

**LITERATURE REVIEW:
KORELASI KADAR KARBONIL PLASMA DENGAN
NILAI MINI-MENTAL STATE EXAMINATION PADA LANJUT USIA**

Ananda Rosalinda¹, Fakhurrrazy², Fujiati³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Biokimia dan Biomolekuler, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: aaa.rosalinda@gmail.com

Abstract: *Elderly is defined as a 60 years old or older person. Elderly is closely related to aging process and diseases. Cognitive impairment frequently found in older people are likely to develop public health problems since the incident keep increasing. One of the mechanisms which play important role in cognitive impairment in elderly is oxidative stress. The literature review was written with the aim of giving explanation about the involment of oxidative stress towards cognitive impairment in elderly. Research method using literature review was done through searched published articles about relationship between oxidative stress and cognitive function in elderly using MMSE. The literature searching was done on October – December 2020 on database PubMed-MEDLINE, Science Direct, and Google Scholar. This review used articles in English published between 2005-2020. Review of 10 published articles evidenced oxidative stress (methylglyoxal/MG in plasma carbonyl) generated cognitive impairment in elderly.*

Keywords: *elderly, aging, methylglyoxal, cognitive, MMSE*

Abstrak: **Lanjut usia (lansia) merupakan individu yang berusia 60 tahun atau lebih.** Lansia erat kaitannya dengan proses penuaan dan penyakit. Gangguan kognitif yang sering terjadi pada lansia dapat menimbulkan masalah kesehatan masyarakat karena jumlahnya yang terus meningkat. Salah satu mekanisme yang berperan penting dalam terjadinya gangguan kognitif pada lansia ialah stres oksidatif. Penulisan literature review ini dilakukan untuk memberikan penjelasan mengenai keterlibatan stres oksidatif terhadap timbulnya gangguan kognitif pada lansia. Metode review dilakukan melalui literature review dengan mencari artikel terkait hubungan stres oksidatif dengan fungsi kognitif pada lansia menggunakan MMSE yang sudah dipublikasikan dalam jurnal-jurnal. Penelusuran literatur dilakukan pada bulan Oktober – Desember 2020 melalui database PubMed-MEDLINE, Science Direct, dan Google scholar. Artikel yang digunakan merupakan artikel berbahasa Inggris yang diterbitkan antara tahun 2005-2020. Hasil tinjauan terhadap 10 artikel yang sudah dipublikasi menunjukkan stres oksidatif (karbonil plasma dalam bentuk metilglioksal/MG sebagai oksidan) menimbulkan gangguan kognitif pada lansia.

Kata-kata kunci: lansia, penuaan, metilglioksal, kognitif, MMSE

PENDAHULUAN

Lanjut usia (lansia) merupakan individu yang telah mencapai usia 60 tahun atau lebih.¹ Menurut World Population Prospects: the 2019 Revision, terdapat 9% populasi berusia lebih dari 65 tahun di dunia dan diprediksi akan meningkat menjadi 16% pada tahun 2050.² Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2020 lansia di Indonesia mencapai 26 juta jiwa.³

Lansia erat kaitannya dengan proses penuaan.⁴ Proses penuaan adalah kerentanan terhadap penyakit dan kematian yang disebabkan oleh kerusakan progresif struktur dan fungsi jaringan tubuh.⁵ Kerusakan ini menjadi faktor risiko utama kanker, diabetes, gangguan kardiovaskular, dan penyakit neurodegeneratif.⁶⁻⁸ Salah satu masalah yang sering muncul akibat proses penuaan adalah gangguan kognitif.⁹ Di Indonesia ada sekitar 1,2 juta penderita demensia pada tahun 2016 dan diperkirakan meningkat menjadi 2 juta pada tahun 2030 dan 4 juta pada tahun 2050.¹⁰

Stres oksidatif sering dikaitkan dengan proses penuaan.^{11,12} Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan.¹³ Kadar oksidan akan meningkat seiring bertambahnya usia. Oksidan yang umumnya menyebabkan kerusakan adalah *reactive oxygen species* (ROS).¹² Senyawa ini merupakan dikarbonil reaktif yang menyebabkan kerusakan sel melalui oksidasi protein, lipid, DNA, dan biomolekul lainnya pada sel.¹⁴ Metabolit dari reaksi tersebut dapat dijadikan *biomarker* stres oksidatif, salah satunya metilglioksal (MG).^{15,16}

Stres oksidatif lebih cenderung menyerang jaringan otak karena beberapa

faktor, diantaranya ialah otak mengonsumsi 20% dari total oksigen tubuh, memiliki kandungan asam lemak tak jenuh yang tinggi, dan aktivitas antioksidan yang lebih rendah, sehingga menyebabkan gangguan kognitif.¹¹ Penelitian Hajjar, *et al* dan Baierle, *et al* membuktikan semakin besar stres oksidatif maka semakin besar pula gangguan kognitif.^{7,16} Gangguan kognitif dapat dideteksi dengan instrumen berupa *Mini-Mental State Examination* (MMSE).¹⁷

METODE

Penulisan ini dilakukan melalui metode *narrative review* terhadap artikel berbahasa Inggris yang diperoleh dari *database* PubMed-MEDLINE, Science Direct dan Google Scholar dengan kata-kata kunci “*elderly, aging, methylglyoxal, cognitive, MMSE*”. Artikel yang digunakan merupakan artikel yang diterbitkan pada 2005-2020.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada *literature review* ini akan ditelaah mengenai korelasi kadar karbonil plasma dalam bentuk MG dengan fungsi kognitif pada lansia yang dinilai menggunakan MMSE. Dari penelusuran artikel diperoleh 8 artikel berdasarkan tahun terbit dan topik yang relevan (tabel 1).

Penuaan umum terjadi pada makhluk hidup. Pada proses penuaan fungsi jaringan menurun memicu timbulnya penyakit dan kematian.⁵ Proses penuaan sering dikaitkan dengan stres oksidatif.^{12,13} Baierle *et al.*, menyatakan peningkatan stres oksidatif dapat menurunkan nilai MMSE pada lansia.¹⁶ Kerusakan di area hipokampus, korteks entorhinal, dan gyrus frontalis superior esensial dalam patologi gangguan kognitif.¹⁸

Tabel 1. Korelasi kadar karbonil plasma dengan nilai MMSE pada lansia

No.	Peneliti/ Tahun	Judul Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan
1.	Baierle <i>et al.</i> , 2015 ¹⁶	<i>Relationship between Inflammation and Oxidative Stress and Cognitive Decline in the Institutionalized Elderly</i>	- lansia di rumah perawatan (n=32) usia rata-rata 79 tahun - lansia tidak di rumah perawatan (n=25) usia rata-rata 71 tahun	<i>Cross-sectional study</i>	Ditemukan korelasi negatif antara kadar PC dengan nilai MMSE. Hal ini membuktikan bahwa terjadinya stres oksidatif dapat menyebabkan gangguan fungsi kognitif.
2	Haddad <i>et al.</i> , 2019 ¹⁹	<i>Methylglyoxal and Glyoxal as Potential Peripheral Markers for MCI Diagnosis and Their Effects on the Expression of Neurotrophic, Inflammatory and Neurodegenerative Factors in Neurons and in Neuronal Derived-Extracellular Vesicles</i>	- pasien AD (n=49) usia rata-rata 80 tahun - pasien MCI (n=16) usia rata-rata 74 tahun - kontrol (n=15) usia rata-rata 69 tahun	<i>Case control study</i>	Kadar MG dan GO meningkat pada pasien MCI. Gangguan kognitif pada AD dikaitkan dengan kenaikan kadar MG yang disebabkan oleh peningkatan produksi atau terganggunya detoksifikasi dikarbonil.
3	Beeri <i>et al.</i> , 2011 ³⁰	<i>Serum concentration of an inflammatory glycotoxin, methylglyoxal, is associated with increased cognitive decline in elderly individuals</i>	267 lansia berusia \geq 75 tahun dengan minimal 1 kali <i>follow-up</i> dalam jangka waktu 6,5 tahun	<i>Longitudinal study</i>	Kenaikan kadar MG mempercepat penurunan nilai MMSE. Kenaikan kadar MG menandakan kerusakan sel otak.
4	Cai <i>et al.</i> , 2014 ³¹	<i>Oral glycotoxins are a modifiable cause of dementia and the metabolic syndrome in mice and humans</i>	93 lansia sehat berusia \geq 60 tahun dengan 2 kali evaluasi kadar MG dan nilai MMSE yang berjarak 9 bulan	<i>Longitudinal study</i>	Kadar MG yang tinggi menurunkan nilai MMSE pada lansia sehat dalam kurun waktu 9 bulan. Kadar MG yang tinggi dapat menimbulkan gangguan kognitif seiring waktu.
5	Srikanth <i>et al.</i> , 2013 ³²	<i>Methylglyoxal, Cognitive Function and Cerebral</i>	378 lansia berusia 60-85 tahun	<i>Cross-sectional study</i>	Semakin besar kadar MG maka semakin besar gangguan memori (HVLT-R dan

No.	Peneliti/ Tahun	Judul Penelitian	Subjek Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan
		<i>Atrophy in Older People</i>			RCFT) dan fungsi eksekutif (WAIS-III DSB, COWAT, Animal Category Fluency, dan VST).
6	Ahmed et al., 2005 ³³	<i>Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment</i>	- pasien AD (n=32) usia rata-rata 71 tahun - kontrol (n=18) usia rata-rata 69 tahun	<i>Case control study</i>	Penelitian menunjukkan korelasi negatif antara MMSE dan MG.
7	Haddad et al., 2019 ³⁹	<i>Circulating and Extracellular Vesicles Levels of N-(1-Carboxymethyl)-L-Lysine (CML) Differentiate Early to Moderate Alzheimer's Disease</i>	- pasien AD (n=38) usia rata-rata 80 tahun - pasien MCI (n=14) usia rata-rata 73 tahun - kontrol (n=13) usia rata-rata 70 tahun	<i>Case control study</i>	Ditemukan korelasi negatif antara kadar CML dengan nilai MMSE dan MoCA. Kadar CML dapat dijadikan <i>marker</i> untuk diagnosis dini AD
8	Ge et al, 2013 ⁴⁹	<i>Relationships among serum C-reactive protein, receptor for advanced glycation products, metabolic dysfunction, and cognitive impairments</i>	- pasien gangguan kognitif (n=377) usia rata-rata 63 tahun - kontrol (n=66) usia rata-rata 55 tahun	<i>Case control study</i>	Penelitian menunjukkan bahwa RAGE berkorelasi negatif dengan nilai MMSE dan MoCA. Maka kadar RAGE yang tinggi menimbulkan efek negatif terhadap fungsi kognitif.

Studi observasional Haddad et al., menunjukkan adanya peningkatan kadar MG pada penderita *mild cognitive impairment* (MCI) dan AD.¹⁹ Senyawa MG termasuk ke dalam golongan dikarbonil reaktif.²⁰ Senyawa ini dapat berasal dari eksogen, seperti kopi, minuman beralkohol^{21,22} dan rokok.²³ Reaksi autoksidasi dan fotodegradasi ataupun pemanasan dan penyimpanan makanan yang terlalu lama merupakan sumber utama degradasi MG pada makanan. Oleh karena itu, konsumsi sehari-hari dapat

mempengaruhi kadar MG di dalam tubuh.^{24,25} Secara endogen MG dihasilkan melalui beberapa cara, seperti pembentukan secara *in situ* di dalam plasma, pelepasan oleh sel, ataupun hasil pembuangan dari sel yang rusak.²⁶ Jalur utama pembentukan MG ialah melalui metabolisme karbohidrat.²⁷ Kadar MG juga dipengaruhi oleh kadar antioksidan. Kadar antioksidan *glutathion* (GSH) yang rendah dapat menurunkan aktivitas detoksifikasi MG oleh sistem glioksalase.²⁸ Kadar MG yang tinggi kemudian menyebabkan

inaktivasi enzim antioksidan, seperti *glutathion peroxidase* (GPx) dan *superoxide dismutase* (SOD) sehingga proses detoksifikasi semakin berkurang dan kadar MG terus meningkat.¹⁴

Akumulasi MG di dalam tubuh dapat menimbulkan stres dikarbonil, yaitu akumulasi MG karena peningkatan produksi atau penurunan detoksifikasi senyawa tersebut.²⁹ Penelitian Beerli *et al.*, menemukan korelasi negatif antara kadar MG plasma dengan nilai MMSE. Dari penelitian ini diketahui bahwa kenaikan kadar MG akan mempercepat penurunan fungsi kognitif.³⁰ Bukti ini diperkuat oleh penelitian Cai *et al.*, yang menyatakan bahwa kadar MG yang tinggi dapat menimbulkan gangguan kognitif seiring berjalannya waktu.³¹ Kejadian ini didasari oleh sifat neurotoksik MG. Peningkatan kadar MG menyebabkan disfungsi neuron pada lansia.²⁰ Srikanth *et al.*, juga membuktikan hal ini melalui penelitiannya. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa MG berperan dalam gangguan kognitif, baik pada lansia sehat maupun lansia penderita AD. Oleh karena itu, semakin besar kadar MG akan semakin besar pula gangguan kognitif yang muncul pada lansia.³²

Beberapa waktu lalu penelitian kadar MG menggunakan sampel *cerebrospinal fluid* (CSF) dilakukan oleh Ahmed *et al.* Hasil menyatakan bahwa pasien AD memiliki kadar MG CSF yang lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Peningkatan kadar MG CSF ini menyebabkan penurunan nilai MMSE. Dari penelitian ini ditemukan bahwa kadar MG pada CSF lebih rendah dibanding pada plasma. Hal ini diperkirakan akibat eliminasi MG dari CSF.³³ Peningkatan kadar MG yang terjadi di CSF dapat memicu pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs) pada neuron.³⁴

Ikatan (AGEs) dengan *reseptor for AGEs* (RAGE) membentuk sistem AGE-RAGE.³⁵ Senyawa AGEs dibentuk melalui reaksi glikasi, yaitu reaksi glukosa dengan protein.²³ Kemampuan tubuh untuk

mengatur kadar glukosa akan menurun seiring bertambahnya usia,³⁶ karena penurunan sensitivitas insulin.³⁷ Faktor yang mungkin menurunkan efektifitas insulin antara lain peningkatan massa lemak abdomen, kurangnya aktivitas fisik, sarkopenia, disfungsi mitokondria, perubahan hormon, peningkatan stres oksidatif dan inflamasi.³⁸

Penelitian lain Haddad *et al.*, menganalisis korelasi AGEs dan fungsi kognitif. Penelitian ini mengukur dua senyawa AGEs (*carboxymethyllysine* (CML) dan pentosidin). Dari hasil penelitian ditemukan bahwa CML berkorelasi negatif dengan nilai MMSE.³⁹ Senyawa CML berkaitan erat dengan pembentukan *neurofibrillary tangles* (NFTs), yaitu agregasi hiperfosforilasi tau protein yang biasa ditemukan pada pasien AD.⁴⁰ Sedangkan hubungan kadar pentosidin dengan fungsi kognitif masih menjadi kontroversi, karena tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok AD, MCI dan kontrol.³⁹ Perbedaan hasil ini diperkirakan karena perbedaan jalur produksi CML dan pentosidin. Senyawa CML dapat dihasilkan melalui berbagai jalur, seperti reaksi glikasi atau sebagai produk peroksidasi lipid dan oksidasi protein. Sedangkan pentosidin hanya dihasilkan melalui reaksi antara ribosa, glukosa, fruktosa, atau askorbat dengan lisin dan arginin.⁴¹

Sharma *et al.*, melakukan penelitian terhadap kadar AGEs pada pasien AD.⁴² Produksi senyawa AGEs diketahui berkaitan dengan ROS.¹² Senyawa ROS dapat dihasilkan ketika pembentukan ataupun degradasi MG.²⁷ Senyawa MG dikenal sebagai α -ketoaldehid yang merupakan prekursor utama AGEs.⁴¹ Senyawa AGEs berpotensi menimbulkan reaksi dengan protein yang menyebabkan tautan silang protein.^{43,44} Peningkatan AGEs akan meningkatkan produk hasil oksidasi protein yang berakibat pada kerusakan dan kematian sel.⁴³ Di sisi lain, peningkatan AGEs dan ROS juga dapat menyebabkan gangguan fungsi

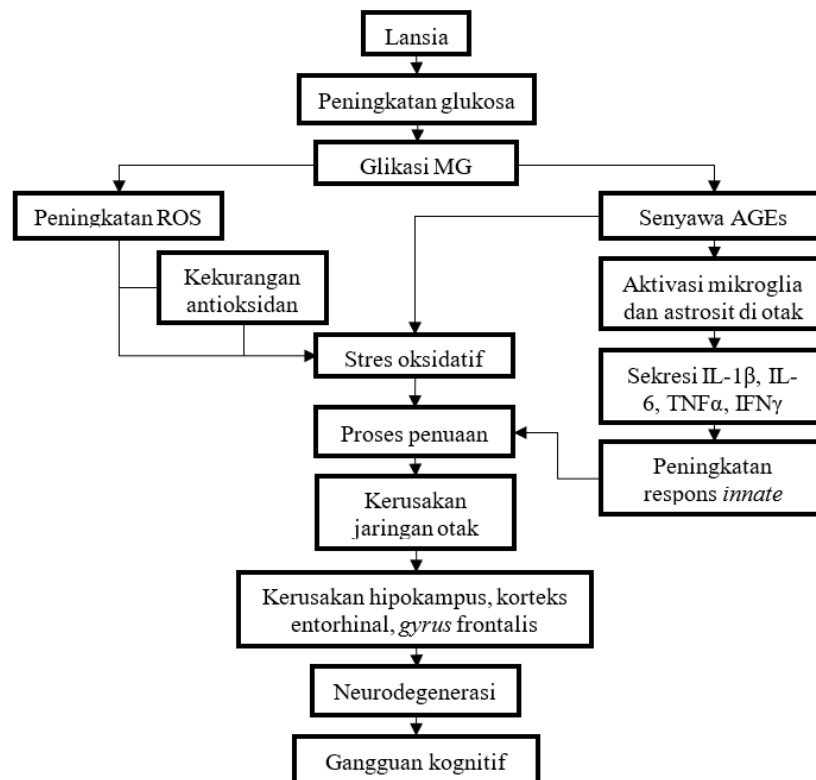
mitokondria^{14,20} yang juga berakibat pada kerusakan jaringan dan mempercepat penuaan.¹⁴

Senyawa AGEs ditemukan pada tempat yang berdekatan dengan sel-sel inflamatorik otak (mikroglia dan astrosit). Hal ini menginisiasi inflamasi pada otak dan berpotensi menimbulkan neurodegenerasi.⁴⁵ Penelitian Baierle *et al.*, menemukan bahwa peningkatan sitokin proinflamasi, seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan IFN- γ searah dengan peningkatan stres oksidatif.¹⁶ Kerusakan oksidatif berimplikasi pada peningkatan sitokin proinflamasi⁴⁶ dan respons *innate immunity*.⁴⁷ Aktivitas imun ini bersifat neurotoksik sehingga dapat memicu gangguan neurologis, seperti AD.⁴⁸

Studi observasional oleh Ge *et al.*, menunjukkan bahwa kadar RAGE yang

tinggi dapat menurunkan nilai MMSE.⁴⁹ Aktivitas RAGE mengalami peningkatan di area hipokampus dan lobus frontalis karena adanya ikatan dengan β -amyloid (A β).⁵⁰ Ikatan A β dengan RAGE kemudian mengikuti sirkulasi darah dan menembus sawar darah otak di sel endotel.⁵¹ Selanjutnya RAGE akan memediasi ikatan A β dengan mikroglia yang menyebabkan aktivasi mikroglia. Aktivasi sel ini menstimulasi sekresi NO, TNF- α , TGF- β , dan faktor sitotoksik lainnya.⁵² Efek ini dapat dicegah dengan terapi antagonis RAGE. Sebuah penelitian membuktikan bahwa peningkatan kadar serum antibodi RAGE dapat meningkatkan nilai fungsi kognitif pada lansia.⁵³

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan, maka mekanisme gangguan kognitif pada lansia akibat stres oksidatif dapat ditunjukkan melalui gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme stres oksidatif dan gangguan kognitif pada lansia

PENUTUP

Berdasarkan *literature review* ini dapat disimpulkan bahwa penurunan fungsi

kognitif pada lansia dipengaruhi beberapa faktor, termasuk stres oksidatif. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa kadar karbonil

(MG) plasma berkorelasi negatif dengan nilai MMSE (parameter gangguan kognitif) pada lansia. Oleh karena itu, hasil pengukuran hubungan kadar MG dengan fungsi kognitif pada lansia melalui kuesioner (MMSE) dapat menjadi penanda adanya gangguan kognitif.

Hingga saat ini, hanya ada beberapa penelitian tentang korelasi kadar karbonil plasma dalam bentuk MG dengan fungsi kognitif pada lansia yang dinilai menggunakan MMSE, sehingga perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan lebih lanjut mengenai hal ini. Kemudian, melalui *literature review* ini diharapkan dapat memberikan pandangan mengenai peran kadar MG terhadap penurunan fungsi kognitif pada lansia. Pemberian antioksidan mungkin dapat menjadi salah satu pertimbangan alternatif terapi gangguan kognitif pada lansia.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Ageing and health [Internet]. 2018 [cited 2020 Jan 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. United Nation. World Population Ageing 2019. New York: United Nations; 2019.
3. Badan Pusat Statistik. Statistik Indonesia 2020. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2020.
4. Liochev SI. Which is the most significant cause of aging. *Anti-oxidants (Basel)*. 2015;4(4):739–810.
5. Magalhaes JP. What is aging [Internet]. 2013 [cited 2020 May 8]. Available from: http://www.senescence.info/aging_definition.html
6. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmark of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194–217.
7. Hajjar I, Hayek SS., Goldstein FC, Martin G, Jones DP, Quyyumi A. Oxidative stress predicts cognitive decline with aging in healthy adults: an observational study. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):17.
8. White A, Culmsee C, Beart P. Oxidative stress and neurodegeneration. *Neurochem Int*. 2013;62(5):521.
9. O'Regan C, Cronin H, Kenny RA. Mental health and cognitive function. In: *Fifty plus in Ireland*. Ireland: The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA); 2011. p. 155–202.
10. Alzheimer Indonesia. Statistik tentang demensia [Internet]. 2019 [cited 2020 May 7]. Available from: <https://alzi.or.id/statistik-tentang-demensia/>
11. Head E. Oxidative damage and cognitive dysfunction: anti-oxidant treatments to promote healthy brain aging. *Neurochem Res*. 2015;34(4):670–8.
12. Zalukhu ML, Phyma AR, Pinzon RT. Proses menua, stres oksidatif, dan peran anti-oksidan. *CDK*. 2016;43(10): 733–6.
13. Sohal RS, Orr WC. The redox stress hypothesis of aging. *Free Biol Med*. 2012;52(3):539–55.
14. Desai KM, Chang T, Wang H, Banigesh A, Dhar A, Liu J, et al. Oxidative stress and aging: Is methylglyoxal the hidden enemy? *Can J Physiol Pharmacol*. 2010;88(3):273–84.
15. Wu DM, Zhang JJ, Guo N, Zheng SJ, Zhu QF, Feng YQ, et al. Cognitive impairment correlates with serum carbonyl compound profiles in subclinical carotid atherosclerosis. *Neuro-report*. 2018;29(18):1550–7.

16. Baierle M, Nascimento SN, Moro AM, Brucker N, Freitas F, Gauer B, et al. Relationship between inflammation and oxidative stress and cognitive decline in the institutionalized elderly. *Oxid Med Cell Longev*. 2015.
17. Sibarani RMH. Perbandingan akurasi diagnostik antara Cognitive Performance Scale dan Mini Mental State Examination terhadap General Practitioner Assessment of Cognition untuk menilai fungsi kognitif pada usia lanjut. Universitas Sumatera Utara; 2014.
18. Cribbs DH, Berchtold NC, Perreau V, Coleman PD, Rogers J, Tenner AJ, et al. Extensive innate immune gene activation accompanies brain aging, increasing vulnerability to cognitive decline and neuro-degeneration: a microarray study. *J Neuroinflammation*. 2012;9:179.
19. Haddad M, Perrotte M, Khedher MRBen, Demongin C, Lepage A, Fülöp T, et al. Methylglyoxal and glyoxal as potential peripheral markers for mci diagnosis and their effects on the expression of neurotrophic, inflammatory and neuro-degenerative factors in neurons and in neuronal derived-extracellular vesicles. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1–19.
20. Krautwald M, Münch G. Advanced glycation end products as biomarkers and gerontotoxins - A basis to explore methylglyoxal-lowering agents for Alzheimer's disease? *Exp Gerontol*. 2010;45(10):744–51.
21. Nemet I, Varga-Deferdarovic L, Turk Z. Methylglyoxal in food and living organisms. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(12):1106–17.
22. Wang J, Chang T. Methyl-glyoxal content in drinking coffee as a cytotoxic factor. *J Food Sci*. 2010;75(6):H167–H171.
23. Fujioka K, Shibamoto T. Determination of toxic carbonyl compounds in cigarette smoke. *Environ Toxicol*. 2006;21(1): 47–54.
24. Kuntz S, Rudloff S, Ehl J, Bretzel RG, Kunz C. Food derived carbonyl compounds affect basal and stimulated secretion of interleukin-6 and -8 in Caco-2 cells. *Eur J Nutr*. 2009;48(8):499–503.
25. Nemet I, Varga-Deferdarovic L. Methylglyoxal-derived beta-carbolines formed from tryptophan and its derivatives in the Maillard reaction. *Amino Acids*. 2007;32(2):291–3.
26. Kalapos MP. Where does plasma methylglyoxal originate from? *Diabetes Res Clin Pr*. 2013;99:260–71.
27. Angeloni C, Zamboni L, Hrelia S. Role of methylglyoxal in alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
28. Sousa Silva M, Gomes RA, Ferreira AE, Ponces FA, Cordeiro C. The glyoxalase pathway: The first hundred years. and beyond. *Biochem J*. 2013;453:1–15.
29. Rabbani N, Xue M, Thornalley P. Methylglyoxal-induced di-carbonyl stress in aging and disease: first steps towards glyoxalase 1-based treatments. *Clin Sci*. 2016;130:1677–96.
30. Beerli MS, Moshier E, Schmeidler J, Godbold J, Uribarri J, Reddy S, et al. Serum concentration of an inflammatory glycotoxin , methylglyoxal , is associated with increased cognitive decline in elderly individuals. *Mech Ageing Dev*. 2011;132(11–12):583–7.
31. Cai W, Uribarri J, Zhu L, Chen X, Swamy S, Zhao Z, et al. Oral glycotoxins are a modifiable cause of dementia and the metabolic syndrome in mice and humans. 2014;111(13).
32. Srikanth V, Westcott B, Forbes J, Phan TG, Beare R, Venn A, et al. Methylglyoxal , Cognitive Function and Cerebral Atrophy in Older People. 2013;68(1):68–73.

33. Ahmed N, Ahmed U, Thornalley PJ, Hager K, Fleischer G, Mu G. Protein glycation , oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment. 2005;255–63.
34. Jono T, Kimura T, Takamatsu J, Nagai R, Miyazaki K, Yuzuriha T, et al. Accumulation of imidazolone, pentosidine and N-ε-(carboxymethyl) lysine in hippocampal CA4 pyramidal neurons of aged human brain. *Pathol Int.* 2002;52:563–71.
35. Wang SH, Sun ZL, Guo YJ, Yuan Y, Yang BQ. Diabetes impairs hippocampal function via advanced glycation end product mediated new neuron generation in animals with diabetes-related depression. *Toxicol Sci.* 2009;111(1):72–9.
36. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk. *Circ Res.* 2018;123(7):886–904.
37. Kalyani RR, Egan JM. Diabetes and Altered Glucose Metabolism with Aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(2):333–47.
38. Goulet EDB, Hassaine A, Dionne IJ, Gaudreau P, Khalil A, Fulop T, et al. Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. *Exp Gerontol.* 2009;44(11):740–4.
39. Haddad M, Perrotte M, Landri S, Lepage A, Ramassamy C. Circulating and Extracellular Vesicles Levels of N-(1-Carboxymethyl)-L-Lysine (CML) Differentiate Early to Moderate Alzheimer's Disease. 2019;69:751–62.
40. Castellani RJ, Harris PL, Sayre LM, Fujii J, Taniguchi N, Vitek MP, et al. Active glycation in neurofibrillary pathology of Alzheimer disease: N(ε)-(carboxymethyl) lysine and hexitol-lysine. *Free Radic Biol Med.* 2001;31:175–80.
41. Vistoli G, de Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycooxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res.* 2013;47(1):3–27.
42. Sharma A, Weber D, Raupbach J, Dakal TC, Fließbach K, Ramirez A, et al. Advanced glycation end products and protein carbonyl levels in plasma reveal sex-specific differences in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2020;34(April):101546.
43. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'Nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019.
44. Fuentealba D, Friguet B, Silva E. Advanced glycation end products induce photocross-linking and oxidation of bovine lens proteins through type-I mechanism. *Photochem Photo-biol.* 2009;85(1):185–94.
45. Berbaum K, Shanmugam K, Stuchbury G, Wiede F, Korner H, Munch G. Induction of novel cytokines and chemo-kines by advanced glycation endproducts determined with a cytometric bead array. *Cytokine.* 2008;41(3):198–203.
46. Duarte MMMF, Rocha JBT, Moresco RN, Duarte T, da Cruz IVBM, Loro VN, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem.* 2009;42(7–8):666–71.
47. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;1–14.

48. Du Yan S, Zhu H, Fu J, Yan SF, Roher A, Tourtellotte WW, et al. Amyloid-beta peptide-receptor for advanced glycation end-product interaction elicits neuronal expression of macrophage-colony stimulating factor: a proinflammatory pathway in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:5296–5301.
49. Ge X, Xu X, Feng C, Wang Y, Li Y, Feng B. Relationships among serum C-reactive protein, receptor for advanced glycation products, metabolic dysfunction, and cognitive impairments. 2013;13:110.
50. Lue LF, Walker DG, Brachova L, Beach TG, Rogers J, Schmidt AM, et al. Involvement of microglial receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in Alzheimer's disease: identification of a cellular activation mechanism. *Exp Neurol*. 2001;171:29–45.
51. Deane R, Du Yan S, Subramanian RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, et al. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med*. 2003;9:907–913.
52. Mattson MP. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000;1:120–9.
53. Wilson JS, Mruthinti S, Buccafusco JJ, Schade RF, Mitchell MB, Harrell DU, et al. Anti-RAGE and Abeta immunoglobulin levels are related to dementia level and cognitive performance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(2):264–71.