



ARTIKEL PENELITIAN—RESEARCH ARTICLE

HbA1c Sebagai Kandidat Biomarker untuk Prediksi Progresivitas Gangguan Kognitif Terkait Diabetes Melitus Tipe 2

Putri Nurhayati^{1*}, Achmad Mujahidin Irham¹, I Dewa Bagus Ketut Widya Pramana¹, Herpan Syafii Harahap²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram – RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

*Korespondensi:
pnurhayati698@gmail.com

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolik kronik yang ditandai dengan resistensi insulin dan hiperglikemia yang mendasari terjadinya salah satu komplikasinya, yaitu gangguan kognitif. Gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2 umumnya ditandai dengan penurunan fungsi pada satu atau lebih domain kognitif. Penurunan fungsi kognitif pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat diperlambat progresivitasnya melalui kontrol kadar glukosa darah dengan baik. HbA1c adalah kandidat biomarker yang tepat untuk memprediksi progresivitas gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2. Hal ini didasari oleh beberapa karakteristik yang dimiliki oleh HbA1c, antara lain indeks paparan glukosa yang bagus dan dapat menilai komplikasi jangka panjang, memiliki variabilitas biologis harian yang rendah, relatif tidak terpengaruh oleh kondisi stress, dan tidak dipengaruhi oleh variasi akibat pembebanan jumlah glukosa.

Kata Kunci: Diabetes Melitus Tipe 2, Resistensi Insulin, Hiperglikemia, Gangguan Kognitif, HbA1c

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 saat ini menjadi masalah kesehatan global dan menyusun sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes melitus.^{1,2} Prevalensi penyakit diabetes melitus tipe 2 terus mengalami peningkatan setiap tahunnya dan pada tahun 2025 diproyeksikan sebanyak 380 juta penduduk dunia akan menderita penyakit tersebut.³ Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolik kronik yang ditandai dengan adanya resistensi insulin dan hiperglikemia yang mendasari terjadinya komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler.⁴

Gangguan kognitif merupakan salah satu bentuk komplikasi penting dari diabetes melitus tipe 2. Pasien dengan diabetes melitus tipe 2 memiliki risiko tinggi untuk mengalami gangguan kognitif, mulai dari derajat ringan sampai dengan demensia. Risiko untuk terjadinya gangguan kognitif pada pasien diabetes melitus tipe 2 sebesar 1.5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang bukan penderita diabetes.⁵⁻⁷ Di Amerika Serikat, prevalensi gangguan kognitif

pada pasien diabetes melitus sekitar 13,1% pada penduduk dengan rentang usia 65-74 tahun dan meningkat menjadi 24% pada penduduk dengan usia lebih dari 75 tahun.⁷ Gangguan kognitif yang ditemukan pada pasien dengan diabetes tipe 2 umumnya ditandai dengan terjadinya penurunan fungsi pada domain memori, fungsi eksekutif dan psikomotor, konsentrasi dan proses belajar.⁶ Jika tidak dideteksi dan ditatalaksana dengan baik, gangguan kognitif pada pasien lansia dengan diabetes melitus tipe 2 dapat mempengaruhi kualitas hidup mereka, seperti gangguan mood, depresi, stress, dan kesehatan fisik serta meningkatnya beban ekonomi negara.^{5,8}

Penurunan fungsi kognitif pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dipengaruhi oleh banyak faktor, diantaranya adalah karakteristik demografik (usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan), karakteristik klinik (durasi penyakit diabetes melitus tipe 2, profil HbA1c, dan pengobatan), dan faktor-faktor risiko vaskuler lain sebagai penyertanya (hipertensi, dislipidemia, obesitas sentral, merokok, dan penyakit jantung koroner).⁹⁻¹¹ Proses yang mendasari terjadinya



gangguan kognitif pada penderita diabetes tipe 2 sangat kompleks, namun secara umum meliputi serangkaian mekanisme yang meliputi resistensi insulin, hipoglikemia dan hiperglikemia, neuroinflamasi dan gangguan vaskuler.¹² Gangguan pensinyalan neuronal akibat resistensi insulin mengakibatkan ketidakmampuan sel neuron di otak untuk merespon neurotransmitter atau hormonal secara tepat dan kondisi tersebut selanjutnya akan menimbulkan gangguan plastisitas neuron di otak.¹³ Adanya kondisi hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2 dapat memediasi terjadinya peningkatan sekresi sitokin proinflamasi dan stress oksidatif yang dapat menyebabkan terjadinya kerusakan neuronal dan disfungsi endotel pembuluh darah otak.⁶ Hipoglikemia merupakan efek samping yang umum terjadi akibat penggunaan obat antidiabetes yang menyebabkan kerusakan neuron di otak yang dikaitkan dengan terjadinya gangguan kognitif dan penurunan intelegensi.¹⁴

Pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kadar HbA1c yang tinggi dalam serum dapat mengalami penurunan fungsi kognitif 10% lebih cepat dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar HbA1c normal.³ Penurunan fungsi kognitif ini dapat bersifat progresif dalam beberapa tahun, sehingga intervensi terhadap penurunan fungsi kognitif tersebut perlu dilakukan sedini mungkin. *American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan agar kadar HbA1c serum pada pasien diabetes melitus tipe 2 tetap dipertahankan <53,0 mmol/mol (<7,0%). Kontrol kadar HbA1c pada rentang kadar tersebut mampu memperlambat progresivitas gangguan kognitif pada pasien diabetes melitus tipe 2.¹⁵ Kadar HbA1c serum dapat dipertimbangkan sebagai biomarker untuk kontrol kadar glukosa darah dan progresivitas gangguan kognitif ideal pada pasien diabetes melitus tipe 2, mengingat kadarnya dalam serum mencerminkan rerata kadar glukosa darah sirkulasi selama 2-3 bulan sebelumnya.¹⁵ Tinjauan pustaka ditujukan untuk memaparkan peran kontrol kadar HbA1c serum dalam menghambat progresivitas gangguan kognitif pada pasien diabetes melitus tipe 2.

EPIDEMIOLOGI GANGGUAN KOGNITIF PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolik kronik yang ditandai dengan adanya resistensi insulin dan hiperglikemia yang berdampak buruk terhadap kualitas hidup penderita, salah satunya adalah terjadinya gangguan kognitif.⁴ Prevalensi diabetes melitus tipe 2 mengalami peningkatan setiap tahunnya dan pada tahun 2025 diperkirakan sebanyak 380 juta penduduk dunia akan menderita penyakit tersebut.³ Pada tahun 2014, jumlah penderita diabetes pada populasi di Asia Tenggara, termasuk Indonesia, sebesar 96 juta jiwa. Indonesia sendiri menempati peringkat ke tujuh tertinggi di dunia untuk prevalensi penderita diabetes melitus tipe 2 dengan prevalensi mencapai 2% pada tahun 2018.^{16,17} Provinsi di Indonesia dengan prevalensi tertinggi untuk penyakit diabetes melitus tipe 2 adalah DKI Jakarta sebesar 3,4% dan provinsi NTT menduduki peringkat terendah penderita diabetes tipe 2 sebesar 0,9%.¹⁶ Pasien dengan diabetes melitus tipe 2 memiliki risiko tinggi untuk mengalami gangguan kognitif sebesar 1,5 kali dibandingkan pasien tidak mengalami diabetes. Prevalensi gangguan kognitif pada pasien diabetes melitus diperkirakan sekitar 13,1% pada penduduk dengan rentang usia 65-74 tahun dan meningkat menjadi 24% pada penduduk dengan usia lebih dari 75 tahun.⁷

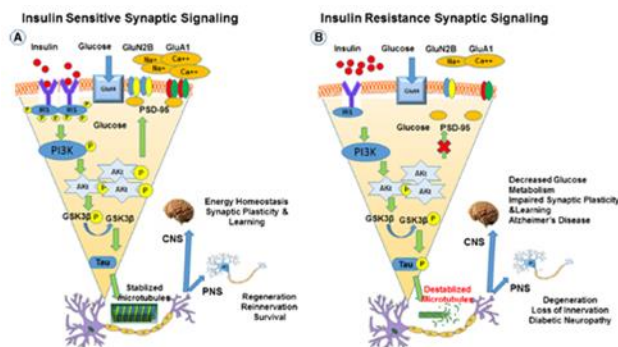
PATOFISIOLOGI GANGGUAN KOGNITIF PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Gangguan kognitif terkait diabetes mellitus tipe 2, baik dalam bentuk gangguan kognitif ringan maupun demensia, dapat terjadi melalui beberapa patomekanisme, antara lain resistensi insulin, hipoglikemia dan hiperglikemia, perubahan vaskuler, dan terjadinya inflamasi di otak.^{12,14} Tidak semua pasien diabetes melitus tipe 2 akan mengalami gangguan kognitif. Salah satu faktor penting yang menentukan tingkat kerentanan mereka untuk mengalami gangguan kognitif tersebut adalah

cognitive reserve yang dimiliki oleh pasien tersebut, terutama adalah tingkat pendidikan pasien.¹⁸

Resistensi insulin

Pasokan insulin di otak berasal dari insulin yang dihasilkan oleh sel β pankreas yang beredar di sirkulasi darah dan melewati sawar darah otak dan dari insulin yang diproduksi oleh bulbus olfaktorius dan girus dentatus melalui mekanisme autokrin.^{12,19} Pensinyalan insulin melalui aktivasi reseptor insulin di badan sel dan terminal sinaps neuron memiliki peran penting dalam mekanisme pembentukan memori dan fasilitasi plastisitas sinaps di hipokampus dalam proses belajar.¹² Gangguan pensinyalan neuronal tersebut yang dapat terjadi akibat adanya resistensi insulin dapat mengakibatkan terjadinya gangguan transmisi neuronal dan plastisitas sinaps dan gangguan kognitif.¹³



Gambar. Pensinyalan Insulin dan Resistensi Insulin pada Neuron Sinaps¹²

Kondisi resistensi insulin mengakibatkan insulin tidak dapat masuk ke dalam neuron dan kondisi ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan sinyal enzim Akt dan peningkatan aktivitas *Glycogen synthase kinase 3 beta* (GSK3 β).¹⁹ Kedua hal tersebut menyebabkan peningkatan produksi $A\beta$ dengan merangsang sekresi amyloid precursor protein γ (APP γ). Akibat adanya akumulasi produksi $A\beta$ menyebabkan terbentuknya amyloid plaque yang menentukan progresivitas gangguan kognitif pada pasien diabetes melitus.²⁰ Selain itu, akibat penurunan aktivitas Akt dan peningkatan GSK3 β juga menyebabkan hiperfosforilasi Tau, suatu *microtubule-associated protein* (MAP), yang menyebabkan ketidakstabilan mikrotubulus, gangguan transport aksonal, penurunan plastisitas

sinaps, dan degenerasi neuronal yang berkaitan dengan terjadinya gangguan kognitif.¹²

Hipoglikemia dan hiperglikemia

Hasil pencitraan otak menggunakan *magnetic resonance imaging* (MRI) pada pasien-pasien dengan kondisi hiperglikemia kronis menunjukkan adanya lesi di otak akibat kerusakan neuronal yang berkorelasi dengan terjadinya gangguan kognitif pada pasien-pasien tersebut.¹⁴ Hal ini berkaitan dengan adanya peningkatan produksi *Advance Glycation End-products* (AGEs) dan stres oksidatif di sirkulasi darah dan jaringan otak.⁶ AGEs merupakan produk yang dihasilkan dari reaksi kimia non-enzimatik antara gula tereduksi dan protein yang terakumulasi secara berlebihan pada penyakit diabetes melitus tipe 2 dan mampu menginduksi stress oksidatif dalam darah sirkulasi dan berbagai jaringan tubuh, termasuk jaringan otak.²¹ Peningkatan produksi AGEs dan stres oksidatif yang dihasilkan di jaringan otak dapat menyebabkan terjadinya degenerasi neuronal, neurotoksisitas, kerusakan endotel vaskuler otak dan gangguan kognitif.²²

Hipoglikemia merupakan salah satu komplikasi dari penggunaan obat antidiabetik yang paling umum ditemukan pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Pada penderita diabetes, efek samping yang umum terjadi akibat pemberian terapi obat antidiabetes yaitu hipoglikemia.²³ Hipoglikemia diartikan sebagai kadar glukosa dalam plasma <70 mg/dl atau <3.9 mmol/L.²⁴ Jika pada kondisi ini sel neuron di otak tidak segera mendapatkan suplai glukosa, akan terjadi kerusakan otak yang berkaitan dengan terjadinya gangguan kognitif dan penurunan intelegensi.¹⁴

Neuroinflamasi

Peningkatan sekresi sitokin proinflamasi, seperti Interleukin-6 (IL-6), IL-8, *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan *C-Reactive Protein* (CRP) di otak pada penderita diabetes mellitus tipe 2 disebabkan oleh adanya diinduksi neuroinflamasi oleh sel-sel radang perivaskuler otak dan mikroglia di jaringan otak.²⁵ Mediator proinflamasi yang telah disekresikan tersebut dan stress oksidatif yang terjadi di jaringan otak selanjutnya dapat merangsang sekresi mediator proinflamasi lebih lanjut oleh sel radang perivaskuler dan mikroglia



melalui aktivasi *nuclear factor-kappa B cells* (NF-KB) oleh sel-sel tersebut.¹² Dengan demikian, proses neuroinflamasi yang terjadi pada kondisi ini bersifat *self-sustaining*. Proses neuroinflamasi diatas dapat mengganggu plastisitas sinaps dan fungsi memori yang berkaitan dengan gangguan fungsi kognitif.²²

FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP PROGRESIVITAS GANGGUAN KOGNITIF PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Penderita diabetes memiliki risiko 1,5 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami gangguan kognitif.^{26,27} Penurunan fungsi kognitif pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dipengaruhi oleh banyak faktor, diantaranya adalah karakteristik demografik (usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan), karakteristik klinik (durasi penyakit diabetes melitus tipe 2, profil HbA1c, dan pengobatan), dan faktor-faktor risiko vaskuler lain sebagai penyertanya (hipertensi, dislipidemia, obesitas sentral, merokok, dan penyakit jantung koroner).⁹⁻¹¹

Individu usia lanjut cenderung memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami gangguan kognitif dibandingkan usia muda. Hal ini disebabkan oleh adanya peningkatan produksi AGEs dan stres oksidatif di jaringan otak yang menyebabkan degenerasi neuronal dan kerusakan endotel vaskuler otak pada usia lanjut.²² Selain itu, pada usia lanjut terjadi penurunan volume, komposisi dan integritas dari substansi alba di otak yang berfungsi sebagai penghubung dan pengatur komunikasi antar neuron di otak.²⁸ Terjadinya penurunan volume, komposisi dan integritas substansi alba tersebut juga terlihat lebih progresif pada perempuan berusia lanjut dibandingkan laki-laki pada kelompok usia yang sama. Hal ini dapat terkait dengan beberapa faktor diantaranya faktor genetik, penurunan kadar hormon gonad dan tingkat aktivitas fisik, kesehatan fisik dan mental pada perempuan lansia. Dengan demikian, perempuan memiliki risiko lebih

tinggi terjadi gangguan kognitif dibandingkan dengan laki-laki.²⁹

Individu lansia dengan tingkat pendidikan tinggi memiliki risiko lebih rendah untuk mengalami penurunan kognitif dibandingkan dengan individu yang memiliki tingkat pendidikan rendah.³⁰ Seseorang dengan tingkat pendidikan tinggi cenderung mengalokasikan waktunya untuk mengasah kemampuan intelektualnya dengan membaca, menulis, dan aktivitas kognitif lainnya. Hal tersebut dapat memberikan manfaat, baik pada struktur maupun fungsi otak, yaitu meningkatkan densitas sinaptik dan komunikasi antar sel neuron sehingga dapat mengurangi risiko terjadi gangguan kognitif.³¹

Kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus tidak memiliki hubungan dengan kejadian gangguan kognitif, namun kondisi hiperglikemia menunjukkan bahwa terjadi kerusakan jaringan endotelial pembuluh darah yang disebabkan oleh adanya peningkatan stres oksidatif yang dapat menyebabkan terjadinya penurunan kemampuan kognitif secara signifikan.¹¹ Pada pasien diabetes melitus dengan faktor risiko vaskuler lain, seperti hipertensi dan kebiasaan merokok, menunjukkan angka kejadian gangguan kognitif yang lebih tinggi.¹⁰ Hal tersebut terkait dengan efek hipertensi dalam mendorong terjadinya *remodelling* pembuluh darah otak, gangguan autoregulasi otak, penurunan perfusi otak, dan penurunan kemampuan otak untuk membersihkan protein yang bersifat neurotoksik, misalnya A β .³²

PERAN KONTROL HBA1C TERHADAP PROGRESIVITAS GANGGUAN KOGNITIF PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Suatu penelitian kohort juga menunjukkan bahwa penurunan kognitif pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kontrol glikemik yang baik relatif lebih lambat dibandingkan dengan mereka yang memiliki kontrol glikemik yang buruk.³³ Studi pencitraan dengan menggunakan MRI juga



menunjukkan bahwa pasien diabetes melitus tipe 2 yang menerima terapi intensif dan mendapatkan kontrol glikemik yang baik akan mengalami perlambatan laju atrofi otak dibandingkan dengan mereka yang menerima terapi standar dan tidak mendapatkan kontrol glikemik yang baik.¹² Dengan demikian, kontrol yang baik terhadap kadar glukosa darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu komponen penting dalam penatalaksanaan gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2.¹⁵ Untuk mendapatkan kontrol glukosa darah yang baik, maka dibutuhkan biomarker yang tepat yang dapat memprediksi derajat fluktuasi kadar glukosa darah dalam kurun waktu yang cukup lama yang berpengaruh terhadap penurunan fungsi kognitif.

HbA1c merupakan salah satu kandidat biomarker untuk tujuan tersebut. Pengukuran kadar HbA1c dalam darah lebih unggul dalam memprediksi derajat fluktuasi kadar glukosa darah jika dibandingkan dengan tes pengukuran kadar glukosa darah puasa atau 2 jam post-prandial.³ Hal ini disebabkan karena kadar HbA1c dalam darah mencerminkan rerata kadar glukosa dalam darah sirkulasi dalam kurun waktu 2-3 bulan sebelumnya.¹⁵ Studi ACCORD-MIND menunjukkan bahwa kontrol HbA1c darah hingga mencapai kadar ≤ 53.0 mmol/mol (7.0%) atau dibawahnya mampu memperlambat progresivitas penurunan fungsi kognitif terkait diabetes melitus tipe 2.¹⁵ Pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kadar HbA1c yang tinggi dalam darah dapat mengalami penurunan fungsi kognitif 10% lebih cepat dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar HbA1c darah yang normal.³ Penurunan ini dapat menjadi progresif hanya dalam kurun waktu beberapa tahun.¹⁵

HbA1c merupakan komponen minor dari turunan post-translasiional HbA (adult haemoglobin) yang berikatan dengan monosakarida (fruktosa dan glukosa).³⁴ HbA1c memiliki persentase paling besar dari sel darah manusia, yaitu sekitar 4% dari total hemoglobin A.³⁵ Secara umum, konsentrasi HbA1c tergantung pada konsentrasi glukosa darah dan usia

eritrosit.³⁴ Hubungan langsung antara HbA1c dan rata-rata glukosa darah tersebut terjadi karena eritrosit terus menerus terglukasi selama 120 hari masa hidupnya dan laju pembentukan glikohemoglobin setara dengan konsentrasi glukosa darah.³⁵ Dengan demikian, pengukuran HbA1c penting untuk kontrol glikemik jangka panjang pada pasien diabetes melitus tipe 2.

HbA1c dapat menjadi salah satu kandidat biomarker untuk prediksi progresivitas gangguan kognitif terkait diabetes melitus tipe 2. Hal ini disebabkan karena HbA1c memiliki indeks paparan glukosa keseluruhan yang lebih baik dan dapat menilai komplikasi jangka panjang. Disamping itu, HbA1c memiliki variabilitas biologis harian yang lebih rendah (<2%) dibandingkan dengan kadar glukosa puasa (12-15%), relatif tidak terpengaruh oleh keadaan akut seperti pada kondisi stress, tidak dipengaruhi oleh variasi akibat pembebanan jumlah glukosa yang sama pada individu dengan ukuran tubuh yang berbeda seperti pada TTGO, memiliki variasi diurnal yang rendah, serta mudah dan dapat dilakukan kapan saja.^{36,37}

KESIMPULAN

Gangguan kognitif merupakan salah satu komplikasi penting dari diabetes melitus tipe 2. Kontrol glukosa darah yang baik merupakan strategi utama dalam mencegah progresivitas penurunan fungsi kognitif pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. HbA1c merupakan kandidat biomarker penting untuk kontrol progresivitas penurunan fungsi kognitif terkait diabetes melitus tipe 2. Hal ini terkait dengan fungsinya yang penting dalam memprediksi derajat fluktuasi kadar glukosa darah dalam kurun waktu lebih lama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Med J*. 2012;27(4):269–73.
2. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2 - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. StatPearls. 2020 [cited 2021 Apr 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
3. Doroodgar M, Doroodgar M, Tofangchiha S. Evaluation of relation between hba1c level with cognitive



- disorders and depression in type 2 diabetes mellitus patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(15):2462–6.
4. Smushkin G, Vella A. What is type 2 diabetes? *Galina. Med*. 2011;38(11):597–601.
 5. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World J Diabetes*. 2016;7(17):412.
 6. Munshi MN. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: What a clinician needs to know. *Diabetes Care*. 2017;40(4):461–7.
 7. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*. 2020;63(1):3–9.
 8. Stites SD, Harkins K, Rubright JD, Karlawish J. Relationships between Cognitive Complaints and Quality of Life in Older Adults with Mild Cognitive Impairment, Mild Alzheimer's Disease Dementia, and Normal Cognition. *Physiol Behav*. 2018;176(5):139–48.
 9. Li W, Sun L, Li G, Xiao S. Prevalence, influence factors and cognitive characteristics of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus. *Front Aging Neurosci*. 2019;10(JUL):1–7.
 10. Teixeira MM, Passos VMA, Barreto SM, Schmidt MI, Duncan BB, Belegoli AMR, et al. Association between diabetes and cognitive function at baseline in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Sci Rep*. 2020;10(1):1–10.
 11. Xia S-S, Xia W-L, Huang J-J, Zou H-J, Tao J, Yang Y. The factors contributing to cognitive dysfunction in type 2 diabetic patients. *Ann Transl Med*. 2020;8(4):104–104.
 12. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2016;16(9):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-016-0775-x>
 13. Spinelli M, Fusco S, Grassi C. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: Mechanisms and biomarkers of cognitive decline. *Front Neurosci*. 2019;10(JUL):1–13.
 14. Mastro A, Caputo JB, Vagula MC. Cognitive impairment and dementia in parkinson's disease. *Int J Health Care Qual Assur* [Internet]. 2011 [cited 2021 Apr 27];24(3):228–32. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/833624_2
 15. Zheng F, Yan L, Yang Z, Zhong B, Xie W. HbA1c, diabetes and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia*. 2018;61(4):839–48.
 16. Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Vol. 53, Kementrian Kesehatan RI. 2018.
 17. WHO. Fakta dan Angka Diabetes [Internet]. Vol. 2, Jurnal Kesehatan. 2018 [cited 2021 Apr 12]. p. 10–5. Available from: <http://www.p2ptm.kemkes.go.id/dokumen-ptm/fakta-dan-angka-diabetes>.
 18. Harahap HS, Indrayana Y. Peran Neuroprotektif Cognitive Reserve Dalam Menghambat Progresivitas Gangguan Kognitif Terkait Diabetes Melitus Tipe 2. *J Kedokt*. 2020;9(4):256–63.
 19. Bloemer J, Bhattacharya S, Amin R, Suppiramaniam V. Impaired insulin signaling and mechanisms of memory loss [Internet]. 1st ed. Vol. 121, *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier Inc.; 2014. 413–449 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800101-1.00013-2>
 20. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Exp Mol Med* [Internet]. 2015;47(3):e149. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/emm.2015.3>
 21. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: Current insights. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1011–9.
 22. Sharma G, Parihar A, Talaiya T, Dubey K, Porwal B, Parihar MS. Cognitive impairments in type 2 diabetes, risk factors and preventive strategies. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2020;31(2):1–14.
 23. Balijepalli C, Druyts E, Siliman G, Joffres M, Thorlund K, Mills EJ. Hypoglycemia: A review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes. *Clin Epidemiol*. 2017;9:291–6.
 24. Kalra S, Mukherjee J, Ramachandran A, Saboo B, Shaikh S, Venkataraman S, et al. Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(5):819.
 25. Wong CHY, Wanrooy BJ, Bruce DG. Neuroinflammation, Type 2 Diabetes, and Dementia [Internet]. *Type 2 Diabetes and Dementia*. Elsevier Inc.; 2018. 195–209 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809454-9.00010-X>
 26. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018;14(10):591–604. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
 27. Widie Nugroho BA, Oka Adnyana IM, Purwa Samatra DPG. Gula darah tidak terkontrol sebagai faktor risiko gangguan fungsi kognitif pada penderita diabetes melitus tipe 2 usia dewasa menengah. *Medicina (B Aires)*. 2016;47(1):22–9.
 28. Murman DL. The Impact of Age on Cognition Cognition and the Aging Auditory System. *Semin Hear* [Internet]. 2015;36(1):111–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1555115>.
 29. Alsayyad E, Helmy AA, Kishk NA, Farghaly M, Ragab AH, El-Jaafary SI. Gender difference in health issues and cognitive functions among an Egyptian normal elderly population. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2020;56(1).
 30. Clouston SAP, Smith DM, Mukherjee S, Zhang Y, Hou W, Link BG, et al. Education and cognitive decline: An integrative analysis of global longitudinal studies of cognitive aging. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci*. 2020;75(7):E151–60.
 31. Parisi JM, Rebok GW, Xue QL, Fried LP, Seeman TE, Tanner EK, et al. The role of education and intellectual activity on cognition. *J Aging Res*. 2012;2012:20–4.
 32. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(3).
 33. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* [Internet]. 2012;379(9833):2291–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60360-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60360-2)



34. Sinha N. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J.* 2011;51(8):616–22.
35. Paputungan SR, Sanusi H. Peranan Pemeriksaan Hemoglobin A1c pada Pengelolaan Diabetes Melitus. *cdkjournal.* 2014;24(3):90–4.
36. Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): Old dogmas, a new perspective? *Clin Chem Lab Med.* 2011;48(5):609–14.
37. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. HbA1c in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: The Asturias study (1998–2005). *Diabetes Metab.* 2011;37(1):27–32.