713.
17. Ferrucci L, Bandinelli S, Benvenuti E, Di IA, Macchi C et al. Subsystems contributing to the decline in ability to walk: bridging the gap between epidemiology and geriatric practice in the InCHIANTI study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(12):1618-25.
18. Clouston SA, Brewster P, Kuh D, Richards M, Cooper R et al. The Dynamic Relationship Between Physical Function and Cognition in Longitudinal Aging Cohorts. *Epidemiol Rev* 2013.
19. Gale CR, Allerhand M, Sayer AA, Cooper C, Deary IJ. The dynamic relationship between cognitive function and walking speed: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age (Dordr)* 2014;36(4):9682.
20. Mielke MM, Roberts RO, Savica R, Cha R, Drubach DI et al. Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68(8):929-37.

21. Atkinson HH, Rapp SR, Williamson JD, Lovato J, Absher JR et al. The relationship between cognitive function and physical performance in older women: results from the women's health initiative memory study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65(3):300-6.
22. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord* 2008;23(3):329-42.
23. Sheridan PL, Hausdorff JM. The role of higher-level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(2):125-37.
24. Scherder E, Eggermont L, Swaab D, van HM, Kamsma Y et al. Gait in ageing and associated dementias; its relationship with cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(4):485-97.
25. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(9):929-35.
26. Ijmker T, Lamoth CJ. Gait and cognition: the relationship between gait stability and variability with executive function in persons with and without dementia. *Gait Posture* 2012;35(1):126-30.
27. Riva F, Bisi MC, Stagni R. Gait variability and stability measures: minimum number of strides and within-session reliability. *Comput Biol Med* 2014;50:9-13.
28. Kilgour AH, Todd OM, Starr JM. A systematic review of the evidence that brain structure is related to muscle structure and their relationship to brain and muscle function in humans over the lifecourse. *BMC Geriatr* 2014;14:85.
29. Campisi J, Andersen JK, Kapahi P, Melov S. Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? *Semin Cancer Biol* 2011;21(6):354-9.
30. Menni C, Kastenmuller G, Petersen AK, Bell JT, Psatha M et al. Metabolomic markers reveal novel pathways of ageing and early development in human populations. *Int J Epidemiol* 2013;42(4):1111-9.
31. Yu Z, Zhai G, Singmann P, He Y, Xu T et al. Human serum metabolic profiles are age dependent. *Aging Cell* 2012;11(6):960-7.
32. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269(1):107-17.
33. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;300(9):1027-37.
34. Wang L, Larson EB, Bowen JD, van BG. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med* 2006;166(10):1115-20.

