

Palmitoleik Asidin Bazı Kronik Hastalıklardaki Rolü: Kısa Derleme

Mahmut BODUR ¹, Aslı UÇAR ¹

ÖZ

Günümüzde obezite, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet gibi kronik hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. Diyet örüntüsünün kronik hastalıkların oluşumu ve ilerlemesindeki rolü iyi bilinmektedir. Yeterli ve dengeli bir diyetle bulunması gereken en önemli parçalardan birisi, besinlerle alınan yağlardır. Özellikle son yıllarda diyetle alınan toplam yağ miktarının yanı sıra farklı yağ asitlerinin rolü üzerinde durulmaktadır. Bu yağ asitlerinden biri olan palmitoleik asit on altı karbonlu, tekli doymamış bir yağ asididir. Palmitoleik asit, başlıca adipoz doku ve karaciğerde metabolize olmaktadır. Vücutta bulunan miktarları doku ve bölgeye spesifik olarak değişmektedir. Bununla birlikte, palmitoleik asidin bazal konsantrasyonları metabolik süreçlere bağlı olarak değişim göstermektedir. Bu nedenle palmitoleik asidin adipoz dokudan salınan bir "lipokin" olabileceği ve palmitoleik asit metabolizmasının kronik hastalıkların önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Palmitoleik asidin etkilerini açıklamak için daha kapsamlı kohort, longitudinal ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu derlemede obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların oluşumunda palmitoleik asit takviyesinin olası rolü güncel çalışmalar eşliğinde incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dislipidemiler; diyet yağları; obezite.

Palmitoleic Acid and its Role in Certain Chronic Diseases: A Brief Review

ABSTRACT

In recent years, the incidence of chronic diseases such as obesity, dyslipidemia, cardiovascular diseases, type 2 diabetes is increasing. The role of dietary pattern in the emergence and progression of chronic diseases is well known. One of the most important parts of a sufficient and balanced diet is the fat taken with food. Especially in recent years, the role of different fatty acids as well as the total amount of fat taken with diet has been focused on. Palmitoleic acid, one of these fatty acids, is a sixteen-carbon, monounsaturated fatty acid. Palmitoleic acid is metabolized mainly in adipose tissue and liver. The amount found in the body varies specifically for the tissue and the region. However, basal concentrations of palmitoleic acid vary depending on metabolic processes. Therefore, palmitoleic acid is thought to be a "lipokine" released from adipose tissue and palmitoleic acid metabolism may be effective in preventing chronic diseases. More comprehensive cohort, longitudinal and randomized controlled studies are needed to explain the effects of palmitoleic acid. In this review, the possible role of palmitoleic acid supplementation in the formation of chronic diseases such as obesity, type 2 diabetes and cardiovascular diseases was examined in the light of recent studies.

Keywords: Dyslipidemias; dietary fats; obesity.

GİRİŞ

Günümüzde kronik hastalıkların görülme sıklığı giderek artmaktadır ve bu nedenle kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi halk sağlığı politikalarının öncelikleri arasında yer almaktadır. Obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılması bu hastalıkların önlenmesinde yol göstericidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların ortaya çıkmasında temel nedenler arasında yetersiz beslenme, fiziksel inaktivite, tütün ve alkol kullanımı yer almaktadır (1,2).

¹ Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mahmut BODUR, e-mail: mahmutbodur@ankara.edu.tr
Geliş Tarihi / Received: 18.02.2020, Kabul Tarihi / Accepted: 25.12.2020

Özellikle son yıllarda yeterli ve dengeli beslenmenin kronik hastalıkların ve bu hastalıklara bağlı olarak gelişen komplikasyonların önlenmesindeki rolü önem kazanmaktadır.

Diyette yer alan karbonhidrat, yağ ve proteinler günlük alınan toplam enerjinin en önemli kısmını oluşturan makrobesin öğeleridir (3). Diyetle yağdan gelen enerji miktarının, kronik hastalıkların oluşumundaki etkisine ek olarak, diyetle alınan yağ asidi örüntüsünün de aslında çok önemli olduğu ve vücutta gerçekleşen birçok metabolik yolda etkin olabileceği saptanmıştır (4). Ulusal ve uluslararası beslenme rehberleri doymuş yağ asitlerinin (SFA) alımının azaltılmasını önerirken, diyetteki tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) miktarını artırmayı önermektedir (3-5). Tekli doymamış yağ asitleri olarak diyetle oleik asit ön plana çıkarken, palmitoleik asit güncel çalışmalarda üzerinde sıklıkla durulan bir diğer yağ asididir (6,7).

Palmitoleik asit, 16 karbonlu, 7. C atomunda çift bağ içeren bir tekli doymamış yağ asididir (7). Palmitoleik asidin, diyetle alımının yanı sıra endojen sentezi ve kronik hastalıklardaki yüksek serum konsantrasyonları, yapılan çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda serum palmitoleik asit konsantrasyonları sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (6,8). Başlıca karaciğerde ve adipoz dokuda metabolize olan palmitoleik asit, adipoz doku, eritrosit, hücre zarı gibi birçok farklı bölgede bulunabilmektedir (9,10). Kronik hastalıklara bağlı olarak dolaşımdaki değişen konsantrasyonları, bazal seviyesinin düşük konsantrasyonlarda bulunması ve adipoz doku, karaciğer, kas gibi farklı dokular üzerinde farklı metabolik yanıtlar oluşturmaya bağlı olarak palmitoleik asit bir lipokin olarak adlandırılmakta ve güncel çalışmalarda bu rolü üzerinde durulmaktadır (11). Ancak kronik hastalıklar üzerindeki etkilerini gösteren çalışmalar az sayıdadır. Bu nedenle bu derleme çalışmanın amacı, palmitoleik asidin sağlık üzerine etkileri ve obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklardaki olası rolünü güncel çalışmalar eşliğinde incelemektir.

Diyet kaynakları

Palmitoleik asit, cis ve trans formlarında olup alınan toplam enerjinin %4'ünden daha azına katkı vermektedir. Kan lipit havuzunda en yaygın bulunan 2. tekli doymamış yağ asidi olarak öne çıkmakta, ancak günlük diyetle düşük miktarlarda bulunmaktadır (7). Belirgin olarak bulunduğu bir besin olmamakla birlikte diyet kaynakları arasında somon (%6/100 g yağ asitleri), morina karaciğer yağı (%7/100 g yağ asitleri) ve makademya yağı (%17/100 g yağ asitleri) yer almaktadır (12). Yalancı iğde olarak bilinen *hippophae rhamnoides*inde iyi bir palmitoleat kaynağı olduğu gösterilmektedir ve özellikle Asya bölgesinde kullanıldığı bildirilmektedir (13). Trans-palmitoleatın diyet kaynaklarında ise kısmi hidrojenize yağlar ve süt ürünleri bulunmaktadır (14).

Endojen Palmitoleat Sentezi

Diyet kaynaklarının kısıtlı olması ve hızlı okside olması palmitoleik asidin endojen sentezinin önemini göstermektedir. Palmitoleik asit, insanlarda başlıca palmitat ve oleik asitten endojen *de novo lipojenez* ile sentezlenmektedir. Tekli doymamış yağ asitlerinin

sentezinde hız kısıtlayıcı basamakta yer alan stearil Co-A desaturaz-1 (SCD-1) enzimi palmitoleik asidin sentezinde de görev almaktadır. Metabolizması oleik asitle benzerlik gösteren palmitoleik asit, hızlı bir şekilde dokulara geçiş yaparak burada nötral yağların bileşiminde yer almaktadır (15).

Cis-palmitoleik asidin yanısıra vücutta düşük konsantrasyonlarda trans-palmitoleik asidinde endojen sentezinin olduğu bildirilmektedir. Diyetle alınan vakkenin asitin (18:1t11) zincir kısalması ile %17 oranında trans-palmitoleik aside dönüştüğü saptanmıştır (16). İnsanlarda cis-palmitoleat biyosentezi başlıca karaciğerde ve ikincil olarak da adipoz dokuda gerçekleşmektedir. Adipoz dokuda palmitoleik asit, fosfolipidler, trigliseritler, waxlar ve kolesterol esterleri gibi kompleks lipitlerin kompozisyonlarında bulunabilmektedir. Bununla birlikte palmitoleik asidin plazma trigliseritleri, plazma fosfolipitleri, plateletler, kırmızı kan hücreleri ve adipoz dokuda bulunan yağ asitleri içerisindeki miktarı %0,4-5,2 arasında değişebilmektedir (9,10). Palmitoleik asit miktarlarının bulunduğu dokuya özgü olarak da değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Üst kol ve uyluktaki subkutanöz adipoz dokudaki palmitoleik asit seviyeleri, abdominal subkutanöz yağlardan daha yüksektir.

Sağlık üzerine etkileri

Bazı kronik hastalıkların oluşumu ve sağlığı iyileştirici etkileri nedeniyle palmitoleik asit bir "lipokin" olarak düşünülmektedir. Yağ asidi şaperonları olan yağ asidi bağlayıcı protein 4 ve yağ asidi bağlayıcı protein 5 bulunmayan bir fare modeli kullanıldığında SCD-1 enzim aktivitesinin ve buna bağlı olarak adipoz dokuda palmitoleat konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte, palmitoleatın bazal seviyelerinin düşük konsantrasyonlarda olması, fizyolojik koşullara bağlı olarak bu konsantrasyonlarının değiştirilmesi, adipoz dokudan salınmasına rağmen karaciğerde hepatosteatozu baskılaması ve kaslarda insülin duyarlılığını artırması "lipokin" olarak kabul edilmesine yol açmıştır (11).

Yapılan kesitsel çalışmalarda palmitoleik asidin obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına sahip bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu saptanmıştır (6,8). Çin'de 50-70 yaş aralığındaki 3107 bireyle gerçekleştirilen bir çalışmada palmitoleik asidin eritrositlerdeki konsantrasyonunun metabolik sendrom ve tip 2 diyabet riski ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır (17,18). Benzer şekilde 112 sağlıklı çocukta, plazma palmitoleik asit konsantrasyonları ile abdominal obezite arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (19). Aşağıda palmitoleik asidin bu hastalıklar ile ilişkisi açıklanmaktadır.

Obezite

Obezite, vücutta yağ dokusunun artışı ile karakterize olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Çocuklarda ve yetişkinlerde yapılan çalışmalarda obez bireylerde palmitoleik asit seviyelerinin plazmada daha yüksek olduğu saptanmıştır (17-19). Abdominal adipozite ile palmitoleat düzeyleri arasında SCD1 aktivitesinin artmasına bağlı olarak pozitif yönlü korelasyon olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle, artmış palmitoleat konsantrasyonlarının, obezitenin patogenezinde rol oynayan önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir

(11). Ancak yapılan bir başka prospektif çalışmada plazma trans-palmitoleat düzeyleri ile beden kütle indeksi (BKİ) ve bel çevresi arasındaki korelasyon düşük bulunmuştur (20).

Palmitoleik asit takviyesinin obezitenin kontrolünde etkili olabileceği bazı çalışmalarda rapor edilmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde 300 mg/kg palmitoleik asit takviyesinin 10 gün sonunda insülin duyarlılığını ve adipoz dokuda GLUT 4 seviyelerini modüle ederek glukoz alımını artırdığı saptanmıştır (21). Benzer şekilde yapılan bir başka hayvan çalışmasında da 2 g/kg makademya fıstığı (haftada 3 kez/12 hafta) ile palmitoleik asit suplemantasyonunun adipoz dokuda hipertropiyi ve inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini azalttığı saptanmıştır (22). Ancak makademya fıstığının palmitoleik asidin yanı sıra yüksek oleik asit düzeyleri içermesi de yapılan çalışmalarda palmitoleik asidin etkisini saptamayı zorlaştırdığı belirtilmektedir. Genç erişkinlerde, 1 gün boyunca daha yüksek palmitoleik asit alımı, gastrointestinal geçişi ve iştahı etkileyen gastrik yarı boşalma zamanını yavaşlatmaktadır (23). Benzer şekilde erkek sıçanlarda, palmitoleik asit ve bir TG-palmitoleat formunun verilmesi, artan kolesistokinin konsantrasyonları yoluyla besin alımını azaltmıştır. Bu nedenle, eksojen palmitoleat'ın kısa vadeli etkilerinin doyumluk hissini oluşturarak besin alımını azaltabileceği gösterilmektedir (24).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, dolaşımda bulunan palmitoleat düzeylerinin kolesterol metabolizmasında etkili olabileceğini göstermektedir (Tablo 1). Çin'de yapılan bir çalışmada plazma fosfolipitlerde bulunan palmitoleat seviyesinin düşük LDL kolesterol ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (25). Ancak yapılan bir çalışmada eritrosit membranında bulunan cis palmitoleat düzeylerinin koroner kalp hastalıkları riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (8). Ancak eritrositlerdeki palmitoleat konsantrasyonlarının doku ve plazmadaki palmitoleat konsantrasyonlarını yansıtmayacağı belirtilmektedir (26).

Yapılan bir çalışmada dislipidemili bireylere 30 gün süresince verilen 220,5 mg cis-palmitoleat takviyesinin C-reaktif protein (CRP), trigliserit, LDL kolesterol düzeylerini düşürürken, HDL kolesterol düzeylerini artırdığı saptanmıştır (27). Benzer şekilde sağlıklı bireylerde 20 g makademya fıstığının 3 hafta tüketiminin toplam kolesterol, LDL ve BKİ değerlerinde azalma sağladığı saptanmıştır (28). Ancak hiperkolesterolemik bireylerde 3 hafta süreyle palmitoleik asit (enerjinin %18'i), oleik asit (enerjinin %50) ve palmitik asitten (enerjinin %25) zengin diyetlerde beslenmesi sonucunda oleik asit tüketen gruba kıyasla palmitoleik asit tüketen grupta toplam kolesterol, LDL düzeyleri artarken, HDL kolesterol düzeylerinde azalma saptanmıştır (29).

Tablo 1. Palmitoleik asit takviyesinin kan kolesterol düzeyleri üzerine etkisi

Palmitoleik Asit Tüketim Düzeyi/Süre	Örneklem	Belirteçler	Sonuçların Özeti	Referans
Palmitoleik asit grubu (Enerji %18)/ oleik asit (E%50)/ palmitik asit (E%25) /3 hafta	Hiperkolesterolemik bireyler (n=34)	Toplam kolesterol, HDL, LDL	Palmitoleik asit grubunda toplam kolesterol, LDL seviyelerinde artış/ HDL düzeylerinde azalma	(29)
20 g makademya fıstığı/Hindistan cevizi yağı/tereyağı /3 hafta	Sağlıklı bireyler (n=71)	Toplam kolesterol, LDL ve vücut ağırlığı	Makademya fıstığı grubunda toplam kolesterol, LDL, vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinde azalma	(28)
Tipik Amerikan diyeti/E%15 MUFA içeren diyet/E%20 palmitoleik asit /30 gün	Sağlıklı bireyler (n=30)	Toplam kolesterol, HDL, LDL	Toplam kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinde azalma	(34)
Makademya fıstığı (40-90 g/gün) /4 hafta	Hiperkolesterolemik erkek birey	Toplam kolesterol, HDL, LDL, müdahale öncesi ve sonrası plazma yağ asitleri profili	Toplam kolesterol, LDL düzeylerinde azalma, HDL ve plazma palmitoleik asit, oleik asit seviyelerinde artış	(35)
Makademya fıstığı (42.5 g/gün)/tipik Amerikan diyeti/5 hafta	Hiperkolesterolemik bireyler (n=25)	Toplam kolesterol, non-HDL, LDL, plazma yağ asitleri profili	Toplam kolesterol, LDL, non-HDL seviyelerinde azalma, plazma palmitoleik asit seviyelerinde artış.	(36)
220 mg palmitoleik asit/1000 mg MCT içeren kapsül jel/30 gün	Dislipidemi ve sistemik inflamasyonlu yetişkin bireyler (n=30)	Toplam kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, CRP	CRP, HDL, trigliserit seviyelerinde azalma, HDL seviyelerinde artış	(27)

Tip 2 Diyabet ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, kronik hastalıkların temelinde yer alan ve insülinin periferik dokularda işlev gösterememesi ile karakterize bir durumdur. Yapılan hayvan çalışmalarında palmitoleik asidin endojen sentezi ve diyetle alınımının insülin duyarlılığını artırabildiği gösterilmektedir (11, 30). Yapılan bir hayvan çalışmasında adipoz dokudan gelen palmitoleik asidin, kaslarda insülin duyarlılığını arttırdığı ve yağ dokusunda monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ekspresyonunu baskıladığı belirtilmiştir (11). Ayrıca, palmitoleik asidin, GLUT-4'ün plazma membranına translokasyonu yoluyla insülin direnci üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu rapor edilmiştir (31). Hücrel çalışmalarda ise yüksek palmitatın yol açtığı endoplazmik retikulum stresini ve apoptozu önleyebildiği gösterilmiştir (32). Yüksek yağlı diyetle beslenen kontrol ve PPAR- α gen ifadesi durdurulmuş (knock out) farelere 14 gün süreyle 300 mg/kg palmitoleik asit takviyesinin insülin direncini ve interlökin-1 seviyelerini azalttığı, glukoz alımını uyardığı saptanmıştır (33). Benzer şekilde yapılan bir başka hayvan çalışmasında da obez-diyabetik farelerde hiperglisemi ve hipertrigliseridemi azalttığı, insülin duyarlılığını artırdığı ve adipoz dokudan TNF- α salınımını azalttığı saptanmıştır (30). Bu çalışmalara ek olarak insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında ise plazma trans-palmitoleat düzeylerindeki her %0.05'lik artışın tip 2 diyabet gelişimini %28-32 oranında azaltacağı rapor edilmiştir (20). Ancak insan çalışmalarında palmitoleik asit takviyesi bulunan randomize kontrollü çalışmaya rastlanmamıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Palmitoleatın, obezite gelişimindeki rolü, karaciğer veya kardiyovasküler sağlığa olan katkısı henüz net olmamakla birlikte yüksek palmitoleat konsantrasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında, palmitoleik asidin artmış transkripsiyonel aktivite, geliştirilmiş insülin sinyali, enzimler ile sitokinlerin modülasyonu gibi çeşitli mekanizmalar aracılığı ile insülin duyarlılığını geliştirebileceği gösterilmiş ancak insan çalışmalarında henüz kanıtlanamamıştır. Bununla birlikte yapılan hayvan çalışmaları ile insan çalışmaları arasında gözlenen tutarsızlıkların gerekçesi bilinmemektedir. Bu nedenle palmitoleatın farklı etnik kökenlere, yaşlara ve halihazırda bir kronik hastalığa sahip bireylerde olan etkilerini ve bu etkileri açıklamak için bu konuda yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: M.B., A.U.; Tasarım: M.B., A.U.; Literatür Taraması: M.B., A.U.; Makale Yazımı: M.B.; Eleştirel İnceleme: M.B., A.U.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization [Internet]. Switzerland: Global status report on noncommunicable diseases [Updated: 2011; Cited 2020 January 7]. Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-report2010/en/>.
2. World Health Organization [Internet]. Switzerland: Global status report on noncommunicable diseases [Updated: 2014; Cited 2020 January 7]. Available

from: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.

3. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. Yayın No: 1031. Ankara: Kayhan Ajans; 2016.
4. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Fats and fatty acids in human nutrition Report of an expert consultation. FAO Food Nutr Pap. 2010; 91: 1-166.
5. World Health Organization [Internet]. Switzerland: Global atlas on cardiovascular disease prevention and control [Updated: 2011; Cited 2020 January 7]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/.
6. Hodson L, Karpe F. Is there something special about palmitoleate? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013; 16(2): 225-31.
7. Gong J, Campos H, McGarvey S, Wu Z, Goldberg R, Baylin A. Adipose tissue palmitoleic acid and obesity in humans: does it behave as a lipokine? Am J Clin Nutr. 2011; 93(1):186-91.
8. Djousse L, Matthan NR, Lichtenstein AH, Gaziano JM. Red blood cell membrane concentration of cis-palmitoleic and cis-vaccenic acids and risk of coronary heart disease. Am J Cardiol. 2012;110(4): 539-44.
9. Walker CG, Browning LM, Stecher L, West AL, Madden J, Jebb SA, et al. Fatty acid profile of plasma NEFA does not reflect adipose tissue fatty acid profile. Br J Nutr. 2015; 114(5): 756-62.
10. Walker CG, West AL, Browning LM, Madden J, Gambell JM, Jebb SA, et al. The pattern of fatty acids displaced by epa and dha following 12 months supplementation varies between blood cell and plasma fractions. Nutrients. 2015; 7(8): 6281-93.
11. Cao H, Gerhold K, Mayers JR, Wiest MM, Watkins SM, Hotamisligil GS. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. Cell. 2008; 134(6): 933-44.
12. Frigolet ME, Gutierrez-Aguilar R. The Role of the Novel Lipokine Palmitoleic Acid in Health and Disease. Adv Nutr. 2017; 8(1): 173-81.
13. Fatima T, Snyder CL, Schroeder WR, Cram D, Datla R, Wishart D, et al. Fatty acid composition of developing sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) berry and the transcriptome of the mature seed. PLoS One. 2012; 7(4): 1-18
14. Micha R, King IB, Lemaitre RN, Rimm EB, Sacks F, Song X, et al. Food sources of individual plasma phospholipid trans fatty acid isomers: the Cardiovascular Health Study. Am J Clin Nutr. 2010; 91(4): 883-93.
15. Goeransson G. The metabolism of fatty acids in the rat palmitoleic acid. Acta Physiol Scand. 1965; 63: 428-33.
16. Jaudszus A, Kramer R, Pfeuffer M, Roth A, Jahreis G, Kuhnt K. trans Palmitoleic acid arises endogenously from dietary vaccenic acid. Am J Clin Nutr. 2014; 99(3): 431-5.
17. Zong G, Ye X, Sun L, Li H, Yu Z, Hu FB, et al. Associations of erythrocyte palmitoleic acid with adipokines, inflammatory markers, and the metabolic

- syndrome in middle-aged and older Chinese. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(5): 970-6.
18. Zong G, Zhu J, Sun L, Ye X, Lu L, Jin Q, et al. Associations of erythrocyte fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of metabolic syndrome in a cohort study of middle-aged and older Chinese. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98(2): 319-26.
 19. Okada T, Furuhashi N, Kuromori Y, Miyashita M, Iwata F, Harada K. Plasma palmitoleic acid content and obesity in children. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(4): 747-50.
 20. Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, Song X, Siscovick DS, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2010; 153(12): 790-9.
 21. Bolsoni-Lopes A, Festuccia WT, Chimin P, Farias TS, Torres-Leal FL, Cruz MM, et al. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocytes GLUT4 content and glucose uptake in association with AMPK activation. *Lipids Health Dis.* 2014; 13: 199-10.
 22. Lima EA, Silveira LS, Masi LN, Crisma AR, Davanso MR, Souza GI, et al. Macadamia oil supplementation attenuates inflammation and adipocyte hypertrophy in obese mice. *Mediators Inflamm.* 2014; 870634: 1-9.
 23. Markey O, McClean CM, Medlow P, Davison GW, Trinick TR, Duly E, et al. Effect of cinnamon on gastric emptying, arterial stiffness, postprandial lipemia, glycemia, and appetite responses to high-fat breakfast. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10: 78-7.
 24. Yang ZH, Takeo J, Katayama M. Oral administration of omega-7 palmitoleic acid induces satiety and the release of appetite-related hormones in male rats. *Appetite.* 2013; 65: 1-7.
 25. Foryst-Ludwig A, Kreissl MC, Benz V, Brix S, Smeir E, Ban Z, et al. Adipose Tissue Lipolysis Promotes Exercise-induced Cardiac Hypertrophy Involving the Lipokine C16:1n7-Palmitoleate. *J Biol Chem.* 2015; 290(39): 23603-15.
 26. Arab L. Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr.* 2003; 133 Suppl 3(3): 925-32.
 27. Bernstein AM, Roizen MF, Martinez L. Purified palmitoleic acid for the reduction of high-sensitivity C-reactive protein and serum lipids: a double-blinded, randomized, placebo controlled study. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(6): 612-7.
 28. Hiraoka-Yamamoto J, Ikeda K, Negishi H, Mori M, Hirose A, Sawada S, et al. Serum lipid effects of a monounsaturated (palmitoleic) fatty acid-rich diet based on macadamia nuts in healthy, young Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004; 31 Suppl 2: 37-8.
 29. Nestel P, Clifton P, Noakes M. Effects of increasing dietary palmitoleic acid compared with palmitic and oleic acids on plasma lipids of hypercholesterolemic men. *J Lipid Res.* 1994; 35(4): 656-62.
 30. Curb JD, Wergowske G, Dobbs JC, Abbott RD, Huang B. Serum lipid effects of a high-monounsaturated fat diet based on macadamia nuts. *Arch Intern Med.* 2000; 160(8): 1154-8.
 31. Garg ML, Blake RJ, Wills RB. Macadamia nut consumption lowers plasma total and LDL cholesterol levels in hypercholesterolemic men. *J Nutr.* 2003; 133(4): 1060-3.
 32. Griel AE, Cao Y, Bagshaw DD, Cifelli AM, Holub B, Kris-Etherton PM. A macadamia nut-rich diet reduces total and LDL-cholesterol in mildly hypercholesterolemic men and women. *J Nutr.* 2008; 138(4): 761-7.
 33. Dimopoulos N, Watson M, Sakamoto K, Hundal HS. Differential effects of palmitate and palmitoleate on insulin action and glucose utilization in rat L6 skeletal muscle cells. *Biochem J.* 2006; 399(3): 473-81.
 34. Erbay E, Babaev VR, Mayers JR, Makowski L, Charles KN, Snitow ME, et al. Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis. *Nat Med.* 2009; 15(12): 1383-91.
 35. Souza CO, Teixeira AA, Lima EA, Batatinha HA, Gomes LM, Carvalho-Silva M, et al. Palmitoleic acid (n-7) attenuates the immunometabolic disturbances caused by a high-fat diet independently of PPARalpha. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 582197.
 36. Yang ZH, Miyahara H, Hatanaka A. Chronic administration of palmitoleic acid reduces insulin resistance and hepatic lipid accumulation in KK-Ay Mice with genetic type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 120-8.