

# KEGIATAN KEAGAMAAN, RISIKO VASKULAR, APOE ε4, DAN HUBUNGANNYA DENGAN PENURUNAN FUNGSI KOGNITIF LANSIA PENDIDIKAN RENDAH

## RELIGIOUS ACTIVITY, VASCULAR RISK, APOE ε4, AND THEIR ASSOCIATION WITH COGNITIVE DECLINE IN LOWER EDUCATION ELDERLY

Sagita Pratiwi Sugiyono,\* Yuda Turana,\*\* Yvonne Suzy Handajani,\*\*\* Nelly Tina Widjaja,\*\*\* Linda Suryakusuma\*\*

### ABSTRACT

**Introduction:** The prevalence of lower education elderly in Indonesia is still high, while low education is one of the significant risk factors in cognitive decline. Besides, many other factors are still controversial with cognitive decline.

**Aim:** This study focuses on religious activities, vascular risk, apolipoprotein E (APOE) ε4, and their association with cognitive decline in the elderly who already have a vital risk factor: low education.

**Methods:** This was a cohort study. There were 154 participants of lower education elderly, with the median follow up 2-3 years. The independent variables were religious activity, vascular risk, APOE ε4, and demographic characteristics. The dependent variable was cognitive decline, defined by lowered MMSE score  $\geq 2$  compared to the baseline data.

**Results:** The mean age of the participants was  $70.5 \pm 7.9$  years old, with the majority being female (73.4%). Religious activity and cholesterol level had a significant association with cognitive decline in lower education elderly ( $p < 0.05$ ;  $RR = 1.6$ ;  $RR = 1.5$ ), other factors, such as APOE ε4, gender, age, marital status, hypertension, body mass index, diabetes mellitus, smoking, and depression showed no significant association ( $p > 0.05$ ). In multivariate analysis, cholesterol level and religious activity were associated with cognitive decline with a relative risk of 2.97 and 2.3, respectively.

**Discussion:** High cholesterol level ( $\geq 200$  mg/dL) and participation in religious activity were protective factors for cognitive decline in lower education elderly.

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Prevalensi lansia berpendidikan rendah di Indonesia masih tinggi, sedangkan pendidikan rendah adalah faktor risiko mayor dalam penurunan fungsi kognitif. Banyak faktor-faktor lain yang masih kontroversial dalam kaitannya dengan penurunan fungsi kognitif.

**Tujuan:** Penelitian ini fokus pada kegiatan keagamaan, kadar kolesterol, APOE ε4, dan kaitannya dengan penurunan fungsi kognitif pada lansia yang sudah mempunyai faktor risiko kuat, yaitu pendidikan rendah.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan penelitian deskriptif analitik dengan desain kohort. Diikuti oleh 154 responden lansia pendidikan rendah dengan waktu *follow up* 2-3 tahun. Variabel bebas adalah kegiatan keagamaan, risiko vaskular, APOE ε4, serta karakteristik demografis. Variabel terikat adalah penurunan fungsi kognitif yang dinyatakan dengan penurunan skor MMSE  $\geq 2$  dibandingkan dengan data awal.

**Hasil:** Rerata usia dari 154 partisipan adalah  $70,5 \pm 7,9$  tahun, dengan mayoritas adalah perempuan (73,4%). Kegiatan keagamaan dan kadar kolesterol mempunyai hubungan bermakna dengan penurunan fungsi kognitif pada lansia pendidikan rendah ( $p < 0,05$ ;  $RR = 1,6$ ;  $RR = 1,5$ ), sedangkan faktor lain, seperti APOE ε4, jenis kelamin, usia, status kawin, hipertensi, status gizi, diabetes melitus, merokok, dan depresi tidak mempunyai hubungan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada analisis multivariat kadar kolesterol dan kegiatan keagamaan mempunyai hubungan bermakna dengan risiko relatif 2,97 dan 2,3.

**Diskusi:** Kadar kolesterol  $\geq 200$  mg/dL dan mengikuti kegiatan keagamaan yang merupakan faktor protektif dalam penurunan fungsi kognitif pada lansia pendidikan rendah.

**Kata kunci:** APOE ε4, kegiatan keagamaan, lansia, pendidikan rendah, risiko vaskular

\*Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta; \*\*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta. \*\*\*Pusat Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta. **Korespondensi:** yuda.turana@atmajaya.ac.id.

### PENDAHULUAN

Peningkatan lansia akan diikuti dengan peningkatan penyakit neurodegeneratif. Salah satu penyakit neurodegeneratif adalah gangguan kognitif dan demensia. Faktor risiko mayor gangguan fungsi

kognitif pada lansia adalah pendidikan rendah.<sup>1-3</sup> Menurut Badan Pusat Statistik (BPS), sebagian besar penduduk lansia masih berpendidikan rendah. Terdapat satu diantara empat lansia yang tidak pernah bersekolah (24,60%). Sementara penduduk lansia

yang tidak tamat SD sebesar 31,45%, dan tamat SD/ sederajat sebesar 25,68%.<sup>4</sup>

Selain itu, ada banyak faktor yang sering dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif, seperti risiko vaskular (kadar kolesterol, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, dan merokok) dan karakteristik demografis (jenis kelamin, usia, dan status kawin).<sup>5-8</sup> Kegiatan sosial, terutama kegiatan keagamaan merupakan faktor protektif pada beberapa penelitian.<sup>9,10</sup>

Penelitian yang menggunakan responden spesifik lansia pendidikan rendah terhadap penurunan fungsi kognitif belum banyak ditemukan di Indonesia.

## TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk meneliti hubungan kegiatan keagamaan, risiko vaskular, APOE  $\epsilon 4$  terhadap penurunan fungsi kognitif pada lansia pendidikan rendah.

## METODE

Penelitian deskriptif analitik dengan desain kohor ini merupakan bagian dari *active ageing research*. Sampel penelitian merupakan semua lansia dengan yang pernah diteliti sebelumnya dan datang mengikuti *follow-up* pada tahun 2017 di RW 08 Penjaringan Jakarta Utara (3 tahun) dan RPTRA Kenanga Cideng Jakarta Pusat (2 tahun).

Kriteria inklusi penelitian adalah lansia  $\geq 60$  tahun yang tidak tamat Sekolah Menengah Pertama (SMP). Kriteria eksklusi penelitian adalah lansia yang tidak bersedia untuk diwawancarai dan tidak mampu untuk berkomunikasi dengan baik. Fungsi kognitif diukur menggunakan *Mini Mental State Examination* (MMSE). Penurunan fungsi kognitif didefinisikan sebagai penurunan skor MMSE  $\geq 2$  dibandingkan dengan data *baseline* MMSE.

Karakteristik demografi (usia, jenis kelamin, status perkawinan, riwayat merokok) dilakukan dengan wawancara. Pada kegiatan keagamaan, terdapat pertanyaan ‘Apakah bapak/ibu selama ini ada mengikuti kegiatan keagamaan? Jika Ya, berapa kali dalam sebulan?’. Variabel depresi menggunakan kuisioner *Geriatric Depression Scale* (GDS-15), digolongkan depresi jika skor  $\geq 10$ . Kadar kolesterol, APOE  $\epsilon 4$ , dan diabetes melitus diteliti menggunakan pengecekan laboratorium dengan sampel darah

puasa. Beberapa tolak ukur yang digunakan adalah obesitas (IMT  $\geq 25$ ), diabetes melitus (GDP  $\geq 126$  mg/dL), hiperkolesterolemia (kadar kolesterol total  $\geq 200$ mg/dL), hipertensi (TDS  $\geq 140$ mmHg dan/atau TDD  $\geq 90$ mmHg), dan APOE  $\epsilon 4+$  dengan minimal satu alel  $\epsilon 4$ .

Data hasil penelitian dianalisis menggunakan SPSS, uji bivariat menggunakan *Chi-square*, dan multivariat menggunakan regresi logistik. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya dengan nomor 07/08/KEP-FKUAJ/2018.

## HASIL

Dari 154 partisipan, rerata usia yang didapatkan adalah  $70,5 \pm 7,9$  tahun dengan mayoritas perempuan (73,4%). Terdapat 65 partisipan yang mengalami penurunan fungsi kognitif (42,2%) dengan rerata penurunan skor MMSE sebesar  $4,2 \pm 2,2$ . (Tabel 1)

Pada analisis bivariat (Tabel 2), terdapat hubungan signifikan antara kegiatan keagamaan dan kadar kolesterol total dengan penurunan fungsi kognitif ( $p=0,049$  dan  $p=0,035$ ). Tidak ada hubungan signifikan antara karakteristik demografi (usia, jenis kelamin, dan status perkawinan) dengan penurunan fungsi kognitif. Hasil yang sama juga didapatkan pada faktor risiko lain seperti hipertensi, diabetes melitus, obesitas, riwayat merokok, APOE  $\epsilon 4$  dan depresi ( $p>0,05$ ). Dalam analisis multivariat (Tabel 3) terlihat bahwa lansia pendidikan rendah dengan kadar kolesterol  $< 200$  mg/dL memiliki risiko 2,97 kali lebih besar dan tanpa kegiatan keagamaan memiliki risiko 2,3 kali lebih besar terhadap penurunan fungsi kognitif.

## PEMBAHASAN

Jenis kelamin dan penurunan fungsi kognitif tidak mempunyai hubungan bermakna dalam penelitian ini, walaupun dalam beberapa studi dikatakan perempuan merupakan salah satu faktor risiko mayor pada gangguan fungsi kognitif.<sup>5,13</sup> Hal ini dapat disebabkan oleh jumlah partisipan laki-laki yang sedikit (26.6%). Penelitian lain mengatakan perempuan cenderung mempunyai tingkat okupasi dan sumber finansial yang lebih rendah dibandingkan

**Tabel 1. Karakteristik Lansia dengan Pendidikan Rendah (n=154)**

Karakteristik	n (%)
<b>Penurunan MMSE</b>	
• Menurun	65 (42,2)
• Normal	89 (57,8)
<b>Jenis Kelamin</b>	
• Laki-laki	41 (26,6)
• Perempuan	113 (73,4)
<b>Usia</b>	
• ≥70 tahun	74 (45,6)
• 60-69 tahun	84 (54,4)
<b>Status Pernikahan</b>	
• Menikah	68 (44,2)
• Belum menikah	86 (55,8)
<b>Kegiatan Keagamaan</b>	
• Ya	130 (84,4)
• Tidak	24 (15,6)
<b>Hipertensi</b>	
• Ya	90 (58,4)
• Tidak	64 (41,6)
<b>Indeks Massa Tubuh</b>	
• Obesitas	71 (46,1)
• Tidak Obesitas	83 (53,9)
<b>Diabetes Melitus</b>	
• Ya	22 (14,3)
• Tidak	132 (85,7)
<b>Kadar Kolesterol</b>	
• <200mg/dL	62 (41,3)
• ≥200mg/dL	92 (59,7)
<b>Merokok</b>	
• Ya	21 (13,6)
• Tidak	133 (86,4)
<b>Depresi</b>	
• Ya	5 (3,2)
• Tidak	149 (96,8)
<b>APOE ε4</b>	
• Positif	43 (27,9)
• Negatif	85 (55,2)
• Missing	26 (16,9)

MMSE: mini mental state examination

dengan laki-laki.<sup>14</sup> Faktor tersebut dapat dihubungkan pada penurunan fungsi kognitif, namun dibutuhkan data yang lebih lengkap.

Usia bukan merupakan faktor risiko pada penelitian ini, berkebalikan dengan kebanyakan penelitian.<sup>15,16</sup> Gangguan kognitif yang disebabkan oleh penambahan usia hasilnya bervariasi, bergantung pada area geografis dan gaya hidup.<sup>6</sup> Penelitian-penelitian tersebut merupakan studi kohor kolaboratif di beberapa negara, yang mungkin menjadi alasan untuk hasil kontradiktif. Riwayat medis partisipan juga harus dipertimbangkan karena beberapa penyakit memburuk seiring bertambah usia.

Status perkawinan dan penurunan fungsi kognitif juga menunjukkan hasil yang tidak signifikan, berbeda dengan studi metaanalisis oleh Sommerlad, dkk.<sup>17</sup> Bercerai atau lajang dapat dikaitkan dengan kontak sosial yang rendah dalam kehidupan sehari-hari, sementara aktivitas sosial sering berkontribusi dalam menurunkan risiko gangguan kognitif.<sup>18</sup> less frequent social contact (RR: 1.57 (95% CI: 1.32-1.85) Penelitian lebih lanjut perlu mempertimbangkan faktor-faktor lain terutama aktivitas sosial.

Kegiatan keagamaan dan penurunan fungsi kognitif mempunyai hubungan yang signifikan secara statistik. Lansia yang tidak melakukan kegiatan keagamaan memiliki risiko 1,625 kali lebih besar mengalami penurunan fungsi kognitif. Hasil ini konsisten dengan penelitian Hill, dkk. dimana disebutkan bahwa kehadiran dalam sebuah kegiatan keagamaan cenderung memperlambat penurunan fungsi kognitif.<sup>19</sup> Dalam kegiatannya, lansia yang berpartisipasi dalam kegiatan keagamaan akan secara positif terlibat dalam interaksi sosial, seperti berbicara dengan orang lain. Dengan pemahaman ini, hasil penelitian ini sesuai dengan James, dkk. dimana lansia aktif, penurunan kognitifnya lebih rendah.<sup>20</sup> Rerata frekuensi partisipasi kegiatan keagamaan pada penelitian ini adalah lima kali sebulan, dengan missing data 62 dari 130 partisipan yang mengatakan "Ya". Selain itu, kehadiran dalam tempat ibadah dapat memediasi hubungan antara depresi dan fungsi kognitif, dimana depresi merupakan salah satu faktor risiko penurunan fungsi kognitif.<sup>9</sup> Penelitian ini belum menganalisis kualitas dan kuantitas kegiatan keagamaan yang dilakukan oleh partisipan, sehingga penting untuk melakukan penelitian serupa dengan variabel yang sama.

Tabel 2. Hubungan Sosiodemografi dan Klinis terhadap Penurunan Kognitif (n=154)

Karakteristik	Penurunan Fungsi Kognitif		p*	RR (IK 95%)
	Ya (n=65) n (%)	Tidak (n=89) n (%)		
<b>Jenis Kelamin</b>				
• Laki-laki	22 (53,7)	19 (46,3)	0,122	0,709 (0,522-1,072)
• Perempuan	43 (38,1)	70 (61,9)		
<b>Usia</b>				
• ≥70 tahun	33 (47,1)	37 (52,9)	0,333	1,238 (0,803-1,750)
• 60-69 tahun	32 (38,1)	52 (61,9)		
<b>Status Pernikahan</b>				
• Menikah	31 (45,6)	37 (54,4)	0,555	0,867 (0,6-1,465)
• Belum menikah	34 (39,5)	52 (60,5)		
<b>Kegiatan Keagamaan</b>				
• Ya	50 (37,5)	80 (61,5)	0,049	1,625 (1,113-2,373)
• Tidak	15 (62,5)	9 (37,5)		
<b>Hipertensi</b>				
• Ya	37 (41,1)	53 (58,9)	0,872	0,940 (0,734-1,544)
• Tidak	28 (43,8)	36 (56,3)		
<b>Indeks Massa Tubuh</b>				
• Obesitas	30 (42,3)	41 (57,7)	1	0,998 (0,689-1,446)
• Tidak Obesitas	35 (42,2)	48 (57,8)		
<b>Diabetes Melitus</b>				
• Ya	8 (36,4)	14 (63,6)	0,549	0,842 (0,468-1,514)
• Tidak	57 (43,2)	75 (56,8)		
<b>Kadar Kolesterol</b>				
• <200mg/dL	33 (53,2)	29 (46,8)	0,035	1,530 (1,063-2,203)
• ≥200mg/dL	32 (34,8)	60 (65,2)		
<b>Merokok</b>				
• Ya	11 (52,4)	10 (47,6)	0,310	1,290 (0,780-1,996)
• Tidak	54 (40,6)	79 (59,4)		
<b>Depresi</b>				
• Ya	2 (40)	3 (60)	0,919	0,946 (0,318-2,813)
• Tidak	63 (42,3)	86 (57,7)		
<b>APOE ε4</b>				
• Positif	16 (37,2)	27 (62,8)	0,665	0,904 (0,568-1,437)
• Negatif	35 (41,2)	50 (58,8)		

\*Uji *Chi-square*; RR: risiko relatif; IK: interval kepercayaan;

Kadar kolesterol dan penurunan fungsi kognitif menunjukkan hubungan yang signifikan, sesuai dengan penelitian Elias, dkk. yang menyatakan bahwa kolesterol memiliki efek perlindungan pada perilaku kognitif seseorang.<sup>21</sup> Kaitan antara kolesterol dan fungsi kognitif sebenarnya masih kontroversial,

dimana beberapa penelitian menyatakan bahwa kadar kolesterol tinggi merupakan sebuah risiko vaskular dalam menurunkan fungsi kognitif melalui kontribusinya pada penyakit kardiovaskular dan sindroma metabolik.<sup>22-24</sup> Perbedaan hasil ini mungkin dapat disebabkan oleh status gizi peserta, dimana

**Tabel 3. Analisis Multivariat dengan Regresi Logistik**

Variabel	p*	RR (IK 95%)
Kolesterol Tinggi	0,015	2,974 (1,182-7,480)
Mengikuti Kegiatan Keagamaan	0,021	2,308 (1,175-4,535)

\*Uji regresi logistik; RR: risiko relatif; IK: interval kepercayaan

sebagian besar partisipan berasal dari kalangan sosioekonomi rendah. Nutrisi merupakan salah satu faktor yang berperan dalam performa kognitif seseorang.<sup>25</sup> Penyebab lain adalah bahwa peneliti tidak mempunyai data tentang obat-obatan yang dikonsumsi. Dari data yang tersedia, peneliti juga mencoba melihat data secara lebih spesifik, dengan membagi kategori  $\geq 200$ mg/dL menjadi dua, yaitu 200-239mg/dL (*borderline*) dan  $\geq 240$ mg/dL (tinggi). Diperoleh sejumlah 55 partisipan (59,8%) masuk dalam kategori *borderline*. Kesimpulannya, data penelitian ini menunjukkan bahwa kadar kolesterol  $\geq 200$ mg/dL merupakan faktor protektif terhadap penurunan fungsi kognitif, dengan catatan bahwa data tersebut lebih banyak didominasi oleh kadar kolesterol kategori *borderline*.

Hipertensi dan indeks massa tubuh bukan merupakan faktor risiko penurunan fungsi kognitif pada penelitian ini, dimana tidak sesuai dengan beberapa penelitian yang ada.<sup>22,26,27</sup> Seperti yang kita ketahui, hipertensi dan obesitas merupakan komponen yang terkait dalam penyakit kardiovaskular dan sindroma metabolik, dimana begitu banyak faktor lain yang harus dipertimbangkan dalam peran mereka sebagai faktor risiko. Kurangnya data mengenai obat anti hipertensi ataupun obat lainnya tentu akan memengaruhi hasil penelitian ini. Latar belakang sosioekonomi rendah juga dapat berkontribusi terhadap indeks massa tubuh secara tidak langsung berdasarkan status gizi. Diabetes melitus bukan merupakan faktor risiko pada penelitian ini. Hasil ini mendukung penelitian oleh Tiwari, dkk. yang menyatakan tidak ada hubungan antara kedua variabel.<sup>28</sup> Data dan diskusi tentang obat yang dikonsumsi, jenis obat, jenis diabetes melitus, dan hubungan dengan riwayat medis lainnya seperti dislipidemia harus dipertimbangkan.

Merokok juga bukan merupakan faktor risiko pada penelitian ini. Hubungan diantara kedua variabel ini masih kontroversial, dengan hasil yang bervariasi.<sup>16,29</sup> Pada penelitian ini, peneliti hanya bertanya apakah partisipan merokok atau tidak, tetapi tidak ada data perincian tentang berapa lama merokok atau data perokok aktif sekitar lingkungan. Diperlukan penelitian lebih lanjut dan terperinci mengenai hal ini. Tidak ada hubungan signifikan antara APOE  $\epsilon 4$  dengan penurunan fungsi kognitif.<sup>30</sup> Hasil ini berbeda dengan sebagian besar studi, dimana APOE  $\epsilon 4$  dikenal sebagai faktor risiko genetik yang kuat untuk fungsi kognitif. Adanya isoform  $\epsilon 4$  dari apolipoprotein mengubah fisiologi lipid di otak dan periferal.<sup>6,31,32</sup>

Depresi bukan merupakan faktor risiko pada penelitian ini, dimana hasil ini mendukung penelitian oleh Ganguli, dkk. bahwa depresi tidak dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif. Hal ini mungkin disebabkan oleh pengumpulan data depresi yang hanya menggunakan skrining GDS, dan persentase peserta yang tergolong depresi sangatlah rendah (3,2%). Keterbatasan penelitian ini adalah terdapat beberapa hasil yang tidak signifikan yang didasarkan oleh beberapa faktor. Pertama, ada 26 *missing* data yang pasti akan memengaruhi persentase keseluruhan. Kedua, hubungannya dengan faktor risiko utama lainnya dalam penurunan fungsi kognitif harus dipertimbangkan, tetapi kembali dengan *missing* data sulit untuk meneliti lebih detail.

### KESIMPULAN

Kegiatan keagamaan dan kadar kolesterol  $\geq 200$ mg/dL yang mempunyai faktor protektif terhadap penurunan fungsi kognitif pada lansia pendidikan rendah. Risiko vaskular lainnya (hipertensi, diabetes melitus, obesitas, dan merokok) dan karakteristik sosiodemografis (jenis kelamin, usia, status kawin), serta depresi tidak mempunyai hubungan bermakna terhadap penurunan fungsi kognitif.

### DAFTAR PUSTAKA

- Farfel JM, Nitrini R, Suemoto CK, Grinberg LT, et al. Very low levels of education and cognitive reserve: A clinicopathologic study. *Neurology*. 2013;81:650–7.
- Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, et

- al. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health Lond.* 2014;14:643.
3. Meng X, D'Arcy C. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS One San Franc.* 2012;7:e38268.
  4. Statistics Indonesia. *2015 Elderly Population Statistics.* 2016.
  5. Lipnicki DM, Sachdev PS, Crawford J, et al. Risk Factors for Late-Life Cognitive Decline and Variation with Age and Sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PLOS ONE.* 2013;8:e65841.
  6. Lipnicki DM, Crawford JD, Dutta R, et al. Age-related cognitive decline and associations with sex, education and apolipoprotein E genotype across ethnocultural groups and geographic regions: a collaborative cohort study. *PLoS Med San Franc.* 2017;14. Available at: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002261>. Accessed August 15, 2018.
  7. Reitz C. Dyslipidemia and the Risk of Alzheimer's Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15:307.
  8. Mielke MM, Zandi PP, Shao H, et al. The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life. *Neurology.* 2010;75:1888–95.
  9. Roh HW, Hong CH, Lee Y, et al. Participation in Physical, Social, and Religious Activity and Risk of Depression in the Elderly: A Community-Based Three-Year Longitudinal Study in Korea. *PLOS ONE.* 2015;10:e0132838.
  10. Hill TD. Religious Involvement and Healthy Cognitive Aging: Patterns, Explanations, and Future Directions. *J Gerontol Ser A.* 2008;63:478–9.
  11. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17:37–49.
  12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189–98.
  13. Lin KA, Choudhury KR, Rathakrishnan BG, et al. Marked gender differences in the progression of mild cognitive impairment over 8 years. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv.* 2015;1:103–10.
  14. Yao Y, Xu R, Tang H, et al. Cognitive Impairment and Associated Factors among the Elderly in the Shanghai Suburb: Findings from a Low-Education Population. *Neuroepidemiology Basel.* 2010;34:245–52.
  15. Millán-calenti JC, Tubío J, Pita-fernández S, et al. Prevalence of Cognitive Impairment: Effects of Level of Education, Age, Sex and Associated Factors. *Dement Geriatr Cogn Disord Basel.* 2009;28:455–60.
  16. Akdag B, Telci EA, Cavlak U. Factors Affecting Cognitive Function in Older Adults: A Turkish Sample. *Int J Gerontol.* 2013;7:137–41.
  17. Sommerlad A, Ruegger J, Singh-Manoux A, et al. Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Lond.* 2018;89:231.
  18. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, et al. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2015;22:39–57.
  19. Hill TD, Burdette AM, Angel JL, et al. Religious Attendance and Cognitive Functioning Among Older Mexican Americans. *J Gerontol Ser B.* 2006;61: P3–9.
  20. James BD, Wilson RS, Barnes LL, et al. Late-Life Social Activity and Cognitive Decline in Old Age. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17:998–1005.
  21. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, et al. Serum Cholesterol and Cognitive Performance in the Framingham Heart Study. *Psychosom Med.* 2005;67:24.
  22. Harrison SL, Ding J, Tang EY, et al. Cardiovascular Disease Risk Models and Longitudinal Changes in Cognition: A Systematic Review: e114431. *PLoS One San Franc.* 2014;9:e114431.
  23. Hildreth KL, Grigsby J, Bryant LL, et al. Cognitive decline and cardiometabolic risk among Hispanic and non-Hispanic white adults in the San Luis Valley Health and Aging Study. *J Behav Med N Y.* 2014;37:332–42.
  24. Notkola I-L, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum Total Cholesterol, Apolipoprotein E {FC12}e4 Allele, and Alzheimer's Disease. *Neuroepidemiology.* 1998;17:14–20.
  25. Hai S, Cao L, Yang X, Wang H, Liu P, Hao Q, et al. Association Between Nutrition Status and Cognitive Impairment Among Chinese Nonagenarians and Centenarians. *Int J Gerontol.* 2017;11:215–9.
  26. Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology.* 2001;56:42–8.
  27. Kim S, Kim Y, Park SM. Body Mass Index and Decline of Cognitive Function. *PLoS One San Franc.* 2016;11:e0148908.
  28. Tiwari S, Tripathi R, Farooqi S, et al. Diabetes mellitus: A risk factor for cognitive impairment amongst urban older adults. *Ind Psychiatry J Mumbai.* 2012;21:44–8.
  29. Whittington JE, Huppert FA. Smoking and

- cognitive decline. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1997;12:467–80.
30. Yip AG, Brayne C, Easton D, et al. Apolipoprotein E4 is only a weak predictor of dementia and cognitive decline in the general population. *J Med Genet.* 2002;39:639–43.
31. Salameh TS, Rhea EM, Banks WA, et al. Insulin resistance, dyslipidemia, and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Exp Biol Med.* 2016;241:1676–83.
32. Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:106–18.