

Anna Piotrowska¹
Wanda Pilch¹
Łukasz Tota²
Gabriel Nowak^{3,4}

BIOLOGICZNE ZNACZENIE CHROMU III DLA ORGANIZMU CZŁOWIEKA

BIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF CHROMIUM III FOR THE HUMAN ORGANISM

¹ Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie / University School of Physical Education in Krakow, Kraków, Poland
Wydział Rehabilitacji Ruchowej, Katedra Kosmetologii, Zakład Biochemii i Podstaw Kosmetologii / Faculty of Motor Rehabilitation,
Faculty of Cosmetology, Department of Biochemistry and Basics of Cosmetology

² Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie / University School of Physical Education in Krakow, Kraków, Poland
Wydział Wychowania Fizycznego i Sportu, Zakład Fizjologii i Biochemii, Instytut Nauk Biomedycznych / Faculty of Physical Education
and Sport, Department of Physiology and Biochemistry, Biomedical Science Institute

³ Polska Akademia Nauk Oddział w Krakowie / Polish Academy of Sciences Kraków Branch, Kraków, Poland
Instytut Farmakologii, Zakład Neurobiologii / Institute of Pharmacology, Department of Neurobiology

⁴ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum / Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland
Wydział Farmaceutyczny, Katedra Farmakobiologii / Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacobiology

STRESZCZENIE

Chrom jest metalem przejściowym, który obecnie budzi największe kontrowersje. W najnowszych publikacjach już wyraźnie wskazuje się, że nie jest on niezbędnym mikroelementem, a jego działanie należy rozpatrywać raczej jako efekt farmakologiczny. Sprzeczne doniesienia naukowe, a jednocześnie ogromna liczba suplementów diety, odżywek sportowych i dietetycznych dostępnych na rynku skłoniły autorów do prześledzenia dostępnych informacji dotyczących zakresu możliwego zastosowania, skuteczności i bezpieczeństwa produktów zawierających sole lub chelaty chromu III. Wykonano przegląd baz elektronicznych z lat 1959–2016 oraz wyselekcjonowano prace opisujące biochemiczne, fizjologiczne i toksyczne właściwości soli i chelatów chromu III, a także zakres możliwego zastosowania w medycynie, dietetyce i sporcie. Poddano krytycznej analizie doniesienia na temat wpływu chromu na gospodarkę węglowodanowo-lipidową organizmu, skład ciała i beztłuszczową masę ciała oraz zdolność wysiłkową sportowców. Wskazano prace analizujące mechanizm działania chromu w zaburzeniach kognitywnych i afektywnych. Dużą uwagę autorzy poświęcili bezpieczeństwu stosowania suplementacji preparatami zawierającymi chrom. Wciąż pozostaje kilka niewyjaśnionych zagadnień – w zakresie toksykologii uwagę zwraca niedostateczna liczba doniesień na temat środowiskowego narażenia na chrom III w miejscu pracy, natomiast w zakresie badań biochemicznych wciąż istnieje potrzeba wyjaśnienia mechanizmu aktywności psychiatrycznej i endokrynologicznej zwłaszcza w powiązaniu z układem immunologicznym. Med. Pr. 2018;69(2)

Słowa kluczowe: otyłość, suplementy diety, hipercholesterolemia, nietolerancja glukozy, efekty niepożądane, sole i chelaty chromu (III)

ABSTRACT

Currently, chromium is probably the most controversial transition metal. In recent publications it is clearly stated that it is not an essential micronutrient and should be considered to have a pharmacological effect. Conflicting scientific reports along with a huge amount of dietary supplements, as well as dietary and sports nutrients available on the market have prompted the authors to investigate the available information on the range of possible application, efficacy and safety of products containing salts or chelates of chromium III. The authors reviewed articles in electronic databases for the years 1959–2016, and selected works describing the biochemical, physiological and toxic properties of chromium salts and chelates and the range of possible applications in medicine, dietetics and sport. A critical analysis of reports dealing with the effect of chromium on the carbohydrate and lipid metabolism, body composition, lean body mass and sports performance was carried out. The authors indicated papers analyzing the mechanism of action of chromium in the cognitive and affective disorders. Much attention has been paid to the safety use of chromium III supplements. There are still some unsolved issues. In the field of toxicology, a limited number of reports about environmental exposure to trivalent chromium in the workplace draws our attention. In the field of biochemical research, there is still a need to clarify the mechanism of psychiatric and endocrinological activity, especially in conjunction with the immune system. Med Pr 2018;69(2)

Key words: obesity, dietary supplements, hypercholesterolemia, glucose intolerance, adverse effects, chromium (III) salts and chelates

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Anna Piotrowska, Akademia Wychowania Fizycznego im. Bronisława Czecha w Krakowie, Wydział Rehabilitacji Ruchowej, Zakład Biochemii i Podstaw Kosmetologii, Katedra Kosmetologii, Al. Jana Pawła II 78, 31-571 Kraków, e-mail: anna.piotrowska@awf.krakow.pl
Nadesłano: 8 marca 2017, zatwierdzono: 18 maja 2017

WSTĘP

Chrom (Cr) jest pierwiastkiem chemicznym, którego nazwa wywodzi się z greki i oznacza barwę (chrome), nawiązując do jego różnokolorowych soli oraz minerałów (np. krokoit, chromit). Chrom może występować na różnych stopniach utlenienia. Wszystkie jego naturalne związki zawierają chrom na III stopniu utlenienia, natomiast pochodne kwasu chromowego VI są produktem przemysłowym o obszernie opisywanym działaniu toksycznym.

Zastosowanie kwasu chromowego VI i jego soli w różnych gałęziach przemysłu (garbarnie, pigmenty, farby drukarskie, przemysł chemiczny i budowlany) przy szerokim wachlarzu działań niepożądanych i toksycznych powoduje, że narażenie środowiskowe na chrom VI jest dużym problemem dla lekarzy medycyny pracy.

Zupełnie innym profilem działania na organizmy żywe cechuje się chrom na III stopniu utlenienia. Pierwsza publikacja dotycząca jego biochemicznej roli w organizmach ssaków ukazała się w 1959 r. [1]. Od tej pory chrom znalazł się na liście pierwiastków niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych i należy zaliczyć go do mikroelementów. Słuszności tej tezy dowodzi choćby to, że ilość Cr w osoczu, strukturach włosa i pocie jest ujemnie skorelowana z wiekiem [2], co odróżnia go od większości zanieczyszczeń, które z wiekiem kumulują się w organizmie. U pacjentów poddanych długotrwałemu żywieniu pozajelitowemu odnotowywano objawy niedoboru chromu manifestujące się przede wszystkim nietolerancją glukozy, które ustępowały po włączeniu suplementacji tym pierwiastkiem [3]. Chrom III jest też składnikiem metaloenzymów i koenzymem wielu reakcji metabolicznych [2,3].

Obecnie chrom jest jednym z najbardziej kontrowersyjnych metali przejściowych, a wiedza o jego roli w organizmach żywych jest stale uzupełniana [3,4]. W najnowszych publikacjach dotyczących funkcji Cr III mówi się już wyraźnie, że nie jest on niezbędnym mikroelementem, a jego działanie należy rozpatrywać raczej jako efekt farmakologiczny [5]. Sprzeczne doniesienia naukowe, a jednocześnie obfitość suplementów diety, odżywek sportowych i dietetycznych na rynku, skłoniły autorów niniejszej pracy do przesłania dostępnych informacji dotyczących zakresu możliwego zastosowania, skuteczności oraz bezpieczeństwa produktów zawierających sole lub chelaty chromu III.

METODY PRZEGLĄDU

Autorzy dokonali przeglądu publikacji naukowych z lat 1959–2016 w bazach PubMed i SCOPUS oraz wyselekcjonowali prace opisujące biochemiczne, fizjologiczne i toksyczne właściwości soli i chelatów chromu III oraz możliwości zastosowania ich w medycynie, dietetyce i sporcie. Pod uwagę brano prace w językach polskim i angielskim. Do wyszukiwania piśmiennictwa użyto następujących słów kluczowych i ich kombinacji: chrom (chromium), pikolinian chromu (chromium picolinate), chlorek chromu (chromium chloride), drożdże wzbogacone w chrom (chromium yeast), glukoza (glucose), nietolerancja glukozy (glucose intolerance), profil lipidowy (lipide profile), beztłuszczowa masa ciała (lean body mass), działanie anaboliczne (anabolic action), leczenie (treatment), żywienie (nutrition) i działania niepożądane (side effects).

Do przeglądu zakwalifikowano prace oryginalne i pogładowe związane z przedstawionym tematem. Autorzy skupili się na pracach źródłowych i najnowszych, pokazujących zmiany poglądów na poszczególne aspekty zastosowania suplementacji chromem.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Zapotrzebowanie na chrom III

Głównym źródłem chromu są produkty pełnoziarniste, sery, orzechy, szparagi, drożdże, grzyby, wątroba, ostrygi, owoce i piwo. Średnia dobowy podaż chromu w diecie przeciętnego Amerykanina w 1985 r. wynosiła 33 ± 3 $\mu\text{g}/\text{dzień}$, u kobiet wartość ta była mniejsza i wynosiła 25 ± 1 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ [6]. W populacji mieszkańców Polski oceny ilości Cr dostarczanego w diecie metodą obliczeniową podjęły się Czerwińska i Zadrużna, wykazując spożycie na poziomie $36,2$ – $58,7$ $\mu\text{g}/\text{osobę}/\text{dzień}$ [7]. W badaniach analitycznych nie potwierdzono tych danych i wskazano, że średnia podaż dzienna jest większa: u dorosłych kobiet wynosi 81 μg , u mężczyzn – 111 μg , a u studentów obu płci – $110,8$ μg [8]. Są to ilości całkowicie zaspakajające, a nawet wyraźnie przewyższające zapotrzebowanie na ten pierwiastek.

Bezpieczne, zalecane dawki dietetyczne (recommended dietary allowances – RDA) dla chromu III u zdrowego człowieka wynoszą 50 – 200 $\mu\text{g}/\text{dzień}$. Wystarczające spożycie tego pierwiastka (adequate intake – AI), które ustala się na podstawie średniego poziomu spożycia w diecie, wynosi 25 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ dla kobiet i 35 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ dla mężczyzn [9]. Istnieją oczywiście grupy ludności o ponadstandardowym zapotrzebowaniu na chrom,

jednak Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) wskazuje, że suplementacja chromem nie powinna przekraczać 250 µg/dzień.

Właściwości farmakokinetyczne chromu III

Wchłanianie chromu jest procesem stwarzającym pewne problemy analityczne. Wykazano znaczne różnice biodostępności między solami organicznymi a nieorganicznymi tego pierwiastka, podanymi drogą doustną. Ocenia się, że wchłanianie soli chromu III jest niskie i wynosi 0,4–2,5% [6,10]. W czasie największej popularności suplementów zawierających chrom poszukiwano formy, która będzie najlepiej absorbowana. Powstały wówczas tzw. biomimetyk $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ [11] i nanocząsteczki chromu. Dobre właściwości na tle innych preparatów wykazano również dla chromu pochodzącego z drożdży (Cr-yeast), co pozwoliło wysnuć wniosek, że jedynie suplementacja Cr z drożdży piwnych może przynieść korzyści u chorych na cukrzycę typu 2, a inne preparaty nie wpływają na stężenie hemoglobiny glikowanej [12].

Anderson i Kozlovsky [6] dowiedli, że u ludzi ilość wchłanianej z jelit soli nieorganicznej chromu III jest odwrotnie proporcjonalna do jej stężenia w pokarmie. Przy niskiej podaży wchłania się około 2% dawki, natomiast już dla 40 µg/dobę – tylko 0,4–0,5%. Kottwitz i wsp. [13] wykazali jednak, że absorpcja chromu podawanego szczurom w postaci soli nieorganicznej jest niezależna od zastosowanej dawki w szerokim przedziale stężeń, co może wskazywać na brak mechanizmu kontrolującego ilość absorbowanego metalu.

Innym aspektem utrudniającym analizę wchłaniania chromu z jelit są jego interakcje ze składnikami pokarmowymi. Ujemnie na wchłanianie chromu wpływają fityny, natomiast aminokwasy, szczawiany, witamina C i kwas nikotynowy mogą zniżyć wchłanianie poprzez działanie chelatujące [10].

Wchłonięty Cr łączy się z białkami osocza i w takiej formie jest transportowany do wątroby i innych narządów. Białkiem transportowym jest transferyna, a chrom wiąże się konkurencyjnie z tym białkiem zamiast jonów żelaza. Może to skutkować zmniejszoną saturacją transferyny jonami żelaza, a w skrajnych przypadkach – anemią [14]. Nadmierne wysycenie jonami żelaza (np. w przebiegu hemochromatozy) zaburza wiązanie chromu do transferyny i może odpowiadać za towarzyszące temu zaburzeniu objawy nietolerancji glukozy.

Dystrybucję chromu badano po podaniu dożylnym u szczurów. Maksymalne stężenia obserwowano

w wątrobie i mięśniach (po 30 min), nerkach, sercu, jądrach i tkance tłuszczowej najądrza oraz trzustce (po 60 min) i śledzionie (po 120 min). Po 24 godz. nie wykazano Cr w sercu i śledzionie, niewielkie ilości pozostały w trzustce, jądrach i tkance tłuszczowej najądrza. W tym samym modelu badano również wewnątrzkomórkową dystrybucję chromu [15]. Stężenie w poszczególnych organellach zmieniało się dynamicznie w czasie. Po 30 min pierwiastek gwałtownie pojawiał się w cytozolu i jądrze komórkowym (maks. po 3 godz.). W mitochondriach chrom pojawiał się po 1 godz., a po 4 godz. jego stężenie obniżało się do wartości poniżej możliwości detekcji zastosowanej techniki analitycznej. Frakcja lizosomalna wykazywała pik stężenia chromu po 1 godz., który utrzymywał się przez kolejne 3 godz. We frakcji mikrosomalnej stężenie chromu wzrastało wolno przez pierwsze 5 godz., a potem zaczynało maleć. Obserwowane zmiany sugerują, że dystrybucja chromu między poszczególne organella komórkowe następuje na różnych zasadach: szybka dystrybucja do cytozolu i jądra komórkowego, powolny transport oraz redystrybucja do lizosomów i mikrosomów.

Jon chromu III ma strukturę oktameryczną, co utrudnia przenikanie przez błonowe kanały jonowe. Obecnie uważa się, że wnika on do wnętrza komórki powoli na drodze dyfuzji, pinocytozy lub fagocytozy precypitatów Cr [16]. Zaabsorbowany chrom jest szybko usuwany z osocza. Czas połowicznego trwania w osoczu po podaniu doustnym wynosi do 10 godz. [16].

Podstawowym narządem odpowiedzialnym za eliminację jonów chromu są nerki (skuteczność filtracji kłębuszkowej jest oceniana na 80–95%), dodatkowo małe ilości mogą być wydalane z potem, żółcią lub poprzez wbudowanie w strukturę włosa. Analiza wewnątrzustrojowej trwałości kompleksu pikolinianu chromu oraz jego dystrybucji tkankowej i komórkowej wykazała, że nerkowe wydalanie chromu gwałtownie wzrasta po 2 godz. po podaniu dożylnym i utrzymuje się przez kolejne 22 godz. Drogą tą w ciągu pierwszych 2 godz. jest usuwane 35% podanej dawki, a w ciągu 24 godz. – 55%. Analiza formy, w jakiej chrom występował w moczu, pozwoliła wykryć go w 2 postaciach – pikolinianu i chromoduliny [15]. Chrom wydalany z kałem pochodził najprawdopodobniej z żółci. W ciągu 24 godz. tą drogą wydalane zostaje ok. 10% zaabsorbowanej dawki.

Utrata chromu na drodze nerkowej jest często związana z działaniem stresorów fizjologicznych, takich jak uszkodzenie ciała, krótkotrwały, ale intensywny

wysiłek fizyczny, karmienie piersią, źle zbilansowana dieta (tab. 1) i starzenie się [10]. Wskazano korelację między wzrostem stężenia insuliny po doustnym podaniu glukozy a spadkiem osocznego stężenia chromu, któremu towarzyszyła zwiększona utrata chromu

Tabela 1. Chrom wydalany z moczem w odpowiedzi na czynniki stresowe u ludzi*

Tabela 1. Chrome excreted with urine in response to stress factors in humans*

Czynnik stresowy Stress factor	Chrom w moczu [µg/dzień] Chromium in urine [µg/day] (M±SD)
Brak (wartości fizjologiczne) / None (physiological state)	0,16±0,02
Ostry stres / Acute stress	0,30±0,07
Przewlekły stres / Chronic stress	0,09±0,01
Dieta wysokowęglowodanowa / High carbohydrate diet	0,28±0,01
Laktacja / Lactation	0,37±0,02
Uraz fizyczny / Physical trauma	10,80±2,10

* Na podstawie / Based on: Vincent J.: Chromium: Celebrating 50 years as an essential element? [3], Anderson R., Kozlovsky A.: Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets [6], Anderson R.: Chromium in the prevention and control of diabetes [18]. M – średnia / mean, SD – odchylenie standardowe / standard deviation.

z moczem [17]. Powtarzane obciążanie organizmu glukozą przestało jednak łączyć się ze zwiększoną nerkową utratą Cr. Podobne zjawisko „wyczerpywania się” osoczowych zapasów chromu sugerują obserwacje wskazujące, że w czasie pierwszych 2 lat trwania cukrzycy stężenie tego pierwiastka w osoczu jest odwrotnie skorelowane ze stężeniem glukozy w osoczu, ale z czasem trwania choroby zjawisko to zanika [18].

Chrom i glikemia

Pierwsze doniesienia na temat roli chromu w metabolizmie węglowodanów pojawiły się w późnych latach 50. XX w. [1]. Schwarz i Mertz wyizolowali z homogenatu świńskich nerek składnik, który przywracał zaburzoną tolerancję glukozy u szczurów karmionych karmą na bazie drożdży *Torula* [1]. Składnik ten nazwano GTF (glucose tolerance factor). Analiza jego składu wykazała chrom (III), kwas nikotynowy i aminokwasy (glicynę, cysteinę oraz kwas glutaminowy). W kolejnych latach wskazano liczne objawy wynikające z niedoboru chromu w organizmie (tab. 2). Chrom stał się niezwykle popularnym tematem badawczym, co

Tabela 2. Objawy niedoboru chromu u ludzi i innych gatunków ssaków*

Table 2. Symptoms of chromium III deficiency in human and other species of mammals*

Objaw Symptom	Gatunek Species
Nietolerancja glukozy / Glucose intolerance	człowiek, mysz, szczur / human, mice, rat
Hiperinsulinemia / / Hyperinsulinemia	człowiek, szczur, świnia / human, rat, pig
Glukoza w moczu / Glycosuria	człowiek, szczur / human, rat
Zaburzenia wzrostu / Growth disorders	człowiek, mysz, szczur / human, mice, rat
Zaburzenia lipidowe / Lipid disorders	człowiek, mysz, szczur, świnia / / human, mice, rat, pig
Neuropatia i encefalopatia / / Neuropathy and encephalopathy	człowiek / human
Zaburzenia płodności i jakości spermy / Fertility disorders and reduction of sperm cells	szczur / rat
Insulinooporność i zmniejszona liczba IR / Insulin resistance and reduced number of IR	człowiek / human
Obniżenie beztłuszczowej masy ciała / Decrease in lean body mass	człowiek, szczur / human, rat
Zaburzenia hormonalne i immunologiczne / Hormonal and immunological disorders	bydło / cattle

* Na podstawie / Based on: Vincent J.: Chromium: Celebrating 50 years as an essential element? [3], Levina A., Lay P.: Chemical properties and toxicity of chromium (III) nutritional supplements [4], Anderson R., Kozlovsky A.: Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets [6], Lukaski H.: Chromium as a supplement [10], Anderson R.: Chromium in the prevention and control of diabetes [18]. IR – receptor insuliny / insulin receptor.

spowodowało publikację licznych prac oryginalnych i przeglądowych, w których analizowano jego zastosowanie w insulinooporności i nietolerancji glukozy [19], cukrzycy typu 1 [20], cukrzycy typu 2 [20,21], cukrzycy ciężarnych [22], cukrzycy indukowanej steroidoterapią [23] i zaburzeniach metabolizmu węglowodanów podczas całkowitego żywienia pozajelitowego (total parenteral nutrition – TPN) [24].

Obecnie prace Schwarza i Mertza budzą pewne metodologiczne kontrowersje, a istnienie samego GTF jest podawane w wątpliwość [3]. Wykazano, że zastosowane we wcześniejszych badaniach dawki chromu należy rozpatrywać raczej w kategoriach farmakologicznych niż dietetycznych, a chrom traktować bardziej jako potencjalny lek, a nie niezbędny składnik pokarmowy [3,5].

W jednej z najnowszych prac przeglądowych podsumowano badania kliniczne przeprowadzone w 2014 r.

i opisano wyniki suplementacji trwającej 8–30 tygodni różnymi preparatami chromu III u 875 pacjentów [12]. Wskazano, że jedynie preparaty drożdżowe powodują jakikolwiek zauważalny efekt i obniżają stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) lub glukozy w osoczu (fasting plasma glucose – FPG) [12].

W pracy kompilującej badania z lat 2000–2012 [25] wykazano natomiast, że suplementacja może obniżać glikemię na czczo, lecz nie ma żadnego wpływu na stężenie hemoglobiny glikowanej. Cytowani autorzy zwracają też uwagę, że kilka prac dowodzi skuteczności średnich dawek pikolinianu przy braku efektu dla dawek wysokich [12,25]. Sugeruje się, że dopiero wyizolowanie swoistej podgrupy pacjentów (tj. chorych na cukrzycę typu 2 z niedoborem Cr) może pozwolić na obserwowanie korzyści terapeutycznych wynikających z suplementacji chromem. Może to być trudne, ponieważ większość społeczeństwa przyjmuje z dietą dawki chromu III znacznie przekraczające zalecenia [6–9]. Obecny stan wiedzy nie daje jasnej odpowiedzi, czy suplementacja chromem jest uzasadniona u chorych na cukrzycę typu 2 [12,25].

Mechanizm hipoglikemizującego działania chromu III

Aktywną biologicznie formą chromu III w ustroju jest niskocząsteczkowa substancja wiążąca Cr (low molecular weight chromium binding substance – LMWCr) lub inaczej: chromodulina [21]. Wchodzi ona w skład systemu amplifikującego działanie insuliny. W modelu zaproponowanym przez Vincenta [21] apochromodulina (białko bez przyłączonego chromu) magazynowana jest w komórkach wrażliwych na insulinę. Wzrost osoczowego stężenia tego hormonu powoduje zwiększone wiązanie insuliny do receptorów insulinowych (insulin receptor – IR), wywołując zmianę konformacji IR, a następnie autofosforylację tyrozyny. Kolejno obserwuje się przekształcenie do aktywnej formy receptora – kinazy tyrozynowej.

W odpowiedzi na działanie insuliny Cr zostaje przeniesiony z osocza do wnętrza komórki, gdzie łączy się z apochromoduliną i tworzy formę aktywną tego oligopeptydu – holochromodulinę. Łączy się ona z IR, powodując wzrost aktywności kinazy tyrozynowej i zwielokrotnienie sygnału insulinowego. Obniżenie stężenia insuliny we krwi powoduje relaksację konformacji IR, holochromodulina jest usuwana z komórki, a następnie przez nerki wydalana z organizmu. Udowodniono, że chrom jest niezbędnym składnikiem opisanego mechanizmu, a apochromodulina bez obec-

ności Cr (III) nie jest zdolna do zwiększania aktywności IR [26].

Inny mechanizm działania hipoglikemizującego chromu przedstawili m.in. Chen i wsp. [27], którzy wykazali zwiększenie pod jego wpływem zależnej od insuliny translokacji transporterów glukozy (zwłaszcza glucose transporter type 4 – GLUT4) z wnętrza komórki na jej powierzchnię. Wielu badaczy skupiło się na szukaniu konkretnego punktu uchwytu, w którym pierwiastek ten zmienia działanie kaskady aktywowanej połączeniem insuliny do receptora insulinowego. Obecnie sądzi się, że mogą to być 2 miejsca szlaku sygnału insulinowego – IR i serynowo-treoninowa kinaza białkowa Akt.

Chrom i metabolizm lipidów

Wyniki badań obrazujących wpływ chromu na przemiany lipidowe w modelu zwierzęcym dość jednoznacznie potwierdzają jego korzystny wpływ na zmianę profilu lipidowego [3]. Wyniki badań klinicznych są jednak dwuznaczne. Część z nich pokazuje, że zwiększona podaż może powodować znamienny spadek stężenia całkowitego cholesterolu (total cholesterol – TC) [28]. W innych pracach podkreśla się brak wpływu na stężenie całkowitego cholesterolu, ale zwiększenie stężenia frakcji cholesterolu HDL (high density lipoprotein – lipoproteina wysokiej gęstości) przy dodatkowej redukcji ilości wolnych kwasów tłuszczowych [10].

Zdecydowana większość autorów twierdzi jednak, że suplementacja chromem może polepszać wyniki lipidogramu, lecz jedynie u pacjentów, u których parametry te są zaburzone. W nowszych badaniach wyraźnie przeważa opinia, że suplementacja Cr nie wpływa na profil lipidowy pacjentów [29,30].

Suplementacja chromem w PCOS

Jednym z objawów zespołu policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome – PCOS) jest insulinooporność, co było przesłanką do podjęcia prób stosowania suplementacji Cr w tym schorzeniu. Badania przedkliniczne prowadzone w modelu zwierzęcym potwierdziły skuteczność zwiększonej podaży w utrzymaniu prawidłowych stężeń glukozy i insuliny na czczo, poprawę zaburzonych w PCOS stężeń mikroelementów w osoczu, wykazano też korelację między stężeniem Cr, insuliny i dehydroepiandrosteronu (DHEA) [31,32]. W tkance tłuszczowej wykazano zmniejszenie ekspresji dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej (3 β -HSD) i 17 β -hydroksysteroidowej, ale nie aromatazy [31].

Badania kliniczne wykazały, że suplementacja chromem może powodować obniżenie wskaźnika masy

ciała (body mass index – BMI) i poprawę metabolizmu glukozy, co zwiększało prawdopodobieństwo owulacji i regularnych miesiączek u pacjentek z PCOS. Dodatkowo obserwowano zmniejszenie nasilenia trądziku i objawów hirsutyizmu [32]. Obecnie uważa się, że – mimo braku wpływu na profil lipidowy osocza – piko-
linian chromu jest obiecującym związkiem, który może być stosowany jako lek/suplement wspomagający w terapii PCOS. Wymaga to jednak kolejnych badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo pikolinianu chromu (lub innej formy chromu III) w niwelowaniu objawów PCOS.

Chrom i zaburzenia kognitywne

Analizując zakres możliwego zastosowania chromu, można wyjść z założenia, że – wpływając na IR – może on modyfikować wszystkie procesy, w których biorą one udział. Receptory insulinowe znaleziono w różnych strukturach mózgowych zarówno osobników dorosłych, jak i płodów. Największą ich gęstość odnotowano w opuszcze węchowej, podwzgórz, hipokampie, korze czołowej i mózdzku. Fizjologiczna rola insuliny w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) jest wciąż odkrywana, jednak już dziś wiadomo, że bierze ona udział w usuwaniu β -amyloidu, reguluje ekspresję cytokin prozapalnych i neuroplastyczność. Udział IR zaznacza się też w procesach, których dysfunkcja może prowadzić do otępienia i rozwoju zaburzeń kognitywnych (tab. 3).

Udowodniono znaczącą rolę insuliny znajdującej się w OUN w regulacji homeostazy energetycznej ustroju,

w tym kontroli łaknienia (poprzez układ nagrody), oraz w modulacji wydzielania hormonów płciowych [33].

Zjawiska związane z neurodegeneracją rejonów mózgu, w których odnaleziono zwiększoną gęstość IR, kojarzy się z występowaniem m.in. choroby Alzheimera. Pojawia się coraz więcej prac wykazujących związek między funkcjami metabolicznymi (zwłaszcza nieprawidłową utylizacją glukozy i hiperinsulinemią) a zaburzeniami kognitywnymi [34].

Mózgowa synteza insuliny jest niezwykle mała, a znakomita większość wykorzystywanej w OUN insuliny pochodzi z obwodu. Obwodowe zmiany stężenia insuliny, związane z kompensacyjnym wyrównaniem obniżonej utylizacji glukozy w przebiegu insulinooporności, mogą zmniejszać jej transport przez barierę krew–mózg i powodować ośrodkową hipoinsulinemię [33]. W konsekwencji może to zaburzać procesy regulowane przez insulinę i IR w mózgu (obniżona przeżywalność neuronalna i neurodegeneracja).

W 2005 r. Watson i wsp. [34] wykazali, że nasilenie obwodowej utylizacji glukozy zwiększa zdolność zapamiętywania u osób z chorobą Alzheimera i pacjentów z zaburzeniami kognitywnymi o umiarkowanym nasileniu. W roku 2010 przeanalizowano możliwość zastosowania w tym celu suplementacji chromem [33]. Cytowani autorzy potwierdzili zmniejszenie semantycznych zaburzeń uczenia się i poprawę wyników w teście odtwarzania pamięciowego (recognition memory task) po 12 tygodniach suplementacji chromem. Wykazali również, że stosowana suplementacja zwiększyła aktywność w prawej części wzgórza, prawej części skro-

Tabela 3. Funkcja insuliny i receptorów insulinowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) człowieka*
Table 3. The insulin and insulin receptors in the human central nervous system (CNS)*

Obszar Area	Rola insuliny i sygnalizacji poprzez IR w OUN Role of insulin and IR signaling in CNS
Kontrola apetytu / Appetite control	insulina: efekt anoreksygeniczny, blok: efekt oreksygeniczny / insulin: anorexigenic effect, block: orexigenic effect
Kontrola obwodowego metabolizmu glukozy / Control of peripheral glucose metabolism	insulina zwiększa obwodową insulinowrażliwość / insulin increases peripheral insulin sensitivity
Modulacja działania hormonów płciowych / Modulation of sex hormones action	IGF-1 wzmacnia wyrzut gonadotropin z komórek podwzgórza / IGF-1 increases the gonadotropins release from hypothalamus
Uczenie się i pamięć / Learning and memory	u osób z chorobą Alzheimera: ↓ insuliny w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz ↑ w osoczu (zaburzony metabolizm insuliny w mózgu) / patients with Alzheimer's: ↓ insulin in cerebrospinal fluid and plasma ↑ (impaired insulin metabolism in the brain)
Neurodegeneracja / Neurodegeneration	u osób z chorobą Alzheimera i Parkinsona: ↓ IR w mózgu / patients with Alzheimer's and Parkinson disease: ↓ IR in the brain

* Na podstawie / Based on: Krikorian R. i wsp. / et al.: Improved cognitive-cerebral function in older adults with chromium supplementation [33], Watson G. i wsp. / et al.: Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: A preliminary study [34], McCarty M.: Enhancing central and peripheral insulin activity as a strategy for the treatment of endogenous depression – An adjuvant role for chromium picolinate? [46].
IR – receptor insulinowy / insulin receptor, IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 / insulin-like growth factor 1.

niowej i tylnej części płata ciemieniowego w badaniu rezonansem magnetycznym (magnetic resonance imaging – MRI). Potwierdziło to rolę chromu jako czynnika zwiększającego funkcje kognitywne u osób cierpiących na chorobę Alzheimera oraz pacjentów z zaburzeniami kognitywnymi o umiarkowanym nasileniu.

W badaniach Smorgona i wsp. [35] wyższe osoczowe stężenia chromu znaleziono u osób zdrowych w porównaniu z grupą chorych z otępieniem. Autorzy uważali, podobnie jak Krikorian i wsp. [33], że chrom może działać protekcyjnie w chorobach neurodegeneracyjnych, co wymaga jednak dalszych analiz.

Chrom a beztłuszczowa masa ciała

W latach 80. i 90. XX w. chromowe suplementy diety cieszyły się dużą popularnością jako środki wspomagające odchudzanie i zwiększające masę mięśniową [3]. Wiele z nich nadal znajduje się w ofercie aptek i drogerii (tab. 4). Wyniki dostępnych prac są niejednoznaczne, jednak znakomita większość autorów dowodzi braku skuteczności suplementacji chromem w tym zakresie [30,36].

Z kolei Grant i wsp. [37] wykazali, że zastosowanie suplementacji diety pikolinianem lub nikotynianem chromu podczas wysiłku fizycznego spowodowało u otyłych kobiet znaczne obniżenie masy ciała i poprawę tolerancji glukozy [37]. W badaniach Crawford i wsp. [38] zaobserwowano u kobiet z nadwagą wyraźny spadek zawartości tkanki tłuszczowej i umiarkowany spadek masy mięśniowej po suplementacji diety solami chromu. W badaniach Edwardsa i wsp. [39], w których 20 pływaczek przez 26 tygodni otrzymywało pikolinian chromu lub placebo, wykazano, że u kobiet suplementowanych zwiększyła się beztłuszczowa masa ciała i zmniejszyła się procentowa zawartość tkanki tłuszczowej.

Prace te są jednak nieliczne, a grupy badane – niewielkie. Temat wpływu suplementacji chromem na skład ciała wciąż pozostaje otwarty i – mimo coraz większego sceptycyzmu – badania na temat wpływu chromu na zmianę składu ciała nadal wymagają wyjaśnienia [30].

Chrom w sporcie

Wysiłek fizyczny zmienia osoczowe stężenie pierwiastków śladowych, co wynika z utraty wody z potem lub aktywnego transportu pierwiastków działających często jako kofaktory reakcji enzymatycznych. Wykazano, że wysiłek aerobowy powodował u młodych sportowców wzrost stężenia chromu w osoczu po ukończeniu wysiłku, a zwiększone stężenie utrzymywało się przez godzinę [40]. Sugeruje się, że może to poprawiać

Tabela 4. Suplementy diety zawierające chrom dostępne w Polsce
Table 4. Dietary supplements containing chromium available in Poland

Postać suplementu diety Form of dietary supplement	Forma chromu Chromium form	Dawka Dose [µg]
Kapsułki twarde / Hard capsules		
producent 1 / producer 1	Cr(Pic) ₃	100,0
producent 2 / producer 2	Cr(Pic) ₃	200,0
producent 3 / producer 3	Cr(Pic) ₃	200,0
producent 4 / producer 4	Cr(Pic) ₃	200,0
producent 1 / producer 1	CrCl ₃	20,0
producent 1 / producer 1	CrCl ₃	20,0
producent 5 / producer 5	CrCl ₃	30,0
producent 5 / producer 5	CrCl ₃	30,0
producent 1 / producer 1	CrCl ₃	40,0
producent 1 / producer 1	CrCl ₃	50,0
producent 6 / producer 6	CrCl ₃	50,0
producent 6 / producer 6	CrCl ₃	154,0
producent 7 / producer 7	Cr(Pic) ₃	13,5
Tabletki / Tablets		
producent 8 / producer 8	Cr(Pic) ₃	40,0
producent 1 / producer 1	Cr(Pic) ₃	100,0
producent 9 / producer 9	Cr(Pic) ₃	200,0
producent 10 / producer 10	Cr(Pic) ₃	200,0
producent 2 / producer 2	Cr(Pic) ₃	200,0
producent 1 / producer 1	Cr(Pic) ₃	200,0
producent 11 / producer 11	CrCl ₃	20,0
producent 2 / producer 2	CrCl ₃	40,0
producent 11 / producer 11	CrCl ₃	45,0
producent 2 / producer 2	CrCl ₃	60,0
producent 13 / producer 13	drożdże wzbogacone chromem / chromium yeast	50,0
Tabletki musujące / Effervescent tablets		
producent 11 / producer 11	CrCl ₃	40,0
Tabletki powlekane / Film-coated tablets		
producent 14 / producer 14	Cr(Pic) ₃	200,0
producent 14 / producer 14	CrCl ₃	20,0

Cr(Pic)₃ – pikolinian chromu III / chromium picolinate, CrCl₃ – chlorek chromu III / chromium chloride.

utylizację glukozy na drodze tlenowej. Do tej pory nie udało się jednak wykazać jego działania ergogenicznego [41,42].

Chrom zaczął być reklamowany jako suplement wzrostu masy mięśniowej i siły u sportowców oraz suplement stosowany w celu zwiększenia wydolności tlenowej organizmu. Teorię o jego działaniu ergogenicznym oparto na roli insuliny w ułatwieniu transportu aminokwasów rozgałęzionych (BCAA) do komórek mięśni, aktywacji translacyjnej funkcji rybosomów, nasileniu działania hormonu wzrostu oraz hamowaniu enzymów katabolicznych, które odpowiadają za destrukcję białek mięśniowych. Sugerowano, że jeżeli Cr stymuluje działanie insuliny, powinien także działać jak czynnik anaboliczny, czyli przyczynić się do wzrostu masy mięśniowej i redukcji tkanki tłuszczowej, co jednak nie zostało do końca potwierdzone [43].

W 2017 r. opublikowano wyniki pilotażowego badania Ziegenfussa i wsp. [44], w którym analizowano wpływ chromu zastosowanego w postaci kompleksu z amylopektyną na zmiany osoczowego stężenia egzogennych aminokwasów i ułamkową szybkość syntezy białka mięśni (fractional protein synthesis rates – FSR) ocenianą w biopsjach mięśniowych. Autorzy wykazali zwiększenie FSR w grupie suplementowanej.

W badaniach Volek i wsp. [45] oceniano wpływ chromu na syntezę glikogenu i szlak sygnalizacji insuliny po intensywnym wysiłku fizycznym i podaniu węglowodanów u mężczyzn z nadwagą. Cytowani autorzy wykazali jedynie tendencję do zmniejszania aktywności kinazy PI-3.

Chrom w zaburzeniach psychicznych

Pierwsze hipotezy wskazujące na możliwość przeciwdepresyjnego działania chromu sformułowano w 1994 r. [46]. Łączyły one uwrażliwiający na insulinę wpływ pikolinianu chromu z aktywizującą szlaki katecholaminowe właściwością mózgowych receptorów insulinowych oraz zwiększaniem przez insulinę transportem tryptofanu przez barierę krew–mózg. Sugerowano również, że Cr poprzez działanie na receptory insulinowe może zatrzymywać zmiany związane ze starzeniem się podwzgórza (podtrzymywanie aktywności katecholaminowej i zależnych od insuliny mechanizmów regulujących łaknienie i termoregulację). Jednym z proponowanych przez McCarty'ego [46] mechanizmów przeciwdepresyjnego działania chromu był wpływ troficzny na komórki mózgowe.

Badania przedkliniczne przeciwdepresyjnego działania tego pierwiastka prowadzono od 2002 r. [47]

Stwierdzono m.in. zwiększone stężenie serotoniny w mózgu szczura po 2 tygodniach stosowania diety wzbogacanej w chrom i zmniejszony wyrzut kortyzolu/kortykosteronu po podaniu 5-hydroksytryptofanu (5-HTP) [47]. Zmiany stężenia serotoniny po podaży chromu nie udało się uzyskać u ludzi, co Attenburrow i wsp. [47] tłumaczyli zastosowaniem mniejszych dawek i krótszej ekspozycji. Badania na ludzkich komórkach adrenokortykalnych (H295R) aktywowanych forskoliną wykazały hamujący wpływ pikolinianu chromu na uwalnianie kortyzolu [48].

Oceniając wpływ suplementacji chromem na lęk i pamięć u szczurów oraz myszy, wykonano testy behawioralne – test labiryntu krzyżowego (elevated plus maze) i test spontanicznej zmienności zachowania (spontaneous alternation behavior). Wykazano, że Cr działa przeciwdepresyjnie i przeciwłękowo, a za jego działanie odpowiedzialne jest prawdopodobnie nasilenie neuroprzekaznictwa serotoninergicznego [49–51].

W badaniach z zastosowaniem selektywnych blokerów receptorowych dla wybranych neuroprzekazników wskazano, że za manifestację działania przeciwdepresyjnego odpowiedzialna jest transmisja serotoninergiczna, noradrenergiczna, glutaminianergiczna i dopaminergiczna [49,50]. Prowadzone badania behawioralne nie wykazały natomiast wpływu na pamięć. Udowodniono również, że u zwierząt otrzymujących chrom obniżone było osoczowe stężenie kortyzolu (co stwierdzili wcześniej Attenburrow i wsp. [47] oraz Kim i wsp. [48]), a w korze czołowej i mózdzku – znamienne podwyższone stężenie serotoniny.

McLeod wprowadził terapię chromem w leczeniu chorób afektywnych [49,50,52]. Opisał zmniejszenie objawów depresji atypowej, zespołu napięcia przedmiesiączkowego (premenstrual syndrome – PMS), sezonowych chorób afektywnych (seasonal affective disorder – SAD) oraz dobowych wahań nastroju. W badaniach prowadzonych przez Docherty i wsp. [52] pacjenci z objawami depresji atypowej suplementowani chromem uzyskali lepsze wyniki (skala HAM-D-29) niż pacjenci otrzymujący placebo. Należy jednak zaznaczyć, że zmniejszone objawy depresji atypowej u pacjentów suplementowanych były związane jedynie ze zwiększonym łaknieniem. Obecnie nie ma jednak badań, które w pełni potwierdziłyby skuteczne działanie chromu w redukcji objadania się i ochoty na słodycze.

Bezpieczeństwo stosowania suplementów chromu III

Ekspozycja na chrom VI wiąże się z dobrze już udowodnionym wpływem kancerogennym zarówno u ludzi,

jak i zwierząt. Niebezpieczną drogą kontaktu jest przede wszystkim droga inhalacyjna. Zaproponowano 3 mechanizmy działania toksycznego chromu VI na DNA [15]:

- bezpośrednie działanie niszczące reaktywnych form tlenu powstających przy redukcji chromu VI do chromu III,
- łączenie się chromu na pośrednich stopniach utlenienia (V i IV) z DNA,
- tworzenie adduktów DNA i chromu III, czego konsekwencją może być powstawanie połączeń krzyżowych zaburzających funkcje DNA.

Mimo że chrom III jest uznawany za znacznie bezpieczniejszy od chromu VI, obie formy, po przedostaniu się do ustroju, mogą zmieniać swoje stopnie utlenienia i wpływać na równowagę prooksydacyjno-antyoksydacyjną. Chrom na IV i V stopniu utlenienia ma właściwości mutagenne i kancerogenne, a redukcja chromu VI do stopni pośrednich (V i IV) oraz stabilnego stopnia III może zachodzić w żywym organizmie [53]. Dalsza redukcja jest również możliwa i zależy od właściwości liganda kompleksującego atom chromu III.

Najpopularniejszą formą Cr III występującą w wielu dostępnych na rynku suplementach jest pikolinian (tab. 4), w którym atom metalu połączony jest z aromatycznym ligandem poprzez azot pirydyny. Takie połączenie sprawia, że chrom III jest wrażliwszy na czynniki redukcyjne, a zmiana stopnia utlenienia na II umożliwia wejście w cykl reakcji Fentona lub Haber-Weissa. Pikolinian chromu penetruje do wnętrza komórki jako kompleks, co może ułatwiać jego dalszą redukcję i zwiększać powstawanie czynników stresu oksydacyjnego [54].

Silne oksydanty najczęściej uszkadzają elementy błony komórkowej, DNA komórkowe i mitochondrialne oraz centra aktywne wielu enzymów (np. fosfataz białkowych). Zaburzenie funkcji tych enzymów może prowadzić do zmian komunikacji komórki z jej środowiskiem, w tym do zwiększenia działania insuliny na komórki insulinowrażliwe [4].

Pierwsza obszerna praca przeglądowa dotycząca mutagennego i genotoksycznego działania chromu ukazała się w 1990 r. [55]. Jej autorzy podkreślali, że chrom III łatwiej reaguje z DNA w środowisku acelularnym, a w testach z użyciem hodowli komórkowych nie indukuje powstawania zmian toksycznych. Zaznaczyli też, że w testach *in vitro*, w których obserwowano genotoksyczne działanie chromu III, zastosowano stężenie 1000-krotnie większe niż stężenie chromu VI dającego podobne efekty.

Znakomita większość badań opisujących potencjalne działanie genotoksyczne Cr u ludzi dotyczyła pracowników garbarni, którzy w związku z wykonywanym zawodem są narażeni na częsty kontakt ze związkami tego metalu. Wyniki badań są stosunkowo trudne do interpretacji, ponieważ nie można wykluczyć ingerencji innych czynników chemicznych (np. kancerogennych amin aromatycznych) obecnych w środowisku pracy.

Badania González Cid [56] pokazały, że liczba aberracji chromosomalnych w limfocytach krwi obwodowej była zwiększona, ale nieistotnie statystycznie. Nie obserwowano też różnic w jąderkach (micronuclei) złuszczonej komórki wydalanych z moczem u pracowników garbarni. Zawartość chromu III w moczu badanych nie odbiegała od normy, co może świadczyć o ich niskiej ekspozycji lub niskiej dostępności chromu w miejscu pracy.

Inne wyniki badań uzyskali Medeiros i wsp. [57], którzy zaobserwowali znaczący wzrost częstości występowania jąderek (micronuclei) oraz połączeń krzyżowych DNA-białko w limfocytach pracowników garbarni. Cytowani autorzy zauważyli również korelację między stężeniem chromu w moczu a częstością połączeń krzyżowych DNA-białko, co może świadczyć o zależności przyczynowo-skutkowej tych zjawisk. Jakość innych publikacji, w których narażenie na chrom III w miejscu pracy, jest oceniana na średnią lub niską, dlatego temat wymaga dalszych prac badawczych [58].

Ważnym aspektem w ocenie bezpieczeństwa stosowania suplementów chromu jest jego tendencja do bioakumulacji. Badania na ten temat prowadzono zarówno na zwierzętach, jak i w ludzkim modelu farmakokinetycznym [53]. W cytowanych pracach nie stwierdzono jednak, czy obserwowane lub przewidywane stężenia chromu w tkankach będą nadal rosły przy długotrwałym stosowaniu suplementów. Nie wiadomo też, jaka jest wartość progowa, po której przekroczeniu w analizowanym narządzie pojawią się efekty genotoksyczności lub inne niepożądane skutki „przeładowania” chromem.

W badaniach wykazano, że podawanie przez 20 tygodni pikolinianu chromu zwierzętom powoduje akumulację tego metalu w nerkach i wątrobie [59]. Nie obserwowano jednak żadnych efektów niepożądanych związanych z tym zjawiskiem. Trwające przez całe życie zwierząt badania z zastosowaniem chlorku chromu i octanu chromu jako dodatku do wody pitnej wykazały brak toksycznego działania badanego metalu [60]. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że chrom stosunkowo rzadko wywołuje efekty związane z toksycznością

przewlekłą, a podawany doustnie osiąga w organizmie swoisty stan równowagi (*equilibrium*) i nigdy nie przekracza stężenia mogącego działać toksycznie [58].

Istnieją doniesienia na temat akumulacji chromu w jądrach samców myszy Swiss po dootrzewnowym podaniu chlorku chromu [59]. Badania wykazały, że podanie chlorku chromu istotnie obniżyło płodność samców, zmniejszyło ciężar pęcherzyków nasiennych i gruczołów napletkowych przy jednoczesnym wzroście masy całych jąder. Jak dotąd nie przeprowadzono jednak badań oceniających wpływ suplementacji chromem na płodność mężczyzn.

Zastosowanie suplementacji chromem III u ciężarnych pacjentek jest stosunkowo nowym zagadnieniem. Za jej wprowadzeniem przemawia to, że ciąża jest stanem zwiększonej nerkowej utraty chromu, co może predysponować ciężarne do niedoborów. Dodatkowo istnieją badania potwierdzające możliwość zastosowania chromu III w przeciwdziałaniu cukrzycy ciężarnych (jednego z najczęstszych powikłań ciąży) [22]. Pojawia się jednak pytanie o bezpieczeństwo podawania chromu i potencjalne skutki prenatalnej ekspozycji płodu.

Bailey i wsp. [54] zbadali wpływ wzbogacenia paższy preparatami chromu III na przebieg i wynik ciąży u myszy. Zastosowano 3 formy chromu – chlorek, pikolinian oraz mający naśladować biologiczną aktywność chromoduliny: $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ (tzw. biomimetyk) [11]. Uzyskane wyniki badań nie wykazały znaczących zmian masy ciała ani poboru pokarmu ciężarnych samic, nie zaobserwowano również działania toksycznego u matek. Badania nie wykazały różnic w liczbie płodów żywych, płodów resorbowanych, implantacji w miocie ani zaburzeń budowy szkieletu. Również badania McAdory [61] nie wykazały negatywnego wpływu na płodność samców, śmiertelność prenatalną, wielkość i wagę płodów ani ich strukturę anatomiczną po suplementacji samców pikolinianem chromu przez 4 tygodnie.

WNIOSKI

Popularność preparatów z chromem, której apogeum zanotowano pod koniec XX w., przyniosła dużą liczbę badań dotyczących wpływu suplementacji tym pierwiastkiem na gospodarkę węglowodanowo-lipidową organizmu, w tym skuteczność w przebiegu różnego typu nietolerancji glukozy, skład ciała, a zwłaszcza beztłuszczową masę ciała i zdolność wysiłkową sportowców. Inne kierunki badań obejmowały m.in. opisane

w niniejszej pracy zaburzenia kognitywne i afektywne, ale również regulowanie równowagi wodno-elektrolitowej organizmu, modulowanie metabolizmu katecholamin, wpływ na aktywność syntazy tlenku azotu, aktywność immunomodulacyjną, powstawanie wolnych rodników i stres oksydacyjny, zmniejszanie ciśnienia tętniczego, a nawet zdolność do wydłużania życia.

Prowadzono też badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania suplementów chromowych. Dowody na zatrucia ostre mają charakter głównie kazuistyczny, natomiast badania ekspozycji ciągłej wymagają jeszcze potwierdzenia. Obecnie jednak moda na chrom wyraźnie się kończy, a liczba prac dotyczących możliwości zastosowania suplementacji znacząco zmalała. Z toksykologicznego punktu widzenia szczególną uwagę zwraca niedostateczna liczba doniesień na temat środowiskowego narażenia na chrom III w miejscu pracy. Natomiast na niwie badań biochemicznych wciąż istnieje potrzeba wyjaśnienia mechanizmu aktywności psychiatrycznej i endokrynologicznej, zwłaszcza w powiązaniu z układem immunologicznym, oraz możliwości zastosowania monoterapii chromem lub augmentacji tym pierwiastkiem terapii klasycznej w różnych zespołach chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Schwarz K., Mertz W.: Chromium(III) and the glucose tolerance factor. Arch. Biochem. Biophys. 1959;85:292–295, [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90479-5](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90479-5)
2. Mertz W.: Confirmation: Chromium levels in serum, hair, and sweat decline with age. Nutr. Rev. 1997;55:373–375, <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1997.tb01565.x>
3. Vincent J.: Chromium: Celebrating 50 years as an essential element? Dalton Trans. 2010;39(16):3787–3794, <https://doi.org/10.1039/b920480f>
4. Levina A., Lay P.: Chemical properties and toxicity of chromium(III) nutritional supplements. Chem. Res. Toxicol. 2008;21:563–571, <https://doi.org/10.1021/tx700385t>
5. Wise S., Wise J.P. Sr.: Chromium and genomic stability. Mutat. Res. 2012;733(1–2):78–82, <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.12.002>
6. Anderson R., Kozlovsky A.: Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. Am. J. Clin. Nutr. 1985;41:1177–1183
7. Czerwińska D., Zadrużna M.: Ocena spożycia chromu i jego głównych źródeł w diecie osób starszych chorych na cukrzycę typu 2. Żyw. Człow. Metab. 2003;30:816–821
8. Skibniewska K., Wyszowska M., Kot W., Mozolewski W.: Zawartość chromu w racjach pokarmowych stu-

- dentów UWM w Olsztynie. *Żyw. Człow. Metab.* 2007;34: 788–191
9. Berner T., Murphy M., Slesinski R.: Determining the safety of chromium tripicolinate for addition to foods as a nutrient supplement. *Food Chem. Toxicol.* 2004;42: 1029–1042, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.02.015>
 10. Lukaski H.: Chromium as a supplement. *Annu. Rev. Nutr.* 1999;19:279–302, <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.279>
 11. Clodfelder B., Upchurch R., Vincent J.: A comparison of the insulin-sensitive transport of chromium in healthy and model diabetic rats. *J. Inorg. Biochem.* 2004;98:522–533, <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.01.003>
 12. Yin R., Phung O.: Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus. *Nutr. J.* 2015;14:14, <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-14>
 13. Kottwitz K., Laschinsky N., Fischer R., Nielsen P.: Absorption, excretion and retention of ^{51}Cr from labelled Cr-(III)-picolinate in rats. *Biometals* 2009;22:289–295, <https://doi.org/10.1007/s10534-008-9165-4>
 14. Lukaski H., Bolonchuk W., Siders W., Milne D.: Chromium supplementation and resistance training: Effects on body composition, strength, and trace elements status of men. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996;63:954–965
 15. Hepburn D., Vincent J.: Tissue and subcellular distribution of chromium picolinate with time after entering the bloodstream. *J. Inorg. Biochem.* 2003;94:86–93, [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(02\)00623-2](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(02)00623-2)
 16. Eastmond D., Macgregor J., Slesinski R.: Trivalent chromium: Assessing the genotoxic risk of an essential trace element and widely used human and animal nutritional supplement. *Crit. Rev. Toxicol.* 2008;38:173–190, <https://doi.org/10.1080/10408440701845401>
 17. Morris B., MacNeil S., Stanley K., Gray T., Fraser R.: The inter-relationship between insulin and chromium in hyperinsulinaemic euglycaemic clamps in healthy volunteers. *J. Endocrinol.* 1993;139:339–345, <https://doi.org/10.1677/joe.0.1390339>
 18. Anderson R.: Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metab.* 2000;26:22–27
 19. Vincent J.: Is chromium pharmacologically relevant? *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2014;28(4):397–405, <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.020>
 20. Lewicki S., Zdanowski R., Krzyżowska M., Lewicka A., Dębski B., Niemcewicz M. i wsp.: The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2014;21(2):331–335, <https://doi.org/10.5604/1232-1966.1108599>
 21. Vincent J.: Recent developments in the biochemistry of chromium(III). *Biol. Trace Elem. Res.* 2004;99(1–3):1–16, <https://doi.org/10.1385/BTER:99:1-3:001>
 22. Jovanovic L., Gutierrez M., Peterson C.: Chromium supplementation for women with gestational diabetes mellitus. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 1999;12:91–98, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-670X\(1999\)12:2<91::AID-JTRA6>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-670X(1999)12:2<91::AID-JTRA6>3.0.CO;2-X)
 23. Ravina A., Slezak L., Mirsky N., Anderson R.: Control of steroid-induced diabetes with supplemental chromium. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 1999;12:375–378, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-670X\(1999\)12:4<375::AID-JTRA11>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-670X(1999)12:4<375::AID-JTRA11>3.0.CO;2-R)
 24. Moukarzel A.: Chromium in parenteral nutrition: Too little or too much? *Gastroenterology* 2009;137(5):18–28, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.048>
 25. Abdollahi M., Farshchi A., Nikfar S., Seyedifar M.: Effect of chromium on glucose and lipid profiles in patients with type 2 diabetes; a meta-analysis review of randomized trials. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013;16(1):99–114, <https://doi.org/10.18433/J3G022>
 26. Davis C., Vincent J.: Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* 1997;36:4382–4385, <https://doi.org/10.1021/bi963154t>
 27. Chen G., Liu P., Pattar G., Tackett L., Bhonagiri P., Strawbridge A. i wsp.: Chromium activates glucose transporter 4 trafficking and enhances insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes via a cholesterol-dependent mechanism. *Mol. Endocrinol.* 2006;20:857–870, <https://doi.org/10.1210/me.2005-0255>
 28. Rabinovitz H., Friedensohn A., Leibovitz A., Gabay G., Rocas C., Habot B.: Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in type 2 diabetes mellitus elderly patients. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2004;74:178–182, <https://doi.org/10.1024/0300-9831.74.3.178>
 29. Racek J., Sindberg C., Moesgaard S., Mainz J., Fabry J., Müller L. i wsp.: Effect of chromium-enriched yeast on fasting plasma glucose, glycated haemoglobin and serum lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013;155(1):1–4, <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9758-9>
 30. Yazaki Y., Faridi Z., Ali Y., Northrup V., Njike V., Liberti L. i wsp.: A pilot study of chromium picolinate for weight loss. *J. Altern. Complement Med.* 2010;16(3):291–299, <https://doi.org/10.1089/acm.2009.0286>
 31. Chen T., Chen Y., Liu C., Sun C., Mao F.: Steroidogenic enzymes of adipose tissue in modulation of trivalent chromium in a mouse model of PCOS. *Gynecol. Endocrinol.* 2017;33(1):48–52, <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1205579>
 32. Chen T., Chen Y., Liu C., Sun C., Mao F.: Effect of chromium supplementation on element distribution in a mouse model of polycystic ovary syndrome. *Biol. Trace Elem. Res.*

- 2015;168(2):472–480, <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0384-6>
33. Krikorian R., Eliassen J., Boespflug E., Nash T., Shidler M.: Improved cognitive-cerebral function in older adults with chromium supplementation. *Nutr. Neurosci.* 2010;13:116–122, <https://doi.org/10.1179/147683010X12611460764084>
34. Watson G., Cholerton B., Reger M., Baker L., Plymate S., Asthana S. i wsp.: Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: A preliminary study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2005;13:950–958, <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.11.950>
35. Smorgon C., Mari E., Atti A., Dalla Nora E., Zamboni P., Calzoni F. i wsp.: Trace elements and cognitive impairment: An elderly cohort study. *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 2004;9:393–402, <https://doi.org/10.1016/j.archger.2004.04.050>
36. Tian H., Guo X., Wang X., He Z., Sun R., Ge S. i wsp.: Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;29(11):CD010063, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010063.pub2>
37. Grant K., Chandler R., Castle A., Ivy J.: Chromium and exercise training: Effect on obese women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997;29:992–998, <https://doi.org/10.1097/00005768-199708000-00003>
38. Crawford V., Scheckenbach R., Preuss H.: Effects of niacin-bound chromium supplementation on body composition in overweight African-American women. *Diab. Obes. Metabol.* 1999;1:331–337, <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.1999.00055.x>
39. Edwards W., Pringle D., Palfrey T., Anderson D.: Effects of chromium picolinate supplementation on body composition in in-season division I intercollegiate female swimmers. *Med. Sport.* 2012;16(3):99–103
40. Otag A., Hazar M., Otag I., Gürkan A., Okan I.: Responses of trace elements to aerobic maximal exercise in elite sportsmen. *Glob. J. Health Sci.* 2014;6(3):90–96; <https://doi.org/10.5539/gjhs.v6n3p90>
41. Walker L., Bembem M., Bembem D., Knehans A.: Chromium picolinate effects on body composition and muscular performance in wrestlers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1998;30(12):1730–1737, <https://doi.org/10.1097/00005768-199812000-00012>
42. Livolsi J., Adams G., Laguna P.: The effect of chromium picolinate on muscular strength and body composition in women athletes. *J. Strength Cond. Res.* 2001;15(2):161–166, <https://doi.org/10.1519/00124278-200105000-00002>
43. Jenkinson D., Harbert A.: Supplements and sports. *Am. Fam. Physician.* 2008;78(9):1039–1046
44. Ziegenfuss T., Lopez H., Kedia A., Habowski S., Sandrock J., Raub B. i wsp.: Effects of an amylopectin and chromium complex on the anabolic response to a suboptimal dose of whey protein. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2017;14:16, <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0163-1>
45. Volek J., Silvestre R., Kirwan J., Sharman M., Judelson D., Spiering B. i wsp.: Effects of chromium supplementation on glycogen synthesis after high-intensity exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2006;38(12):2102–2109, <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000235353.09061.54>
46. McCarty M.: Enhancing central and peripheral insulin activity as a strategy for the treatment of endogenous depression – An adjuvant role for chromium picolinate? *Med. Hypotheses* 1994;43:247–252, [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(94\)90075-2](https://doi.org/10.1016/0306-9877(94)90075-2)
47. Attenburrow M., Odontiadis J., Murray B., Cowen P., Franklin M.: Chromium treatment decreases the sensitivity of 5-HT_{2A} receptors. *Psychopharmacology (Berl.)* 2002;159:432–436, <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0960-7>
48. Kim B., Adams J., Jackson B., Lindemann M.: Effects of chromium(III) picolinate on cortisol and DHEAs secretion in H295R human adrenocortical cells. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010;133(2):171–180, <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8433-7>
49. Piotrowska A., Młyniec K., Siwek A., Dybała M., Opoka W., Poleszak E. i wsp.: Antidepressant-like effect of chromium chloride in the mouse forced swim test: Involvement of glutamatergic and serotonergic receptors. *Pharmacol. Rep.* [Internet]: 2008 [cytowany 10 lutego 2017];60(6):991–995. Adres: http://www.if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2008/6_991.pdf
50. Piotrowska A., Siwek A., Wolak M., Pochwat B., Szewczyk B., Opoka W. i wsp.: Involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like activity of chromium chloride in the forced swim test. *J. Physiol. Pharmacol.* [Internet]: 2013 [cytowany 10 lutego 2017];64(4):493–498, Adres: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/08_13/pdf/493_08_13_article.pdf
51. Dubey V., Ansari F., Vohora D., Khanam R.: Possible involvement of corticosterone and serotonin in antidepressant and antianxiety effects of chromium picolinate in chronic unpredictable mild stress induced depression and anxiety in rats. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015;29:222–226, <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.014>
52. Docherty J., Sack D., Roffman M., Finch M., Komorowski J.: A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: Effect on carbohydrate craving. *J. Psychiatr. Pract.* 2005;11:302–314, <https://doi.org/10.1097/00131746-200509000-00004>

53. O'Flaherty E.: A physiologically based model of chromium kinetics in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1996;138: 54–64, <https://doi.org/10.1006/taap.1996.0097>
54. Bailey M., Sturdivant J., Jernigan P., Townsend M., Bushman J., Ankareddi I. i wsp.: Comparison of the potential for developmental toxicity of prenatal exposure to two dietary chromium supplements, chromium picolinate and $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, in mice. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 2008;83:27–31, <https://doi.org/10.1002/bdrb.20140>
55. De Flora S., Bagnasco M., Serra D., Zanacchi P.: Genotoxicity of chromium compounds. A review. *Mutat. Res.* 1990;238:99–172, [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(90\)90007-X](https://doi.org/10.1016/0165-1110(90)90007-X)
56. González Cid M., Loria D., Vilensky M., Miotti J., Matos E.: Leather tanning workers: Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes and micronuclei in exfoliated cells in urine. *Mutat. Res.* 1991;259:197–201, [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(91\)90053-O](https://doi.org/10.1016/0165-1218(91)90053-O)
57. Medeiros M., Rodrigues A., Batoréu M., Laires A., Rueff J., Zhitkovich A.: Elevated levels of DNA-protein crosslinks and micronuclei in peripheral lymphocytes of tannery workers exposed to trivalent chromium. *Mutagenesis* 2003; 18:19–24, <https://doi.org/10.1093/mutage/18.1.19>
58. Annangi B., Bonassi S., Marcos R., Hernández A.: Bio-monitoring of humans exposed to arsenic, chromium, nickel, vanadium, and complex mixtures of metals by using the micronucleus test in lymphocytes. *Mutat. Res.* 2016;770(Pt. A):140–161, <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.03.003>
59. Sipowicz M., Anderson L., Utermahlen W. Jr., Issaq H., Kasprzak K.: Uptake and tissue distribution of chromium(III) in mice after a single intraperitoneal or subcutaneous administration. *Toxicol. Lett.* 1997;93:9–14, [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(97\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(97)00064-7)
60. Schroeder H., Balassa J., Vinton W.: Chromium, cadmium and lead in rats: Effects on lifespan, tumours and tissue levels. *J. Nutr.* 1965;86:51–66
61. McAdory D., Rhodes N., Briggins F., Bailey M., di Bona K., Goodwin C. i wsp.: Potential of chromium(III) picolinate for reproductive or developmental toxicity following exposure of male CD-1 mice prior to mating. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011;143:1666–1672, <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9002-4>

