

Tinjauan Kepustakaan

Ketebalan Tunika Intima Media Karotis dan Fungsi Kognitif pada Wanita Menopause

Carotid Intima - Media Thickness (Cimt) and Cognitive Function in Menopause Women

Mulia Rahmansyah¹, Nany Hairunisa², Yudhisman Imran³, Pramesti Indri Miranti⁴

¹Departemen Radiologi, Universitas Trisakti

²Departemen Ilmu Kedokteran Kerja, Universitas Trisakti

³Departemen Neurologi, Universitas Trisakti

⁴Departemen Radiologi, Universitas Trisakti

Korespondensi ditujukan kepada Mulia Rahmansyah; mulia.rahmansyah@trisakti.ac.id

Editor Akademik: Dr. dr. Gea Pandhita, M.Kes, Sp.S

Hak Cipta © 2022 Mulia Rahmansyah dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Menopause is one of the essential physiological stages in a woman's life; it is a complex process involving the endocrine system and regulating neurological functions. Increasing age is associated with decreased cognitive function. Low estrogen levels after menopause accelerate the process of cognitive decline. Estrogen plays an essential role in vasodilating and anti-inflammatory functions and plays a protective function in the prevalence of coronary artery disease (CAD). Subclinical atherosclerosis is a potential risk factor for impaired cognitive function and dementia in the elderly. The decrease in cerebral blood flow (CBF) due to turbulence that occurs in the sclerotic area and accelerated brain atrophy due to reduced blood supply is evidenced by the results of research that patients who do not clinically show cerebrovascular disease can experience decreased cognitive function due to severe stenosis of the carotid arteries. Assessment of carotid intima-media thickness (CIMT) is a non-invasive test to measure atherosclerosis and is widely used to screen for risk factors for cerebrovascular disease. CIMT was measured using ultrasound as a marker of atherosclerosis. CIMT can directly provide an image of blood vessels, allowing for assessing atherosclerosis rather than vessel lumen. Research proved a significant increase in CIMT in postmenopausal women compared to premenopausal women. Decreased cognitive function significantly correlates with carotid artery stenosis so, CIMT can be used as a predictor of cognitive decline in older women. Further research is needed to find a direct relationship between CIMT and cognitive decline in postmenopausal women.

Keywords: Carotid Intima - Media Thickness (CIMT), Cognitive Function, Menopause

ABSTRAK

Menopause merupakan salah satu tahapan fisiologis yang penting dalam kehidupan seorang wanita, merupakan proses kompleks yang melibatkan sistem endokrin dan regulasi fungsi neurologis. Peningkatan usia berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif. Kadar estrogen rendah setelah menopause mempercepat proses penurunan fungsi kognitif, Estrogen memegang peranan penting dalam fungsi vasodilatasi dan antiinflamasi serta memainkan fungsi protektif dalam prevalensi *coronary artery disease* (CAD). Aterosklerosis subklinis merupakan faktor risiko potensial terjadinya gangguan fungsi kognitif dan demensia pada usia lanjut. Terjadinya penurunan aliran darah otak akibat turbulensi yang terjadi pada area sklerotik dan percepatan atrofi otak karena berkurangnya suplai darah dibuktikan dengan hasil penelitian bahwa pasien yang secara klinis tidak menunjukkan adanya penyakit serebrovaskular dapat mengalami penurunan fungsi kognitif akibat stenosis berat pada arteri karotis. Penilaian *Carotid Intimal - Media Thickness* (CIMT) merupakan pemeriksaan non-invasif untuk mengukur aterosklerosis dan digunakan secara luas untuk skrining faktor risiko penyakit serebrovaskuler. CIMT diukur menggunakan ultrasonografi sebagai penanda terjadinya aterosklerosis. CIMT dapat secara langsung memberikan gambaran pembuluh darah, memungkinkan untuk menilai aterosklerosis dibanding lumen pembuluh darah. Penelitian membuktikan peningkatan signifikan CIMT pada wanita pascamenopause dibandingkan dengan wanita pramenopause. Penurunan fungsi kognitif memiliki hubungan yang signifikan terdapat stenosis arteri karotis, sehingga penggunaan CIMT sebagai dapat digunakan sebagai prediktor penurunan fungsi kognitif pada wanita lansia. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mencari hubungan langsung antara CIMT dan penurunan fungsi kognitif pada wanita menopause.

Kata Kunci: Carotid Intima - Media Thickness (CIMT), Fungsi Kognitif, Menopause

1. Pendahuluan

Usia harapan hidup wanita Indonesia meningkat dari 70,59 tahun pada 2014 menjadi 71,2 tahun pada 2018, sehingga wanita akan menghabiskan lebih dari sepertiga kehidupannya pada masa menopause. Peningkatan usia harapan hidup ini juga menyebabkan jumlah wanita yang mengalami menopause meningkat.^[1] Diagnosis menopause dapat ditegakkan secara retrospektif yaitu terjadinya amenore selama 12 bulan diikuti dengan penurunan hormon estrogen dalam sirkulasi akibat berhentinya fungsi ovarium.^[1] Beberapa keluhan yang sering dirasakan adalah penurunan daya ingat, gangguan konsentrasi, perubahan suasana hati dan perilaku.^[3] Rendahnya kadar estrogen setelah menopause mempercepat proses penurunan fungsi kognitif yang dapat dinilai dari kemampuan memori, pemusatan atensi, dan kecepatan dalam memproses informasi. Proses penuaan normal akan diikuti dengan perubahan struktur, fungsi, dan metabolisme otak.^[4]

Estrogen memegang peranan penting dalam fungsi vasodilatasi dan antiinflamasi serta memainkan fungsi protektif dalam morbiditas *coronary artery disease* (CAD). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan CAD pada kelompok pascamenopause dibandingkan dengan kelompok pramenopause.^[5] Dugaan sementara adalah terjadinya penurunan aliran darah otak/*cerebral blood flow* (CBF) akibat turbulensi yang terjadi di area sklerotik dan percepatan atrofi otak karena berkurangnya suplai darah. Hasil dari Cerebrovascular Health Study, sebuah studi berbasis populasi longitudinal tentang penyakit jantung koroner dan stroke pada pria dan wanita berusia 65 tahun ke atas, menunjukkan bahwa pasien yang secara klinis tidak menunjukkan adanya penyakit serebrovaskular dapat mengalami penurunan fungsi kognitif akibat stenosis berat arteri karotis.^[6] Penyebab utama stenosis arteri karotis adalah aterosklerosis yang dapat dinilai dengan mengukur ketebalan tunika intima media arteri karotis (CIMT) menggunakan metode ultrasonografi (USG) Doppler.^[7]

2. Pembahasan

Menopause

Menopause merupakan salah satu tahapan kehidupan pada seorang wanita saat terjadinya fase transisi dari masa reproduktif menjadi nonreproduktif.^[8] Menopause terdiri dari beberapa tahapan, yaitu pramenopause, menopause, dan pascamenopause. Penurunan estrogen pada fase tersebut menimbulkan berbagai keluhan dan permasalahan pada wanita yang berdampak terhadap penurunan kualitas hidup dan ketidaknyamanan dalam aktivitas harian.^[9] Selain akibat kekurangan estrogen, perubahan fungsi memori dan kognitif pada wanita menopause juga berhubungan dengan penurunan ekspresi *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) di hipokampus dan korteks serebri yang berkorelasi positif dengan efek estrogen di otak.^[10] Estrogen memegang peranan penting dalam fungsi vasodilatasi dan antiinflamasi serta memainkan fungsi protektif dalam prevalensi CAD.^[5]

Fungsi Kognitif

Penurunan fungsi kognitif disebabkan oleh berbagai faktor prediktor independen. Faktor terpenting adalah usia, di samping faktor-faktor lain yang meliputi demografi, genetik, sosial ekonomi, dan parameter lingkungan, termasuk nutrisi.^[11] Tren penyakit berubah dari penyakit infeksi menjadi penyakit kardiovaskular dan degeneratif, sehingga terjadi gangguan fungsi kognitif dapat berupa demensia.^[12] Fungsi kognitif dapat menurun pada penderita *Mild Cognitive Impairment* (MCI) yang akan mengganggu atensi, memori, penalaran abstrak, bahasa, dan kemampuan visuospasial. Seseorang didiagnosis demensia apabila

penurunan fungsi kognitifnya mengganggu fungsi aktifitasnya sehari-hari.^[13] Dibandingkan dengan laki-laki lanjut usia, wanita lanjut usia mempunyai risiko yang lebih tinggi sepanjang hidupnya untuk menderita demensia.^[14] Insiden dan prevalensi demensia meningkat secara dramatis seiring dengan peningkatan usia.^[15]

Gejala utama demensia adalah gangguan memori dan gangguan fungsi kognitif lainnya yang mengganggu aktivitas sehari-hari.^[16] Fungsi kognitif diukur memakai tes *Montreal Cognitive Assessment* Versi Indonesia (MoCA-INA) yang dapat dipakai untuk membantu diagnosis dan *follow up* efek terapi. Hasil tes MoCA-INA dibandingkan dengan skor rerata pada tiap-tiap tingkat usia.^[17] Penurunan fungsi kognitif merupakan bagian yang penting dari kriteria diagnostik untuk gangguan neurodegeneratif dan juga merupakan faktor risiko terjadinya gangguan neurodegeneratif.^[18] Peningkatan jumlah lansia terutama wanita diiringi dengan bertambahnya risiko penderita gangguan kognitif, oleh karena itu penting untuk mencari faktor-faktor risiko yang dapat diubah.^[19]

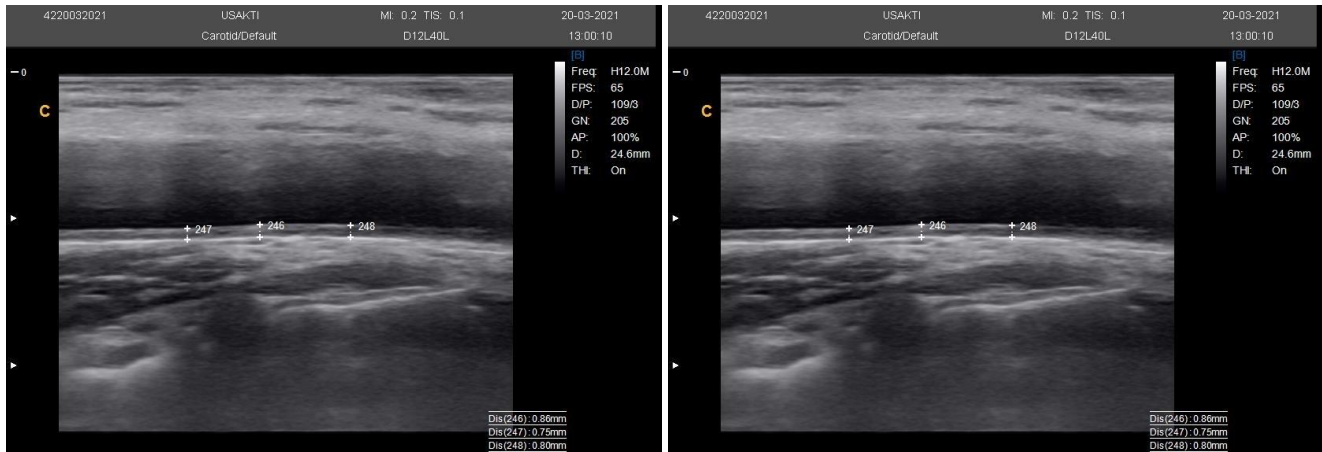
Ketebalan CIMT

Pengukuran CIMT pada arteri karotis komunis merupakan modalitas yang cepat, noninvasif, tanpa resiko diseksi maupun oklusi pada pembuluh darah, untuk diagnosis aterosklerosis vaskuler. CIMT dapat digunakan berulang kali dan tidak ada efek samping pada penderita. CIMT dinilai dengan mengukur jarak antara dua garis hiperekoik yang terbentuk dari tunika media-adventisia dan tunika lumen-intima dengan ultrasonografi mode B.^[20,21] Penilaian CIMT memiliki beberapa keuntungan dalam praktek klinis dibanding pemeriksaan angiografi dalam hal mengamati perubahan dan perkembangan aterosklerosis vaskuler.^[22]

Gambaran CIMT normal terlihat pada Gambar 1, CIMT dapat mendeteksi aterosklerotik pada tahap awal yang tanpa disertai gejala.^[21,23] Ultrasonografi karotis dapat secara langsung menampilkan gambaran pembuluh darah, memungkinkan untuk pengamatan dinding arteri, dan lokasi terjadinya aterosklerosis.^[24,25] Gambar menunjukkan lokasi 2 cm distal dari arteri karotis komunis. Tunika intima, media, dan adventisia ditunjukkan pada area 1 cm dimana CIMT dinilai. Tanda panah: tunika intima; tanda panah dengan garis putus-putus: tunika media; kepala panah: tunika adventisia. Gambar 2 menunjukkan peningkatan ketebalan CIMT. Pada orang dewasa paruh baya yang sehat, nilai CIMT > 0,70 mm dianggap tinggi dan nilai CIMT > 0,90 mm dianggap sebagai indikasi kerusakan organ menurut *European Society of Cardiology* (ESC).^[26]



Gambar 1. Tunika intima-media arteri karotis komunis normal.



Gambar 2. Penebalan CIMT.

Ketebalan CIMT pada Wanita Menopause

Wanita paruh baya mengalami percepatan perkembangan aterosklerosis, yang ditandai dengan peningkatan signifikan CIMT, setelah menopause dibandingkan dengan keadaan pramenopause, terlepas dari penuaan.^[27] Hubungan antara CIMT dan status menopause digambarkan pada penelitian El Khoudary, dkk dan *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN), bahwa terdapat peningkatan CIMT pascamenopause dibandingkan dengan pramenopause, dan usia yang lebih tua saat menopause berkaitan dengan peningkatan CIMT.^[27-29] Penelitian yang dilakukan oleh Mil, dkk pada kelompok wanita dengan obesitas morbid, juga menunjukkan peningkatan signifikan CIMT pada wanita pascamenopause dibandingkan dengan wanita pramenopause.^[30] Pada hasil penelitian *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE), didapatkan penurunan penebalan CIMT pada wanita yang memulai terapi hormon kurang dari 6 tahun setelah menopause.^[31]

Hubungan Ketebalan CIMT dengan Fungsi Kognitif

Dari hasil beberapa penelitian potong lintang, ditemukan adanya hubungan antara ketebalan CIMT dan fungsi kognitif. Hal ini mengindikasikan bahwa fungsi kognitif berkurang pada orang dengan penebalan CIMT.^[32] Penelitian yang dilakukan oleh Frazier, dkk menunjukkan peningkatan nilai CIMT, yang merupakan penanda keadaan aterosklerosis, mengakibatkan penurunan fungsi kognitif bukan memori pada kelompok lanjut usia.^[33] Penelitian lain melaporkan bahwa penebalan CIMT dan *Flow-Mediated Dilation* (FMD) berkaitan dengan fungsi neurokognitif yang lebih buruk pada keadaan obesitas dengan tekanan darah tinggi.^[32]

Didapatkan pula hubungan yang kuat antara peningkatan CIMT dengan fungsi kognitif yang buruk di dalam populasi peminum alkohol.^[34] Pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan *Mini-Mental State Examination* (MMSE) yang dihubungkan dengan CIMT pada penelitian menggunakan analisis regresi linier multivariat didapatkan hubungan yang kuat antara CIMT dan fungsi kognitif pada kelompok dewasa muda dan lanjut usia di Republik Rakyat Tiongkok.^[35] Selain itu, pada penelitian kohort yang dilakukan pada tahun 2005-2008, memperlihatkan adanya hubungan yang signifikan antara IMT dengan fungsi kognitif pada interval usia 21 - 84 tahun.^[32] Penelitian kohort selama 12 tahun pada kelompok wanita usia 70 - 80 tahun, menunjukkan CIMT merupakan alat ukur yang berguna untuk mengidentifikasi memprediksi peningkatan resiko MCI sebelum muncul gejala demensia pada wanita lansia.^[36]

Insiden MCI adalah 4,5% pada 6376 wanita pascamenopause yang dievaluasi selama 5,4 tahun dalam *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS). Perubahan kinerja tes kognitif wanita, terlepas dari keluhan atau gangguan kognitif, secara konsisten terkait dengan masa reproduksi dan transisi menopause.^[37] Namun pada sisi lain, tetapi hubungan antara CIMT dan fungsi kognitif pada wanita menopause masih kurang dipelajari.

3. Kesimpulan

Menopause merupakan tahap fisiologis pada wanita yang dikaitkan dengan penurunan hormon estrogen. Kadar estrogen yang rendah meningkatkan resiko aterosklerosis vaskular, yang dapat mempercepat proses penurunan fungsi kognitif. CIMT digunakan untuk menilai sejauh mana perkembangan arterosklerosis dan merupakan penanda biologis untuk risiko penyakit kardiovaskula. Penurunan fungsi kognitif memiliki hubungan yang signifikan dengan stenosis arteri karotis, sehingga penggunaan CIMT dapat digunakan sebagai prediktor penurunan fungsi kognitif pada lanjut usia secara umum. Berbagai penelitian yang ada menguatkan adanya hubungan yang signifikan antara peningkatan CIMT dengan penurunan fungsi kognitif, juga pada wanita lansia. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mencari hubungan langsung antara CIMT dan penurunan fungsi kognitif pada wanita menopause.

4. Daftar Pustaka

- [1] Hartanti R, Satiyem, Wiyasa IWA, Nurdiana, Putra BP, Suryana. Menopause-Specific Quality of Life among Indonesian Women: A Descriptive Study. *EAS Journal of Nursing and Midwifery*. 2020;2(4).
- [2] Bates GW, Bowling M. Physiology of the female reproductive axis. *Periodontology* 2000. 2013 Feb;61(1):89-102.
- [3] Rachmiyani I, Surjadi LM, Nirmalasari RA, Imran Y. Later age at menopause was associated with higher cognitive function in post-menopausal women. *Universa Medicina*. 2018 11/28;37(3):203-8.
- [4] Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women: lessons we have learned. *Behavioral neuroscience*. 2012 Feb;126(1):123-7.
- [5] Morgan KN, Derby CA, Gleason CE. Cognitive Changes with Reproductive Aging, Perimenopause, and Menopause. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2018 Dec;45(4):751-63.
- [6] Yue W, Wang A, Zhu R, Yan Z, Zheng S, Wang J, et al. Association between Carotid Artery Stenosis and Cognitive Impairment in Stroke Patients: A Cross-Sectional Study. *PloS one*. 2016;11(1):e0146890.
- [7] Darabian S, Hormuz M, Latif MA, Pahlevan S, Budoff MJ. The role of carotid intimal thickness testing and risk prediction in the development of coronary atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2013 Mar;15(3):306.
- [8] Gersak K, Gersak Z, Turcin A. Reproductive Aging: Perimenopause and Psychopathological Symptoms. 2018.
- [9] Zhu D, Chung H-F, Dobson A, Pandeya N, Anderson D, Kuh D, et al. Vasomotor Menopausal Symptoms and Risk of Cardiovascular Disease: A pooled analysis of six prospective studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 06/01;223.
- [10] Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2012 Feb;18(1):82-97.
- [11] Dominguez LJ, Barbagallo M. Nutritional prevention of cognitive decline and dementia. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2018 Jun 7;89(2):276-90.

- [12] Wiesmann M, Kiliaan AJ, Claassen JA. Vascular aspects of cognitive impairment and dementia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2013 Nov;33(11):1696-706.
- [13] Chêne G, Beiser A, Au R, Preis SR, Wolf PA, Dufouil C, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2015 Mar;11(3):310-20.
- [14] Beam CR, Kaneshiro C, Jang JY, Reynolds CA, Pedersen NL, Gatz M. Differences Between Women and Men in Incidence Rates of Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2018;64(4):1077-83.
- [15] Kwas CH, Legdeur N, Corrada MM. What have we learned from cognition in the oldest-old. *Current Opinion in Neurology*. 2021;34(2).
- [16] Duong S, Patel T, Chang F. Dementia: What pharmacists need to know. *Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC*. 2017 Mar-Apr;150(2):118-29.
- [17] Dautzenberg G, Lijmer J, Beekman A. Diagnostic accuracy of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for cognitive screening in old age psychiatry: Determining cutoff scores in clinical practice. Avoiding spectrum bias caused by healthy controls. *International journal of geriatric psychiatry*. 2020 Mar;35(3):261-9.
- [18] Borland E, Stomrud E, van Westen D, Hansson O, Palmqvist S. The age-related effect on cognitive performance in cognitively healthy elderly is mainly caused by underlying AD pathology or cerebrovascular lesions: implications for cutoffs regarding cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020 2020/03/24;12(1):30.
- [19] Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Seminars in hearing*. 2015 Aug;36(3):111-21.
- [20] Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic role of carotid intima-media thickness for coronary artery disease: A meta-analysis. *BioMed Research International*. 2020;2020:1-7.
- [21] Gaarder M, Seierstad T. Measurements of carotid intima media thickness in non-invasive high-frequency ultrasound images: the effect of dynamic range setting. *Cardiovascular Ultrasound*. 2015 2015/01/27;13(1):5.
- [22] Kasliwal RR, Bansal M, Desai D, Sharma M. Carotid intima-media thickness: Current evidence, practices, and Indian experience. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2014 Jan;18(1):13-22.
- [23] Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T. Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Primary and Secondary Care Patients. *Journal of Clinical Medicine [serial on the Internet]*. 2021; 10(20).
- [24] Peters SAE, Bots ML. Carotid Intima-Media Thickness Studies: Study Design and Data Analysis. *J Stroke*. 2013 1;15(1):38-48.
- [25] Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014 2014/10/01;7(10):1025-38.
- [26] Mohamed SF, Khayeka-Wandabwa C, Muthuri S, Ngomi NN, Kyobutungi C, Haregu TN. Carotid intima media thickness (CIMT) in adults in the awi-gen nairobi site study: Profiles and predictors. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2022;
- [27] El Khoudary SR, Venugopal V, Manson JAE, Brooks MM, Santoro N, Black DM, et al. Heart fat and carotid artery atherosclerosis progression in recently menopausal women: Impact of menopausal hormone therapy: The keeps trial. *Menopause*. 2020;27(3):255-62.
- [28] Matthews KA, Chen X, Barinas-Mitchell E, Brooks MM, Derby CA, Harlow S, et al. Age at Menopause in relationship to lipid changes and subclinical carotid disease across 20 years: Study of Women's health across the nation. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(18).
- [29] Clayton GL, Soares AG, Kilpi F, Fraser A, Welsh P, Sattar N, et al. Cardiovascular health in the menopause transition: A longitudinal study of up to 3892 women with up to four repeated measures of risk factors. *BMC Medicine*. 2022;20(1).
- [30] Mil SR, Biter LU, Geijn GJ, Birnie E, Dunkelgrun M, Ijzermans JN, et al. The effect of sex and Menopause on carotid intima-media thickness and pulse wave velocity in morbid obesity. *European Journal of Clinical Investigation*. 2019;49(7).
- [31] Minkin MJ. Menopause. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2019;46(3):501-14.
- [32] Álvarez-Bueno C, Caverro-Redondo I, Bruno RM, Saz-Lara A, Sequí-Domínguez I, Notario-Pacheco B, et al. Intima Media Thickness and Cognitive Function Among Adults: Meta-Analysis of Observational and Longitudinal Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2022 Mar;11(5):e021760.
- [33] Frazier DT, Seider T, Bettcher BM, Mack WJ, Jastrab L, Chao L, et al. The role of carotid intima-media thickness in predicting longitudinal cognitive function in an older adult cohort. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2014;38(6):441-7.
- [34] Suemoto CK, Santos IS, Bittencourt MS, Pereira AC, Goulart AC, Rundek T, et al. Subclinical carotid artery atherosclerosis and performance on cognitive tests in middle-aged adults: Baseline results from the ELSA-Brasil. *Atherosclerosis*. 2015 2015/12/01;243(2):510-5.
- [35] Wang A, Chen G, Su Z, Liu X, Yuan X, Jiang R, et al. Carotid intima-media thickness and cognitive function in a middle-aged and older adult community: a cross-sectional study. *Journal of neurology*. 2016 Oct;263(10):2097-104.
- [36] Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, Hassinen M, Helkala E-L, Patja K, et al. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: A population-based study. *Neuroepidemiology*. 2007;28(4):207-13.
- [37] Conde DM, Verdade RC, Valadares AL, Mella LF, Pedro AO, Costa-Paiva L. Menopause and Cognitive Impairment: A narrative review of current knowledge. *World Journal of Psychiatry*. 2021;11(8):412-28.