

DOI: <http://dx.doi.org/10.33846/sf16140>

Diet Rendah Indeks Glikemik untuk Menurunkan Kadar Advance Glycation End Products (AGEs) pada Tikus Model Diabetes Melitus

Hany Puspita Aryani

Program Studi Sarjana Keperawatan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Husada Jombang, Jombang, Indonesia;
hanypuspita99@gmail.com (koreponden)

Diah Pitäloka Putri

Program Studi Sarjana Gizi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Husada Jombang, Jombang, Indonesia;
diahpitälokaputri8@gmail.com

Siti Nur Farida

Program Studi Sarjana Gizi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Husada Jombang, Jombang, Indonesia;
sitinurfaridahusada22@gmail.com

ABSTRACT

A low glycemic index diet is recommended for people with diabetes mellitus because it can inhibit the increase in blood sugar levels and improve the reproductive system in women of childbearing age. The purpose of this study was to analyze the effect of a low glycemic index diet on Advanced Glycation End Products in rats as a model of diabetes mellitus. This study used a posttest only design with a control group. The sample was 32 female *Rattus norvegicus*, which were divided into negative control groups, positive control groups, treatment 1 and treatment 2. Low glycemic index diet products were made with different compositions to be given to the treatment groups. Making food with a low glycemic index with a comparison of the composition of ingredients to be given to treatment group 1 (P1) namely 30% cornstarch; 30% duck egg white; 30% duck egg yolk and treatment 2 (P2) namely 50% cornstarch; 30% duck egg white; 20% duck egg yolk. Data analysis was carried out using the One Way ANOVA test. The results of the analysis showed that the p value was 0.041, so it was interpreted that there was a difference in Advanced Glycation End Products between sample groups. It was further concluded that a low-glycemic index diet can improve Advanced Glycation End Products through the inflammatory pathway and may be a potential therapeutic modality for lowering glucose levels in people with diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus; Advanced Glycation End Products; low-glycemic index diet

ABSTRAK

Diet rendah indeks glikemik disarankan untuk penderita diabetes mellitus karena dapat menghambat peningkatan kadar gula darah dan memperbaiki sistem reproduksi pada wanita usia subur. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh diet rendah indeks glikemik terhadap Advanced Glycation End Products pada tikus model diabetes mellitus. Penelitian ini menggunakan desain *posttest only with control group*. Sampel adalah 32 *Rattus norvegicus* betina, yang dibagi menjadi kelompok kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1 dan perlakuan 2. Produk diet rendah indeks glikemik dibuat dengan komposisi berbeda untuk diberikan pada kelompok perlakuan. Pembuatan makanan dengan indeks glikemik rendah dengan perbandingan komposisi bahan untuk diberikan pada kelompok perlakuan 1 (P1) yaitu 30% tepung maizena; 30% putih telur bebek; 30% kuning telur bebek; dan perlakuan 2 (P2) yaitu 50% tepung maizena; 30% putih telur bebek; 20% kuning telur bebek. Analisis data dilakukan dengan uji One Way ANOVA. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai p adalah 0,041, sehingga ditafsirkan bahwa ada perbedaan Advanced Glycation End Products antar kelompok sampel. Selanjutnya disimpulkan bahwa diet rendah indek glikemik dapat memperbaiki Advanced Glycation End Products melalui jalur inflamasi, serta dapat dimungkinkan sebagai modalitas terapi untuk menurunkan kadar glukosa pada penderita diabetes melitus.

Kata kunci: diabetes melitus; Advanced Glycation End Products; diet rendah indek glikemik

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah sekelompok penyakit metabolismik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau fungsi insulin atau bahkan keduanya sehingga menimbulkan hiperglukosa yang menyebabkan gangguan metabolisme lemak dan protein. Diabetes melitus bisa dikatakan sebagai penyakit kronis karena dapat terjadi secara menahun.⁽¹⁾ Saat ini, penyakit diabetes mellitus menjadi permasalahan global karena prevalensi yang terus meningkat.⁽²⁾

Prevalensi diabetes secara global pada populasi orang dewasa adalah 10,5% pada tahun 2021, dengan sekitar 6,7 juta kematian orang dewasa disebabkan oleh penyakit ini terhadap diabetes dan komplikasinya.⁽³⁾---(Sun et al., 2022). Sementara itu, prevalensi diabetes pada penduduk yang berusia ≥ 15 tahun adalah sebesar 6,9% di tahun 2013 dan meningkat menjadi 8,5% di tahun 2018. Peningkatan penderita DM ini tidak hanya terjadi di lingkup nasional, tetapi juga terjadi di lingkup provinsi. Jawa Timur menduduki tingkat kelima dengan jumlah penderita DM yang berada di atas rerata nasional di tahun 2018 yaitu dengan jumlah prevalensi 2,6% meningkat dibandingkan tahun 2013 yang hanya 2,1%. Prevalensi DM di Indonesia yang masih tinggi ini mengharuskan adanya upaya penanganan untuk menekan jumlah penderita, khususnya penderita DM tipe 2.⁽⁴⁾

Perubahan gaya hidup seperti aktifitas fisik yang rendah, konsumsi alkohol, usia, status gizi, konsumsi makanan tinggi kalori (*junkfood, soft drink*) menjadi faktor penyebab timbulnya penyakit diabetes mellitus.⁽⁵⁾ Penyakit diabetes mellitus akan menimbulkan beberapa komplikasi penyakit seperti gagal ginjal, penyakit jantung, stroke serta gangguan penyakit sindrom metabolik lain.⁽⁶⁾

Penderita diabetes, baik wanita maupun pria diketahui mengalami penurunan kesuburan dan kesehatan reproduksi. Hiperglikemia pada penderita diabetes melitus dapat memicu *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Advance Glycation End Products* (AGEs), suatu molekul sangat reaktif yang dibentuk oleh non enzimatik yang mengalami proses glikasi antara reduksi gula dan protein, lipid atau asam nukleat. AGEs terakumulasi dari

eksogen sumber makan terutama makanan yang dikonsumsi dimasak dan diproses pada suhu tinggi dan mengarah pada disfungsi reproduksi dan metabolisme yang terkait serta menyebabkan peningkatan radikal bebas sehingga menimbulkan stres oksidatif yaitu kondisi keadaan antioksidan tubuh tidak dapat menekan radikal bebas dan memicu inflamasi dalam tubuh.^(7,8)

Penatalaksanaan diabetes melitus dapat dilakukan secara farmakologi dan non farmakologi. Terapi farmakologi dapat dilakukan dengan memberi antidiabetik oral maupun insulin dengan terapi tunggal maupun terapi kombinasi. Sedangkan terapi non farmakologi dilakukan dengan cara merubah gaya hidup dengan menerapkan pola makan sehat, meningkatkan aktivitas fisik, serta terapi nutrisi dengan menekankan keteraturan jadwal makan, jenis, dan jumlah kalori agar kadar gula darah tetap terkontrol dengan baik. Asupan sukrosa atau fruktosa semakin rendah dalam jangka pajang dapat menurunkan kebutuhan metabolisme yang berkaitan dengan produksi insulin.⁽⁹⁾

Pengaturan pola makan pada penderita diabetes mellitus yaitu mengatur jumlah dan jenis karbohidrat yang dikonsumsi dengan memilih makanan berindeks glikemik rendah. Indeks glikemik adalah tingkatan pangan berdasarkan efek fisiologisnya terhadap kadar glukosa darah setelah dikonsumsi.⁽¹⁰⁾ Hal ini dibuktikan oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa makanan dengan indeks glikemik rendah menunjukkan efek yang menguntungkan pada glukosa pada penderita diabetes tipe 2 (DMT2).⁽¹¹⁾ Penelitian lain menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pemberian diet rendah kalori tinggi protein terhadap pemeriksaan insulin tikus model PCOS.⁽¹²⁾

Berdasarkan latar belakang di atas, maka tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh diet rendah indeks glikemik terhadap AGEs pada tikus model diabetes mellitus.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *true experiment* dengan desain *post test only with control group*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Nomor: 3.KE.092.06.2024. Sampel penelitian ini adalah *Rattus norvegicus* (tikus putih) betina galur wistar, berumur 3 bulan dengan berat badan 100-200 g. Pada penelitian ini, tikus diinduksi menjadi diabetes mellitus dengan pemberian streptozotocin (STZ) dosis 40 mg/kg BB perhari selama 1 minggu. Jumlah unit eksperimen adalah masing-masing 6 ekor untuk tiap kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-): tikus normal diberi injeksi placebo sehari sekali selama 1 minggu dan diberi pakan standar selama 2 minggu, kontrol positif (K+): tikus diberi injeksi STZ sehari sekali selama 1 minggu dan diberi pakan standar selama 2 minggu, perlakuan (P1): tikus diinjeksi STZ sehari sekali selama 1 minggu dan diberi diet rendah indeks glikemik (KH 40%: P 30%:L 30%) dan perlakuan 2 (P2): tikus dinjeksi STZ sehari sekali selama 1 minggu dan diberi diet rendah indeks glikemik (KH50%: P 30%:L 25%) selama 2 minggu.

Variabel independen penelitian ini yaitu diet rendah indeks glikemik, sedangkan variabel dependen yaitu AGEs. Diet rendah indeks glikemik yang digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi dari tepung jagung sebagai sumber karbohidrat, putih telur bebek sebagai sumber protein dan kuning telur bebek sebagai sumber lemak yang diolah menjadi pelet. Pembuatan pelet diet rendah indeks glikemik dan pemeliharaan hewan coba dilaksanakan di laboratorium hewan Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga pada bulan Agustus 2024. AGEs dianalisis menggunakan ELIS kit di Laboratorium Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga. Analisis data dilakukan untuk mengetahui pengaruh variabel independen terhadap variabel dependen menggunakan *One Way ANOVA* yang dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD*.

HASIL

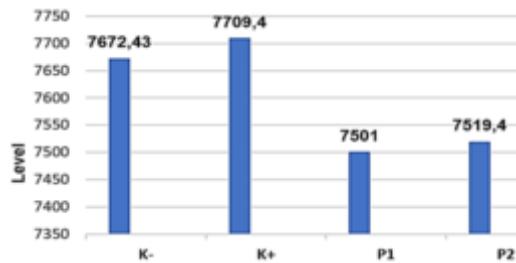
Hasil analisis menunjukkan rerata kadar IL-6 adalah kelompok K-: 0,358, K+: 0,387 dan P 0,442 dengan nilai p = 0,002. Sedangkan nilai p dari tes *post hoc* adalah K- dan K+ = 0,488, K- dan P = 0,002, sedangkan K+ dan P = 0,038. Ini menunjukkan perbedaan yang signifikan pada pasangan kelompok K- dan P serta K+ dan P.

Untuk mengetahui penurunan kadar AGEs pada tikus model diabetes melitus yang diberi diet rendah indek glikemi, rerata kadar AGEs adalah kelompok K-: 7672,4, K+: 7709,4; P1: 7501; dan P2: 7519,4 dengan nilai p = 0,041. Sedangkan nilai p uji *Post Hoc* kelompok K- dan P1 = 0,049, K+ dan P1 = 0,019, K+ dan P2 = 0,031. Ini menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna pada pasangan K- dan P1, K- dan P1, serta K+ dan P2.

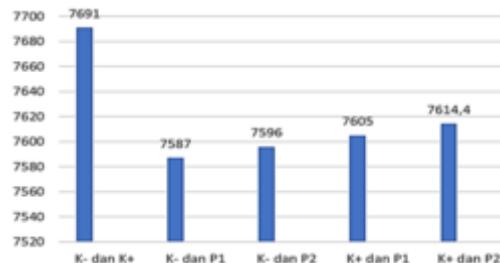
Gambar 1 menunjukkan rerata kadar AGEs kelompok K- = 7672,4; K+ = 7709,4; P1 = 7501 dan P2 = 7519,4. Rerata kadar AGEs dari hasil penelitian ini menunjukkan P1 < P2 < K- dan < K+. Hal ini menjelaskan bahwa diet rendah indek glikemik dapat menurunkan kadar AGEs. Pada Gambar 2, kelompok K- dan P1 menunjukkan ada perubahan kadar AGEs setelah diberi diet rendah indek glikemik yang cukup jelas berbeda, dibandingkan dengan kelompok K- dan K+, kelompok K- dan P2 maupun kelompok K+ dan P2.

Gambar 3 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar AGEs setelah diberi diet rendah indeks glikemik. Kelompok K- dan P1 dengan nilai p = 0,049; kelompok K+ dan P1 dengan nilai p = 0,019 dan kelompok K+ dan P2 dengan nilai p = 0,031. Kelompok tersebut memiliki perbedaan bermakna dengan nilai p <0,05. Namun, hal ini tidak terjadi pada pasangan kelompok K- dan K+ maupun kelompok K- dan P2, dengan nilai p >0,05.

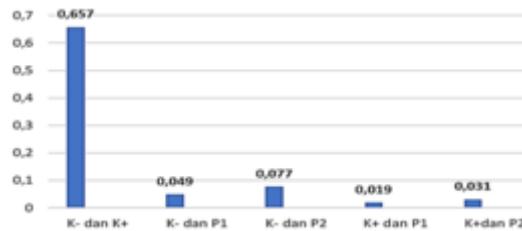
Uji normalitas menunjukkan bahwa data berdistribusi normal, sehingga dapat dilanjutkan uji One Way ANOVA untuk mengetahui adanya perbedaan antar kelompok (Tabel 1). Nilai p uji Kolmogorov Smirnov adalah >0,05 yang berarti bahwa data berdistribusi normal, maka uji One Way ANOVA dan uji *Post Hoc* dapat dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan AGEs antar kelompok. Hasil uji *Post Hoc* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan AGEs secara bermakna pada kelompok K- dan P1; kelompok K+ dan P1; kelompok K+ dan P2 dengan nilai p <0,05. Diet rendah indek glikemik terbukti berpengaruh dalam penurunan kadar AGEs pada penelitian ini (Tabel 2).



Gambar 1. Perbandingan rerata kadar AGEs



Gambar 2. Perbandingan rerata kadar AGEs antar kelompok



Gambar 3. Komparasi uji Post Hoc LSD antar kelompok terhadap kadar AGEs

Tabel 1. Hasil uji normalitas menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov dan hasil uji One Way ANOVA pada kadar AGEs

Kolmogorov-Smirnov		Anova
Kelompok	p	p
K-	0,996	0,041
K+	0,128	
P1	0,491	
P2	0,993	

Tabel 2. Hasil uji Post Hoc kadar AGEs

Kelompok	Mean	Confidence Interval 95%		Nilai p	Keterangan
		Lower bound	Upper bound		
K-	K+	-36,95	-208,15	0,657	*: signifikan pada p <0,05
	P1	171,62	42,38	0,049*	
	P2	152,98	-18,21	0,077	
K+	K-	36,95	-134,25	0,657	*: signifikan pada p <0,05
	P1	208,57	37,38	0,019*	
	P2	189,93	18,74	0,031*	
P1	K-	-171,62	-342,82	0,049*	*: signifikan pada p <0,05
	K+	-208,57	-379,77	0,019*	
	P2	-18,63	-189,83	0,823	
P2	K-	-152,96	-324,18	0,077	*: signifikan pada p <0,05
	K+	-189,93	-361,14	0,031*	
	P1	-18,63	-152,56	0,823	

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh diet rendah indeks glikemik terhadap AGEs. Penderita diabetes mellitus dari tahun 2019 sampai 2022 selalu mengalami peningkatan. Untuk mengurangi peningkatan prevalensi tersebut dibutuhkan penatalaksanaan diet yang tepat dalam menjalankan diet untuk penderita diabetes mellitus. Salah satu caranya adalah memilih jenis bahan makanan yang rendah indeks glikemik. Menu makanan yang baik diberikan kepada penderita diabetes adalah menu makanan yang mempunyai kandungan indeks glikemik rendah. Berdasarkan hasil penelitian, menu yang baik diberikan kepada pasien mempunyai rerata indeks glikemik paling rendah jika dibandingkan dengan menu yang lainnya. Kandungan indeks glikemik yang tinggi pada suatu bahan pangan akan memberikan pengaruh terhadap pengendalian kadar gula darah. Kadar gula darah yang tinggi pada penderita diabetes dapat menyebabkan komplikasi akut seperti koma, hiperglikemias, stroke, infark miokard atau gangguan pencernaan.⁽¹³⁾

AGEs merupakan senyawa berbahaya yang terbentuk melalui proses glikasi, yaitu reaksi non-enzimatik antara glukosa dengan gugus amino pada protein atau lemak. Pada pasien dengan pola makan tinggi kalori, terutama yang kaya akan gula dan lemak jenuh, kadar AGEs dalam tubuh cenderung meningkat. Proses ini tidak hanya memperburuk resistensi insulin, tetapi juga memicu peningkatan kadar insulin dalam darah secara kompensasi, serta mendorong terjadinya peradangan sistemik. Kombinasi antara hiperinsulinemia dan peradangan menjadi faktor yang mempercepat perkembangan komplikasi metabolismik. Studi pada hewan juga menunjukkan bahwa paparan tingkat tinggi AGEs eksogen, yang biasanya berasal dari makanan olahan dan metode memasak bersuhu tinggi, memiliki dampak langsung terhadap sistem vaskular, seperti peningkatan kekakuan pembuluh darah dan disfungsi endotel. Hal ini mengindikasikan bahwa AGEs bukan hanya hasil sampingan metabolisme, tetapi juga agen aktif yang mempercepat degenerasi jaringan.⁽¹⁴⁾

Dalam konteks diabetes melitus, kondisi hiperglikemia kronis menjadi pemicu utama akumulasi AGEs. Kadar glukosa yang tinggi secara terus-menerus menyebabkan glikasi pada protein plasma, termasuk albumin dan hemoglobin, serta pada lipid darah. Reaksi antara glukosa dan gugus amion NH₂ pada protein menghasilkan perubahan struktur dan fungsi protein tersebut, menjadikannya tidak lagi mampu menjalankan peran fisiologis normal. Proses ini disebut sebagai modifikasi pasca-translasi, dan efeknya sangat merugikan. Akibatnya, protein dan makromolekul yang telah mengalami glikasi akan membentuk kompleks AGEs yang sulit diuraikan dan bersifat pro-inflamasi. Kehadiran AGEs dalam jaringan menyebabkan kerusakan endotel, disfungsi sel β pankreas, dan berkontribusi terhadap patogenesis komplikasi mikro dan makrovaskular diabetes seperti nefropati, retinopati,

dan aterosklerosis. Maka, pencegahan dan pengendalian pembentukan AGEs, baik dari endogen maupun eksogen, menjadi langkah penting dalam pengelolaan diabetes dan memperlambat terjadinya komplikasi jangka panjang.⁽¹⁴⁾

Semakin banyak jumlah AGEs yang berasal dari makanan akan berkontribusi dalam pengembangan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Diet kaya AGEs meningkatkan konsentrasi biomarker peradangan dan stress oksidatif yang terkait dengan resistensi insulin. Selain itu diet tinggi AGEs menyebabkan perubahan plasma dalam lipoprotein yang menyebabkan peningkatan *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan *High Density Lipoprotein* (HDL) memperburuk memicu sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6) yang diakibatkan perubahan langsung dalam struktur dan fungsi protein yang diperantai interaksi AGE-RAGEs. Ikatan ligan dengan RAGE mengaktifkan oksidasi NADPH dan dengan demikian meningkatkan pembentukan ROS intraselular. Sehingga regulasi pensinyalan RAGE yang gagal memicu keadaan stress oksidatif dan peradangan meningkat.⁽¹⁵⁻²¹⁾

Temuan penelitian ini mendukung hasil studi terbaru tentang diet rendah indek glikemik untuk penurunan AGEs, yang nampaknya mengatur pola makan terutama pemilihan jenis karbohidrat kompleks, protein dan lemak tak jenuh mampu memperbaiki respon terhadap sekresi sensitivitas insulin, menekan produksi glukosa dan memperbaiki melalui jalur inflamasi; memperkecil resiko keparahan diabetes. Maka, perlu diteliti lebih dalam tentang pola makan yang sesuai dengan kondisi individu perlu dipertimbangkan dalam penelitian selanjutnya.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis dalam penelitian ini dapat disimpulkan bahwa diet rendah indek glikemik dapat memperbaiki AGEs melalui jalur inflamasi, serta dapat dimungkinkan sebagai modalitas terapi untuk menurunkan kadar glukosa pada penderita diabetes melitus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Darenkaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(2):179–189.
2. Ceriello A, Pratichizzo F. Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):102-108.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
4. Kemenkes RI. Hasil utama RISKESDAS tahun 2018. Jakarta: Kemenkes RI; 2018.
5. Yan Z, Cai M, Han X, Chen Q, Lu H. The interaction between age and risk factors for diabetes and prediabetes: a community-based cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:85–93.
6. Alshahrani JA, Alshahrani AS, Alshahrani AM, Alshalaan AM, Alhumam MN, Alshahrani NZ. The impact of diabetes mellitus duration and complications on health-related quality of life among type 2 diabetic patients in Khamis Mushit City, Saudi Arabia. *Cureus*. 2023.
7. Raissa UQHMA, et al. Investigating the effect of streptozotocin induced diabetes on the ovarian tissue of Nmri mice following the injection of MgO and MgO NPs. *J Nanostruct*. 2023;13(1):1–7.
8. Sridhar A, Khan D, Moffett RC. The impact of diabetes and obesity on fertility and the potential role of gut hormones as treatment. *Diabetic Medicine*. 2023;40(12):72-78.
9. Softic S, Stanhope KL, Boucher J, Divanovic S, Lanaspa MA, Johnson RJ, et al. Fructose and hepatic insulin resistance. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(5):308–322.
10. Aryani HP, Wati DR, Sugiyanta S. Review of decreased IL-6 levels in SOPK-insulin resistant rats fed a low carb high protein diet. *Adi Husada Nurs J*. 2023;9(2):148.
11. Fonseca CSM, Basford JE, Kuhel DG, Konaniah ES, Cash JG, Lima VLM, et al. Distinct influence of hypercaloric diets predominant with fat or fat and sucrose on adipose tissue and liver inflammation in mice. *Molecules*. 2020;25(19):102-108.
12. Aryani HP, Santoso B, Purwanto B, Mudjanarko SW, Utomo B. The effect of low-calorie high protein diet on insulin, TNF- α and P38MAPK levels in insulin-resistant PCOS mice models. *Report*. 2020;18(2):82-88.
13. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, Regmi A, Hu SQ, Gou L, Chen LL. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(4):891–902.
14. Sukino S, Nirengi S, Kawaguchi Y, Kotani K, Tsuzaki K, Okada H, et al. Effects of a low advanced glycation end products diet on insulin levels: the feasibility of a crossover comparison test. *J Clin Med Res*. 2018;10(5):405–410.
15. Ravikumar P, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Walia R, Shanmugasundar G, et al. Prevalence and risk factors of diabetes in a community-based study in North India: the Chandigarh Urban Diabetes Study (CUDS). *Diabetes Metab*. 2011;37(3):216–221.
16. Guarneri F, Custurone P, Papaiani V, Gangemi S. Involvement of RAGE and Oxidative Stress in Inflammatory and Infectious Skin Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jan 9;10(1):82.
17. Dong H, Zhang Y, Huang Y, Deng H. Pathophysiology of RAGE in inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2022 Jul 29;13:931473. doi: 10.3389/fimmu.2022.931473. PMID: 35967420; PMCID: PMC9373849.
18. Gambini J, Stromsnes K. Oxidative Stress and Inflammation: From Mechanisms to Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2022 Mar 23;10(4):753. doi: 10.3390/biomedicines10040753.
19. Hudson BI, Lippman ME. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annu Rev Med*. 2018 Jan 29;69:349–364. doi: 10.1146/annurev-med-041316-085215. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29106804.
20. Hajam YA, Rani R, Ganie SY, Sheikh TA, Javaid D, Qadri SS, Pramodh S, Alsulimani A, Alkhanani MF, Harakeh S, Hussain A, Haque S, Reshi MS. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*. 2022 Feb 5;11(3):552. doi: 10.3390/cells11030552.
21. Yue Q, Song Y, Liu Z, Zhang L, Yang L, Li J. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE): A Pivotal Hub in Immune Diseases. *Molecules*. 2022 Aug 2;27(15):4922. doi: 10.3390/molecules27154922.