

Trans-9 18:1 Oktadesenoik Asit İzomerinin İnsülin Direnci Üzerine Etkileri

Effects of the Trans-9 18:1 Octadecenoic Acid Isomer on Insulin Resistance

Nezihe Pehlivanlı, Mehmet Gürbilek, Çiğdem Damla Çetinkaya*, Cemile Topcu

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya/Türkiye

ÖZET

Amaç: Trans yağ asitleri hücre membran fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda Trans-9 18:1 oktadesenoik asit izomerinin insülin direnci üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 40 adet erkek rat kullanıldı. Ratlar dört gruba ayrıldı. 1. Grup yağsız diyetle, 2. Grup oleik asit, 3. Grup margarin ve 4. Grup Trans-9 18:1 oktadesenoik asit izomeri ile 20 gün boyunca beslendi. Beslenme periyodunun ardından ratların yaşamları sonlandırıldı ve kan örnekleri toplandı. Glukoz ve fruktozamin düzeyleri kolorimetrik metodla, adiponektin ve resistin düzeyleri de ELISA metoduyla tesbit edildi.

Bulgular: Trans-9 18:1 ile beslenen grupta fruktozamin ve glukoz düzeylerini oleik asit grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulduk. Margarin grubu ile karşılaştırıldığında; oleik asit grubunda fruktozamin, glukoz ve adiponektin seviyeleri anlamlı şekilde düşük, resistin seviyesi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Trans yağ asidi grubunda margarin grubuna göre, adiponektin seviyesi anlamlı şekilde düşük, resistin seviyesi ise anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır.

Sonuç: Tüketilen trans yağ asitlerinin miktarı toplum sağlığı açısından büyük önem taşıdığından diyetteki miktarı mümkün olduğu kadar sınırlandırılmalıdır. Trans yağ asidinin insülin duyarlılığı üzerindeki etkilerini göstermek için kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Trans yağ asidi, adiponektin, resistin

ABSTRACT

Objective: Since trans fatty acids (TFA) might interfere with cell membrane functions. Therefore, the aim of our study was to investigate the effect of trans 9:18 1 octadecenoic acid isomer on insulin resistance.

Materials and Methods: Forty male rats were used in the study. Rats were divided into four groups: group 1 were fed oil-free diet (control), group 2 were fed oleic acid, group 3 were fed margarine and group 4 were fed trans-9 18:1 octadecenoic acid isomers for 20 days. At the end of the nutritional period, rats were sacrificed and examples of blood was collected. Glucose and fructosamine levels was determined by colorimetric method, as well as plasma adiponectin and resistin levels by ELISA method.

Results: Fructosamine and glucose levels were significantly high in Trans-9 18:1 fed rats compared with oleic acid group. Compared with margarine fed rats, adiponectin, glucose and fructosamine levels were low and resistin level was high in oleic acid group. In TFA group, adiponectin level was significantly low and resistin level was significantly high compared with margarine group.

Conclusions: The amount in the diet is very important in terms of public health of the consumed amount of trans fatty acids should be limited as much as possible. Large controlled trials have been required to demonstrate adverse effects of TFA on insulin sensitivity.

Key Words: Trans fatty acid, adiponectin, resistin

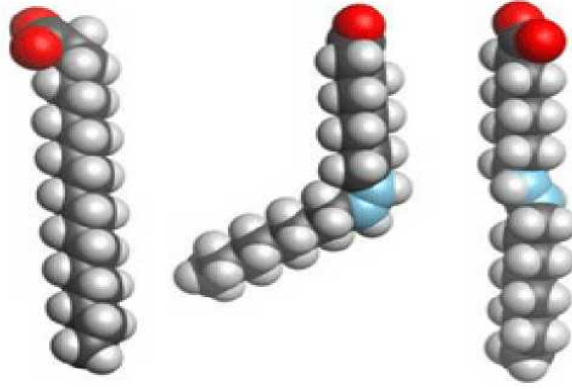
Giriş

Ülkemizde son yıllarda kahvaltılık ve yemeklik margarin tüketimi azalma gösterirken, gıda endüstrisinde kullanılan margarin miktarı artış göstermektedir. Margarinler kısmi hidrojenasyon yöntemi ile bitkisel yağlardan üretilmektedir. Hidrojenasyon yöntemi süresince doymamış yağ asitlerinin trans izomerleri meydana gelmektedir. Margarin endüstrisinin gelişmesiyle de trans yağ asidi içeriği yüksek yağların beslenmedeki yeri artmıştır. (1).

Trans yağ asitleri; trans konfigürasyonunda en az bir çift bağa sahip doymamış yağ asitleridir (2). Çift bağ sayısı cis izomerlere göre daha küçük, açıl zinciri daha doğrusaldır. Dolayısıyla erime noktası ve termodinamik stabilitesi daha yüksek olan farklı fiziksel özellikte sert bir molekül ortaya çıkmaktadır (3).

İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine taşıma işlevinin azalması veya kaybolması olayıdır. İnsülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca

Stearik asit Oleik asit Elaidik asit



Şekil 1. Yağ asitlerinin zincir yapıları.

glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile birlikte bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabetes mellitus gelişir. Bu özellik insülin direncinin en göze çarpan tablosudur (4).

İnsülin direnci oluşmasıyla meydana gelen metabolizmadaki değişiklikleri tanımlayabilmek için kandaki fruktozamin ve glukoz düzeyleri değerlendirilir. Fruktozamin kandaki 2-3 haftalık şeker seviyesini gösterir.

Yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda ekstraselüler sıvıya sitokin, hormon salgılayan aktif endokrin organ olduğu gösterilmiştir (5). Adiponektin adipoz dokudan salınan, insülin duyarlılığını artıran, antiinflamatuvar, antiproliferatif, antiangiogenetik özellikleri olan bir peptiddir. Adiponektin düzeylerindeki azalmanın diyabet, dislipidemi, ve ateroskleroza neden olduğu ortaya konmuştur (6).

Genellikle adiponektin düzeyleri obezitenin gelişmesiyle birlikte azalmaktadır ayrıca adiponektin düzeyleri tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda önemli derecede daha düşüktür (7, 8).

Resistin obezite ve tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili, yağ hücresinden salgılanan yeni bir polipeptiddir. Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur ve obezitede adipogenezini inhibe eder (9).

Biz bu çalışmamızda, diyet ile alınan trans-9 18:1 oktadesenoik asit izomerinin insülin direnci üzerine etkisini değerlendirmek için, adiponektin ve resistin

düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya başlamadan önce 2009/12 Sayılı proje, 13/03/2009 tarihinde yapılan SÜDAM Deney Hayvanları Etik Kurul Toplantısı'nda kabul edilerek izin alındı ve araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 09202047 proje numarası ile desteklendi.

Çalışmamıza Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edilen 40 adet erkek (6 aylık, yaklaşık 280-300 gr ağırlığında) Sprague Dawley albino soyunda ratlar kullanıldı. Sıçanlar tüm çalışma boyunca iklim kontrollü odalarda, $20 \pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklıkta, %45 rölatif nem ve 12/12 ışık periyodundaydı.

Sıçanlar polikarbonat malzemeden yapılmış, Tip 4 standardında kafeslerde, her kafeste 5 sıçan olacak şekilde tutuldu. Yem, su ad libitum verildi. Çeşme suyu her gün taze olarak verildi. Rasyonları, Kuzucu yem firması tarafından hazırlandı. Rasyonda herhangi bir hayvansal ve bitkisel yağ kullanılmadı. Rasyondaki diğer parametreler standart sıçan yeminde olan değerlerdi. Elaidik asit (trans-9 18:1 oktadesenoik asit) izomeri ve oleik asit her gün düzenli olarak aynı saatte, bir bakıcı tarafından gevşek ense derisi ve kuyruğundan dik pozisyona getirilen sıçanlara gavaj için özel olarak üretilmiş aparatlar yardımıyla verildi.

Ratların beslenmesi, Destailats ve ark.'nın (10) çalışmasındaki metoda göre yapıldı. Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı;

1. Grup (kontrol grubu):10 sağlıklı rata yağsız diyet,
2. Grup (çalışma grubu): 10 sağlıklı rata diyetlere ilaveten sabahları gavaj yoluyla 0,5 cc oleik asit,

- Grup (çalışma grubu):10 sağlıklı rata diyetlerinin içine margarin ilave edilerek hazırlanmış yem
- Grup (çalışma grubu): 10 sağlıklı rata diyetlerine ilaveten sabahları gavaj yoluyla 50mg/gün elaidik asit izomeri (trans-9 18:1 oktadesenoik asit izomeri) verildi. Bu 4 grup 20 gün süreyle beslenildi.

Tüm ratlara 20. gün sonunda Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde ketasol anestezi yapılarak, intrakardiyak ponksiyon ile kanları alındı ve hipovolemik şok neticesinde yaşamları sonlandırıldı.

Kan numuneleri jelli biyokimya tüpüne alındı. Ardından numuneler 3000 devir/dakika 10 dakika santrifüj edilip serumları elde edildi. Numuneler gruplamaya uygun olarak ependorf tüplerine ayrıldı ve çalışılmak üzere -80°C'de saklandı.

Adiponektin Tayini, adiponektin rat kiti kullanılarak (Millipore Corporation cat no: EZRADP-62K USA) Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Resistin Tayini, BioVendor marka (Research and Diagnostic Products cat no: RD391016200R) resistin rat kiti ELISA yöntemi ile çalışıldı. Glukoz; Siemens marka Dimension RXL Max model cihazda Siemens marka kitle fotometrik olarak çalışılmıştır. Fruktozamin tayini ise Siemens marka Dimension RXL Max model cihazda Randox marka 1583288 katalog numaralı fruktozamin kiti ile kolorimetrik olarak çalışılmıştır. Tüm biyokimyasal analiz çalışmaları Konya Sistem Laboratuvarlarında yapılmıştır.

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 15.0 for Windows (2008) istatistik paket programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında

Kruskal Wallis varyans analizi yapıldı. Sonucu anlamlı çıkması halinde Bonferrani düzeltmeli Mann-Witney U testi yapıldı. Yüzde beşten küçük ($p<0.05$) p değerleri anlamlı kabul edildi. Sonuçlar, Ortalama $\pm$ Standart Sapma (Mean $\pm$ SD) şeklinde ifade edilmiştir.

Bulgular

Trans yağ asidi verilen grupta hidrojenize bitkisel yağ grubuna göre adiponektin seviyesi anlamlı düzeyde düşük, resistin seviyesi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Oleik asit grubuna göre fruktozamin ve glukoz seviyeleri anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır ($p<0.05$).

Diyet ile oleik asit verilen çalışma grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında; margarin grubundan adiponektin seviyesi anlamlı şekilde düşük, resistin seviyesi anlamlı şekilde yüksek, fruktozamin ve glukoz seviyesi anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Trans yağ asidi grubundan fruktozamin ve glukoz seviyesi anlamlı şekilde düşük çıkmıştır (Tablo 1).

Diyete margarin ilave edilerek verilen grup ile diğer gruplar karşılaştırıldığında; trans yağ asidi grubundan adiponektin seviyesi anlamlı şekilde yüksek, resistin seviyesi ise anlamlı şekilde düşük çıkmıştır ($p<0.05$) (Tablo 1).

Normal diyet verilen kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında; oleik asit grubundan fruktozamin ve glukoz seviyesi anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, margarin grubu ile karşılaştırıldığında ise resistin, fruktozamin ve glukoz seviyesi anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ($p<0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Trans-9 18:1 yağ asidi, hidrojenize bitkisel yağ ve oleik asidin kontrol grubuna ve birbirlerine göre karşılaştırılması

Testler	Kontrol	Oleik Asit (serbest yağ asit oranı %1)	Hidrojenize bitkisel yağ (margarin)	Trans 9-18 yağ aside (elaidik asit)
Adiponektin (ng/mL)	28.49 $\pm$ 29.61*	10.8 $\pm$ 50.77 ^c	25.95 $\pm$ 58.62 ^{b,d}	11.96 $\pm$ 47.2 ^c
Resistin (ng/mL)	19.80 $\pm$ 2.65 ^c	22.94 $\pm$ 3.13 ^c	12.45 $\pm$ 4.69 ^{a,b,d}	22.89 $\pm$ 6.65 ^c
Fruktozamin (mmol/L)	3.650 $\pm$ 0.50 ^{b,c}	2.42 $\pm$ 0.35 ^{a,c,d}	2.93 $\pm$ 0.34 ^{a,b}	3.16 $\pm$ 0.52 ^b
Glukoz (mg/dL)	292.20 $\pm$ 44.05 ^{b,c}	176.70 $\pm$ 45.44 ^{a,c,d}	222.40 $\pm$ 36.65 ^a	243.22 $\pm$ 38.41 ^b

*Ortalama $\pm$ standart sapma

a, Kontrol grubuna göre $p<0.05$

b, oleik asit grubuna göre $p<0.05$

c, margarin grubuna göre $p<0.05$

d, trans 9-18 yağ asidi grubuna göre $p<0.05$

Tartışma

Günlük tüketimde trans yağ asitlerinin % 2-8'i süt ürünlerinden kaynaklanırken %80-90 gibi büyük kısmını hidrojenasyon işlemleri ile oluşan trans yağ asitleri oluşturmaktadır (1). Trans izomerlerinin insan sağlığı üzerine olumsuz etkilerinin bulunduğu bilinmektedir. Trans yağ asitlerinin metabolik etkilerini araştırdığımız çalışmamızda Trans-9 18:1 ile beslenen grupta fruktozamin ve glukoz düzeylerini oleik asit grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulduk.

Kavanagh ve ark.'nın (11) trans yağ asitlerinin indüklediği abdominal obezite ve insülin duyarlılığını araştırdıkları çalışmada bizim çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde trans yağ asitlerinin fruktozamin düzeylerini artırdığı ve glukoz düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklığe neden olduğu bulunmuştur.

Huang ve ark.'nın (12) ratlar üzerinde yaptıkları araştırmada trans yağ asidi ve kontrol grubu kan glukoz değişim paterninin benzer olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda kontrol grubunda glukoz değerlerinin yüksek çıkmasının, Trans-9 18:1 oktadesenoik asit, oleik asit ve margarinin metabolik etkisini görebilmek için kontrol grubuna yağsız diyet verilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Aronis ve ark. (13) diyetdeki trans yağ asidi alımını azaltmanın glukoz homeostazı üzerinde potansiyel bir yararı olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Margarin üretiminde geliştirilen yeni metodların yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla trans yağ asiti içeriğinde azalmalar belirlenmiştir. Ancak yine de dünyanın pek çok yerinde margarin formülasyonlarında kısmi hidrojenasyon yöntemi ile elde edilen yağlar önemini korumaktadır. Dolayısıyla margarin ürünleri trans yağ asitleri alım kaynağı olmaya devam etmektedir (1). Çalışmamızda hidrojenize bitkisel yağ ile beslenen grupta fruktozamin düzeyleri oleik asit grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Trans yağ asit alımı ile kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 Diabetes Mellitus'un ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Metabolik çalışmalarda çeşitli popülasyonlarda trans yağ asitleri alınımıyla LDL (Low Density Lipoprotein) kolesterolün artışı, HDL (High Density Lipoprotein) kolesterolün düşmesi, lipoprotein a ve plazma trigliserid seviyelerin artışı ile kalp hastalıkları olduğu gösterilmiştir. Trans yağ asitleri eikosanoid sentez metabolik yolu boyunca trombogenezisi etkiler ve insülin direnci geliştirir (14, 15).

İnsülin resistans sendromunda, insülin resistansı ile gelişen aterojenik olaylar bu patofizyolojinin esasıdır. İnsülin direnci; visceral obezite, ektopik yağ

depolanması ve adipoz doku bozukluklarını kapsar (16). Trans yağ asitleri ile beslenen ratlarda GLUT-4 mRNA seviyesinde değişme olmadan, insülin duyarlılığında azalma gözlemlendiği bildirilmektedir (17).

Adipoz dokunun değişik proteinler (adipokinler) üreten dinamik endokrin organ olduğu düşünülmektedir. Adiponektin, adipoz dokudan üretilen özel bir adipokindir ve direkt olarak insülin direnci ile ilgilidir (18).

Çalışmamızda 20 günlük yağlı diyetle beslenme sonucunda adiponektin seviyesinin Trans-9 18:1 yağ asidi grubunda hidrojenize bitkisel yağ grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür.

Serum adiponektin seviyesi tip 2 diyabet ve obezitede azalmaktadır (19). Saravanan ve ark.'nın (20) yaptıkları çalışmada, trans yağ asidi ile beslenme sonucunda adiposit plazma membranı fosfolipit kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler adipoz doku insülin duyarlılığının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Trans yağ ile beslenmede; adiposit plazma membran akışkanlığının ve araşidonik asit seviyelerinin azalmasıyla adiposit insülin duyarlılığında azalma görülmüştür (17). Ayrıca insülin direnci olanlarda peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör alfa (PPAR- α) bağımlı insülin sensitizörleri ile adiponektin seviyesi artmaktadır (21). İbrahim ve ark. (17) yaptıkları çalışmada, trans yağ asitleri ile beslenmede insülin duyarlılığında azalma doymuş yağ asidi ile beslenmeden daha büyük ölçüde olmuştur. Bu durum PPAR- α azalmasına bağlanmıştır (20).

Yapılan bir çalışmada 8 hafta hidrojenize bitkisel yağ ile beslenme sonucunda serum adiponektin düzeylerinin kontrol grubuna göre değişmediği görülmüştür (22). Serum adiponektin konsantrasyonunda yüksek yağlı diyetin zaman bağımlı etkisi deneysel çalışmalarda gösterilmiştir ve başlangıç konsantrasyonuna göre 10 haftalık beslenme ile arttığı 18 haftalık beslenme ile azaldığı ileri sürülmüştür (23). Çalışmamızda oleik asit ve hidrojenize bitkisel yağ grubunu (margarin) karşılaştırdığımızda, margarin grubunda adiponektin seviyesi anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Adiponektin düzeyleri değişiminin beslenme süresi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Adiponektin ve resistin insülin direnci üzerinde zıt etkileri olan iki önemli adipokindir (24). Bizim yaptığımız çalışmada adiponektin seviyesi trans yağ asidi ile beslenen grupta margarin grubuna göre anlamlı şekilde düşük, resistin seviyesi de anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Hayvan modellerinde insülin resistansı ile plazma proteinleri ve adipoz doku resistin gen seviyelerindeki

artış arasında bir korelasyon görülmüştür (19). Saravanan ve ark. (20) yaptıkları çalışmada trans yağ asidi ve doymuş yağ asidi ile beslenen grupların her ikisinde de resistin mRNA seviyelerinin arttığı görülmüştür. Böylelikle adipoz dokuda insülin duyarlılığı, resistin gen ekspresyonu artmasıyla azaldığı ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da resistin seviyesi trans yağ asidi ile beslenen ratlarda margarin grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda kontrol grubu ile elaidik asit ve oleik asit grubu resistin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte hücre kültürüne yağ asidi muamele edilerek yapılan bir çalışmada elaidik asit ile muamelenin resistin mRNA düzeylerini etkilemediği, oleik asit ile muamelenin resistin mRNA düzeylerinde %28 azalma ile sonuçlandığı rapor edilmiştir (25).

Trans yağ asidi miktarı yüksek endüstriyel gıda tüketimi obezite ve insülin resistansına neden olarak diyabete eğilim oluşturmaktadır. Sonuçlarımız doğrultusunda, diyetteki trans yağ asidi miktarının mümkün olduğu kadar sınırlandırılması gerektiğini bilimsel olarak destekledik. Bu sınırlandırmaların toplum sağlığı üzerine önemli bir katkısı olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Taşan M, Dağlıoğlu O. Trans yağ asitlerinin yapısı, oluşumu ve gıdalarla alınması, Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi 2005; 2(1): 79-88.
2. Mozaffarian D. Trans fatty acids - effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler Suppl* 2006; 7(2): 29-32.
3. Larqué E, Zamora S, Gil A. Dietary trans fatty acids in early life: a review. *Early Hum Dev* 2001; 65 Suppl: 31-41.
4. Sönmez B. Plazma adiponektin düzeyi ve diğer insülin rezistansı parametreleri ile mide kanseri arasındaki ilişki. *İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi* 2008; 35-45.
5. Ergün A. Yağ dokusu ve yağ hücresi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25: 412-420.
6. Ahima RS. Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 (Suppl 1): 9-15.
7. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291(14): 1730-1737.
8. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6): 1595-1599.
9. Ergün A. Yağ hücresinden salgılanan maddeler, rezistin ve insülin direnci Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2003; 56(1): 25-30.
10. Destailats F, Berdeaux O, Sébédio JL, Juaneda P, Grégoire S, Chardigny JM, et al. Metabolites of conjugated isomers of alpha-linolenic acid (CLnA) in the rat. *J Agric Food Chem* 2005; 53(5): 1422-1427.
11. Kavanagh K, Jones KL, Sawyer J, Kelley K, Carr JJ, Wagner JD, et al. Trans fat diet induces abdominal obesity and changes in insulin sensitivity in monkeys. *Obesity* 2007; 15(7): 1675-1684.
12. Huang Z1, Wang B, Pace RD, Yoon S. Trans fat intake lowers total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol levels without changing insulin sensitivity index in Wistar rats. *Nutr Res* 2009; 29(3): 206-212.
13. Aronis KN1, Khan SM, Mantzoros CS. Effects of trans fatty acids on glucose homeostasis: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(5): 1093-1099.
14. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(4): 606-612.
15. Bear DJ, Judd JD, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids effect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin. Nutr* 2004; 79(6): 969-973.
16. Depres JB, Brewer HB. Metabolic syndrome: the dysmetabolic state of dysfunctional adipose tissue and insulin resistance. *Eur Heart J* 2008.
17. Ibrahim A, Natrajan S, Ghafoorunissa R. Dietary trans-fatty acids alter adipocyte plasma membrane fatty acid composition and insulin sensitivity in rats. *Metabolism* 2005; 54(2): 240-246.
18. Sheng T, Yang K. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. *J Genet Genomics* 2008; 35(6):321-326.
19. Jazet IM, Pijl H, Meinders AE. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. *Neth J Med* 2003; 61(6): 194-212.
20. Saravanan N, Haseeb A, Ehtesham NZ, Ghafoorunissa. Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(1): 159-165.
21. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25(2): 376-380.
22. dos Santos B, Estadella D, Hachul AC, Okuda MH, Moreno MF, Oyama LM, et al. Effects of a diet enriched with polyunsaturated, saturated, or trans fatty acids on cytokine content in the liver, white

- adipose tissue, and skeletal muscle of adult mice. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 594958.
23. Bullen JW Jr, Bluher S, Kelesidis T, Mantzoros CS. Regulation of adiponectin and its receptors in response to development of diet-induced obesity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(4): 1079-1086.
24. Lazar MA. Resistin- and Obesity-associated metabolic diseases. *Horm Metab Res* 2007; 39(10): 710-716.
25. Granados N, Amengual J, Ribot J, Palou A, Bonet ML. Distinct effects of oleic acid and its trans-isomer elaidic acid on the expression of myokines and adipokines in cell models. *Br J Nutr* 2011; 105(8): 1226-1234.