

Sains Malaysiana 46(9)(2017): 1625–1633
<http://dx.doi.org/10.17576/jsm-2017-4609-35>

Pengehadan Kalori, Fungsi Kognitif dan Penuaan: Peranan terhadap Sistem Biologi (Caloric Restriction, Cognitive Function and Aging: Roles towards Biologic System)

MERAMAT, A. RAJAB, N.F. SHAHAR, S. & SHARIF, R.*

ABSTRAK

Prevalens gangguan kognitif ringan (MCI) di Malaysia mencecah 68% pada tahun 2016. Pelbagai kaedah dijalankan bagi memastikan kelestarian tahap kesihatan warga tua termasuk melalui nutrisi, gaya hidup dan persekitaran. Pengehadan kalori dibuktikan mampu untuk menurunkan kadar mortaliti dan morbiditi warga tua serta memelihara tahap kesihatan warga tua supaya dapat membantu dalam meningkatkan kualiti hidup golongan tersebut. Pengehadan kalori juga merupakan salah satu kaedah yang lebih mudah dan berkesan dalam membantu meningkatkan ingatan dan memelihara kesihatan golongan tersebut. Ia juga membantu mengurangkan kadar inflamasi dan mencantas tindakan radikal bebas yang hadir di dalam sistem tubuh akibat daripada proses penuaan dan faktor persekitaran. Keadaan ini menyediakan tubuh badan yang lebih rentan terhadap kerosakan DNA dan serangan toksin daripada penyakit kronik, pemakanan dan persekitaran. Oleh itu, kajian ini memberikan konsep yang lebih jelas terhadap implikasi pengehadan kalori dalam memelihara fungsi kognitif.

Kata kunci: Fungsi kognitif; pengehadan kalori; warga tua

ABSTRACT

The prevalence of mild cognitive impairment (MCI) in Malaysia reached 68% in 2016. Various methods including nutrition, lifestyle and environment are carried out to ensure the sustainability of the health of older adults. Caloric restriction has been discovered to lower mortality and morbidity rate and preserving the health of older adult in order to improve their quality of life. Caloric restriction is also one of the methods that is easier and effective in order to improve the memory and maintaining the health in this group. It also aids in reducing inflammation rate and pruning the action of free radicals present in the body system as a result of the aging process and environmental factors. This situation provides the body less prone to DNA damage and toxin attacks from chronic diseases, nutrition and environment. Therefore, the literature review will provide a clearer concept on implication of calorie restriction in maintaining cognitive function.

Keywords: Caloric restriction; cognitive function; older adult

PENDAHULUAN

Gangguan kognitif ringan (MCI) ditakrifkan sebagai peringkat peralihan antara penuaan normal dan demensia (Petersen et al. 2001). Di Malaysia, prevalens MCI semakin meningkat iaitu 21.1% (Lee et al. 2012) pada tahun 2011 dan kemudian mencecah 68% pada tahun 2016 (Khairiah et al. 2016). Peningkatan peratusan ini adalah amat membimbangkan. Terdapat kajian lepas menunjukkan bahawa kehadiran penyakit seperti diabetes melitus, strok dan hipertensi serta gaya hidup turut memainkan peranan dalam menyebabkan gangguan fungsi kognitif (Li et al. 2013). Penuaan ini seringkali dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit metabolik seperti obesiti, kerentanan terhadap insulin, diabetes jenis 2, arterosklerosis, kanser dan yang paling ditakuti ialah gangguan kognitif (Bonomini et al. 2015). Lanjutan dari ini, didapati bahawa penurunan kognitif bukan sahaja merupakan permulaan kepada demensia malahan kepada penyakit lain dan juga kematian (Deary et al. 2009).

Penurunan keupayaan yang dapat dilihat secara signifikan dalam kalangan warga tua adalah penaakulan

persepsi dan pemrosesan maklumat (Wisdom et al. 2012). Domain fungsi kognitif yang dikenali sebagai kognitif cecair seperti keupayaan psikomotor dan pemrosesan maklumat berada di puncak semasa dekad yang ketiga dalam hidup dan seterusnya menurun dengan kadar sisihan piawai ± 0.02 pada setiap tahun (Salthouse 2012).

Selain itu, penurunan kognitif turut memberi kesan kepada ekonomi negara kerana memerlukan penjagaan yang lebih intensif dan rapi untuk memastikan kelestarian hidup. Menurut kajian lepas yang dijalankan ke atas pesakit demensia, terdapat peningkatan kos perubatan sebanyak 3.3 kali ganda berbanding dengan pesakit yang bukan demensia (Vossius et al. 2011). Asia Pasifik mencatatkan peningkatan 4.3 juta kes demensia yang baru pada tahun 2005 dan dijangkakan meningkat sehingga 19.7 juta kes baru pada tahun 2050. Prevalens demensia di Malaysia sendiri turut dijangkakan meningkat iaitu 63000 orang pada tahun 2005 dan dijangkakan meningkat sehingga 453900 orang pada tahun 2050 dengan kes insiden tahunan 20100 orang (Akter et al. 2012). Oleh itu, langkah yang drastik haruslah diambil berat oleh setiap pihak, sama

ada golongan pengamal kesihatan, penyelidik dan orang ramai dalam menangani isu peningkatan kadar warga tua mengalami MCI dan juga demensia.

DIET PENGEHADAN KALORI

Diet pengehadan kalori (DPK) dikenal pasti secara meluas sebagai elemen penting dalam memanjangkan jangka hayat dan meningkatkan kualiti hidup seseorang individu. DPK yang melibatkan pengurangan 15 sehingga 40% penggunaan tenaga seharian merupakan kaedah pengurangan pengambilan kalori tanpa menyebabkan malnutrisi dan pengurangan pengambilan nutrien yang diperlukan oleh badan (Masoro 2005; Varady 2011). Namun demikian, bagi mengelakkan malnutrisi semasa mengamalkan DPK, seseorang individu itu harus mempunyai pengetahuan dan pemahaman dalam nutrisi dan juga dipantau oleh pengamal perubatan yang kompeten (Willcox et al. 2004). Hal ini bagi mengelakkan kemudaratan ke atas badan apabila kekurangan kalori yang keterlaluan. Kesan peningkatan jangka hayat oleh DPK juga turut dijalankan terhadap monyet, tikus, mencit, ikan, lalat, cacing dan juga yis untuk mengkaji teori pengehadan kalori terhadap fungsi tubuh (Anderson et al. 2009).

Pendekatan alternatif pemakanan yang lain tetapi memberikan hasil perubahan biologi yang hampir sama dengan DPK adalah puasa selang-seli (IF). Beberapa kajian menunjukkan bahawa puasa dalam tempoh tertentu boleh mencetuskan laluan biologi sama seperti pengehadan kalori (DPK) iaitu autofagi semakin meningkat dan meningkatkan kecekapan pernafasan mitokondria. Keadaan ini boleh menyebabkan pelbagai kesan biologi yang baik termasuk meningkatkan peredaran dan perlindungan penyakit kardiovaskular dan modulasi spesies oksigen reaktif serta sitokin inflamasi (Lee & Longo 2011). Tempoh berpuasa juga telah terbukti mempunyai kesan antimutagenik, antibakteria dan antikarsinogenik (Lee & Longo 2011). Kesan pengehadan kalori juga mempengaruhi metabolit di dalam tubuh terutama dalam metabolom hepar (Laye et al. 2015; Jové et al. 2014). Namun demikian, kebanyakan kajian dijalankan melibatkan spesies haiwan dan kurang kajian dijalankan ke atas manusia.

KEBERKESANAN DIET PENGEHADAN KALORI TERHADAP FUNGSI KOGNITIF

Pengambilan kalori yang tinggi di dalam diet turut menyumbang kepada risiko MCI. Kajian Geda et al. (2013) mendapati bahawa individu yang mengambil kalori pada kadar yang tinggi dan merupakan pembawa alel apoE4 juga turut meningkatkan kebarangkalian menghadapi penyakit Alzheimer. Ia berlaku kerana pengambilan kalori yang tinggi dikatakan mampu menyumbang kepada proses patologi penyakit Alzheimer melalui penghasilan tekanan oksidatif (Luchsinger et al. 2002). Selain itu, keberkesanan DPK di dalam fungsi kognitif juga dapat dilihat pada kebanyakan kajian yang dijalankan ke atas model transgenik haiwan.

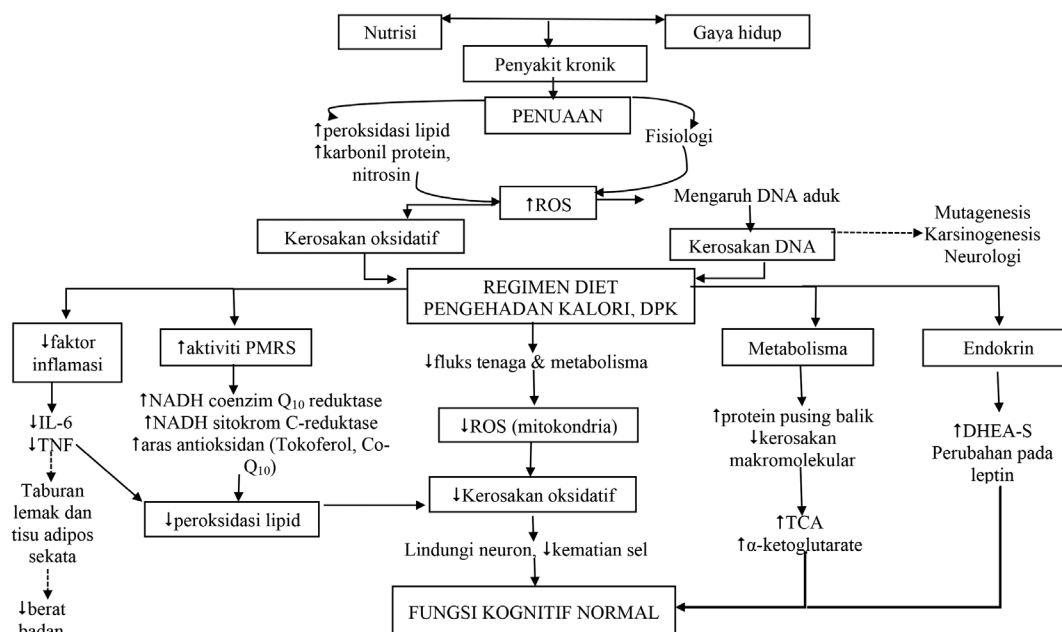
Kajian lepas membuktikan bahawa DPK boleh menghalang kerosakan neuron yang bersandar dengan peningkatan usia. Teori ini dapat disahihkan melalui hipotesis lepas yang menunjukkan bahawa perkaitan antara DPK dengan keupayaan kognitif adalah berdasarkan mekanisme anti-inflamasi, penurunan paras tekanan oksidatif neuron, menggalakkan keplastikan sinaps dan mengaruh faktor neuro-perlindungan (Gillette-Guyonnet & Vellas 2008; Levenson & Rich 2007). Tambahan pula, DPK mampu mengekang patologi neuron dalam pembentukan β -amiloid di dalam model transgenik bagi penyakit Alzheimer (Bondolfi et al. 2004). Ringkasan pengehadan kalori terhadap fungsi kognitif ditunjukkan pada Rajah 1.

PENGEHADAN KALORI TERHADAP KEROSAKAN OKSIDATIF

Tekanan oksidatif yang kronik di dalam sel berlaku disebabkan ketidakseimbangan pro-oksidan dan antioksidan. Proses penuaan dan patogenesis penyakit dapat disekat dengan mengamalkan DPK di dalam diet (Jadual 1). DPK dilaporkan mampu mengurangkan penghasilan radikal bebas di dalam mitokondria dan melindungi sel daripada kerosakan oksidatif dan mekanisme ini adalah konsisten dengan teori radikal bebas semasa penuaan (Agarwal et al. 2005; Zheng et al. 2005). Selain itu, model haiwan bagi penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson dan strok melaporkan bahawa DPK boleh mengekang gangguan terhadap fungsi otak dan memberi perlindungan terhadap neuron daripada mengalami disfungsi dan kematian sel (Martin et al. 2006; Patel et al. 2005).

Tumpuan yang lebih mendalam ke atas kajian DPK telah diberikan kepada kesan spesies oksigen reaktif (ROS) terhadap kerosakan DNA. ROS boleh mengaruh pembentukan beberapa aduk DNA di dalam DNA yang akan memberikan implikasi ke atas mutagenesis, karsinogenesis dan penyakit neurologi (Rass et al. 2007). Jumlah kerosakan DNA adalah bersandar dengan kadar metabolik dalam kebanyakan haiwan, akhirnya mencadangkan bahawa ROS yang dihasilkan daripada metabolisma tenaga merupakan faktor terbesar di dalam kerosakan DNA (Vose & Mitchell 2011).

Mekanisma DPK dalam melindungi sel otak semasa proses penuaan belum diketahui sepenuhnya tetapi ia melibatkan pengaruhan ekspresi faktor neurotrofik (Maswood et al. 2004), caperon protein dan protein tidak berpasangan di dalam mitokondria (Liu et al. 2006). Membran plasma berfungsi dalam mengawal pelbagai aspek sel fisiologi dan melindungi sel daripada tekanan oksidatif. Ia merupakan analog kepada membran dalam mitokondria yang mengandungi enzim yang terlibat di dalam pengangkutan elektron dan metabolisma tenaga (Ly & Lawen 2003). Peningkatan usia boleh meningkatkan peroksidasi lipid di dalam membran plasma, karbonil protein dan nitrotirosin, namun ia dapat dicantas oleh DPK yang berupaya meningkatkan aktiviti enzim redoks membran plasma (PMRS) dan menurunkan tekanan oksidatif. Hasil kajian tersebut merupakan kajian yang telah dilakukan ke atas sel kultur neuron yang dihadkan kalori (Hyun et al. 2006).



RAJAH 1. Ringkasan kesan DPK terhadap fungsi kognitif
 Penunjuk: ↓ penurunan; ↑ peningkatan

PENGHEHADAN KALORI DAN SISTEM ENDOKRIN

Proses penuaan turut memberi perubahan terhadap penghasilan dan metabolisma pelbagai jenis hormon di dalam tubuh yang akhirnya berpotensi menyebabkan kesan klinikal (Chahal & Drake 2007). Proses penuaan turut mengganggu hampir semua hormon pituitari. Namun demikian, kesan proses penuaan terhadap hormon tersebut adalah dipengaruhi oleh faktor lain seperti jantina, komposisi tubuh, tekanan, komorbiditi, ubat-ubatan, kelemahan fizikal, pengambilan kalori, status imun, senaman dan penurunan neuro-kognitif (Veldhuis 2013).

Perubahan terhadap endokrin juga bersandar dengan pengehadan kalori jangka pendek (DPK atau menahan lapar) telah diperjelaskan di dalam model rodensia oleh Shimokawa dan Higami (2001). Leptin merupakan hormon adipokin yang memainkan peranan utama di dalam pengambilan makanan dan keseimbangan tenaga melalui reseptor hipotalamus (Montague et al. 1997). Kajian terdahulu membuktikan yang DPK turut memberikan kesan terhadap aktiviti leptin di dalam otak. Hasil kajian tersebut menunjukkan *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) bertindak balas terhadap status nutrisi dan modulasi keupayaan kognitif. Aktiviti ini memberi kesan terhadap keseimbangan neurogenesis dan neuroapoptosis. Dalam keadaan DPK yang teruk, aktiviti AMPK mendorong sel neuron melalui proses neuroapoptosis. Namun demikian, leptin akan membalikkan semula kesan mudarat yang disebabkan oleh DPK yang teruk dan ini adalah konsisten dengan peranannya sebagai hormon 'kemandirian' apabila dalam keadaan tertekan (Dagon et al. 2005).

Hiperleptinemia boleh menyebabkan gangguan terhadap keplastikan sinaps di dalam hipokampus.

Namun demikian, gangguan ini boleh berbalik dengan mengurangkan paras leptin di dalam darah melalui pengehadan kalori yang sederhana (Grillo et al. 2011). DPK boleh mengaruh pengaktifan tapak jalan *extracellular signal-regulated kinases* (ERK) di dalam hipotalamus. ERK merupakan transduser utama di dalam rangsangan pengaruh keplastikan di dalam korteks (Davis & Laroche 2006) manakala DPK merupakan induser utama di dalam keplastikan neuron sekaligus membantu di dalam pemulihan keplastikan kortikal visual di dalam tikus matang (Spolidoro et al. 2011).

Kajian terdahulu mendapati bahawa *dehydroepiandrosterone-sulfate* (DHEA-S) merupakan penanda endokrin yang boleh dipercayai dalam penentuan penuaan dan perlanjutan usia (Urbanski et al. 2013). Ia juga penting di dalam memelihara fungsi neuron melalui tindakan antioksidannya. Terdapat kajian hirisan lintang yang dijalankan ke atas lelaki dan wanita berumur 51 tahun ke atas mendapati bahawa DHEA-S mempunyai kaitan yang positif dengan fungsi eksekutif dan memori (Castanho et al. 2014). Namun demikian, dengan peningkatan usia, aras DHEA-S semakin berkurangan dan ini boleh mengganggu fungsi kognitif (Sorwell & Urbanski 2010). Kajian mendapati DPK membantu dalam menghalang penurunan aras DHEA-S apabila meningkatnya usia (Mattison et al. 2012). Selain itu, diet Okinawan juga menunjukkan peningkatan plasma DHEA di dalam warga tua berbanding warga tua Amerika yang tidak mengamalkan DPK dalam kehidupan seharian (Willcox et al. 2007). Diet Okinawan merupakan diet yang mempunyai kadar kalori yang rendah tetapi tinggi kandungan nutrisi seperti vitamin, mineral dan fitonutrien (Willcox et al. 2014).

JADUAL 1. Ringkasan kajian lepas terhadap DPK terhadap tekanan oksidatif, sistem endokrin, metabolisme dan fungsi kognitif

Kesan DPK ke atas kerosakan oksidatif	Reka bentuk kajian/protokol	Sampel biologi	Plasma/enzim antioksidan terlibat	Hasil kajian
Meydani et al. (2011)	Intervensi (6 bulan) N = 46 subjek berat badan berlebihan pada dasar intervensi 2 kumpulan: a. Glisemik tinggi, DPK 10% (n=12) b. Glisemik rendah, DPK 30% (n=34)	Plasma	glutathione peroxidase	↑ aktiviti plasma glutathione peroxidase, ↓ karbonil protein dan ↓ aras plasma 8-epi-prostaglandin F2α
Opalach et al. (2010)	Eksperimen (haiwan) Dibahagi kepada 2 kumpulan: a. Diet ad-libitum b. DPK (DPK bermula pada usia 14 minggu dengan 10% DPK, kemudian meningkat 25% DPK pada minggu ke-15 dan kekal pada 40% pada minggu ke-16	Tisu saraf	MDA, nitrosylated proteins	↓ Penanda peroksidasi lipid (↓MDA, nitrosylated proteins), inflamasi (↓CD11b protein) dan infiltrasi sel imun dalam kumpulan DPK berbanding kumpulan tanpa DPK
Qiu et al. (2010)	Mencit <i>knockout</i> SIRT3 (KO) dan mencit <i>wild-type</i> (WT) diberi diet DPK selama 6 bulan	Sampel darah	HNE, karbonil protein	↓ HNE, karbonil protein dan nisbah GSH:GSSG dalam mencit WT manakala tiada perubahan bagi mencit KO
Kesan DPK ke atas sistem endokrin				
Kajian	Reka bentuk kajian/protokol	Sampel biologi	Hormon terlibat	Hasil kajian
Fontana et al. (2004)	Hirisan lintang 18 subjek yang mengamalkan DPK (purata 6 tahun) dan diet tipikal Amerika	Serum Plasma (puasa)	Insulin	Subjek DPK mempunyai aras yang lebih rendah daripada kumpulan perbandingan (↓kolesterol jumlah, ↓trigliserida, ↓LDL, ↓glukosa puasa, ↓ insulin, ↓ DPKP, ↑HDL)
Weiss et al. (2006)	Intervensi 6 bulan 18 subjek sedentari (setiap kumpulan) a. 12 bulan diberi senaman (EX) b. DPK c. Gaya hidup sihat (kawalan) (HL) Umur : 50-60 tahun	Serum (puasa) <i>Oral-glucose tolerance test</i>	Insulin dan adiponectin	DPK dan EX tidak menunjukkan perbezaan yang signifikan dari segi kurangan tenaga Kesensitifan insulin adalah rendah bagi kumpulan DPK dan EX dan tiada perubahan bagi HL, dan tiada perbezaan antara DPK dan EX ↑ adiponectin, ↓TNF dalam kumpulan DPK dan EX
Heilbronn et al. (2006)	Randomized control trial 48 subjek (sedentari) a. Kawalan (diet mengekalkan berat) b. DPK (25% daripada tenaga dasar yang diperlukan) c. DPK dan senaman (12.5% DPK, 12.5% peningkatan penggunaan tenaga) d. Diet kalori yang sangat rendah (890 kcal/hari sehingga 15% penurunan berat diikuti diet pengekalan berat)	Serum (puasa)	Insulin DHEAS (hormon adrenal)	↓ Insulin (puasa), aras DHEAS dan glukosa tiada perubahan bagi kumpulan intervensi ↓ Suhu badan (core) di kumpulan DPK dan DPK + senaman berbanding kawalan Tiada perubahan karbonil protein ↓ kerosakan DNA bagi semua kumpulan intervensi

Sambungan JADUAL 1.

Kesan DPK ke atas metabolisme				
Kajian	Reka bentuk kajian/protokol	Sampel biologi	Metabolit terlibat	Hasil kajian
Lin et al. (2015)	Eksperimen (Haiwan) Dibahagi kepada 2 kumpulan: a. Tikus tua (umur 24 bulan, jantan F344BNF1, 40% DPK) b. Tikus muda (umur 5 bulan, kawalan)	Tisu otak & sampel darah	Glukosa, jasad keton, sitrat, α -ketoglutarat	Tikus tua, DPK menunjukkan \downarrow pengambilan glukosa, \downarrow [laktat], \uparrow jasad keton, sitrat, α -ketoglutarat terpelihara berbanding tikus muda
Zhang et al. (2012)	Eksperimen (Haiwan) Dibahagi kepada 2 kumpulan: a. Tikus tua, DPK selama 12 minggu b. Tikus tua, diet normal selama 12 minggu	Urin	Hypoxanthine, hippurate, dimethylglycine dan DPKeatine	DPK menyebabkan perubahan metabolit pada tikus tua iaitu <i>hypoxanthine</i> , <i>hippurate</i> , <i>dimethylglycine</i> dan <i>DPKeatine</i>
Civitaresse et al. (2007)	Intervensi (manusia) - 6 bulan Dibahagi kepada 3 kumpulan: a. Kawalan (100% keperluan tenaga) b. DPK (25% DPK) DPK + senaman (DPKEX) (12.5% DPK + 12.5% peningkatan penggunaan tenaga)	Serum dan plasma	beta-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, citrate synthase, cytochrome C oxidase II	DPK dan DPKEK, \uparrow gen PPARGC1A, TFAM, eNOS, SIRT1 dan PPARL (kodkan protein yang terlibat dalam fungsi mitokondria) Aktiviti enzim mitokondria bagi TCA (<i>citrate synthase</i>), oksidasi-beta (<i>beta-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase</i>) dan ETC (<i>cytochrome C oxidase II</i>) tidak berubah
Kesan DPK ke atas fungsi kognitif				
Kajian	Reka bentuk kajian/protokol	Ujian kognitif	Hasil kajian	
Martin et al. (2007)	Intervensi (manusia) - 6 bulan a. Kawalan (pengekalan berat) b. DPK (25%) c. DPK dan senaman (12.5% DPK, 12.5% penggunaan tenaga melalui EX) Diet rendah kalori (LCD 890 kcal/d sehingga turun berat sebanyak 15% dan diikuti pengekalan berat)	a. Memori verbal b. Memori visual c. Perhatian/fokus	DPK dan rendah kalori tidak mempunyai perkaitan dengan gangguan kognitif Disebabkan limitasi kajian iaitu saiz sampel yang sedikit dan kuasa statistik yang rendah secara langsung menyebabkan bias	
Witte et al. (2009)	Intervensi (3 bulan) - 50 orang warga tua sihat dari normal kepada berat badan berlebihan a. 30% DPK b. \uparrow pengambilan asid lemak tidak tepu (20% \uparrow , jumlah lemak tidak berubah) c. kawalan	a. MMSE		\uparrow signifikan skor memori verbal selepas DPK (min meningkat 20%, $p < 0.001$) dan berkait rapat dengan penurunan insulin dan protein reaktif C dalam plasma DPK membantu dalam memori melalui kesensitifan insulin dan mengurangkan aktiviti inflamasi
Kuhla et al. (2013)	Intervensi (Tikus berumur 4 minggu) a. DPK selama 4 minggu b. DPK selama 20 minggu c. DPK selama 74 minggu	c. Ujian <i>morris water maze</i>		Memori kerja menunjukkan peningkatan prestasi yang lebih baik terhadap tikus yang diberi DPK lebih lama

Penunjuk: \downarrow penurunan; \uparrow peningkatan

PENGEHADAN KALORI DAN METABOLISMA

Kajian terdahulu mencadangkan bahawa DPK mampu melambatkan proses penuaan dengan melakukan anjakan metabolik terhadap peningkatan protein pusing ganti dan penurunan kerosakan makromolekular (Weindruch et al. 2002). Transkrip yang naik secara terkawal semasa proses penuaan terlibat di dalam proses inflamasi dan tekanan oksidatif manakala gen yang turun terkawal semasa penuaan adalah pengangkut elektron mitokondria dan fosforilasi oksidatif. Bagi DPK pula, gen yang naik terkawal merupakan protein sitoskeletal dan gen yang turun terkawal merupakan gen yang terlibat di dalam mitokondria bioenergi (Heilbronn & Ravussin 2003).

Terdapat kajian yang dijalankan ke atas tikus tua mendapati bahawa pengamalan diet yang lebih intensif seperti DPK membantu mengurangkan pengambilan glukosa oleh badan dan mengurangkan kepekatan laktosa serta meningkatkan paras keton (Lin et al. 2015). Kajian itu juga mendapati bahawa metabolit yang terpelihara di dalam tikus tua itu adalah metabolit kitar asid trikarboksilik iaitu sitrat dan α -ketoglutarate. Secara amnya, ini menunjukkan DPK adalah neuro-perlindungan kerana jasad keton, pengaliran darah ke serebral dan α -ketoglutarate adalah penting dalam memelihara fungsi fisiologi otak semasa proses penuaan (Lin et al. 2015). Kajian terkini menunjukkan bahawa DPK mampu memberi kesan terhadap fungsi kognitif kerana ia dikatakan mampu menambah baik fungsi memori di dalam memberi respon terhadap penyekatan karbohidrat di dalam diet. Ini secara tidak langsung dapat mengurangkan aras insulin dan metabolisma keton (Krikorian et al. 2012). Selain itu, pengambilan karbohidrat yang rendah di dalam diet mampu mengurangkan faktor inflamasi termasuklah perantara pro-inflamasi yang berkaitan dengan neurodegenerasi (Forsythe et al. 2008).

PENGEHADAN KALORI MEMPERBAIKI TARAF KUALITI HIDUP

Pengehadan kalori dilaporkan mampu dalam memperbaiki taraf kualiti hidup primat dan juga bukan primat. Kajian CALERIE 2 (*Comprehensive Assessment of the Long-term Effects of Reducing Intake of Energy Phase 2*) yang dijalankan ke atas 218 subjek yang terdiri daripada wanita berkulit putih dengan pengehadan kalori 15.2% selama dua tahun merasai peningkatan di dalam kualiti hidup seperti perasaan, tekanan, kesihatan umum semakin bertambah baik, fungsi seksual dan durasi masa tidur (Butsch et al. 2016).

Ini kerana pengehadan kalori dilaporkan mampu memberi kesan seakan anti-depresi. Pakar perubatan mendapati berpuasa untuk jangka masa lama mampu mengurangkan emosi negatif pada pesakit yang mengalami kecelaruan makan (Moreno-Domínguez et al. 2012). Tambahan pula, pengurangan berterusan kalori sebanyak 25% selama enam bulan boleh mengurangkan simptom depresi dan tidak menunjukkan kesan mood negatif yang ketara (Redman et al. 2008). Kajian ke atas pesakit

kronik dalam mengkaji kesan DPK selama dua minggu menunjukkan 80% kemajuan dalam mengurangkan depresi (Michalsen et al. 2002). Kajian tersebut mendapati DPK menunjukkan kesan anti-depresi berdasarkan peningkatan kebolehsediaan neurotransmitter seperti serotonin dan opioid endogenus (Michalsen 2010). Proses fisiologi yang terlibat dalam memberi kesan anti-depresi oleh DPK adalah pengaktifan pengisyratan orexin, peningkatan fosforilasi protein *cAMP response element binding* (CREB) dan kesan neurotrofik, rembesan endorfin dan penghasilan keton (Zhang et al. 2015).

Pengambilan kalori yang berlebihan menurunkan kualiti hidup seseorang individu kerana ia turut mempengaruhi waktu tidur atau kualiti tidur. Kajian epidemiologi menunjukkan gangguan tidur seringkali dikaitkan dengan pengambilan kalori yang tinggi dan kualiti diet yang rendah (Kim et al. 2011). Salah satu mekanisme yang berkait dengan tidur yang tidak mencukupi akan meningkatkan pengambilan makanan kerana tidur yang tidak mencukupi mengubah hormon nafsu makan seperti leptin, ghrelin dan kortisol dan akan meningkatkan rasa lapar (Chaput 2014). Oleh itu, DPK merupakan salah satu alternatif dalam meningkatkan pendaman tidur dan turut menurunkan nafsu makan (Martin et al. 2016).

DPK merupakan salah satu alternatif yang berkesan dalam meningkatkan kualiti hidup warga tua. Ini kerana banyak kajian menunjukkan bahawa DPK membantu dalam mengurangkan risiko mendapat penyakit kronik seperti penyakit kardiovaskular dan diabetes (Larson-Meyer et al. 2006), mengurangkan tekanan oksidatif terhadap DNA (Heilbronn et al. 2006) serta membantu dalam prestasi kognitif (Martin et al. 2006). Tekanan oksidatif yang rendah kesan daripada DPK membantu dalam mengurangkan tahap depresi serta memperbaiki mood negatif warga tua. Secara tidak langsung, dengan bantuan DPK golongan ini akan terhindar daripada pelbagai penyakit yang merbahaya walaupun golongan ini merupakan individu yang mudah mendapat penyakit.

JURANG PENGETAHUAN DAN HALA TUJU MASA HADAPAN

Kebanyakan kajian lepas yang dijalankan adalah lebih menjurus kepada pengehadan kalori terhadap haiwan dan golongan sihat, obes dan pertengahan usia (Heilbronn et al. 2006; Lefevre et al. 2009). Tambahan pula, kajian pengehadan kalori ini banyak dipengaruhi oleh pelbagai faktor seperti agama, budaya, persekitaran dan sosio-demografi sesebuah negara tersebut. Sebagai contohnya pengehadan kalori adalah tidak praktikal dijalankan oleh warga tua kerana ia adalah sukar untuk dilaksanakan. Namun, alternatif lain seperti puasa sunnah lebih afdal dijalankan di Malaysia kerana masyarakat Malaysia sudah terbiasa dengan kaedah ini berbanding pengehadan kalori. Keberkesanan pengehadan kalori seperti puasa Ramadan terhadap fungsi kognitif telah dijalankan di negara luar seperti Arab Saudi (Alsharidah et al. 2016), namun kajian puasa sunnah kurang dijalankan ke atas warga Malaysia dalam menilai prestasi fungsi kognitif. Manfaat model

DPK ke atas komposisi tubuh, profil lipid dan tekanan oksidatif telah diketahui (Redman & Ravussin 2011). Namun demikian, manfaat puasa sunnah belum diterokai sepenuhnya. Tambahan pula, kajian puasa sunnah ke atas metabolit dan tapak jalan biologi yang terlibat dalam penentuan prestasi kognitif belum lagi dijalankan. Oleh itu, kajian ke atas metabolit dan tapak jalan biologi yang dipengaruhi oleh puasa sunnah merupakan satu keperluan agar boleh dijadikan sebagai indikator dan kalkulator biologi untuk prestasi fungsi kognitif warga tua di Malaysia.

PENGHARGAAN

Penghargaan diberikan kepada kumpulan penyelidik Skim Geran Penyelidikan Jangka Panjang (LRGS/BU/2012/UKM-UKM/K/01) yang telah dianugerahkan oleh Kementerian Pengajian Tinggi Malaysia di atas sokongan secara langsung dan tidak langsung dalam menyediakan manuskrip ini.

RUJUKAN

- Agarwal, S., Sharma, S., Agrawal, V. & Roy, N. 2005. Caloric restriction augments ROS defense in *S. Cerevisiae*, by a Sir2p independent mechanism. *Free Radic. Res.* 39(1): 55-62.
- Akter, S.F.U., Rani, M.F.A., Nordin, M.S., Rahman, J., Aris, M. & Rathor, M.Y. 2012. Dementia: Prevalence and risk factors. *International Review of Social Sciences and Humanities* 2(2): 176-184.
- Alsharidah, A.M., Murtaza, G., Alsharidah, M.M. & Bashir, S. 2016. Fasting in Ramadan affects cognitive and physiological function in normal subjects (pilot study). *Neuroscience & Medicine* 7(2): 60-65.
- Anderson, R.M., Shanmuganayagam, D. & Weindruch, R. 2009. Caloric restriction and aging: Studies in mice and monkeys. *Toxicologic Pathology* 37(1): 47-51.
- Bondolfi, L., Ermini, F., Long, J.M., Ingram, D.K. & Jucker, M. 2004. Impact of age and caloric restriction on neurogenesis in the dentate gyrus of C57bl/6 mice. *Neurobiol. Aging* 25(3): 333-340.
- Bonomini, F., Rodella, L.F. & Rezzani, R. 2015. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging and Disease* 6(2): 109-120.
- Butsch, W.S., Stanford, F. & Stanford, F.C. 2016. Caloric restriction improves health-related quality of life in healthy normal weight and overweight individuals. *Evidence Based Medicine* 22(1): 33.
- Castanho, T.C., Moreira, P.S., Portugal-Nunes, C., Novais, A., Costa, P.S., Palha, J.A., Sousa, N. & Santos, N.C. 2014. The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. *Biol. Psychol.* 103(158-166).
- Chahal, H.S. & Drake, W.M. 2007. The endocrine system and ageing. *J. Pathol.* 211(2): 173-180.
- Chaput, J.P. 2014. Sleep patterns, diet quality and energy balance. *Physiology & Behavior* 134: 86-91.
- Civitaresse, A.E., Carling, S., Heilbronn, L.K., Hulver, M.H., Ukropcova, B., Deutsch, W.A. Smith, S.R. & Ravussin, E. 2007. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Medicine* 4(3): e76.
- Dagon, Y., Avraham, Y., Magen, I., Gertler, A., Ben-Hur, T. & Berry, E.M. 2005. Nutritional status, cognition, and survival: A new role for leptin and AMP kinase. *Journal of Biological Chemistry* 280(51): 42142-42148.
- Davis, S. & Laroche, S. 2006. Mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated kinase signalling and memory stabilization: A review. *Genes, Brain and Behavior* 5(s2): 61-72.
- Deary, I.J., Corley, J., Gow, A.J., Harris, S.E., Houlihan, L.M., Marioni, R.E., Penke, L., Rafnsson, S.B. & Starr, J.M. 2009. Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin* 92(1): 135-152.
- Fontana, L., Meyer, T.E., Klein, S. & Holloszy, J.O. 2004. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(17): 6659-6663.
- Forsythe, C., Phinney, S., Fernandez, M., Quann, E., Wood, R., Bibus, D., Kraemer, W., Feinman, R. & Volek, J. 2008. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids* 43(1): 65-77.
- Geda, Y.E., Ragossnig, M., Roberts, L.A., Roberts, R.O., Pankratz, V.S., Christianson, T.J.H., Mielke, M.M., Levine, J.A., Boeve, B.F., Sochor, O., Tangalos, E.G., Knopman, D.S. & Petersen, R.C. 2013. Caloric intake, aging, and mild cognitive impairment: A population-based study. *J. Alzheimers Dis.* 34(2): 501-507.
- Gillette-Guyonnet, S. & Vellas, B. 2008. Caloric restriction and brain function. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 11(6): 686-692.
- Grillo, C.A., Piroli, G.G., Evans, A.N., Macht, V.A., Wilson, S.P., Scott, K.A., Sakai, R.R., Mott, D.D. & Reagan, L.P. 2011. Obesity/hyperleptinemic phenotype adversely affects hippocampal plasticity: Effects of dietary restriction. *Physiology & Behavior* 104(2): 235-241.
- Heilbronn, L.K., De Jonge, L., Frisard, M.I., Delany, J.P., Larson-Meyer, D.E., Rood, J., Nguyen, T., Martin, C.K., Volaufova, J., Most, M.M., Greenway, F.L., Smith, S.R., Deutsch, W.A., Williamson, D.A. & Ravussin, E. 2006. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: A randomized controlled trial. *JAMA* 295(13): 1539-1548.
- Heilbronn, L.K. & Ravussin, E. 2003. Calorie restriction and aging: Review of the literature and implications for studies in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 78(3): 361-369.
- Hyun, D.H., Emerson, S.S., Jo, D.G., Mattson, M.P. & De Cabo, R. 2006. Calorie restriction up-regulates the plasma membrane redox system in brain cells and suppresses oxidative stress during aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103(52): 19908-19912.
- Jové, M., Naudí, A., Ramírez-Núñez, O., Portero-Otín, M., Selman, C., Withers, D.J. & Pamplona, R. 2014. Calorie restriction reveals a metabolomic and lipidomic signature in liver of male mice. *Aging Cell* 13(5): 828-837.
- Khairiah, K., Mooi, C.S. & Hamid, T.A. 2016. Prevalence and factors associated with mild cognitive impairment on screening in older Malaysians/Yasli Malezyalilarda Hafif Kognitif Bozukluk Tarama Prevalansi Ve Iliskili Faktörler. *Dusunen Adam* 29(4): 298-306.
- Kim, S., Deroo, L.A. & Sandler, D.P. 2011. Eating patterns and nutritional characteristics associated with sleep duration. *Public Health Nutrition* 14(05): 889-895.

- Krikorian, R., Shidler, M.D., Dangelo, K., Couch, S.C., Benoit, S.C. & Clegg, D.J. 2012. Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* 33(2): 425.e419-425.e427.
- Kuhla, A., Lange, S., Holzmann, C., Maass, F., Petersen, J., Vollmar, B. & Wree, A. 2013. Lifelong caloric restriction increases working memory in mice. *PLoS One* 8(7): e68778.
- Larson-Meyer, D.E., Heilbronn, L.K., Redman, L.M., Newcomer, B.R., Frisard, M.I., Anton, S., Smith, S.R., Alfonso, A. & Ravussin, E. 2006. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, B-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care* 29(6): 1337-1344.
- Laye, M.J., Tran, V., Jones, D.P., Kapahi, P. & Promislow, D.E. 2015. The effects of age and dietary restriction on the tissue-specific metabolome of drosophila. *Aging Cell* 14(5): 797-808.
- Lee, C. & Longo, V.D. 2011. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: From model organisms to patients. *Oncogene* 30(30): 3305-3316.
- Lee, L.K., Shahar, S., Chin, A.V., Mohd Yusoff, N.A., Rajab, N. & Aziz, S.A. 2012. Prevalence of gender disparities and predictors affecting the occurrence of mild cognitive impairment (Mci). *Archives of Gerontology and Geriatrics* 54(1): 185-191.
- Lefevre, M., Redman, L.M., Heilbronn, L.K., Smith, J.V., Martin, C.K., Rood, J.C., Greenway, F.L., Williamson, D.A., Smith, S.R. & Ravussin, E. 2009. Caloric restriction alone and with exercise improves Cvd risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis* 203(1): 206-213.
- Levenson, C.W. & Rich, N.J. 2007. Eat less, live longer? New Insights into the role of caloric restriction in the brain. *Nutrition Reviews* 65(9): 412-415.
- Li, X., Ma, C., Zhang, J., Liang, Y., Chen, Y., Chen, K., Wang, J., Zhang, Z. & Wang, Y. 2013. Prevalence of and potential risk factors for mild cognitive impairment in community-dwelling residents of Beijing. *J. Am. Geriatr. Soc.* 61(12): 2111-2119.
- Lin, A.L., Zhang, W., Gao, X. & Watts, L. 2015. Caloric restriction increases ketone bodies metabolism and preserves blood flow in aging brain. *Neurobiology of Aging* 36(7): 2296-2303.
- Liu, D., Chan, S.L., De Souza-Pinto, N.C., Slevin, J.R., Wersto, R.P., Zhan, M., Mustafa, K., De Cabo, R. & Mattson, M.P. 2006. Mitochondrial Ucp4 mediates an adaptive shift in energy metabolism and increases the resistance of neurons to metabolic and oxidative stress. *Neuromolecular Med.* 8(3): 389-414.
- Luchsinger, J.A., Tang, M., Shea, S. & Mayeux, R. 2002. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 59(8): 1258-1263.
- Ly, J.D. & Lawen, A. 2003. Transplasma membrane electron transport: Enzymes involved and biological function. *Redox Rep.* 8(1): 3-21.
- Martin, C.K., Bhapkar, M., Pittas, A.G., Pieper, C.F., Das, S.K., Williamson, D.A., Scott, T., Redman, L.M., Stein, R. & Gillhooly, C.H. 2016. Effect of calorie restriction on mood, quality of life, sleep, and sexual function in healthy nonobese adults: The calerie 2 randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine* 176(6): 743-752.
- Martin, C.K., Anton, S.D., Han, H., York-Crowe, E., Redman, L.M., Ravussin, E. & Williamson, D.A. 2007. Examination of cognitive function during six months of calorie restriction: Results of a randomized controlled trial. *Rejuvenation Res.* 10(2): 179-190.
- Martin, B., Mattson, M.P. & Maudsley, S. 2006. Caloric restriction and intermittent fasting: Two potential diets for successful brain aging. *Ageing Research Reviews* 5(3): 332-353.
- Masoro, E.J. 2005. Overview of caloric restriction and ageing. *Mech. Ageing Dev.* 126(9): 913-922.
- Maswood, N., Young, J., Tilmont, E., Zhang, Z., Gash, D.M., Gerhardt, G.A., Grondin, R., Roth, G.S., Mattison, J., Lane, M.A., Carson, R.E., Cohen, R.M., Mouton, P.R., Quigley, C., Mattson, M.P. & Ingram, D.K. 2004. Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(52): 18171-18176.
- Mattison, J.A., Roth, G.S., Beasley, T.M., Tilmont, E.M., Handy, A.M., Herbert, R.L., Longo, D.L., Allison, D.B., Young, J.E., Bryant, M., Barnard, D., Ward, W.F., Qi, W., Ingram, D.K. & De Cabo, R. 2012. Impact of caloric restriction on health and survival in Rhesus monkeys from the Nia study. *Nature* 489(7415): 318-321.
- Meydani, M., Das, S., Band, M., Epstein, S. & Roberts, S. 2011. The effect of caloric restriction and glycemic load on measures of oxidative stress and antioxidants in humans: Results from the calerie trial of human caloric restriction. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 15(6): 456-460.
- Michalsen, A. 2010. Prolonged fasting as a method of mood enhancement in chronic pain syndromes: A review of clinical evidence and mechanisms. *Current Pain and Headache Reports* 14(2): 80-87.
- Michalsen, A., Weidenhammer, W., Melchart, D., Langhorst, J., Saha, J. & Dobos, G. 2002. Short-term therapeutic fasting in the treatment of chronic pain and fatigue syndromes - well-being and side effects with and without mineral supplements. *Forschende Komplementarmedizin und klassische Naturheilkunde= Research in Complementary and Natural Classical Medicine* 9(4): 221-227.
- Montague, C.T., Farooqi, I.S., Whitehead, J.P., Soos, M.A., Rau, H., Wareham, N.J., Sewter, C.P., Digby, J.E., Mohammed, S.N., Hurst, J.A., Cheetham, C.H., Earley, A.R., Barnett, A.H., Prins, J.B. & O'rahilly, S. 1997. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387(6636): 903-908.
- Moreno-Domínguez, S., Rodríguez-Ruiz, S., Fernández-Santaella, M.C., Ortega-Roldán, B. & Cepeda-Benito, A. 2012. Impact of fasting on food craving, mood and consumption in bulimia nervosa and healthy women participants. *European Eating Disorders Review* 20(6): 461-467.
- Opalach, K., Rangaraju, S., Madorsky, I., Leeuwenburgh, C. & Notterpek, L. 2010. Lifelong calorie restriction alleviates age-related oxidative damage in peripheral nerves. *Rejuvenation Res.* 13(1): 65-74.
- Patel, N.V., Gordon, M.N., Connor, K.E., Good, R.A., Engelman, R.W., Mason, J., Morgan, D.G., Morgan, T.E. & Finch, C.E. 2005. Caloric restriction attenuates abeta-deposition in Alzheimer transgenic models. *Neurobiol Aging* 26(7): 995-1000.
- Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., Ritchie, K., Rosser, M., Thal, L. & Winblad, B. 2001. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology* 58(12): 1985-1992.
- Qiu, X., Brown, K., Hirschey, M.D., Verdin, E. & Chen, D. 2010. Calorie restriction reduces oxidative stress by Sirt3-mediated Sod2 activation. *Cell Metabolism* 12(6): 662-667.

- Rass, U., Ahel, I. & West, S.C. 2007. Defective DNA repair and neurodegenerative disease. *Cell* 130(6): 991-1004.
- Redman, L.M. & Ravussin, E. 2011. Caloric restriction in humans: Impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes. *Antioxidants & Redox Signaling* 14(2): 275-287.
- Redman, L.M., Martin, C.K., Williamson, D.A. & Ravussin, E. 2008. Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. *Physiology & Behavior* 94(5): 643-648.
- Salthouse, T. 2012. Consequences of age-related cognitive declines. *Annu. Rev. Psychol.* 63: 201-226.
- Shimokawa, I. & Higami, Y. 2001. Leptin and anti-aging action of caloric restriction. *J. Nutr. Health Aging* 5(1): 43-48.
- Sorwell, K.G. & Urbanski, H.F. 2010. Dehydroepiandrosterone and age-related cognitive decline. *Age(Dordr)* 32(1): 61-67.
- Spolidoro, M., Baroncelli, L., Putignano, E., Maya-Vetencourt, J.F., Viegi, A. & Maffei, L. 2011. Food restriction enhances visual cortex plasticity in adulthood. *Nature Communications* 2: 320.
- Urbanski, H.F., Mattison, J.A., Roth, G.S. & Ingram, D.K. 2013. Dehydroepiandrosterone sulfate (dheas) as an endocrine marker of aging in calorie restriction studies. *Experimental Gerontology* 48(10): 1136-1139.
- Varady, K.A. 2011. Intermittent versus daily calorie restriction: Which diet regimen is more effective for weight loss? *Obesity Reviews* 12(7): e593-e601.
- Veldhuis, J.D. 2013. Changes in pituitary function with ageing and implications for patient care. *Nat. Rev. Endocrinol.* 9(4): 205-215.
- Vose, S. & Mitchell, J. 2011. *Relationship between DNA Damage and Energy Metabolism: Evidence from DNA Repair Deficiency Syndromes*. INTECH Open Access Publisher.
- Vossius, C., Larsen, J.P., Janvin, C. & Aarsland, D. 2011. The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26(8): 1541-1544.
- Weindruch, R., Kayo, T., Lee, C.K. & Prolla, T.A. 2002. Gene expression profiling of aging using DNA microarrays. *Mech. Ageing Dev.* 123(2-3): 177-193.
- Weiss, E.P., Racette, S.B., Villareal, D.T., Fontana, L., Steger-May, K., Schechtman, K.B., Klein, S. & Holloszy, J.O. 2006. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: A randomized controlled trial. *American Society for Clinical Nutrition* 84(5): 1033-1042.
- Willcox, B.J., Yano, K., Chen, R., Willcox, D.C., Rodriguez, B.L., Masaki, K.H., Donlon, T., Tanaka, B. & Curb, J.D. 2004. How much should we eat? The association between energy intake and mortality in a 36-year follow-up study of Japanese-American Men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 59(8): B789-B795.
- Willcox, D.C., Scapagnini, G. & Willcox, B.J. 2014. Healthy aging diets other than the mediterranean: A focus on the Okinawan diet. *Mech. Ageing Dev.* 136(137): 148-162.
- Willcox, D.C., Todoriki, H., Yano, K., Curb, D. & Suzuki, M. 2007. Caloric restriction, energy balance and healthy aging in Okinawans and Americans: Biomarker differences in Septuagenarians. *Journal of American Studies* 4: 62-74.
- Wisdom, N.M., Mignogna, J. & Collins, R.L. 2012. Variability in Wechsler adult intelligence scale-Iv subtest performance across age. *Archives of Clinical Neuropsychology* 27(4): 389-397.
- Witte, A., Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S. & Flöel, A. 2009. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106(4): 1255-1260.
- Zhang, Y., Liu, C., Zhao, Y., Zhang, X., Li, B. & Cui, R. 2015. The effects of calorie restriction in depression and potential mechanisms. *Current Neuropharmacology* 13(4): 536-542.
- Zhang, Y., Yan, S., Gao, X., Xiong, X., Dai, W., Liu, X., Li, L., Zhang, W. & Mei, C. 2012. Analysis of urinary metabolic profile in aging rats undergoing caloric restriction. *Aging Clin. Exp. Res.* 24(1): 79-84.
- Zheng, J., Mutcherson, R. 2nd & Helfand, S.L. 2005. Calorie restriction delays lipid oxidative damage in *Drosophila melanogaster*. *Aging Cell* 4(4): 209-216.
- Meramat, A. & Sharif, R.*
Program Sains Pemakanan,
Pusat Pengajian Sains Jagaan Kesihatan
Fakulti Sains Kesihatan
Universiti Kebangsaan Malaysia
Jalan Raja Muda Abd Aziz
50300 Kuala Lumpur, Wilayah Persekutuan
Malaysia
- Rajab, N.F.
Program Sains Bioperubatan,
Pusat Sains Diagnostik dan Kesihatan Gunaan
Fakulti Sains Kesihatan
Universiti Kebangsaan Malaysia
Jalan Raja Muda Abd Aziz
50300 Kuala Lumpur, Wilayah Persekutuan
Malaysia
- Shahar, S.
Program Dietetik, Pusat Pengajian Sains Jagaan Kesihatan
Fakulti Sains Kesihatan
Universiti Kebangsaan Malaysia
Jalan Raja Muda Abd Aziz
50300 Kuala Lumpur, Wilayah Persekutuan
Malaysia

*Pengarang untuk surat-menyurat; email: razinah@ukm.edu.my

Diserahkan: 20 Disember 2016

Diterima: 20 April 2017