



## Gula darah tidak terkontrol sebagai faktor risiko gangguan fungsi kognitif pada penderita diabetes melitus tipe 2 usia dewasa menengah



Bhaskoro Adi Widie Nugroho, I Made Oka Adnyana,  
Dewa Putu Gede Purwa Samatra

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ Rumah Sakit  
Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali  
e-mail: [medicina\\_fkudayana@yahoo.co.id](mailto:medicina_fkudayana@yahoo.co.id)

### Abstrak

Diabetes melitus (DM) telah dihubungkan dengan kejadian gangguan fungsi kognitif (GFK). Kontrol gula darah yang diukur dengan menggunakan kadar HbA1c telah dikaitkan dengan perkembangan dan progresivitas dari komplikasi DM. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar gula darah tidak terkontrol ( $HbA1c \geq 7\%$ ) merupakan faktor risiko GFK pada penderita DM tipe 2 usia dewasa menengah. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian kasus kontrol. Sampel direkrut secara *consecutive*. Data dianalisis dengan uji Kai-kuadrat dan regresi logistik, dinyatakan dalam rasio odds (RO)(IK95%) dengan tingkat kemaknaan ( $P < 0,05$ ). Didapat jumlah penderita DM usia dewasa menengah yang memenuhi kriteria penelitian untuk dilakukan pemeriksaan sebanyak 86 orang. Hasil analisis statistik mendapatkan bahwa kadar gula darah tidak terkontrol berhubungan dengan kejadian GFK pada penderita DM tipe 2 usia dewasa menengah [RO=3,69 (IK95% 1,416 sampai 9,622),  $P=0,008$ ]. Disimpulkan bahwa kadar gula darah yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko terjadinya GFK pada penderita DM tipe 2 usia dewasa menengah. [MEDICINA.2016;50(1):22-29]

**Kata kunci:** diabetes melitus, kadar gula darah tidak terkontrol, gangguan kognitif

### Abstract

Diabetes mellitus has been associated with the incidence of impaired cognitive function. Blood sugar control measured using HbA1c levels have been associated with the development and progression of diabetes complications. The objective of this study was to determine if uncontrolled blood sugar ( $HbA1c > 7\%$ ) was a risk factor for cognitive impairment in middle-aged adult patients with type 2-diabetes mellitus. This was a case-control study. Sample selected by consecutive sampling. Data was analyzed by Chi-square and logistic regression test and expressed in odds ratio (OR)(95% CI), with significant level of  $P < 0.05$ . The study found 86 subject met the eligibility criteria. Statistical analysis showed that poorly controlled blood sugar levels associated with impaired cognitive function events in middle-aged adult patients with type 2-diabetes mellitus [OR=3.69 (95% CI 1.416 to 9.622),  $P=0.008$ ]. It was concluded that poorly controlled blood sugar levels is a risk factor for the occurrence of impaired cognitive function events in middle-aged adult patients with type 2-diabetes mellitus. [MEDICINA.2016;50(1):22-29]

**Keywords:** diabetes mellitus, uncontrolled blood glucose level, cognitive impairment

### Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit yang banyak dijumpai di masyarakat. Berbagai penelitian menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidens dan prevalens DM di berbagai penjuru dunia. Organisasi Kesehatan Sedunia memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM secara global dari 171 juta pada tahun 2000 menjadi 366 juta pada 2030, sedangkan di Indonesia dari 8,4 juta

pada tahun 2000 menjadi 21,4 juta pada tahun 2030.<sup>1</sup>

Diabetes melitus dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi terutama bila tidak tertangani, seperti misalnya penyakit ginjal, penglihatan kabur, neuropati, dan penyakit pada sistem kardiovaskular.<sup>2,3</sup> Selain itu, DM juga dihubungkan dengan kejadian gangguan fungsi kognitif (GFK),<sup>4</sup> sebagai faktor risiko *mild cognitive impairment* (MCI) dan demensia. Pasien dengan DM mempunyai

kecenderungan lebih besar untuk mengalami GFK dibandingkan dengan orang tanpa DM.<sup>2,5,6</sup> Penelitian EPIC-Norfolk melaporkan bahwa kontrol gula darah mempunyai hubungan dengan mortalitas pada semua kasus kardiovaskular seperti penyakit jantung iskemik pada pria dan wanita usia 45-79 tahun.<sup>7</sup> Selain berhubungan dengan GFK,<sup>5,8</sup> beberapa penelitian mendapatkan bahwa kontrol gula darah ternyata tidak berhubungan dengan GFK pada penderita DM.<sup>9,4</sup> Atas dasar itu dilakukan penelitian ini yang bertujuan untuk membuktikan bahwa gula darah tidak terkontrol sebagai faktor risiko GFK pada penderita DM tipe 2 usia dewasa menengah.

### **Bahan dan metode**

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian kasus-kontrol, dilakukan di Poliklinik Saraf dan Poliklinik Diabetes RSUP Sanglah dari bulan Juli-Oktober 2014. Sampel adalah semua penderita DM yang menjalani pengobatan di Poliklinik Saraf dan Poliklinik Diabetes RSUP Sanglah Denpasar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah penderita DM tipe 2 dengan atau tanpa GFK, usia 40-60 tahun, dan bersedia diikutsertakan dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*); sedangkan kriteria eksklusi adalah penderita DM tipe 2 dengan penyakit parkinson, pernah atau sedang menderita stroke, trauma kepala, tumor otak, infeksi susunan saraf pusat, HIV/AIDS, epilepsi, depresi, gagal jantung, gagal ginjal, subjek dengan gangguan penglihatan dan pendengaran yang berat dan yang tidak mampu membaca dan menulis karena buta huruf. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Besar sampel minimal pada kelompok

kasus dan kelompok kontrol adalah 41 orang.

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan gejala klasik yaitu poliuri, polidipsi, penurunan berat badan; dan pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $>200$  mg/dL, atau adanya gejala klasik disertai pemeriksaan glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL. Untuk pemeriksaan fungsi kognitif digunakan tes MoCA-Ina yang menilai domain-domain kognitif seperti atensi dan konsentrasi, orientasi, memori, bahasa, fungsi eksekutif, kemampuan visuospasial, kalkulasi, dan pemikiran konseptual. Kontrol gula darah ditentukan dengan memeriksa kadar HbA1c dalam 3 bulan terakhir, dan dikatakan tidak terkontrol bila kadar HbA1c  $\geq 7\%$ . Kadar HbA1c diperiksa memakai metode turbidimetri, alat *automatic autoanalyzer (Cobas Integra 400 Plus analyzer* dari Roche).

Analisis bivariat yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel tergantung adalah *Chi-square*, sedangkan analisis multivariatnya adalah regresi logistik. Tingkat kemaknaan yang ditetapkan adalah  $P < 0,05$ , *effect size* dinyatakan dalam rasio odds (RO) dengan interval kepercayaan (IK) 95%. Seluruh data dianalisis dengan program SPSS 20 *for windows*. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komite Etika Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar.

### **Hasil**

Jumlah penderita DM tipe 2 usia dewasa muda yang memenuhi kriteria penelitian sebanyak 86 orang. Subjek yang mengalami GFK dikelompokkan sebagai kasus, sedangkan subjek tanpa GFK dikelompokkan sebagai kontrol, masing-masing sebanyak 43 orang. Karakteristik dasar subjek penelitian disajikan pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	GFK (+) (N = 43)	GFK (-) (N = 43)
Umur (tahun), median (min-maks)	50 (41-59)	50,5 (40-60)
Jenis kelamin, lelaki, n (%)	20 (46,5)	26 (60,5)
Pendidikan, n (%)		
SD	17 (39,5)	6 (14)
SMP	5 (11,6)	2 (4,7)
SMA	11 (25,6)	22 (51,2)
Perguruan Tinggi	10 (23,3)	13 (30,2)
Pekerjaan, n (%)		
PNS/TNI/Polri	12 (27,9)	12 (27,9)
Swasta	15 (34,9)	17 (39,5)
Petani/ Buruh	4 (9,3)	5 (11,6)
Lain-lain	12 (27,9)	9 (20,9)
Kadar HbA1c, median (min-maks)	8,52 (5,30-14,30)	6,79 (4,80-14,24)
Hubungan antara kadar gula darah dan faktor-faktor lain yang berpengaruh terhadap kejadian GFK didapat bahwa kadar gula darah dan tingkat pendidikan merupakan faktor risiko GFK dengan RO=3,53 (IK95% 1,445 sampai 8,619), P=0,005 dan RO=4,583 (IK95% 1,732 sampai 12,132), P=0,002, berturut-turut ( <b>Tabel 2</b> ).		

**Tabel 2.** Hasil analisis bivariat beberapa faktor yang berhubungan dengan GFK

Faktor risiko	GFK (+)	GFK (-)	RO (IK 95%)	P
Kadar gula darah tidak terkontrol, n (%)	30 (69,8)	17 (39,5)	3,53 (1,445 sampai 8,619)	0,005
Lama menderita DM $\geq$ 5 tahun	20 (46,5)	21 (48,8)	0,911 (0,391 sampai 2,124)	0,829
Tingkat pendidikan rendah, n (%)	22 (51,2)	8 (18,6)	4,583 (1,732 sampai 12,132)	0,002
Hipertensi, n (%)	16 (37,2)	10 (23,3)	1,956 (0,764 sampai 5,004)	0,159
Dislipidemia	15 (34,9)	19 (44,2)	0,677 (0,284 sampai 1,614)	0,378
Hasil analisis multivariat mendapatkan bahwa baik kadar gula			darah maupun tingkat pendidikan merupakan faktor risiko GFK ( <b>Tabel 3</b> ).	

**Tabel 3.** Faktor risiko kejadian GFK

	Variabel	RO (IK 95%)	P
Langkah 1	Kadar gula darah	3,69 (1,416 sampai 9,622)	0,008
	Tingkat pendidikan	4,78 (1,712 sampai 13,348)	0,003
	Konstanta		0,000

### Diskusi

Tidak hanya populasi usia tua saja yang kemungkinan mengalami GFK. *Whitehall II Prospective Cohort Study* melaporkan bahwa penurunan fungsi kognitif sudah mulai terjadi pada usia pertengahan yaitu mulai 45 hingga 49 tahun.<sup>10</sup> Risiko terjadinya GFK pada usia dewasa menengah tersebut dapat meningkat jika terdapat faktor metabolik.<sup>11</sup> Pada usia dewasa menengah, penurunan fungsi kognitif pada penderita DM lebih besar daripada yang tidak menderita DM.<sup>6,11</sup> Secara global diperkirakan jumlah penderita DM pada tahun 2010 sebesar 285 juta orang, pada negara-negara yang sedang berkembang mayoritas penderita DM berusia 40 hingga 60 tahun.<sup>12</sup>

Pengukuran kadar HbA1c adalah salah satu metode yang digunakan untuk pemantauan kontrol glukosa pada pasien dengan DM. Penilaian HbA1c dapat menilai efektivitas terapi dengan memantau regulasi glukosa darah dalam jangka panjang. Nilai HbA1c merupakan konsentrasi glukosa plasma yang proporsional dalam waktu 4 minggu hingga tiga bulan.<sup>13</sup>

Kontrol gula darah yang dinilai dari kadar HbA1c telah dikaitkan dengan perkembangan dan progresivitas dari komplikasi DM. Penelitian untuk mengetahui hubungan antara HbA1c dengan komplikasi mikrovaskular dengan subjek orang melayu sebanyak 3.190, dilakukan di Singapura, mendapatkan bahwa peningkatan kadar

HbA1c berhubungan dengan komplikasi mikrovaskular. Pada subjek dengan kadar HbA1c 7%-7,9% dan  $\geq 8\%$  didapatkan peningkatan prevalens retinopati ringan sebesar 9 dan 30 kali ( $P < 0,0001$ ) dibandingkan dengan subjek dengan kadar HbA1c  $\leq 6,9\%$ .<sup>14</sup>

Selain itu gula darah yang tidak terkontrol juga telah diduga berkontribusi sebagai penyebab terjadinya gangguan fungsi kognitif pada penderita DM. Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar gula darah tidak terkontrol pada penderita DM tipe 2 usia dewasa menengah meningkatkan risiko terjadinya GFK dibandingkan dengan kadar gula darah terkontrol [RO=3,69 (IK95% 1,416 sampai 9,622)]. Hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kontrol gula darah dengan kejadian GFK.<sup>5,8,15</sup>

Mekanisme hiperglikemia menyebabkan GFK belum jelas. Pada organ yang lain, hiperglikemia merusak fungsi organ melalui melalui berbagai jalur mekanisme, seperti aktivasi jalur poliol, peningkatan pembentukan *advanced glycation end products*, aktivasi *diacylglycerol* dari protein kinase C, dan peningkatan pemindahan glukosa dalam jalur *hexosamine*. Mekanisme yang sama mungkin terjadi pada otak dan menginduksi perubahan fungsi kognitif yang terdeteksi pada penderita DM.<sup>3</sup>

Telah dilakukan analisis terhadap faktor-faktor lain yang mungkin berpengaruh pada kejadian GFK pada penderita DM antara lain lama menderita DM, tingkat pendidikan, hipertensi dan dislipidemia. Lama menderita DM secara konsisten telah dihubungkan sebagai prediktor terjadinya komplikasi mikrovaskular terutama retinopati dan nefropati dan neuropati,<sup>16</sup> selain itu juga merupakan prediktor terjadinya MCI dan demensia pada penderita DM tipe 2.<sup>17</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa secara statistik lama menderita DM tidak berhubungan dengan kejadian GFK pada penderita DM tipe 2 usia dewasa menengah. Perbedaan hasil penelitian ini mungkin disebabkan karena umur subjek yang digunakan adalah kelompok usia 40 sampai 60 tahun yang baru terdiagnosis menderita DM. Hal ini sesuai dengan hasil survai oleh *Centers for Disease Control and Prevention*, yang menyebutkan kejadian DM terbanyak pada rentang umur 55-59 tahun (15,4%) dari seluruh kejadian DM pada usia 18 hingga 79 tahun di Amerika,<sup>18</sup> hal yang serupa mungkin juga terjadi di Indonesia.

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat pendidikan merupakan faktor risiko yang bermakna secara statistik terhadap kejadian GFK. Tingkat pendidikan yang rendah telah diketahui sebagai faktor risiko yang kuat untuk terjadinya GFK. Tingkat pendidikan rendah juga telah dikaitkan dengan kejadian GFK pada penderita DM.<sup>19,20</sup> Tingkat pendidikan yang rendah sering dikaitkan dengan kemiskinan atau status ekonomi rendah, yang berhubungan dengan tingkat kesehatan yang rendah, akses kesehatan yang rendah, dan peningkatan risiko terjadinya GFK.<sup>21,22</sup> Pada penelitian ini didapatkan jumlah subjek pada kelompok kasus terbanyak adalah kurang dari 12 tahun.

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko kejadian GFK pada usia lanjut,<sup>23,24</sup> sedangkan pemberian terapi antihipertensi telah dilaporkan dapat menurunkan kejadian *Alzheimer's Dementia* subjek usia  $\geq 65$  tahun.<sup>25</sup> Pada penelitian ini didapatkan bahwa hipertensi tidak berhubungan dengan kejadian GFK pada penderita DM tipe 2 usia dewasa menengah. Perbedaan hasil penelitian ini mungkin disebabkan karena kelompok umur pada subjek yang digunakan adalah kelompok usia dewasa menengah yaitu umur 40 sampai 60 tahun yang mungkin saja tekanan darah telah terkontrol dengan pemberian antihipertensi. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa jumlah subjek tanpa hipertensi lebih banyak daripada subjek dengan hipertensi. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa pada usia 45 hingga 54 tahun risiko terjadinya hipertensi sebesar 6,12 lebih besar dibandingkan dengan usia 18 hingga 24 tahun, risiko hipertensi akan meningkat dengan bertambahnya usia.<sup>26</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa dislipidemia tidak berhubungan dengan kejadian GFK pada penderita DM tipe 2 usia dewasa menengah. Dalam sebuah penelitian untuk mencari hubungan antara komponen sindrom metabolik dengan GFK pada usia tua mendapatkan bahwa kadar HDL darah yang rendah secara statistik berhubungan dengan GFK.<sup>27</sup> Telah diketahui bahwa dislipidemia sering bersamaan dengan hipertensi, obesitas, dan diabetes. Seperti halnya kejadian DM, risiko absolut dislipidemia meningkat dengan bertambahnya umur. Peningkatan total kolesterol khususnya LDL dan rendahnya HDL telah dihubungkan dengan meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular, stroke, PAD, dan demensia pada usia lanjut.<sup>28</sup>

Pada penelitian ini tidak dilakukan analisis profil lemak terhadap kejadian GFK.

Kelemahan pada penelitian ini adalah tidak menggunakan seluruh tes neuropsikologi untuk membandingkan dan mengkonfirmasi hasil penelitian. Kelemahan yang lain adalah tidak dilakukan analisis pada faktor-faktor lain yang mungkin berpengaruh pada kejadian GFK seperti hilangnya alel ApoE4, resistensi insulin, merokok,

#### Daftar pustaka

1. PERKENI. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB Perkeni; 2011.
2. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive Decline and Dementia in Diabetes-Systematic Overview of Prospective Observational Studies. *Diabetologia*. 2005;48:2460-9.
3. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive Dysfunction and Diabetes Melitus. *Endocrine Reviews*. 2008;29(4):494- 511.
4. Ruis C, Biessels GJ, Gorter KJ, Van der Donk M, Kappelle LJ, Rutten GEHM. Cognition in the early of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1261-3.
5. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, dkk. Relationship Between Baseline Glycemic Control and Cognitive Function in Individual With Type 2 Diabetes and Other Cardiovascular Risk Factors. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) trial. *Diabetes Care*. 2009;32(2):221-6.
6. Mudanayasa IK. Diabetes Melitus Tipe 2 Sebagai Faktor Risiko Gangguan Fungsi Kognitif Pada Usia Dewasa Muda [tesis].
7. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, dkk. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *Ann Intern Med*. 2004;141:413-20.
8. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S, dkk. Diabetes, Glucose Control, and 9-Year Cognitive Decline Among Older Adult Without Dementia. *Arch Neurol*. 2012;69(9):1170-5.
9. Gao L, Matthews FE, Sargeant LA, Brayne C. An investigation of the population impact of variation in HbA1c levels in older people in England and Wales: From a population based multi-center longitudinal study. *BMC Public Health*. 2008;8:54.
10. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, dkk. Timing of onset of cognitive decline: result from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:622.
11. Nooyens ACJ, Baan CA, Spijkerman AMW, Verschuren WMM. Type 2 Diabetes and Cognitive Decline in Middle Age alcohol dan lain-lain. Selain itu pada penelitian ini tidak dilakukan *matching* untuk menghilangkan pengaruh dari variabel perancu.

#### Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa gula darah yang tidak terkontrol dan tingkat pendidikan rendah merupakan faktor risiko terjadinya GFK pada penderita DM tipe 2 usia dewasa menengah.

Denpasar: Universitas Udayana; 2012.

- Men and Woman. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1964-9.
12. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010;8:4-14.
  13. Sultanpur CM, Deepa K, Kumar SV. Comprehensive Review On HbA1c In Diagnosis Of Diabetes. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010;3(2):119-22.
  14. Sabayanagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, dkk. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: Is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*. 2009;52:1279-89.
  15. Sanz CM, Ruidavets JB, Bongard V, Marque JC, Hanaire H, Ferrieres J, dkk. Relationship Between Markers of Insulin Resistance, Marker of Adiposity, HbA1C, and Cognitive Functions in a Middle-Aged Population-Based Sample: MONALISA Study. *Diabetes Care*. 2013;36:1512-21.
  16. Wheeler S, Singh N, Boyko EJ. The Epidemiology of Diabetic Neuropathy. Dalam: Veves A, Malik RA, penyunting. *Diabetic Neuropathy Clinical Management*. Edisi ke-2. New Jersey: Humana Press; 2007. h. 7-30.
  17. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Starkstein SE, Clarnette RM, Almeida OP, dkk. Predictors of Cognitive Impairment and Dementia in Older People with Diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:241-8.
  18. Centers for Disease Control and Prevention. Distribution of Age at Diagnosis of Diabetes Among Adult Incident Cases Aged 18–79 Years, United States, 2011. [diakses 28 Juni 2015]. Diunduh dari: URL: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/age/fig1.htm>
  19. Manly JJ, McGinty B, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Mayeux R. Implementing Diagnostic Criteria and Estimating Frequency of Mild Cognitive Impairment in an Urban Community. *Arch Neurol*. 2005;62:1739-46.
  20. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, Winblad B, Backman L, Chengxuan Q, dkk. Accelerated Progression From Mild Cognitive Impairment to Dementia in People With Diabetes. *Diabetes*. 2010;59:2928-35.
  21. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, dkk. Alzheimer's Disease and Vascular Dementia in Developing Countries: Prevalence, Management, and Risk Factors. *Lancet Neurol*. 2008;7:812-26.
  22. Farfel JM, Nitrini R, Suemoto CK, Grinberg LT, Ferreti REL, Leite REP, dkk. Very low levels of education and cognitive reserve A clinicopathologic study. *Neurology*. 2013;81:650-7.
  23. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, Alagmir L, Bond V, Mawell C, dkk. High Blood Pressure, Hypertension and High Pulse Pressure are Associated with Poorer Cognitive Function in Person Age 60 and Older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(3):501-9.
  24. Witari NP. *Hipertensi Sebagai Faktor Risiko Gangguan Fungsi Kognitif pada Usia Lanjut [tesis]*. Denpasar: Universitas Udayana; 2014.
  25. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer Disease-The Cache

- County Study. *JAMA Neurology*. 2006;63(5):686-92.
26. Rahajeng E, Tuminah S. Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 2009;59(12):580-7.
27. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJH, Kok A, Yaffe K, dkk. Contribution of Metabolic Syndrome Components to Cognition in Older Individuals. *Diabetes Care*. 2007;30:2655–60.
28. Shanmugasundaram M, Rough SJ, Alpert JS. Dyslipidemia in The Elderly: Should it be Treated?. *Clin Cardiol*. 2010;33(1):4-9.