

## AKTUELNE TEME

## CURRENT TOPICS



## MASTI U ISHRANI – TRANS MASNE KISELINE U FOKUSU

## DIETARY TRANS FATTY ACIDS- IN THE FOCUS

Ljiljana Lepšanović, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija

Tačno pre jednog veka, 1908. godine, tada još mladi ruski naučnik i potonji čuveni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, Aleksandar Ignjatovski objavio je rezultate svojih ispitivanja u kojima je ustanovio da zečevi hranjeni punomasnim mlekom i žumancetom jajeta razvijaju aterosklerozne promene, morfološki i histohemijski vrlo slične humanoj aterosklerozi. Ovo zapažanje, i kasnije ispitivanja takodje ruskog naučnika Aničkova, učinili su da holesterol i lipidi uopšte postanu jedan od fundamentalnih problema u biomedicinskim naukama. Mnogobrojne epidemiološke, eksperimentalne i prospективne kliničke studije, pre svih Framingamska i Studija sedam zemalja (u koju je bila uključena i tadašnja Jugoslavija), nedvosmisleno su potvrdile postojanje tesne povezanosti između količine i vrste alimentarno unetih masti, odnosno pojedinih vrsta masnih kiselina (MK) i samog holesterola, s jedne strane, i nivoa serumskog holesterola i, konsekutivno, ubrzanog razvijanja ateroskleroze i nastanka kardiovaskularnih oboljenja s druge strane (1–3).

Najpre je to dokazano za sam holesterol, a nešto kasnije i za zasićene MK dugog lanca. Štaviše, ustanovljeno je da se nivo holesterola u krvi znatno više nalazi pod uticajem alimentarnog unosa određenih MK dugog lanca nego unosa samog holesterola hranom. Što se tiče zasićenih MK kratkog i srednje dugog lanca (dužine do 10 ugljenikovih atoma), one se metabolišu u organizmu na sličan način kao i ugljeni hidrati i nemaju aterogeni efekat, premda u literaturi ima izvesnih podataka da i ove MK nisu potpuno lišene takvog delovanja. U početku se smatralo da sve zasićene MK dugog lanca deluju aterogeno; međutim, Bonanome i Grundy, 1988. godine, a kasnije i brojni drugi istraživači, ustanovili su da jedna od zasićenih MK dugog lanca – stearinska (18:0) – ima suprotan efekat i da deluje, zapravo, antiaterogeno. Naime, njen povećan alimentarni unos dovodi do snižavanja ukupnog i aterogenog LDL-holesterola i, čak, do blagog porasta protektivnog HDL-holesterola. Tako se došlo do danas od

svih prihvaćenog gledišta da samo tri zasićene MK dugog lanca – laurinska (12:0), miristinska (14:0) i palmitinska (16:0) dovode do signifikantnog porasta ukupnog i LDL-holesterola i da deluju izrazito aterogeno i trombogeno (2). Ranije se smatralo da je u tom pogledu najpotentnija palmitinska, ali skorašnji radovi pokazuju da su, obrnuto, laurinska i miristinska više hiperholesterolemične i da dove do većeg porasta LDL-holesterola.

Početkom devedesetih godina prošlog veka ubrzani razvitak ateroskleroze počeo se dovoditi u vezu i sa povećanim alimentarnim unosom *trans* izomera nezasićenih MK. U tom pogledu pionirsku ulogu imao je rad Manna iz 1994. godine: on je uočio da je u SAD epidemija koronarne bolesti započela oko 1920. godine, a da je uvodjenje velikih količina *trans* izomera u ishranu počelo osam godina ranije, 1912, kada su tehnolozi razvili postupak hidrogenizacije tečnih ulja (4). Neizvodeći nikakve zaključke, on je samo postavio pitanje da li je hronologija ova dva dogadjaja medusobno povezana ili je posredi jedina prosta koïncidencija. Ispitivanja koja su sledila ukazivala su na postojanje uzročne veze između ova dva fenomena što je, razumljivo, dovelo do toga da se danas pitanje *trans* masnih kiselina nalazi u centru interesovanja brojnih eksperimentalnih i bazičnih medicinskih istraživača, ali i, posebno, nutricionista, metaboličara i kliničara uopšte (2,3,5–7).

## BIOHEMIJA TRANS IZOMERA MASNIH KISELINA

Sa stanovišta nutritivnog efekta sve MK se dele na četiri grupe: zasićene, mononezasićene, polinezasićene i MK *trans* konfiguracije. Kao što je poznato, sve nezasićene MK mogu postojati u dva geometrijski izomerna oblika – u *cis* i *trans* obliku. Inače, kada se kratko govorи о mono- i polinezasićenim MK misli se isključivo na njihovo

vu *cis* formu, dok se *trans* oblici izdvajaju u posebnu grupu (2).

Geometrijska izomernost nezasićenih MK zavisi od orijentacije radikala oko dvostrukе veze: ukoliko se radikali nalaze sa iste strane dvostrukе veze u pitanju je *cis* oblik, a ako su, pak, sa suprotnih strana *trans* konfiguracija. Premda su njihove hemijske formule potpuno iste, prostorna konfiguracija je od izuzetno velikog značaja jer je njihovo ponašanje u odnosu na razvitak ateroskleroze potpuno različito. Dok sve nezasićene MK *cis* konfiguracije - mono- i polinezasićene - deluju protektivno i njihov unos u dijetskoj ishrani treba povećati, povećan alimentarni unos *trans* izomera povezan je s povećanim rizikom nastanka infarkta srca i ateroskleroze uopšte.

Postoji veliki broj MK *trans* konfiguracije, a u ishrani su najzastupljeniji monoeni, pre svega elaidinska (C18:1 t9), a u znatno manjoj meri vacenska (C18:1 t11) i druge.

Valja spomenuti da postoji i jedna posebna vrsta *trans* izomera, tzv. konjugati linolne MK ili CLA izomeri koji nastaju tokom autooksidacije linolne MK slobodnim radikalima. O njihovim specifičnim efektima na zdravlje biće kasnije ukratko reči.

*Trans* oblici nezasićenih MK nemaju karakter esencijalnih, a njihov metabolizam je sličniji metabolizmu zasićenih nego nezasićenih MK *cis* konfiguracije, što je verovatno posledica slične konfiguracije njihovih pravih lanaca (8).

## IZVORI TRANS IZOMERA U ISHRANI

**N**jihovo poreklo u ishrani savremenog čoveka je dvojako. Mnogo manje količine su prirodnog porekla i nalaze se u mleku, buteru, mlečnim proizvodima, zatim u mastima i mesu preživara, jer se stvaraju u njihovom želucu, u buragu, procesom bakterijske hidrogenizacije, koja je katalisana anaerobnom bakterijom *Butyribibrio fibrosolvens* (2,7). U kravljem mleku nalaze se u količini od 2–6% zavisno od ishrane i godišnjeg doba, a prema našim ispitivanjima elaidinska MK u kravljem mleku i proizvoda načinjenim od njega nalazi se u količini od 3,5–5% (7). Važan njihov izvor je i govedji loj u kojem se nalazi u količini od oko 4,9% (3,5–6,2%).

Od izuzetnog je značaja da *trans* izomeri prirodnog porekla imaju mnogo manje aterogeno delovanje, neki čak deluju i zaštitno u odnosu na proces ateroskleroze, a u ishrani su prisutni u mnogo manjim količinama od industrijski proizvedenih *trans* izomera (3,7,9).

Daleko najveće količine *trans* izomera nalaze se u mastima dobijenim delimičnom hidrogenizacijom tečnih biljnih i ribljih ulja. Prilikom pretvaranja tečnih ulja u čvrste masti jedan deo nezasićenih MK pretvara se u zasićene (potpuna hidrogenizacija), a drugi prelazi u *trans*

oblik (delimična hidrogenizacija). U stvari, *trans* izomeri nastaju kada se atomi vodonika dodaju tečnim uljima pri čemu se menja prostorna konfiguracija radikala i od od *cis* formacije nastaju *trans* oblici. Premda je od daleko manjeg značaja, treba spomenuti da se ovi nepovoljni efekti još dodatno pogoršavaju u toku procesa rafinisanja ulja, odakle sledi zaključak da prirodna i hladno cedjena ulja, prema današnjim shvatanjima imaju najpovoljniji stav sa dijetske tačke gledišta.

Izuzetno velike količine *trans* izomera industrijskog porekla nalaze se u brojnim vrstama margarina, naročito u čvrstim, proizvodima na bazi margarina, raznim prelivima i premazima i, što je posebno značajno, u biljnim mastima i ribljim uljima čvrste konzistencije, a tiske masti se baš najčešće koriste prilikom pripremanja hrane, mnogih vrsta peciva i konditorskih proizvoda (5–7,9,10). Ilustracije radi, na primer, jedna krofna sadrži 3,2g, velika porcija pomfrita 6,8g, kesica kokica iz mikrotalasne pećnice ili 100g biskvita sadrže 10g industrijski proizvedenih masnih kiselina. Tako obrok koji sadrži kesicu kokica, krofnu i veliku porciju pomfrita zajedno može da sadrži čak oko 20g *trans* masnih kiselina. U 100g niskokaloričnog margarina dobijenog postupkom delimične hidrogenizacije nalazi se oko 12g *trans* MK, dok u industrijski hidrogenizovanoj masti mogu dostići čak 60% od celokupnog sadržaja MK u njima (9).

Bitno je istaći da se stvaranje industrijski proizvedenih *trans* izomera MK može značajno smanjiti, ili čak potpuno sprečiti, zamenom procesa delimične hidrogenizacije tečnih biljnih i ribljih ulja savremenijim tehnološkim postupcima.

## UTICAJ INDUSTRIJSKIH PROIZVEDENIH TRANS MASNIH KISELINA NA KRVNE LIPIDE I PROCES ATEROSKLOROZE

**I**ndustrijski proizvedene *trans* MK dovode do signifikantnog porasta ukupnog i LDL-holesterola, kao i vrlo aterogenog lipoproteina Lp(a), a snižavaju nivo HDL-holesterol. Nepovoljno utiču i na trigliceride povišavajući njihovu koncentraciju u krvi. Prema tome, njihov uticaj na vrednosti krvnih lipida i lipoproteina čak je nepovoljniji od efekta zasićenih MK dugog lanca. Naime, dok zasićene MK dugog lanca ne menjaju koncentraciju lipoproteina Lp(a) i triglicerida, a donekle čak povišavaju nivo protektivnog HDL-holesterol, industrijski proizvedeni *trans* izomeri deluju nepovoljno i na ove lipoproteinske frakcije menjajući ih u smislu aterogenog lipidskog profila (5,7,9–11).

Ovakvo njihovo dejstvo može se objasniti sledećim mehanizmima:

1. oštećuju LDL receptore na ćelijskim membranama i tako smanjuju njihovu aktivnost,
2. povećavaju aktivnost CETP, odnosno proteina odgovornog za transport estara holesterola, koji igra značajnu ulogu u sastavu i veličini lipoproteinskih čestica preraspodelom estara holesterola od HDL prema VLDL i LDL česticama (6,9).

Ustanovljeno je da imaju i druge štetne efekte, pre svega u smislu nepovoljnog uticaja na rast i razvoj odojčadi i male dece. Dokazano je da remete metabolizam esencijalnih MK, a u najranijem uzrastu postoji izuzetno velika potreba za ovim MK s obzirom na ubrzani rast i razvoj organa i tkiva. Utvrđeno je da *trans* izomeri, zapravo, interferiraju za iste enzimske sisteme s esencijalnim MK remeteći, na taj način, metabolizam linolne i alfa-linolenske esencijalne MK (12).

Takodje nepovoljno deluju i na hemostazne mehanizme (13), a dovode i do endotelne disfunkcije i inflamacije kod zdravih muških i ženskih ispitanika (14). Od posebnog je značaja da zamena nezasićenih MK *cis* konfiguracije povećanim unosom industrijski proizvedenih *trans* izomera rezultuje porastom insulinске rezistencije i povećanjem rizika za nastanak tipa 2 dijabetesa, odnosno da postoji pozitivna korelacija izmedju alimentarnog unosa *trans* izomera i relativnog rizika za nastanak šećerne bolesti tipa 2 (15,16).

Imajući u vidu sve njihove navedene efekte, sasvim je razumljivo da povećani alimentarni unos industrijski proizvedenih *trans* izomera ima za posledicu ubrzani razvitak ateroskleroze i koronarne bolesti srca, s tim da je njihovo aterogeno delovanje daleko izraženije od aterogenog efekta zasićenih MK dugog lanca (5,7,17,18). Ustanovljeno je da gram na gram industrijski proizvedenih *trans* izomera, u poređenju s uzimanjem zasićenih MK dugog lanca, ima čak deset puta veći štetan uticaj na razvitak obolevanja srca i krvnih sudova (13).

Interesantni su i podaci o efektima zamene aterogenih zasićenih MK i industrijski proizvedenih *trans* izomera u ishrani sa nezasićenim MK *cis* konfiguracije na razvitak ishemijske bolesti srca (7,17,19). Utvrđeno da zamena 5% energije iz zasićenih MK energijom iz nezasićenih MK *cis* konfiguracije smanjuje rizik od koronarne bolesti za 42%, dok zamena samo 2% energije iz *trans* izomera sa nehidrogenizovanim MK *cis* konfiguracije smanjuje taj rizik čak za 55%. S druge strane, postoje dokazi da je povećanje industrijski proizvedenih *trans* izomera za 2% celokupnog energetskog unosa povezano s povećanjem rizika od koronarne bolesti srca za 25%.

Što se tiče ranije pomenutih CLA izomera za njih je ustanovljeno da imaju upravo suprotan efekat. Eksperimenti na životinjama i ispitivanja na ljudima pokazala su da dovode do snižavanja ukupnog i LDL-holesterola i

triglicerida, a u literaturi takodje postoje podaci da pored antiaterogenog imaju i antikancerogeno dejstvo. Da bi ispoljili navedena povoljna dejstva na zdravlje potrebno je da njihov dnevni unos bude veći od 400mg, ali je njihov prosečni unos u svakodnevnoj ishrani mnogo manji – do 200mg na dan. (7,20). Ova saznanja su logično pobudila interes da se odredjenim tehnološkim procedurama poveća njihova količina u nekim vrstama namirnica, ali je praktična realizacija tih pokušaja još u istraživačkoj fazi.

## **DOZVOLJENE KOLIĆINE TRANS IZOMERA U ISHRANI**

**S**a stanovišta lekara kliničara postavlja se pitanje prihvatljivih količina industrijski proizvedenih *trans* MK u dobro balansiranoj ishrani. Ekspertske grupe iz raznih zemalja predlažu da njihov unos ne bi smeо da bude veći od 4–6g, u proseku 5g na dan, odnosno 2%, a najviše 3% od celokupnog energetskog unosa, tako da ukupni unos zasićenih i *trans* izomera MK ne sme da predje 10% celokupnog energetskog unosa (20,21). Britanski savez za ishranu preporučio je još 1995. godine da njihov dnevni unos može iznositi 3–6g za muškarce i 2–4g za žene, s tim da jedna trećina unetih *trans* MK treba da potiče iz mleka, mlečnih proizvoda i mesa preživara. Medutim, prema poslednjim preporukama Američkog kardiološkog udruženja, iz 2006. godine, ograničava se unos zasićenih MK (u koje su uračunati i *trans* izomeri) na manje od 7%, a industrijski proizvedenih *trans* MK na manje od 1% dnevнog energetskog unosa (22). Nažalost, prema podacima brojnih ispitivanja njihov unos u svakodnevnoj ishrani u mnogim zemljama daleko je veći, čak do ekstremnih 48g na dan (22,23). Nema tačnih podataka o njihovom alimentarnom unosu u našoj sredini, ali je sasvim sigurno višestruko veći od dozvoljenih količina.

Nesumnjivi dokazi da *trans* MK iz ishrane dovode do nastanka i ubrzanog razvijanja ateroskleroze i kardiovaskularnih oboljenja, bili su snažan podsticaj da se u mnogim zemljama, posebno u visoko razvijenim preduzmu ozbiljne mere zaštite celokupnog stanovništva – i to kako od strane nutricionista i zdravstvene službe, tako još i više od strane prehrambene industrije. Kao rezultat takvih napora, danas je u SAD i mnogim zapadnoevropskim zemljama, naročito u skandinavskim, Holandiji, Francuskoj i drugim, izrazito smanjen alimentarni unos industrijski proizvedenih *trans* MK, u Danskoj su od 2005. godine čak potpuno izostavljene iz ishrane, a sve to prvenstveno zahvaljujući novim tehnološkim postupcima u prehrabenoj industriji (napuštanje hidrogenizacije, a uvodjenje savremenih tehnologija pri kojima ne dolazi do delimične hidrogenizacije i stvaranja *trans* izomera) (9,13,26–

28). U tom pogledu, naša sredina se nalazi tek na samom početku.

Prikazani podaci o uticaju industrijski proizvedenih *trans* izomera na razvitak ateroskleroze zahtevaju da se i o njima posebno vodi računa pri izradi dijetskih saveta i propisa od značaja za prevenciju i lečenje kardiova-

skularnih oboljenja. Uz dobru informisanost stanovništva o principima zdrave ishrane i detaljne deklaracije o sadržaju pojedinih vrsta MK u prehrambenim proizvodima (a ne samo o ukupnom sadržaju masti, kako je to najčešće slučaj) bitno će se olakšati izbor sa zdravstvene tačke gledišta najpovoljnijih namirnica i prehrambenih proizvoda.



H+ - holesterol; TG+ - trigliceridi;

## LITERATURA

1. Hornstra G. Lipids in functional foods in relation to cardiovascular disease. *Fett/Lipid.* 1999;101: 456–66.
2. Lepšanović L, Lepšanović Lj. *Klinička lipidologija.* Savremena administracija, Beograd, 2000: 1–342.
3. Kris-Etherton P, Daniels SR, Eckel RH, Engler M, Howard BV, Krauss RM et al. Summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health. *Circulation* 2001;103:1034–9.
4. Mann GV. Metabolic consequences of dietary *trans* fatty acids. *Lancet* 1994; 343: 1268–71.
5. Lichtenstein AH. *Trans* fatty acids and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:37–42.
6. Oomen CM, Ocké MC, Feskens EJM, van Erp-Baart MJ, Kok FJ, Kromhout D. Association between *trans* fatty acids intake and 10-year risk of coronary heart disease in Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001; 357: 746–51.
7. Lepšanović Lj, Mandić A, Lepšanović L. *Trans* masne kiseline iz ishrane i proces ateroskleroze. U. Đurić DM, Jakovljević VLj. uredn. Nutricija, tretman i kardiovaskularni faktori rizika. Društvo fiziologa Srbije, Novi Sad 2007: 149–158.
8. Müller H, Kirkhus B, Pedersen JI. Serum cholesterol predictive equations with special emphasis on *trans* and saturated fatty acids. An analysis from designed controlled studies. *Lipids* 2001; 36: 783–91.
9. Stender S, Dyerberg J, Bysted A, Leth T, Astrup A. A *trans* world journey. *Atherosclerosis* 2006; Suppl. 7: 47–52.
10. Ascherio A. *Trans* fatty acids and blood lipids. *Atherosclerosis* 2006; Suppl. 7: 25–27.
11. Gatto LM, Sullivan DR, Samman S. Postprandial effects of dietary *trans* fatty acids on apolipoprotein(a) and cholesteryl ester transfer. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1119–24.
12. Hornstra G. Essential fatty acids in mothers and their neonates. *Am. J Clin Nutr* 2000; 71(supp l): 1262S–9S.
13. Stender S, Dyerberg J. Influence of *trans* fatty acids on health. *Ann Nutr Metab* 2004; 48: 61–66.
14. Mozaffarian D. *Trans* fatty acids – Effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atherosclerosis* 2006; Suppl. 7: 29–32.
15. Salmerón J, Hu FB, Manson JAE. et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001;73(6):1019–26.
16. Bray GA, Lovejoy JC, Smith SR. et al. The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. *J Nutr* 2002; 132: 2488–91.
17. Willett WC. *Trans* fatty acids and cardiovascular disease - epidemiological data. *Atherosclerosis* 2006; Suppl. 7: 5–8.
18. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stamler J, Willett WC. *Trans* fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1601–13.
19. Aro A. Complexity of issue of dietary *trans* fatty acids. *Lancet* 2001; 357: 732–3.
20. Medical Letter on the CDC and FDA. Proposed change to food labels would help consumers wanting to follow new cholesterol guidelines. 2001; 7(01): 4–6.
21. Krauss RM, Eckel RH, Howard B. et al. AHA scientific statement: AHA dietary guidelines. *J Nutr* 2001; 131: 132–46.
22. Marcason W. How many grams of *trans*-fat are recommended per day? *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 1507.
23. Craig-Schmidt MC. World-wide consumption of *trans* fatty acids. *Atherosclerosis* 2006; Suppl. 7:1–4.
24. Jakobsen K. Dietary modifications of animal fats: status and future perspectives. *Fett/Lipid* 1999; 101: 475–83.
25. Tonstad S, Strom EC, Bergei CS. et al. Serum cholesterol response to replacing butter with a new *trans*-free margarine in hypercholesterolemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 320–6.
26. Albers MJ, Harnack LJ, Steffen LM, Jacobs DR. 2006 marketplace survey *trans*-fatty acid content of margarines and butters, cookies and snack cakes, and savory snacks. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 367–70.
27. Leth T, Jensen HG, Mikkelsen AE, Bysted A. The effect of the regulation of *trans* fatty acid content in Danish food. *Atherosclerosis* 2006; Suppl. 7: 53–56.
28. Katan MB. Elimination of all *trans* fatty acids. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008; 152: 302–7

Rad je primljen 12. 11.2008.