

Correlation of Triglyceride HDL Cholesteryl Ester Ratio and Total Imaging Load with Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease

Linhan Zhao Cui Zhao*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 063000, China

Abstract

Objective: To investigate the correlation between blood triglyceride HDL cholesterol lipid ratio (TG / HDL-C) and total imaging load and non-diabetic cerebral small vascular disease (Cerebralsmallvesseldisease, CSVD). **Methods:** The clinical data of 279 CSVD patients hospitalized in the General Practice department of the Affiliated Hospital of Chengde Medical College from September 2022 to September 2024 were retrospective reviewed. Cognitive function was assessed using the Summary Mental State Scale (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), divided into cognitively normal (129) and cognitive impairment (150). **Results:** Blood TG / HDL-C ratio level was significantly higher in the CSVD group than in the normal cognitive dysfunction group ($P < 0.001$). Blood TG / HDL-C ratio level was positively correlated with total CSVD imaging load and showed a negative correlation with cognitive function. Multivariate Logistic regression analysis indicated that the blood TG / HDL-C ratio was an independent risk factor for cognitive dysfunction in CSVD. The ROC curve showed that the combined total imaging load of TG / HDL-C has a higher diagnostic value than a single marker. **Conclusion:** TG / HDL-C is correlated with the total CSVD imaging load and cognitive function, respectively.

Keywords

cerebral small vessel disease; cognitive impairment; insulin resistance; triglyceride high-density lipoprotein cholesteryl ester ratio; total imaging load

甘油三酯高密度脂蛋白胆固醇酯比值和影像总负荷与脑小血管病认知障碍的相关研究

赵麟涵 赵翠*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 063000

摘要

目的: 探讨血液中甘油三酯高密度脂蛋白胆固醇酯比值 (TG/HDL-C) 和影像总负荷与非糖尿病的脑小血管病 (Cerebralsmallvesseldisease, CSVD) 认知功能的相关性。**方法:** 回顾性分析2022年9月至2024年9月承德医学院附属医院全科医疗科住院治疗的279例CSVD患者临床资料。采用简易精神状态量表 (MMSE) 和蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评估认知功能, 根据结果分成认知正常组 (129例) 和认知障碍组 (150例)。**结果:** CSVD认知功能障碍组患者血TG/HDL-C比值水平明显高于认知功能正常组 ($P < 0.001$)。血TG/HDL-C比值水平与CSVD影像总负荷呈正相关性, 与认知功能呈负相关性。多因素Logistic回归分析表明, 血TG/HDL-C比值是CSVD认知功能障碍的独立危险因素。ROC曲线示TG/HDL-C联合影像总负荷较单一标志物诊断价值更高。**结论:** TG/HDL-C与CSVD影像总负荷和认知功能均具有相关性, 相较于单一生物学标志物联合影像总负荷对于早期识别CSVD认知功能的价值更突出。

关键词

脑小血管病; 认知障碍; 胰岛素抵抗; 甘油三酯高密度脂蛋白胆固醇酯比值; 影像总负荷

1 引言

随着全球人口的老齡化, 预计到2050年, 与年龄相关

【作者简介】 赵麟涵 (1998-), 男, 中国河北石家庄人, 在读硕士, 从事老年神经退行性疾病研究。

【通讯作者】 赵翠 (1981-), 女, 中国河北承德人, 博士, 主任医师, 从事阿尔兹海默病研究。

的痴呆患者将超过1.5亿^[1], 其中年龄相关的CSVD发病率也不断增加, 几乎所有90岁以上的人群及约5%的50岁人群会受其影响, 导致巨大的社会负担和经济负担^[2], 这也意味着CSVD患者会随着年龄的增长而加剧。有研究表明在痴呆患者中, 约45%的病例均由CSVD所致^[3,4]。CSVD起病隐匿, 症状不典型, 早期往往缺乏明显临床表现, 或仅表现为轻度认知功能障碍 (MCI), 如记忆力减退、思维能力下降等, 上述症状常常被忽视, 导致病情无法及时发现和干

预,进而加重,最终进展为认知障碍或痴呆^[5-7]。因此,及早识别 CSVD 的认知情况的临床表现至关重要。然而,由于其病因复杂,尚缺乏针对 CSVD 所致认知障碍的敏感和特异性体内生物标志物。

胰岛素抵抗 (INSULINRESISITANCE) 被定义为靶组织对正常循环胰岛素水平的反应性降低的情况,即胰岛素敏感性降低的状态^[8,9]。胰岛素抵抗与 CSVD 的各个始发环节均存在不同程度的因果交联^[10,11]。其中,包括内皮功能障碍^[12,13]血脑屏障 (BBB) 功能障碍^[14-16]等,且 IR 是导致认知障碍发生的重要致病机制。但当前对 IR 与总体 CSVD 负担之间的关联研究较少,钳夹实验被认为是量化胰岛素敏感性的金标准,与胰岛素抵抗的稳态模型评估 (HOMA-IR) 但它们昂贵且耗时并不适宜作为首选^[17]。HOMA-IR 缺乏标准化在临床实践中通常无法实现^[18]。然而另外一项研究提出^[19-21],相比 HOMA-IR 指数,在预测 IR 方面 TG/HDL-C 比值表现出比 HOMA-IR 更好的预测胰岛素抵抗的能力。

有研究发现 TG/HDL-C 作为胰岛素抵抗和代谢综合征的可靠替代指标^[22-25],与认知障碍的发生密切相关,但是目前甘油三酯高密度脂蛋白胆固醇酯比值与脑小血管病 (CSVD) 的认知功能之间的关系,鲜有人研究。本研究旨在探究与 TG/HDL-C 比值与 CSVD 影像学特征和认知功能障碍之间的关系,以及分析 TG/HDL-C 是否可成为 CSVD 认知功能障碍新型的早期预测因子,从而实现疾病进行更早的管理。

2 研究对象

本回顾性研究纳入 2022 年 7 月至 2023 年 7 月于承德医学院全科医疗科病房住院的 CSVD 患者 279 例。

纳入标准:①年龄 60~85 岁;② CSVD 患者符合《2021 年中国脑小血管病专家共识》(2-201)。③同意完成认知功能评分筛查及身体条件允许完成核磁检查。

排除标准:①有核磁检查禁忌证或不能耐受核磁共振检查;②导致影像学改变的非血管因素,如可能引起 LI 或者 WMH 的神经系统其他疾病,如遗传变性病、多发性硬化、免疫、中毒等因素;③合并严重心肝肾功能不全、严重的甲状腺疾病、恶性肿瘤等;④既往发生过大面积脑梗死、脑出血、颅内感染、中枢神经系统脱髓鞘疾病、阿尔茨海默病、先天性愚型、头颅外伤、癫痫等颅内疾病;⑤近期有使用影响认知功药物的患者;⑥合并糖尿病,目前或者 3 个月内接受过外源性胰岛素治疗,或者其他影响血糖的药物,如糖皮质激素、性激素、抗精神类药物等;⑦临床资料有缺失,影响统计学分析者。所有受试对象均知情同意,在研究前签署知情同意书,并得到承德医学院伦理委员会的批准,伦理号 CYFYLL2022038。

3 临床数据收集

收集纳入患者的病史资料,包括个人史:年龄 (age)、

性别 (sex)、体重指数 (body mass index, BMI)、受教育程度、吸烟史 (smoking)、饮酒史 (drinking);既往病史:高血压病 (hypertention)、冠心病史等;收集入组患者入院当日或次日晨起首次空腹采集静脉血送检回报的实验室检查包括:总胆固醇 (Total cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride)、高密度脂蛋白 (High density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein, LDL)、葡萄糖 (Glucose)、尿酸 (Uric acid, UA)、肌酐 (Creatinine, GRE)、尿素氮 (Urea nitrogen)、同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy)、甲状腺功能等实验室检查结果,计算 TG/HDL-C = TG(mg · dl-1)/HDL-C(mg · dl-1);收集并做统一整理。

4 神经心理学评估

所有患者进行中文版蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、简易智能状态检查量表 (MMSE)、临床痴呆量表 (CDR) 等全面评估认知功能。范围从 0 分到 30 分,分数越高表示认知功能越好。评分标准为 MMSE 文盲为 ≤ 19,小学教育者为 ≤ 22,初中及以上学历为 ≤ 26 为认知功能障碍者。每份量表都由两名接受过正规培训的医师单独评估,差异较大的评分将由第三位医师协助,使一致性达到 ≥ 90%。

在本研究中,所有研究对象均在承德医学院附属医院放射科使用同一台西门子 MAGNETOM Verio 3.0T 核磁共振扫描仪进行影像数据采集。影像学评估由两名经验丰富、具备专业资格的放射科医师进行,且评估过程中医师对患者的临床信息保持盲态。若两名医师在影像解读上存在分歧,则由第三名放射科医师协助进行图像评估,以达成共识。影像学检查所采用的标准神经影像学序列包括 T1 加权成像 (T1WI)、T2 加权成像 (T2WI)、T2 液体衰减反转恢复 (T2FLAIR) 和磁敏感加权成像 (SWI)。

影像总负荷评分的标准为:若出现以下任一影像表现,则计 1 分:①腔隙性脑梗死 ≥ 1 个;② WMH: 根据 Fazekas 评分,深部 WMH 评分 ≥ 2 分或脑室旁 WMH 评分 ≥ 3 分;③ CMB: 深部或幕下脑微出血 ≥ 1 个;④ EPVS: 依据基底节区 EPVS 数量最多的层面进行计数,若 EPVS 数量 ≥ 20 个。最终总分为 0-4 分,若总分 ≥ 2 分,则被定义为高影像学负荷,反映脑小血管病的严重程度^[26]。

5 统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析, Kolmogorov-Smirnov 检验数据的正态性。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示,采用 t 检验比较两组间的差异。非正态分布的计量资料用中位数和 M (P₂₅, P₇₅) 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验。卡方检验用于比较计数数据的差异,以百分比表示。采用偏相关分析研究 TG/HDL-c 比值与影像总负荷和认知功能 (MMSE、MOCA) 之间的关系。通过采用多因素 logistic 回归分析进行评估认知功能障碍的危险因素,似然比以 95% 的置信区间表示。

采用受试者工作特征(ROC)曲线,评价TG/HDL-c比值、CSVD影像学总负荷及二者联合对CSVD患者认知功能障碍的诊断价值(P<0.05),具有统计学意义。

6 研究对象的特点

本研究按照纳入、排除标准,共纳入非糖尿病的CSVD患者279例,由经过专业培训的医师统一进行全面的神经系统查体及认知功能量表筛查评估,其中认知功能正常组129名,认知功能障碍150名。研究对象的一般临床资料 and 人口学特征,可见表1。认知功能正常组的均值年龄为

70.95±4.56岁,其中男性占比为67%;认知异常组均值年龄为72.45±4.81岁。TG/HDL-c水平在认知功能障碍组1.08(1.08~1.20)明显低于于认知功能正常组1.056(0.6701~1.636)(P<0.001),具有统计学意义。影像总负荷在两组中有显著差别,与认知功能正常组相比,认知功能异常组的影像标志物分值更高:SWI[108(72.0)],WMH[99(66.0)],PVS[62(41.3)],LI[83(55.3)]。除此之外,结果显示,吸烟、HDL、TG在两组中具有统计学意义。其他临床指标无统计学差异。

正态分布数据用均值±SD表示,比较用t检验;非正

表1 研究对象的一般临床资料和人口学特征

	认知功能正常组(N=129)	认知功能障碍组(N=150)	P
年龄	70.95±4.56	72.45±4.81	0.0317
男性 n (%)	59 (67.0)	77 (68.8)	0.410
BMI	24.52±3.49	24.5±3.33	0.853
教育程度>12年, n (%)	48 (37.2)	70 (46.7)	0.692
饮酒 n (%)	52 (40.3)	73 (48.7)	0.162
吸烟 n (%)	48 (37.2)	72 (48.0)	0.040
冠心病 n (%)	11 (12.5)	29 (25.9)	0.721
高血压	88 (68.2)	106 (70.7)	0.658
ALT	21.0 (17.00, 27.00)	19.65 (14.00, 25.00)	0.084
AST	21.8 (18.00, 26.49)	22.4 (18.85, 27.40)	0.455
TP	68.10 (64.60, 72.35)	68.15 (63.50, 71.60)	0.481
ALB	40.60 (38.50, 42.70)	41.05 (38.80, 43.80)	0.192
TG	1.29 (1.14, 1.48)	1.76 (1.51, 2.12)	0.000
TCH	4.210 (3.56, 4.81)	4.03 (3.33, 5.03)	0.951
GLU	5.06 (4.56, 5.72)	4.95 (4.49, 5.53)	0.231
HDL	1.18 (1.07, 1.30)	1.01 (0.97, 1.12)	0.000
LDL	2.68 (2.23, 3.18)	2.64 (2.10, 3.29)	0.878
HCY	14.3 (11.40, 18.25)	14.20 (11.90, 17.92)	0.602
UA	317.0 (263.0, 387.0)	316 (251.3, 374.0)	0.495
BUN	5.47 (4.295, 6.945)	5.94 (4.77, 7.36)	0.112
CRE	67.8 (57.1, 76.9)	67.35 (55.7, 78.9)	0.961
WBC	6.23 (5.20, 7.61)	6.14 (4.95, 7.49)	0.580
RBC	4.52±0.506	4.451±0.559	0.596
HB	139.2±13.79	138.9±17.83	0.577
FT3	5.04 (4.42, 5.43)	5.05 (4.57, 5.18)	0.295
FT4	11.79 (10.62, 13.10)	11.37 (10.45, 12.50)	0.133
TSH	1.91 (1.35, 2.85)	2.04 (1.20, 3.20)	0.993
TG/HDL, c	1.08 (1.08, 1.20)	1.74 (1.38, 2.04)	0.000
CSVD总负荷评分			
0, n (%)	74 (57.4)	14 (9.3)	
1, n (%)	27 (20.9)	18 (12.0)	
2, n (%)	15 (9.1)	43 (28.7)	0.000
3, n (%)	7 (5.4)	51 (34.0)	
4, n (%)	6 (4.7)	24 (16)	

态分布数据用中位数 (IQR) 表示, 比较用 Mann-Whitney U 检验。分类数据以数字和百分比的形式表示。缩写: BMI: 体重指数, ALT: 丙氨酸转氨酶, AST: TP, ALB, TG: 甘油三酯, TC: 总胆固醇, HDL: 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇, HCY: 同型半胱氨酸, UA: 尿酸, BUN: 尿素氮, GRE: 肌酐, WBC: 白细胞, RBC: 红细胞, HB: 血红蛋白, PLT: 血小板, TG/HDL-c 比值: 甘油三酯高密度脂蛋白胆固醇脂比值, CMB: 脑微出血, WMH: 脑白组织高信号, PVS: 血管周围间隙, LI: 腔隙性脑梗死。

TG/HDL-C 比值与 CSVD 认知功能障碍的危险因素分析。

纳入年龄、吸烟状况、TG 等因素的 Spearman 相关性分析后, 结果显示 TG/HDL-C 比值水平升高和较重影像总

负荷与 CSVD 认知功能障碍风险具有显著相关关系。

7 TG/HDL-c 和影像总负荷对 CSVD 认知功能的诊断价值

本研究通过 ROC 曲线评估 TG/HDL-c 与影像总负荷诊断 CSVD 认知功能的诊断价值。TG/HDL-c 的 AUC 为 0.977 (95%CI: 0.947-0.991), 特异性为 0.938 (0.882-0.984)

血清 TG/HDL-c 比值的 AUC 为 0.908 (95%CI: 0.872-0.943), 特异性为 0.938 (0.882-0.984), 敏感性为 0.793; 影像总负荷 AUC 为 0.821 (95%CI: 0.771-0.873), 特异性为 0.783 (0.691-0.852), 敏感性为 0.787 (0.723-0.859) (图 1)。

而联合 AUC 为 0.958 (95%CI: 0.936-0.975), 特异性为 0.961 (0.838-0.988), 敏感性为 0.827 (0.779-0.948) (图 2)。

表 3

变量	B	SE	Z	P 值	OR 值
年龄	0.14	0.03	5.36	<.001	1.16(1.10~1.22)
吸烟	0.44	0.24	1.81	0.070	1.56(0.96~2.52)
TG	3.71	0.48	7.73	<.001	40.76(15.92~104.36)
影像学总负荷	1.03	0.12	8.34	<.001	2.81(2.21~3.59)
血 TG/HDL-C 比值	6.60	0.82	8.03	<.001	736.85(147.00~3693.54)

缩写: β 回归系数, SE 标准误差, OR 优势比, CI 比值置信区间。

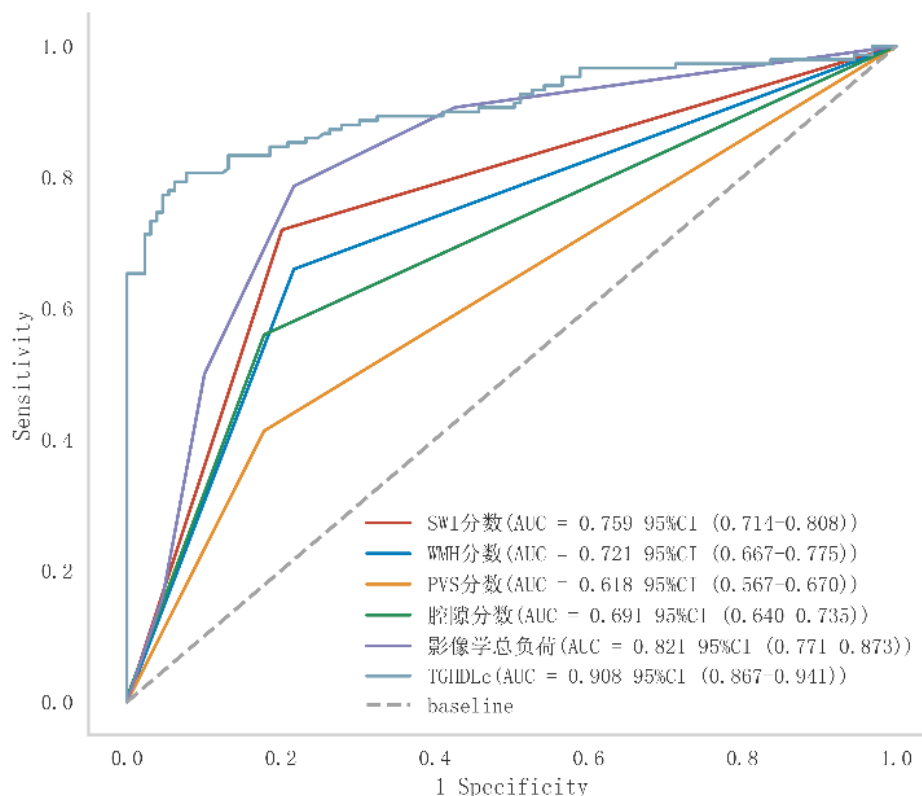
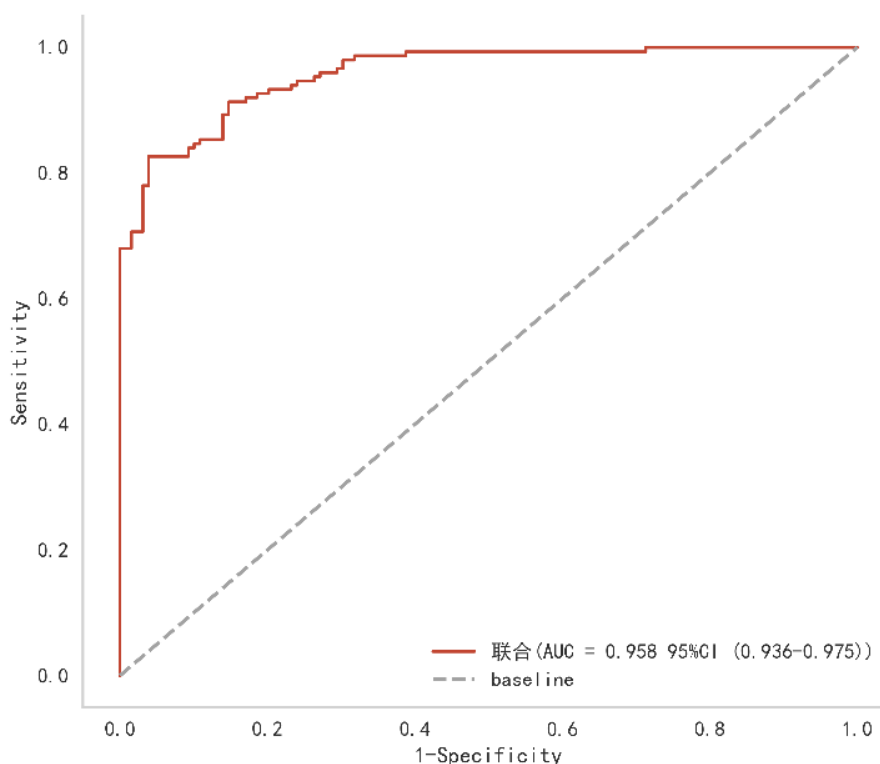


图 1 影像标志物、影像总负荷及 TG/HDL-c 评估 CSVD 认知功能的 ROC 曲线



注：AUC：曲线下面积。

图 2 TG/HDL-c 联合影像总负荷评估 CSVD 认知功能的 ROC 曲线

8 讨论

脑小血管病 (CSVD) 是血管性痴呆最常见的病理基础, 腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血和扩大的血管周围间隙是老年 CSVD 的主要影像表现^[27]; 从早期认知损害到痴呆的病程进展通常较为缓慢, 且当前对 CSVD 患者患认知障碍尚无可逆转的治疗方法, 因此若能在疾病早期阶段检测到认知功能的变化, 将有助于通过及时的管理和干预来改善患者的临床预后。研究表明, 胰岛素抵抗增加了卒中的发病率和复发率, 是老年非糖尿病人群 CSVD 总负担的危险因素^[28] 胰岛素抵抗水平可显著预测认知功能减退在预测 IR 方面甘油三酯 - 高密度脂蛋白胆固醇 (TG/HDL-C) 比值表现出比 HOMA-IR 更好的预测胰岛素抵抗的能力。目前, CSVD 患者发生认知障碍的确切机制仍不清楚, 发现胰岛素抵抗与 CSVD 患者患认知障碍之间的关系, 则更容易发现高危人群。本研究首次系统性地探讨了 TG/HDL-C、影像学总负荷与 CSVD 患者认知功能之间的关系。结果显示: 认知障碍组血 TG/HDL-C 显著高于认知正常组。表明胰岛素抵抗促进了 CSVD 患者认知障碍的发生、发展。

最早 Schwarz 等人发现肝脏胰岛素抵抗会导致甘油三酯 (TG) 合成上调, HDL-c 水平下调。后续不断有研究发现 TG/HDL-C 是胰岛素抵抗的重要标志物 Cui 等人的研究发现, 胰岛素抵抗与 2 型糖尿病患者后扣带回皮层和楔前叶的低灌注显著相关, 提示着胰岛素抵抗不仅是 2 型糖尿病患

者认知障碍的风险因素, 也可能通过影响脑血流供应进而影响认知的发生。有研究表明胰岛素抵抗可能通过加剧血管内皮功能障碍、动脉僵硬和脑灌注不足, 进而导致脑小血管患者出现认知功能减退。综上所述胰岛素抵抗通过多种病理生理途径参与 CSVD 患者认知障碍的发生。

多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 TG/HDL-C 是 CSVD 患者发生认知障碍的独立危险因素, 提示随着 TG/HDL-C 水平的升高, CSVD 患者发生认知障碍的风险也显著增加。这与 Backström 等人的研究相一致, 其研究表明, 胰岛素抵抗的升高与认知功能下降的风险增加有关。TG/HDL-C 比值升高已被证明与动脉粥样硬化密切相关。胰岛素抵抗可引起脂质代谢紊乱, 促进动脉粥样硬化的形成, 导致血管狭窄和血流受限。尽管 TG/HDL-C 与脑小血管病 (CSVD) 之间的直接关联尚未得到充分证实, 综上所述, TG/HDL-C 比值作为胰岛素抵抗的关键代谢标志物, 不仅与动脉粥样硬化和血管病变密切相关, 还可能通过影响脑血管功能和脑灌注, 对认知功能产生影响。

在本研究中, ROC 曲线结果表明, TG/HDL-C 与影像学总负荷联合在预测 CSVD 患者认知功能方面具有更高的诊断价值。ROC 曲线下面积为 0.958 (95%CI:0.936~0.975), 特异性为 0.961 (0.838~0.988), 敏感性为 0.827 (0.779~0.948)。在神经病理特征出现之前, 尽早使用影像学总负荷结合 TG/HDL-C 比值, 可能对 CSVD 患者发生认知障碍具有一定的预测价值。由于胰岛素抵抗与认知障碍存在相关性, 且胰

岛素抵抗程度与认知障碍发生的机率呈正相关，这与的研究一致，进而提示我们早期进行 TG/HDL-C 与影像学总负荷进行联合评估，对 CSVD 患者的认知具有预警作用。

总之，本研究首次提供了 TG/HDL-C 作为 CSVD 患者认知功能障碍潜在血清生物标志物的证据，并探讨了其与影像学总负荷之间的相互作用。然而，本研究为横断面设计，无法明确 TG/HDL-C 与认知功能障碍之间的因果关系。未来希望在更大规模的纵向研究中进一步验证这些发现，并探讨其潜在混杂因素对 TG/HDL-C 与认知功能关系的影响，来增强结果的临床应用价值。

9 结论

我们的研究首次提供了 TG-HDL-C 比值在 CSVD 认知功能障碍患者中水平升高的证据，揭示了 TG-HDL-C 比值可能是 CSVD 认知功能的一种有价值的预测血液标志物，此外，分析了 TG-HDL-C 比值和 CSVD 影像标志物与认知功能的相关性，将血液标志物与影像学联合反映 CSVD 认知损伤的方式将更广泛，评估价值更高。但未进行实验验证，且是横断面研究，需要进一步的大型研究。

参考文献

- [1] Sakurai, K., Toshimitsu, T., Okada, E., Anzai, S., Shiraiishi, I., Inamura, N., Kobayashi, S., Sashihara, T., & Hisatsune, T. (2022). Effects of *Lactiplantibacillus plantarum* OLL2712 on Memory Function in Older Adults with Declining Memory: A Randomized Placebo-Controlled Trial[J]. *Nutrients*, 14(20), 4300.
- [2] Li, T., Huang, Y., Cai, W., Chen, X., Men, X., Lu, T., Wu, A., & Lu, Z. (2020). Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging[J]. *Cell death & disease*, 11(10), 932.
- [3] Ozelsancak, R., Micozkadioglu, H., Torun, D., & Tekkarismaz, N. (2019). Cerebrovascular events in hemodialysis patients; a retrospective observational study[J]. *BMC nephrology*, 20(1), 466.
- [4] Thrippleton, M. J., Backes, W. H., Sourbron, S., Ingrisch, M., van Osch, M. J. P., Dichgans, M., Fazekas, F., Ropele, S., Frayne, R., van Oostenbrugge, R. J., Smith, E. E., & Wardlaw, J. M. (2019). Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: Review and consensus recommendations[J]. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 15(6), 840-858.
- [5] Romero J. R. (2022). Simple Interventions: A Clue to Tackle Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Stroke*, 53(9), 2868-2869.
- [6] S Sesti G. (2006). Pathophysiology of insulin resistance. Best practice & research[J]. *Clinical endocrinology & metabolism*, 20(4), 665-679.
- [7] Han, Y., Meng, X., & Wang, D. (2024). Association Between Triglyceride Glucose Index with Cognitive Impairment and Dementia in Adult Population: A Meta-Analysis[J]. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 56(10), 737-748.
- [8] Higashi, Y., Sukhanov, S., Anwar, A., Shai, S. Y., & Delafontaine, P. (2012). Aging, atherosclerosis, and IGF-1[J]. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 67(6), 626-639.
- [9] Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., Lövdén, M., Lindenberger, U., Bäckman, L., Braun-Dullaeus, R., Ahrens, D., Heinze, H. J., Müller, N. G., Lessmann, V., Sendtner, M., & Düzel, E. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NeuroImage*, 131, 142-154.
- [10] Kimura, A., Sakurai, T., Yamada, M., Koumura, A., Hayashi, Y., Tanaka, Y., Hozumi, I., Ohtaki, H., Chousa, M., Takemura, M., Seishima, M., & Inuzuka, T. (2012). Anti-endothelial cell antibodies in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Current neurovascular research*, 9(4), 296-301.
- [11] Rouhl, R. P., Damoiseaux, J. G., Lodder, J., Theunissen, R. O., Knottnerus, I. L., Staals, J., Henskens, L. H., Kroon, A. A., de Leeuw, P. W., Tervaert, J. W., & van Oostenbrugge, R. J. (2012). Vascular inflammation in cerebral small vessel disease[J]. *Neurobiology of aging*, 33(8), 1800-1806.
- [12] Wardlaw, J. M., Doubal, F., Armitage, P., Chappell, F., Carpenter, T., Muñoz Maniega, S., Farrall, A., Sudlow, C., Dennis, M., & Dhillo, B. (2009)[J]. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Annals of neurology*, 65(2), 194-202.
- [13] Westwood, A. J., Beiser, A., Decarli, C., Harris, T. B., Chen, T. C., He, X. M., Roubenoff, R., Pikula, A., Au, R., Braverman, L. E., Wolf, P. A., Vasan, R. S., & Seshadri, S. (2014). Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy[J]. *Neurology*, 82(18), 1613-1619.
- [14] Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., Lindley, R. I., O'Brien, J. T., Barkhof, F., Benavente, O. R., Black, S. E., Brayne, C., Breteler, M., Chabriat, H., Decarli, C., de Leeuw, F. E., Doubal, F., Duering, M., Fox, N. C., Greenberg, S., Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1) (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *The Lancet. Neurology*, 12(8), 822-838.
- [15] Nur Zati Iwani, A. K., Jalaludin, M. Y., Yahya, A., Mansor, F., Md Zain, F., Hong, J. Y. H., Wan Mohd Zin, R. M., & Mokhtar, A. H. (2022). TG: HDL-C Ratio as Insulin Resistance Marker for Metabolic Syndrome in Children With Obesity[J]. *Frontiers in endocrinology*, 13, 852290.
- [16] Nie, G., Hou, S., Zhang, M., & Peng, W. (2021). High TG/HDL

- ratio suggests a higher risk of metabolic syndrome among an elderly Chinese population: a cross-sectional study[J]. *BMJ open*, 11(3), e041519.
- [17] Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., Lindley, R. I., O'Brien, J. T., Barkhof, F., Benavente, O. R., Black, S. E., Brayne, C., Breteler, M., Chabriat, H., Decarli, C., de Leeuw, F. E., Doubal, F., Duering, M., Fox, N. C., Greenberg, S., STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1) (2013)[J]. *Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. The Lancet. Neurology*, 12(8), 822-838.
- [18] Shaaban, C. E., Jorgensen, D. R., Gianaros, P. J., Mettenberg, J., & Rosano, C. (2019). Cerebrovascular disease: Neuroimaging of cerebral small vessel disease. *Progress in molecular biology and translational science*, 165, 225-255.
- [19] Isik, A. T., Cankurtaran, M., Bozoglu, E., Comert, B., Doruk, H., & Mas, M. R. (2007). Is there any relation between insulin resistance and cognitive function in the elderly[J]. *International psychogeriatrics*, 19(4), 745-756.
- [20] Ren, X., Chen, Z. A., Zheng, S., Han, T., Li, Y., Liu, W., & Hu, Y. (2016). Association between Triglyceride to HDL-C Ratio (TG/HDL-C) and Insulin Resistance in Chinese Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *PloS one*, 11(4), e0154345.
- [21] Schwarz, J. M., Linfoot, P., Dare, D., & Aghajanian, K. (2003). Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets[J]. *The American journal of clinical nutrition*, 77(1), 43-50.
- [22] Iozzo, P., Turpeinen, A. K., Takala, T., Oikonen, V., Bergman, J., Grönroos, T., Ferrannini, E., Nuutila, P., & Knuuti, J. (2004). Defective liver disposal of free fatty acids in patients with impaired glucose tolerance[J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(7), 3496-3502.
- [23] Wang, B., Hua, J., & Ma, L. (2022). Triglyceride to High-Density Lipoprotein Ratio can predict coronary artery calcification[J]. *Pakistan journal of medical sciences*, 38(3Part-I), 624-631.
- [24] Adeva-Andany, M. M., Ameneiros-Rodríguez, E., Fernández-Fernández, C., Domínguez-Montero, A., & Funcasta-Calderón, R. (2019)[J]. Insulin resistance is associated with subclinical vascular disease in humans. *World journal of diabetes*, 10(2), 63-77.
- [25] Cui, Y., Liang, X., Gu, H., Hu, Y., Zhao, Z., Yang, X. Y., Qian, C., Yang, Y., & Teng, G. J. (2017). Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes and its relation to insulin resistance and cognitive dysfunction[J]. *Brain imaging and behavior*, 11(5), 1248-1257.
- [26] Jiménez-Balado, J., Giralt-Steinhauer, E., Fernández-Pérez, I., Rey, L., Cuadrado-Godia, E., Ois, Á., Rodríguez-Campello, A., Soriano-Tárraga, C., Lazcano, U., Macías-Gómez, A., Suárez-Pérez, A., Revert, A., Estragués, I., Beltrán-Mármol, B., Medrano-Martorell, S., Capellades, J., Roquer, J., & Jiménez-Conde, J. (2022)[J]. Epigenetic Clock Explains White Matter Hyperintensity Burden Irrespective of Chronological Age. *Biology*, 12(1), 33.
- [27] Backeström, A., Eriksson, S., Nilsson, L. G., Olsson, T., & Rolandsson, O. (2015). Glucose but not insulin or insulin resistance is associated with memory performance in middle-aged non-diabetic women: a cross sectional study[J]. *Diabetology & metabolic syndrome*, 7, 20.
- [28] Fava, A., Colica, C., Plastino, M., Messina, D., Cristiano, D., Oipari, C., Vaccaro, A., Gorgone, G., Bosco, F., Fratto, A., De Bartolo, M., & Bosco, D. (2017)[J]. Cognitive impairment is correlated with insulin resistance degree: the "PA-NICO-study". *Metabolic brain disease*, 32(3), 799-810.