

## **PERBEDAAN FUNGSI KOGNITIF PADA LANSIA HIPERTENSI DENGAN DAN TANPA DIABETES MELLITUS**

Ashari Adi Abimantrana<sup>1</sup>, Charles Limantoro<sup>2</sup>, Yosep Purwoko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>3</sup>Staf Pengajar Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Diabetes mellitus dapat memperburuk gangguan fungsi kognitif melalui mekanisme vaskular dan non vaskular.

**Tujuan :** Menilai perbedaan fungsi kognitif pada lansia hipertensi dengan diabetes mellitus dan tanpa diabetes mellitus

**Metode :** Jenis penelitian adalah penelitian observasional dengan desain belah lintang. dilaksanakan di poliklinik penyakit dalam dan instalasi rawat jalan geriatri RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Maret sampai bulan Mei 2016. Subjek penelitian adalah pasien lansia rawat jalan geriatri dan penyakit dalam dengan hipertensi (n=30). Subjek kemudian dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan status diabetes mellitusnya. Status diabetes mellitus dan hipertensi diketahui dari catatan medik rawat jalan, sedangkan fungsi kognitif diukur dengan kuesioner Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina).

**Hasil :** Hasil pemeriksaan fungsi kognitif yang dilakukan pada 30 subjek didapatkan rerata  $23,80 \pm 2,27$  pada kelompok lansia hipertensi tanpa DM dan  $21,80 \pm 2,24$  pada kelompok lansia hipertensi dengan DM ( $p=0,022$ ). Domain kognitif yang terganggu pada kelompok lansia hipertensi dengan DM bila dibandingkan dengan kelompok hipertensi tanpa DM adalah domain *delayed recall* ( $p=0,009$ ). Semua domain kognitif pada kelompok hipertensi tanpa DM lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok hipertensi dengan DM.

**Kesimpulan :** Diabetes mellitus memperburuk fungsi kognitif, khususnya domain *delayed recall* pada lansia hipertensi.

**Kata kunci :** hipertensi, diabetes mellitus, fungsi kognitif, recall

### **ABSTRACT**

#### **COGNITIVE FUNCTION DIFFERENCE IN HYPERTENSIVE ELDERLY WITH AND WITHOUT DIABETES MELLITUS**

**Background:** Diabetes mellitus is known as a worsening factor for cognitive function by means of vascular and non-vascular mechanisms.

**Aim:** To compare cognitive function between diabetic and non-diabetic subject in elderly hypertensive patients.

**Method:** This research was an observational study using cross sectional design on outpatient of geriatric and internal medicine clinic of RS. Dr. Kariadi Semarang from March until May 2016. Subjects were beyond 60 years old and had hypertension diagnosis on their medical records (n=30). Subjects were divided by 2 groups based on their diabetic status. Hypertension and diabetes mellitus information was obtained from medical record. Cognitive function was measured by Montreal Cognitive Assessment Indonesian version (MoCA-Ina). Data was analyzed using independent T test.

**Result:** All 30 subjects were included (male: 19, female: 11) and their MoCA scores were analyzed. Mean score of non-diabetic group was  $23,80 \pm 2,27$  whereas mean score of diabetic group was  $21,80 \pm 2,24$  and statistically significant ( $p=0,022$ ). Cognitive domain that was impaired on diabetic group was delayed recall ( $p=0,009$ ) compared to non-diabetic group. All cognitive domains were better on non-diabetic group compared to diabetic group.

**Conclusion:** Diabetes mellitus is a worsening factor for cognitive function in elderly hypertensive patients, especially for delayed recall domain.

**Keyword:** hypertension, diabetes mellitus, cognitive function, recall

## PENDAHULUAN

Keberhasilan pembangunan di berbagai bidang terutama bidang kesehatan menyebabkan terjadinya peningkatan usia harapan hidup penduduk dunia. Peningkatan ini adalah bagian dari transisi global yang mencakup banyak hal, termasuk penurunan angka fertilitas, peningkatan angka harapan hidup, dan perubahan penyebab utama kematian dan kesakitan dari penyakit menular dan penyakit yang disebabkan oleh parasit menjadi penyakit tidak menular dan bersifat kronis.<sup>1</sup> Angka harapan hidup di Indonesia pada tahun 2015 – 2020 berada pada 71,7 tahun dan diperkirakan akan terus meningkat hingga 84,5 tahun pada tahun 2095 – 2100.<sup>2</sup>

Meningkatnya angka harapan hidup akan diikuti dengan meningkatnya populasi lanjut usia di Indonesia.<sup>2</sup> Menurut WHO, batasan umur untuk lansia saat ini adalah di atas atau sama dengan 60 tahun.<sup>3</sup> Persentase penduduk lansia di Indonesia diperkirakan akan mengalami kenaikan yang cukup pesat dari 8,9% pada tahun 2013 menjadi 21,4% pada tahun 2050 dan menjadi 41% pada tahun 2100.<sup>2</sup>

Gangguan fungsi kognitif merupakan penyebab utama terjadinya disabilitas dalam melakukan kegiatan sehari-hari dan ketergantungan terhadap orang lain untuk merawat diri sendiri (*care dependence*) pada lansia.<sup>4</sup> Penyebab tersering gangguan fungsi kognitif di Asia adalah demensia vaskular, sedangkan penyebab tersering gangguan fungsi kognitif di Eropa dan Amerika Serikat adalah penyakit Alzheimer.<sup>5</sup> Faktor risiko utama demensia vaskular merupakan hipertensi dan diabetes mellitus. Dua penyakit ini merupakan penyakit kronis dan degeneratif yang paling banyak dijumpai pada pasien lansia dengan presentase untuk hipertensi sebesar 50,2% dan diabetes sebesar 27,2%.<sup>6</sup>

Penelitian mengenai efek hipertensi dan diabetes terhadap fungsi kognitif memberikan hasil yang berbeda-beda. Sebagian besar penelitian menyatakan hipertensi berhubungan dengan gangguan kognitif, tapi ada yang menyatakan tidak berhubungan. Begitu juga dengan diabetes.<sup>7</sup>

Sedikit yang diketahui mengenai efek dari komorbiditas hipertensi dan diabetes pada fungsi kognitif.<sup>7</sup> Oleh karena itu peneliti ingin mengamati perbedaan komorbiditas hipertensi dan diabetes mellitus dengan hipertensi tanpa diabetes mellitus pada fungsi kognitif.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Jalan Geriatri dan Poliklinik Penyakit Dalam RS. Dr. Kariadi dari bulan Maret sampai Mei 2016. Sampel penelitian adalah lansia hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu usia 60-85 tahun, menderita hipertensi >5 tahun, menderita diabetes mellitus dibuktikan dari data rekam medis pasien, dan pendidikan minimal sekolah dasar atau setingkat. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian, data pendukung tidak lengkap, tidak dapat menyelesaikan tes MoCA, gangguan motorik halus dan gangguan visus, gangguan psikiatri, retardasi mental, riwayat gangguan organik otak (trauma, tumor, stroke, infeksi), riwayat gangguan fungsi tiroid, obesitas (indeks massa tubuh >25 kg/m<sup>2</sup>), dan riwayat mengonsumsi alkohol.

Pemilihan subjek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan status diabetes mellitusnya, kemudian dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan kuesioner *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Ina).

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah status diabetes mellitus. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah fungsi kognitif. Variabel perancu dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, riwayat merokok, status dislipidemia, dan riwayat penyakit jantung,.

Data primer diperoleh dari wawancara dan pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan MoCA-Ina yaitu nama, jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, status merokok, riwayat konsumsi alkohol, dan fungsi kognitif. Data sekunder diperoleh dari rekam medis yaitu status hipertensi, status dislipidemia, status diabetes mellitus, indeks massa tubuh, dan riwayat

penyakit jantung. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji Saphiro-Wilk. Untuk data yang berdistribusi data normal dilakukan uji statistik T tidak berpasangan sedangkan data yang berdistribusi tidak normal dilakukan uji statistik *Mann-Whitney*.

**HASIL PENELITIAN**

**Tabel 1.** Karakteristik subjek

Karakteristik	Kelompok		Total
	Hipertensi	Hipertensi+DM	
<b>Jenis kelamin: n (%)</b>			
Laki-laki	11 (73,3%)	8 (53,3%)	19 (63,3%)
Perempuan	4 (26,7%)	7 (46,7%)	11 (36,7%)
<b>Usia (tahun)</b>	66,87±5,11 (60-76)	66,93±6,03 (60-80)	66,9±5,49 (60-80)
<b>Tingkat Pendidikan: n (%)</b>			
Dasar	4 (26,7%)	5 (33,3%)	9 (30%)
Menengah	9 (60%)	7 (46,7%)	16 (53,3%)
Tinggi	2 (13,3%)	3 (20%)	5 (16,7%)
<b>Tinggi Badan (m)</b>	1,61±0,08 (1,45-1,7)	1,61±0,1 (1,47-1,78)	1,61 ± 0,09 (1,45-1,78)
<b>Berat Badan (kg)</b>	56±9,66 (30-69)	58,13±10,15 (40-70)	57,07 ± 9,79 (30-70)
<b>IMT (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21,52±2,83 (14,27-24,98)	22,38±2,04(17,78-14,99)	21,95±2,46 (14,27-24,99)
<b>TD Terakhir (mmHg)</b>			
Sistolik	119,4±14,66 (100-150)	143,87±25,72 (110-190)	131,63±24,04 (100-190)
Diastolik	72,13±12,16 (54-93)	75,47±12,48 (58-96)	73,80±12,22 (54-96)
<b>Status dislipidemia: n (%)</b>			
Ya	4 (26,7%)	9 (60%)	13 (43,3%)
Tidak	11 (73,3%)	6 (40%)	17 (56,7%)

<b>Riwayat Penyakit jantung:</b>			
<b>n (%)</b>			
Ya	13 (86,7%)	13 (86,7%)	26 (86,7%)
Tidak	2 (13,3%)	2 (13,3%)	4 (13,3%)
<b>Riwayat Merokok: n (%)</b>			
Ya	8 (53,3%)	2 (13,3%)	10 (33,3%)
Tidak	7 (46,7%)	13 (86,7%)	20 (66,7%)
<b>Riwayat konsumsi obat: n</b>			
ARB	5	9	14
Beta Blocker	8	6	14
ACE Inhibitor	7	3	10
Diuretik	7	4	11
CA Channel Inhibitor	1	2	3
Inotropik	3	1	4
Anti Platelet	8	9	17
Anti Koagulan	5	2	7
Nitrat	8	6	14
Alpha 2 Agonis	1	-	1
Statin	5	6	11
Asam Fibrat	-	1	1
Biguanid	-	3	3
Sulfonylurea	-	4	4
Insulin	-	2	2

Data disajikan dengan rerata±SB (min-maks)

SB=Simpang Baku, min=minimum, maks=maksimum

**Tabel 2.** Pemeriksaan fungsi kognitif

Domain Kognitif	Hipertensi tanpa DM	Hipertensi dengan DM	p
Skor total	23,80±2,27 (21-28)	21,80±2,24 (17-25)	0,022*
Visuospasial	4,33±0,9 (2-5)	4,13±1,13 (1-5)	0,650**
Penamaan	3±0,00 (3-3)	3±0,00 (3-3)	-
Atensi	4,67±0,82 (3-6)	4,8±1,21 (2-6)	0,485**
Bahasa	1,53±0,83 (0-3)	1,67±0,98 (0-3)	0,690**
Abstraksi	1,27±0,70 (0-2)	0,93±0,59 (0-2)	0,156**
<i>Delayed recall</i>	2,33±1,59 (0-5)	0,87±1,25 (0-4)	0,009**
Orientasi	5,8±0,41 (5-6)	5,6±0,74 (4-6)	0,555**

Data disajikan dengan rerata±SB (min-maks)

SB= Simpang Baku, min=minimum, maks=maksimum

\*Uji T tidak berpasangan \*\*Uji Mann-Whitney

Rerata skor total MoCA pada kelompok hipertensi tanpa DM adalah 23,80±2,27 sedangkan pada kelompok hipertensi dengan DM adalah 21,80±2,24. Setelah digunakan uji hipotesis menggunakan uji T tidak berpasangan, didapatkan hasil yang bermakna dengan  $p=0,022$  ( $p<0,05$ ). Pada pemeriksaan domain kognitif, dilakukan uji menggunakan uji *Mann-Whitney* karena distribusi data untuk semua domain kognitif tidak normal. Hasilnya didapatkan hanya domain *delayed recall* yang bermakna dengan  $p=0,009$  ( $p<0,05$ ).

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan skor MoCA yang bermakna pada kelompok hipertensi dengan DM dan hipertensi tanpa DM, di mana rerata skor MoCA pada kelompok hipertensi tanpa DM lebih tinggi daripada kelompok hipertensi dengan DM. Berdasarkan hasil uji statistik, dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini skor MoCA pada subjek lansia hipertensi dengan DM lebih rendah daripada skor MoCA pada subjek lansia hipertensi tanpa DM yang menggambarkan bahwa fungsi kognitif pada lansia hipertensi tanpa DM lebih baik daripada lansia hipertensi dengan DM meskipun pada kedua kelompok tersebut sudah ada dalam kategori terkena gangguan kognitif (skor total < 26). Sebuah penelitian *cohort* yang dilakukan oleh Linda B. Hassing selama 6 tahun menghasilkan hasil

serupa. Penelitian tersebut menyatakan bahwa pada kelompok kontrol, hipertensi, DM, dan hipertensi dengan DM semuanya mengalami penurunan fungsi kognitif. Namun, penurunan pada kelompok hipertensi dengan DM lebih besar daripada kelompok hipertensi dan penurunan fungsi kognitif pada kelompok hipertensi lebih besar daripada penurunan fungsi kognitif pada kelompok kontrol.<sup>7</sup> Interaksi antara hipertensi dengan DM yang mempengaruhi fungsi kognitif kemungkinan melalui mekanisme vaskular dan non-vaskular seperti yang sudah dijelaskan pada tinjauan pustaka penelitian. Pada gambaran yang lebih besar, kedua penyakit ini bersama dengan hiperlipidemia dan penyakit jantung dapat menyebabkan penyakit neurodegeneratif melalui mekanisme inflamasi dan stres oksidatif. Inflamasi yang diperantai oleh sel glia yang teraktivasi akan memproduksi *reactive oxygen species* (ROS). Stres oksidatif yang diakibatkan ROS secara langsung akan menyebabkan degenerasi neuron dan secara tidak langsung akan menyebabkan inflamasi kronis yang pada akhirnya juga akan menyebabkan degenerasi neuron. Kedua mekanisme ini juga menyebabkan timbunan Amyloid  $\beta$ , suatu biomarker utama dalam gangguan fungsi kognitif.<sup>8</sup>

Berdasarkan hasil uji statistik, hanya komponen kognitif *delayed recall* yang mempunyai perbedaan bermakna. Skor komponen kognitif *delayed recall* lebih rendah pada subjek lansia hipertensi dengan DM ( $0,87 \pm 1,25$ ) dibandingkan dengan subjek lansia hipertensi tanpa DM ( $2,33 \pm 1,59$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yan-Wei Zhang.<sup>9</sup> Pada penelitian tersebut, volume hipokampus pada kedua hemisfer otak, terutama pada subregio CA1 dan *subiculum* lebih kecil pada subjek dengan DM tipe 2, dan berhubungan dengan domain *delayed recall* pada MoCA secara bermakna. Penelitian oleh Rosebud Roberts juga menyatakan bahwa subjek dengan diabetes berhubungan dengan infark subkortikal, penurunan volume hipokampus, dan penurunan volume otak secara keseluruhan.<sup>10</sup> Hipokampus memiliki konsentrasi reseptor insulin yang tinggi. Keadaan insulin darah yang sangat tinggi maupun sangat rendah akan mengurai *choline acetyltransferase*, enzim yang mengkatalisis produksi neurotransmitter asetilkolin.<sup>11,12</sup> Hipokampus (termasuk subregio CA1 dan *subiculum*) merupakan komponen penting dari sirkuit otak yang terlibat dalam input dan pemanggilan kembali memori.<sup>13</sup> Subregio CA1 berfungsi dalam formasi dan *encoding* memori, CA2, CA3, dan *dentate gyrus* berfungsi dalam pembentukan memori baru, dan *subiculum* berfungsi spesifik untuk pemanggilan kembali memori.<sup>9</sup>

Pada penelitian ini, rerata skor MoCA pada laki-laki ( $22,89 \pm 1,88$ ) lebih tinggi daripada perempuan ( $22,64 \pm 3,30$ ), tetapi tidak bermakna secara statistik sehingga tidak mempengaruhi hasil penelitian. Rerata skor MoCA pada subjek lansia dengan dislipidemia ( $22,46 \pm 2,76$ ) lebih rendah daripada lansia tanpa dislipidemia ( $23,06 \pm 2,22$ ). Namun secara statistik, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, sehingga tidak mempengaruhi hasil penelitian. Pada penelitian lain, peningkatan kadar kolesterol darah pada masa paruh baya berhubungan dengan peningkatan 3 kali risiko terkena gangguan kognitif pada usia lanjut.<sup>8</sup>

Rerata skor MoCA pada subjek dengan riwayat merokok ( $22 \pm 1,63$ ) lebih rendah daripada rerata skor MoCA pada subjek yang tidak pernah merokok ( $23,2 \pm 2,71$ ) tetapi secara statistik tidak bermakna sehingga tidak mempengaruhi hasil penelitian juga. Penelitian yang dilakukan oleh Galanis D. yang dikutip oleh Budi Riyanto W. menyatakan bahwa risiko gangguan kognitif lebih besar pada perokok dan mantan perokok dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok.<sup>14</sup> Studi lain yang dilakukan oleh U. Mons juga mendukung bahwa merokok meningkatkan risiko gangguan kognitif pada usia lanjut.<sup>15</sup>

Riwayat penyakit jantung pada kedua kelompok sudah seragam sehingga juga bukan merupakan variabel perancu pada penelitian ini. Menurut artikel ilmiah yang ditulis oleh Jack C. de la Torre, terdapat hubungan yang kuat antara penyakit Alzheimer dengan riwayat penyakit kardiovaskular seperti fibrilasi atrium, gagal jantung, penyakit jantung koroner, dan patologi katup akibat adanya hipoperfusi pada otak.<sup>16</sup>

Kelemahan pada penelitian ini adalah pengambilan beberapa data seperti riwayat merokok, riwayat mengonsumsi alkohol, lamanya hipertensi, dan lamanya diabetes melitus, yang menggunakan anamnesis kepada subjek karena data di rekam medik tidak lengkap. Tidak adanya kelompok kontrol (tidak menderita hipertensi dan DM) pada penelitian ini sehingga tidak ada acuan mengenai penurunan fungsi kognitif pada lansia yang normal. Tidak adanya data mengenai gen dan riwayat asupan gizi subjek penelitian sebagai faktor risiko gangguan kognitif lainnya mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian. Tidak adanya ruangan khusus untuk pengambilan data dan perbedaan tingkat kebisingan pada instalasi rawat jalan geriatri dan poliklinik ilmu penyakit dalam mungkin dapat mempengaruhi konsentrasi subjek penelitian. Pendengaran lansia yang mulai menurun mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian.



## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **Simpulan**

Terdapat perbedaan skor MoCA yang bermakna antara kelompok hipertensi dengan diabetes mellitus dan hipertensi tanpa diabetes mellitus. Domain kognitif pada kelompok tanpa diabetes mellitus lebih baik daripada kelompok dengan diabetes mellitus. Domain kognitif *delayed recall* pada kelompok dengan diabetes mellitus lebih buruk daripada kelompok tanpa diabetes mellitus. Lansia dengan hipertensi dan diabetes mellitus memiliki skor total MoCA yang lebih rendah daripada lansia dengan hipertensi tanpa diabetes mellitus.

### **Saran**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan desain *cohort* untuk mengetahui hubungan sebab akibat antara status DM dengan penurunan skor MoCA. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel lebih banyak dan dilakukan pada fasilitas kesehatan primer untuk mengurangi pengaruh penyakit komorbid lainnya yang berpotensi sebagai perancu. Selain itu penelitian perlu dilakukan pada ruangan khusus yang cukup tenang agar didapatkan data yang akurat. Perlu adanya informasi lain mengenai riwayat asupan gizi, gen, atau faktor lain yang dapat mempengaruhi fungsi kognitif yang belum diketahui pada penelitian ini.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berterima kasih kepada dr. Charles Limantoro, Sp.PD-KKV, FINASIM dan dr. Yosef Purwoko, M.Kes., Sp.PD selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah, dr. Andreas Arie Setiawan, Sp.PD-KKV selaku ketua penguji, dr. Sefri Noventi Sofia, Sp.JP., FIHA selaku penguji, serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. WHO. Global health and aging. NIH Publ [Internet]. Geneva; 2011 [cited 2015 Nov 18];1(4):273–7. Available from: NIH Publication
2. Kementerian Kesehatan RI. Infodatin situasi dan analisis lansia [Internet]. Jakarta; 2014 [cited 2015 Nov 19]. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-lansia.pdf>
3. Definition of an older or elderly person. World Health Organization; 2016 [cited 2016 Jun 22]; Available from: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>

4. Reuser M, Bonneux L, Willekens F. The effect of risk factors on the duration of cognitive impairment: a multistate life table analysis of the u.s. Health and retirement survey. Netspar Discuss Pap [Internet]. 2010 [cited 2015 Aug 23];1(3):1–28. Available from: Netspar
5. Rochmah W, Harimurti K. Demensia. In: Setiati S, et al., editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III. VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014. p. 3802.
6. Setiati S. Geriatric medicine, sarkopenia, frailty, dan kualitas hidup pasien usia lanjut: tantangan masa depan pendidikan, penelitian dan pelayanan kedokteran di indonesia [Internet]. 2013 [cited 2016 Jan 26; Available from: <http://journal.ui.ac.id/index.php/eJKI/article/viewFile/3008/2467>
7. Hassing LB, Hofer SM, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, McClearn G, et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. Age Ageing [Internet]. 2004 [cited 2015 Nov 26];33(4):355–61. Available from: PMC
8. Stein J, Schettler T, Rohrer B, Valenti M. Environmental threats to healthy aging [Internet]. Myers N, editor. New York; 2008 [cited 2016 Feb 10]. Available from: [http://www.agehealthy.org/pdf/GBPSRSEHN\\_HealthyAging1017.pdf](http://www.agehealthy.org/pdf/GBPSRSEHN_HealthyAging1017.pdf)
9. Zhang Y, Zhang J, Liu C, Wei P, Zhang X, Yuan Q, et al. Memory dysfunction in type 2 diabetes mellitus correlates with reduced hippocampal cal and subiculum volumes. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 12];128(4):465–71. Available from: [www.cmj.org](http://www.cmj.org)
10. Roberts R, Knopman D, Przybelski S, Mielke M, Kantarci K, Pankratz V, et al. Association of type 2 diabetes cognitive impairment is mediated by brain atrophy (S58.005). Neurology [Internet]. 2014 [cited 2016 Jun 13];82(13):1132–41. Available from: PMC
11. Craft S. The role of metabolic disorders in alzheimer's disease and vascular dementia: two roads converged? Arch Neurol [Internet]. 2010 [cited 2016 Jun 13];66(3):300–5. Available from: PMC
12. Tan ZS, Beiser AS, Fox CS, Au R, Himali JJ, Debette S, et al. Association of metabolic dysregulation with volumetric brain magnetic resonance imaging and cognitive markers of subclinical brain aging in middle-aged adults: the framingham offspring study. Diabetes care [Internet]. 2011 [cited 2016 Jun 13];34(8):1766–70. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/34/8/1766.full.pdf>
13. Jin J, Maren S. Prefrontal-hippocampal interactions in memory and emotion. Front Syst Neurosci [Internet]. 2015 [cited 2016 Jun 13];9:170. Available from: PMC
14. Riyanto BW. Beberapa kondisi fisik dan penyakit yang merupakan faktor risiko gangguan fungsi kognitif. CDK-212 [Internet]. 2014 [cited 2016 Jan 11];41(1):25–31. Available from: Kalbe Medical Portal
15. Mons U, Schöttker B, Müller H, Kliegel M, Brenner H. History of lifetime smoking, smoking cessation and cognitive function in the elderly population. Eur j epidemiol [Internet]. Springer Netherlands; 2013 Oct 30 [cited 2016 Jun 14];28(10):823–31. Available from: Springer International
16. Torre JC De. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. Cardiovasc Psychiatry Neurol [Internet]. 2012 [cited 2016 Jun 14];2012:15. Available from: Hindawi.