

Anabolici u proizvodnji mesa - Učinci u farmskih životinja i opasnosti po zdravlje potrošača

J. Pleadin¹, T. Bogdanović²

Pregledni rad

SAŽETAK

Anabolici stimuliraju rast tkiva svojim utjecajem na metaboličke procese uključene u sintezu proteina i razgradnju masti te se njihovom uporabom u stočarskoj proizvodnji ostvaruju značajniji prinosi i prihvatljivija senzorska svojstva svježeg mesa. Međutim, ove tvari se kumuliraju i perzistiraju u jestivim tkivima, a budući da je za brojne iz ove skupine dokazana i toksičnost, Europska komisija zabranila je uporabu svih tvari sa anaboličkim djelovanjem, odnosno dozvoljena je primjena samo pojedinih tvari isključivo u terapijske svrhe. Među njima, prirodni hormoni su ujedno i fiziološki prisutni u biološkim tekućinama i tkivima farmskih životinja, što otežava procjenu moguće anaboličke primjene odnosno prosudbe o zlouporabi ovih tvari. Zbog nedostatnosti podataka o fiziološkim razinama prirodnih hormona i njihovih metabolita u različitim životinjskim vrstama, potrebno je provoditi daljnja istraživanja u poveznici sa brojnim čimbenicima utjecaja na razine ovih hormona. S obzirom na stalni razvoj novih sintetskih tvari i moguću zlouporabu tzv. „koktela“ s niskim udjelima aktivnih tvari iz ove skupine, potreban je kontinuirani nadzor njihove primjene tijekom toga životinja i na klonici, s konačnim ciljem proizvodnje zdravstveno ispravne hrane životinjskog podrijetla i zaštite zdravlja potrošača.

Ključne riječi: anabolici, hormoni, meso i mesni proizvodi, toksični učinci, farmske životinje

UVOD

Meso i mesni proizvodi u svim fazama proizvodnje „od polja do stola“ mogu biti kontaminirani nizom toksičnih kemijskih spojeva koji imaju biološku aktivnost u organizmu, uzrokujući pritom učinke štetne po ljudsko zdravlje. U ovim proizvodima moguća je prisutnost hormona, antibiotika, kontaminanata podrijetlom iz okoliša, ali i ostalih toksičnih kemijskih spojeva koji mogu nastati tijekom prerade različitih vrsta mesa i mesnih proizvoda. Antibiotici i drugi veterinarski lijekovi u stočarskoj industriji učestalo se koriste diljem svijeta, kako bi se spriječilo izbijanje epidemija i kontroliralo parazitarne infekcije, odnosno u svrhu smanjenja proizvodnih gubitaka. Suprotno tome, tvari anaboličkoga djelovanja tzv. anabolici, poznate su kao promotori rasta u farmskih životinja te se koriste s ciljem povećanja prirasta i dobiti od uzgoja stoke (Toldrá i Reig, 2007; Andrée i sur., 2010).

Anabolici predstavljaju organsko-kemijske supstancije koje u farmskih životinja stimuliraju rast tkiva svojim utjecajem na metaboličke procese uključene u sintezu proteina, a ta stimulacija osobito je izražena u stanicama skeletnih mišića (Lone, 1997). Njihovom uporabom u stočarskoj proizvodnji, putem pojačane sinteze proteina i istovremene razgradnje masti, ostvaruju se značajniji prinosi i prihvatljivija senzorska svojstva svježeg mesa (Armstrong i sur., 2004). Međutim, dobro je poznato da se ove tvari, ukoliko se apliciraju farmskim životinjama, putem carry-over efekta prenose u jestiva tkiva tj. hranu koja se proizvodi od izloženih životinja (Pleadin i sur., 2010). Ujedno, termičkom obradom mesa uglavnom ih nije moguće inaktivirati, a niti ukloniti (Rose i sur., 1995). Stoga su od velike važnosti istraživanja distribucije i kumulacije ovih tvari u biološkim tekućinama i tkivima životinja te prisutnosti njihovih rezidua u namirnicama životinjskoga podrijetla.

¹ Izv. prof. dr. sc. Jelka Pleadin, znanstveni savjetnik, Hrvatski veterinarski institut, Laboratorij za analitičku kemiju, Savska cesta 143, 10000 Zagreb;

² Dr. sc. Tanja Bogdanović, znanstveni suradnik, Hrvatski veterinarski institut, Veterinarski zavod Split, Laboratorij za analitičku kemiju i rezidue, Poljička cesta 33, 21000 Split

Poznato je da ilegalna upotreba anabolika kao kemijskih promotora rasta kod životinja za proizvodnju hrane predstavlja potencijalni rizik za ljudsko zdravlje. Ukoliko potrošači konzumiraju kontaminirane proizvode, rezidue ovih tvari mogu uzrokovati alimentarne intoksikacije (Pleadin i sur., 2011). Budući da su brojna istraživanja ukazala na izrazitu toksičnost pojedinih anabolika, uzrokujući otrovanje u ljudi nakon što su konzumirali kontaminirano meso, npr. svinjetinu s ostacima klenbuterola (MoniQA, 2009), te s obzirom da za veliki broj tvari iz ove skupine još uvijek nisu istraženi toksični učinci u organizmu, kako bi se spriječila njihova prisutnost u mesu i mesnim proizvodima, važno je sustavno pridržavanje i provođenje svih zakonskih odredbi odnosno nadzora u svim kritičnim točkama procesa proizvodnje. Nužno je provoditi kontinuirano uzorkovanje različitog biološkog materijala (tjelesnih tekućina i tkiva) od životinja koje se uzgajaju u svrhu proizvodnje mesa. Ovakvo uzorkovanje valja provoditi kako tijekom razdoblja tova na poljoprivrednim gospodarstvima, tako i u klaonicama, a kontroli trebaju podlijegati i gotovi proizvodi namijenjeni plasmanu na tržište. Svrha ovakvih analiza jest ili sa sigurnošću utvrditi da ove tvari nisu prisutne u analiziranom uzorku ili, ukoliko se smiju koristiti u terapijske svrhe, provjeriti jesu li razine tih tvari sukladne najvećim dopuštenim količinama propisanim zakonodavstvom (Pleadin i Bogdanović, 2016).

Prema posljednjem izvješću Europske agencije za hranu (EFSA, 2015) podaci monitoringa tvari anaboličkog djelovanja i ostalih farmakološki aktivnih tvari za zemlje članice Europske unije iz 2013. godine, za uzorke uzete od živućih životinja i proizvoda životinjskog podrijetla, utvrđeno je da nema porasta u broju nesukladnih uzoraka u odnosu na prethodne godine, odnosno da je za neke tvari određen manji broj nesukladnih uzoraka. Međutim, pojedina istraživanja ističu kako za utvrđivanje pravih razmjera ilegalne primjene promotora rasta, uz standardne uzorke koji uključuju žive životinje i njihove proizvode na farmama i klaonicama, treba kontrolirati i opremu, odnosno radni materijal kojim se tretiraju životinje, budući da rezultati ispitivanja radnih materijala ukazuju na moguću primjenu širokog broja promotora rasta i kortikosteroida. Nadalje, primjena sintetskih kortikosteroida u kombinaciji s β -agonistima i/ili anaboličkim steroidima sve je učestalija, kroz primjenu takozvanih "koktela" s niskim udjelima aktivnih tvari iz ovih skupina (Courtheyn i sur., 2002; Bozzetta i sur., 2011).

U ovom radu dan je pregled svojstava i učinaka najznačajnijih anabolika odnosno tvari s anaboličkim učinkom u organizmu, od kojih se samo pojedine mogu uporabiti na farmskim životinjama u dozvoljenim količinama za terapijske svrhe, dok primjena ostalih podrazumijeva zlouporabu te moguću posljedičnu prisutnost u mesu

i mesnim proizvodima, predstavljajući pri tom kemijske opasnosti i moguću prijetnju zdravlju potrošača, naročito zbog visoke konzumacije ove vrste namirnica.

SVOJSTVA I UČINCI ANABOLIKA

Anabolički učinak u životinja ostvaruje se direktnim i indirektnim mehanizmom djelovanja, rezultirajući pritom pojačanim zadržavanjem dušika i sintezom proteina, odnosno povećanim rastom životinja (Pleadin i sur., 2012). Upravo zbog takvog načina djelovanja još 50-ih godina u stočarskoj proizvodnji započelo se sa uporabom ovih tvari. Efikasnost unaprjeđenja rasta životinja ovisi o vrsti odnosno pasmini životinje, dobi, reproduktivnom statusu i načinu davanja hormona, a smatra se da se njihovom uporabom može unaprijediti rast životinja i za više od 20% (Meyer, 2001). Osim estrogenih, androgenih i progestagenskih spojeva, poznati su i stilbeni, tireostatički, kortikosteroidni i beta-adrenergički spojevi. Anabolički učinak mogu ostvariti zasebno ili u kombinacijama, a broj aktivnih spojeva i nadalje raste odnosno kontinuirano se unutar ove skupine identificiraju nove tvari (Stephany, 2010). Klasifikacija tvari anaboličkoga djelovanja prema Direktivi Vijeća 96/23/EZ prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1. Popis anabolika iz skupine A klasificiranih prema Direktivi Vijeća 96/23/EZ

Table 1. List of anabolics from the group A classified under Council Directive 96/23/EC

Skupina tvari/ Group of substances	Glavni predstavnici/ Main representatives
A1 Stilbeni, derivati stilbena i njihove soli i esteri Stilbens, stilbene derivatives and their salts and esters	Dietilstilbestrol, dienestrol, heksestrol Diethylstilbestrol, dienestrol, heksestrol
A2 Antitiroidni agensi Antithyroid agents	Tiouracil, metiltiouracil, propiltiouracil, tapazol Thiouracil, methylthiouracil, propylthiouracil, tapazol
A3 Steroidi Steroids	17 β -Estradiol, progesteron, testosteron, trenbolon, 19-nortestosteron, boldenon, metiltestosteron, stanozolol, deksametazon*, betametazon*, metilprednizolon*, prednizolon*, prednizon*, flumetazon*, izoflupredon*, triamcinolon-acetonid*, hidrokortizon aceponat* 17 β -Estradiol, progesterone, testosterone, trenbolone, 19-nortestosterone, boldenone, methyltestosterone, stanozolol, dexamethasone*, betamethasone*, methylprednisolone*, prednisolone*, prednisone*, flumethasone*, isoflupredone*, triamcinolone acetonide*, hydrocortisone aceponate*
A4 Laktoni rezorcilne kiseline, uključujući tu i zeranol Resorcylic Acid Lactones, including zeranol	Zeranol, zearalanon Zeranol, zearalanon
A5 Beta-agonisti Beta-agonists	Klenbuterol, brombuterol, mabuterol, cimaterol, izoksuprin, raktopamin, salbutamol, zilpaterol Clenbuterol, brombuterol, mabuterol, cimaterol, isoxsuprine, ractopamine, salbutamol, zilpaterol

*Temeljem Direktive 96/22/EZ zabranjena je primjena hormonskih tvari za potrebe tova, pa time i primjena mogućih tržišno raspoloživih kortikosteroida. Deksametazon, betametazon, prednizolon, metilprednizolon i hidrokortizon aceponat su licencirani kao veterinarski lijekovi i dopušteni u terapijske svrhe (Uredba komisije EU br. 37/2010). Iz navedenog proizlazi svrstavanje kortikosteroida u skupinu A3 steroidi – tvari s anaboličkim učinkom i zabranjene tvari, ali i skupinu B2f – ostale farmakološki aktivne tvari. *On the basis of Directive 96/22/EC the application of hormonal substances for fattening purposes is prohibited, as also the implementation of possible market-available corticosteroids. Dexamethasone, betamethasone, prednisolone, methylprednisolone, and hydrocortisone aceponate are licensed as veterinary medicines and allowed for therapeutic purposes (EU Commission Regulation no. 37/2010). The above shows the classification of corticosteroids in the group A3 steroids - substances with anabolic effect and banned substances and also the group B2f - other pharmacologically active substances.

S obzirom na način djelovanja tvari s anaboličkim učinkom u organizmu te rezultate toksikoloških istraživanja određene su najmanje zahtijevane granice učinkovitosti analitičkih metoda (MRPL, eng. minimum required performance limit) za njihovu detekciju u biološkom materijalu, ukoliko je riječ o potpuno zabranjenim supstancijama, odnosno najveće dopuštene količine (MRL, eng. maximum residue limit) ostataka za tvari čija je primjena dozvoljena isključivo u terapijske svrhe. U interpretaciji ispitivanja koncentracije prirodnih hormona 17 β -estradiola, testosterona i progesterona u krvi uzima se u obzir njihove fiziološke razine karakteristične za pojedinu životinjsku vrstu, spol i starost životinje. U Tablici 2. prikazane su vrijednosti najviših doza koja ne uzrokuju oštećenje (NOAEL, eng. no-observed adverse effect level) ili najnižih doza koje ga uzrokuju (LOAEL, eng. lowest observable adverse effect level), prihvatljivi dnevni unos (ADI, eng. acceptable daily intake) te MRL vrijednosti (navedene MPL vrijednosti ne odnose se na zemlje EU) definirane za pojedine tvari s anaboličkim učinkom.

Tablica 2. Toksikološki parametri pojedinih tvari s anaboličkim učinkom (Jeong i sur., 2010)

Table 2. Toxicological parameters of certain substances with anabolic effect (Jeong et al., 2010)

Tvar/ Substance	NOAEL ($\mu\text{g}/\text{kg t.m.}/\text{dan}$) ($\mu\text{g}/\text{kg b.w.}/\text{day}$)	ADI ($\mu\text{g}/\text{kg t.m.}/\text{dan}$) ($\mu\text{g}/\text{kg b.w.}/\text{day}$)	MRL ($\mu\text{g}/\text{kg}$) za tkiva goveda/ MRL ($\mu\text{g}/\text{kg}$) for cattle tissues*
17 β -estradiol/ 17 β -estradiol	5	0 - 0,05	-
Testosteron/ Testosterone	1700	0 - 2	-
Progesteron/ Progesterone	3300 (LOAEL)	0 - 30	-
Zeranol/ Zeranol	50	0 - 0,5	2 (mišić/muscle), 10 (jetra/liver)
Melengestrol acetat/ melengestrol acetate	5	0 - 0,03	1 (mišić/muscle), 10 (jetra/ liver), 2 (bubreg/kidney), 18 (mast/fat)
Trenbolon acetat/ Trenbolon acetate	2	0 - 0,02	2 (mišić/muscle, β -trenbolon), 10 (jetra/liver, α -trenbolon)

*MRL vrijednosti se ne odnose na EU (potpuno zabranjena uporaba tvari u anaboličke svrhe)/ *MRL values do not apply to the EU (totally prohibited the use of substances with anabolic purposes)

Stilbeni i njihovi derivati

Stilbeni i njihovi derivati (soli i esteri) su nesteroidni sintetički spojevi estrogenog djelovanja i anaboličkih svojstava. Najznačajniji spoj koji predstavlja ovu skupinu je dietilstilbestrol (DES); riječ je o spoju karcinogenih svojstava koji remeti endokrine funkcije i jedan je od prvih promotora rasta korištenih u uzgoju teladi. Zbog utjecaja na povećanje tjelesne mase i smanjenje masnog tkiva, peroralno ili putem injekcija njime je tretirana stoka. Međutim, kasnija istraživanja su pokazala da DES ima snažno mutageno, teratogeno i kancerogeno djelo-

vanje te da korištenje ovog anabolika može uzrokovati ozbiljne zdravstvene posljedice kod ljudi. Osim DES, od stilbena značajniju uporabu u svijetu su imali heksestrol i dienestrol (Payne i sur., 1999). Zbog ustanovljene izrazite toksičnosti kao mutagena, teratogena i karcinogena (Robboy i sur., 1982), 1981. godine uporaba stilbena i njihovih derivata je zabranjena (Council Directive 81/602/EEC), iako navodi u literaturi ukazuju i na kasniju zlorabu DES kao anabolika u proizvodnji mesa (Lone, 1997). Osim derivata stilbena DES, derivati heksestrola također posjeduju visoku biološku aktivnost te se apliciraju peroralno i kao implantati.

Tireostatici

Tireostatici ili antitireoidni agensi predstavljaju složenu skupinu tvari koje inhibiraju funkciju štitne žlijezde i time smanjuju razine hormona štitnjače u krvi i njihovo kolanje organizmom. Prirast na tjelesnoj težini koji se polučiti tretmanom tireostaticima uglavnom se svodi na sklonost životinje prema povećanom unosu hrane i povećanoj retenciji vode u organizmu (Stolker i Brinkman, 2005). Tireostatici su aktivni spojevi predviđeni za peroralnu primjenu, koje se kao promotore rasta može koristiti u završnoj fazi uzgoja stoke, otprilike mjesec dana prije klanja. Ovi spojevi mogu biti štetni za ljude (karcinogeni i teratogeni) te je stoga njihova primjena, kao i ona stilbena, zabranjena na području EU. Tiouracili (TU) predstavljaju različite derivate pirimidina i najviše su istraženi od svih tireostatika. Najznačajniji predstavnik cijele skupine je tiouracil (2-tiouracil), koji je posebno potentan anaboličnik, te stoga predstavlja jedan od najčešće zlorabljanih tireostatika. Osim tiouracila poznata je primjena metiltiouracila (MTU), dimetiltiouracila (DMTU), propiltiouracila (PTU), feniltiouracila (PhTU) i tapazola (TAP). Tireostatska svojstva također imaju i neke druge tvari, posebno anorganski promotori rasta kao što je amonijev perklorat (Batjoens i sur., 1993) i beta-agonisti (Schilt i sur., 1996).

Prirodni i sintetski steroidi

Temeljem kemijske strukture i podrijetla, steroide anaboličkoga djelovanja može se podijeliti na estrogene, gestagene, androgene i kortikosteroide. Ujedno, u ovu skupinu spadaju i spojevi prirodnoga podrijetla i sintetički derivati. Među prirodnim hormonima, 17 β -estradiol ima indirektan i direktan utjecaj na povećani rast životinja u stočarskoj industriji za oko 5-15% (Meyer, 2001). Utjecaj ovog hormona na rast životinja ovisi o vrsti životinje, dobi, spolu i primijenjenoj dozi, a ostvaruje se neposrednom stimulacijom mišića preko estrogenih receptora. Obično se davao u kombinaciji s drugim spojevima androgenog i gestagenog djelovanja. Ukoliko se primjenjuje na životinjama u propisanoj terapijskoj dozi njegovi ostaci

u mesu su niski i nisu opasni za potrošača (Pleadin i sur., 2010). Testosteron je najvažniji prirodni androgen, a kod farmских životinja najčešće se primjenjuje u kombinaciji sa 17 β -estradiolom. Koristio se u stočarskoj proizvodnji u obliku ušnih implantata. Dugotrajna primjena progesterona kod stoke ima za posljedicu toksične učinke kao što su tumori jajnika, dojke, vagine i uterusa. Ispravno korištenje prirodnih hormona u svrhu liječenja ne izaziva štetne posljedice po ljudsko zdravlje (FAO/WHO, 2000). Uporaba hormona započinje pri tjelesnoj težini teladi od oko 65 kg. Uporaba implantata od 20 mg 17 β -estradiola i 200 mg progesterona u muške teladi te 20 mg 17 β -estradiola i 200 mg testosterona u ženske teladi rezultira značajno većim zadržavanjem dušika od 21% i većem dnevnim prirastu od 20%. Zadržavanje dušika povećano je za oko 70% u mlađe teladi te se postupno smanjuje na ispod 40% u dobi od oko 15 tjedana. U dobi od 10 do 15 tjedna, prosječna konverzija hrane u bjelančevine mesa je oko 40%, a hormonskim tretmanom konverzija se može povećati do oko 60% (Meyer, 2001).

Sintetski androgeni obuhvaćaju veliki broj tvari, od kojih su većina steroidi. Među sintetskim steroidima najveći broj istraživanja anaboličkog učinka odnosi se na trenbolon i 19-nortestosteron. Trenbolon je steroid koji ima androgeno i anaboličko djelovanje. Djeluje indirektno na rast mišića promjenom koncentracije i metabolizma pojedinih hormona, a obično se primjenjuje u obliku esterskih derivata kao što je trenbolon acetat. 19-Nortestosteron je steroid s anaboličkim i androgenim djelovanjem jačim od testosterona, a kod ljudi uzrokuje rast mišića, stimulira apetit, povećava produkciju eritrocita i povećava gustoću kostiju, a može imati i toksične učinke na jetru te uzrokovati ginekomastiju, smanjeni libido, kardiovaskularne probleme kao i smanjenje lučenja luteinizirajućeg hormona (Noé i sur., 1999). Trenbolon acetat (TBA) i metil-testosteron također imaju jaka anabolička svojstva, a koriste se sami ili u kombinaciji s nekim estrogenima. Sintetički gestagen melengestrol acetat stimulira rast junadi, ali njegova primjena u anaboličke svrhe nije značajna.

Kortikosteroidi su steroidni hormoni koji se mogu podijeliti na glukokortikoide (kortizon), koji reguliraju metabolizam proteina i ugljikohidrata, i mineralokortikoide (aldosteron), koji kontroliraju stanje elektrolita i vode. Osim kortikosteroida koji se prirodno sintetiziraju u kori nadbubrežne žlijezde iz kolesterola, razvijen je čitav niz kemijskih sintetskih analoga koji uključuju deksametazon, betametazon, flumetazon, prednizolon, prednizon, izoflupredon, hidrokortizon-aceponat (Dusi i sur., 2011; Solomun i sur., 2011). Primjena kortikosteroida u veterinarskoj medicini povezana je s njihovim protuupalnim i imunosupresivnim svojstvima, koja smanjuju kliničku manifestaciju poremećaja širokog raspona bolesti, poput reumatoidnih bolesti, gastrointestinalnih poremećaja (Crohnova bolest), bolesti

bubrega, bolesti kože, astme, srčanih poremećaja, poremećaja vida i neuroloških poremećaja. Veliki nedostatak terapijske primjene je širok spektar nuspojava. Terapeutska primjena kortikosteroida kod farmских životinja na nivou EU i Kine je strogo kontrolirana, uslijed njihovih štetnih učinaka na ljudsko zdravlje (Cui i sur., 2006). U cilju osiguranja zdravstvene ispravnosti hrane životinjskog podrijetla, a uslijed raširene primjene veterinarskih lijekova u terapijske i profilaktične svrhe, primjenom farmakokinetičkih studija i eksperimentalnih podataka analize rizika, Europska agencija za lijekove (EMA, European Medicines Agency) je unutar važeće legislative definirala najveće dopuštene količine (NDK), ciljna tkiva (mišić, jetra, bubreg, mlijeko, mast) i vrstu životinja (goveda, koze, svinje, kopitari) za rezidue deksametazona, betametazona, prednizolona, metilprednizolona i hidrokortizon aceponata. Dugotrajna izloženost niskim koncentracijama tih tvari može imati negativne toksične učinke na zdravlje potrošača. Karakteristične nuspojave dovode do akutne adrenalne insuficijencije i pojave glukokortikoidne hiperaktivnosti rezultirajući oticanjem lica. Kod djece može doći do zastoja rasta, a uslijed supresije imunološkog sustava i do češće pojave infekcija. Mutagena i kancerogena svojstva nisu utvrđena kod deksametazona, betametazona, prednizolona i metilprednizolona. Betametazon i deksametazon su kontraindicirani tijekom trudnoće zbog rizika za fetus uslijed mogućnosti intrauterinog zastoja rasta. Iako velike doze sintetskih glukokortikoida smanjuju stopu rasta i dovode do atrofije mišića farmских životinja, ilegalna primjena deksametazona kao promotora rasta u kombinaciji s drugim kortikosteroidima učestala je u uzgoju farmских životinja. Od nedavno je poznata i zasebna primjena kortikosteroida, a mogu se koristiti i u kombinaciji s β -agonistima i/ili anaboličkim steroidima (Croes i sur., 2009).

Laktone rezorcilne kiseline

Laktone rezorcilne kiseline predstavljaju taleranol, zearalenol i najpoznatiji predstavnik zeranol. Zeranol proizvode plijesni iz roda *Fusarium*, a derivat je mikotoksina zearalenona. Učinci zeranola u ljudi i životinja nisu u potpunosti ispitani, a istraživanja govore o njegovoj nižoj aktivnosti prilikom oralne primjene u odnosu na ostale estrogene. Literaturni podaci ukazuju na različiti afinitet vezivanja zeranola za estrogene receptore. Zbog svog estrogenog djelovanja zeranol se koristio u anaboličke svrhe (Kennedy i sur., 1998). Djeluje na rast životinja direktno, vezujući se za estrogene receptore, ali i indirektno, povećanjem koncentracije hormona rasta i inzulinu sličnog faktora rasta IGF-I u krvi životinja (Thomas i sur., 2000). Toksični učinci zeranola kod ljudi uključuju razvojne poremećaje, imunitoksičnost, genotoksičnost, moguću karcinogenost te promjene u koncentracijama pojedinih hormona u krvi (Wilson i sur., 2002).

β-ADRENERGIČKI AGONISTI

β-adrenergički agonisti (β-agonisti) su tvari koje se u humanoj i veterinarskoj medicini već desetljećima koriste u liječenju kroničnoga bronhitisa, kronične opstruktivne bolesti pluća i astme, a u životinja i kao tokolitici (Anderson i sur., 2005). Riječ je o derivatima kateholamina, hormona epinefrina i norepinefrina. β-agonisti potiču rast niza životinjskih vrsta koje se koriste za proizvodnju mesa, a učinak koji izazivaju u tijelu rezultat je njihova vezivanja za specifične β-adrenergičke receptore smještene na staničnim membranama ciljnih tkiva (Mersmann, 1998). Primjena β2-adrenergičkih agonista, kroz poticanje sinteze proteina (inhibicija proteolize) i pospješivanjem razgradnje masnog tkiva (lipoliza), može rezultirati povećanjem količine proteina i smanjenjem količine masnog tkiva za i više od 40 % (Courtheyn i sur., 2002), učinkovitijim korištenjem hrane i većim rastom životinja (Meyer, 2001; Courtheyn i sur., 2002; Anderson i sur., 2005). Skupinu β-adrenergičkih agonista čini više desetaka spojeva, među kojima je u novije vrijeme najviše istraživani klenbuterol, kao dugodjelujuća tvar i glavni predstavnik ove skupine. Literaturni podaci govore o značajnom povećanju lipolize tijekom tretmana životinja za proizvodnju mesa zbog djelovanja β2-adrenergičkih agonista (Pleadin i sur., 2012). Podaci pokazuju da se na tržištu pojavljuju i brojne kratkodjelujuće tvari, poput salbutamola, raktopamina, cimaterola, zilpaterola, terbutalina, mabuterola i drugih. Dokazano je da je nezakonita uporaba klenbuterola bila razlogom niza slučajeva otrovanja ljudi koji su konzumirali meso tretiranih životinja, a otrovanja o kojima je riječ očitovale su se ubrzanjem bila, tremorom, uznemirenošću, općom slabošću, omaglicom i glavoboljom (Martinez-Navarro, 1990; Kuiper i sur., 1998; Woodward, 2005). U prošlosti je primjena ovih tvari imala negativne posljedice po ljudsko zdravlje stoga što se ove tvari, unatoč njihovoj toksičnosti, zlorabio u stočarskoj industriji. Beta-agonisti predstavljaju najznačajniju skupinu anabolika i najveći izvor zlorabe budući da su pojedine tvari iz ove skupine dozvoljene za uporabu u pojedinim zemljama svijeta (ne u Europskoj Uniji) s propisanim najvećim dopuštenim količinama rezidua. Mišljenja znanstvenika i zakonske odredbe važeće u pojedinim zemljama svijeta značajno se razlikuju, kako u pogledu opravdanosti primjene nekih β-agonista (klenbuterola, raktopamina, zilpaterola) u životinja uzgajanih u svrhu proizvodnje mesa, kojima se ove tvari daju u cilju postizanja učinkovitijega korištenja hrane i boljih senzoričkih karakteristika mesa, tako i u pogledu mogućih štetnih posljedica uporabe ovih tvari. Posljedica ovakvih razlika u stajalištima je da uporabu ovih tvari regulira širok spektar zakona i propisa, od onih usvojenih od strane Europske Unije koji uporabu predmetnih tvari u potpunosti zabranjuju, pa sve do odobrene registracije nekoliko pripravaka koji se životinjama daju u svrhu poticanja rasta ili povećanja proizvodnje mlijeka.

TERAPEUTSKA I ANABOLIČKA PRIMJENA

Zbog povećanog prirasta i iskoristivosti hrane u farmских životinja, osim prirodnih spolnih hormona, tri sintetske kemijske supstance sa estrogenim (zeranol), gestagenim (melengestrol acetat) i androgenim (trenbolon acetat) djelovanjem često su se koristile u poticanju rasta stoke. Kako bi se utvrdila nelegalna primjena hormonskih pripravaka kao što su prirodni spolni hormoni, budući da se oni fiziološki nalaze u organizmu, te da njihova količina varira u ovisnosti o brojnim čimbenicima, prisutnost u tkivima i tekućinama ne upućuje automatski na ilegalnu uporabu u farmских životinja (Pleadin i sur., 2011; Pleadin i sur., 2013). Istraživanja anaboličkog učinka i nadzor zlorabe spolnih hormona u većini Europskih zemalja, pokazuju da je najznačajnija primjena 17β-estradiola i to zbog utvrđene najizraženije anaboličke aktivnosti ovog hormona, naročito u goveda i ovaca. Utjecaj ovog hormona s anaboličkim djelovanjem na rast životinja ovisi o vrsti i pasmini životinje, dobi, spolu i primijenjenoj dozi, a ostvaruje se neposrednom stimulacijom povećanja mišićne mase preko estrogenih receptora. Obično se davao u kombinaciji s drugim spojevima androgenog i gestagenog djelovanja. Granica pri kojoj se poduzimaju mjere sa sumnjom na anaboličku primjenu 17β-estradiola u krvnoj plazmi je 0,04 ng/mL u muške i ženske teladi (Samardžija i sur., 2015). Tijekom posljednjih nekoliko godina praksa se mijenja u smjeru povećane uporabe implantata prirodnih steroida, sintetskih anaboličkih steroida i laktona rezorciklične kiseline zeranola, a najviše korištene aktivne tvari s anaboličkim učinkom u životinja, odnosno njihove kombinacije, prikazane su u Tablici 3.

Svaka rasprava o mogućim opasnostima za zdravlje vezanim uz korištenje hormona u proizvodnji životinja mora uzeti u obzir fiziološku prisutnost hormona i njihovih metabolita u tjelesnim tekućinama i tkivima, kao i činjenicu da je razina tih hormona može uvelike varirati, ovisno o fiziološkom stanju životinje (Samardžija i sur., 2015).

U posljednjem desetljeću poznata je primjena tvari s anaboličkim djelovanjem u obliku tzv. „koktela“, koji uključuju niske koncentracije različitih tvari, primjerice β-agonista (klenbuterol), kortikosteroida (deksametazon) i anaboličkih steroida sa sinergističkim efektom, pri čemu se zadržavaju svojstva promotora rasta, ali se smanjuje mogućnost analitičke detekcije zabranjenih tvari anaboličkog djelovanja (Monsón i sur., 2007). Iako promotori rasta mogu imati i negativne posljedice na kvalitetu mesa tretiranih životinja zbog povećanja udjela vezivnog tkiva, odnosno kolagena, inhibicije proteaza tijekom postmortalne faze i povećanja lipolize, što rezultira nepoželjnim svojstvima teksture mesa (žilavije i manje sočno meso), senzorska svojstva svježeg mesa životinja tretiranih „koktelima“ klenbuterola i deksametazona su poboljšana, budući da se dobiva sočnije i mekše meso zbog povoljne interakcije

Tablica 3. Hormonski aktivne tvari koje su u prošlosti najviše korištene u stočarskoj industriji do njihove zabrane (FAO, 2016)

Table 3. Hormonally active substances that were in the past the most used in the livestock industry until their ban (FAO, 2016)

Tvar/ Substance	Doza/dose	Oblik/form	Životinje/ animals	Trgovački naziv/ trade name
Estrogeni pojedinačno/Oestrogens alone				
DES/DES	10–20 mg/dan	Dodatak hrani/ feed additive	Volovi, junice/steers, heifers	
DES/DES	30–60 mg/dan	Implantat/implant	Volovi/steers	
DES/DES	30–60 mg/dan	Uljna otopina/oil solution	Telad/veal calves	
Heksestrol/ hexestrol	12–60 mg	Implantat/implant	Volovi, ovce, telad, perad/steers, sheep, calves, poultry	
Zeranol/zeranol	12–36 mg	Implantat/implant	Volovi, ovce/steers, sheep	Ralgro
Gestageni pojedinačno/Gestagens alone				
Melengestrol acetate Melengestrol acetate	0,25–0,50 mg/ dan	Implantat/implant	Junice/heifers	
Androgeni pojedinačno/Androgens alone				
TBA/TBA	300 mg	Implantat/implant	Junice, krave/ heifers, cows	Finaplix
Kombinirani pripravci/Combined preparations				
DES + testosteron DES + testostero- rone	25 + 120 mg	Implantat/implant	Telad/calves	Rapigain
DES + metil- testosteron DES + methyl- testosterone	25 + 120 mg	Dodatak hrani/ feed additive	Svinje/swine	Maxymin
Heksestrol + TBA Hexestrol + TBA	30–45 + 300 mg	Implant/implant	Volovi/steers	
Zeranol + TBA Zeranol + TBA	36 + 300 mg	Implant/implant	Volovi/steers	
17β-Estradiol + TBA Oestradiol-17β +TBA	20 + 140 mg	Implant/implant	Bikovi, volovi, telad, ovce/bulls, steers, calves, sheep	Revalor
17β-estradiol ben- zoat + testosteron propionat Oestradiol-17β benzoate + testosterone propionate	20 + 200 mg	Implant/implant	Junice, telad/heifers, calves	Synovex H Implix BF
17β-estradiol ben- zoat + progesteron Oestradiol-17β benzoate + progesterone	20 + 200 mg	Implant/implant	Volovi/steers	Synovex S Implix BM

navedenih komponenti koja dovodi do povećanja udjela vode i masti (Reig i Toldrá, 2009). Upravo rezidue iz navedenih „koktela“, kao i njihovi metaboliti u mesu i hrani animalnog podrijetla, predstavljaju potencijalnu opasnost za krajnje konzumente zbog mogućnosti nastanka nuspojava odnosno štetnosti po ljudsko zdravlje.

ZAKONSKA REGULATIVA I NADZOR

Primjena tvari s anaboličkim učinkom u prošlosti je rezultirala brojnim međunarodnim debatama o zdravstvenoj

ispravnosti mesa koje potječe od životinja koje su bile izložene. Kao posljedica utvrđenih štetnih učinaka pojedinih tvari donesena je apsolutna zabrana primjene svih hormonski aktivnih promotora rasta u stočarstvu EU. Međutim, važeće zakonodavstvo SAD dopušta primjenu ovakvih tvari (npr. primjenu pet hormona anaboličkoga djelovanja - 17β-estradiola, testosterona, progesterona, trenbolona i zeranola u formi malih krutih slušnih implantata i dvaju takvih hormona u formi aditiva stočnoj hrani namijenjenoj priplodnim junicama (melengestrol acetat) i svinjama (raktopamin), pokazujući da se zakonska regulativa EU i SAD značajno razlikuje. Na području EU, tretman životinja anaboličcima smatra se kršenjem zakona te se kontrola usmjerena na otkrivanje takvih radnji provodi putem propisanih godišnjih programa nadzora pojavnosti ovih tvari, dok je u SAD svrha inspekcijškoga programa ispitivanje sukladnosti razina rezidua u jestivim tkivima (mišiću, masnom tkivu, jetri ili bubregu) s najvećom dopuštenom količinom rezidua propisanom zakonom (Pleadin i Bogdanović, 2016). Inspekcijški programi koji se provode na području EU baziraju se na uzorkovanju bioloških materijala podobnijih za ispitivanje prisutnosti zabranjenih tvari još na farmama. U takve biološke materijale spadaju urin i životinjska dlaka. Ukoliko je riječ o uzorkovanju na klaonicama, preferira se uzorkovati biološke materijale kao što su krv, oči, jetra i mišićno tkivo (Stephany, 2010). Podaci o prisutnosti hormona prirodnoga podrijetla u mesu, prikupljeni na području EU, jako su rijetki te u okviru ispitivanja sukladnosti najveće dopuštene količine ovih hormona nisu određene. Korištenje spolnih hormona u veterinarskoj praksi dopušteno je isključivo u terapijske svrhe, uz ispravno dokumentiranje njihove primjene (Pleadin i sur., 2013).

Analitičko određivanje anabolika provodi se pomoću screening i potvrdnih metoda. Od screening metoda najviše se koristi imunoenzimska metoda (ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay) koja omogućuje brzu provedbu analiza, ima jednostavnu pripremu uzoraka, a prihvatljivija je i ekološki budući da smanjuje uporabu organskih otapala i gospodarski, jer snižava cijenu korištenja. Međutim, pojedina istraživanja pokazuju da se pri korištenju komercijalno dostupnih kitova za imunoenzimsku metodu postižu vrlo niski limiti detekcije odnosno visoka osjetljivost metode, ali ujedno i nedovoljna specifičnost, pošto dolazi do cross-reakcija s konjugiranim metabolitima i stereoizomerima (Pleadin i sur., 2010). S obzirom da screening metode mogu rezultirati s „lažno pozitivnim“ rezultatima, potrebno je na uzorcima na kojima je screening metodom dobiven povišen rezultat, provesti potvrdnu metodu, koja će omogućiti selektivno određivanje ovih tvari. Međutim, zbog potrebne vrlo visoke razine osjetljivosti metoda, naročito za neke tvari, te intencije određivanja što većeg broja tvari unutar jedne skupine (npr. iz skupine beta-agoni-

sta, steroida, itd.), najviše se u analizama ovih tvari kao jedini analitički postupak, bez prethodne primjene screening metoda, primjenjuju potvrđne metode. Kao prikladne potvrđne metode koriste se tekućinska kromatografija (LC) ili plinska kromatografija (GC) uz dokazivanje spektrometrijom masa (MS) te LC ili GC uz dokazivanje infracrvenom (IR) spektrometrijskom detekcijom. Tekućinska kromatografija s dvostrukom masenom spektrometrijom (LC/MS/MS) kao potvrđna metoda ima općenito najznačajniju primjenu u analizama ostataka tvari s anaboličkim učinkom (Pleadin i sur., 2011).

ZAKLJUČAK

U cilju detekcije zlouporabe anaboličkih steroida u proizvodnji mesa, koji su ujedno prirodno prisutni u organizmu farmaskih životinja, zbog nedostatnosti podataka o njihovim fiziološkim razinama u različitim životinjskim vrstama, potrebna je provedba daljnjih istraživanja u poveznici sa brojnim čimbenicima utjecaja na razine ovih hormona. Unatoč stalnim kontrolama zlouporabe i zabrani primjene anabolika u zemljama Europske unije, obzirom da broj aktivnih spojeva i nadalje raste, odnosno kontinuirano se identificiraju nove tvari s anaboličkim učinkom, moguća je prisutnost ovih tvari u mesu i mesnim proizvodima. Budući da je u posljednjem desetljeću sve zapaženiji razvoj i zlouporaba tzv. „koktela“, koji sadrže niske udjele aktivnih tvari iz ove skupine, a čiji dugotrajni unos putem hrane može biti štetan za zdravlje ljudi, potreban je kontinuirani nadzor primjene ovih tvari tijekom toga životinja i na klaonici, ujedno i prateći razvoj novih analitičkih metoda koje uključuju veći broj analiza, s konačnim ciljem proizvodnje zdravstveno ispravne hrane životinjskog podrijetla i zaštite zdravlja potrošača.

LITERATURA

- Anderson, D.B., D.E. Moody, D.L. Hancock (2005):** Beta Adrenergic Agonists. In: Encyclopedia of Animal Science. Marcel Dekker, USA, pp. 104-107.
- Andrée, S., W. Jira, K.-H. Schwind, H. Wagner, F. Schwägele (2010):** Chemical safety of meat and meat products. *Meat Sci.* 86, 38-48.
- Armstrong, T.A., D.J. Ivers, J.R. Wagner, D.B. Anderson, W.C. Weldon, E.P. Berg (2004):** The effect of dietary ractopamine concentration and duration of feeding on growth performance, carcass characteristics, and meat quality of finishing pigs. *J. Anim. Sci.* 82, 3245-3253.
- Batjoens, P., H.F. De Brabander, L. T'kindt (1993):** Ion chromatographic determination of perchlorate in cattle urine. *Anal. Chim. Acta* 275, 335-340.
- Bozzetta, E., M. Pezzolato, C. Maurella, K. Varello, G.B. Richelmi, R. Draisci, C. Ferranti, A. D'Angelo, M. Caramelli (2011):** Development of an enhanced histopathological approach to detect low-dose dexamethasone illicit treatment in veal calves. *Food Addit. Contam.* 28, 1187-1192.
- Council Directive 81/602/EEC of 31 July 1981 concerning the prohibition of certain substances having a hormonal action and of any substances having a thyrostatic action. *Off. J. Eur. Commun. L* 222/32-33.
- Council Directive 96/23/EC of 29 April 1996 on measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products and repealing Directives 85/358/EEC and 86/469/EEC and Decisions 89/187/EEC and 91/664/EEC. *Off. J. Eur. Commun. L* 125/10.
- Courtheyn, D., B. Le Bizet, G. Brambilla, H.F. De Brabander, E. Cobbaert, M. Van De Wiele, J. Vercammen, K. De Wasch (2002):** Recent developments in the use and abuse of growth promoters. *Anal. Chim. Acta.* 473, 71-82.
- Croes, K., L. Goeyens, W. Baeyens, J. van Loco, S. Impens (2009):** Optimization and validation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MSn) method for analysis of corticosteroids in bovine liver: Evaluation of Keyhole Limpet - glucuronidase/sulfatase enzyme extract. *J. Chromatogr. B* 877, 635-644.
- Cui, X., B. Shao, R. Zhao, Y. Yang, J. Hu, W. Tu (2006):** Simultaneous determination of seventeen glucocorticoids residues in milk and eggs by ultra-performance liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 20, 2355-2364.
- Direktiva Vijeća 96/22/EZ od 29. travnja 1996. o zabrani primjene određenih tvari hormonskog ili tireostatskog učinka i beta-agonista na farmaskim životinjama i o stavljanju izvan snage direktiva 81/602/EEZ, 88/146/EEZ i 88/299/EEZ (SL L 125, 23.5.1996.)
- Dusi, G., M. Gasparini, M. Curatolo, W. Assin, E. Bozzoni, N. Tognoli, E. Ferretti (2011):** Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of nine corticosteroid residues in bovine liver samples. *Anal. Chim. Acta* 700, 49-57.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2015):** Report for 2013 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products, EFSA supporting publication, EN-723, Parma, Italy.
- Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO) (2000):** Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. Estradiol-17 β , progesterone and testosterone. The Fifty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee in Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 43.
- Food and Agriculture Organization (FAO) (2016):** The use of hormones in animal production. <http://www.fao.org/docrep/004/X6533E/X6533E01.htm>, pristupljeno: 5.10.2016.
- Jeong, S.-H., D. Kang, M.-W. Lim, C.S. Kang, H.J. Sung (2010):** Risk assessment of growth hormones and antimicrobial residues in meat. *Toxicol. Res.* 26, 301-313.
- Kennedy, D.G., S.A. Hewitt, J.D. McEvoy, J.W. Currie, A. Cannavan, W.J. Blanchflower, C.T. Elliot (1998):** Zeranone is formed from *Fusarium* spp. toxins in cattle in vivo. *Food Addit. Contam.* 15, 393-400.
- Kuiper, H.A., M.Y. Noordam, M.M.H. Dooren-Flipsen, R.Schilt, A.H. Roos (1998):** Illegal use of α -adrenergic agonists: European Community. *J. Anim. Sci.* 76, 195-207.
- Lone, K.P. (1997):** Natural sex steroids and their xenobiotic analogs in animal production: growth, carcass quality, pharmacokinetics, metabolism mode of action, residues, methods and epidemiology. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 37, 193-209.
- Martinez-Navarro, J.F. (1990):** Food poisoning related to consumption of illicit beta-agonist in liver. *Lancet* 336, 1311.
- Mersmann, H.J. (1998):** Overview of the effects of β -adrenergic receptor agonists on animal growth including mechanisms of action. *J. Anim. Sci.* 76, 160-172.
- Meyer, H.H.D. (2001):** Biochemistry and physiology of anabolic hormones used for improvement of meat production. *Apmis* 109, 1-8.
- MoniQA (2009):** Clenbuterol, MoniQA – Monitoring and Quality Assurance in the Food Supply Chain, European Commission, http://www.moniqua.org/webfm_send/568, pristupljeno: 03.02.2017.
- Monsón, F., C. Sañudo, G. Bianchi, P. Alberti, A. Herrera, A. Ariño (2007):** Carcass and meat quality of yearling bulls as affected by the use of clenbuterol and steroid hormones combined with dexamethasone. *J. Muscle Foods* 18, 173-185.
- Noé, G., J. Suvisaari, C. Martin, A.J. Moo-Young, K. Sundaram, S.I. Saleh, E. Quintero, H.B. Croxatto, P. Lähteenmäki (1999):** Gonadotrophin and testosterone suppression

by 7 α -methyl-19-nortestosterone acetate administered by subdermal implant to healthy men. Hum. Reprod. 14, 2200-2206.

Payne, M.A., R.E. Baynes, S.F. Sundlof, A. Craigmill, A.I. Webb, J.E. Riviere (1999): Drugs prohibited from extralabel use in food animals. Javna 215, 28-32.

Pleadin, J., A. Vulić, N. Perši, N. Vahčić (2010): Clenbuterol residues in pig muscle after repeat administration in a growth-promoting dose. Meat Sci. 86, 733-737.

Pleadin, J., N. Perši, B. Antolović, B. Šimić, I. Kmetić (2011): Toksikološki aspekti anabolika u hrani životinjskog podrijetla. Croatian J. Food Sci. Technol. 3, 48-56.

Pleadin, J., A. Vulić, N. Perši (2012): β -adrenergički agonisti: Tvari s anaboličkim učinkom kod životinja za proizvodnju mesa. Meso 14, 51-57

Pleadin, J., T. Bogdanović (2016): Chemical hazards in fermented meats. In: Fermented Meat Products: Health Aspects. Boca Raton, CRC Press, Taylor and Francis Group, LLC pp. 417-449.

Pleadin, J., N. Perši, A. Vulić, N. Vahčić (2013): 17 β -estradiol u goveđem mesu, mlijeku i krvi: Fiziološke razine i zlouporaba u stočarskoj proizvodnji. Meso 15, 44-49.

Reig, M. F. Toldrá (2009): Veterinary Drug Residues. In: Handbook of processed meats and poultry analysis. Boca Raton, CRC Press, Taylor and Francis Group, LLC pp. 647-664.

Robboy, S.J., O. Taguchi, G.R. Cunha (1982): Normal development of the human female reproductive tract and alterations resulting from experimental exposure to diethylstilbestrol. Human. Pathol. 13, 190-198.

Rose, M.D., G. Shearer, W.H.H. Farrington (1995): The effect of cooking on veterinary drug residues in food: clenbuterol. Food Addit. Contam. 12, 67-76.

Samardžija, M., B. Vudrag, J. Pleadin (2015): Spolni hormoni u farmских životinja: fiziološke razine, terapijska i anabolička primjena. Vet. stan. 46, 281-293.

Schilt, R., E.O. Von Bennekom, L. Bronwer, H. Hooijerink, P. Stonten, W. Haasnot, M.J. Groot, P.L.M. Berende, F.A. Huf (1996): Levels of beta-agonists in urine, faeces,

liver and retina/choroid after treatment of male veal calves with a combination of beta-agonists-influence of co-medication with estradiol, methylthiouracil and dexamethasone. Conference Euro Residue III. B 17.

Solomun Kolanović, B., N. Bilandžić, I. Varenina (2011): Validation of a multi-residue enzyme-linked immunosorbent assay for qualitative screening of corticosteroids in liver, urine and milk. Food Addit. Contam. Part A, 28, 1175-1186.

Stephany, R.W. (2010): Hormonal growth promoting agents in food producing animals. Handb. Exp. Pharmacol. 195, 355-367.

Stolker, A.A.M., U.A.Th. Brinkman (2005): Analytical strategies for residue analysis of veterinary drugs and growth-promoting agents in food-producing animals—a review. J. Chromatogr. A 1067, 15–53.

Thomas, M.G., J.A. Carroll, S.R. Raymond, R.L. Matteri, D.H. Keisler (2000): Transcriptional regulation of pituitary synthesis and secretion of growth hormone in growing wethers and the influence of zeranol on these mechanisms. Domest. Anim. Endocrin. 18, 309-324.

Toldrá, F., M. Reig (2007): Chemical Origin Toxic Compounds. In: Handbook of Fermented Meat and Poultry. USA Blackwell Publishing, pp. 469-475.

Uredba Komisije (EU) br. 37/2010 od 22. prosinca 2009. godine o farmakološki djelatnim tvarima i njihovoj klasifikaciji u odnosu na najveće dopuštene količine rezidua farmakološki djelatnih tvari u hrani životinjskog podrijetla (SL L 15, 20. 1. 2010.)

Wilson, T.W., D.A. Neuendorff, A.W. Lewis, R.D. Randel (2002): Effect of zeranol or melengestrol acetat (MGA) on testicular and antler development and aggression in farmed fallow bucks. J. Anim. Sci. 80, 1433-1441.

Woodward, K.N. (2005): Veterinary pharmacovigilance. Part 2. Veterinary pharmacovigilance in practice – the operation of a spontaneous reporting scheme in a European Union country – the UK, and schemes in other countries. J. Vet. Pharmacol. Therap. 28, 149-170.

Dostavljeno: 15.1.2017.

Prihvaćeno: 3.2.2017.

Anabolics in meat production - effects in farm animals and threats to the health of consumers

SUMMARY

Anabolics stimulate tissue growth through their influence on the metabolic processes involved in protein synthesis and degradation of fats and their use in livestock production generate significant yields and acceptable sensory characteristics of fresh meat. However, these substances accumulate and persist in the edible tissues, and since the number anabolic substances demonstrated the toxicity, the European Commission has banned the use of all substances with anabolic effect, and allowed the application of only certain substances exclusively for therapeutic purposes. Among them, the natural hormones are also physiologically present in biological fluids and tissues of farm animals, making it difficult to estimate possible anabolic application or judgment about the abuse of these substances. Due to insufficient data on physiological levels of natural hormones and their metabolites in different animal species, it is necessary to conduct further research into the link with a number of factors affecting the levels of these hormones. Due to the continuous development of new synthetic substances and possible abuse of the so-called "cocktails" with low ratios of active substances from this group, it requires a continuous monitoring during fattening and at slaughtering, with the ultimate goal of production of safe food of animal origin and protection of the consumers health.

Key words: anabolics, hormones, meat and meat products, toxic effects, farm animals

Anabolika in der Fleischproduktion – Auswirkungen auf Nutztiere und Risiken für die Gesundheit der Verbraucher

ZUSAMMENFASSUNG

Anabolika fördern das Wachstum von Gewebe, indem sie sich auf die metabolischen Prozesse auswirken, die an der Eiweißsynthese und dem Fettabbau teilnehmen. Durch den Einsatz von Anabolika in der Viehzucht können bedeutendere Erträge und bessere sensorische Eigenschaften von frischem Fleisch erreicht werden. Da sich diese Stoffe jedoch im essbaren Gewebe akkumulieren und persistieren, und für zahlreiche Stoffe eine toxische Wirkung nachgewiesen wurde, hat die Europäische Kommission die Verwendung aller Stoffe mit einer anabolischen Wirkung verboten, bzw. ist nur der Einsatz einzelner Substanzen ausschließlich zu therapeutischen Zwecken zugelassen. Dabei sind die natürlichen Hormone physiologisch in den biologischen Flüssigkeiten und Geweben von Nutztieren vertreten, was die Einschätzung einer möglichen anabolischen Verwendung, bzw. die Einschätzung eines möglichen Missbrauchs dieser Substanzen erschwert. Infolge mangelnder Angaben über physiologische Konzentrationen von natürlichen Hormonen und deren Metaboliten bei diversen Tiersorten bedarf es an weiteren Untersuchungen in Zusammenhang mit den vielen Faktoren, die die Konzentration dieser Hormone beeinflussen. Die fortlaufende Entwicklung neuer synthetischer Substanzen und ein möglicher Missbrauch so genannter „Cocktails“ mit einer niedrigen Konzentration von aktiven Stoffen aus dieser Gruppe erfordern eine kontinuierliche Überwachung der Verwendung während der Tiermast und in den Schlachthäusern, um ein gesundheitlich unbedenkliches Nahrungsmittel tierischen Ursprungs zu gewährleisten und die Gesundheit der Verbraucher zu schützen.

Schlüsselwörter: Anabolika, Hormone, Fleisch- und Fleischprodukte, toxische Wirkung, Nutztiere

Esteroides anabólicos en la producción de carne Efectos sobre los animales de granja y el peligro para la salud de los consumidores

RESUMEN

Los esteroides anabólicos estimulan el crecimiento del tejido mediante su efecto sobre los procesos metabólicos incluidos en la síntesis de proteínas y en la degradación de las grasas. Con su uso en la producción ganadera se realizan rendimientos significativos y calidades sensoriales aceptables de la carne fresca. No obstante, las sustancias se acumulan y persisten en los tejidos comestibles y visto que fue demostrada la toxicidad para muchas sustancias de este grupo, la Comisión Europea prohibió el uso de todas las sustancias con el efecto anabólico, es decir está permitido solamente el uso de sustancias individuales para el uso terapéutico. Las hormonas naturales son presentes fisiológicamente en los líquidos biológicos y en los tejidos de los animales de granja, lo que complica la evaluación de la posible aplicación anabólica, o sea la evaluación del abuso de estas sustancias. Por la falta de datos sobre los niveles fisiológicos de las hormonas naturales y sus metabolitos en diferentes especies de animales, es necesario continuar con la investigación de muchos factores que influyen sobre los niveles de estas hormonas. Teniendo en cuenta el desarrollo constante de nuevas sustancias sintéticas y posible abuso de lo que llamamos “cóctel” con una baja proporción de sustancias activas de este grupo, es necesaria la vigilancia constante de su uso tanto durante la vida de los animales como en el matadero, con el fin de producir de la comida con seguridad sanitaria de origen animal y de protección de la salud de los consumidores.

Palabras claves: esteroides anabólicos, hormonas, carne y productos cárnicos, efectos tóxicos, animales de granja

Gli anabolizzanti nella produzione della carne – Effetti negli animali d'allevamento e pericoli per la salute dei consumatori

SUNTO

Gli anabolizzanti stimolano la crescita dei tessuti incidendo sui processi metabolici inclusi nella sintesi delle proteine e nel metabolismo dei grassi. Con il loro impiego nella produzione zootecnica, si realizzano significativi incrementi dal punto di vista del rendimento ed un miglioramento delle proprietà sensoriali della carne fresca. Tuttavia, queste sostanze si accumulano e persistono nei tessuti edibili e, giacché per numerose sostanze di questo gruppo è stata accertata la tossicità, la Commissione europea ha vietato l'uso di tutte le sostanze con azione anabolizzante, ossia è concesso l'uso soltanto di alcune di tali sostanze ma esclusivamente a fini terapeutici. Tra esse, gli ormoni naturali sono anche fisiologicamente presenti nei liquidi e nei tessuti biologici degli animali d'allevamento, il che complica la valutazione della possibile applicazione anabolizzante, ossia il giudizio sull'abuso di tali sostanze. A causa dell'insufficienza dei dati sui livelli fisiologici degli ormoni naturali e dei loro metaboliti in diverse specie animali, è necessario svolgere ricerche più approfondite in relazione ai numerosi fattori che incidono sui livelli di tali ormoni. Visto il costante sviluppo di nuove sostanze sintetiche ed il possibile abuso dei c.d. “cocktail” con una bassa percentuale di sostanze attive di questo gruppo, è necessario vigilare costantemente sulla loro applicazione sia durante la fase dell'alimentazione dell'animale, sia al macello, con l'obiettivo finale di produrre alimenti d'origine animale sani e di proteggere la salute dei consumatori.

Parole chiave: anabolizzanti, ormoni, carne e prodotti a base di carne, effetti tossici, animali d'allevamento