

代谢综合征对认知障碍影响的研究进展

肖婷¹, 刘强^{2*}, 曹婵¹

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院神经内科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年6月28日; 录用日期: 2025年7月22日; 发布日期: 2025年7月30日

摘要

近年来, 代谢综合征(MetS)与认知障碍的关联机制及干预策略日益受到重视。本文系统综述了MetS影响认知功能的研究进展, 重点从以下病理生理机制展开阐述: (1) 中枢神经系统功能异常(涵盖海马体损伤、中枢胰岛素抵抗、氧化应激及瘦素抵抗); (2) 外周信号介导机制(涉及高甘油三酯血症、慢性低度炎症、下丘脑-垂体-肾上腺轴失调); (3) 血管性因素(以脑血流灌注不足为核心)。在干预领域, 归纳了生活方式干预(饮食调控、运动疗法)、药物治疗(降糖/调脂/降压/神经保护剂)、心理干预等多模式临床路径。文末总结指出, 当前研究仍需深化机制探索(尤其肠-脑轴与表观遗传调控)、优化循证干预方案, 并加强跨学科协作, 以制定精准化防治策略, 应对MetS相关认知衰退的公共卫生挑战。

关键词

代谢综合征, 认知障碍, 影响机制, 干预途径

Research Progress on the Impact of Metabolic Syndrome on Cognitive Impairment

Ting Xiao¹, Qiang Liu^{2*}, Chan Cao¹

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 28th, 2025; accepted: Jul. 22nd, 2025; published: Jul. 30th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 肖婷, 刘强, 曹婵. 代谢综合征对认知障碍影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 19-27.
DOI: 10.12677/acm.2025.1582193

Abstract

In recent years, the pathogenic mechanisms linking metabolic syndrome (MetS) to cognitive impairment and corresponding intervention strategies have garnered increasing attention. This systematic review summarizes research advances on the impact of MetS on cognitive function, focusing on the following pathophysiological mechanisms: (1) Central nervous system dysfunction (encompassing hippocampal damage, central insulin resistance, oxidative stress, and leptin resistance); (2) Peripheral signaling-mediated mechanisms (involving hypertriglyceridemia, chronic low-grade inflammation, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation); and (3) Vascular factors (centered on cerebral hypoperfusion). In the intervention domain, the review outlines multimodal clinical pathways including lifestyle interventions (dietary regulation, exercise therapy), pharmacotherapy (hypoglycemic, lipid-lowering, antihypertensive, and neuroprotective agents), and psychological interventions. The article concludes by noting that current research still needs to deepen mechanistic exploration (especially the gut-brain axis and epigenetic regulation), optimize evidence-based intervention protocols, and strengthen interdisciplinary collaboration to formulate precise prevention and treatment strategies addressing the public health challenge of MetS-associated cognitive decline.

Keywords

Metabolic Syndrome, Cognitive Impairment, Impact Mechanisms, Intervention Approaches

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

认知功能涉及记忆、注意、语言、执行、推理、计算和定向力等多种领域。认知功能障碍(cognitive impairment, CI)指上述中的一项或多项功能受损。代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)是一组以中心性肥胖、血压升高、血糖异常及血脂异常为特征的代谢紊乱症候群[1], 与心血管疾病、糖尿病等多种慢性疾病密切相关。随着全球人口老龄化的加剧及生活方式的改变, MetS 的发病率呈上升趋势, CI 的患病率将不断增加。越来越多的研究表明, MetS 与 CI 之间存在密切的关联, 深入了解 MetS 对 CI 的影响机制, 并探索有效的干预途径, 对于预防和治疗 CI 具有重要意义。近期研究发现 MetS 患者在病程中有认知功能下降趋势[2]-[4]。目前的治疗方法仍无法有效延缓或逆转 CI 的病理进程, 但 MetS 则相对可控, 本文将对 MetS 与 CI 的相关性及其可能的机制及干预措施进行综述, 以期提供 MetS 相关 CI 的早期诊断与治疗新思路。

2. 文献检索与筛选

本研究通过检索 PubMed 数据库, 以分步进行的检索策略检索相关文献, 首先对影响机制进行检索, 检索式为(Metabolic Syndrome OR MetS) AND (Cognitive Impairment OR Neurodegenerative Diseases) AND (Mechanism OR Pathway), 检索到 145 篇, 其次对干预途径进行检索, 检索式为(Metabolic Syndrome) AND (Cognitive Impairment) AND (Intervention OR Therapy OR Treatment), 检索到 482 篇, 以上检索范围均限定在近五年(2020~2025 年)。经过初步筛选, 排除重复、无关及质量不高的文献, 剩余文献进行全文评估, 最终纳入符合要求的文献 40 余篇。见图 1。这些文献涵盖了基础研究、临床研究及综述文章, 为本文的

撰写提供了丰富的资料。

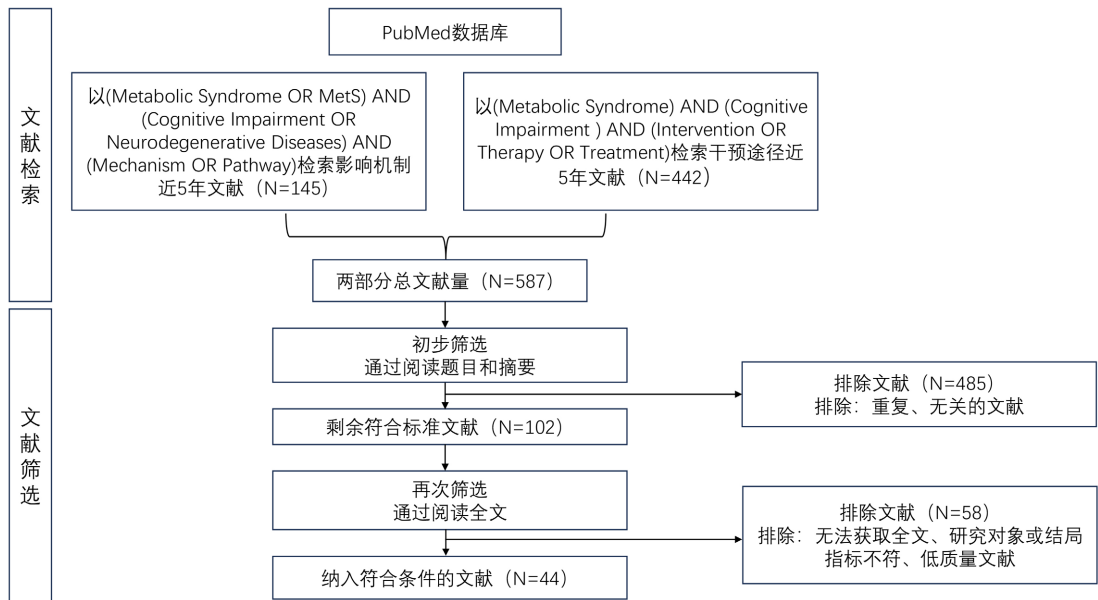


Figure 1. Search procedures and results
图 1. 检索流程及结果

3. MetS 与 CI 的相关性研究现状

近年来,大量流行病学研究和临床观察发现, MetS 患者发生 CI 的风险显著增加。研究方法主要包括横断面研究、队列研究和病例对照研究等,为深入理解 MetS 与 CI 的关系提供了重要的数据支持。

横断面研究报告了 MetS 的存在与较低的整体和领域特异性认知表现呈负相关[3] [5]-[8]。据报道,与没有 MetS 的人相比,有 MetS 的人在多个认知领域的表现较低,包括记忆[3] [7] [8]、执行功能[3] [5] [8]、注意力/速度[3] [6]和整体认知[3] [8]。另外一项研究结果显示,患有 MetS 的人在蒙特利尔认知评估(MoCA)的所有认知领域的认知功能明显比没有 MetS 的人差,即使在控制了年龄、教育程度、抑郁症的严重程度和疾病持续时间之后也是如此。较高的年龄、较低的教育程度、较长的病程和较多的药物使用与 MoCA 的得分显著降低相关[9]。

一项病例对照研究选取了平均年龄为 75 ± 7 岁的 100 名来自中国首都医科大学宣武医院的患者,结果显示 MetS 患者的认知功能较差,参与日常生活活动的能力下降($p = 0.001$ 和 0.046) [4]。不同年龄段和性别的人群中, MetS 与 CI 的关联程度存在一定差异。有研究表明,在中年人群中, MetS 与认知功能下降的关系更为明显;而在老年人中,这种关联可能受到其他多种因素的影响,相对不那么显著[8]。另几项研究表明,患有 MetS 的女性比男性更容易患阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD),这表明由于荷尔蒙变化和妊娠糖尿病的风险,女性容易受到 MetS 的有害影响[10] [11]。因此, MetS 对认知功能的影响可能存在年龄及性别差异。

纵向研究对于建立 MetS 与认知功能之间关联的时间作用至关重要。最近有几篇关于 MetS 与认知纵向关联的报道,但结果不一致[3] [9]。全国女性健康(SWAN)研究报告称,中年时 MetS 的存在与 10 年内感知速度加速下降 24% 有关[12]。在新加坡纵向衰老研究(SLAS)中,在 4.5 年的随访中,晚中年成人的记忆/学习、执行功能、处理速度、注意力/工作记忆和整体认知存在与 MetS 的存在相关的认知下降趋势,但结果未达到统计学意义[3]。

4. MetS 对 CI 的影响机制

4.1. 中枢神经系统功能异常

4.1.1. 大脑萎缩和神经营养功能削弱

MetS 可引起大脑结构改变, 导致大脑萎缩, 尤其是在海马体等与认知功能密切相关的区域。在患有 MetS 的成人以及高血压、肥胖、高脂血症和糖尿病患者中, 大脑皮层变薄和脑容量减少是大脑衰老的标志, 这是大脑衰老的大多数关键形态变化[13]。神经营养因子是属于神经营养因子家族的生长因子, 可调节轴突生长、突触可塑性、神经传递、海马神经发生、突触蛋白表达和长期增强, 如脑源性神经营养因子(BDNF), 对神经元的生长、存活和分化起着重要作用[14]。MetS 时, 神经营养功能削弱, BDNF 水平降低, 影响神经元的正常功能, 进而导致 CI。

4.1.2. 中枢胰岛素抵抗

胰岛素在中枢神经系统中具有多种生理功能, 包括调节神经递质释放、促进神经元生长和存活等。MetS 患者常存在中枢胰岛素抵抗(IR), 导致胰岛素信号传导通路受损, 影响神经元的代谢和功能, 增加 CI 的发生风险[15]。在动物模型研究中, 已经指出 MetS 的发展与中枢 IR 的进展有关, 中枢 IR 导致海马神经发生受到抑制[16]。不同的研究表明, 中枢 IR 通过诱导 APP 表达、tau 蛋白过度磷酸化、神经元氧化应激、线粒体功能障碍、ER 应激和神经炎症的发展, 在 AD 的发病机制中起关键作用。同样, 中枢 IR 抑制参与突触可塑性和胆碱能神经传递调节的特定基因, 导致神经 CI [17]。MetS 中存在的 IR 似乎与中枢神经系统的 IR 有关, 进一步促进氧化应激和神经退行性过程。这主要见于 AD, 其中脑 IR 与氧化应激升高、神经炎症反应和 CI 有关。

4.1.3. 中枢氧化应激

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡, 倾向于氧化, 导致中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量氧化中间产物。氧化应激和线粒体功能障碍可能通过减少神经保护性 SIRT1 的表达间接诱导 AD 神经病理学, SIRT1 可改善神经发生并减少不同神经退行性疾病中的神经炎症[18]。由于氧化应激和线粒体功能障碍, AD 中的神经元 SIRT1 信号传导极度减少[19]。高血糖、血脂异常和 IR 会导致氧化应激并支持 MetS。氧化损伤可能会中断神经元功能并加速 AD 中淀粉样蛋白- β 蛋白的沉积, 从而导致神经退行性变[20]。因此, 存在 MetS 时, 患者中枢氧化应激水平升高, 进而可能引发神经元死亡和 CI。

4.1.4. 中枢瘦素抵抗

瘦素是一种由脂肪组织分泌的激素, 在调节能量代谢、食欲和神经功能等方面发挥重要作用。MetS 患者可出现中枢瘦素抵抗, 影响瘦素在中枢神经系统中的信号传导, 进而影响认知功能[21]。

4.2. 外周信号介导

4.2.1. 高甘油三酯血症

高甘油三酯血症是 MetS 的重要组成部分, 高甘油三酯通过血脑屏障进入大脑, 引起神经元损伤和炎症反应, 影响认知功能。一项基于人群的队列研究显示, 中度高甘油三酯血症与 AD 和非 AD 痴呆的发生和进展有关[22]。实验研究结果表明, 高甘油三酯的脂蛋白通过在脑脊液水平的摄取增强 A β 从肝脏到大脑的递送[23]。同样, 高甘油三酯可诱导脑血管改变和内皮功能障碍导致痴呆神经病理学的传播。

4.2.2. 慢性低度炎症

MetS 患者常伴有慢性低度炎症, 白细胞介素-6 (IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平升高。这些炎症因子可通过血脑屏障进入大脑, 激活小胶质细胞, 引发神经炎症, 导致神经元损伤和 CI。

值得注意的是, IR、高血糖、内脏肥胖、高血压和血脂异常通常与诱发神经炎症的系统性低度炎症性疾病有关。大脑中促炎通路的刺激,尤其是 IL-6 通路,可能是记忆功能障碍与 AD 代谢变化之间的普遍联系。Lyra E Silva 等人的研究表明, IL-6 通路在 AD 小鼠的下丘脑和海马中被激活。AD 小鼠模型大脑中 IL-6 的中和以及信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 的抑制减少了记忆障碍和外周葡萄糖耐受不良,并使 IL-6 的血浆水平正常化。IL-6 信号失调是连接 AD 中记忆/认知障碍和代谢失调的关键机制。因此,专注于靶向促炎性 IL-6 信号传导可能是减少 AD 中记忆障碍和代谢改变的一种方法[24]。

4.2.3. 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴失调

MetS 可导致下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能失调[25]。一方面,这会导致皮质醇水平升高,长期高皮质醇水平可影响海马体等脑区的结构和功能;另一方面,血管紧张素 II (Ang II) 在 RAS 中起关键作用,Ang II 附着于 AT1 受体时发生的组织 RAS 过度激活促进了氧化应激、超氧化物衍生的 ROS 产生以及各种促炎细胞因子的合成增加[26]。因此,RAS 失调所造成的上述两方面结果都会导致认知功能下降。

4.3. 血管性因素

MetS 是心血管疾病的主要危险因素,血管性因素在 AD 及非 AD 痴呆的发生、发展中起着重要作用。一次血管性事件可促进 AD 从临床前期进入临床期,或加重痴呆的表现。MetS 引起的血管病变可导致脑部血流灌注不足,引起脑组织缺血、缺氧,进而导致神经元损伤和 CI。Cai 等人证明,慢性脑灌注不足导致 CI,并通过分别增加 β -分泌酶/ γ -分泌酶和 α -分泌酶的活性来改变 APP 加工的淀粉样蛋白和非淀粉样蛋白生成途径。非淀粉样蛋白生成途径无法减轻淀粉样蛋白生成途径在慢性脑低灌注过程中的破坏性影响,这增加了淀粉样蛋白- β 的发病机制。这些发现揭示了 CI 与血管性因素之间可能存在的机制联系[27]。

5. MetS 对 CI 影响的干预途径

5.1. 生活方式干预

5.1.1. 饮食调整

合理的饮食结构有助于控制体重、降低血糖和血脂水平,从而改善代谢功能。建议采用低热量、低脂肪、低糖的饮食模式,避免暴饮暴食,保持饮食的均衡和多样性。Portero-Tresserra 等人最近研究了热量限制(CR)对认知和其他脑功能的影响,评估了 CR 如何减少海马神经元丢失以及抑制促炎活性,发现 CR 对空间物体识别记忆有有益的影响,CR 可增强代谢健康,减少氧化应激,促进自噬,提供对 MetS 和神经退行性变有益的神经保护作用[28]。

5.1.2. 加强体育锻炼

适量的体育锻炼对改善 MetS 有显著效果;运动有助于提高胰岛素敏感性,促进脂肪燃烧,降低血压和改善心血管健康;力量训练能增强肌肉质量,进一步提高基础代谢率。体育锻炼的有益影响不仅限于骨骼肌,还涉及其他器官的适应。运动通过诱导一系列细胞和分子过程来促进不同的生理现象,包括血管生成、神经发生、突触发生和刺激神经营养因子,从而增强学习、记忆和大脑可塑性,从而在解剖学、细胞和分子水平上引起大脑的变化。并且,有氧运动诱导的海马体积增加与认知健康的老年人血清 BDNF 水平较高有关,而 BDNF 的高血清水平与 AD 的低风险有关[14]。因此,每周进行至少 150 分钟的中等强度有氧运动,如快走、游泳或骑自行车等有助于延缓 CI 的发生。

5.1.3. 戒烟限酒

IR 是 MetS 发病的基本病理生理机制之一。不止一项研究表明,吸烟和过量饮酒是 MetS 的危险因素之一[29] [30]。戒烟限酒有助于改善代谢功能,从而降低 CI 的发生风险。

5.2. 药物治疗

5.2.1. 抗糖尿病药物

各种抗糖尿病药物在预防神经退行性疾病(如 AD、PD 甚至亨廷顿病)中的可能用途正在被研究。二甲双胍作为神经保护剂被认为能够促使 AMPK 激活, 最终促进脂肪酸氧化并调节脂肪生成[31]。此外, 它还促进自噬过程并减少 ROS 的形成和氧化应激[32]。自噬过程的增强可以用作一种潜在的新型治疗策略[33]。鼻内(IN)胰岛素给药已被证明是一种促进大脑中胰岛素作用的有效治疗选择。最近的一项荟萃分析证实, 接受小剂量胰岛素(20 IU)的患者认知功能下降明显减少, 证明了其在 AD 治疗中的有效性。另外, 在脑细胞中诱导 GLP-1 信号传导的 GLP-1Ras, 如司美格鲁肽和利拉鲁肽, 也具有神经保护作用。这归因于它们增强线粒体功能、减少神经炎症和改变胰岛素信号传导的能力[34]。其中, 司美格鲁肽在可能发生神经退行性疾病的大型队列试验中显示出令人鼓舞的结果[35]。

5.2.2. 降脂药

他汀类药物的主要治疗目标为降脂, 然而, 在 MetS 的背景下, 他汀类药物治疗可改善动物模型和人类 MetS 患者的血管功能障碍, 因此, 它还具有很强的血管保护作用, 可以减少不同的血管炎症标志物[36]。体外实验表明, 他汀类药物通过诱导自噬和减少氧化应激来保护神经干细胞对抗过氧化氢诱导的细胞凋亡[37]。在 AD 小鼠模型中, 他汀类药物的使用降低了海马 A β 水平并提高了认知功能[38]。在 PD 动物模型中, 他汀类药物减轻了多巴胺消耗, 增强了 BDNF 的产生, 并减少了神经炎症标志物如 TNF- α 和 IL-1 β 。值得注意的是, 最近的一项大型队列研究强调了他汀类药物治疗在这种情况下的有益作用, 其中他汀类药物的使用显示与神经退行性疾病发展风险降低 50%相关[39]。

5.2.3. 降压药

针对肾素-血管紧张素系统的抗高血压药物也在神经退行性疾病中进行了研究。临床前研究表明, 血管紧张素受体阻滞剂(ARB)类药物(如奥美沙坦和替米沙坦)可以修复糖尿病和 MetS 引起的脑损伤, 包括减少氧化应激和神经炎症以及增加突触蛋白水平。ARB 可以通过多种方式改善认知功能, 包括维持 BBB 的完整性、防止 β -淀粉样蛋白积聚以及控制炎症信号通路以防止神经毒性[40]。

5.2.4. 神经保护剂

神经保护剂通过减少神经元损伤和促进神经再生来治疗代谢性脑病。例如, NMDA 受体拮抗剂和抗氧化剂等药物, 在临床试验中显示出了良好的疗效。羟基酪醇(HT)是一种生物利用度较高的抗氧化剂, 不仅毒性低, 且表现出抗氧化、抗炎和神经保护作用。Crespo 等人研究了羟基酪醇(HT)如何影响受 β 淀粉样蛋白(A β)引起的细胞毒性的星形胶质细胞, 并表明 HT 通过促进胰岛素信号系统重要元素(如 mTOR 和 AKT)的激活而具有神经保护作用。根据 Crespo 等人的说法, 他们的研究表明, HT 可改善胰岛素信号传导并减轻大脑中的 IR, 突出了其在代谢功能受损相关的神经退行性疾病中的治疗潜力[41]。

5.3. 心理干预

MetS 患者常伴有焦虑、抑郁等心理问题[42], 心理干预在治疗中不可忽视。通过心理咨询、认知行为疗法等方法, 帮助患者缓解心理压力, 建立积极的生活态度。心理干预不仅能改善患者的心理健康, 还能提高其治疗依从性, 促进整体康复。

5.4. 其他治疗手段

5.4.1. 营养支持治疗

营养支持治疗包括提供充足的热量和必要的营养素, 如维生素和矿物质。MetS 减少了海马突触蛋白,

改变了谷氨酸能传递,并增加了海马神经元变性,维生素 D 补充剂具有神经保护作用[43]。适当的营养支持有助于改善患者的整体状况,增强机体抵抗力。

5.4.2. 肠道微生态治疗

肠神经系统(ENS)自主运作的同时,通过肠脑轴(GBA)与中枢神经系统保持密切沟通。ENS 功能障碍在神经退行性和神经发育障碍中起着至关重要的作用,包括帕金森病、阿尔茨海默病和自闭症谱系障碍。针对 ENS 功能障碍的新兴治疗策略,包括益生元、益生菌、粪便微生物群移植(FMT)和迷走神经刺激为调节肠-脑相互作用提供了新的方法[44],对于保护认知功能有益。

6. 结论与展望

6.1. 研究结论

MetS 对 CI 的影响涉及多种机制,包括中枢功能异常、外周信号介导、血管性因素及炎症反应与氧化应激等。这些机制相互关联、相互作用,共同导致认知功能障碍的发生。目前,针对 MetS 对 CI 的干预途径主要包括生活方式干预、药物治疗、心理干预等。这些干预措施在一定程度上可以改善 MetS 患者的认知功能,但仍存在一些局限性,如干预效果因人而异、长期依从性较差等。

6.2. 研究展望

未来的研究将进一步深入探索 MetS 各组与 CI 之间的具体分子机制,特别是肠-脑轴与表观遗传调控等,为开发更有效的干预靶点提供依据;开展大规模的临床试验,评估不同干预措施的长期效果和安全性,寻找最适合不同人群的干预方案。例如,结合生活方式干预和药物治疗,制定个性化干预计划;MetS 与 CI 的研究涉及医学、营养学、心理学等多个学科领域,加强跨学科合作,整合各方资源,有助于更全面地理解这一问题,并开发出更有效的预防和治疗策略。

参考文献

- [1] Eckel, R.H., Alberti, K., Grundy, S.M. and Zimmet, P.Z. (2010) The Metabolic Syndrome. *The Lancet*, **375**, 181-183. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61794-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61794-3)
- [2] Zouridis, S., Nasir, A.B., Aspichueta, P. and Syn, W. (2024) The Link between Metabolic Syndrome and the Brain. *Digestion*, **106**, 203-211. <https://doi.org/10.1159/000541696>
- [3] Przybycien-Gaweda, P.M., Gwee, X., Gao, Q., Chua, D.Q.L., Fam, J. and Ng, T.P. (2020) Metabolic Syndrome and Cognition: Follow-Up Study of Chinese Over-55-Year-Olds. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **49**, 129-137. <https://doi.org/10.1159/000509124>
- [4] Wang, J., Zhang, L., Liu, J., Yang, W. and Ma, L. (2021) Metabolic Syndrome, Apoe Genotype, and Cognitive Dysfunction in an Elderly Population: A Single-Center, Case-Control Study. *World Journal of Clinical Cases*, **9**, 1005-1015. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i5.1005>
- [5] Lai, M.M.Y., Ames, D.J., Cox, K.L., Ellis, K.A., Sharman, M.J., Hepworth, G., *et al.* (2020) Association between Cognitive Function and Clustered Cardiovascular Risk of Metabolic Syndrome in Older Adults at Risk of Cognitive Decline. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, **24**, 300-304. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1333-4>
- [6] Buyo, M., Takahashi, S., Iwahara, A., Tsuji, T., Yamada, S., Hattori, S., *et al.* (2020) Metabolic Syndrome and Cognitive Function: Cross-Sectional Study on Community-Dwelling Non-Demented Older Adults in Japan. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, **24**, 878-882. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1412-6>
- [7] Bahchevanov, K.M., Dzhambov, A.M., Chompalov, K.A., Massaldjieva, R.I., Atanassova, P.A. and Mitkov, M.D. (2020) Contribution of Components of Metabolic Syndrome to Cognitive Performance in Middle-Aged Adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **36**, 498-506. <https://doi.org/10.1093/arclin/acaa081>
- [8] González, H.M., Tarraf, W., Vásquez, P., Sanderlin, A.H., Rosenberg, N.I., Davis, S., *et al.* (2018) Metabolic Syndrome and Neurocognition among Diverse Middle-Aged and Older Hispanics/Latinos: HCHS/SOL Results. *Diabetes Care*, **41**, 1501-1509. <https://doi.org/10.2337/dc17-1896>

- [9] Mehra, A., Suri, V., Kumari, S., Avasthi, A. and Grover, S. (2020) Association of Mild Cognitive Impairment and Metabolic Syndrome in Patients with Hypertension. *Asian Journal of Psychiatry*, **53**, Article ID: 102185. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102185>
- [10] Ou, Y., Lee, J., Huang, S., Chen, S., Geng, J. and Su, C. (2023) Association between Menopause, Postmenopausal Hormone Therapy and Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 4435. <https://doi.org/10.3390/jcm12134435>
- [11] Pathirana, M.M., Lassi, Z.S., Ali, A., Arstall, M.A., Roberts, C.T. and Andraweera, P.H. (2020) Association between Metabolic Syndrome and Gestational Diabetes Mellitus in Women and Their Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocrine*, **71**, 310-320. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02492-1>
- [12] Kazlauskaitė, R., Janssen, I., Wilson, R.S., Appelhans, B.M., Evans, D.A., Arvanitakis, Z., et al. (2020) Is Midlife Metabolic Syndrome Associated with Cognitive Function Change? The Study of Women's Health across the Nation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, e1093-e1105. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa067>
- [13] Lu, R., Aziz, N.A., Diers, K., Stöcker, T., Reuter, M. and Breteler, M.M.B. (2021) Insulin Resistance Accounts for Metabolic Syndrome-Related Alterations in Brain Structure. *Human Brain Mapping*, **42**, 2434-2444. <https://doi.org/10.1002/hbm.25377>
- [14] De la Rosa, A., Olaso-Gonzalez, G., Arc-Chagnaud, C., Millan, F., Salvador-Pascual, A., García-Lucerga, C., et al. (2020) Physical Exercise in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Sport and Health Science*, **9**, 394-404. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004>
- [15] Ali, N.H., Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., Alexiou, A., Papadakis, M., Bahaa, M.M., et al. (2024) New Insight on the Potential Detrimental Effect of Metabolic Syndrome on the Alzheimer Disease Neuropathology: Mechanistic Role. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e70118. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70118>
- [16] Spinelli, M., Fusco, S. and Grassi, C. (2020) Brain Insulin Resistance Impairs Hippocampal Plasticity. In: *Vitamins and Hormones*, Elsevier, 281-306. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.04.005>
- [17] Pan, W., Zhao, J., Wu, J., Xu, D., Meng, X., Jiang, P., et al. (2023) Dimethyl Itaconate Ameliorates Cognitive Impairment Induced by a High-Fat Diet via the Gut-Brain Axis in Mice. *Microbiome*, **11**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01471-8>
- [18] Park, Y.H., Shin, S.J., Kim, H.S., Hong, S.B., Kim, S., Nam, Y., et al. (2020) Omega-3 Fatty Acid-Type Docosahexaenoic Acid Protects against A β -Mediated Mitochondrial Deficits and Pathomechanisms in Alzheimer's Disease-Related Animal Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 3879. <https://doi.org/10.3390/ijms21113879>
- [19] Batiha, G.E., Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I. and Elekhawwy, E. (2022) SIRT1 Pathway in Parkinson's Disease: A Faraway Snapshot but So Close. *Inflammopharmacology*, **31**, 37-56. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01125-5>
- [20] Martemucci, G., Fracchiolla, G., Muraglia, M., Tardugno, R., Dibenedetto, R.S. and D'Alessandro, A.G. (2023) Metabolic Syndrome: A Narrative Review from the Oxidative Stress to the Management of Related Diseases. *Antioxidants*, **12**, Article No. 2091. <https://doi.org/10.3390/antiox12122091>
- [21] Więckowska-Gacek, A., Mietelska-Porowska, A., Wydrych, M. and Wojda, U. (2021) Western Diet as a Trigger of Alzheimer's Disease: From Metabolic Syndrome and Systemic Inflammation to Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*, **70**, Article ID: 101397. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101397>
- [22] Watts, G.F. and Mamo, J.C.L. (2020) Hypertriglyceridemia and Alzheimer Disease: Opening the Mind to New Therapeutic Opportunities. *Clinical Chemistry*, **67**, 6-8. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa294>
- [23] Nordestgaard, L.T., Christoffersen, M., Afzal, S., Nordestgaard, B.G., Tybjaerg-Hansen, A. and Frikke-Schmidt, R. (2020) triglycerides as a Shared Risk Factor between Dementia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Study of 125 727 Individuals. *Clinical Chemistry*, **67**, 245-255. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa269>
- [24] Lyra e Silva, N.M., Gonçalves, R.A., Pascoal, T.A., Lima-Filho, R.A.S., Resende, E.d.P.F., Vieira, E.L.M., et al. (2021) Pro-Inflammatory Interleukin-6 Signaling Links Cognitive Impairments and Peripheral Metabolic Alterations in Alzheimer's Disease. *Translational Psychiatry*, **11**, Article No. 251. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01349-z>
- [25] Lopez-Lopez, A., Valenzuela, R., Rodriguez-Perez, A.I., Guerra, M.J., Labandeira-Garcia, J.L. and Muñoz, A. (2023) Interactions between Angiotensin Type-1 Antagonists, Statins, and ROCK Inhibitors in a Rat Model of L-DOPA-Induced Dyskinesia. *Antioxidants*, **12**, Article No. 1454. <https://doi.org/10.3390/antiox12071454>
- [26] Khan, M.H., Pathan, S., Ansari, K., Baig, S., Ghafoor, A., Minhas, M., et al. (2025) Comparative Risk Assessment in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome by Exploring Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers. *Cureus*, **17**, e85564. <https://doi.org/10.7759/cureus.85564>
- [27] Alzarea, E.A., Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., Alexiou, A., Papadakis, M., Beshay, O.N., et al. (2025) The Conceivable Role of Metabolic Syndrome in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Cellular and Subcellular Alterations in Underpinning a Tale of Two. *NeuroMolecular Medicine*, **27**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1007/s12017-025-08832-6>

- [28] Portero-Tresserra, M., Galofré-López, N., Pallares, E., Gimenez-Montes, C., Barcia, C., Granero, R., *et al.* (2023) Effects of Caloric Restriction on Spatial Object Recognition Memory, Hippocampal Neuron Loss and Neuroinflammation in Aged Rats. *Nutrients*, **15**, Article No. 1572. <https://doi.org/10.3390/nu15071572>
- [29] Wang, J., Bai, Y., Zeng, Z., Wang, J., Wang, P., Zhao, Y., *et al.* (2022) Association between Life-Course Cigarette Smoking and Metabolic Syndrome: A Discovery-Replication Strategy. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **14**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00784-2>
- [30] Åberg, F., Byrne, C.D., Pirola, C.J., Männistö, V. and Sookoian, S. (2023) Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome: Clinical and Epidemiological Impact on Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **78**, 191-206. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.030>
- [31] Gonzalez-Cano, S.I., Flores, G., Guevara, J., Morales-Medina, J.C., Treviño, S. and Diaz, A. (2023) Polyoxido vanadates a New Therapeutic Alternative for Neurodegenerative and Aging Diseases. *Neural Regeneration Research*, **19**, 571-577. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.380877>
- [32] Du, M., Gao, Q., Liu, C., Bai, L., Li, T. and Wei, F. (2022) Exploring the Pharmacological Potential of Metformin for Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article ID: 838173. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.838173>
- [33] Onaolapo, A.Y., Ojo, F.O., Adeleye, O.O., Falade, J. and Onaolapo, O.J. (2023) Diabetes Mellitus and Energy Dysmetabolism in Alzheimer's Disease: Understanding the Relationships and Potential Therapeutic Targets. *Current Diabetes Reviews*, **19**, e020123212333. <https://doi.org/10.2174/1573399819666230102141154>
- [34] Hölscher, C. (2024) Glucagon-Like Peptide-1 Class Drugs Show Clear Protective Effects in Parkinson's and Alzheimer's Disease Clinical Trials: A Revolution in the Making? *Neuropharmacology*, **253**, Article ID: 109952. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.109952>
- [35] Siddeeqe, N., Hussein, M.H., Abdelmaksoud, A., Bishop, J., Attia, A.S., Elshazli, R.M., *et al.* (2024) Neuroprotective Effects of GLP-1 Receptor Agonists in Neurodegenerative Disorders: A Large-Scale Propensity-Matched Cohort Study. *International Immunopharmacology*, **143**, Article ID: 113537. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113537>
- [36] Fakih, W., Zeitoun, R., AlZaim, I., Eid, A.H., Kobeissy, F., Abd-Elrahman, K.S., *et al.* (2022) Early Metabolic Impairment as a Contributor to Neurodegenerative Disease: Mechanisms and Potential Pharmacological Intervention. *Obesity*, **30**, 982-993. <https://doi.org/10.1002/oby.23400>
- [37] Varmazyar, R., Noori-Zadeh, A., Abbaszadeh, H.A., Hamidabadi, H.G., Rajaei, F., Darabi, S., *et al.* (2019) Neural Stem Cells Neuroprotection by Simvastatin via Autophagy Induction and Apoptosis Inhibition. *Bratislava Medical Journal*, **120**, 744-751. <https://doi.org/10.4149/bll.2019.124>
- [38] Huang, W., Li, Z., Zhao, L. and Zhao, W. (2017) Simvastatin Ameliorate Memory Deficits and Inflammation in Clinical and Mouse Model of Alzheimer's Disease via Modulating the Expression of miR-106b. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **92**, 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.060>
- [39] Torrandell-Haro, G., Branigan, G.L., Vitali, F., Geifman, N., Zissimopoulos, J.M. and Brinton, R.D. (2020) Statin Therapy and Risk of Alzheimer's and Age-Related Neurodegenerative Diseases. *Alzheimer's & Dementia*, **6**, e12108. <https://doi.org/10.1002/trc2.12108>
- [40] Rodriguez-Ortiz, C.J., Thorwald, M.A., Rodriguez, R., Mejias-Ortega, M., Kieu, Z., Maitra, N., *et al.* (2022) Angiotensin Receptor Blockade with Olmesartan Alleviates Brain Pathology in Obese OLETF Rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **50**, 228-237. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13738>
- [41] Crespo, M.C., Tomé-Carneiro, J., Pintado, C., Dávalos, A., Visioli, F. and Burgos-Ramos, E. (2017) Hydroxytyrosol Restores Proper Insulin Signaling in an Astrocytic Model of Alzheimer's Disease. *BioFactors*, **43**, 540-548. <https://doi.org/10.1002/biof.1356>
- [42] Kokkeler, K.J.E., Marijnissen, R.M., Wardenaar, K.J., Rhebergen, D., van den Brink, R.H.S., van der Mast, R.C., *et al.* (2020) Subtyping Late-Life Depression According to Inflammatory and Metabolic Dysregulation: A Prospective Study. *Psychological Medicine*, **52**, 515-525. <https://doi.org/10.1017/s0033291720002159>
- [43] Alrefaie, Z., Ali, S.S. and Hamed, E.A. (2022) Elevated Hippocampal Mglut2 Receptors in Rats with Metabolic Syndrome-Induced-Memory Impairment, Possible Protection by Vitamin D. *Brain Research Bulletin*, **180**, 108-117. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.01.002>
- [44] Hajjeh, O., Rajab, I., Bdair, M., Saife, S., Zahran, A., Nazzal, I., *et al.* (2025) Enteric Nervous System Dysfunction as a Driver of Central Nervous System Disorders: The Forgotten Brain in Neurological Disease. *Neuroscience*, **572**, 232-247. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.03.015>