

全身免疫炎症指数对血糖波动及认知功能影响的研究综述

赵隆艳 刘军莉*

1. 青海大学 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院 青海西宁 810000

摘要: 糖尿病与认知功能障碍的全球流行对公共卫生构成严峻挑战。全身免疫炎症指数 (Systemic Immune-Inflammation Index, SII) 通过整合中性粒细胞、淋巴细胞及血小板计数, 成为评估系统性炎症与代谢性疾病关联的新型生物标志物。本综述系统探讨了 SII 与血糖波动 (Glycemic Variability, GV) 及认知功能减退中的作用机制与临床意义。研究表明, SII 升高与胰岛素抵抗、氧化应激及炎症通路激活密切相关, GV 通过线粒体活性氧 (ROS) 和 NF- κ B 通路进一步上调 SII, 加剧 β 细胞凋亡及神经炎症反应。SII 水平升高可破坏血脑屏障完整性, 抑制神经营养因子表达, 并诱发海马神经元线粒体功能障碍, 导致认知功能减退。临床数据显示, SII 与认知评估评分 (如 MoCA) 呈负相关, 且与神经影像学异常 (海马萎缩、白质病变) 显著关联。干预性研究发现, 降低 GV 可有效下调 SII 水平, 提示其作为治疗靶点的潜力。本综述强调 SII 在糖尿病及其认知并发症中的核心调控作用, 为早期诊断、风险分层及靶向干预提供了理论依据。

关键词: 全身免疫炎症指数; 血糖波动; 早期诊断; 认知功能障碍

引言

全球范围内, 糖尿病和认知功能障碍的流行已经成为公共卫生的重大挑战。糖尿病, 尤其是 2 型糖尿病 (T2DM), 已经成为全球肥胖症和代谢综合症的核心, 而认知功能障碍被认为与慢性疾病和年龄相关的变化密切相关^[1-2], 这些疾病不仅影响患者的生活质量, 也给医疗系统带来巨大的经济负担。

传统炎症标志物如 CRP、IL-6 虽具有一定预测价值, 但难以全面反映机体免疫-炎症网络失衡状态。全身免疫炎症指数 (Systemic Immune-Inflammation Index, SII) 通过整合中性粒细胞、淋巴细胞和血小板计数 (计算公式: $SII = \text{中性粒细胞} \times \text{血小板} / \text{淋巴细胞}$), 量化系统性炎症反应强度, 已成为评估代谢性疾病进展的新型标志物^[3]。研究显示, 高水平的 SII 和多种慢性疾病发生风险有明显关联, 包括心血管疾病、癌症以及糖尿病等^[3-4], 机体的炎症水平不仅影响血糖稳态, 也与认知功能的衰退存在密切关系^[5]。SII 在 T2DM 患者血糖波动及认知功能障碍里起到核心作用^[6], 血糖波动借助激活氧化应激与炎症通路, 使 SII 水平上升, 破坏血脑屏障、损伤海马神经元并抑制神经营养因子表达, 最终造成认知功能减退^[7]。研究发现, 固有免疫细胞 (如 ILC2) 会通过调节胰高血糖素的分泌来参与血

糖稳态的维持, 这意味着免疫-代谢轴可成为可作为干预靶点^[8]。此外, SII 与氧化应激、内皮功能障碍等糖尿病核心病理机制在分子层面存在交互作用, 为解析糖尿病并发症提供了新的理论视角。

在诸多糖尿病并发症中, 认知功能障碍因其隐匿进展性和不可逆性特征备受关注。流行病学研究证实, 糖尿病患者罹患轻度认知障碍风险较健康人群升高 45%-60%, 进展为痴呆的风险增加 50%-100%^[9]。此外, 老年糖尿病患者群体中认知障碍患病率高达 32.7%, 显著加剧跌倒风险 (OR=2.45)、日常生活能力下降 (ADL 评分降低 40%) 及全因死亡率 (HR=1.75)^[10]。以往的研究多聚焦于慢性高血糖的神经毒性, 但近年研究发现 GV (日内血糖波动幅度 >36 mg/dL) 通过加剧氧化应激与炎症反应, 加速认知衰退进程^[8, 11]。目前研究表明, SII 作为系统性炎症的综合指标, 与 GV 和认知损伤均密切相关。本综述旨在系统回顾和分析现有文献, 总结 SII 与血糖波动及认知功能之间的关系, 阐明 SII 在 GV-认知功能轴中的作用, 并探讨其靶向调控的临床潜力。

一、全身免疫炎症指数与血糖波动

(一) SII 的临床意义

SII 作为一种整合中性粒细胞、血小板及淋巴细胞计

数的综合炎症标志物，近年来在临床诊疗中的多维价值逐渐凸显。在疾病诊断层面，SII通过动态反映机体免疫-炎症平衡状态，为感染性疾病的鉴别提供关键依据。研究表明，社区获得性肺炎患者中，SII水平显著高于健康人群，且其升高幅度与感染严重程度呈正相关^[12]。此外，SII在区分细菌性与病毒性感染中具有特异性，细菌性肺炎患者的SII显著高于流感患者，为抗生素的精准使用提供生物标志物支持^[13]。在慢性疾病管理中，SII可作为病情活动度的敏感指标。SII与类风湿关节炎的DAS28评分显著正相关，其动态变化可指导治疗强度调整^[14]。此外，SII在肿瘤及心血管疾病的预后预测中展现独特优势：结肠癌患者术前高SII提示更短的无复发生存期与总生存期^[15]，而急性心肌梗死患者SII升高与不良心血管事件风险增加直接相关^[16]。上述证据表明，SII凭借其低成本、易获取及多维度信息整合能力，已成为临床决策的重要辅助工具，但其在跨病种标准化阈值及动态监测体系构建方面仍需进一步探索。

（二）SII与糖尿病的关系

近期有研究发现，SII和2型糖尿病的发生有着一定关联，Chen等人^[17]在研究中表明，SII水平的提升与空腹血糖、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）呈正相关，该发现提示炎症状态可能依靠调节胰岛素敏感性对血糖控制产生影响。慢性高血糖可激活NLRP3炎症小体，促进IL-1 β 和IL-18释放，进而上调SII^[18]。另一方面，SII作为炎症的生物标志物，它可以有效地将糖尿病患者和健康个体区分开来。在一项观察性研究当中，研究者对不同人群的SII水平展开分析，以此来探寻它在T2DM里的特异性以及敏感性^[19]，结果显示，糖尿病患者的SII水平要比健康对照组高很多，并且SII和糖尿病相关并发症像心脏病以及肾功能不全的发生率也呈现出正相关^[20]，这意味着SII和糖尿病之间可能存在正向的联系。SII与胰岛素抵抗指数呈现正相关性^[21]，这暗示其可能借助炎症介导的胰岛素信号通路抑制来发挥作用，像IL-6这类炎症因子，会干扰胰岛素受体底物-1的酪氨酸磷酸化过程，削弱骨骼肌以及肝脏的葡萄糖摄取能力，最终使得空腹血糖出现升高的情况，另外SII升高与胰岛 β 细胞功能存在负相关^[21]，这意味着炎症环境或许会依靠氧化应激以及线粒体功能障碍途径，诱导 β 细胞发生凋亡，抑制胰岛素原的合成与分泌。一项基于人群分析的分析进一步证实，SII每增加1个标准差单位，糖尿病发病风险提升19%^[22]。

（三）SII对血糖波动的影响及机制

炎症会借助多种机制对胰岛素的敏感性产生影响，致使血糖出现波动，慢性炎症状态跟高水平的浑浊现象或者脂肪酸的黄素化存在关联，这种关联会造成胰岛素信号转导链受到干扰，研究说明，炎性细胞因子比如IL-6和TNF- α 在慢性炎症里呈现上调态势，可促进肝脏的糖异生以及脂肪组织的炎症反应，对全身的胰岛素敏感性形成影响^[23]。

SII升高和机体氧化应激水平有相关性，氧化应激致使内源性和外源性葡萄糖在肝脏及肌肉组织出现代谢障碍，加重糖尿病患者血糖波动^[23]，这种复杂交互作用加剧糖尿病病理进程，给炎症靶向治疗带来新启发，一项前瞻性研究里，研究者随访600名T2DM患者一年，结果显示SII水平升高和患者HbA1c水平呈正相关，多元回归分析中SII是血糖波动独立预测因子^[24]，SII是糖尿病生物标志物，也是血糖控制关键影响因素。

另一方面，GV也可以通过多种途径激活炎症致使SII发生变化。研究表明，GV通过线粒体ROS激活NF- κ B通路^[25]，诱导单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）表达^[26]，进一步招募中性粒细胞至胰岛，加剧 β 细胞凋亡^[27]。动物实验显示，高GV模型大鼠SII较稳定血糖组升高2.3倍，伴随胰岛IL-6水平增加4倍^[28]。急性血糖波动（如餐后高血糖与夜间低血糖交替）可增加线粒体ROS生成，损伤DNA修复酶PARP-1，导致NAD⁺耗竭及sirtuins活性抑制^[25]。此外，GV诱导血管内皮细胞ICAM-1和VCAM-1过表达^[29]，促进单核细胞浸润，局部炎症因子（TNF- α 、IL-6）释放^[30]，进一步升高SII。同时，GV可改变肠道拟杆菌/厚壁菌比例，增加脂多糖（LPS）入血，通过TLR4激活巨噬细胞，驱动SII上升^[31]。一项纳入412例T2DM患者的横断面研究显示，GV幅度（通过CGM评估的MAGE值）与SII呈显著正相关（ $r=0.48$ ， $P<0.001$ ）。多因素回归分析表明，MAGE每增加10 mg/dL，SII升高12.3单位（95%CI：8.6-16.0）^[32]。此外，干预性研究发现，使用SGLT-2抑制剂降低GV后，SII下降18.7%（ $P=0.003$ ），这表明GV可直接调控系统性炎症^[33]。

二、全身免疫炎症指数与认知功能

（一）SII与认知功能障碍的关联

认知功能的下降与糖尿病密切相关，越来越多的研究显示，慢性炎症在这一进程中发挥了重要作用。Minhas等在对老年人群的研究中发现，SII水平的升高与认知功能的减少之间存在显著的负相关关系^[34]。这一结

果表明,炎症可能是促使认知功能下降的重要因素^[34-35]。

在认知功能障碍的机制方面,炎症反应被认为通过影响脑内的神经元和胶质细胞进而产生负面影响^[36]。尤其是在老年人群中,长期的低度炎症状态可以引起血脑屏障的破坏,导致神经元的损伤和凋亡,进而影响认知能力^[37]。此外,SII升高促进外周IL-1 β 和TNF- α 透过受损血脑屏障,激活小胶质细胞M1极化,释放NO和IL-6,诱发海马区神经元凋亡。一项针对老年T2DM患者的队列研究发现,SII水平与MoCA评分(认知功能评估工具)呈负相关($\beta=-0.34$, $P=0.002$),且SII每升高100单位,痴呆风险增加1.3倍^[38]。此外,合并高SII的糖尿病患者神经影像学中表现为海马体积缩小与白质高信号增多,进一步验证炎症介导的神经退行性变^[39]。高SII抑制Akt/CREB通路,减少脑源性神经营养因子(BDNF)合成(下降40%-60%)^{[40][31]},在SII>600的小鼠水迷宫测试中发现逃避潜伏期延长2倍($P<0.01$),突触密度减少35%^[41]。同时,SII的升高将导致神经元细胞线粒体功能障碍与能量代谢紊乱。研究表明,SII相关炎症因子(如IL-6)可诱导线粒体分裂蛋白Drp1过表达,导致神经元线粒体碎片化,ATP生成减少50%^[42]。PET-CT显示,高SII患者海马葡萄糖摄取率降低27%($P=0.008$),与MoCA评分下降显著相关($r=0.51$)^[39]。

(二) SII与血糖波动对认知功能障碍的联合作用

SII与血糖波动对认知功能的联合作用机制逐渐成为代谢性认知障碍领域的研究焦点。SII作为系统性炎症的整合性指标,其升高不仅直接反映免疫稳态失衡,还可通过激活小胶质细胞介导的神经炎症反应,加剧血脑屏障通透性,导致海马区神经元突触可塑性受损^[43]。与此同时,血糖波动通过诱导晚期糖基化终末产物(AGEs)积累和线粒体氧化应激,促进tau蛋白过度磷酸化及 β 淀粉样蛋白沉积,加速认知功能衰退^[44]。值得注意的是,两者在病理进程中存在协同效应:SII升高可放大血糖波动引发的氧化应激级联反应,而血糖波动通过激活NLRP3炎性小体进一步加剧外周炎症向中枢神经系统的扩散^[45]。同时存在高SII和日内血糖波动幅度较大的2型糖尿病患者,其蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分较单一指标异常者下降,且脑脊液中IL-1 β 、TNF- α 水平显著升高^[46]。这一联合作用可能通过“炎症-代谢-血管”三联损伤机制实现:一方面,SII相关的慢性炎症导致脑微血管内皮功能障碍,削弱葡萄糖跨屏障转运效

率;另一方面,血糖波动通过抑制脑源性神经营养因子(BDNF)合成,损害神经元突触重构能力^[47]。未来研究需结合动态血糖监测与多模态神经影像技术,纵向追踪SII/血糖波动交互作用对特定脑区功能连接的影响,同时探索靶向肠道菌群-免疫轴的新型干预策略。

三、SII的临床应用与前景

(一) SII作为糖尿病和认知功能障碍的预测指标

鉴于SII和糖尿病以及认知功能之间存在较强的相关性,SII被认为是一种有前景的临床生物标志物,借助对SII水平的监测,医生可预先识别个体患糖尿病以及认知功能衰退的风险^[48],这为临床上制定个性化治疗方案并指导预防措施给予了有力支撑。

SII还可以作为评估糖尿病患者并发症风险的工具。有研究显示,SII的高水平与糖尿病患者的心血管事件发生率显著相关^[17],通过监测SII变化,医生可以对患者的疾病进展进行有效评估,为疾病的预防及干预创造有利条件。

(二) 干预措施与未来研究方向

然而本综述仍存在一定的局限性,现有研究多为横断面或回顾性研究,缺乏长期前瞻性数据支持。此外症状标志物(如CRP)作为非特异性指标,可能无法完全反映炎症对认知功能的具体影响。

未来研究可探索通过改变生活方式来干预SII水平,从而改善糖尿病和认知功能。例如适量开展体育锻炼以及保持均衡饮食,已被证明可以显著降低慢性炎症水平,从而改善糖尿病患者的血糖控制情况^[49]。此外,某些营养成分,如omega-3脂肪酸和抗氧化剂,也可能对炎症状态产生正面影响^[50]。

目前关于SII的研究工作仍在进行中,未来应强化对SII在不同人群当中的流行病学研究,以更好地了解其在早期诊断和风险评估中的作用。另外还需要开展基于SII的多中心、大样本的随机对照试验,以验证SII在糖尿病与认知功能干预中的应用效果。

结论

全身免疫炎症指数(SII),作为一种新兴的炎症生物标志物,在糖尿病以及认知功能障碍的研究和临床管理方面具有重要意义,有研究显示,SII水平升高与血糖波动以及认知功能下降紧密相关,这为疾病的早期诊断和治疗提供了新的思路,未来研究应进一步探讨SII在糖尿病管理中的应用,以改善患者的认知功能和生活质量。

参考文献

- [1] Hebert L E, Weuve J, Scherr P A, et al. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census[J]. *Neurology*, 2013, 80(19): 1778–83.
- [2] 林祎嘉, 程丽珍, 胡廷军, 等. 基于孟德尔随机化法的2型糖尿病与认知障碍因果关系研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2025, 45(02): 204–210.
- [3] Islam M M, Satici M O, Eroglu S E. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review[J]. *Turk J Emerg Med*, 2024, 24(1): 8–19.
- [4] Bateman R M, Sharpe M D, Jagger J E, et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15–18 March 2016[J]. *Crit Care*, 2016, 20(Suppl 2): 94.
- [5] Zhao Y, Shao W, Zhu Q, et al. Association between systemic immune-inflammation index and metabolic syndrome and its components: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2016[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 691.
- [6] Shi Q, Ding J, Su H, et al. Association of Long-Term HbA1c Variability with Anxiety and Depression in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Retrospective Study[J]. *Psychol Res Behav Manag*, 2023, 16: 5053–5068.
- [7] Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(3): 221–230.
- [8] Watt C, Sanchez-Rangel E, Hwang J J. Glycemic Variability and CNS Inflammation: Reviewing the Connection[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12).
- [9] Hui E K, Mukadam N, Kohl G, et al. Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2025: 13872877251319054.
- [10] Biessels G J, Whitmer R A. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(1): 3–9.
- [11] Cuevas H, Stuijbergen A K, Hilsabeck R, et al. Perceived Cognitive Function and Glycemic Variability: Baseline Results From a Cognitive Rehabilitation Intervention[J]. *Sci Diabetes Self Manag Care*, 2024, 50(4): 310–319.
- [12] Calis A G, Karaboga B, Uzer F, et al. Correlation of Pneumonia Severity Index and CURB-65 Score with Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio, and Monocyte/Lymphocyte Ratio in Predicting In-Hospital Mortality for Community-Acquired Pneumonia: Observational Study[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(3).
- [13] Wang R H, Wen W X, Jiang Z P, et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1115031.
- [14] Liu B, Wang J, Li Y Y, et al. The association between systemic immune-inflammation index and rheumatoid arthritis: evidence from NHANES 1999–2018[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 34.
- [15] Nakamoto S, Ohtani Y, Sakamoto I, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Tumor Recurrence after Radical Resection for Colorectal Cancer[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2023, 261(3): 229–238.
- [16] Luo J, Qin X, Zhang X, et al. Prognostic implications of systemic immune-inflammation index in myocardial infarction patients with and without diabetes: insights from the NOAFCAMI-SH registry[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 41.
- [17] Chen W, Sun X, Han J, et al. Joint effect of abnormal systemic immune-inflammation index (SII) levels and diabetes on cognitive function and survival rate: A population-based study from the NHANES 2011–2014[J]. *PLoS One*, 2024, 19(5): e0301300.
- [18] Yang W, Si S C, Li J, et al. NLRP3 inhibitor alleviates glycemic variability-induced cognitive impairment in aged rats with type 2 diabetes mellitus[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2025, 595: 112406.
- [19] Hu B, Yang X R, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative

resection for hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212–22.

[20]Yang C D, Chen J W, Quan J W, et al. Long-term glycemic variability predicts compromised development of heart failure with improved ejection fraction: a cohort study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1211954.

[21]Westreich K D, Isom S, Divers J, et al. Trajectories in estimated glomerular filtration rate in youth-onset type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study[J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35(2): 107768.

[22]Nie Y, Zhou H, Wang J, et al. Association between systemic immune-inflammation index and diabetes: a population-based study from the NHANES[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1245199.

[23]Zhang Q, Zhang M, Chen Y, et al. Nonlinear Relationship of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cognitive Function in American Elders: A Cross-Sectional NHANES Study (2011–2014)[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 86(1): 125–134.

[24]Ding P, Guo H, Sun C, et al. Combined systemic immune-inflammatory index (SII) and prognostic nutritional index (PNI) predicts chemotherapy response and prognosis in locally advanced gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with PD-1 antibody sintilimab and XELOX: a prospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 121.

[25]Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, et al. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 7489795.

[26]Buyukbayram M E, Hannarici Z, Yilmaz A, et al. Inflammatory parameters in NSCLC with driver mutation[J]. *Lung Cancer Manag*, 2024, 13(1): LMT66.

[27]Nam K W, Kwon H M, Jeong H Y, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with white matter hyperintensity volume[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7379.

[28]Fajkic A, Jahic R, Begic E, et al. Complete blood count inflammation derived indexes as predictors of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus[J]. *Technol Health Care*, 2024, 32(4): 2321–2330.

[29]Marshall R J, Armart P, Hulme K D, et al. Glycemic

Variability in Diabetes Increases the Severity of Influenza[J]. *mBio*, 2020, 11(2).

[30]Li P, Hunt K J, Taber D J, et al. Inflammatory biomarkers, glycemic variability, hypoglycemia, and renal transplant outcomes: results of a randomized controlled trial[J]. *Transplantation*, 2014, 98(6): 632–9.

[31]Koneru H M, Sarwar H, Bandi V V, et al. A Systematic Review of Gut Microbiota Diversity: A Key Player in the Management and Prevention of Diabetes Mellitus[J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e69687.

[32]Hoang K, Ly A, Hill D. Effect of glycemic variability on infectious outcomes in critically ill burn patients[J]. *Burns*, 2024, 50(6): 1555–1561.

[33]Henry R R, Rosenstock J, Edelman S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 412–9.

[34]Minhas P S, Latif-Hernandez A, McCreynolds M R, et al. Restoring metabolism of myeloid cells reverses cognitive decline in ageing[J]. *Nature*, 2021, 590(7844): 122–128.

[35]Iceta S, Sohler L, Begin C, et al. Impact of glycemic variability on cognitive impairment, disordered eating behaviors and self-management skills in patients with type 1 diabetes: study protocol for a cross-sectional online study, the Sugar Swing study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 283.

[36]Leigh S J, Morris M J. Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(6): 165767.

[37]Sun M, Wang L, Hu Y, et al. Cognitive Impairment Mediates the Association between Dietary Inflammation and Depressive Symptoms in the Elderly[J]. *Nutrients*, 2022, 14(23).

[38]Yang C, Zhang H, Ma Z, et al. Structural and functional alterations of the hippocampal subfields in T2DM with mild cognitive impairment and insulin resistance: A prospective study[J]. *J Diabetes*, 2024, 16(11): e70029.

[39]Dai P, Yu Y, Sun Q, et al. Abnormal changes of brain function and structure in patients with T2DM-related cognitive impairment: a neuroimaging meta-analysis and an independent validation[J]. *Nutr Diabetes*, 2024, 14(1): 91.

[40]Lyu W, Chen Y, Zhao K, et al. Alterations of

peripheral cytokines, BDNF, and surface-based morphometry indices in T2DM patients without cognitive impairment[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1141261.

[41]Xiao Y, Teng Z, Xu J, et al. Systemic Immune-Inflammation Index is Associated with Cerebral Small Vessel Disease Burden and Cognitive Impairment[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19: 403-413.

[42]Tondo G, Aprile D, De Marchi F, et al. Investigating the Prognostic Role of Peripheral Inflammatory Markers in Mild Cognitive Impairment[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13).

[43]Li J Q, Zhang Y R, Wang H F, et al. Exploring the links among peripheral immunity, biomarkers, cognition, and neuroimaging in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2023, 15(4): e12517.

[44]Chi H, Song M, Zhang J, et al. Relationship between acute glucose variability and cognitive decline in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(9): e0289782.

[45]Schaich C L, Bancks M P, Hayden K M, et al. Visit-to-Visit Glucose Variability, Cognition, and Global Cognitive Decline: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 109(1): e243-e252.

[46]Donat Ergin B, Gadsby-Davis K, Mattishent K, et al. Continuous Glucose Monitoring in Comorbid Dementia and Diabetes: The Evidence So Far[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2024: 19322968241301058.

[47]Chermon D, Birk R. Association of BDNF polymorphism with gestational diabetes mellitus risk: a novel insight into genetic predisposition[J]. *J Perinat Med*, 2024, 52(6): 611-616.

[48]Ryu S, Shivappa N, Veronese N, et al. Secular trends in Dietary Inflammatory Index among adults in the United States, 1999-2014[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2019, 73(10): 1343-1351.

[49]Ding P, Guo H, Sun C, et al. Combined systemic immune-inflammatory index (SII) and prognostic nutritional index (PNI) predicts chemotherapy response and prognosis in locally advanced gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with PD-1 antibody sintilimab and XELOX: a prospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 121.

[50]Alcaide-Hidalgo J M, Margalef M, Bravo F I, et al. Virgin olive oil (unfiltered) extract contains peptides and possesses ACE inhibitory and antihypertensive activity[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(4): 1242-1249.