

Causes and consequences of microvascular dysfunction

Citation for published version (APA):

Rensma, S. P. (2020). *Causes and consequences of microvascular dysfunction: focus on the brain*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken. <https://doi.org/10.26481/dis.20201029sr>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201029sr](https://doi.org/10.26481/dis.20201029sr)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Nederlandse samenvatting

Ouderdomsgerelateerde hersenziekten zoals dementie en beroertes, maar ook depressie, maken de laatste jaren een sterke opmars als veroorzakers van sterfte en ziektelast. Eén van de veroorzakers van deze ziekten kan schade aan de kleinste bloedvaatjes van het lichaam, de haarvaatjes, zijn. De haarvaatjes, ook wel de microcirculatie genoemd, vervullen een belangrijke rol in het gezond houden van het lichaam, door een veelvoud aan taken zoals het leveren van voedingsstoffen aan, en het weghalen van afvalstoffen uit de organen. Daarbij vervullen ze (onder andere) een belangrijke rol in het reguleren van de bloeddruk. Schade aan de haarvaten (microvasculaire dysfunctie), kan ertoe leiden dat deze processen verstoord raken. Dit is vooral het geval in organen die sterk afhankelijk zijn van een goede bloedvoorziening, zoals de hersenen. Daarom wordt microvasculaire dysfunctie genoemd als een mogelijke oorzaak van hersenproblematiek zoals dementie, depressie en beroertes. Nu de bevolking steeds ouder wordt, zijn er steeds meer mensen die lijden onder een ongunstig vasculair risicoprofiel met 'klassieke' cardiometabole risicofactoren zoals overgewicht, hoge bloeddruk (hypertensie) en suikerziekte (type 2 diabetes). Het is belangrijk om te onderzoeken hoe deze risicofactoren bijdragen aan microvasculaire dysfunctie en daardoor hersenproblematiek. Er zijn al meerdere risicofactoren voor microvasculaire dysfunctie geïdentificeerd, zoals stijfheid van de grote slagaderen (arteriën) van het lichaam (vaatstijfheid), type 2 diabetes, hypertensie, leeftijd en overgewicht. We weten momenteel niet welke andere factoren ook bijdragen aan microvasculaire dysfunctie, en het mechanisme waardoor deze risicofactoren en microvasculaire dysfunctie leiden tot hersenproblematiek is nog onduidelijk.

Dit proefschrift richt zich op het evalueren van de oorzaken van microvasculaire dysfunctie en de effecten ervan op hersenproblematiek (i.e. dementie, depressie en beroertes). Daarbovenop onderzoekt dit proefschrift of microvasculaire dysfunctie een spil is in de reeds bekende associatie tussen cardiometabole risicofactoren en hersenproblematiek. De hoofdbevindingen in deze thesis zijn:

1. Microvasculaire dysfunctie is geassocieerd met dementie, depressie, beroerte en mortaliteit;
2. Hoe meer verschillende vormen van microvasculaire dysfunctie in de hersenen aanwezig zijn, des te hoger het risico op een beroerte;
3. Microvasculaire dysfunctie kan de relatie tussen vaatstijfheid en hersenproblematiek, en type 2 diabetes en hersenproblematiek deels verklaren;
4. Grotere fluctuaties in bloeddruk zijn geassocieerd met albuminurie, een maat van microvasculaire dysfunctie.

Aan het eind van deze samenvatting wordt er een pathofysiologisch model beschreven dat de relatie tussen bovenstaande bevindingen beschrijft. Tot slot worden de gevolgen van deze bevindingen voor de dagelijkse praktijk besproken, alsmede de aard van de studies die verricht dienen te worden om de kennis verder uit te breiden.

Hoofdbevindingen

Microvasculaire dysfunctie is geassocieerd met dementie, depressie, beroerte en mortaliteit

In het tweede hoofdstuk van deze thesis hebben we de hypothese getest dat microvasculaire dysfunctie in de hersenen gerelateerd is aan het krijgen van hersenproblematiek. Om dit uit te zoeken, hebben wij een grote literatuurstudie uitgevoerd, waarin we systematisch alle artikelen over dit onderwerp hebben bekeken. Vervolgens hebben wij de vergelijkbare data ervan hebben samengevat middels een test, waarmee op statistische wijze wordt vastgesteld of deze associatie bestaat. Hiertoe hebben we gekeken naar alle studies die een relatie hebben onderzocht tussen bepaalde kenmerken van microvasculaire dysfunctie in de hersenen, *cerebral small vessel disease* genoemd, en het krijgen van dementie, depressie, en beroerte, of het optreden van sterfte. We vonden een sterke en ook consistente associatie tussen verschillende van deze kenmerken van cerebral small vessel disease, en het optreden van bovenstaande uitkomsten. Om een idee te geven van de relevantie van cerebral small vessel disease; als er cerebral small vessel disease aantoonbaar is, dan is iemands risico op het krijgen van dementie, depressie, en beroerte hetzelfde als bij aanwezigheid van type 2 diabetes¹⁻⁴ of hypertensie.⁵⁻⁹ Hieruit kunnen we opmaken dat de microcirculatie in de hersenen belangrijk is voor optimale hersenfunctie. Als de gemeten microvasculaire functie in de hersenen een weerspiegeling is van de rest van het lichaam, betekent dit dat de microcirculatie belangrijk is voor optimale orgaanfunctie. Een belangrijk gegeven voor de interpretatie van deze data is dat de geïncludeerde onderzoeken in deze literatuurstudie van *longitudinale* aard zijn, dat wil zeggen, iedere deelnemer is voor een lange periode gevolgd nadat cerebral small vessel disease is gemeten. Hierdoor weet je vrij zeker dat er éérs microvasculaire dysfunctie in de hersenen moet optreden, voordat de klinische uitkomstmaten meetbaar zijn, in plaats van andersom.

Microvasculaire dysfunctie in andere organen dan de hersenen zouden de mate van cerebral small vessel disease kunnen weerspiegelen, en daarom dus ook geassocieerd kunnen zijn met hersenproblematiek. Andere studies hebben al aangetoond dat bepaalde tekenen van microvasculaire dysfunctie, zoals albumineverlies via de urine,¹⁰ en verhoogde bloed biomarkers van microvasculaire dysfunctie, aanwezig zijn bij mensen met verslechterde geheugenfunctie. Om dit principe verder te onderzoeken, hebben we in hoofdstuk vier gekeken of een composietscore, een soort optelsom van verschillende maten van microvasculaire dysfunctie, weerspiegelt of iemand een slechtere geheugenfunctie heeft. Hiervoor hebben we verschillende maten voor microvasculaire dysfunctie samengevat in een score, namelijk: maten van cerebral small vessel disease, vaatreactiviteit van netvliesvaten op lichtflitsen, albumineverlies in de urine, bloed biomarkers van microvasculaire dysfunctie en vaatreactiviteit van de huid op warmtestimulatie. We concludeerden dat deze composietscore inderdaad verhoogd (i.e. ongunstiger) is bij mensen met een slechtere geheugenfunctie, en dat deze associatie aanwezig bleef wanneer we cerebral small vessel disease uit de score haalden. Dit betekent dat ook microvasculaire dysfunctie in andere organen dan de hersenen geassocieerd is met een slechtere geheugenfunctie. Deze studie is dus een onderbouwing voor de hypothese dat microvasculaire dysfunctie in het hele lichaam de (dys)functie van de

microcirculatie in de hersenen weerspiegelt, en dus ook een rol zou kunnen spelen bij het pathofysiologische proces dat leidt tot hersenproblematiek.

Hoe meer verschillende vormen van microvasculaire dysfunctie in de hersenen aanwezig zijn, des te hoger het risico op een beroerte

In hoofdstuk twee toonden we aan dat de aanwezigheid van twee maten van cerebral small vessel disease sterker geassocieerd is met het optreden van een beroerte dan alleen enkelvoudig aanwezige maten. Deze bevinding impliceert dat er een dosis-respons relatie zou kunnen zijn tussen de mate van cerebral small vessel disease en de mate van hersenproblematiek die daarbij optreedt. Dit is een relevante bevinding voor klinici, omdat het kan leiden tot een betere voorspelling voor patiënten die een risico lopen op bijvoorbeeld dementie of beroerte. Een speciale schaal om de mate van cerebral small vessel disease te scoren zou dan nog een risicopredictie kunnen geven bovenop reeds bekende risicofactoren.

Microvasculaire dysfunctie kan de relatie tussen vaatstijfheid en type 2 diabetes, en hersenproblematiek (deels) verklaren

Zoals boven al aangegeven, zijn meerdere cardiovasculaire risicofactoren geassocieerd met hersenproblematiek, en zou deze associatie veroorzaakt (ook wel gemedieerd genoemd) kunnen worden door microvasculaire dysfunctie.¹¹⁻¹⁴ Het doel van hoofdstuk drie en vijf was om te onderzoeken of microvasculaire dysfunctie inderdaad een mediërende rol heeft in de associatie tussen zowel vaatstijfheid en hersenproblematiek, als type 2 diabetes en hersenproblematiek.

De aanvoerende slagaderen in het lichaam, de arteriën, werken als een buffer voor de bloeddrukgolven vanuit het hart, door middel van hun meeverende elastische wand. Stijvere arteriën, bijvoorbeeld door aderverkalking, leiden tot een ongunstig bloeddrukpatroon, waardoor schade kan ontstaan.^{11, 12} Voorgaande studies¹⁵⁻¹⁶⁻²⁹ toonden al aan dat er een associatie bestaat tussen arteriële stijfheid en de aanwezigheid van dementie, of het optreden van cognitieve achteruitgang. In hoofdstuk vijf hebben we deze associatie opnieuw onderzocht, door te kijken of twee verschillende maten van vaatstijfheid, namelijk buikslagaderstijfheid (aortastijfheid) en halsslagaderstijfheid (carotisstijfheid), een associatie vertonen met een slechtere geheugenfunctie. Het bleek dat aortastijfheid geassocieerd is met een slechtere geheugenfunctie. Vervolgens hebben we met een statistische analyse aangetoond dat deze associatie deel verklaard kon worden door microvasculaire dysfunctie. We vonden in onze studie geen associatie tussen carotisstijfheid en geheugenfunctie, dit kan komen doordat de meting voor aortastijfheid betrouwbaarder is dan de meting voor carotisstijfheid,^{30,31} waardoor eventuele associaties eerder kunnen worden aangetoond met aortastijfheid dan met carotisstijfheid.

Type 2 diabetes kan, net als vaatstijfheid, leiden tot microvasculaire dysfunctie. Het wordt verondersteld dat in patiënten met type 2 diabetes, het hebben van o.a. hoge bloedsuikers, verminderde insulineafhankelijke vaatfunctie, aantasting van eiwitten en cellen door reactie met glucose (glycolysing) en zuurstofradicalen (oxidatieve stress), kan leiden tot deze schade aan de microcirculatie.^{13, 14, 32} De aanwezigheid van type 2 diabetes bleek eerder al geassocieerd met het optreden van depressieve klachten, hetgeen dus

mogelijk veroorzaakt wordt door microvasculaire dysfunctie. In hoofdstuk drie hebben we bevestigd dat type 2 diabetes geassocieerd is met een toename van depressieve klachten over de tijd. Tevens hebben we aangetoond dat deze associatie deels verklaard wordt door microvasculaire dysfunctie in de hersenen.

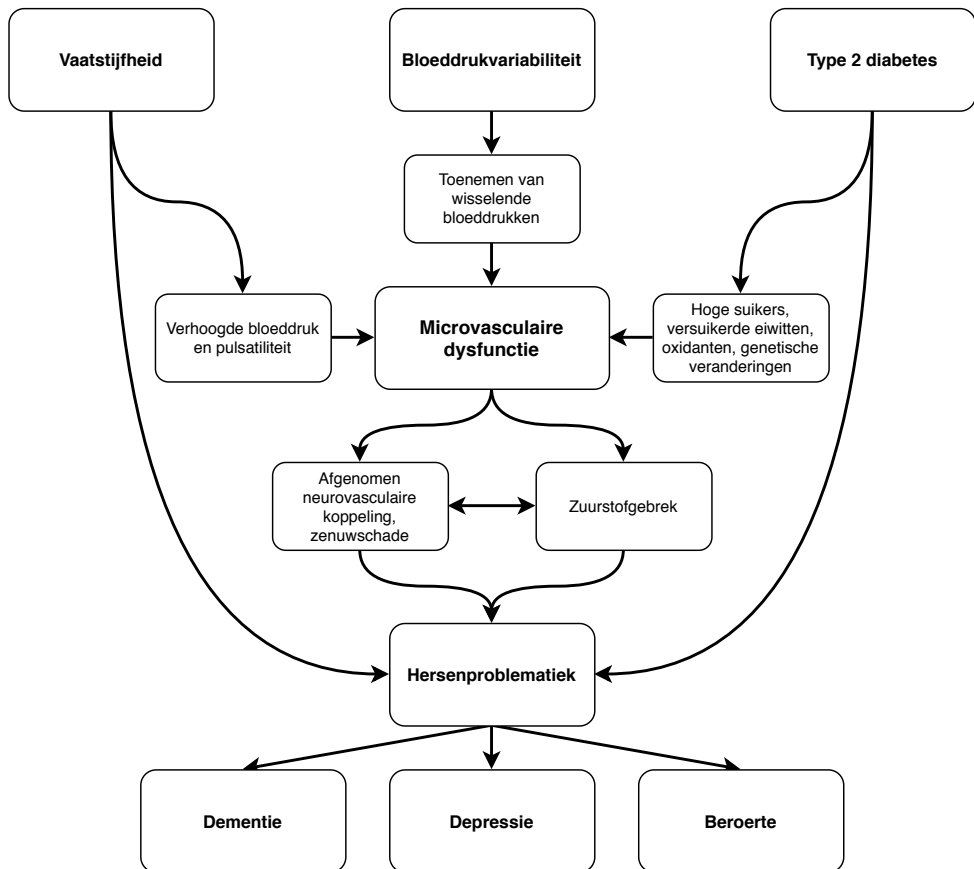
De bevinding dat microvasculaire dysfunctie de associatie tussen 'klassieke' cardiovasculaire risicofactoren en hersenproblematiek medieert is belangrijk, omdat microvasculaire dysfunctie daarmee een doel kan worden voor het behandelen en voorkomen van hersenziekten bij mensen met deze cardiovasculaire risicofactoren. Het is echter wel belangrijk vast te stellen dat een aanzienlijk deel van de gevonden associaties tussen cardiovasculaire risicofactoren en hersenproblematiek niet (statistisch) gemedieerd werd door microvasculaire dysfunctie in onze studies. Dit 'niet-verklaarde deel' kan bestaan uit een effect van microvasculaire dysfunctie dat niet goed geobjectiveerd kan worden met onze gemeten maten van microvasculaire dysfunctie. Wij hebben bijvoorbeeld geen onderzoek gedaan naar functionele uitkomstmaten voor microvasculaire dysfunctie, zoals het adaptatievermogen van de microcirculatie in de hersenen op bepaalde stimuli (cerebrale autoregulatie genoemd). Dit adaptatievermogen kan echter wel een belangrijke weerspiegeling zijn van microvasculaire dysfunctie, en eerder afwijkingen vertonen dan structurele metingen van de hersenen, zoals het geval is bij cerebral small vessel disease.³³ Het is ook mogelijk dat slechts een deel van de mensen met vaatstijfheid of type 2 diabetes hersenproblematiek krijgt die direct gerelateerd is aan microvasculaire dysfunctie. Zo kan slechtere cognitie bij vaatstijfheid of type 2 diabetes ook een gevolg zijn van macrovasculaire schade, of de ziekte van Alzheimer.³⁴ Daarnaast kunnen depressieve symptomen in type 2 diabetes ook veroorzaakt worden door aan diabetes gerelateerde risicofactoren, zoals psychosociale factoren,³⁵ comorbiditeit³⁵ en directe zenuwschade door hoge bloedsuikers.³⁶

Grotere fluctuaties in bloeddruk zijn geassocieerd met albuminurie, een maat van microvasculaire dysfunctie

Naast 'klassieke' risicofactoren voor microvasculaire dysfunctie, worden er ook nieuwe risicofactoren beschreven. Een mogelijke risicofactor voor microvasculaire dysfunctie is het hebben van fluctuaties in de bloeddruk. Fluctuaties in de bloeddruk zijn normaal, maar wanneer dit te veel wordt (wanneer het lichaam het verschil in bloeddrukken minder goed kan opvangen), kan het leiden tot microvasculaire dysfunctie.^{37, 38} Om deze hypothese te testen, hebben we in hoofdstuk 6 bekeken of grote fluctuaties in de bloeddruk leiden tot microvasculaire dysfunctie. We hadden hierbij de verwachting dat organen die bloeddruk (fluctuaties) makkelijk doorlaten, namelijk de nieren en hersenen, meer schade zouden ondervinden dan andere organen. We vonden dat een grotere bloeddrukvariabiliteit alleen was geassocieerd met microvasculaire dysfunctie in de nieren, maar niet in de hersenen of andere organen. Mogelijk komt dit omdat de nieren van alle organen de grootste bloedtoevoer hebben, waardoor zij meer blootgesteld worden aan bloeddrukfluctuaties dan andere organen.³⁹

Conclusie

Dit proefschrift laat zien dat microvasculaire dysfunctie een centrale rol speelt in de relatie tussen cardiometabole risicofactoren en het krijgen van hersenproblematiek, zoals dementie, depressie en beroertes. In onderstaande figuur zijn de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift schematisch weergegeven. Wij hopen dat deze thesis aanknopingspunten geeft voor vervolgonderzoek dat kan helpen het risico op hersenziektes te verminderen.



Figuur. Potentiele mechanismen voor de oorzaken en gevolgen van microvasculaire dysfunctie

1. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, Williams DE and Geiss L. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514-23.
2. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B and Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology*. 2004;63:1181-6.
3. Yu M, Zhang X, Lu F and Fang L. Depression and Risk for Diabetes: A Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2015;39:266-72.
4. Gregg EW, Cheng YJ, Saydah S, Cowie C, Garfield S, Geiss L and Barker L. Trends in death rates among U.S. adults with and without diabetes between 1997 and 2006: findings from the National Health Interview Survey. *Diabetes Care*. 2012;35:1252-7.
5. Imano H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Ohira T, Yamagishi K, Noda H, Tanigawa T, Iso H and Shimamoto T. Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke*. 2009;40:1571-7.
6. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T and Kario K. Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension*. 2005;45:203-208.
7. Li G, Rhew IC, Shofer JB, Kukull WA, Breitner JC, Peskind E, Bowen JD, McCormick W, Teri L, Crane PK and Larson EB. Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older: a community-based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1161-7.
8. Sharp SI, Aarsland D, Day S, Sonnesyn H, Ballard C and Syst AsSVD. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:661-669.
9. Barengo NC, Antikainen R, Kastarinen M, Laatikainen T and Tuomilehto J. The effects of control of systolic and diastolic hypertension on cardiovascular and all-cause mortality in a community-based population cohort. *J Hum Hypertens*. 2013;27:693-7.
10. Georgakis MK, Dimitriou NG, Karalexi MA, Mihas C, Nasothimiou EG, Tousoulis D, Tsigoulis G and Petridou ET. Albuminuria in Association with Cognitive Function and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:1190-1198.
11. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, Radner H and Lechner H. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12:915-21.
12. Saji N, Toba K and Sakurai T. Cerebral Small Vessel Disease and Arterial Stiffness: Tsunami Effect in the Brain? *Pulse (Basel)*. 2016;3:182-9.
13. Forbes JM and Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93:137-88.
14. Stehouwer CDA. Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle With Widespread Consequences. *Diabetes*. 2018;67:1729-1741.
15. van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, Schram MT, Launer LJ and Stehouwer CD. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;53:121-30.
16. Taniguchi Y, Fujiwara Y, Nofuji Y, Nishi M, Murayama H, Seino S, Tajima R, Matsuyama Y and Shinkai S. Prospective Study of Arterial Stiffness and Subsequent Cognitive Decline Among Community-Dwelling Older Japanese. *J Epidemiol*. 2015;25:592-9.
17. Hajjar I, Goldstein FC, Martin GS and Quyyumi AA. Roles of Arterial Stiffness and Blood Pressure in Hypertension-Associated Cognitive Decline in Healthy Adults. *Hypertension*. 2016;67:171-5.

18. Tsao CW, Himali JJ, Beiser AS, Larson MG, DeCarli C, Vasan RS, Mitchell GF and Seshadri S. Association of arterial stiffness with progression of subclinical brain and cognitive disease. *Neurology*. 2016;86:619-26.
19. Meyer ML, Palta P, Tanaka H, Deal JA, Wright J, Knopman DS, Griswold ME, Mosley TH and Heiss G. Association of Central Arterial Stiffness and Pressure Pulsatility with Mild Cognitive Impairment and Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study-Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Alzheimers Dis*. 2017;57:195-204.
20. Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes NC, Memoria CM, Machado MF, Bor-Seng-Shu E, Nogueira RC, Mansur AJ, Massaro AR, Nitrini R, Macedo TA and Bortolotto LA. Higher arterial stiffness is associated with lower cognitive performance in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:22-30.
21. Rouch L, Cestac P, Sallerin B, Andrieu S, Bailly H, Beunardeau M, Cohen A, Dubail D, Hernandorena I, Seux ML, Vidal JS and Hanon O. Pulse Wave Velocity Is Associated With Greater Risk of Dementia in Mild Cognitive Impairment Patients. *Hypertension*. 2018;72:1109-1116.
22. Palta P, Sharrett AR, Wei J, Meyer ML, Kucharska-Newton A, Power MC, Deal JA, Jack CR, Knopman D, Wright J, Griswold M, Tanaka H, Mosley TH and Heiss G. Central Arterial Stiffness Is Associated With Structural Brain Damage and Poorer Cognitive Performance: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011045.
23. Pase MP, Beiser A, Himali JJ, Tsao C, Satizabal CL, Vasan RS, Seshadri S and Mitchell GF. Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*. 2016;47:2256-61.
24. Huck DM, Hanna DB, Rubin LH, Maki P, Valcour V, Springer G, Xue X, Lazar J, Hodis HN, Anastos K, Kaplan RC and Kizer JR. Carotid Artery Stiffness and Cognitive Decline Among Women With or at Risk for HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;78:338-347.
25. DuBose LE, Voss MW, Weng TB, Kent JD, Dubishar KM, Lane-Cordova A, Sigurdsson G, Schmid P, Barlow PB and Pierce GL. Carotid beta-stiffness index is associated with slower processing speed but not working memory or white matter integrity in healthy middle-aged/older adults. *J Appl Physiol (1985)*. 2017;122:868-876.
26. Lim SL, Gao Q, Nyunt MS, Gong L, Lunaria JB, Lim ML, Ling A, Lam CS, Richards AM, Ling LH and Ng TP. Vascular Health Indices and Cognitive Domain Function: Singapore Longitudinal Ageing Studies. *J Alzheimers Dis*. 2016;50:27-40.
27. Poels MM, van Oijen M, Mattace-Raso FU, Hofman A, Koudstaal PJ, Witteman JC and Breteler MM. Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: the Rotterdam study. *Stroke*. 2007;38:888-92.
28. Tarumi T, Gonzales MM, Fallow B, Nualnim N, Pyron M, Tanaka H and Haley AP. Central artery stiffness, neuropsychological function, and cerebral perfusion in sedentary and endurance-trained middle-aged adults. *J Hypertens*. 2013;31:2400-9.
29. Geijselaers SL, Sep SJ, Schram MT, van Boxtel MP, van Sloten TT, Henry RM, Reesink KD, Kroon AA, Koster A, Schaper NC, Dagnelie PC, van der Kallen CJ, Biessels GJ and Stehouwer CD. Carotid stiffness is associated with impairment of cognitive performance in individuals with and without type 2 diabetes. The Maastricht Study. *Atherosclerosis*. 2016;253:186-193.
30. Koivisto T, Virtanen M, Hutri-Kahonen N, Lehtimäki T, Jula A, Juonala M, Moilanen L, Aatola H, Hyttinen J, Viikari JS, Raitakari OT and Kahonen M. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis*. 2012;220:387-93.

31. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H and European Network for Non-invasive Investigation of Large A. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.
32. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA and Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:75-89.
33. Purkayastha S, Fadar O, Mehregan A, Salat DH, Moscufo N, Meier DS, Guttman CR, Fisher ND, Lipsitz LA and Sorond FA. Impaired cerebrovascular hemodynamics are associated with cerebral white matter damage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34:228-34.
34. Hughes TM, Wagenknecht LE, Craft S, Mintz A, Heiss G, Palta P, Wong D, Zhou Y, Knopman D, Mosley TH and Gottesman RF. Arterial stiffness and dementia pathology: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-PET Study. *Neurology*. 2018;90:e1248-e1256.
35. Badescu SV, Tataru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zahiu DM, Zagrean AM and Zagrean L. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J Med Life*. 2016;9:120-5.
36. Tomlinson DR and Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:36-45.
37. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105:1652-60.
38. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:938-48.
39. Hall J.E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2006.