

연구노트

고혈당으로 유도된 염증반응 모델에서 유향양파즙의 항염증 효능 평가

윤정미 · 서정희^{1,*}

광주여자대학교 식품영양학과, ¹강원대학교 식품영양학과

Anti-inflammatory Activity of Onion Juice Prepared from Sulfur-Fertilized Onions in High Glucose Induced Human Monocytes

Jung-Mi Yun and Jeonghee Surh^{1,*}

Department of Food and Nutrition, Kwangju Women's University

¹Department of Food and Nutrition, Kangwon National University

Abstract The anti-inflammatory activity of onion juices prepared from sulfur-fertilized onions was investigated by measuring the secretion of proinflammatory cytokines from human monocytes cultured under hyperglycemic condition. Human monocytic (THP-1) cells were cultured under normoglycemic (NG, 5.5 mM glucose) or hyperglycemic (HG, 25 mM glucose) conditions, with or without onion juice. Without onion juice, cell viability decreased significantly in the HG state for 48 h, compared to that in the NG state. With onion juice (50-150 μ L) treatment, the cell viability was not different from that under the NG condition, suggesting that onion juice prevented HG-induced monocytes cytotoxicity. While the HG condition *in vitro* significantly induced TNF- α release from THP-1 cells and its gene expression, onion juice (50 μ L) significantly suppressed them. This indicates that onion juice inhibited HG-induced cytokine production in monocytes. These results suggest that onion juice from sulfur-fertilized onions can be used for the prevention of diabetes and related diseases.

Keywords: onion juice, anti-inflammatory, high glucose, diabetes

서 론

대표적 향신 채소인 양파(*Allium cepa* L.)는, 항산화, 항고혈압, 항균 작용 등의 생리활성과 약리작용이 확인됨에 따라, 만성질환 예방을 위한 기능성 식품 신소재로 관심의 대상이 되고 있다(1,2). 양파 내부에 존재하는 플라보노이드(quercetin, kaempferol, rutin) 및 향신 채소 특유의 황 화합물(thiosulfinate, allyl disulfide, diallyl sulfide)들이 생물학적 활성 분자들로 보고되면서(2-4), 국내 토양에 절대적으로 부족한 황을 양파 재배 중 강화시키려는 시도가 있어 왔다(5,6). 그 결과, 토양에 황을 처리하여 재배된 양파는 무처리 양파에 비해 thiosulfinate와 페놀성 화합물의 함량이 높은 것으로 관찰되었고(5), 염면시비로 유향의 처리 횟수를 증가시킬수록 이들 물질들이 유의적으로 증가되는 현상이 관찰되었다(6). 선행연구에서는, 이러한 유향양파의 기능성을 활용하고, 양파 고유의 낮은 저장성 문제를 해결하기 위해, 유향양파즙(onion juice)을 제조하여 이화학적·관능적 품질특성을 확인함으로써, 가공식품으로서의 개발 가능성을 탐색하였다(7). 특히, 열처리를 달리하

여 제조된 유향양파즙은 착즙 온도(105-120°C)가 높고 착즙 시간(4.5-5.5 h)이 길수록, 플라보노이드 함량이 유의적으로 증가하였다(7).

본 연구에서는, 유향양파즙에서 관찰된 플라보노이드 증가 현상이 실제 항염증 효능으로까지 연결될 수 있는지를 확인하고자 하였다. 염증은 외부 자극에 대한 생체조직의 방어 반응의 일종이나, 고혈당 등 특정 자극의 과잉으로 인한 만성적 염증은 만성질환을 일으킬 수 있다(8,9). 양파즙의 생리활성 연구는 대부분 항산화, 항고혈압, 항균 효능 평가에 집중되어 있으며, 당뇨합병증(retinopathy, neuropathy, nephropathy) 등 만성질환의 주요 유발 인자인 염증과 관련해서는 미미한 실정이다.

당뇨병은 고혈당을 특징으로 하는 대표적 만성 염증질환이다. 제1형과 제2형 당뇨병환자의 monocyte에서 염증성 사이토카인 tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 interleukin-6 (IL-6)가 급격히 증가되는 것이 확인되었고, 염증인자의 전사인자인 nuclear factor- κ B (NF- κ B)가 활성화 되어 있는 것이 보고되었다(10-12). 명백한 분자학적 기전 규명이 남아 있긴 하나, 염증성 사이토카인들의 생성 저해는 당뇨 합병증을 억제하고 예방할 수 있는 좋은 치료 방안이 될 수 있다. 고혈당으로 인한 염증성 사이토카인의 분비를 억제하고 그 기전을 규명하기 위해, 여러 식이인자들이 탐색되고 있으나(13-15), 현재까지 식품 속의 단일물질이 아닌 식품 자체로 연구된 바가 없다.

따라서 본 연구에서는, 유향양파에 열처리 공정을 적용하여 제조된 유향양파즙이 생리활성이 부가된 식품으로 개발 가능한지를 알아보기 위해, 고혈당으로 유도된 염증반응 모델을 사용하여 유향양파즙의 항염증 효능을 탐색하였다.

*Corresponding author: Jeonghee Surh, Department of Food and Nutrition, Kangwon National University, Samcheok, Gangwon 245-907, Korea

Tel: 82-33-540-3314

Fax: 82-33-540-3319

E-mail: jsurh@kangwon.ac.kr

Received August 30, 2014; revised October 15, 2014;

accepted October 16, 2014

재료 및 방법

실험재료 및 시약

본 실험에 사용된 유향양파즙은 2012년 9월 삼척양파작목영농조합법인(Samcheok, Korea)으로부터 공급받았다. 유향양파즙 제조에 사용된 유향양파는 강원도 삼척산 중만생종으로 2011년 9월부터 2012년 6월 말의 기간에 재배되었으며, 파종 시 토양에 식이유향 methylsulfonylmethane (3 kg/740 m², MSM, Y&J Farm, Yeosu, Korea)을 1회 처리하고, 수확 3달 전부터 수확 1달 전까지 일정 간격으로 제독유향(1 kg/990 m², HS Bio Co, Incheon, Korea)을 엽면시비로 총 4회 처리하였다. 전보에서 보고한 것과 같이(7), 유향양파즙은 유향양파를 별도의 처리 없이 껍질 채 수돗물로 5회 이상 세척한 후, 양파 과육(bulb scales)과 그 주위의 한 겹 껍질(tunic, onion skin)을 유지한 채 분쇄기(D&J Medical, Gwangmyeong, Korea)에 넣어 잘게 분쇄한 후, 물(500 mL/20 kg onions)과 함께 착즙기(D&J Medical)에 넣어, 착즙 온도와 시간을 달리하여 제조되었다(105°C, 5 h; 110°C, 5 h 10 min; 115°C, 5 h 20 min; 120°C, 4 h 30 min; 120°C, 5 h 30 min). 또한, 상업적 시판 시료로는 동일 시기에 온라인 상(<http://www.auction.ac.kr>)으로 판매량이 높았던 양파즙들 중 국내산 양파로 제조된 양파즙(Muan, Korea) 1종을 선정하여 재료에 포함시켰다.

Western blotting에 사용된 일차항체 β -actin, tumor necrosis factor α (TNF- α)는 Cell Signaling Technology (Beverly, MA, USA)에서 구입하였다. TNF- α 와 interleukin-6 (IL-6) ELISA assay kits는 Abcam (Cambridge, MA, USA)에서, BCA™ protein assay kit는 Invitrogen (Carlsbad, CA, USA)에서 구입하였다. 그 외 실험에 사용된 모든 시약들은 Sigma Aldrich (St. Louis, MO, USA)로부터 구입하여 사용되었다.

세포독성

Human monocytic THP-1 세포주는 American Type Culture (Manassas, VA, USA)로부터 구입하여 사용하였다. THP-1 세포는 10% fetal bovine serum, 1% antibiotics를 포함한 RPMI (Rosewell Park Memorial Institute medium) 배지에서 37°C, 5% CO₂ 조건에서 배양되었다. THP-1 세포(1×10⁵ cells/mL)는 정상 혈당군(normal glycaemic, NG, 5.5 mM glucose)과 고혈당군(hyperglycaemic, HG, 25 mM glucose)의 두 조건으로 당의 농도를 달리하여 배양되었으며, 두 군 사이에 삼투압의 차이로 인한 영향을 확인하기 위해 14.5 mM의 mannitol을 처리한 군을 대조군(Control)으로 사용하였다. 고혈당군의 당 농도를 25 mM로 선택한 이유는, 예비실험에서 30 mM 이상의 당 농도에서는 세포 사멸이 관찰되었고, 세포 사멸을 유도하지 않는 가장 높은 당 농도가 실험적으로 25 mM로 나타났기 때문이다. 각 조건에서 배양된 THP-1 세포에 양파즙이 미치는 세포독성(cytotoxicity)을 확인하기 위해, THP-1 세포는 1×10⁵ cells/well의 농도로 96-well plate에 seeding 된 후, NG군, HG군, control군 모두에 유향양파즙(0, 50, 100, 150 μ L)을 처리하여 48시간동안 배양하였다. 세포독성은 Cell Counting Kit-8 (CCK-8, Dojindo Molecular Technologies, ML, USA)을 사용하여 제조사가 제시한 방법에 준수하여 측정하였다. NG군과 HG군에서 양파즙 처리에 의한 세포 생존율(cell viability) 변화는 control 군에서의 세포 생존율을 100%로 하여 상대 생존율(relative cell viability)로 산출하였다. 결과는 독립된 2회 실험값들의 평균으로 나타내었다.

세포 배양 및 염증성 사이토카인 측정

THP-1 세포(1×10⁵ cells/mL)는 NG군(5.5 mM glucose)과 HG군(25 mM glucose)으로 구분하여 배양하였다. 고혈당 조건에서 유향양파즙의 영향을 확인하기 위해, HG 군에는 25 mM의 포도당과 유향양파즙(50 μ L)을 함께 처리하여 48시간 동안 배양하였다. 이후, 배지는 사이토카인 분석을 위해 회수되었으며, 세포는 phosphate-buffered saline (PBS)으로 씻은 후 harvest하였다. TNF- α 와 IL-6는 ELISA assay kits를 사용하여 제조사가 제시한 방법에 준수하여 측정하였다. 사이토카인 수준은 각 assay에 대한 표준정량곡선을 작성한 후 산출하였다. 결과는 독립된 2회 실험값들의 평균으로 나타내었다.

Western blot

세포를 lysis buffer (10 mM Tris-HCl, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.05% (v/v) Tween 20, 1 mM phenylmethanesulfonylfluoride (PMSF))를 이용하여 가수분해 시키고, cell lysate의 단백질은 BCA (bicinchoninic acid assay) protein assay kit를 이용하여 정량하였다. Cell lysate (20 μ g protein)를 10% polyacrylamide gel electrophoresis (Mini Protein 3 Cell system, Bio-Rad, Hercules, CA, USA)에서 크기에 따라 분리하였다. 전기영동된 gel은 nitrocellulose membrane (Scheicher & Schuell BioScience GmbH, Dassel, Germany)으로 이동시켰다. Membrane은 blocking buffer (10 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.1% Tween 20, 3% nonfat dry milk)로 2시간동안 상온에서 incubation한 후, tris buffered saline with Tween 20 (TBST), 20 mmol/L Tris-HCl, 150 mmol/L HCl, 0.1% Tween-20, pH 7.5)로 10분간 3회 씻어주었다. 이 후 membrane은 blocking buffer로 희석된 항체(1:1000)와 함께 실온에서 2시간 incubation 되었다. Incubation이 끝난 membrane을 TBST로 10분간 3회 헹구었다. 그 다음, anti-rabbit Horseradish Peroxidase (HRP)-conjugated antibody를 blocking buffer (1:2000)로 희석하여 membrane을 1시간 동안 incubation하였고, TBST로 각 10분간 3회 헹구었다. Antibody에 결합된 단백질들의 시그널은 SuperSignal West Femto Maximum Sensitivity Substrate (Pierce, Rockford, IL, USA)로 전개시켰고, LAS-3000 luminescent image analyzer (Fuji Photo Film Co. Ltd., Tokyo, Japan)를 이용하여 chemiluminescence 방법을 통하여 가시화 하였다.

자료의 통계처리

염증반응 모델에서 유향양파즙 처리에 의한 사이토카인 분비 수준의 차이는 SAS (version 9.1 for windows, Cary, NC, USA)를 이용하여 ANOVA, Duncan's multiple range test로 유의적 차이를 검증하였다.

결과 및 고찰

유향양파즙의 세포독성

당뇨병 및 그 합병증 발생과 염증인자들간의 강한 상관성을 고려하여, 본 연구에서는 고혈당 조건 하에서 유향양파즙의 항염증 효능을 평가하고자 하였다. 그 첫번째 단계로, 정상혈당 및 고혈당 조건에서 THP-1세포에 대한 유향양파즙의 세포 생존 효과를 확인하였다(Fig. 1). Mannitol만 첨가한 군(Control)을 기준으로 한 상대적 세포 생존율은, 정상혈당(NG)군은 105.0%로 control군과 유의적으로 다르지 않았으나, 고혈당(HG)군은 정상혈당(NG)군보

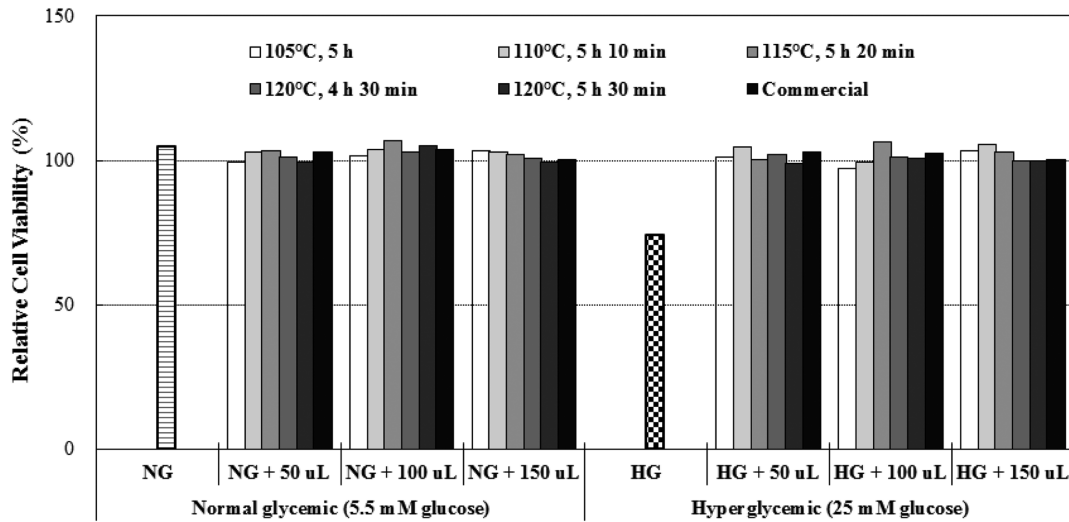


Fig. 1. Effect of onion juices on the viability of cultured NG or HG-treated human monocytic (THP-1) cells. THP-1 cells (1×10^5 cells/mL) were cultured under an osmolar control (14.5 mM), normal glycaemic (NG, 5.5 mM glucose), or hyperglycaemic (HG, 25 mM) condition, with (50-150 μ L) or without onion juice for 48 h, and then the media were collected. Cell viability was evaluated by the CCK-8 assay. Result is expressed as a relative cell viability of NG or HG group to that of osmolar control group.

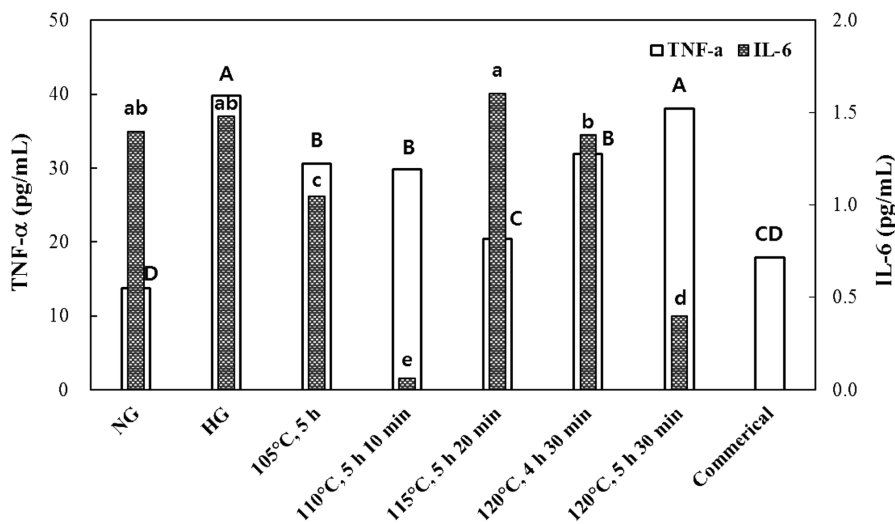


Fig. 2. Onion juices-mediated inhibition of cytokine release in HG-treated THP-1 cells. Cell media were collected for IL-6 and TNF- α measurements. Cytokine levels in the media were measured with an ELISA assay kit according to the manufacturer's instructions. Presences of different small letters and large letters on the bars indicate significant differences in the values of IL-6 and TNF- α , respectively ($p < 0.05$).

다 유의적으로 낮은 74.3%를 나타냄으로써($p < 0.001$) 고혈당에 의한 세포독성이 시사되었다. NG군과 HG군 각각에 5종 유황양파즙을 50-150 μ L 수준으로 첨가하자, 세포 생존율은 유황양파즙의 첨가 수준에 관계없이, NG군은 일정하였고, HG군은 NG군 수준으로 회복되는 것이 관찰되었다(Fig. 1). 이는 본 연구에서 사용한 유황양파즙의 원재료인 유황양파가, 유황을 첨가하지 않은 양파에 비해 페놀성 화합물의 함량이 2배 가량 높았다는 사실(1,312 vs 638 μ g quercetin equivalent/g) (6)과, 열처리에 의해 플라보노이드 함량이 증가된 결과(7)와 관련 지을 수 있다. 고혈당과 같은 산화적 스트레스는 자유라디칼을 포함한 활성산소종(reactive oxygen species)을 생성하므로(16), 유황양파즙에 함유된 플라보노이드 등의 항산화 물질들이 고혈당에 의한 세포독성을 억제시킨 것으로 일부 해석할 수 있다. 한편, 열처리 강도(intensity of thermal processing)에 따라 유황양파즙의 플라보노이드 함량이 유의적으로 증가하였다는 보고와는 달리(7), HG군에서 관찰된 세

포 생존율 회복 효과는 5종 유황양파즙이 유의적으로 다르지 않았다. Fig. 1의 결과는, 유황양파즙은 세포독성을 보이지 않으며, 고농도 당에 의한 세포독성을 오히려 다소 완화시켜 주었음을 시사한다.

유황양파즙의 염증성 사이토카인 억제 효과

유황양파즙을 50-150 μ L 범위로 달리하여 세포에 처리하였을 때, 모든 처리 수준에서 세포 생존율이 정상세포와 동일한 것으로 관찰됨에 따라, 유황양파즙이 고혈당으로 유도된 THP-1세포에서 염증성 사이토카인 분비에 미치는 영향은 가장 낮은 처리 수준인 50 μ L에서 검토되었다(Fig. 2). 고혈당 상태인 당뇨 환자들에게서 TNF- α , IL-6, IL-8, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)이 높은 수준으로 관찰되고, *in vitro* 고혈당 환경에서 TNF- α 와 IL-6가 증가된 것을 보고한 연구 결과에 따라(12), 본 실험에서는 IL-6와 TNF- α 두 염증성 사이토카인을 측정하였다.

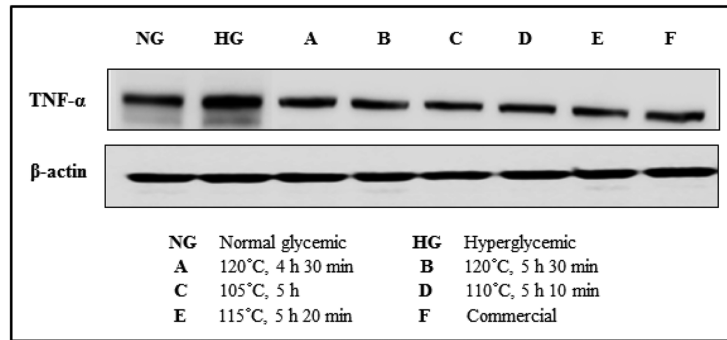


Fig. 3. Effect of onion juices on the expression level of inflammatory proteins (TNF- α) in HG-treated THP-1 cells. Cell lysates were prepared, and TNF- α level was evaluated by western blot analysis. Equal loading of protein was confirmed by stripping the immunoblot and reprobing it for β -actin protein. The immunoblots shown here are representative of three independent experiments.

그 결과, 고혈당으로 유도된 HG군은, IL-6와 TNF- α 가 각각 정상 혈당군인 NG군의 106%와 290% 수준을 나타내었다. 특히, IL-6보다는 TNF- α 에서 유의적 증가를 나타내었으며($p < 0.05$), 이 경향은 선행연구와도 일치하였다(12). 이러한 HG군에 유향양파즙을 처리하자, 모든 처리군에서 IL-6분비가 정상 혈당군 수준 이하로 감소되었으며, TNF- α 분비는 HG군 수준의 45-96%를 나타내어 전반적으로 분비가 저해되었다($p < 0.05$, Fig. 2). 염증성 사이토카인 분비는 이와 관련된 단백질과 전사인자들의 활성 및 발현이 억제됨으로써 저해된다는 기전 연구들을 토대로(12,13), 사이토카인의 단백질 발현을 확인하였다.

유향양파즙이 염증성 사이토카인 단백질 발현에 미친 영향

Fig. 2의 결과는 고혈당에 의해 증가된 염증성 사이토카인 IL-6와 TNF- α 의 분비가 유향양파즙에 의해 저해되었음을 보여주고 있다. NG조건과 HG조건 하에서 두 사이토카인의 분비를 살펴보면, HG 조건 하에서 TNF- α 의 분비가 유의적으로 증가한 것과 달리, IL-6 분비는 두 조건 하에서 유의적 차이를 나타내지 않았다. 따라서, 본 연구에서는 사이토카인 중 TNF- α 를 유사 고혈당 세포 환경에서 최적의 biomarker로 간주하여, 유향양파즙 처리가 TNF- α 발현에 영향을 주었는지를 검토하였다. 유향양파즙 50 μ L를 세포에 처리하고 단백질을 추출하여 Western blotting을 수행한 결과는 Fig. 3과 같다. HG군은 정상혈당 NG군에 비해 TNF- α 의 발현이 증가된 것이 관찰되었다. HG 조건에 유향양파즙을 함께 처리한 군들(lane A-F)에서는 TNF- α 발현 수준이 전반적으로 HG군보다 낮아져 유향양파즙 처리가 TNF- α 발현에 영향을 주었음을 보여주었다. 이는, 유향양파즙에 함유된 높은 수준의 플라보노이드와 관련된 것으로 보인다. 실제로 선행연구에서, 재배 중 유향처리 양파는 무처리 양파에 비해 페놀성 물질이 최대 2.9 배까지 증가되었으며(5,6), 유향 처리 횟수 증가에 따른 유향양파 내부에서의 페놀성 물질의 추가적 증가 현상도 관찰되었다(6). 이러한 현상은 양파즙으로 이행되어, 유향양파즙은 일반 양파즙보다 1.5가량 높은 플라보노이드 함량을 나타내었다(7). 식이인자에 의한 고혈당의 염증 억제 및 그 기전 연구에 따르면, 플라보노이드류인 luteolin과 fisetin 등은 고혈당 하에서 NF- κ B의 활성화를 억제하여 염증성 사이토카인의 생성을 저해했다고 보고되었다(14,15). 한편, 유향양파즙 속의 플라보노이드 함량은 제조 시 착즙 온도가 높고 착즙 시간이 길어질수록 유의적으로 증가하는 것으로 보고 되었으나(7), 본 연구에서 측정된 TNF- α 의 발현 수준은 열처리 조건에 따라서는 서로 크게 다르지 않았다(e.g., lane B vs. C). 이는, 고혈당으로 유도된 염증 반응 모델에서 유향양

파즙 처리에 의한 항염증 효능은 TNF- α 에 대한 영향뿐 아니라 상위 기전에서의 NF- κ B를 비롯한 여러 전사인자들, 그리고 이들을 전사인자로 하는 다른 염증관련 유전자들 등, 고혈당 조건에서 유도되는 다양한 염증 인자들에 대한 복합적 영향의 결과일 수 있음을 시사한다.

요 약

고혈당으로 유도된 염증반응 모델에서 유향양파즙(onion juice)의 항염증 효능을 평가하였다. 고혈당(HG, 25 mM glucose) 조건 하에서 48시간 배양된 THP-1 세포들은 정상혈당(NG, 5.5 mM glucose) 조건의 세포들에 비해 유의적으로 낮은 세포 생존율을 보였으나, 50-150 μ L 유향양파즙을 함께 처리하자 NG군 수준으로 회복되었다. 이는, 유향양파즙이 고농도 당에 의한 세포독성을 완화시켜 주었음을 시사한다. 고혈당으로 유도된 HG군에서 염증성 사이토카인 TNF- α 는 NG군의 290% 수준까지 분비되어 유의적으로 증가하였으나, 50 μ L 유향양파즙 처리로 TNF- α 의 분비 수준이 전반적으로 저해되었으며, TNF- α 의 발현 수준 역시 낮아져, 유향양파즙이 고혈당에 의한 염증반응을 저해하였음을 시사해 주었다. 이는 유향양파즙에서 보고된 높은 수준의 플라보노이드에 의한 효과로 일부 해석되었다. 본 연구는 식품 섭취를 통한 당뇨 및 당뇨합병증 예방의 가능성을 보여줌으로써, 식이인자의 항염증 효능에 관한 향후 연구들의 기초적 근거 자료로 활용될 수 있다.

References

- Albishi T, John JA, Al-Khalifa AS, Shahidi F. Antioxidant, anti-inflammatory and DNA scission inhibitory activities of phenolic compounds in selected onion and potato varieties. *J. Funct. Foods* 5: 930-939 (2013)
- Shon MY, Choi SD, Kahng GG, Nam SH, Sung NJ. Antimutagenic, antioxidant and free radical scavenging activity of ethyl acetate extracts from white, yellow and red onions. *Food Chem. Toxicol.* 42: 659-666 (2004)
- Higuchi O, Tateshita K, Nishimura H. Antioxidative activity of sulfur-containing compounds in *Allium* species for human low-density lipoprotein (LDL) oxidation *in vitro*. *J. Agr. Food Chem.* 51: 7208-7214 (2003)
- Roldán-Marín E, Sánchez-Moreno C, Lloría R, de Ancos B, Cano MP. Onion high-pressure processing: Flavonol content and antioxidant activity. *LWT-Food Sci. Technol.* 42: 835-841 (2009)
- Kwon E, Ryu D, Surh J. Quality characteristics of onions applied with methylsulfonylmethane (MSM) during cultivation. *Korean J. Food Sci. Technol.* 45: 213-220 (2013)

6. Choi B, Surh J. Influence of the number of sulfur applications on the improvement of the chemical composition and quality of onions. *Korean J. Food Sci. Technol.* 45: 478-487 (2013)
7. Choi B, Surh J. Effects of heat treatment on the quality of the onion juices prepared with sulfur-applied onions. *Korean J. Food Sci. Technol.* 46: 189-197 (2014)
8. Ruderman N, Williamson JR, Brownlee M. Glucose and diabetic vascular disease. *FASEB J.* 6: 2905-2914 (1992)
9. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr. Diabetes Rep.* 13: 435-444 (2013)
10. Jain SK, Kannan K, Lim G, Matthew-Greer J, McVie R, Bocchini JA Jr. Elevated blood interleukin-6 levels in hyperketonemic type 1 diabetic patients and secretion by acetoacetate-treated cultured U937 monocytes. *Diabetes Care* 26: 2139-2143 (2003)
11. Devaraj S, Glaser N, Griffen S, Wang-Polagruto J, Miguelino E, Jialal I. Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 55: 774-779 (2006)
12. Yun JM, Jialal I, Devaraj S. Epigenetic regulation of high glucose-induced proinflammatory cytokine production in monocytes by curcumin. *J. Nutr. Biochem.* 22: 450-458 (2011)
13. Jain SK, Rains J, Croad J, Larson B, Jones K. Curcumin supplementation lowers TNF- α , IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF- α , IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid. Redox Sign.* 11: 241-249 (2009)
14. Kim HJ, Kim SH, Yun JM. Fisetin inhibits hyperglycemia-induced proinflammatory cytokine production by epigenetic mechanisms. *Evid-Based Compl. Alt.* 2012: Article ID 639469 (2012)
15. Kim HJ, Lee W, Yun JM. Luteolin inhibits hyperglycemia-induced proinflammatory cytokine production and its epigenetic mechanism in human monocytes. *Phytother. Res.* 28: 1383-1391 (2014)
16. Yun JM, Chien A, Jialal I, Devaraj S. Resveratrol up-regulates SIRT1 and inhibits cellular oxidative stress in the diabetic milieu: mechanistic insights. *J. Nutr. Biochem.* 23: 699-705 (2012)