

# Cognitive Changes in Metabolic Syndrome: A Narrative Review of Neuroimaging Evidence and Molecular Pathways

Yunus Soleymani<sup>1,2</sup>, Javad Hatami<sup>3</sup>, Moloud Payab<sup>4</sup>, Ata Pourabbasi<sup>1,2\*</sup>

1. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Neuroscience and Addiction Studies, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Department of Cognitive psychology, Faculty of Psychology and education, University of Tehran, Tehran, Iran
4. Non-Communicable Diseases Research Center, Endocrinology and Metabolism Population Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Abstract

**Background:** Metabolic syndrome (MetS) is associated with a higher risk of cognitive dysfunction and brain structural alterations, yet the specific contributions of its components and underlying mechanisms remain unclear.

**Methods:** This narrative review integrates findings from neuroimaging, clinical, and molecular studies to provide a conceptual understanding of how MetS affects cognition. A non-systematic and targeted search was conducted up to June 2025 using terms such as metabolic syndrome, cognition, and magnetic resonance imaging (MRI). Studies were selected based on their relevance and conceptual contribution.

**Results:** Evidence converges on inflammation, oxidative stress, vascular injury, and insulin resistance as key mechanisms linking MetS to gray and white matter changes and cognitive impairment. Structural and functional MRI studies demonstrate disrupted brain connectivity and reduced hippocampal volume in individuals with MetS. Gender and genetic differences may also influence the strength of this association. The coexistence of metabolic syndrome and cognitive dysfunction is linked to reduced health-related quality of life.

**Conclusion:** The narrative synthesis highlights how metabolic and vascular factors jointly drive neurocognitive decline and underscores the need for longitudinal and mechanistic research.

**Keywords:** Metabolic syndrome, Cognitive dysfunction, Neuroimaging, Review

Received: August 02, 2025; Accepted: April 22, 2026

## Please cite this article as:

Soleymani Y, Hatami J, Payab M, Pourabbasi A. Cognitive Changes in Metabolic Syndrome: A Narrative Review of Neuroimaging Evidence and Molecular Pathways. *ijdl*. 2026; 26(2):144-152.

DOI: [10.18502/ijdl.v26i2.21917](https://doi.org/10.18502/ijdl.v26i2.21917)

\*Corresponding Author: Ata Pourabbasi; Email: [atapoura@gmail.com](mailto:atapoura@gmail.com), Add: NO 10, Jalal-AL-Ahmad St., Chmaran HWY., Tehran, Iran. Tel: +982188220094

## تغییرات شناختی در سندرم متابولیک؛ مرور روایتی شواهد تصویربرداری عصبی و مسیرهای مولکولی

یونس سلیمانی<sup>۱،۲</sup>، جواد حاتمی<sup>۳</sup>، مولود پیاب<sup>۴</sup>، عطاالله پورعباسی<sup>۱،۲\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، پژوهشگاه علوم بالینی غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه علوم اعصاب و مطالعات اعتیاد، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- دپارتمان روانشناسی شناختی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات بیماری های غیر واگیر، پژوهشگاه علوم جمعیتی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

## چکیده

**مقدمه:** سندرم متابولیک با افزایش خطر اختلال شناختی و تغییرات ساختاری مغز همراه است، اما نقش دقیق اجزای متابولیک و سازکارهای زیربنایی آن هنوز به طور کامل روشن نیست.

**روش ها:** این مطالعه به صورت مرور روایتی انجام شد و با هدف تفسیر و یکپارچه سازی شواهد تصویربرداری، بالینی و مولکولی در زمینه تأثیر سندرم متابولیک بر عملکرد شناختی، طراحی گردید. برای گردآوری اطلاعات، جستجوی غیرسیستماتیک و هدفمند تا ژوئن ۲۰۲۵ با استفاده از کلید واژه هایی نظیر «سندرم متابولیک»، «عملکرد شناختی» و «تصویربرداری مغزی» صورت گرفت. مقالات براساس ارتباط مفهومی و کیفیت علمی انتخاب و یافته ها به صورت موضوعی خلاصه شدند.

**یافته ها:** شواهد نشان می دهد که التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو، آسیب عروقی و مقاومت به انسولین، از مسیرهای اصلی در ارتباط بین سندرم متابولیک و آسیب های مغزی هستند. مطالعات تصویربرداری تشدید مغناطیسی ساختاری و عملکردی کاهش حجم هیپوکامپ، تغییر در ماده سفید و اختلال در اتصال شبکه های عملکردی مغز را در افراد مبتلا به سندرم متابولیک گزارش کرده اند. تفاوت های جنسیتی و ژنتیکی نیز می توانند شدت این ارتباط را تحت تأثیر قرار دهند. هم زمانی سندرم متابولیک و اختلال شناختی با کاهش کیفیت زندگی مرتبط با سلامت همراه است.

**نتیجه گیری:** این مرور روایتی نشان می دهد که عوامل متابولیک و عروقی به صورت هم افزا موجب افت شناختی می شوند. درک بهتر این سازکارها مستلزم انجام مطالعات طولی و مکانیستی است تا بتوان راهکارهای پیشگیرانه و درمانی مؤثرتری ارائه کرد.

واژگان کلیدی: سندرم متابولیک، اختلال شناختی، تصویربرداری عصبی، مطالعه مروری

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۰۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۱۱

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Soleymani Y, Hatami J, Payab M, Pourabbasi A. Cognitive Changes in Metabolic Syndrome: A Narrative Review of Neuroimaging Evidence and Molecular Pathways. *ijldl*. 2026; 26(2):144-152.

\*نویسنده مسئول: عطاالله پورعباسی، آدرس: تهران، بزرگراه چمران، خیابان جلال آل احمد، پلاک ۱۰، تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۹۴، پست الکترونیک:

atapoura@gmail.com

## مقدمه

سندرم متابولیک<sup>۱</sup> (MetS) به عنوان مجموعه‌ای از عوامل خطر شامل چاقی شکمی، فشار خون بالا، اختلال در متابولیسم گلوکز و چربی، به یکی از چالش‌های مهم سلامت عمومی در جهان تبدیل شده است. این سندرم نه تنها با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت نوع دو همراه است، بلکه شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد MetS می‌تواند بر سلامت مغز و عملکردهای شناختی نیز تأثیرگذار باشد [۱-۳]. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که افراد مبتلا به سندرم متابولیک در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به اختلالات شناختی و زوال عقل قرار دارند [۴].

در سال‌های اخیر، تصویربرداری عصبی به عنوان ابزاری قدرتمند برای بررسی اثرات سندرم متابولیک بر ساختار و عملکرد مغز مورد توجه قرار گرفته است. یافته‌های حاصل از تصویربرداری تشدید مغناطیسی<sup>۲</sup> (MRI) و سایر روش‌های تصویربرداری نشان می‌دهد که MetS با کاهش حجم کلی مغز، ماده خاکستری (Gray matter) و هیپوکامپ، و همچنین افزایش ضایعات ماده سفید (White matter) همراه است. این تغییرات ساختاری با کاهش عملکرد در حوزه‌های مختلف شناختی مانند حافظه، سرعت پردازش، استدلال و عملکرد اجرایی (Executive Function) همبستگی دارد [۵، ۱۰].

هر یک از اجزای سندرم متابولیک می‌تواند به طور مستقل یا هم‌افزا بر ساختار میکروسکوپی ماده سفید مغز تأثیر بگذارد و روند پیری مغز و افت شناختی را تسریع کند. مطالعات مبتنی بر تصویربرداری تانسور انتشار<sup>۳</sup> (DTI) نشان داده‌اند که اختلالات متابولیک با کاهش یکپارچگی ماده سفید و بروز آسیب‌های میکروساختاری در مغز همراه است. این یافته‌ها اهمیت شناسایی زودهنگام و مداخله در عوامل خطر متابولیک را برای پیشگیری از اختلالات شناختی برجسته می‌سازد [۵-۷].

علاوه بر این، مقاومت به انسولین و اختلال در تنظیم گلوکز در مغز به عنوان سازکارهای کلیدی در ایجاد آسیب‌های عصبی و اختلال شناختی در بیماران مبتلا به MetS مطرح شده‌اند. تصویربرداری عصبی با تکنیک‌های پیشرفته، امکان شناسایی زود هنگام تغییرات مغزی مرتبط با مقاومت به انسولین و سایر اختلالات متابولیک را فراهم می‌کند و می‌تواند به عنوان ابزاری ارزشمند برای پایش پیشرفت بیماری و ارزیابی اثر بخشی مداخلات درمانی مورد استفاده قرار گیرد [۵، ۸، ۹].

با توجه به ماهیت میان رشته‌ای و پیچیده‌ی ارتباط میان عوامل متابولیک

و عملکرد شناختی، استفاده از یک رویکرد روایتی امکان ترکیب و تفسیر انتقادی شواهد حاصل از مطالعات گوناگون را فراهم می‌کند. هدف از این مرور، ارائه یک چارچوب مفهومی برای تبیین اثرات سندرم متابولیک بر ساختار و عملکرد مغز، برجسته‌سازی سازکارهای زیربنایی و شناسایی شکاف‌های پژوهشی در این حوزه است.

## اختلال در یکپارچگی ساختاری و عملکردی مغز

یافته‌های ساختاری و عملکردی مغز در افراد مبتلا به سندرم متابولیک نشان می‌دهد که این اختلال با تغییرات گسترده‌ای در ساختار مغز همراه است. مطالعات بزرگ مبتنی بر تصویربرداری مغزی نشان داده‌اند که شدت بالاتر سندرم متابولیک با کاهش حجم ماده خاکستری و سفید، نازک شدن قشر مغز و تغییرات در ساختار هیپوکامپ ارتباط دارد. این تغییرات ساختاری به طور مستقیم با افت عملکرد شناختی در حوزه‌هایی مانند حافظه، توجه و عملکرد اجرایی مرتبط هستند و نقش واسطه‌ای در ارتباط بین شدت سندرم متابولیک و کاهش شناختی ایفا می‌کنند [۶، ۱۰].

پژوهش‌های مبتنی بر MRI ساختاری نشان داده‌اند که شدت سندرم متابولیک با ناهنجاری‌های مورفولوژیک مغزی همبستگی دارد. برای مثال، افزایش نمایه توده بدنی<sup>۴</sup> (BMI)، مقاومت به انسولین و افزایش قند خون با کاهش ضخامت قشر مغز در نواحی وابسته به حافظه کاری و کنترل اجرایی همراه بوده‌اند. همچنین، تغییرات هیپوکامپ که مرکز پردازش حافظه و یادگیری است، به ویژه در مراحل اولیه اختلالات متابولیک قابل مشاهده است. این تغییرات ممکن است بازتابی از فرآیندهای التهابی مزمن و کاهش جریان خون موضعی باشند که با پیشرفت اختلال متابولیک تشدید می‌شوند [۶، ۱۲].

بررسی‌های مبتنی بر تصویربرداری DTI نیز نشان داده‌اند که سندرم متابولیک و اجزای آن، مانند چاقی شکمی، دیابت و فشار خون بالا، به طور مستقل یا هم‌افزا باعث آسیب به میکروساختار ماده سفید مغز می‌شوند. این آسیب‌ها شامل کاهش یکپارچگی فیبرهای عصبی و افزایش ضایعات ماده سفید است که روند پیری مغز و افت شناختی را تسریع می‌کند [۴، ۱۰، ۱۱]. همچنین، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این تغییرات میکروسکوپی می‌توانند حتی پیش از بروز علائم بالینی زوال عقل آغاز شوند [۱۲].

شواهد متعددی نشان داده‌اند که اجزای مختلف سندرم متابولیک از جمله چاقی شکمی، دیابت نوع دو، و فشار خون بالا هر یک می‌توانند به طور مستقل یا هم‌افزا در تخریب ماده سفید نقش داشته باشند. به ویژه، افزایش مقاومت به انسولین و التهاب مزمن ناشی از چاقی احشایی با

<sup>3</sup>Diffusion Tensor Imaging<sup>4</sup>Body Mass Index<sup>1</sup> Metabolic Syndrome<sup>2</sup>Magnetic Resonance Imaging

## مسیرهای پاتوفیزیولوژیک و نقش عوامل التهابی و عروقی

مسیرهای پاتوفیزیولوژیک اختلال شناختی در سندرم متابولیک پیچیده و چند عاملی هستند و شامل تعامل میان آسیب‌های عروقی، مرگ نورونی غیر ایسکمیک (Non-ischemic Neuronal Death) و فرآیندهای نورودژنراتیو (Neurodegenerative Mechanisms) می‌شوند [۱۸]. هر یک از اجزای سندرم متابولیک مانند دیابت، فشار خون بالا، چاقی و دیس لیپیدمی (Dyslipidemia)، از طریق سازکارهای خاص خود بر مغز اثر می‌گذارند؛ برای مثال، مقاومت به انسولین و هیپوگلیسمی در دیابت، عدم تعادل آدیپوکین‌ها (Adipokines) و التهاب عصبی در چاقی، و تصلب شرایین (Atherosclerosis) و Lipohyalinosis در فشار خون بالا، هر یک می‌توانند به آسیب نورونی و اختلال عملکرد شناختی منجر شوند [۱۹، ۲۰].

همچنین عوامل التهابی نقش کلیدی در این مسیرها دارند. افزایش سیتوکین‌های التهابی مانند ایتروکین-۶<sup>۵</sup> (IL-6) و TNF- $\alpha$ <sup>۴</sup> در مغز و محیط پیرامونی، با فعال‌سازی مسیرهای التهابی و استرس اکسیداتیو، به آسیب سلول‌های عصبی و اختلال در عملکرد هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی منجر می‌شود. مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که مهار مسیرهای التهابی، به‌ویژه IL-6، می‌تواند بهبود عملکرد حافظه و کاهش اختلالات متابولیک را به‌دنبال داشته باشد [۲۱-۲۳]. همچنین، التهاب مزمن با فعال‌سازی آستروسیت‌ها (Astrocytes) و میکروگلیا (Microglia)، نقش مهمی در تخریب سیناپسی و پیشرفت نورودژنراسیون ایفا می‌کند [۲۴، ۲۵].

آسیب‌های عروقی نیز از طریق کاهش جریان خون مغزی، اختلال در واکنش‌پذیری عروقی و ایجاد میکروآنژیوپاتی (Microangiopathy) مغزی، زمینه‌ساز بروز ضایعات ماده سفید و کاهش تغذیه سلول‌های عصبی می‌شوند. این آسیب‌ها به‌ویژه در نواحی حساس مغز مانند هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی (Prefrontal Cortex)، با افت عملکرد شناختی و افزایش خطر زوال عقل همراه هستند [۲۵]. علاوه بر این، اختلال در سد خونی-مغزی (Blood-brain-barrier) و افزایش نفوذپذیری آن، ورود عوامل التهابی و سمی به مغز را تسهیل می‌کند و روند آسیب عصبی را تشدید می‌نماید.

در نهایت، استرس اکسیداتیو، اختلال در متابولیسم لیپیدها و گلوکز، و تغییرات در عملکرد سلول‌های گلیال، همگی به‌عنوان عوامل مکمل در پاتوفیزیولوژی اختلال شناختی ناشی از سندرم متابولیک مطرح هستند. این فرآیندها نه تنها به آسیب مستقیم نورونی منجر می‌شوند،

کاهش مقادیر شاخص‌های DTI مانند FA<sup>۱</sup> و افزایش MD<sup>۲</sup> در مسیرهای قشری و زیر قشری ارتباط دارد. این تغییرات معمولاً در نواحی کپسول داخلی، جسم پینه‌ای و بخش‌های عمقی لوب‌های پیشانی و گیجگاهی مشاهده می‌شوند که مسئول انتقال سیگنال‌های عصبی در شبکه‌های شناختی هستند. در نتیجه، کاهش یکپارچگی ساختارهای ماده سفید مغزی می‌تواند هماهنگی میان نواحی مغزی را مختل و کارایی پردازش اطلاعات را کاهش دهد [۱۳، ۱۲، ۴].

افزون بر این، یافته‌ها حاکی از آن است که آسیب‌های میکروسکوپی ماده سفید ممکن است سال‌ها پیش از بروز علائم بالینی زوال شناختی آغاز شوند. به‌نظر می‌رسد این تغییرات، نشانگر اولیه‌ای از پیری زودرس در اثر فشارهای متابولیک مزمن باشند. به‌ویژه در افراد میانسال مبتلا به عوامل خطر متابولیک، الگوهای DTI مشابه آنچه در سالمندان دیده می‌شود، مشاهده شده است، که از یک روند تدریجی اما پیوسته در تخریب ماده سفید حمایت می‌کند. از منظر پیشگیری، DTI می‌تواند به‌عنوان ابزاری حساس برای شناسایی زود هنگام تغییرات مغزی مورد استفاده قرار گیرد و راه را برای مداخلات به‌موقع در مراحل پیش‌بالینی بیماری‌های شناختی هموار سازد [۴].

از نظر عملکردی، مطالعات تصویربرداری عملکردی مغز<sup>۳</sup> (fMRI) و بررسی شبکه‌های مغزی نشان داده‌اند که افراد مبتلا به سندرم متابولیک دچار اختلال در اتصال شبکه‌های کلیدی مغز، به‌ویژه شبکه حالت پیش‌فرض<sup>۴</sup> DMN، می‌شوند. این اختلالات عملکردی با کاهش ضخامت قشری و حجم هیپوکامپ همراه است و می‌تواند زمینه‌ساز بروز اختلالات شناختی و افزایش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر باشد [۱۴]. در کودکان و نوجوانان نیز شواهدی از تغییرات ساختاری و عملکردی مشابه، به‌ویژه در نواحی مرتبط با پاداش و کنترل شناختی، گزارش شده است [۱۵، ۱۶].

سازکارهای زیربنایی این تغییرات شامل التهاب عصبی، اختلال در واکنش‌پذیری عروقی مغز، استرس اکسیداتیو (Oxidative Stress) و اختلال در متابولیسم لیپیدها و انسولین در مغز است. این عوامل می‌توانند منجر به آسیب به سلول‌های عصبی و گلیال، کاهش جریان خون مغزی و اختلال در انتقال‌دهنده‌های عصبی شوند که در نهایت به کاهش عملکرد شناختی منجر می‌گردد [۱۷، ۱۲، ۱۰]. این یافته‌ها اهمیت پیشگیری و مداخله زود هنگام در کنترل عوامل خطر متابولیک را برای حفظ سلامت مغز و عملکرد شناختی برجسته می‌سازد.

<sup>۴</sup> Default Mode Network<sup>۵</sup> Interleukin-6<sup>۶</sup> Tumor Necrosis Factor Alpha<sup>۱</sup> Fractional Anisotropy<sup>۲</sup> Mean Diffusivity<sup>۳</sup> Functional Magnetic Resonance Imaging

بلکه با تشدید التهاب و اختلالات عروقی، یک چرخه معیوب ایجاد می‌کنند که پیشرفت اختلالات شناختی را تسریع می‌کند. درک بهتر این مسیرها می‌تواند به توسعه راهکارهای پیشگیرانه و درمانی مؤثر برای کاهش بار اختلالات شناختی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک کمک کند.

### تفاوت‌های جمعیتی، جنسیتی و نقش عوامل ژنتیکی

مطالعات نشان می‌دهند که تفاوت‌های جمعیتی، به‌ویژه سن و سطح تحصیلات، می‌تواند بر شدت و نوع ارتباط میان سندرم متابولیک و اختلال شناختی تأثیرگذار باشد. برای مثال، در برخی جمعیت‌ها، شیوع و اثرات سندرم متابولیک بر عملکرد شناختی در میانسالان و سالمندان متفاوت است و افراد با تحصیلات پایین‌تر یا وضعیت اجتماعی-اقتصادی نامناسب، آسیب‌پذیری بیشتری نسبت به اختلالات شناختی ناشی از این سندرم دارند. همچنین، تفاوت‌های جغرافیایی و فرهنگی نیز می‌تواند در شیوع و پیامدهای سندرم متابولیک نقش داشته باشد [۲۸-۲۶، ۸].

از نظر جنسیتی، شواهد قابل توجهی وجود دارد که زنان و مردان به شکل متفاوتی تحت تأثیر سندرم متابولیک قرار می‌گیرند. برخی مطالعات بزرگ نشان داده‌اند که ارتباط میان سندرم متابولیک و اختلال شناختی در زنان قوی‌تر است و به‌ویژه در حوزه‌هایی مانند حافظه و جهت‌یابی، زنان مبتلا به سندرم متابولیک بیشتر در معرض افت شناختی قرار دارند [۳۱-۲۹]. همچنین، برخی اجزای سندرم متابولیک

مانند چاقی شکمی، قند خون بالا و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) بیشتر در زنان با اختلال شناختی مرتبط بوده‌اند، درحالی‌که در مردان این ارتباط ضعیف‌تر یا نامشخص است [۳۱، ۲۹، ۲۷].

تفاوت‌های زیستی و هورمونی میان زنان و مردان نیز در بروز و شدت سندرم متابولیک و پیامدهای شناختی آن نقش دارند. برای مثال، نقش هورمون‌های جنسی، تفاوت در تنظیم انرژی و متابولیسم، و اثرات ژنتیکی مرتبط با جنسیت می‌تواند باعث تفاوت در آسیب‌پذیری نسبت به اختلالات متابولیک و شناختی شود [۳۰]. همچنین، برخی مطالعات نشان داده‌اند که زنان در سنین بالاتر و پس از یائسگی، به‌دلیل تغییرات هورمونی، بیشتر در معرض خطر ابتلا به سندرم متابولیک و عوارض شناختی آن قرار می‌گیرند [۳۲].

در نهایت، نقش عوامل ژنتیکی نیز در این ارتباط اهمیت دارد. برای مثال، وجود یا عدم وجود آلل  $\epsilon 4$  APOE که با بیماری آلزایمر مرتبط است، می‌تواند شدت و نوع تأثیر سندرم متابولیک بر عملکرد شناختی را تعدیل کند [۸]. برخی مطالعات نشان داده‌اند که حتی در غیاب این عامل خطر ژنتیکی، افراد مبتلا به سندرم متابولیک سطح پایین‌تری از عملکرد شناختی دارند و این اثرات می‌تواند از میانسالی آغاز شود [۲۶]. بنابراین، ترکیب عوامل ژنتیکی، جنسیتی و جمعیتی باید در ارزیابی خطر و طراحی مداخلات پیشگیرانه و درمانی مورد توجه قرار گیرد. به‌منظور یکپارچه‌سازی شواهد بررسی شده در مطالعه حاضر، جدول ۱ چارچوب مفهومی ارتباط اجزای سندرم متابولیک، مسیرهای مولکولی، تغییرات مغزی مبتنی بر تصویربرداری و پیامدهای شناختی ناشی از آن را به‌صورت خلاصه ارائه می‌دهد.

جدول ۱- چارچوب مفهومی یکپارچه ارتباط اجزای سندرم متابولیک با مسیرهای مولکولی، تغییرات تصویربرداری مغزی و پیامدهای شناختی

| جزء سندرم متابولیک | مسیرهای مولکولی و پاتوفیزیولوژیک غالب                                                    | نواحی و تغییرات مغزی مشاهده شده (یافته‌های تصویربرداری)           | روش تصویربرداری            | حوزه‌های شناختی تحت تأثیر |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| چاقی شکمی          | التهاب مزمن (افزایش IL-6 و TNF- $\alpha$ )، استرس اکسیداتیو، اختلال در تنظیم آدیپوکین‌ها | کاهش حجم هیپوکامپ، نازک شدن قشر پیش‌پیشانی                        | MRI ساختاری                | حافظه، عملکرد اجرایی      |
| مقاومت به انسولین  | اختلال در سیگنال‌دهی انسولین، اختلال عملکرد میتوکندری، افزایش استرس اکسیداتیو            | هیپوکامپ، اختلال در اتصال شبکه حالت پیش‌فرض (DMN)                 | fMRI ساختاری، حالت استراحت | حافظه، یادگیری            |
| هیپرگلیسمی / دیابت | التهاب عصبی، آسیب میکروواسکولار، اختلال در سد خونی-مغزی                                  | آسیب میکروساختاری ماده سفید (کاهش FA، افزایش MD)، آتروفی هیپوکامپ | MRI، DTI ساختاری           | سرعت پردازش، توجه         |
| فشار خون بالا      | بیماری عروق کوچک مغزی، کاهش پرفیوژن، لیپوهیپالینوز                                       | ضایعات ماده سفید، درگیری لوب پیشانی                               | MRI ساختاری، DTI           | عملکرد اجرایی             |

<sup>1</sup>High-density lipoprotein

<sup>2</sup>Apolipoprotein E4

|                            |                                                            |                                                                                        |                   |                                    |
|----------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| دیس لیپیدی                 | اختلال عملکرد اندوتلیال، استرس اکسیداتیو                   | کاهش حجم کلی ماده خاکستری،<br>اختلال در اتصال عملکردی                                  | MRI ساختاری، fMRI | شناخت کلی                          |
| سندرم متابولیک<br>(ترکیبی) | اثر همافزای التهاب مزمن، آسیب عروقی و<br>مقاومت به انسولین | شبکه‌های مغزی<br>آتروفی هیپوکامپ، آسیب ماده<br>سفید، اختلال شبکه حالت<br>پیش فرض (DMN) | fMRI، DTI، MRI    | حافظه، عملکرد اجرایی،<br>شناخت کلی |

IL-6: Interleukin-6, TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor Alpha, MRI: Magnetic Resonance Imaging, fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging, DMN: Default Mode Network, DTI: Diffusion Tensor Imaging, FA: Fractional Anisotropy, MD: Mean Diffusivity

## بحث

به طور کلی مطالعات انجام شده در این حوزه از نظر طراحی پژوهشی، جمعیت هدف و ابزارهای ارزیابی تنوع قابل توجهی دارند. بسیاری از پژوهش‌ها به صورت مقطعی یا طولی و در قالب مطالعات جمعیتی یا بالینی انجام شده‌اند [۳۳]. همچنین، برخی مطالعات بر جمعیت‌های خاص مانند سالمندان، افراد میانسال یا بیماران مبتلا به اختلالات روان‌پزشکی تمرکز داشته‌اند [۳۶-۳۴]. در مطالعات جمعیتی، ابزارهای مختلفی برای سنجش عملکرد شناختی به کار رفته است؛ از جمله آزمون‌های استاندارد مانند MMSE<sup>۱</sup> و TICS<sup>۲</sup> که حوزه‌هایی نظیر حافظه، توجه، عملکرد اجرایی و زبان را ارزیابی می‌کنند [۳۸، ۳۷، ۳۴، ۲۸]. برخی پژوهش‌ها نیز به بررسی تفاوت‌های جنسیتی و سنی در اثرگذاری سندرم متابولیک بر عملکرد شناختی پرداخته‌اند [۳۴]. در برخی مطالعات، جمعیت‌های با سطح تحصیلات و درآمد پایین نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند تا نقش عوامل اجتماعی-اقتصادی در این ارتباط بررسی شود. نتایج نشان داده‌اند که برخی اجزای سندرم متابولیک مانند تری‌گلیسرید بالا تأثیر بیشتری بر عملکرد شناختی دارند و این اثرات در مردان بارزتر است [۲۸]. همچنین، مطالعاتی به بررسی نقش ژنتیک مانند ژن ApoE ε4 و سایر عوامل خطر هم‌زمان پرداخته‌اند [۳۹].

ویژگی مشترک اغلب مطالعات، حجم نمونه بالا، تنوع جمعیتی، استفاده از ابزارهای معتبر سنجش شناختی و کنترل عوامل مخدوش‌کننده است. با این حال، تفاوت در معیارهای تشخیص سندرم متابولیک، مدت زمان پیگیری، و روش‌های ارزیابی شناختی می‌تواند بر نتایج و قابلیت تعمیم آنها تأثیرگذار باشد. این تنوع مطالعاتی نشان می‌دهد که برای درک بهتر ارتباط سندرم متابولیک و اختلال شناختی، باید به تفاوت‌های جمعیتی، فرهنگی و بالینی توجه ویژه داشت.

شواهد موجود نشان می‌دهد که سندرم متابولیک با اختلال شناختی و زوال عقل، به‌ویژه در سالمندان، ارتباط دارد، اما این

ارتباط همواره قطعی و معنادار نیست و نتایج مطالعات در این زمینه متناقض است. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که اجزای خاصی از سندرم متابولیک، مانند قند خون بالا و چاقی شکمی، بیشترین نقش را در افت عملکرد شناختی دارند، درحالی‌که نقش کلی سندرم متابولیک به عنوان یک عامل خطر مستقل برای زوال عقل هنوز به اثبات نرسیده است [۴۰، ۳۳، ۲۹، ۲۶]. همچنین، به نظر می‌رسد که سندرم متابولیک بیشتر با زوال عقل عروقی مرتبط است تا آلزایمر، و می‌تواند روند پیشرفت اختلال شناختی خفیف به دمانس را تسریع کند [۳۳، ۲۶، ۱۲].

سازکارهای پاتوفیزیولوژیک مشترک میان سندرم متابولیک و اختلال شناختی شامل التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو، اختلالات عروقی و آسیب به سلول‌های عصبی است. نقش سلول‌های گلیال، به‌ویژه آستروسیت‌ها، در این فرایندها برجسته شده و به عنوان پل ارتباطی میان اختلالات متابولیک و آسیب‌های مغزی مطرح هستند [۲۴، ۲۱، ۱۲]. این مسیرها می‌توانند منجر به کاهش حجم ماده خاکستری و سفید مغز، اختلال در عملکرد هیپوکامپ و قشر پیش پیشانی و در نهایت افت عملکرد شناختی شوند.

تفاوت‌های جمعیتی و جنسیتی نیز در شدت و نوع ارتباط سندرم متابولیک با اختلال شناختی نقش دارند. مطالعات نشان داده‌اند که زنان، به‌ویژه در سنین بالاتر، نسبت به مردان آسیب‌پذیری بیشتری در برابر اثرات منفی سندرم متابولیک بر شناخت دارند و برخی اجزای سندرم متابولیک در زنان با افت شناختی بیشتری همراه است [۲۹، ۲۶]. همچنین، عوامل ژنتیکی مانند آلل APOE ε4 می‌توانند این ارتباط را تعدیل کنند، اما شواهد در این زمینه هنوز محدود است [۲۶].

از نظر مداخلات، شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که اصلاح سبک زندگی، به‌ویژه رژیم غذایی سالم مانند الگوی مدیترانه‌ای و مصرف مکمل‌های تغذیه‌ای، می‌تواند در پیشگیری یا به تأخیر انداختن اختلال شناختی در افراد مبتلا به سندرم متابولیک مؤثر باشد [۴۱، ۴۲]. با این حال، مطالعات بالینی کافی برای اثبات قطعی

<sup>2</sup>Telephone Interview for Cognitive Status

<sup>1</sup> Mini-Mental State Examination

اثر بخشی این مداخلات وجود ندارد و بیشتر شواهد فعلی از مطالعات مشاهده‌ای یا پیش‌بالینی به‌دست آمده است [۴۱، ۲۱].

یکی از پیامدهای مهم هم زمانی سندرم متابولیک و اختلال شناختی، کاهش کیفیت زندگی مرتبط با سلامت است. افراد مبتلا به هر دو وضعیت، در ابعاد جسمی، روانی و اجتماعی کیفیت زندگی پایین‌تری را تجربه می‌کنند و شدت این کاهش با وخامت عملکرد شناختی افزایش می‌یابد [۴۳]. این موضوع اهمیت شناسایی زودهنگام و مداخلات چند جانبه را برای بهبود پیامدهای بالینی و اجتماعی برجسته می‌کند.

در پژوهش‌های اخیر درباره ارتباط سندرم متابولیک و اختلال شناختی، چندین شکاف پژوهشی مهم قابل ذکر هستند. نخست، شواهد موجود درباره نقش دقیق سندرم متابولیک در بروز یا پیشرفت اختلال شناختی و زوال عقل به‌ویژه در سالمندان، متناقض و غیرقطعی است و بسیاری از مطالعات از نظر کیفیت، حجم نمونه و مدت پیگیری محدودیت دارند. همچنین، اثرات مجزای هر یک از اجزای سندرم متابولیک (مانند چاقی، دیابت، فشار خون بالا و دیس‌لیپیدی) بر عملکرد شناختی به‌طور کامل روشن نشده و نیاز به مطالعات طولی و با کیفیت بالاتر وجود دارد [۴۴، ۴۰، ۳۳، ۴].

از سوی دیگر، پژوهش‌ها درباره جمعیت‌های جوان‌تر (مانند نوجوانان و بزرگسالان جوان) بسیار محدود است و بیشتر مطالعات بر جمعیت‌های سالمند تمرکز دارند. همچنین، سازکارهای زیربنایی، از جمله نقش عوامل التهابی، عروقی و ژنتیکی، به‌طور کامل بررسی نشده‌اند و مطالعات اندکی به بررسی تأثیر مداخلات درمانی یا پیشگیرانه بر بهبود عملکرد شناختی در مبتلایان به سندرم متابولیک پرداخته‌اند [۴۱، ۴۰، ۲۶، ۱۲]. در نهایت، نیاز به مطالعاتی با پیگیری طولانی‌مدت و ارزیابی مکرر وضعیت متابولیک و شناختی برای نتیجه‌گیری قطعی احساس می‌شود.

با یکپارچه‌سازی شواهد حاصل از مطالعات تصویربرداری عصبی، داده‌های بالینی و یافته‌های مولکولی، می‌توان یک مدل مفهومی منسجم برای تبیین ارتباط میان سندرم متابولیک و اختلال شناختی پیشنهاد کرد. براساس این مدل، اجزای اصلی سندرم متابولیک، شامل چاقی شکمی، مقاومت به انسولین، هیپرگلیسمی، فشار خون بالا و دیس‌لیپیدی از طریق فعال‌سازی مسیرهای مشترکی مانند التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد اندوتلیال و آسیب عروق کوچک مغزی عمل می‌کنند. این فرآیندها به‌طور هم‌افزا منجر به تغییرات ساختاری و عملکردی مغز، از جمله آتروفی هیپوکامپ، آسیب میکروساختاری ماده سفید و اختلال در اتصال شبکه‌های

عملکردی، به‌ویژه شبکه حالت پیش‌فرض (DMN)، می‌شوند. پیامد نهایی این زنجیره پاتوفیزیولوژیک، بروز اختلالات شناختی در حوزه‌هایی مانند حافظه، عملکرد اجرایی و سرعت پردازش اطلاعات است. چنین رویکردی نشان می‌دهد که افت شناختی در سندرم متابولیک نه حاصل یک عامل منفرد، بلکه نتیجه تعامل پیچیده و تدریجی میان اختلالات متابولیک، عروقی و التهابی است. از آنجا که مطالعه حاضر یک مرور روایتی است، احتمال سوگیری در انتخاب مقالات و نادیده گرفتن برخی مطالعات وجود دارد. با این حال، رویکرد روایتی امکان تحلیل انتقادی، ترکیب مفهومی و بررسی عمیق روابط میان شواهد متنوع را فراهم می‌سازد، که در مرورهای سیستماتیک اغلب محدود می‌شود. بنابراین، نتایج این مرور باید به‌عنوان تفسیر تحلیلی از شواهد موجود در نظر گرفته شود، نه جمع‌بندی آماری از تمام مطالعات منتشر شده.

### نتیجه‌گیری نهایی و جهت‌گیری‌های آینده پژوهش

شواهد گردآوری شده در این مرور روایتی نشان می‌دهد که سندرم متابولیک با مجموعه‌ای از تغییرات ساختاری و عملکردی مغز همراه است که می‌تواند زمینه‌ساز اختلال شناختی و افزایش خطر زوال عقل، به‌ویژه زوال عقل عروقی، شود. با این حال، ناهمگونی نتایج مطالعات و محدودیت‌های روش شناختی موجود مانع از نتیجه‌گیری قطعی درباره نقش علی سندرم متابولیک در افت شناختی می‌شود.

پژوهش‌های آینده باید به‌صورت مشخص بر طراحی مطالعات طولی با پیگیری بلندمدت تمرکز کنند تا بتوانند توالی زمانی میان اختلالات متابولیک، تغییرات تصویربرداری عصبی و افت شناختی را روشن سازند. استفاده هم‌زمان از چندین روش تصویربرداری عصبی در کنار اندازه‌گیری بیومارکرهای خونی مرتبط با التهاب، استرس اکسیداتیو و عملکرد عروقی می‌تواند درک دقیق‌تری از سازکارهای زیربنایی فراهم کند.

علاوه بر این، بررسی اثربخشی مداخلات هدفمند مانند مداخلات ضدالتهابی، اصلاح مقاومت به انسولین و مداخلات سبک زندگی بر تغییرات تصویربرداری مغزی و پیامدهای شناختی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک، یک اولویت پژوهشی مهم محسوب می‌شود. چنین رویکردهایی می‌توانند به شناسایی نشانگرهای تصویربرداری عصبی حساس به درمان و توسعه راهبردهای پیشگیرانه و درمانی مؤثر برای حفظ سلامت شناختی در این جمعیت منجر شوند.

## تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

## سپاسگزاری

از کلیه افرادی که نویسندگان این مقاله را در انجام این تحقیق یاری دادند، تشکر و قدردانی می‌شود.

## References

1. Qureshi D, et al. Association of Metabolic Syndrome With Neuroimaging and Cognitive Outcomes in the UK Biobank. *Diabetes Care*. 2024; 47(8):1415-1423.
2. Pourabbasi A, et al. Association of diabetes mellitus and structural changes in the central nervous system in children and adolescents: a systematic review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2017; 16(1):p. 10.
3. Ata P, et al. Evaluation of Cognitive Functions in Iranian Children and Adolescents With Diabetes Mellitus. *Acta Medica Iranica*. 2017; 55 (6).
4. Alfaro, F.J., et al., White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: a review of diffusion tensor imaging. *Metabolism- Clinical and Experimental*. 2018; 78:52-68.
5. Cui Y, et al. Insulin Resistance and Cognitive Impairment: Evidence From Neuroimaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2022; 56(6):1621-1649.
6. Petersen M, Hoffstaedter F, Nägele FL, Mayer C, Schell M, Rimmele DL, Zyriax BC, Zeller T, Kühn S, Gallinat J, Fiehler J, Twerenbold R, Omidvarnia A, Patil KR, Eickhoff SB, Thomalla G, Cheng B. A latent clinical-anatomical dimension relating metabolic syndrome to brain structure and cognition. *bioRxiv [Preprint]*. 2023: 2023.02.22.529531.
7. Soleymani Y, et al. Association of glycosylated hemoglobin concentrations with structural and functional brain changes in the normoglycemic population: A systematic review. *Journal of Neuroendocrinology*, 2024; 36(11):e13437.
8. Bangen KJ, et al. Metabolic Syndrome and Cognitive Trajectories in the Framingham Offspring Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019; 71(3):931-943.
9. Rashid B, et al. Association between metabolic syndrome and resting-state functional brain connectivity. *Neurobiology of Aging*. 2021; 104:1-9.
10. Kordestani-Moghadam P, et al. Cognitive Impairments and Associated Structural Brain Changes in Metabolic Syndrome and Implications of Neurocognitive Intervention. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2020; 29(3):174-179.
11. Qavam SE, et al. Study of relationship between obesity and executive functions among high school students in Bushehr, Iran. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2015; 14(1):79.
12. Yates KF, et al. Impact of Metabolic Syndrome on Cognition and Brain. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012; 32(9):2060-2067.
13. Shimoji K, et al. White matter alteration in metabolic syndrome: diffusion tensor analysis. *Diabetes Care*. 2013; 36(3):696-700.
14. Green ZD, et al. Metabolic syndrome severity score associates with structural brain features and functional connectivity of Default Mode Network subsystems in the HABS-HD study. *Alzheimer's & Dementia*. 2024; 20(S2):e091808.
15. Sadler JR, et al. Paediatric obesity and metabolic syndrome associations with cognition and the brain in youth: Current evidence and future directions. *Pediatric Obesity*. 2023; 18(8):e13042.
16. Heshmat R, et al. Do overweight students have lower academic performance than their classmates? A pilot cross sectional study in a middle school in Tehran. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2014; 13(1):87.
17. Agrawal R. and Gomez-Pinilla F. Metabolic syndrome in the brain: deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition. *The Journal of Physiology*. 2012; 590(10):2485-2499.
18. Rochlani Y, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017. 11(8):215-225.
19. Borshchev YY, Uspensky YP, and Galagudza MM. Pathogenetic pathways of cognitive dysfunction and dementia in metabolic syndrome. *Life Sciences*. 2019; 237:116932.
20. Ali NH, et al. New insight on the potential detrimental effect of metabolic syndrome on the Alzheimer disease neuropathology: Mechanistic role. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2024; 28(23):e70118.
21. Jenkins TA. Metabolic Syndrome and Vascular-Associated Cognitive Impairment: a Focus on Preclinical Investigations. *Current Diabetes Reports*. 2022; 22(8):333-340.
22. Lyra e Silva, NM. et al. Pro-inflammatory interleukin-6 signaling links cognitive impairments and peripheral metabolic alterations in Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*. 2021; 11(1):251.
23. Bah TM. et al., Soluble epoxide hydrolase inhibition reverses cognitive dysfunction in a mouse model of metabolic syndrome by modulating inflammation. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2024; 173:106850.
24. Li Z, et al. Bridging metabolic syndrome and cognitive dysfunction: role of astrocytes. *Frontiers in Endocrinology*. 2024; 15:2024.
25. Arshad N, Lin TS., and Yahaya MF. Metabolic Syndrome and Its Effect on the Brain: Possible Mechanism. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018; 17(8):595-603.
26. Koutsonida M, et al. Metabolic syndrome and cognitive deficits in the Greek cohort of Epirus Health Study. *Neurological Sciences*. 2023. 44(10):3523-3533.
27. Tzeng WC, et al. Gender differences in metabolic syndrome risk factors among patients with serious

- mental illness. *International Journal of Mental Health Nursing*. 2020; 29(2):254-265.
28. Zhan C, et al. Relationship Between Metabolic Syndrome and Cognitive Function: A Population-Based Study of Middle-Aged and Elderly Adults in Rural China. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021; 14:1927-1935.
  29. Chang YM, Lee CL, and Wang JS. Sex Disparity in the Association of Metabolic Syndrome with Cognitive Impairment. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13
  30. Rochlani Y, Pothineni NV, and Mehta JL. Metabolic Syndrome: Does it Differ Between Women and Men? *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2015; 29(4): 329-338.
  31. Zeng K, et al. Gender differences in prevalence and associated factors of metabolic syndrome in first-treatment and drug-naïve schizophrenia patients. *Annals of General Psychiatry*. 2023; 22(1):25.
  32. Mauvais-Jarvis F. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. *Biology of Sex Differences*. 2015; 6(1):14.
  33. Atti AR, et al. Metabolic Syndrome, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2019; 27(6):625-637.
  34. Huang SH, et al. Metabolic Syndrome and High-Obesity-Related Indices Are Associated with Poor Cognitive Function in a Large Taiwanese Population Study Older than 60 Years. *Nutrients*. 2022; 14(8):1535.
  35. Ng TP, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurology*. 2016; 73(4):456-463.
  36. Maksyutynska K, et al. Neurocognitive correlates of metabolic dysregulation in individuals with mood disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2024; 54(7):1245-1271.
  37. Liu Y, et al. Predictor of cognitive impairment: metabolic syndrome or circadian syndrome. *BMC Geriatrics*. 2023; 23(1):408.
  38. Buyo M, et al. Metabolic Syndrome and Cognitive Function: Cross-Sectional Study on Community-Dwelling Non-Demented Older Adults in Japan. *The Journal of nutrition, health and aging*. 2020; 24(8):878-882.
  39. Wang JY, et al. Metabolic syndrome, ApoE genotype, and cognitive dysfunction in an elderly population: A single-center, case-control study. *World J Clin Cases*. 2021; 9(5):1005-1015.
  40. Assuncao N, et al. Metabolic Syndrome and cognitive decline in the elderly: A systematic review. *PLOS ONE*. 2018; 13(3):e0194990.
  41. Sonnino R, et al. Exploring nutraceutical approaches linking metabolic syndrome and cognitive impairment. *iScience*. 2025; 28(2).
  42. Kouviri M. et al. Metabolic Syndrome, Cognitive Impairment and the Role of Diet: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022; 14(2):333.
  43. Lin YH, et al. The association of the comorbidity status of metabolic syndrome and cognitive dysfunction with health-related quality of life. *Quality of Life Research*. 2024; 33(12):3421-3433.
  44. Pourabbasi A, et al. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open*. 2016; 6(4):e007917.