



Beberapa Kondisi Fisik dan Penyakit yang Merupakan Faktor Risiko Gangguan Fungsi Kognitif

Budi Riyanto Wreksoatmodjo

Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Atmajaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Meningkatnya jumlah lanjut usia di dunia membawa beberapa masalah kesehatan masyarakat, antara lain yang dikaitkan dengan kemunduran fungsi kognitif. Kemunduran fungsi kognitif tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko, baik yang tidak bisa dihindari, seperti usia dan *gender*, juga beberapa kondisi fisik atau penyakit yang dapat dikendalikan. Pemahaman atas faktor-faktor risiko tersebut dapat membantu mengurangi risiko kemunduran fungsi kognitif.

Kata kunci: lanjut usia, kondisi fisik, kemunduran fungsi kognitif

ABSTRACT

The increase of old age population brings additional burden to community, particularly problems due to cognitive decline. Cognitive decline is influenced by many risk factors; some risk factors are inherent such as aging and gender, but many conditions and diseases can be controlled. The understanding about these risk factors can help reduces the risk of cognitive decline. **Budi Riyanto Wreksoatmodjo. Some Physical Conditions and Diseases as Risk Factors for Cognitive Decline.**

Key words: old age, physical condition, cognitive decline

Tulisan ini merupakan bagian dari disertasi: Budi Riyanto Wreksoatmodjo. Pengaruh *Social Engagement* terhadap Fungsi Kognitif Lanjut Usia di Jakarta. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, 2013.

LATAR BELAKANG

Saat ini, penduduk dunia diperkirakan berjumlah sekitar 7 milyar, meningkat dari sekitar 6.5 milyar di tahun 2006. Peningkatan jumlah penduduk tersebut diikuti dengan peningkatan jumlah penduduk berusia 60 tahun ke atas; antara tahun 1970 sampai tahun 2025, jumlah mereka diperkirakan akan meningkat 223% atau bertambah sekitar 694 juta jiwa. Di tahun 2025 akan terdapat sekitar 1.2 milyar penduduk dunia berusia 60 tahun ke atas, yang akan menjadi 2 milyar di tahun 2050; 80% di antaranya tinggal di negara-negara berkembang, termasuk Indonesia.¹ Jumlah lanjut usia di Indonesia diperkirakan 18.575.000 jiwa;² angka tersebut sekitar 7% dari jumlah seluruh penduduk yang diperkirakan sebesar 234.181.400 jiwa. Proporsi populasi lanjut usia tersebut akan terus meningkat mencapai 11.34% di tahun 2020.³

Salah satu masalah utama para lanjut usia adalah kemunduran fungsi kognitif. Kemunduran fungsi kognitif tersebut selanjutnya mempengaruhi pola interaksi mereka dengan lingkungan tempat tinggal, dengan anggota keluarga lain, juga pola aktivitas sosialnya,⁴ sehingga akan menambah beban keluarga, lingkungan dan masyarakat.

Kemunduran fungsi kognitif dapat berupa mudah-lupa (*forgetfulness*) yaitu bentuk gangguan kognitif yang paling ringan; gangguan ini diperkirakan dikeluarkan oleh 39% lanjut usia berusia 50-59 tahun, meningkat menjadi lebih dari 85% pada usia lebih dari 80 tahun. Di fase ini seseorang masih bisa berfungsi normal kendati mulai sulit mengingat kembali informasi yang telah dipelajari; tidak jarang ditemukan pada orang setengah baya.⁵ Jika penduduk berusia lebih dari 60 tahun di Indonesia berjumlah 7% dari seluruh penduduk, maka keluhan mudah-lupa tersebut diderita oleh setidaknya 3% populasi di Indonesia. Mudah-lupa ini bisa berlanjut menjadi Gangguan Kognitif Ringan (*Mild Cognitive Impairment-MCI*) sampai ke Demensia sebagai bentuk klinis

yang paling berat. Demensia adalah suatu kemunduran intelektual berat dan progresif yang mengganggu fungsi sosial, pekerjaan, dan aktivitas harian seseorang.⁶ Penyakit Alzheimer (AD) merupakan penyebab yang paling sering, ditemukan pada 50-60% pasien demensia; penderitanya diperkirakan berjumlah 35.6 juta di seluruh dunia (2010), yang akan meningkat mencapai 65.7 juta di tahun 2030 dan menjadi 115.4 juta di tahun 2050;⁷ sehingga di antara penduduk usia lanjut dunia yang mencapai 1.2 milyar di tahun 2025,⁸ penyakit Alzheimer diidap oleh setidaknya 5% populasi. Penyebab demensia lainnya meliputi gangguan vaskuler (10-30%), alkoholik, gangguan metabolik, infeksi otak, trauma otak, anoksi dan lain-lain.⁹

BEBAN PELAYANAN LANJUT USIA

Beberapa studi di negara maju menunjukkan bahwa peningkatan penduduk lanjut usia akan meningkatkan kebutuhan dan pembiayaan berkaitan dengan kebutuhan mereka, termasuk kebutuhan pelayanan kesehatan dan biaya yang berkaitan dengan pelayanan sosial dan masyarakat.¹⁰ Data Bank Dunia menunjukkan bahwa seiring



Tabel 1 Biaya Perawatan Lanjut Usia di Berbagai Negara (billionUS\$)⁷

Table 12 Aggregated costs in different World Bank income groups (billions US\$)

	Number of people with dementia	Informal care (all ADL)	Direct costs		Total costs	Percent of GDP
			Medical	Non-medical		
Low income	5036979	2.52	1.23	0.62	4.37	0.24%
Lower middle income	9395204	18.90	6.74	3.57	29.21	0.35%
Upper middle income	4759025	13.70	10.44	8.35	32.49	0.50%
High income	16367508	216.77	78.00	243.14	537.91	1.24%
All	35558717	251.89	96.41	255.69	602.99	1.01%

Tabel 2 Biaya perawatan penderita demensia di Negara-negara berdasarkan klasifikasi Bank Dunia (US\$)⁷

	Informal care (all ADL)	Direct costs		Total costs	Care costs	Informal	Medical	Social
		Medical	Social					
Low income	500	244	124	868				
Lower middle income	2,012	717	380	3,109				
Upper middle income	2,879	2,194	1,755	6,827				
High income	13,244	4,766	14,855	32,865				
All	7,084	2,711	7,191	16,986				

Ket.: Indonesia tergolong dalam kelompok *lower middle income countries* dengan GNP US\$ 2050 (2009) (<http://data.worldbank.org/country/Indonesia>).

dengan meningkatnya pendapatan negara, biaya perawatan demensia akan meningkat terutama di bidang asuhan informal berupa pelayanan pengasuhan dan bantuan pengawasan aktivitas para lanjut usia (tabel 1).

Peningkatan biaya tersebut juga terlihat jika dihitung berdasarkan biaya perorang penderita demensia; terutama di bidang pelayanan sosial dan informal (tabel 2). Yang termasuk dalam *informal care* ialah bantuan untuk aktivitas pribadi sehari-hari seperti mandi, berpakaian, makan, dan bantuan untuk bepergian, mengurus keuangan dan sebagainya yang dilakukan oleh keluarga tanpa dibayar (*unpaid care provided by family and others*). Secara umum dapat dikatakan bahwa makin tinggi pendapatan rata-rata suatu negara, biaya pelayanan para lanjut usia akan makin meningkat, terutama di sektor pelayanan sosial dan informal.

Mengingat besarnya masalah dan beban masyarakat akibat gangguan kognitif lanjut usia, upaya pencegahan akan menghasilkan dampak besar terhadap penghematan sumberdaya masyarakat. Upaya tersebut antara lain dapat melalui pengenalan faktor

risiko yang dapat dicegah. Faktor-faktor risiko penurunan fungsi kognitif tersebut bisa berasal dari faktor genetik (gen APOE, PS), usia, faktor penyakit/kondisi kesehatan seperti hipertensi, DM, defisiensi, maupun faktor lingkungan tempat tinggal.¹¹

Selanjutnya akan dibahas beberapa kondisi fisik dan penyakit yang merupakan faktor risiko gangguan kognitif.

FAKTOR RISIKO GANGGUAN KOGNITIF

1. USIA

Dapat dipahami jika angka kejadian demensia meningkat sesuai dengan pertambahan usia; peningkatannya sekitar dua kali lipat setiap pertambahan usia 5 tahun.¹² Suatu meta analisis menghasilkan angka insidensi demensia sedang-berat di AS sebesar 2.4, 5.0, 10.5, 17.7 dan 27.5 *per 1000 person-years* pada kelompok usia berturut-turut 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 dan 85-89 tahun. Untuk demensia Alzheimer, angkanya berturut-turut 1.6, 3.5, 7.8, 14.8 dan 26.0 *per 1000 person-years*. Angka tersebut akan dua-tigakali lipat jika kasus-kasus ringan juga dihitung.¹³ Penelitian LEILA75+ di Jerman menghasilkan *annual incidence rate* demensia antara 45.8-47.4 *per 1000 person-years*.¹⁴ Studi EURODEM dari 8 negara Eropa

menghasilkan prevalensi demensia mulai dari 0.4% pada pria dan perempuan usia 60-64 tahun sampai 22.1% pada pria dan 30.8% pada wanita berusia lebih dari 90 tahun.⁷

2. GENDER

Tidak terdapat perbedaan insidensi demensia akibat semua penyebab antara laki-laki dan perempuan.¹³ Beberapa studi besar tidak menemukan perbedaan insidensi demensia Alzheimer maupun demensia vaskuler di kalangan laki-laki dan perempuan.¹⁵⁻⁶ Meskipun demikian, dua meta analisis menyimpulkan bahwa perempuan lebih cenderung menderita demensia Alzheimer, khususnya di usia sangat lanjut. Asosiasi ini menetap sekalipun dikoreksi mengingat perempuan mempunyai harapan hidup lebih panjang.^{12,17} Sebaliknya laki-laki cenderung lebih berisiko menderita demensia vaskuler dibandingkan perempuan, terutama di usia lebih muda.¹² Hal ini dapat karena ada faktor risiko seperti penyakit kardiovaskuler yang lebih sering dijumpai di kalangan laki-laki.

3. RAS

Beberapa studi di AS menunjukkan bahwa insidensi demensia dan Alzheimer kira-kira dua kali lebih tinggi di kalangan Afrika-amerika dan Hispanik dibandingkan dengan kulit-putih.¹⁸⁻¹⁹ Prevalensi demensia dan Alzheimer agaknya lebih rendah di negara-negara Asia dibandingkan dengan di AS,^{12,20} selain itu prevalensi demensia di kalangan orang Jepang di Jepang lebih rendah daripada di kalangan Jepang-Amerika yang tinggal di Hawaii.²¹ Penelitian di Singapura yang sebagian besar penduduknya etnis Cina, mendapatkan prevalensi demensia sebesar 1.26%, etnis Melayu dua kali lebih berisiko Alzheimer dibandingkan dengan etnis Cina, sedangkan etnis India dua kali lebih berisiko Alzheimer dan demensia vaskuler dibandingkan dengan etnis Cina.²² Perbedaan ini dapat lebih dipengaruhi oleh faktor lingkungan daripada oleh faktor genetik; diperlukan penelitian lanjutan untuk mencari faktor utama penyebab perbedaan tersebut.¹³

4. GENETIK

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan penyakit genetik heterogen; dikaitkan dengan satu *susceptibility (risk) gene* dan tiga *determinative (disease) genes*.²³ *Susceptibility (risk) gene* yang diketahui ialah alel apolipoprotein Eε4 (APOE ε4) di khromosom 19 pada q13.2.²⁴ meskipun



adanya alel tersebut di individu asimtomatik tidak memprediksi AD di kemudian hari.²⁵ Ada satu jenis penyakit Alzheimer *early-onset* yang sangat jarang; jenis yang diturunkan secara autosomal dominan ini dikaitkan dengan mutasi di khromosom 1 (gen presenilin 2 –PS2) atau di khromosom 14 (gen presenilin 1 – PS1), atau lebih jarang lagi, di khromosom 21.²³

5. TEKanan DARAH

Tekanan darah tinggi di usia pertengahan dikaitkan dengan *mild cognitive impairment*²⁶ dan peningkatan risiko demensia;²⁷ sebaliknya hipertensi di usia lanjut diasosiasikan dengan penurunan risiko demensia.²⁸ Selain itu telah diamati bahwa tekanan darah mulai turun sekitar 3 tahun sebelum demensia didiagnosis²⁹ dan terus menurun pada penderita AD.³⁰ Dari data ini bisa ditafsirkan bahwa tekanan darah tinggi di usia pertengahan meningkatkan risiko demensia di kemudian hari, sedangkan rendahnya tekanan darah di usia lanjut dikaitkan dengan proses penuaan dan neuropatologi yang menyertainya.³¹ Perbedaan risiko tersebut dapat karena tingginya tekanan sistolik di usia pertengahan akan meningkatkan risiko aterosklerosis,³² meningkatkan jumlah lesi iskemik substansia alba,³³ juga meningkatkan jumlah plak neuritik dan *tangles* di neokorteks dan hipokampus³⁴ serta meningkatkan atrofi hipokampus dan amigdala.³⁵ Masing-masing kelainan tersebut dapat berpengaruh negatif terhadap fungsi kognitif. Sebaliknya, rendahnya tekanan darah dapat diasosiasikan dengan peningkatan risiko gangguan kognitif dan demensia karena perubahan neurodegeneratif akibat hipoperfusi otak.³⁶

6. PAYAH JANTUNG

Payah jantung di kalangan usia lanjut dikaitkan dengan gangguan kognitif; skor MMSE lebih rendah dikaitkan dengan disfungsi ventrikel kiri yang lebih berat;³⁷ selain itu di kalangan usia lanjut berpenyakit jantung, mereka yang menderita payah jantung mempunyai fungsi kognitif lebih rendah.³⁸ Riwayat payah jantung dikaitkan dengan peningkatan risiko demensia, termasuk demensia Alzheimer³⁹ dan CIND (*cognitive impairment no dementia*).⁴⁰ Kaitan ini bisa disebabkan oleh adanya faktor risiko bersama seperti aterosklerosis, hipertensi, diabetes melitus,⁴¹ atau karena hipoperfusi serebral.⁴²

7. ARITMI JANTUNG

Kejadian fibrilasi atrium dikaitkan dengan gangguan fungsi kognitif maupun demensia, terutama di kalangan perempuan dan usia <75 tahun;⁴³ fibrilasi atrium permanen pada usia lanjut dikaitkan dengan nilai MMSE yang lebih rendah, mungkin disebabkan oleh lesi iskemik akibat mikroemboli; tetapi fibrilasi atrium sering disertai dengan payah jantung yang menurunkan *cardiac output* dan penyakit lain seperti diabetes melitus yang juga merupakan faktor risiko gangguan kognitif.⁴⁴

8. DIABETES MELITUS

Diabetes melitus di usia pertengahan meningkatkan risiko *mild cognitive impairment*,⁴⁵ semua jenis demensia⁴⁶⁻⁸ dan demensia vaskuler,⁴⁹ meskipun penemuan Curb dkk (1999) tidak menyokong.⁵⁰ Studi kasus-kontrol menunjukkan bahwa peningkatan risiko dipengaruhi oleh *onset* yang lebih dini, lama dan beratnya diabetes.⁵¹ Manfaat kontrol gula darah terhadap risiko demensia masih belum dapat dipastikan. Studi observasional mendapatkan para diabetik yang diobati lebih sedikit yang turun fungsi kognitifnya dibandingkan dengan yang tidak diobati.⁵²

Mekanisme hubungan diabetes melitus dengan demensia belum diketahui pasti; agaknya melibatkan beberapa proses yang saling berkaitan: proses vaskular, metabolik dan proses oksidatif/inflamasi.⁵³ Diabetes menyebabkan gangguan sistem pembuluh darah, termasuk di otak; gangguan ini bisa menyebabkan iskemi menghasilkan lesi subkortikal di substansia alba, *silent infarcts*, dan atrofi yang pada MRI terlihat lebih sering dan berat di kalangan penderita diabetes.⁵⁴ Diabetes lebih dikaitkan dengan risiko demensia vaskuler dibandingkan dengan demensia Alzheimer.⁵⁵ Metabolisme Abeta⁵⁶ dan tau-protein⁵⁷ yang membentuk plak dan kekusutan neuron di otak juga dapat dipengaruhi oleh kadar insulin.

9. KADAR LIPID DAN KOLESTEROL

Kaitan kolesterol dengan demensia telah banyak diteliti, tetapi hasilnya masih belum konsisten. Serupa dengan tekanan darah, kadar kolesterol tinggi di usia pertengahan dihubungkan dengan peningkatan risiko gangguan kognitif,⁵⁸⁻⁹ peningkatan risiko demensia^{46,60} dan peningkatan risiko penyakit

Alzheimer;⁶¹ sedangkan kadar kolesterol tinggi di usia lanjut tidak berpengaruh⁶² atau bahkan diasosiasikan dengan penurunan risiko demensia.⁶³ Penelitian menunjukkan bahwa kadar kolesterol mulai turun sebelum timbul gejala demensia; penurunan lebih besar antara usia pertengahan dan usia lanjut dikaitkan dengan lebih beratnya gangguan kognitif di usia lanjut.⁶⁴ Tingginya kadar HDL kolesterol di usia pertengahan diasosiasikan dengan nilai neuropsikomietrik yang lebih baik, sedangkan kadar trigliserida tidak berpengaruh.⁶⁵ Mungkin terdapat hubungan nonlinear antara fungsi kognitif dengan kadar kolesterol⁶⁶ atau perbedaan kekuatan asosiasi pada usia yang berbeda.⁶⁷

Peranan kolesterol dalam patologi demensia bisa berkaitan dengan alel APOEε4. Dibandingkan dengan alel ε2 dan ε3, ε4 dihubungkan dengan transpor dan *clearance* kolesterol yang lebih buruk⁶⁸ yang bisa meningkatkan kadar kolesterol di usia lanjut. Tingginya kadar kolesterol bisa menyebabkan aterosklerosis yang mengurangi aliran darah ke otak dan mempercepat neurodegenerasi⁶⁹ melalui pengaruhnya terhadap metabolisme beta amiloid (Abeta), protein pembentuk plak yang ditemukan berlebihan di otak pasien Alzheimer.⁷⁰

Penurunan risiko demensia di kalangan lanjut usia dengan kolesterol tinggi mungkin berhubungan dengan peran kolesterol pada plastisitas neuron⁷¹ atau sifat antioksidan oksisterolnya,⁷² atau pada perlindungannya terhadap *general wasting* dan hilangnya massa tubuh yang dikaitkan dengan demensia Alzheimer.⁷³ Studi potonglintang menunjukkan rendahnya penggunaan statin di kalangan demensia dibandingkan dengan di kalangan nondemensia, tetapi hasil ini dapat disebabkan oleh perbedaan pola preskripsi.⁷⁴

10. FUNGSI TIROID

Perubahan fungsi tiroid merupakan bagian dari perubahan yang umum diamati pada usia lanjut.⁷⁵ Hipertiroid subklinis diasosiasikan dengan penurunan fungsi kognitif;⁷⁶ tetapi peranan disfungsi tiroid subklinis terhadap status fungsional para usia lanjut masih diperdebatkan.⁷⁷ Mekanisme hubungan tersebut masih belum diketahui,⁷⁶ dapat melalui mekanisme autoimunitas mengingat kelainan tiroid autoimun juga lebih sering



dijumpai di kalangan penderita Alzheimer.⁷⁸ Selain itu peningkatan kadar hormon tiroid cenderung meningkatkan stres oksidatif⁷⁹ dan mencetuskan apoptosis yang dapat merusak dan menyebabkan kematian neuron.⁸⁰

11. OBESITAS

Mengingat obesitas erat hubungannya dengan hipertensi, kolesterol tinggi, dan diabetes melitus, beberapa studi mencoba mencari hubungannya dengan demensia. Hasilnya tidak konsisten - studi pada kelompok usia pertengahan umumnya menunjukkan peningkatan risiko,^{46,81} sebaliknya, studi di usia lanjut menunjukkan penurunan risiko AD.⁸² Mungkin ada situasi lain dengan asosiasi nonlinear – adipositas di usia pertengahan meningkatkan risiko, kemudian terdapat perubahan patofisiologi berkaitan dengan demensia yang (juga) menurunkan indeks massa tubuh.

Mekanisme yang paling jelas ialah melalui peningkatan risiko hipertensi, diabetes dan hiperkolesterolemia;⁸³ tetapi perbaikan faktor-faktor tersebut ternyata tidak mengurangi asosiasinya,⁴⁶ menandakan kemungkinan obesitas secara independen berisiko demensia. Mekanismenya bisa akibat efek jaringan adiposa yang mensekresi beberapa sitokin, hormon dan faktor pertumbuhan yang menembus sawar darah otak⁸³ mengingat jaringan adiposa diketahui merupakan jaringan endokrin aktif.⁸⁴ Disregulasi hormon leptin bersamaan dengan proses penuaan dapat secara langsung mempengaruhi degenerasi Alzheimer dengan meningkatkan deposisi Abeta di jaringan otak.⁸⁵

12. NUTRISI

12.1. Mikronutrien

Vitamin B6, B12 dan asam folat dapat mengurangi risiko gangguan kognitif dan demensia karena mengurangi peningkatan kadar homosistein plasma, homosistein diketahui dapat menyebabkan perubahan patologi melalui mekanisme vaskuler dan neurotoksik langsung.⁸⁶ Suplementasi B12 hanya menguntungkan kalangan defisiensi B12, yang lebih sering ditemukan di kelompok lanjut usia karena gangguan absorpsi akibat kondisi gastrik dan masalah pencernaan lain.⁸⁷ Tetapi Kwok dkk (2008) mendapatkan bahwa suplementasi B12 selama 10 bulan tidak memperbaiki fungsi kognitif di kalangan demensia yang defisiensi

B12.⁸⁸ Analisis Cochrane juga menyimpulkan bahwa suplementasi B12, dibandingkan dengan plasebo, tidak meningkatkan fungsi kognitif di kalangan demensia yang kadar B12 serumnya rendah.⁸⁹ Juga, studi sistematis atas 14 penelitian suplementasi folat, B6 dan B12 tidak menghasilkan efek menguntungkan di kalangan lanjut usia normal⁹⁰ maupun di kalangan yang sudah terganggu fungsi luhurnya.^{86,90} Studi lanjutan hendaknya menggunakan populasi yang lebih jelas diagnosis dan menggunakan pengukuran yang baku; selain itu juga dapat diperkuat dengan studi pencitraan.⁹⁰ Studi defisiensi B12 di usia muda hanya melaporkan komplikasi jangka pendek seperti neuropati dan sklerosis medula.⁹¹

Mengingat radikal bebas dan kerusakan oksidatif juga diduga berperan pada kelainan otak yang berhubungan dengan usia,⁹²⁻³ asupan antioksidan (misalnya vitamin C dan E) diharapkan bisa mengurangi risiko gangguan kognitif dan demensia; tetapi laporannya masih saling bertentangan. Vitamin C dan E dari diet dan suplemen diasosiasikan dengan penurunan risiko AD,⁹⁴⁻⁵ konsumsi buah dan sayuran di usia pertengahan juga menurunkan risiko AD dan demensia.³¹ Tetapi ada studi yang tidak menemukan asosiasi antara penggunaan zat antioksidan di usia pertengahan⁹⁶ maupun di usia lanjut⁹⁷ dengan kejadian demensia. Asupan lebih tinggi polifenol dari sari buah dan sayuran⁹⁸ dan flavonoid dari buah, sayuran, anggur merah dan teh⁹⁹ diasosiasikan dengan penurunan risiko demensia dan Alzheimer. Coklat dan kakao juga mengandung flavonoid tinggi telah terbukti memperbaiki kesehatan kardiovaskuler melalui mekanisme menurunkan tekanan darah,¹⁰⁰⁻¹ meningkatkan sensitivitas insulin,¹⁰¹ menurunkan LDL dan kolesterol,¹⁰⁰⁻² menurunkan reaktivitas *platelet*,¹⁰² memperbaiki fungsi endotel¹⁰³ dan menurunkan inflamasi¹⁰²⁻³ yang potensial mempengaruhi kesehatan otak dan fungsi kognitif.

Mekanisme perlindungan antioksidan terhadap penurunan kognitif dan demensia dapat berupa: 1) meningkatkan cadangan otak, 2) mengurangi kejadian penyakit serebrovaskuler, 3) mengurangi stres oksidatif dan inflamasi yang berkontribusi pada proses penuaan dan proses patologi yang dikaitkan dengan demensia.⁹³

12.2. Makronutrien

Makronutrien yang dikaitkan dengan demensia ialah lemak. Ada asosiasi antara asupan lemak di usia pertengahan berasal dari olesan roti dan susu dengan risiko demensia dan Alzheimer (AD) 21 tahun kemudian;¹⁰⁴ asupan moderat (dibandingkan dengan asupan rendah) lemak total dan lemak tak jenuh (misal mentega, margarin) diasosiasikan dengan penurunan risiko demensia dan AD, sedangkan asupan moderat lemak jenuh dari olesan roti diasosiasikan dengan peningkatan risiko.³¹

Orang yang mengonsumsi ikan sedikitnya 1 kali/minggu 60% lebih kurang berisiko menderita Alzheimer dibandingkan dengan mereka yang tak pernah/jarang mengonsumsi ikan.⁹⁷ Satu studi acak terkontrol atas pengaruh minyak ikan (sumber asam lemak tak jenuh termasuk EPA dan DHA) terhadap fungsi kognitif tidak menghasilkan efek pada usia lanjut, tetapi ada sedikit efek untuk beberapa aspek atensi di antara APOEε4 *carrier* dan pria.¹⁰⁵

Peranan lemak pada fungsi kognitif dan demensia diduga melalui kolesterol, sedangkan studi di tikus menunjukkan kemungkinan peranannya dalam deposisi amiloid.¹⁰⁶

Konsumsi kafein lebih tinggi dilaporkan mengurangi risiko penurunan kognitif di kalangan perempuan,¹⁰⁷ menurunkan risiko demensia;¹⁰⁸ juga dikaitkan dengan penurunan risiko demensia Alzheimer pada studi retrospektif yang mengukur konsumsi kafein selama 20 tahun sebelum penilaian.¹⁰⁹ Efek menguntungkan kafein mungkin melalui mekanisme penurunan produksi Abeta¹¹⁰ atau dengan meningkatkan kadar protein otak yang penting dalam proses mengingat dan belajar seperti BDNF.¹¹¹

12.3. Pola diet

Efek diet terhadap kognisi ialah secara keseluruhan dan interaksi antar zat nutrisi atau pola diet – tidak berasal dari masing-masing nutrisi dan/atau suplemen secara tersendiri.¹¹² Salah satu pola diet yang diasosiasikan dengan penurunan risiko AD ialah diet Mediterania yang kaya buah, sayuran, *wholegrain* dan ikan.¹¹³

13. ALKOHOL

Kebanyakan studi terdahulu terpusat



pada efek negatif konsumsi alkohol berlebihan; tetapi konsumsi alkohol ringan dan moderat – dibandingkan dengan abstinensi dan konsumsi alkohol berat – dapat menguntungkan kesehatan kognitif, termasuk lebih kecilnya penurunan beberapa *domain* kognitif.¹¹⁴ Suatu meta analisis atas asosiasi prospektif penggunaan alkohol dengan penurunan kognitif dan demensia (termasuk Alzheimer dan demensia vaskuler) menyimpulkan bahwa konsumsi ringan sampai moderat diasosiasikan dengan penurunan risiko demensia; risiko demensia vaskuler dan penurunan kognitif juga menurun tetapi tidak bermakna.¹¹⁵ Studi konsumsi alkohol di usia pertengahan juga menunjukkan efek protektif konsumsi alkohol moderat. Lebih lanjut, ditemukan hubungan *U-shape* dan modifikasi efek oleh ApoEε4 alel di populasi Finlandia selama 23 tahun *follow up*.¹¹⁶ Mehlig dkk (2008) melaporkan bahwa konsumsi anggur (*wine*) yang lebih sering, tetapi bukan *spirit* dan bir, di usia pertengahan dikaitkan dengan insiden demensia yang lebih rendah 34 tahun kemudian di kalangan perempuan Swedia. Studi ini¹¹⁷ dan lainnya¹¹⁸ mendapatkan bahwa keuntungan konsumsi alkohol moderat lebih besar atau terbatas di kalangan perempuan, tetapi studi lain tidak menemukan hal tersebut.¹¹⁹

Berlawanan dengan efek buruknya pada pemakaian akut dan kronis, konsumsi alkohol moderat agaknya menguntungkan kesehatan. Mekanismenya mungkin melalui penurunan beberapa faktor risiko kardiovaskuler¹²⁰ seperti meningkatkan HDL kolesterol, memperbaiki sensitivitas insulin dan menurunkan reaksi inflamasi, tekanan darah, faktor pembekuan darah, homosistein plasma, hiperintensitas massa alba dan infark subklinis. Mekanisme potensial lainnya termasuk meningkatnya

pergaulan sosial¹²¹ yang dapat meningkatkan cadangan otak, efek antioksidan dan flavonoid antiamiloidogenik yang terkandung dalam anggur merah¹²² dan upregulasi asetilkolin hipokampus.¹²³

14. MEROKOK

Studi awal hubungan merokok dengan risiko demensia menunjukkan efek protektif, tetapi studi longitudinal mendapatkan bahwa efek tersebut disebabkan oleh *survivor bias*¹²⁴ – lebih sedikit kalangan perokok yang mencapai usia berisiko demensia. Pada studi atas pria Jepang-Amerika, risiko gangguan kognitif lebih besar di kalangan perokok dan mantan perokok dibandingkan dengan yang tak pernah merokok,¹²⁵ dan risiko AD lebih besar di kalangan perokok sedang dan berat dibandingkan dengan perokok ringan.¹²⁶ Metaanalisis asosiasi merokok dengan demensia dan penurunan kognitif di studi prospektif lain menunjukkan bahwa perokok aktif meningkat risiko demensia dan penurunan kognitifnya dibandingkan dengan yang tak pernah merokok; perbedaan risiko tidak pernah merokok dan mantan perokok masih belum jelas karena masalah variasi di antara studi.⁶⁷

Asupan nikotin – zat adiktif utama dalam rokok – dapat menguntungkan fungsi kognitif, terutama atensi, belajar dan daya ingat (memori) dengan memfasilitasi pelepasan asetilkolin, glutamat, dopamin, norepinefrin, serotonin dan GABA,¹²⁷ tetapi terpapar asap tembakau jangka panjang terbukti meningkatkan risiko gangguan kognitif dan demensia di kemudian hari, termasuk peningkatan infark otak *silent*, intensitas massa alba, kematian neuron dan atrofi subkortikal. Merokok juga menurunkan kadar antioksidan penangkap radikal bebas

dalam sirkulasi, meningkatkan respons inflamasi dan mengarah ke aterosklerosis yang mempengaruhi permeabilitas sawar darah-otak, aliran darah otak dan metabolisme otak.¹²⁸ Merokok juga langsung mempengaruhi patologi demensia dengan meningkatkan jumlah plak.¹²⁶

15. TRAUMA

Trauma kepala secara langsung mencederai struktur dan fungsi otak, dan dapat mengakibatkan gangguan kesadaran, kognitif dan tingkah laku.¹²⁹ Studi kohort mendapatkan bukti kuat bahwa riwayat cedera kepala meningkatkan risiko penurunan fungsi kognitif,¹³⁰ risiko demensia dan AD¹³¹ sesuai dengan beratnya cedera.¹³¹⁻² Riwayat cedera kepala disertai kesadaran menurun meningkatkan risiko AD 10 kali lipat, sedangkan jika tanpa penurunan kesadaran risikonya 3 kali lipat;¹³¹ selain itu mulatimbul Alzheimer lebih dini jika ada riwayat hilang kesadaran lebih dari 5 menit.¹³³ Sebuah studi kasus-kontrol juga menunjukkan risiko Alzheimer meningkat dalam 10 tahun pertama setelah cedera kepala.¹³⁴ Mekanismenya dianggap melalui kerusakan sawar darah-otak, peningkatan stres oksidatif dan hilangnya neuron.¹³⁵

RINGKASAN

Makin besarnya jumlah lanjut usia di dunia membawa beberapa masalah kesehatan masyarakat, terutama yang dikaitkan dengan kemunduran fungsi kognitif.

Kemunduran fungsi kognitif dilatarbelakangi oleh berbagai faktor risiko, baik yang tak bisa dihindari seperti usia dan *gender*, juga beberapa kondisi fisik atau penyakit; kondisi – kondisi ini perlu diperbaiki agar dapat mengurangi beban masyarakat maupun keluarga akibat gangguan fungsi kognitif.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Active Ageing: a policy framework. WHO, Geneva, 2002.
2. BPS. Statistik Indonesia 2009. Jakarta. 2009.
3. Komisi Nasional Lanjut Usia. Profil Penduduk Lanjut Usia 2009. Jakarta: Komnas Lansia, 2010.
4. Boedhi-Darmojo, R, Gerontologi Sosial. Dalam: Geriatri (Ilmu Kesehatan Usia Lanjut) Ed. 4. Martono HH, Pranarka K. (eds). Balai Penerbit FKUI, Jakarta, 2010. pp. 14-34.
5. Kusumoputro S, Sidiarto L. Otak menua dan Alzhemier stadium ringan. *Neurona* 2001; 18(3): 4-8.
6. Asosiasi Alzheimer Indonesia Konsensus Nasional Pengenalan dan Penatalaksanaan Demensia Alzheimer dan Demensia Lainnya. ed. 1, Asosiasi Alzheimer Indonesia, Jakarta. 2003.
7. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2010 Executive Summary. London, 2010
8. WHO. Active Ageing: a policy framework. Geneva:WHO, 2002.
9. Dahlan P. Definisi dan diagnosa banding sindrom demensia. Permasalahan Kontinum Forgetfulness–Demensia (Alzhemier). Perdossi, Jakarta. 1999.
10. Rahardjo TBW, Hartono T, Dewi VP, Hoogervorst E, Arifin EN. Facing the geriatric wave in Indonesia. Financial conditions and social support. Dalam Arifin EN, Ananta A. (eds.) Older Persons in Southeast Asia. An Emerging Asset, ISEAS, Singapore. 2009.



11. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008; 178(5): 548-56.
12. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: A Meta-Analysis. *Neurology* 1998; 51(3): 728-33.
13. Yaffee K, Barnes DE. Epidemiology and Risk Factors. *The Behavioral Neurology of Dementia*. Cambridge Medicine, Cambridge, 2009
14. Riedel-Heller SG, Busse A, Aurich C, Matschinger H, Angermeyer MC. Incidence of dementia according to DSM-III-R and ICD-10: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+), Part 2. *Br. J. Psychiatr.* 2001;179: 255-260.
15. Rocca WA, Cha RH, Waring SC, Kokmen E. Incidence of dementia and Alzheimer's disease. A reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975-1984. *Am J Epidemiol.* 1998; 148(1): 51-62.
16. Hébert R, Brayne C, Spiegelhalter D. Factors associated with functional decline and improvement in a very elderly community-dwelling population. *Am J Epidemiol.*1999; 150(5): 501-10.
17. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(9): 809-15.
18. Folstein MF, Bassett SS, Anthony JC, Romanoski AJ, Nestadt GR. Dementia: Case ascertainment in a community survey. *J Gerontol.* 1991;46(4): 132-8.
19. Tang MX, Cross P, Andrews H, et al. Incidence of AD in African-Americans, Caribbean Hispanics, and Caucasians in Northern Manhattan. *Neurology*, 2001; 56(1): 49-56.
20. Manly JJ, Jacobs DM, Mayeux R. Alzheimer disease among different ethnic and racial groups. Dalam: Miller BL, Boeve, BF (eds.). *The Behavioral Neurology of Dementia*, Cambridge University Press. 2009.
21. White L, Petrovitch H, Ross GW, et al. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA.* 1996; 276(12): 955-60.
22. Sahadevan S, Saw SM, Gao W, et al. Ethnic differences in Singapore's dementia prevalence: the stroke, Parkinson's disease, epilepsy, and dementia in Singapore study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(11): 2061-8.
23. Post SG, Whitehouse PJ (eds.). *Genetic testing for Alzheimer disease. Ethical and Clinical Issues.* The Johns Hopkins University Press, 1998, pp. 37-64
24. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, Morris CM, O'Brien JT. Apolipoprotein E ε4 allele, temporal lobe atrophy, and white matter lesion in late-life dementia. *Arch.Neurol.* 1999; 56(8): 961-5.
25. Roses AD A New Paradigm for clinical evaluation of dementia: Alzheimer disease and Apolipoprotein e genotypes. Dalam: Post SG, Whitehouse, PJ (eds.) *Genetic testing for Alzheimer disease. Ethical and Clinical Issues.* The Johns Hopkins University Press,1998,pp. 37-64
26. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E₄ Allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2002;137(3): 149-155.
27. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife Cardiovascular Risk Factors and Risk of Dementia in Late Life. *Neurology*.2005; 64(2): 277-81.
28. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B. Low blood pressure and dementia in elderly people: The Kungsholmen Project. *BMJ* 1996;312(7034): 805-8.
29. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4(8): 487-99.
30. Hanon O, Latour F, Seux ML, Lenoir H, Forette F, Rigaud AS, REAL.FR Group. Evolution of blood pressure in patients with Alzheimer's disease: a one year survey of a French cohort (REAL-FR). *J Nutr Health Aging* 2005;9(2): 106-111
31. HughesTF, Ganguli M. Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. *Curr Psychiatry Rev.*, 2009; 5(2):73-92.
32. Padwal R, Straus SE, McAlister FA. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ* 2001;322(7292): 977-80.
33. Havlik RJ, Foley DJ, Sayer B, Masaki K, White L, Launer LJ. Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: The Honolulu-Asia aging study. *Stroke* 2002; 33(1): 26-30.
34. Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging.* 2000;21(1): 57-62.
35. den Heijer T, Launer LJ, Prins ND et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology* 2005; 64(2): 263-7.
36. Aliev G, Smith MA, Obrenovich ME, de la Torre JC, Perry G. Role of vascular hypoperfusion-induced oxidative stress and mitochondria failure in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Neurotox Res.* 2003; 5(7): 491-504.
37. Heckman GA, Patterson CJ, Demers C, St.Onge J, Turpie ID, McKelvie RS. Heart failure and cognitive impairment: Challenges and opportunities. *Clinical Interventions in Aging* 2007;2(2): 209-18.
38. Trojano L, Antonelli, Incalzi R, Acanfora D, Picone C, Mecocci P, Rengo F & Congestive Heart Failure Italian Study Investigators. Cognitive impairment: a key feature of congestive heart failure in the elderly. *J Neurol.* 2003;250(12):1456-63.
39. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2006;166(9): 1003-8.
40. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Inzitari D. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(7): 775-82.
41. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; 48(12): 2460-9.
42. Heckman GA, Patterson CJ, Demers C, St.Onge J, Turpie ID, McKelvie RS. Heart failure and cognitive impairment: Challenges and opportunities. *Clinical Interventions in Aging* 2007; 2(2): 209-18.
43. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;(28) 2: 316-21.
44. Wozakowska-Kaplon B, Opolski G, Kosior D, et al. Cognitive disorders in elderly patients with permanent atrial fibrillation. *Kardiol Pol* 2009;67(5): 487-93.
45. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2007;64(4): 570-5.
46. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife Cardiovascular Risk Factors and Risk of Dementia in Late Life. *Neurology*.2005; 64(2): 277-81.
47. Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia a population-based twin study. *Diabetes* 2009; 58(1): 71-7.
48. Schnaider-Beeri M, Goldbourt U, Silverman JM, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology.* 2004; 63(10): 1902-7.



49. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the radiation effects research foundation adult health study. *JAGS* 2009;51(3): 410-414.
50. Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology* 1999; 52(5): 971-5.
51. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2008; 65(8):1066-73.
52. Wu JH, Haan MN, Liang J, Ghosh D, Gonzalez HM, Herman WH. Impact of antidiabetic medications on physical and cognitive functioning of older Mexican Americans with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Ann Epidemiol*. 2003;13(5): 369-76.
53. Haan MN. Therapy insight: Type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2(3): 159-66.
54. Manschot SM, Biessels GJ, de Valk H, et al. & Diabetic Encephalopathy Study Group. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(11): 2388-2397.
55. Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, Gatz M, McClearn G. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. *Int Psychogeriatr*. 2002 Sep;14(3):239-48.
56. Gasparini L, Netzer WJ, Greengard P, Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23(6): 288-93.
57. de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2005; 7(1): 45-61.
58. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322(7300): 1447-51.
59. Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007; 68(10): 751-6.
60. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Lipid metabolism in cognitive decline and dementia. *Brain Res Rev*. 2006; 51(2): 275-92.
61. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E₄ Allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2002;137(3): 149-155.
62. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham study. *Arch Intern Med*. 2003; 163(9): 1053-57.
63. Mielke MM, Zand, PP, Sjögren M, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neuroepidemiology*. 2000; 19(3): 141-8.
64. Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007;68(10): 751-6.
65. Postiglione A, Cortese C, Fischetti A et al. Plasma lipids and geriatric assessment in a very aged population of south Italy. *Atherosclerosis*. 1989; 80(1): 63-8.
66. Zhang MY, Katzman R, Salmon D, et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education. *Ann Neurol*. 1990;27(4): 428-37.
67. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166(4): 367-78.
68. Mahley RW. Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988; 240(4852): 622-30.
69. Launer LJ, White LR, Petrovitch H, Ross GW, Curb JD. Cholesterol and Neuropathologic Markers of AD: A Population-Based Autopsy Study. *Neurology*. 2001;57(8): 1447-52.
70. Simons M, Keller P, De Strooper B, Beyreuther K, Dotti CG, Simons K. Cholesterol depletion inhibits the generation of b-amyloid in hippocampal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1998; 95(11): 6460-64.
71. Pfrieger FW. Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(6): 1158-71.
72. Smith LL. Another cholesterol hypothesis: cholesterol as antioxidant. *Free Radic Biol Med*. 1991;11(1): 47-61.
73. Nourhashemi F, Vellas B. Weight loss as a predictor of dementia and Alzheimer's disease? *Expert Rev Neurotherapeutics*, 2008;5(5): 691-3.
74. Rodriguez EG, Dodge HH, Birzescu MA, Stoehr GP, Ganguli M. Use of lipid-lowering drugs in older adults with and without dementia: a community-based epidemiological study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(11): 1852-6.
75. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The aging thyroid. *Endocr Rev*. 1995;16(6): 686-715.
76. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda GP, Morganti S, Usberti E, et al. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the InChianti study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(1):89-93.
77. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291(2): 228-238.
78. Lopez OL, Rabin BS, Huff FJ, Rezek D, Reinmuth OM. Serum autoantibodies in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia and in nondemented control subjects. *Stroke* 1992;23(8): 1078-1083.
79. Videla LA, Sir T, Wolff C. Increased lipid peroxidation in hyperthyroid patients: suppression by propylthiouracil treatment. *Free Radic Res Commun*. 1988; 5(1): 1-10.
80. Chan RS, Huey ED, Maecker HL et al. Endocrine modulators of necrotic neuron death. *Brain Pathol*. 1996;6(4): 481-91.
81. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005;62(10):1556-60.
82. Sturman MT, de Leon CF, Bienias JL, Morris MC, Wilson RS, Evans DA. Body mass index and cognitive decline in a biracial community population. *Neurology*. 2008; 70(5): 360-7.
83. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(3): 1524-8.
84. Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol*. 2006;5(8): 713-20.
85. Fewless DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's abeta. *The FASEB J*. 2004;18(15): 1870-8.
86. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(15): 1774-83.
87. Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr*. 1997; 66(4): 750-9.
88. Kwok T, Lee J, Lam L, Woo J. Vitamin B(12) supplementation did not improve cognition but reduced delirium in demented patients with vitamin B(12) deficiency. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008; 46(3): 273-82.
89. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, vol. 3.
90. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(1): 21-30.
91. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Ammour W, Zahlane M, Adnaoui M, Aouni M, Mohattane A, Maaoui A. Neurological manifestations of vitamin B12 deficiency: a retrospective study of 26 cases. *Rev Med Interne*. 2006 Jun;27(6):442-7. Epub 2006 Feb 28. French.



92. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension stroke. *2006*;37 (5): 1165-70.
93. Behl C. Alzheimer's disease and oxidative stress: implications for novel therapeutic approaches. *Prog Neurobiol.* 1999; 57(3): 301-23.
94. Engelhart MJ, Geerlings MI et al. Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Alzheimer Disease', *JAMA* 2002; 287(4): 3223-9.
95. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al.Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: The Cache County Study. *Arch Neurol.* 2004; 61 (1): 82-8.
96. Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia. The Honolulu-Asia aging study', *Am J Epidemiol.* 2004;159(10): 959-67.
97. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002;287(24): 3230-7.
98. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame project. *Am J Med.* 2006;119(9): 751-9.
99. Commenges D, Scotet V, Renaud S, et al. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur. J. Epidemiol* 2000; 16, (4): 357-63.
100. Allen, RR, Carson, L, Kwik-Urube, C, Evans, EM & Erdman, JW Jr. 2008, 'Daily Consumption of A Dark Chocolate Containing Flavanols and Added Sterol Esters Affects Cardiovascular Risk Factors in A Normotensive Population with Elevated Cholesterol', *J. Nutr.*, vol. 138, no. 4, pp. 725-31.
101. Grassi D, Desideri G, Necozione S et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J. Nutr.* 2008;138(9): 1671-1676.
102. Hamed MS, Gambert S, Bliden KP, et al. Dark chocolate effect on platelet activity, C-reactive protein and lipid profile: A pilot study. *South Med J.* 2008;101(12): 1203-8.
103. Balzer J, Rassaf T, Heiss C, et al. Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients a double-masked, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(22):2141-9.
104. Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, et al. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: A population-based. *Dement Geriatr Cogn Disord.*2006;22(1): 99-107.
105. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, et al.Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2008; 71(6): 430-8.
106. Sparks DL, Scheff SW, Hunsaker JC 3rd, Liu H, Landers T, Gross DR. Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. *Exp Neurol.* 1994;126(1): 88-94.
107. Ritchie K, Carrière, I, de Mendonca, A, et al. The neuroprotective effects of caffeine: a prospective population study (the Three City Study). *Neurology*, 2007; 69(6): 536-45.
108. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al:Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol.* 2002;156(5): 445-53.
109. Maia L, de Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol.* 2002; 9(4): 377-82.
110. Arendash GW, Mori T, Cao C, et al. Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid- β levels in aged Alzheimer's disease mice. *J. Alzheimer's Dis.* 2009;17(3):661-80.
111. Costa MS, Botton PH, Mioranza S, et al.Caffeine improves adult mice performance in the object recognition task and increases BDNF and TrkB independent on phospho-CREB immunocent in the hippocampus. *Neurochem Int.*2008; 53(3-4): 89-94.
112. Luchsinger JA, Mayeux R.Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2004; 3(10): 579-87.
113. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2006; 59(6): 912-21.
114. Ganguli M, Vander Bilt J, Saxton JA, Shen C, Dodge HH.Alcohol consumption and cognitive function in late life: a longitudinal community study. *Neurology.* 2005;65(8): 1210-7.
115. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C.Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: A systematic review. *Age and Ageing* 2008; 37(5): 505-12.
116. Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study, *BMJ*, 2004; 329(7465): 539.
117. Mehlig K, Skoog I, Guo X, Schütze M, et al.Alcoholic beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in Goteborg. *Am J Epidemiol.* 2008;167(6): 684-91.
118. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA.* 2003;289(1): 1405-13.
119. Bond GE, Burr RL, McCurry SM, Rice MM, Borenstein AR, Larson EB. Alcohol and cognitive performance: a longitudinal study of older Japanese Americans, The Kame Project. *Int Psychogeriatr.* 2005; 17(4): 653-68.
120. Agarwal DP.Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: A review of putative mechanism. *Alcohol and Alcoholism.* 2002;37(5): 409-15.
121. Baum-Baicker C. The psychological benefits of moderate alcohol consumption: A review of the literature. *Drug Alcohol Depend.* 1985;15(4): 305-22.
122. Marambaud P, Zhao H, Davies P.Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid- peptides. *J. Biol. Chem.* 2005;280(45): 37377-82.
123. McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(3): 16-21.
124. Hernán MA, Alonso A, Logroscino G.Cigarette smoking and dementia. potential selection bias in the elderly. *Epidemiol.* 2008; 19(3).
125. Galanis DJ, Petrovitch H, Launer LJ, Harris TB, Foley DJ, White LR. Smoking history in middle age and subsequent cognitive performance in elderly Japanese-american men the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(6): 507-15.
126. Tyas SL, White LR, Petrovitch H et al. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study', *Neurobiol Aging.* 2003;24(4): 589-96.
127. Rezvani AH, Levin ED.Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry.* 2001; 49(3): 258-67.
128. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev.*, 2007;17(3): 259-73.
129. Schmidt RH, Grady MS.Loss of forebrain cholinergic neurons following fluid-percussion injury: implications for cognitive impairment in closed head injury. *J Neurosurg.* 1995;83(3): 496-502.
130. Luukinen H, Viramo P, Koski K, Laippala P, Kivelä SL. Head injuries and cognitive decline among older adults: A population-based study. *Neurology.*1999;52 (3): 557-62
131. Guo Z, Cupples LA, Kurz A, et al Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 2000; 54(6): 1316-23.
132. Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, et al. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology.* 2000; 55(8): 1158-66.
133. Schofield PW, Tang M, Marder K, et al.Alzheimer's disease after remote head injury: an incidence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1997; 62 (1): 119-24.
134. van Duijn CM, Tanja TA, Haaxma R, et al.. Head trauma and the risk of Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol.*, 1992;135(7): 775-82.
135. Lye TC, Shores EA. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychol Rev.* 2000;10(2): 115-29.