

Tinjauan Pustaka

Potensi Pleiotropik Kuersetin terhadap Modulasi Fenotipe Makrofag dan Stabilisasi Plak pada Aterosklerosis: Tinjauan Pustaka

Muhammad Ardhan Hakim¹, Muhammad Rifqi Al Azim², Ghazir Rahman Najib

¹⁻³ Universitas Andalas

Abstrak

Pendahuluan: Terapi konvensional untuk plak aterosklerosis berorientasi pada pengendalian kadar lipid darah. Namun, pada kondisi komorbid seperti diabetes melitus dan gagal ginjal kronis, progresi dan ruptur plak tetap berjalan secara agresif akibat intensifikasi kaskade kematian sel terprogram, yakni piroptosis dan ferroptosis, meskipun kadar LDL normal. Terapi statin lini pertama memiliki celah terapeutik karena tidak mampu menghentikan kaskade kematian sel tersebut serta memiliki efek samping jangka panjang. Kuersetin, sebuah flavonoid alami, hadir sebagai solusi karena memiliki efek pleiotropik. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji efektivitas molekuler kuersetin dalam memulihkan fungsi endotel vaskular, memodulasi fenotipe makrofag, dan menghambat kaskade ferroptosis dan piroptosis untuk menjaga stabilitas plak vaskular.

Metode: Tinjauan pustaka ini mengidentifikasi dan menyaring artikel ilmiah terbitan lima tahun terakhir dari basis data elektronik PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar yang memenuhi kriteria inklusi, hingga diperoleh tujuh artikel yang relevan untuk dianalisis.

Pembahasan: Hasil tinjauan literatur menunjukkan bahwa pada tingkat endotel, kuersetin mengaktifkan kembali sumbu KEAP-1/Nrf2/GPX4 untuk menekan radikal bebas dan memblokir ferroptosis. Pada makrofag, kuersetin menghambat jalur p38MAPK/p16 untuk mencegah penuaan sel serta menekan inflamasi NLRP3 guna menghambat piroptosis. Lebih lanjut, kuersetin menstimulasi jalur Stat6/Arg-1 untuk memicu polarisasi makrofag M1 menjadi M2 yang pro-resolusi, serta menekan enzim destruktif MMP-9. Aktivitas ini meningkatkan ketebalan *fibrous cap* sekaligus memperbaiki profil lipid darah.

Simpulan: Kuersetin berpotensi kuat sebagai terapi pendukung aterosklerosis melalui inhibisi terhadap ferroptosis, piroptosis, dan stabilisasi plak vaskular.

Kata Kunci: Aterosklerosis; Ferroptosis; Kuersetin; Makrofag; Piroptosis

The Pleiotropic Potential of Quercetin in Modulating Macrophage Phenotypes and Stabilizing Plaques in Atherosclerosis: A Literature Review

Abstract

Introduction: Conventional therapy for atherosclerotic plaques focuses on controlling blood lipid levels. However, in patients with comorbid conditions such as diabetes mellitus and chronic kidney disease, plaque progression and rupture continue to proceed aggressively due to the intensification of programmed cell death cascades, namely pyroptosis and ferroptosis, even when LDL levels are normal. First-line statin therapy has a therapeutic gap because it is unable to halt these cell death cascades and carries long-term side effects. Quercetin, a natural flavonoid, emerges as a solution due to its pleiotropic effects. This literature review aims to examine the molecular efficacy of quercetin in restoring vascular endothelial function, modulating macrophage phenotypes, and inhibiting the ferroptosis and pyroptosis cascades to maintain vascular plaque stability.

Method: This literature review identified and screened scientific articles published in the last five years from the electronic databases PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar that met the inclusion criteria, resulting in seven relevant articles for analysis. **Discussion:** The results of the literature review indicate that at the endothelial level, quercetin reactivates the KEAP-1/Nrf2/GPX4 axis to suppress free radicals and block ferroptosis. In macrophages, quercetin inhibits the p38MAPK/p16 pathway to prevent cellular senescence and suppresses the NLRP3 inflammasome to inhibit pyroptosis. Furthermore, quercetin stimulates the Stat6/Arg-1 pathway to trigger the polarization of M1 macrophages into pro-resolving M2 macrophages, and suppresses the destructive enzyme MMP-9. These activities increase the thickness of the fibrous cap while improving blood lipid profiles. **Conclusion:** Quercetin shows strong potential as an adjunct therapy for atherosclerosis through the inhibition of ferroptosis, pyroptosis, and the stabilization of vascular plaques.

Keywords: Atherosclerosis; Ferroptosis; Macrophage; Pyroptosis; Quercetin

1. PENDAHULUAN

Pembentukan plak aterosklerosis diawali dengan disfungsi endotel dan kerusakan tunika intima yang

memicu infiltrasi dan oksidasi *low-density lipoprotein* (oxLDL) pada dinding vaskular.¹ oxLDL tersebut

kemudian difagositosis secara masif oleh makrofag hingga menstimulasi pembentukan sel busa (*foam cells*).² Akumulasi lipid dan stres oksidatif yang persisten memicu kematian sel terprogram pada makrofag dan sel otot polos vaskular melalui jalur piroptosis dan ferroptosis.³ Kerusakan seluler akibat jalur piroptosis yang dimediasi faktor inflamasi, ferroptosis yang dipicu kelebihan zat besi, dan peroksidasi lipid dapat mempercepat pembentukan plak dengan inti yang tidak stabil.³

Penumpukan lipid dan kematian sel memang menjadi fase krusial dari progresi plak aterosklerosis, tetapi progresi plak tidak selalu bergantung pada peningkatan kadar LDL darah.⁴ Pasien dengan komorbid seperti diabetes melitus dan gagal ginjal kronis tetap berisiko tinggi mengalami ruptur plak akibat inflamasi kronis serta intensifikasi jalur piroptosis-ferroptosis meskipun kadar LDL normal.⁵ Penggunaan statin sebagai terapi lini pertama sering kali terkendala efek samping jangka panjang seperti miopati dan peningkatan enzim hati yang menurunkan kepatuhan pasien terhadap terapi.⁶ Keterbatasan terapi statin dalam menghentikan kaskade kematian sel piroptosis dan stres besi ferroptosis pada dinding pembuluh darah menunjukkan celah terapeutik yang belum terpenuhi.⁷

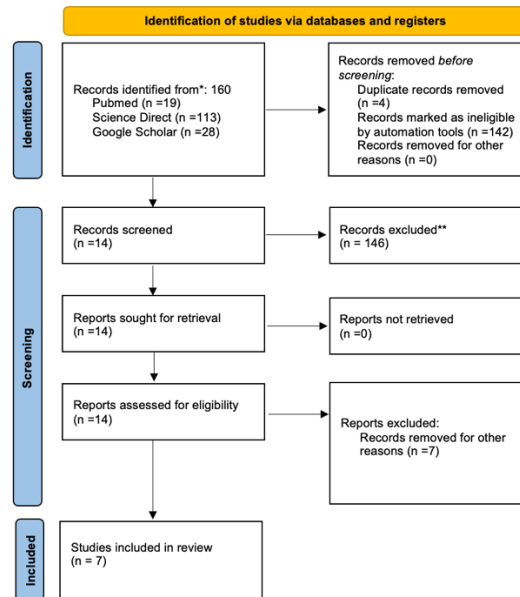
Pendekatan terapeutik yang mampu menghambat jalur patofisiologi aterosklerosis yang lebih luas diperlukan untuk mengisi celah tersebut. Senyawa kuersetin merupakan salah satu jenis flavonoid bioaktif yang melimpah pada tanaman pangan harian, seperti bawang merah, apel, buah beri, dan teh hijau.⁸ Senyawa ini bertindak sebagai antioksidan kuat dan mampu memodulasi berbagai jalur kematian.⁹ Tinjauan Literatur ini bertujuan untuk mengkaji efektivitas molekuler kuersetin dalam memulihkan fungsi endotel vaskular, kemampuan kuersetin memodulasi fenotipe makrofag, dan menghambat kaskade ferroptosis dan piroptosis untuk menjaga stabilitas plak vaskular.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain tinjauan pustaka, dengan mencari artikel ilmiah melalui beberapa basis data elektronik, termasuk PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Proses pencarian menggunakan kata kunci Aterosklerosis, Ferroptosis, Kuersetin, Makrofag, dan Piroptosis. Pemilihan artikel dilakukan melalui identifikasi, penyaringan, penilaian terhadap kriteria inklusi, dan eliminasi artikel yang tidak relevan. Kriteria inklusi meliputi (1) artikel yang diterbitkan dalam lima tahun terakhir, (2) ditulis dalam bahasa

Indonesia atau Inggris, (3) tersedia dalam teks lengkap, (4) dan membahas topik yang relevan dengan penelitian. Berdasarkan proses seleksi ini, tujuh artikel diidentifikasi sebagai artikel yang relevan dan

memenuhi kriteria untuk dimasukkan dalam penelitian ini.



Gambar 1. Diagram Prisma Proses Seleksi Studi

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Tinjauan Pustaka

No.	Author	Metode	Hasil	Kesimpulan
1.	Luo et al. 2022.	<i>In Vivo</i> dan <i>In Vitro</i>	Penurunan produksi ROS ($p < 0.05$), TLR2 ($p < 0.05$), dan AMPK ($p < 0.05$) yang memiliki kontribusi terhadap penurunan protein NLRP3 ($p < 0.05$) menunjukkan adanya aktivitas antiapoptosis	Kuersetin memberikan perlindungan terhadap makrofag tikus melalui aktivitas antiapoptosis
2.	Luo et al. 2023.	<i>In Vivo</i> dan <i>In Vitro</i>	Penurunan aktivitas p38MAPK ($p < 0.01$), p16/GAPDH ($p < 0.05$)	Kuersetin menekan penuaan makrofag yang dipicu oleh LDL

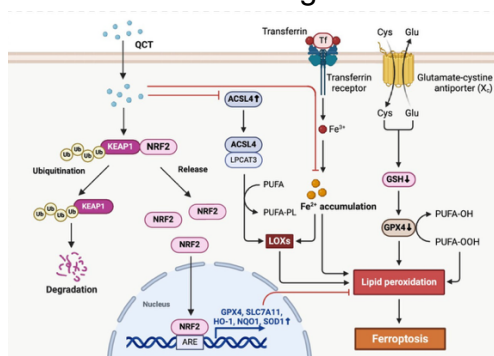
			dan perbaikan profil dislipidemia	teroksidasi melalui jalur p38MAPK/p16
3.	Li et al. 2024.	<i>In Vivo</i> dan <i>In Vitro</i>	Penurunan lokalisasi TfR (p<0.01) dan PTGS2 (p<0.001) terhadap Arg-1 dan peningkatan marker polarisasi M2 makrofag Arg-1 (p<0.01) dan Statβ (p<0.001)	Kuersetin memicu polarisasi makrofag M1 menjadi M2 melalui aktivasi jalur Stat6/Arg-1 dan inhibisi ferroptosis
4.	Ermawan et al. 2025.	<i>In Vivo</i>	Penurunan ekspresi MMP-9 (p<0.001), peningkatan aktivitas M2 (p=0.002) dan perbaikan rasio M1/M2 (p<0.001)	Kuersetin memberikan efek stabilisasi plak
5.	Ermawan et al. 2025.	<i>In Vivo</i>	Peningkatan marker aktivitas makrofag M2 IL-10 (p<0.002)	Kuersetin menghambat progresi plak dengan peningkatan aktivitas makrofag M2
6.	Lv et al. 2026.	<i>In Vivo</i> dan <i>In Vitro</i>	Peningkatan degradasi KEAP-1(p<0.05) dan pelepasan NRF2 (p<0.05), serta peningkatan aktivitas glutathione peroksidase (GPX4) (p<0.05)	Kuersetin menekan ferroptosis terhadap sel endotel
7.	Wang et al. 2026	<i>In Vitro</i> dan <i>In Silico</i>	Penurunan ekspresi protein Bax-Bcl2 (p<0.001) dan mengurangi siklus sel makrofag pada analisis western blot	Kuersetin memiliki efek melindungi makrofag dari apoptosis

3.1 Mekanisme Kuersetin Terhadap Disfungsi Endotel di Tingkat Molekuler

Ferroptosis pada sel endotel vaskular menginisiasi dan

mempercepat progresi plak aterosklerosis.¹⁷ Kematian sel yang dipicu akumulasi besi (*iron-dependent*) bebas intraseluler (Fe³⁺) akibat

perdarahan di dalam plak dan fagositosis eritrosit oleh makrofag.¹⁸ Protein Heme Oxygenase-1 (HO-1) mendegradasi heme untuk mereduksi besi dari bentuk feri (Fe^{3+}) menjadi fero (Fe^{2+}) yang reaktif melalui reaksi Fenton.¹⁷ Selain itu, makrofag M1 meningkatkan *uptake* besi (Fe^{3+}) ekstraseluler dan cenderung menyimpannya sebagai akibat dari peningkatan ferritin yang tidak diimbangi oleh ekspresi ferroportin.¹⁹ Kondisi stres oksidatif tersebut melumpuhkan sistem pertahanan alami sel endotel yang ditandai dengan penurunan drastis pada jalur antioksidan endogen Nrf2.²⁰



Gambar 2. Pengaruh Kuersetin di Jalur KEAP-1/Nrf2/GPX4.¹⁵

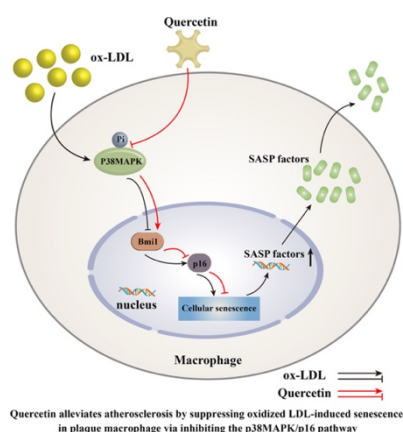
Penurunan jalur antioksidan Nrf2 menekan transkripsi SLC7A11, mengganggu sintesis glutation (GSH).²¹ Gangguan pada axis GPX4-GSH meniru efek senyawa induktor ferroptosis, seperti FINs1 (erastin) yang

menginhibisi sistem Xc- atau FINs2 (RSL3) yang langsung menginhibisi GPX4.²² Tanpa pasokan sistein dan kofaktor NADPH yang memadai untuk daur ulang GSH, penumpukan radikal bebas (ROS) menjadi tidak terkendali dan memicu peroksidasi lipid membran secara masif serta peningkatan marker ferroptosis PTSG2.²³ Intervensi kuersetin mampu mengaktifkan kembali jalur sinyal Nrf2 untuk memulihkan sumbu GPX4-GSH.¹⁵ Pulihnya axis GPX4-GSH serta penekanan marker PTGS2 ini dapat menghambat ROS sehingga memblokir ferroptosis.^{12,15}

3.2 Modulasi Fenotipe dan Biologi Makrofag Oleh Kuersetin

Akumulasi zat besi kronis dan paparan ox-LDL di lingkungan plak memicu penuaan makrofag (*macrophage senescence*) melalui aktivasi jalur p38MAPK/p16.²⁴ Sel yang menua melepaskan sitokin dan enzim destruktif untuk menyebarkan penuaan ke sel sehat dan mendegradasi jaringan vaskular.²⁵ Intervensi dengan kuersetin mampu memblokir jalur p38MAPK/p16 untuk menghentikan sekresi tersebut dan menghambat progresi plak di tingkat seluler.¹¹

Inflamasi plak juga diperparah oleh piroptosis makrofag akibat overaktivasi inflammasom NLRP3, seperti pada model THP-1 yang distimulasi LPS dan ATP, yang memicu lisis sel dan pelepasan sitokin masif.^{26,10} Kuersetin bertindak sebagai inhibitor kuat yang menekan aktivasi inflammasom NLRP3, sehingga mengurangi piroptosis, meredam inflamasi lokal, dan mencegah perluasan inti nekrotik lesi vaskular.¹⁰



Gambar 3. Pengaruh Kuersetin di Jalur p38MAPK/p16.¹¹

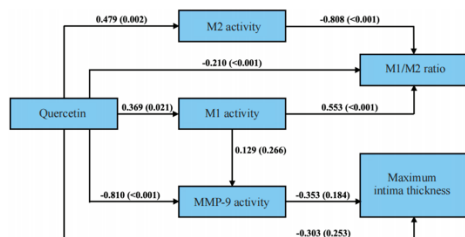
Kondisi *iron overload* yang terjadi karena upregulasi *transferrin receptor* (TfR) membentuk makrofag M1 yang resisten terhadap kematian sel sehingga terus mengekskresikan iNOS dan sitokin inflamasi.²⁷ Kuersetin mampu mengubah resistensi M1 ini dengan menekan iNOS dan mendorong polarisasi ulang menjadi fenotipe M2 melalui stimulasi jalur Stat6

yang meningkatkan ekspresi *Arginase-1* (Arg-1).¹² Aktivitas Arg-1 pada M2 bertindak sebagai kompetitor iNOS terhadap L-arginin untuk memutus produksi radikal bebas *Nitric Oxide* (NO) sekaligus menghasilkan L-ornitin untuk regenerasi endotel dan prolin untuk deposisi kolagen *fibrous cap*.¹²

3.3 Stabilisasi Plak dan Perbaikan Profil Lipid Oleh Kuersetin

Mekanisme stabilisasi plak aterosklerosis oleh kuersetin bertumpu dengan keseimbangan ekosistem matriks ekstraseluler dan mekanisme protektif terhadap makrofag.¹³ Kuersetin secara spesifik menghambat ekspresi protein *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9), sebuah enzim proteolitik yang mendegradasi jaringan kolagen dan memicu penipisan *fibrous cap*.¹³ Supresi terhadap enzim destruktif ini diikuti oleh peningkatan aktivitas makrofag M2 dengan peningkatan sekresi sitokin antiinflamasi *Interleukin-10* (IL-10) sebagai marker aktivitas.¹⁴ Selain itu, kuersetin memberikan efek sitoprotektif untuk mencegah kematian sel makrofag melalui penurunan rasio protein proapoptosis Bax terhadap antiapoptosis Bcl2,

serta modulasi pada siklus selnya.¹⁶ Kuersetin dapat menghentikan degradasi matriks sehingga *fibrous cap* menjadi lebih tebal dan tahan terhadap ruptur.¹³



Gambar 4. Pengaruh Kuersetin dalam Menghambat Enzim MMP-9.¹³

Kuersetin juga memutus rantai aterogenesis melalui perbaikan profil lipid darah. Kuersetin menurunkan kadar Kolesterol Total, Trigliserida (TG), dan LDL, serta meningkatkan fungsional HDL untuk memacu transpor balik kolesterol dari perifer.²⁸ Penurunan ini secara langsung membatasi akumulasi dan endositosis ox-LDL yang memicu penuaan makrofag (*macrophage senescence*) di lingkungan plak.¹¹ Dengan menekan penuaan makrofag akibat induksi ox-LDL tersebut melalui perbaikan profil lipid darah, kuersetin mampu melindungi integritas struktural pembuluh darah dengan mencegah progresi plak yang baru.¹¹

3.4 Keterbatasan Metodologis dan Evaluasi Studi Praklinis

Hasil yang ditunjukkan tujuh studi praklinis ini memang menjanjikan, tetapi terdapat beberapa keterbatasan mengenai metodologinya. Penggunaan model hewan (*in vivo*) memiliki validitas eksternal yang terbatas karena patogenesis aterosklerosis yang diinduksi secara akseleratif tidak sepenuhnya

merepresentasikan kondisi kronis pada manusia. Selain itu, adanya heterogenitas dosis, durasi intervensi, serta penggunaan sampel hewan yang homogeny dapat memicu bias dalam penentuan dosis terapeutik standar. Evaluasi yang berfokus pada luaran molekuler jangka pendek (western blot dan ekspresi RNA) juga mengabaikan profil seperti, farmakokinetik, bioavailabilitas dari kuersetin, dan potensi toksisitas sistemik jangka panjang dari kuersetin. Oleh karena itu, diperlukan uji klinis teracak (*randomized controlled trials*) untuk memvalidasi efektivitas dan keamanan kuersetin pada manusia.

4. SIMPULAN

Kuersetin berpotensi kuat sebagai terapi pendukung aterosklerosis karena menargetkan mekanisme patologis yang tidak dicakup oleh

terapi konvensional. Pada tingkat vaskular, senyawa ini secara spesifik memblokir kematian sel endotel akibat ferroptosis melalui pemulihan axis KEAP-1/Nrf2/GPX4 yang mencegah akumulasi ROS. Kuersetin juga meredam badai inflamasi lokal dengan menekan penuaan makrofag serta menghambat piroptosis makrofag yang dimediasi NLRP3. Melalui stimulasi jalur Stat6/Arg-1 dan peningkatan IL-10, senyawa ini memicu polarisasi makrofag M2 untuk menghambat enzim MMP-9 sehingga mempertebal *fibrous cap* dari risiko ruptur. Meskipun memiliki potensi, uji klinis tetap diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas dan bioavailabilitas dari kuersetin terhadap progresi plak aterosklerosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jiang H, Zhou Y, Nabavi SM, Sahebkar A, Little PJ, Xu S, et al. Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.925923>.
2. Chistiakov DA, Bobryshev Y V., Orekhov AN. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 2016;20:17–28. <https://doi.org/10.1111/JCMM.12689>.
3. Yang Z, Shi J, Chen L, Fu C, Shi D, Qu H. Role of Pyroptosis and Ferroptosis in the Progression of Atherosclerotic Plaques. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:811196. <https://doi.org/10.3389/FCEL.2022.811196>.
4. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 2021;592:524–33. <https://doi.org/10.1038/S41586-021-03392-8>.
5. Yu H, Zhou C, Hu D, Li C, Wang Q, Xue W, et al. Uremic toxin indoxyl sulfate induces dysfunction of vascular smooth muscle cells via integrin- β 1/ERK signaling pathway. *Clin Exp Nephrol* 2022;26:640–8. <https://doi.org/10.1007/S10157-022-02195-Z>.
6. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circ Res* 2019;124:328–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>.
7. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J* 2016;37:1720–2. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHW024>.

8. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients* 2016;8. <https://doi.org/10.3390/NU8030167>.
9. LI L, DAI H. Multifaceted regulatory effects of quercetin on cell death pathways: apoptosis, ferroptosis, pyroptosis, and autophagy. *SCIENTIA SINICA Vitae* 2026. <https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0117>.
10. Luo X, Bao X, Weng X, Bai X, Feng Y, Huang J, et al. The protective effect of quercetin on macrophage pyroptosis via TLR2/Myd88/NF- κ B and ROS/AMPK pathway. *Life Sci* 2022;291:120064. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2021.120064>.
11. Luo G, Xiang L, Xiao L. Quercetin alleviates atherosclerosis by suppressing oxidized LDL-induced senescence in plaque macrophage via inhibiting the p38MAPK/p16 pathway. *J Nutr Biochem* 2023;116:109314. <https://doi.org/10.1016/J.JNU TBIO.2023.109314>.
12. Li H, Cao Z, Liu C, Wang Y, Wang L, Tang Y, et al. Quercetin Inhibits Neuronal Pyroptosis and Ferroptosis by Modulating Microglial M1/M2 Polarization in Atherosclerosis. *J Agric Food Chem* 2024;72:12156–70. https://doi.org/10.1021/ACS.JAFC.4C01134/SUPPL_FILE/JF4C01134_SI_001.PDF.
13. Ermawan R, Pikir BS, Mulyanto M, Utomo B, Widjati W, Oktaviono YH. Quercetin Stabilizes Atherosclerotic Plaques by Reducing Matrix Metalloproteinase-9 Expression and Enhancing M2 Macrophage Activity in Wistar Rats. *The Indonesian Biomedical Journal* 2025;17:465–74.
14. Ermawan R, Pikir BS, Mulyanto M. Quercetin Inhibits the Progression of Atherosclerosis by Enhancing the Activity of M2 Macrophages in Wistar Rats. *J Trop Life Sci* 2025;15:517–26. <https://doi.org/10.11594/JTLS.15.03.08>.
15. Lv Y, Weng X, Zhu Y, Zhang X, Ma Y, Dai X, et al. Quercetin alleviates postmenopausal atherosclerosis by suppressing endothelial cell ferroptosis via regulating the KEAP1/NRF2/GPX4 signalling pathway. *Br J Pharmacol* 2026;183:620–43. <https://doi.org/10.1111/BPH.70200>.
16. Wang L, Han Y, Lei Y, Liu J, Yu J, Li G, et al. Quercetin Induces Macrophage Polarization through PI3K-AKT Pathway in

- Atherosclerosis: Network Pharmacology, Molecule Docking and in vitro Analysis. *IJ Pharmaceutical Research* 2026 25:1 2026;25:e168202. <https://doi.org/10.5812/IJPR-168202>.
17. Ma J, Zhang H, Chen Y, Liu X, Tian J, Shen W. The Role of Macrophage Iron Overload and Ferroptosis in Atherosclerosis. *Biomolecules* 2022;12. <https://doi.org/10.3390/BIOM12111702>.
 18. Chen X, Yu C, Kang R, Tang D. Iron Metabolism in Ferroptosis. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:590226. <https://doi.org/10.3389/FCEL.L.2020.590226/XML>.
 19. Wang L, Cai J, Qiao T, Li K. Ironing out macrophages in atherosclerosis: Ironing out macrophages in atherosclerosis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2023;55:1. <https://doi.org/10.3724/ABBS.2022196>.
 20. Huang Z, Wu M, Zeng L, Wang D. The Beneficial Role of Nrf2 in the Endothelial Dysfunction of Atherosclerosis. *Cardiol Res Pract* 2022;2022:4287711. <https://doi.org/10.1155/2022/4287711>.
 21. Carpi-Santos R, Calaza KC. Alterations in System xc- Expression in the Retina of Type 1 Diabetic Rats and the Role of Nrf2. *Mol Neurobiol* 2018;55:7941–8. <https://doi.org/10.1007/S12035-018-0961-8>.
 22. Green DR. The Coming Decade of Cell Death Research: Five Riddles. *Cell* 2019;177:1094–107. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2019.04.024>.
 23. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 2017;171:273. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2017.09.021>.
 24. Luo G, Xiao L, Wang D, Wang N, Luo C, Yang X, et al. Resveratrol attenuates excessive ethanol exposure-induced β -cell senescence in rats: A critical role for the NAD⁺/SIRT1-p38MAPK/p16 pathway. *J Nutr Biochem* 2021;89:108568. <https://doi.org/10.1016/J.JNU.TBIO.2020.108568>.
 25. Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, Conover CA, Campisi J, Van Deursen JM. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science* (1979) 2016;354:472–7. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAF6659/SUPPL_FILE/CHILDS.SM.PDF.

26. Qian Z, Zhao Y, Wan C, Deng Y, Zhuang Y, Xu Y, et al. Pyroptosis in the Initiation and Progression of Atherosclerosis. *Front Pharmacol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.652963>.
27. Hoffmann A, Homs Pérez L, Weiss G. Iron as an immunometabolic signal in infection and inflammation. *Front Immunol* 2026;17:1810718. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2026.1810718/XML>.
28. Peng J, Li Q, Li K, Zhu L, Lin X, Lin X, et al. Quercetin Improves Glucose and Lipid Metabolism of Diabetic Rats: Involvement of Akt Signaling and SIRT1. *J Diabetes Res* 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3417306>.