

Review

Flavonoids over women's health: a literature review

Jin-A Kim¹ and Eun Hee Kim^{2*}

¹Dept. of Physical Therapy, International University of Korea, Jinju 52833, Korea

²Dept. of Nursing Science, International University of Korea, Jinju 52833, Korea

Based on documentary research, this study intends to provide information relevant to the effect of flavonoids over women's health. In general, flavonoids act on cell regulation to cancer proliferation and possess antioxidant, anti-inflammation and anti-metastatic effects. This study focuses on the therapeutic effect of flavonoids in women. Using recent researches published from 2000 to 2017 relevant to women's health and flavonoids, data acquired from searches such as RISS and Google were analyzed, compared and arranged. Flavonoids are classified with various phenolic compounds, and it activates upon various conditions in women's body. According to several outcomes that involve the relation of flavonoids in women's health; it brings out significant implications in bone density, muscle, nerve, breast cancer, uterus cervical cancer and obesity. Hoping this literature review supports women patients and helps in the wellness of women, we sincerely look forward to disseminate this instructive and proper information to exploit flavonoids for enhancing health promotion.

Key words: *Flavonoids*, women's health, literature review, women's body, therapeutical effect

Introduction

건강을 정의하는 것은 쉬운 일이 아니다. 더구나 여성에서의 경우는 더 그러하다. 건강에 관한 위험한 행위는 건강과 관련된 혼란스러운 정보나 열로 검증되지 않은 요법과 제대로 이해되지 못하고 사용되는 독성 물질 및 기능식품 등의 과신, 그리고 잘못된 정보들로 현혹하는 다양한 건강 정보의 홍수 속에 무방비상태로 노출되어 있다.

많은 여성들은 자신의 현재 건강상태를 보다 향상시키고 증진시키기를 원한다. 하지만, 보건·의료인들은 처방이

필요한 치료제 이외에는 환자들이 무엇을 복용하든 무관심한 경향이 있다. 따라서 다양한 여성관련 질환과 플라보노이드와의 관련성에 대해서도 충분한 지식을 갖출 수 있도록 근거기반의 조언을 해줄 필요가 있다.

따라서 본 연구는 플라보노이드(flavonoids)와 여성 건강과의 관련성에 관련된 문헌 고찰들을 통해 이를 바탕으로 여성 환자뿐 아니라, 건강한 여성들에게도 플라보노이드가 유익하고 적절한 정보로 제공되어 건강증진에 보다 많은 도움을 주고자하는 목적에서 수행되었다.

2017년도 최근 연구 논문에서부터 2000년도까지 거슬러 플라보노이드와 여성 건강과의 관련성에 관한 발표 논문들을 RISS, Google 등의 문헌검색 프로그램을 통해 수집하여 자료들을 비교, 분석, 정리하였으며, 특히 플라보노이드와 여성 건강과의 관련성에 관한 연구결과들이 많지 않기에 주로 최근의 연구물들을 위주로 플라보노이드와 여성 건강과 관련한 암, 뼈 건강, 근육, 비만, 혈관 건강, 피부 노화 등과의 관련성을 고찰하는데 중점을 두었다.

Subject

플라보노이드는 페놀 화합물에 속하면서 C6-C3-C6의 기본 구조를 가지는 화합물의 총칭이다[1]. 천연 식물 및 각종 과일, 채소류에 존재하는 플라보노이드류는 크게 플라보놀(flavonol), 플라본(flavone), 플라바논(flavanone), 플라바놀(flavanol), 안토시아니딘(anthocyanidin), 이소플라본(isoflavone) 등으로 분류된다[2]. 천연물을 통한 플라보노이드의 함량 차이는 잎의 종류, 재배 조건, 수확 시기, 추출 조건, 표준물질 종류 등에 따라 다르게 나타난다[3]. 플라보노이드는 이처럼 여러 가지 조건에 의해 체내에서 그 활성이 달라질 수 있다.

플라보노이드와 여성 관련 암과의 관련성

세포의 성장과 세포주기는 밀접한 관련이 있으며 세포성장, 세포주기, 세포가 스스로 사멸하는 과정인 세포

*Corresponding author: Eun Hee Kim

Dept. of Nursing Science, International University of Korea, Jinju 52833, Korea

Tel: +82-55-751-7911, Fax: +82-55-751-7919, E-mail: iuknurse@nate.com

사멸사(apoptosis)가 몇몇 세포의 사멸과정에서 일어나지 않으면 암이 유발된다[4]. 이렇게 발생된 암세포는 세포주기 지연과 세포 사멸사를 통해 암을 억제할 수 있게 되는 것이다.

플라보노이드는 여성의 유방암, 자궁경부암, 위암, 대장암, 폐암 및 간암의 경우, 암세포 성장 억제를 보였다. 이는 DNA 핵산과 hydroxyl radical이 결합하여 DNA를 손상시켜 암을 유발하게 되는데, 이때 플라보노이드가 hydroxyl radical 제거능이 뛰어나 암세포 성장 억제에 효과적으로 작용함을 보고하였다[5]. 플라보노이드 함량이 높은 매화 잎의 항암 활성에 있어 아세톤, 에틸아세테이트, 클로르포름, 핵산, 에탄올 추출물들의 폐암세포(A549 cell) 억제 능력은 56.38-81.05%, 자궁경부암 세포(HeLa cell) 억제 능력은 56.37-79.47%, 뇌종양 세포(U87 cell) 억제능력은 73.25-74.60% 등의 높은 억제 능력을 보였다[6]. 이와 같이 플라보노이드 추출 방법에 따라 암의 억제 능력이 다름을 알 수 있다.

플라보노이드와 여성의 유방암

출산률 감소와 모유수유 감소로 유방암의 발생이 증가하고 있다. 유방암 세포(MCF-7)와 호르몬 비의존성 유방암(MDA-MB-231) 세포에서 플라보노이드는 yama, apopain 등으로 불리는 유전자인 세포질 내의 caspase-3를 활성화시켜, poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)의 발현이 활성화되어 DNA 분절화 현상과 핵의 응축을 유도하며 세포 자멸사 형태의 세포 사멸을 유도한다[7,8,9]. 또한 플라보노이드는 유방암세포의 세포 사멸사를 유도하여 암을 억제하기도 한다[10]. 플라보노이드는 유방암 세포의 세포수를 플라보노이드 농도에 따라 의존적으로 감소시키며, G1 arrest를 유도하여 유방암세포를 억제시킨다[11]. 반면 플라보노이드의 한 종류인 이소플라본은 cyclin B1, cyclin A, phosphorylated wee1 단백질 발현 감소로 인하여 세포주기가 G2/M기에서 정체되어 암세포를 억제하였다고도 보고하였다[12]. 따라서 플라보노이드가 유방암 세포의 세포 주기 변화를 유도한다는 것을 알 수 있다.

플라보노이드와 여성의 자궁경부암

여성의 자궁경부암은 주요 원인으로 알려진 인유두종 바이러스(human papilloma virus, HPV)에 의해 발생한다. DNA 복구를 돕는 PARP는 세포 사멸사 과정에서 불활성화 되어 세포 사멸사를 유도하는데, 플라보노이드는 자궁경부암의 cleaved PARP를 증가시켜 세포 사멸사를 유도한다[13]. 또한 플라보노이드가 caspase-9 및 caspase-3, -7을 활성화 시켜 세포 사멸사를 유도하고, 미토콘드리아 막 전위 변화를 일으켜 세포 사멸사 유도 기전인 미토콘드리아 pathway에 영향을 미친다[14]. 이처럼 플라보노이드는 세포 사멸사의 유도에 의해 자궁경부암의 감소에 영향을 미친다는 것을 알 수 있다.

플라보노이드와 여성의 폐암

미세먼지가 폐 세포의 염증반응을 유발하기에 미세먼지에

지속적으로 노출되면 천식, 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐암 등의 질환이 유발된다. 플라보노이드는 폐암 세포에서 미토콘드리아의 막전위를 낮춰 caspase-9, -3의 발현을 증가시킴으로써 세포 사멸사를 유도한다[15]. 플라보노이드는 이처럼 세포 사멸사의 유도로 폐암에 영향을 미쳐 폐암의 진행을 낮출 수도 있다.

플라보노이드와 여성의 대장암

암은 무제한적 증식, 자기 재생력을 반영하는 콜로니(colony) 형성 정도, 암 조직에서 벗어나 주변 조직으로 침윤한 후 새로운 종양을 형성하기 위해 이동성이 증가되는 전이 능력, 암세포가 전이 후 침윤하기 위해 세포에 유착하는 능력 등의 특성을 지닌다. 또한 암세포는 침윤 시 정상세포에 비하여 세포와 세포 간의 유착력이 감소하여 상호 결합력은 떨어지지만 세포와 세포의 기질 물질 간의 유착은 오히려 증가한다[16].

플라보노이드는 대장암 세포(HCT116 cell)에서 콜로니 형성 정도에 매우 큰 억제 활성을 보였으며, 유의미한 이동 억제 활성을 나타내었다. 세포외 기질(extracellular matrix)에 존재하는 fibronectin은 세포 유착 물질로서 작용한다. 그런데 플라보노이드는 암세포에 fibronectin이 부착되는 것을 억제시킨다[17]. 따라서 플라보노이드는 콜로니 형성 감소, 전이능력 감소, 세포 유착 억제 등의 과정을 통해 대장암의 감소를 유도한다는 결과를 알 수 있다.

플라보노이드와 신경세포의 건강

뇌에 존재하는 주된 콜린가수분해 효소로서, 콜린 동작성 시냅스에서의 신경전달을 완료하는 역할을 하는 AChE[18]와 콜린기반 에스테르(Choline-based esters)를 분해하는 효소인 BChE의 활성이 촉진되면 알츠하이머형 치매(Alzheimer's disease)가 촉진되며, 한편 알츠하이머형 치매 환자의 콜린성 신경전달 결손을 막기 위해서는 AChE 억제제가 필요한 것으로 보고하였다[19]. 그런데 플라보노이드는 이처럼 AChE와 BChE의 활성을 저해한다[20]. 플라보노이드의 산화방지 기능에 많이 관여하는 에틸아세테이트 분획물이 PC-12 신경세포의 보호 능력을 보였는데[21], 이는 플라보노이드가 산화방지제로서의 역할을 하며 또한 신경세포 보호 기능을 하는 것으로 밝혀졌다.

플라보노이드와 여성의 뼈 건강

여성의 연령증가에 따라 퇴행성 골관절염의 유병율이 점차 높아지고 관절장애를 유발하고 있다. 뼈를 파괴하고 흡수하는 역할을 하는 파골세포와 뼈 기질을 합성하고 채우는 역할을 하는 조골세포 사이의 균형은 에스트로겐 결핍에 의해 쉽게 파괴되며 따라서 여성들의 경우 보다 쉽게 골절이 유발되며[22], 특히 폐경이 진행되고 있는 여성은 에스트로겐 결핍에 따라 10년 사이에 약 20%의 뼈 무기질이 감소하여 뼈 흡수와 뼈 형성의 불균형으로 골다공증 또한 많이 발생된다[23]. 플라보노이드의 quercetin은 NF- κ B와 AP-1을 조절하며, RANKL에

의해 유도되는 c-Fos와 NFATc1의 발현 억제를 통해 파골세포의 분화를 억제하며 따라서 뼈 손실을 억제한다[24]. 플라보노이드는 뼈 조직에 존재하는 염기성 인산분해 효소(alkaline phosphatase; ALP)의 발현을 증가시켜 조골세포의 분화에 영향을 주어 뼈 성장이 활발히 일어나도록 돕고 있다[25]. 그리고 플라보노이드의 항산화 작용은 H₂O₂로 유도된 산화적 스트레스 상황 하에서 손상된 조골세포의 증식 및 분화를 촉진하고 손상을 억제하여 산화적 스트레스 상황의 조골세포를 보호하는 역할을 한다[26]. 따라서 플라보노이드는 골밀도, 뼈 무기질 함량 및 강도에 영향을 미치게 되며 뼈 대사의 이상을 억제한다는 것을 알 수 있다.

플라보노이드와 여성의 근육

여성 호르몬 감소가 시작되는 폐경 여성은 몸속의 염증성 사이토카인이 증가하면 근육의 이화작용을 촉진하여 근감소증을 유발시키며, 근육 감소 이후 체지방량이 증가하여 근감소성 비만이 되는 신체적 변화가 나타난다[27]. 또한 여성의 경우, 노화가 진행됨에 따라 근육량과 골밀도가 감소하고 근육 내 지방과 복강 내 지방 등 지방량이 증가하게 된다. 이렇게 비만을 동반한 근 감소성 비만(sarcopenic-obesity)인 경우, 만성질환의 주요 위험인자인 대사증후군에 노출될 위험이 높아진다[28]. 근육에 플라보노이드를 처리함에 따라 근육 성장을 억제시키는 myostatin이 감소한다[29]. 플라보노이드 섭취를 통해서 근육의 양과 근섬유의 크기가 유지되기도 한다[30]. 따라서 플라보노이드는 근감소증의 근육 성장 인자를 조절하는 것으로 보이며, 근위축 감소 또한 유도한다는 것을 알 수 있다.

플라보노이드와 여성의 비만

비만은 신체활동량 부족, 부적절한 생활 습관 및 식습관, 호르몬 관련 대사 이상 등 복합적 요인으로 인해 발생할 수 있다. 유리지방산(free fatty acids, FFA) 농도가 증가할수록 조직의 산화능력을 초과하여 지질대사체가 축적된다[31]. 지방세포 분화의 중요한 기능을 담당하고 있는 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ)는 지방산 대사와 지질 생합성에 주로 관여하는 전사인자인 sterol regulatory element-binding proteins-1c(SREBP-1c)에 의해 조절되고, 지방세포의 분화 초기 단계부터 발현이 유도되어 분화를 촉진시키며 근육 내 지방산 산화 증가를 유도해 골격근에서 포도당 이용을 감소시키고 간의 포도당 발생을 증가시킨다고 알려져 있다. 과도하게 생성된 활성산소가 섬유아세포(fibroblast)에서 전구지방세포(preadipocyte)로, 그리고 전구지방세포에서 지방세포(adipocyte)로 분화되는 과정을 촉진시키거나 지방세포 주변의 대식세포(macrophage)를 자극하여 추가적인 활성산소를 생성시켜 과도한 비만을 야기한다[32]. 플라보노이드는 지방세포의 전사인자인 PPAR γ 의 단백질 발현 및 mRNA 발현을 억제함으로써 지방세포로의 분화를 억제한다[33]. 또한 마우스

모델의 지방세포에서 플라보노이드를 통해 β -산화와 지질분해(lipolysis)를 촉진함으로써 비만억제의 효과를 보인다[34].

플라보노이드와 여성의 혈관 건강

죽상경화 과정에서 혈관내피 조직 부위에 단핵구의 유착(adhesion)이 활성화된다. 하지만 플라보노이드에 의해 TNF- α 활성화로 단핵구의 유착을 억제하여 죽상경화과정의 초기단계를 억제한다. 또한 죽상경화성 플라그 생성(단핵구 결집)에 관여하는 CAMs는 플라보노이드에 의해 혈관내피세포의 CAMs 발현을 억제시킨다[35].

플라보노이드와 활성산소

활성산소(reactive oxygen species, ROS)는 불안정한 상태에 있는 산소로서 산소의 불완전 환원으로 발생되며, 체내에서 산화작용을 일으켜 DNA 변성 및 세포막과 모든 세포 구조를 손상시켜 노화나 암, 심혈관계 질환, 퇴행성 질환 등의 만성질환을 촉진시키는 원인이 된다[36]. 그러나 플라보노이드는 높은 항산화 효과를 가진다. 또한 과도한 ROS와 산화 스트레스는 근육에 피로를 증가시켜 운동능력 또한 저하시킨다[37]. 플라보노이드는 운동으로 인한 산화적 스트레스를 방어함으로써 운동능력 향상에 효과적이다[38].

플라보노이드와 여성의 피부 노화

피부 조직에서 멜라닌의 과다 분비로 기미, 주근깨, 홍반, 노화 촉진, 피부암 등을 일으키게 된다[39]. 티로시네이스(tyrosinase)는 멜라닌 생성 첫 단계를 일으키는 효소로, 흑갈색의 공중합체인 멜라닌이 생성되는데 플라보노이드는 티로시네이스의 활성을 억제하여 티로신(tyrosine)의 산화 과정을 방해하여 색소 형성과 침착을 개선한다[40, 41]. 플라보노이드는 티로시네이스 활성을 억제하여 멜라닌 합성을 저해하여 미백제로서의 역할 또한 하게 된다[40, 42]. 플라보노이드 종류 중 flavonol의 quercetin은 양과 껍질에 함량이 높으며, 안면 마스크 팩을 제조하여 피부의 주름 개선을 연구한 결과, 눈가 피부의 거칠기가 감소하여 잔주름 개선 효과가 높게 나타나 주름 개선에 효과가 있다는 것을 확인하였다[44].

만성 피부 염증 반응과 홍반을 동반하는 아토피 피부는 이러한 염증을 완화하기 위해 염증 유발 부위에 멜라닌의 침착을 증가시키게 된다. 그런데 플라보노이드는 멜라닌 함량과 피부 홍반도 감소시킨다[45, 46]. 심한 가려움증을 동반하는 아토피 피부는 피부를 긁고 난 후 피부장벽 붕괴를 통한 2차 감염을 유발하여 염증반응이 더욱 악화되는데, 플라보노이드를 적용함에 따라 긁는 횟수가 감소되었고 가려움증 및 피부 염증을 억제하는 효과를 보고하였다[47]. 또한 아토피 피부염으로 경피 수분손실이 발생되어 가려움증이 유발되었는데 플라보노이드를 적용해 피부의 수분 함량이 증가하였다고 하였다[43]. 따라서 플라보노이드는 피부의 수분함량을 증가시켜 가려움증을

억제하는데 효과적인 것으로 사료된다.

Conclusion

플라보노이드는 페놀 화합물에 속하면서 C6-C3-C6의 기본 구조를 가지는 화합물의 총칭으로 [1], 천연물별 플라보노이드의 함량 차이는 잎의 종류, 재배 조건, 수확 시기, 추출 조건, 표준물질 종류 등에 따라 다르게 나타나며 [3] 또한 건강상의 여러 가지 조건에 의해 체내에서 그 활성 또한 달라질 수 있기에 본 연구에서는 여성 건강과 관련한 암, 근육, 신경, 뼈, 비만, 활성산소, 피부 노화와 플라보노이드와의 관련성을 살펴보았다. 우리 주변에서 쉽게 접할 수 있는 다양한 식물, 과일 속에 있는 플라보노이드는 항산화, 항암, 근육 감소 방지, 혈관 내 죽상경화성 플라그 감소, 뼈 소실 억제, 비만 감소, 노화 방지 등에 효과를 가지는 것으로 보고됨을 알 수 있었다.

다양한 분야에서 플라보노이드를 이용한 연구가 진행되고 있지만 여성의 건강과 관련한 플라보노이드의 효과에 관한 연구는 미비한 실정이었기에 본 연구를 통해 플라보노이드가 여성 건강과의 연관성을 살펴보았다. 이번 플라보노이드와 여성 건강과의 관계 등과 관련한 고찰이 여성의 건강에 유익한, 유용하게 활용될 수 있는 기초자료로서의 역할을 할 것이라 사료된다.

Acknowledgements

본 연구는 2018년도 한국국제대학교 교내연구비 지원을 받아 수행된 연구입니다.

ORCID

Eun Hee Kim, <http://orcid.org/0000-0002-1971-165X>

Reference

- Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am. J. Clin. Nutr* 2005;81:215-217.
- Jeon SK, Lee JW, Lee IS. Effect of antioxidant activity and induction of DNA damage on human gastric cancer cell by *Rubus coreanus* Miquel. *J Life Science* 2007;17:1723-1728.
- Kwak YE, Ju JH. Antioxidant and Anti-cancer Activities of Squash (*Cucurbita moschata* Duch.) Leaf Extract In vitro. *KOREAN J. FOOD SCI. TECHNOL* 2013;45:770-776.
- Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001;411:342-348.
- Choi IS, Cha EJ, Lee YR, Kim JK. Antioxidant and Anticancer Activities of Yak-Sun Tea Prepared by Oriental Medicinal Herbs. *Korean J. Food & Nutr* 2012;25:447-453.
- Kyu-A Rho, Gyeong-Ji Kim, Hyun-A Ji, Han-Sol Lim, Kang-Hyun Chung, Kwon-Jai Lee et al. Antitumor and Free Radical-Scavenging Activities of Various Extract Fractions of Fruits and Leaves from *Prunus mume*. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2015;44:1137-1143.
- Hyo-Jin Yoon, Seul Lee, In-Kyeong Hwang. Effects of Green Pepper (*Capsicum annum* var.) on Antioxidant Activity and Induction of Apoptosis in Human Breast Cancer Cell Lines *KOREAN J. FOOD SCI. TECHNOL* 2012;44:750-758.
- Soldani C, Scovassi AI. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 cleavage during apoptosis: an update. *Apoptosis* 2002;7:321-328.
- Sung Gyu Lee, Mi Hee Yu, Sam Pin Lee, In-Seon Lee. Antioxidant Activities and Induction of Apoptosis by Methanol Extracts from Avocado. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2008;37:269-275.
- Lee SN, Kang KJ. The effect of blueberry on ROS accumulation and cell death in human normal breast epithelial (MCF10A) and breast cancer (MCF7) cells. *Korean J Food & Nutr* 2008;21:416-424.
- Jin A Yoon, Sahng-Wook Hahm, Jieun Park, Yong-Suk Son. Total Polyphenol and Flavonoid of Fruit Extract of *Opuntia humifusa* and Its Inhibitory Effect on the Growth of MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2009;38:1679-1684.
- Shin JY, Kim TH, Kim AK. Anticancer Effects of the Isoflavone Extract from *Chungkukjang* via Cell Cycle Arrest and Apoptosis in MDA-MB-453 Cells. *Yakhak Hoeji* 2014;58:33-39.
- Li, X., Darzynkiewicz, Z. Cleavage of Poly (ADP-ribose) polymerase measured in situ in individual cells: relationship to DNA fragmentation and cell cycle position during apoptosis. *Exp. Cell Res.* 2000;255:125-132.
- Han SJ, Kim AK. Effect of Acacetin on the Apoptosis Induction of HeLa Cells. *Yakhak Hoeji* 2015;59:17-22.
- Zhai DD, Supaibulwatana K, Zhong JJ. Inhibition of tumor cell proliferation and induction of apoptosis in human lung carcinoma 95-D cells by a new sesquiterpene from hairy root cultures of *Artemisia annua*. *Phytomedicine* 2010;17:856-861.
- Kleinsmith LJ. Principles of cancer biology 1st ed. Life Science Publishing Co 2008;16-63.
- Kim SN, Song BR, Ju JH. Antioxidant Activities of *Perilla frutescens* Britton Seed Extract and Its Inhibitory Effects against Major Characteristics of Cancer Cells. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2015;44:208-215.
- Mount C, Downton C. Alzheimer disease: Progress or

- profit Nature Medicine 2006;12:780-784.
19. Szwajgier D, Borowiec K. Phenolic acids from malt are efficient acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. *J. Inst. Brew* 2012;118:40-48.
 20. Hwang JS, Im SB, Lee II. Effects of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* Ripe Fruits on Protection of Neuronal PC-12 Cells and Cholinesterase Inhibition. *KOREAN J. FOOD SCI. TECHNOL* 2016;48:86-91.
 21. Son JE, Lee BH, Nam TG, Im S, Chung DK. Flavonols from the ripe fruits of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten* protect neuronal PC-12 cells against oxidative stress. *J. Food Biochem* 2014;38:518-526.
 22. Koo HJ, Sohn EH, Kang SC. The Optimal Combination of the Mixture of Unripe *Rubus coreanus* and *Astragalus membranaceus* in the Activation and Differentiation of Osteoblastic Cells. *Korean J. Plant Res* 2013;26:658-662.
 23. Solt DB. The pathogenesis, oral manifestations, and implications for dentistry of metabolic bone disease. *Curr. Opin. Dent* 1991;1:783-791.
 23. Wattel A, Kamel S, Prouillet C, Petit JP, Lorget F. Flavonoid quercetin decreases osteoclastic differentiation induced by RANKL via a mechanism involving NF kappa B and AP-1. *J. Cell Biochem* 2004;92:285-295.
 24. Wattel A, Kamel S, Prouillet C, Petit JP, Lorget F. Flavonoid quercetin decreases osteoclastic differentiation induced by RANKL via a mechanism involving NF kappa B and AP-1. *J. Cell Biochem* 2004;92:285-295.
 25. Jeon MH, Kim YK, Park YS. Effect of Pine (*Pinus densiflora*) Needle Extracts on Synthesis of Collagen in Osteoblastic MC3T3-E1 Cells. *Journal of Life Science* 2010; 20:607-613.
 26. Seo JE, Kim GH. Antioxidant Activity and Differentiation Effect of *Taraxacum mongolicum* Extracts against Hydrogen Peroxide-induced Oxidative Damage of MC3T3-E1 Osteoblast Cells. *Korean J. Food Cookery SCI* 2012;28.
 27. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006; 119:9-17.
 28. Kim TN, Park MS, Lim KI, Yang SJ, Yoo HJ. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with metabolic syndrome and arterial stiffness: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011;93:285-291.
 29. Gutierrez-Salmeán G, Ciaraldi TP, Nogueira L. Effects of (-)-epicatechin on molecular modulators of skeletal muscle growth and differentiation. *J Nutr Biochem* 2014;25:91-94.
 30. Le NH, Kim CS, Park T. Quercetin Protects against Obesity-Induced Skeletal Muscle Inflammation and Atrophy. *Mediators Inflamm* 2014;2014:834294.
 31. Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab* 2007;5:167-179.
 32. Yamashita A, Soga Y, Iwamoto Y, Asano T, Li Y. DNA microarray analyses of genes expressed differentially in 3T3-L1 adipocytes co-cultured with murine macrophage cell line RAW264.7 in the presence of the toll-like receptor 4 ligand bacterial endotoxin. *Int. J. Obesity* 2008;32:1725-1729.
 33. Lim HJ, Seo JE, Chang YH. Anti-Obesity Effects of Jeju Hallabong Tangor (*Citrus kiyomi*×*ponkan*) Peel Extracts in 3T3-L1 Adipocytes. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2014;43:1688-1694.
 34. Kang SI, Shin HS, Kim HM, Hong YS, Yoon SA. Immature Citrus sunki peel extract exhibits anti-obesity effects by β -oxidation and lipolysis in high-fat diet-induced obese mice. *Biol Pharm Bull* 2012;35:223-230.
 35. Choi JS, Choi YJ, Park SH, Lee YJ. Selection of Flavonoids Inhibiting Expression of Cell Adhesion Molecules Induced by Tumor Necrosis Factor- α in Human Vascular Endothelial Cells. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr* 2002;31:1134-1141.
 36. Lee EK, Kwon WY, Lee JW, Yoon JA, Chung KH. Quality characteristics and antioxidant activity of vinegar supplemented added with *Akebia quinata* fruit during fermentation. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2014;43:1217-1227.
 37. Lee S, You Y, Yoon HG, Kim K, Park J. Fatigue-alleviating effect on mice of an ethanolic extract from *Rubus coreanus*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011;75:349-351.
 38. Kim KM, You YH. Stimulatory Effects of Extracts of Inner Bark from *Tabebuia avellanedae* on Exercise Endurance Capacity. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2014;43:1937-1941.
 39. Svobodova A, Psotova J, Walterova D. Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. *Biomed. Pap* 2003;147:137-145.
 40. Yim SH, Cho KS, Choi JH, Lee JH. Effect of Various Pear Cultivars at Different Fruit Development Stages on Antioxidant and Whitening Activities. *KOREAN J. FOOD SCI. TECHNOL* 2016;48:59-65.
 41. Chang YH, Kim C, Jung M, Lim YH, Lee S, Kang S. Inhibition of melanogenesis by selina-4(14),7(11)-dien-8-one isolated from *Atractylodis Rhizoma Alba*. *Biol. Pharm. Bull* 2007;30:719-723.
 42. Seo EJ, Hong ES, Choi MH, Lee SJ. The Antioxidant and Skin Whitening Effect of *Artemisia iwayomogi* Extracts. *KOREAN J. FOOD SCI. TECHNOL* 2012;44:89-93.
 43. Choi MO, Kim BJ, Jo SK, Jung HK. Anti-allergic activities of *Castanea crenata* inner shell extracts fermented by *Lactobacillus bifementans*. *Korean J Food*

- Preserv 2013;20:583-591.
44. Jeon SM, Choi MH, Lee YJ. Anti-wrinkle Effect of Facial Mask Pack Containing Onion (*Allium cepa*) Skin Extracts. *KSBB Journal* 2013;28:387-393.
 45. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol* 2011;242:233-246.
 46. Tominaga M, Takamori K. Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: Therapeutic implications. *J. Dermatol* 2014;41:205-212.
 47. Cho BO, Yin HH, Che DN, Kim SJ. Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-pruritic effects of grape branch extract. *KOREAN J. FOOD SCI. TECHNOL* 2016;48:590-596.