Chrom – pierwiastek już dobrze znany czy wciąż nieznany – dwa oblicza działania

Karolina Jurkowska¹, Ewa Sawicka¹, Agnieszka Piwowar¹

¹ Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Ewa Sawicka, Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, e-mail: ewa.sawicka@umed.wroc.pl

Chrome – a just well-known or still unknown element – two faces of action

Chromium is the transition metal that occurs most frequently on the two main oxidation states – as trivalent Cr(III) and hexavalent Cr(VI). Chromium in the form of a trivalent is a trace element necessary, among others for paralytic glucose metabolism, because it is the glucose tolerance factor. On the other hand, exposure to Cr(VI), mainly in industry, poses a serious threat to health, because it has been recognized as a carcinogen with proven carcinogenicity for humans. Recently, the importance of chromium is more and more controversial, not only because of the pro-carcinogenic activity of Cr(VI), but also because of the indicated side effects of trivalent compounds, which is particularly important due to their widespread, often uncontrolled intake of dietary supplements, nutrients for athletes and diet products. The article reviews available literature on the importance of chromium, its advantages and disadvantages to the functioning of the human body. The effects of excess and deficiency of this element and the importance of Cr(III) in medicine and pharmacy have been characterized. The market research on dietary supplements containing chromium (III) compounds, currently available in Poland, was conducted, analyzing 88 various preparations.

Keywords: trivalent chromium, hexavalent chromium, dietary supplements.

© Farm Pol, 2019, 75 (4): 208–218

Chrom – właściwości ogólne

Chrom jest metalem przejściowym, występującym najczęściej na dwóch głównych stopniach utlenienia – jako chrom triwalentny (Cr(III)) i heksawalentny (Cr(VI)). Najważniejszym źródłem chromu w środowisku naturalnym jest chromit (FeCr_2O_4) i krokoit (PbCrO_4). Chrom w postaci triwalentnej jest pierwiastkiem śladowym niezbędnym dla prawidłowego funkcjonowania organizmu, występuje w żywności w formie organicznych i nieorganicznych połączeń, zaś postać

heksawalentna wykorzystywana jest głównie w przemyśle i uznawana jest przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC) za kancerogen o udowodnionym działaniu rakotwórczym dla ludzi. Ostatnio znaczenie chromu w organizmie wzbudza coraz więcej kontrowersji, z uwagi nie tylko na znane działanie toksyczne i prokancerogenne jego postaci heksawalentnej, ale również ze względu na wskazywane działania niepożądane związków triwalentnych, co jest szczególnie ważne z uwagi na ich powszechne, często niekontrolowane przyjmowanie w postaci suplementów diety, odżywek dla sportowców i produktów dietetycznych [1–4]. Mimo że chrom(III) jest uznawany za znacznie bezpieczniejszy od chromu(VI), to jednak obie te formy po przedostaniu się do organizmu mogą zmieniać swoje stopnie utlenienia, a przez to wpływać na równowagę oksydacyjno/antyoksydacyjną w organizmie i indukowanie stresu oksydacyjnego (OS). Redukcja chromu (VI) do stopni pośrednich – chromu (V i IV) oraz stabilnego chromu(III) może zachodzić w żywym organizmie. Istotnym jest, iż chrom na IV i V stopniu utlenienia ma udowodnione właściwości mutagenne i kancerogenne. Dalsza redukcja do II stopnia utlenienia jest również możliwa i zależy od właściwości liganda kompleksującego atom chromu(III). Pozwala to na jego wejście w cykl reakcji Fentona i Haber-Weissa, które prowadzą do wytworzenia nadtlenku wodoru lub rodnika wodorotlenowego i nasilenia OS [5–7].

Chrom triwalentny był uznawany do niedawna za mikroelement niezbędny do prawidłowego przebiegu wielu szlaków metabolicznych w organizmie, gdyż jego postać triwalentna działa jako kofaktor i/lub modulator wielu reakcji enzymatycznych. Ponadto zwracano szczególną uwagę na takie jego cechy, jak nietoksyczność oraz wysoka

przyswajalność [8]. Obecnie niektóre doniesienia naukowe wskazują, że chrom(III) nie jest niezbędnym mikroelementem dla prawidłowego zbilansowania diety i funkcjonowania organizmu, a jego działanie należy rozpatrywać raczej jako efekt działania farmakologicznego [9, 10]. Zgodnie ze stanowiskiem EFSA (Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności) z 2014 r. wskazuje się, że z powodu braku wystarczających dowodów na temat korzyści z suplementacji chromu u osób zdrowych, nie jest on uznawany jako mikroelement niezbędny [11, 12].

Ze względu na niewielkie zapotrzebowanie organizmu na chrom niedobory tego pierwiastka występują bardzo rzadko. Dienne, bezpieczne dla zdrowia, dawki (RDA, ang. *recommended dietary allowances*) chromu wynoszą 50–200 µg. Wystarczające dzienne spożycie (AI, ang. *adequate intake*) tego pierwiastka określone jest na 25 µg dla kobiet i 35 µg dla mężczyzn. Dane z piśmiennictwa pokazują, że średnia dzienna podaż chromu u kobiet w Polsce wynosi 81 µg, u mężczyzn 111 µg [3, 10, 13]. Wskazuje się, że zapotrzebowanie na chrom może wzrastać w niektórych stanach, np. w warunkach stresu fizjologicznego, patologicznego lub związanego z niedoborem substancji odżywczych (urazy, przemęczenie, ciąża, stres emocjonalny). W okresach wzmożonego stresu dochodzi do mobilizacji rezerw chromu i jego wzmożonego wydalania wraz z moczem. Podobnie obserwacje poczyniono u sportowców po intensywnym wysiłku fizycznym [2, 14, 15].

Kontrowersyjne doniesienia naukowe dotyczące roli chromu w organizmie, szczególnie przy obfitości suplementów diety i odżywek dla sportowców dostępnych na rynku, zawierających postać triwartentną, skłoniły autorów do przygotowania niniejszego opracowania w oparciu o przegląd polskiej i anglojęzycznej literatury z ostatnich lat. Celem pracy było przybliżenie znaczenia chromu, zarówno pozytywnego, jak i negatywnego, dla funkcjonowania organizmu człowieka w świetle najnowszych danych.

Wchłanianie związków chromu

Wchłanianie chromu jest procesem nie do końca poznany i stwarzającym potencjalne problemy badawcze i farmakokinetyczne. Chrom(VI) jest znacznie łatwiej absorbowany niż chrom(III). Wykazano również znaczne różnice biodostępności pomiędzy solami organicznymi i nieorganicznymi chromu(III) podanymi doustnie. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż wchłanianie soli chromu(III) jest niskie i wynosi od 0,4 do 2,5%. Do końca XX w. sądzono, że ilość wchłanianej soli nieorganicznej chromu jest odwrotnie proporcjonalna do jej

stężenia w pokarmie, natomiast obecnie uważa się, że absorpcja tej postaci Cr jest niezależna od zastosowanej dawki (w szerokim przedziale stężeń), co może wskazywać na brak mechanizmu kontrolującego ilość absorbowanego chromu [10, 16]. Dorośli człowiek dziennie absorbuje ok. 80–100 µg, całkowita zawartość chromu w organizmie jest oceniana na poniżej 6 mg. Na biodostępność chromu wpływa również obecność innych składników pokarmowych. Wchłanianie zwiększają np. związki chelatujące cynk (witamina C, niacyna, aminokwasy, szczawiany), a ograniczają ten proces np. fityniany (składniki ziaren zbóż i nasion strączkowych), preparaty zawierające węglan wapnia czy związki fosforowe (zawarte m.in. w napojach gazowanych i produktach wysoko przetworzonych). Ponadto, jony żelaza, manganu, cynku i tytanu hamują wchłanianie tego biopierwiastka. Również spożywanie potraw o dużej zawartości cukrów prostych, jak i dieta bogata w tłuszcze przyczyniają się do utraty tego pierwiastka z organizmu i zmniejszają dodatkowo jego przyswajanie [17, 18].

Chrom(III) po wchłonięciu w jelitach przechodzi do krwi, gdzie łączy się z białkami osocza, które transportują go do wątroby i innych narządów. Jednak dokładnie nie poznano mechanizmu transportu Cr(III) do komórek organizmu. Za wiązanie chromu *in vivo* odpowiadają dwa kompleksy białkowe: transferyna i oligopeptyd – chromodulina (LMWCr, ang. *low-molecular-weight chromium-binding substance*). Wiązanie chromu z transferyną może powodować interakcję z żelazem (zaburzać jego metabolizm i magazynowanie). Mimo iż w niskich stężeniach metale te preferują inne miejsca wiązania do białka transportowego, to jednak przy wyższych stężeniach działają konkurencyjnie, co może skutkować zmniejszonym wysyceniem transferyny jonami żelaza, a w skrajnych przypadkach anemią [3, 10, 14]. Jak wspomniano, biodostępność Cr(III) jest niska ze względu na słabą absorpcję w przewodzie pokarmowym, dlatego w suplementach diety coraz częściej spotykane są takie jego postacie jak: kompleks chrom–niacyna czy chelaty aminokwasowe (kwas asparaginowy, glicyna). Chrom(VI) również wchłania się z jelit w niewielkim procencie, prawdopodobnie ze względu na wcześniejszą jego redukcję do chromu(III) pod wpływem kwaśnego środowiska soku żołądkowego. Jednak chrom(VI) znacznie łatwiej przenika przez błony komórkowe i szybciej ulega dystrybucji w organizmie [19, 20]. Chrom magazynowany jest w różnych narządach – w największych ilościach w nerkach, śledzionie i w jądrach, a w śladowych – w sercu, płucach, trzustce i w mózgu. Zdolność magazynowania tego pierwiastka nie zmienia się znacząco z wiekiem,

jednak zaobserwowano, iż w wyniku starzenia się organizmu może ono spadać, a wzrasta zagrożenie chorobami sercowo-naczyniowymi (CVD, ang. *cardiovascular disease*) i cukrzycą typu 2 (T2DM, ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*). W organizmach osób młodszych ilość zatrzymywanego chromu jest nieco większa niż u osób starszych [10, 21].

Efekty niedoboru i nadmiaru chromu w organizmie

Produktami spożywczymi zawierającymi chrom w największej ilości są drożdże, grzyby, orzechy, szparagi, produkty pełnoziarniste, zwłaszcza otręby, razowa mąka, kasze, zarodki ziaren zbóż. Dobrym źródłem chromu jest także olej kukurydźniany, goździki i inne przyprawy, a także ser, suszone śliwki, orzechy, owoce morza, wątroba, nerki, mięso, ostrygi, melasa czy piwo. W pełnym ziarnie wykazano obecność chromu w ilości 1,7 ppm, a w mące po odrzuceniu otrąb 0,23 ppm, natomiast w białym chlebie już tylko 0,14 ppm (ponad 12 razy mniej). Pierwiastek ten występuje we wszystkich tkankach zwierzęcych oraz w tkankach ludzkich, zwykle w ilości 0,02–0,04 ppm (w suchej masie) [3, 10, 22, 23].

Niedobór chromu w organizmie może powodować osłabienie, nerwowość, depresję, stany lękowe, zmęczenie. Wskazuje się, iż u osób dorosłych spożywanie niedostatecznej ilości chromu zawartego w produktach spożywczych może przyczynić się do rozwoju cukrzycy, co wiązane jest z zaburzeniami stężenia insuliny. Z kolei u osób już chorujących na cukrzycę niedobór chromu może powodować nietolerancję glukozy, nieprawidłowy metabolizm aminokwasów, a w efekcie zwiększone ryzyko miażdżycy. Z drugiej strony, wzrost stężenia insuliny indukuje nadmierne wydalenie chromu z moczem, co zwiększa jego niedobór w organizmie i nasila rozwój T2DM. Objawy niedoboru chromu często przypominają te w niewyrównanej cukrzycy. Obserwuje się odrętwienie i mrowienie palców u rąk i nóg, neuropatie obwodowe, zaburzenia koordynacji ruchów, nietolerancję glukozy i/lub zwiększone stężenie glukozy we krwi, co wiąże się z typowymi objawami klinicznymi dla hiperглиkemii. Niedobór chromu w pożywieniu może wiązać się również ze wzrostem stężenia cholesterolu we krwi i nasileniem ryzyka zachorowania na CVD. Niedobór chromu u szczurów i małp prowadził do ograniczania tolerancji na glukozę, którą przywracało dodatkowe jego podawanie. Szczególnie niedostateczna podaż chromu z posiłkami obserwowana jest w populacjach krajów słabiej rozwiniętych, których mieszkańcy żywią się pokarmami wysoce przetworzonymi (np. białe pieczywo, ryż czy tzw. błyskawiczne dania) [24–27].

Nadmierne przyjmowanie chromu lub jego kumulacja w organizmie może prowadzić do przedawkowania, które objawia się zapaleniem skóry, wrzodami żołądka i jelit oraz zaburzeniami funkcji wątroby i nerek. Powoduje także zaburzenia w działaniu insuliny. Narażenie na wysokie stężenia chromu mogą przyczynić się do powstawania chorób nowotworowych. Ponadto, mogą również upośledzać przyswajanie innych pierwiastków, zwłaszcza jonów żelaza i cynku. Nadmiar chromu jest wydalany z moczem, a minimalna ilość z potem i kałem [10, 28].

Związki chromu(III) – znaczenie w organizmie

Wiadomym jest, iż chrom(III) jest niezbędny dla prawidłowego funkcjonowania organizmu, gdyż wchodzi w skład niektórych enzymów (np. trypsyny) i ma właściwości stymulujące ich działanie, występuje w RNA i odpowiada za stabilizację jego struktury. Prawdopodobnie chrom bierze również udział w przemianie białek i lipidów oraz wpływa na proces krzepnięcia krwi (przyspiesza powstanie skrzepu) [8]. Ze względu na jego wpływ na gospodarkę węglowodanową, preparaty chromu(III) są stosowane u pacjentów z T2DM, a ich przyjmowanie powoduje obniżenie glikemii na czczo, obniżenie stężenia insuliny, a także wzrost tolerancji glukozy [29, 30]. Jednak opinie na temat skuteczności chromu w regulacji glikemii są niejednoznaczne. Wykazano, że działanie chromu(III) polega między innymi na ułatwianiu wiązania insuliny do receptorów insulinowych (IRs, ang. *insulin receptors*) na powierzchni komórek, zwiększeniu ich liczby oraz aktywacji receptora insulinowego przez jego fosforylację w połączeniu z aktywacją kinazy tyrozynowej [3, 31]. Jednak wskazuje się, iż Cr(III) powinien być stosowany raczej we wspomaganiu leczenia T2DM, w sytuacji niedoborów tego pierwiastka, a nie jako czynnik terapeutyczny do leczenia chorych na cukrzycę [32]. Istotną rolę w modulowaniu wpływu chromu na insulinę odgrywa chromodulina, która tworzy kompleks z Cr(III). Jest to oligopeptyd złożony z 10–11 aminokwasów, który łączy się z 4 jonami chromu(III). W obecności Cr(III) następuje usprawnienie metabolizmu glukozy na drodze zależnej od insuliny. Z tego względu w piśmiennictwie naukowym określono nawet chromodulinę jako kofaktor insuliny, jednak wydaje się, iż hipoteza działania Cr(III) jako biologicznego tzw. wtórnego przekaźnika (ang. *second messenger*) jest bardziej właściwa. Według tej hipotezy chrom(III) reguluje na zmiany stężenia insuliny wzmacniając jej „czułość” na glukozę poprzez stymulowanie aktywności kinazy receptora insuliny [11].

Jako najważniejszą aktywność fizjologiczną chromu(III) jest wskazywany zatem jego udział w prawidłowym metabolizmie glukozy, ponieważ wchodzi on w skład tzw. czynnika tolerancji glukozy (GTF, ang. *glucose tolerance factor*), który jest połączeniem trójwartościowego kwasu chromowo-nikotynowego z kwasem glutaminowym, glicyną i cysteiną. Wpływając na działanie insuliny, chrom w formie GTF reguluje wychwyt glukozy przez komórki i dzięki temu kontrolowane jest stężenie glukozy we krwi. Działanie chromu jako GTF w regulacji gospodarki węglowodanowej polega na zwiększaniu liczby receptorów dla insuliny oraz pobudzeniu receptora insulinowego poprzez jego fosforylację w połączeniu z aktywacją kinazy tyrozynowej [18]. Obecnie badania dotyczące istnienia samego GTF budzą pewne kontrowersje. Niektórzy naukowcy wskazują, że zastosowane we wcześniejszych badaniach dawki chromu należy rozpatrywać raczej w kategoriach farmakologicznych niż dietetycznych, a chrom powinno się traktować bardziej jako potencjalny lek, a nie niezbędny składnik pokarmowy [9, 33, 34]. Wu i wsp. wykazali, że Cr(III) może wpływać na mechanizm transportu glukozy w tkance mięśniowo-szkieletowej oraz w komórkach syntetyzujących i magazynujących lipidy [35]. W piśmiennictwie naukowym istnieją dane, które potwierdzają pozytywny wpływ uzupełniania diety chromem(III) w terapii cukrzycy, zaś inne nie potwierdzają takiego efektu [36, 37]. Istnieją również badania stwierdzające, iż suplementacja związkami chromu(III) korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową, a Cr(III) może być stosowany w prewencji rozwoju miażdżycy i chorób serca bowiem przypisuje się mu zdolność obniżania stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu frakcji LDL oraz triglicerydów [30]. Yin i wsp. [38] zaobserwowali, iż suplementacja Cr z drożdży piwnych przynosi jedynie marginalne korzyści w obniżaniu stężenia glukozy na czczo (FPG, ang. *fasting plasma glucose*), u pacjentów z T2DM i nie wpływała na normalizację poziomu HbA1c.

Ze względu na właściwości uwrażliwiające komórki na działanie insuliny, skutkujące przyspieszeniem utraty masy ciała, Cr(III) znalazł zastosowanie jako składnik suplementów diety wspomagających odchudzanie [15]. Jednak wyniki badań nie są tak jednoznaczne, jakby można było sądzić. Niektóre dane z badań klinicznych wskazują na wpływ suplementacji chromu(III) na spadek stężenia cholesterolu całkowitego, a inne pokazują brak takiego wpływu, ale wiązane są ze wzrostem stężenia cholesterolu frakcji HDL [10]. Optymalne spożycie chromu może zmniejszyć ryzyko zawału serca u osób z grupy ryzyka, tj. u chorych na T2DM oraz CVD. Obniżanie stężenia wydzielanej insuliny,

stężenia glukozy we krwi oraz hamowanie wydalenia jonów wapnia z moczem, a także zwiększenie stężenia prekursora naturalnych estrogenów (dehydroepiandrosteronu), a ponadto zmniejszenie stosunku hydroksyprolina/kreatynina w moczu spowodowały, że suplementacja Cr(III) jest zalecana wśród kobiet po okresie menopauzy, także celem zapobiegania osteoporozie [39]. Wykazano również pozytywny wpływ suplementacji chromu(III) na poprawę funkcji kognitywnych u osób z chorobą Alzheimera. W aspekcie obecnie obserwowanego trendu wiązania zwiększonej zapadalności na tę chorobę u osób z T2DM, co określane jest mianem choroby neurometabolicznej – cukrzycy typu 3 (T3DM, ang. *Type 3 Diabetes Mellitus*), uważa się, iż suplementacja chromem(III) może mieć znaczenie ochronne i zapobiegać rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych [40, 41]. Dane z randomizowanych badań klinicznych pochodzące od pacjentów z T2DM pokazały, że suplementacja chromem nie poprawia jednak skutecznie kontroli glikemii. Metaanalizy wykazały, że suplementacja chromu nie normalizuje również stężenia glukozy we krwi na czczo. Ponadto, nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu chromu na masę ciała u osób z cukrzycą lub bez cukrzycy [32]. Obecnie szeroko badane jest również znaczenie suplementacji związkami chromu(III) w przypadku zespołu policystycznych jajników (PCOS, ang. *polycystic ovary syndrome*). Przegląd systematyczny i metaanaliza wyników badań nie pokazały jednoznacznych tendencji. Wykazano, że suplementacja Cr(III) (najczęściej w postaci pikolinianu chromu) ma korzystny wpływ u pacjentek z PCOS, powodując zmniejszenie wielkości BMI, stężenia insuliny na czczo i wolnego testosteronu, jak również brak znaczących korzyści dla kobiet z PCOS. Poza zmniejszeniem insulinooporności i wzrostem stężenia testosteronu nie zaobserwowano wpływu na normalizację innych parametrów biochemicznych [42, 43].

Zastosowanie związków chromu(III) w medycynie i farmacji

Dziennie pobranie chromu w postaci Cr(III) jest szacowane na 50 do 200 mg, co zabezpiecza przed wystąpieniem niedoborów tego mikroelementu w organizmach osób dorosłych. Jednak codzienna dieta nie jest w stanie zapewnić pokrycia górnej granicy tego zakresu, co może mieć znaczenie w określonych grupach pacjentów, np. z nieprawidłową tolerancją glukozy. Dlatego też chrom często jest składnikiem suplementów zawierających jego dawkę 200 µg w 1 tabletce. Preparaty chromu powinno się przyjmować w czasie jedzenia i popijać dużą ilością wody, aby ograniczyć ewentualne

podrażnienia błony śluzowej żołądka [39, 44]. W suplementach diety zawarte są różne związki chromu(III), co jest niezwykle istotnym czynnikiem decydującym o wchłanianiu i w konsekwencji o jego skuteczności. Najłatwiej jest wchłaniany chrom chelatowany z kwasem pikolinowym. Preparaty chromu zawierają chrom w kilku postaciach chemicznych, najczęściej jako pikolinian chromu lub polinikotynian chromu. Wskazuje się, iż największą przyswajalność mają mitoceutyki, cechujące się odpowiednio wysoką dawką i najwyższą bioaktywnością [3]. Jest to grupa związków ukierunkowanych na modulowanie działania zaburzonej funkcji mitochondriów. Stosowanie mitoceutyków stało się w ostatnich latach modnym i bardzo powszechnym trendem w leczeniu chorób, u podłoża których leżą zaburzenia funkcji mitochondriów, co zasadniczo dotyczy większości chorób i określane jest mianem nowej ery medycyny mitochondrialnej [45, 46]. Ponadto, badania potwierdzają, że przyswajalność chromu mogą zwiększyć niektóre aminokwasy jak glicyna czy kwas asparaginowy i kwas askorbinowy (witamina C), natomiast cukry proste zmniejszają ilość wchłanianego chromu [3]. Aktualnie, ze względu na fakt, że efekty suplementacji pikolinianem chromu są niejednoznaczne, przesunięto ten związek z poziomu najwyższej rekomendacji do niższego, obok ryboflawiny czy fosforanów. W Europie, zgodnie z zaleceniami EFSA, dozwolona dawka pikolinianowego kompleksu Cr(III) określona jest na 250 µg/dzień [47].

W przypadku suplementów chromu pierwiastek musi występować na III stopniu utlenienia, bowiem jako jedyny jest wskazywany jako nietoksyczny dla organizmu, pod warunkiem, że przestrzegane jest dawkowanie suplementu. Chrom na innym stopniu utlenienia wykorzystywany przemysłowo może powodować reakcje uczuleniowe, działa toksycznie i kancerogennie. Podejmuje się próby syntetyzowania nowych związków kompleksowych chromu(III) z pochodnymi krótkołańcuchowych kwasów alifatycznych i aromatycznych. Ponadto, ostatnio zaobserwowany wzrost zainteresowania nanotechnologią spowodował stworzenie tak zwanego nanocząsteczkowego chromu (CrNano), który prawdopodobnie może być efektywniej wykorzystywany przez organizm [3, 48]. Dowiedziono, że organiczne formy chromu są dużo lepiej przyswajalne niż nieorganiczne. Jako preparat o najwyższej przyswajalności wskazywany jest naturalny roślinny preparat organiczny z trójwartościowym chromem – chrom III MSE, oparty na organicznym, wysokowartościowym składniku odżywczym z mikroalgi (ang. *Blue-green algae*) *Spirulina platensis*, który wiąże biologicznie chrom, polepszając jego absorpcję [3, 45, 46]. Badania Hao i wsp. [49, 50] wykazały, że nowe kompleksy oligomannuronian-chrom(III) (OM2,

OM4) z alg morskich brunatnych lepiej uwrażliwiają komórki na działanie insuliny niż oligomannuronian (OM), chrom i metformina, co dowiedziono w badaniach na linii komórek z mięśni szkieletowych C2C12. Zaobserwowano również, że związki te nasilają biogenezę mitochondriów, metabolizm lipidów i podstawowe mechanizmy molekularne, co potwierdzono w zróżnicowanych adipocytach linii 3T3-L1. Autorzy wykazali, że OM2 pochodzący z oligosacharydów morskich może stanowić nową klasę cząsteczek, które mogą być użyteczne w zapobieganiu i leczeniu T2DM poprzez nasilenie szlaku sygnalizacji AMPK-PGC1α (AMPK, ang. *5'AMP-activated protein kinase*, kinaza białkowa aktywowana przez AMP; PGC1α, ang. *peroxisome proliferator-activated receptor α coactivator 1*, koaktywator 1α receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksysomów). Było to skorelowane z indukowaną biogenezą mitochondriów, poprawą funkcji mitochondriów i zmniejszoną akumulacją lipidów przez zwiększone utlenianie kwasów tłuszczowych i zwiększoną ekspresję białka lipazy triglicerydowej adipocytów (ATGL, ang. *adipose triglyceride lipase*) [51].

Dane z piśmiennictwa na temat aktywności biologicznej chromu(III) wskazują, że ten mikroelement reguluje apetyt, zmniejsza łaknienie, a także zmniejsza masę tłuszczową, powodując wzrost masy beztłuszczowej. Dlatego pojawia się coraz więcej preparatów zawierających chrom. Są to zarówno środki mające wspomagać spadek masy ciała, jak również preparaty zawierające witaminy i minerały, dostępne zarówno w obrocie aptecznym, jak i pozaaptecznym. W tabeli 1 zestawiono aktualnie dostępne w Polsce preparaty zawierające chrom, zarówno jako preparaty jednoskładnikowe, jako składnik preparatów wielowitaminowych, suplementów diety, ale także suplementów dla sportowców, które uszeregowano według dostępnej postaci farmaceutycznej oraz dawki Cr(III) w preparacie. Na podstawie informacji zawartych w „Podręczniku najczęściej polecanych produktów leczniczych OTC, suplementów diety, wyrobów medycznych i kosmetyków z lat 2015 oraz 2018” zaznaczono również odpowiednimi symbolami najczęściej stosowane suplementy diety zawierające chrom w roku 2015 oraz w roku 2018, w celu porównania oraz prześledzenia zmian preferencji pacjentów po 3 latach (tabela 1) [52, 53]. Ponadto, porównano udział procentowy w roku 2015 oraz 2018 poszczególnych postaci chemicznych chromu(III) w suplementach z chromem, tzn. chlorek, pikolinian, mleczan, polinikotynian oraz chelat. Zestawienie wykonano na podstawie informacji zawartych w „Podręczniku najczęściej polecanych produktów OTC, suplementów diety, wyrobów medycznych i kosmetyków Produkty Roku

Tabela 1. Zestawienie preparatów farmaceutycznych zawierających chrom (III) dostępnych na terenie Polski (*najczęściej stosowane suplementy diety w 2015 roku, ** najczęściej stosowane w 2018 r.) [52, 53].

Table 1. List of pharmaceutical preparations containing chromium (III) available in Poland

(* the most frequently used dietary supplements in 2015, ** most frequently used in 2018) [52,53].

Lp.	NAZWA PREPARATU	PRODUCENT	POSTAĆ CHEMICZNA CHROMU (III)	DAWKA	DAWKOWANIE
PREPARATY ZAWIERAJĄCE CHLOREK CHROMU (III)					
1.	Błonnik z ananase + chrom BigGarden	Vitama Otc	chlorek chromu (III)	6 µg	do 6 tabletek
2.	Morwa Biała Complex	Domowa Apteczka	chlorek chromu (III)	13 µg	3x1
3.	Topinulin Diabetes	Farmapol	chlorek chromu (III)	13 µg	3x1
4.	Diabetosan Caps**	Herbapol Lublin	chlorek chromu (III)	20 µg	2x1
5.	Morwa Biała Plus Forte	Avet Pharma	chlorek chromu (III)	20 µg	1x1
6.	Plusssz Kobieta KAPS	Polski Lek	chlorek chromu (III)	20 µg	1x1
7.	Androvit Plus	Glenmark Pharmaceuticals Europe	chlorek chromu (III)	25 µg	1x1
8.	Doppelherz aktiv A-Z Retard**	Queisser	chlorek chromu (III)	25 µg	1x1
9.	Falvit estro +**	Jelfa	chlorek chromu (III)	25 µg	1x1
10.	Chrom + Zielona Herbata	P.P.U.H „Gorvita”	chlorek chromu (III)	30 µg	1x1
11.	Chrom forte z zieloną herbatą	P.P.U.H „Gorvita”	chlorek chromu (III)	30 µg	1x1
12.	2BE Slim	Colfarm	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
13.	Alfalipon prodiab	Bioton	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
14.	Apetiblock	Aflofarm	chlorek chromu (III)	40 µg	3x1
15.	Be Slim Zielona Kawa	Colfarm	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
16.	Bodymax Plus*, **	Orkla Health A/S	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
17.	Bodymax Sport*, **	Orkla Health A/S	chlorek chromu (III)	40 µg	2x1
18.	Centrum A-Z*, **	Pfizer Corp. Austria Gmbh	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
19.	Centrum On 50+*, **	Pfizer Corp. Austria Gmbh	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
20.	Centrum Ona*, **	Pfizer Corp. Austria Gmbh	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
21.	Centrum Silver 50+*, **	Pfizer Corp. Austria Gmbh	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
22.	Diabavet Alfaliponowy	Avet Pharma	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
23.	Doppelherz Aktiv Dla Diabetyków + Morwa*, **	Queisser	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
24.	Doppelherz Aktiv Na poziom cukru **	Queisser	chlorek chromu (III)	40 µg	2x1
25.	Herbavet Slim	Avet Pharma	chlorek chromu (III).	40 µg	2x1
26.	Linea 40+*	Aflofarm	chlorek chromu (III)	40 µg	2x1
27.	Multivital Complex	Domowa Apteczka	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
28.	Olimp Młody Jęczmień Premium	Olimp Laboratories Sp. z o.o.	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
29.	Olimp Therm Line 40+**	Olimp Laboratories Sp. z o.o.	chlorek chromu (III)	40 µg	2x1
30.	Vitotal dla Kobiet	Aflofarm	chlorek chromu (III)	40 µg	1x1
31.	Chrom + B3 NaturKaps	Natur Produkt Zdrovit	chlorek chromu (III)	50 µg	1x1
32.	Olimp Gold-Vit dla kobiet	Olimp Laboratories Sp. z o.o.	chlorek chromu (III)	50 µg	1x1
33.	Olimp L-Karnityna 500 Forte Plus	Olimp Laboratories Sp. z o.o.	chlorek chromu (III)	50 µg	2x1
34.	Vigor Up	USP Zdrowie Sp. z o.o.	chlorek chromu (III)	50 µg	1x1
35.	Olimp Menopauzin	Olimp Laboratories Sp. z o.o.	chlorek chromu (III)	55 µg	1x1
36.	Olimp Vita-Min Plus z luteiną i zieloną herbatą*	Olimp Laboratories Sp. z o.o.	chlorek chromu (III)	55 µg	1x1
37.	Apecontrol	Olimp Laboratories Sp. z o.o.	chlorek chromu (III)	60 µg	2x1
38.	Chrom Plus*, **	Avet Pharma S.A	chlorek chromu (III)	60 µg	1x1
39.	Doppelherz Aktiv Dla Diabetyków*	Queisser	chlorek chromu (III)	60 µg	1x1
40.	Chrom z zieloną herbatą	Virde spol.sr.o.	chlorek chromu (III)	84 µg	2x1
41.	Linea detox*	Aflofarm	chlorek chromu (III)	90 µg	2x1
42.	Centrum Energia	Pfizer Corp. Austria Gmbh	chlorek chromu (III)	120 µg	1x1
43.	Olimp Therm Line Forte**	Olimp Laboratories Sp. z o.o.	chlorek chromu (III)	150 µg	2x2
44.	Chrom chelatowy complex Domowa Apteczka	US Healthcare	chlorek chromu (III)	200µg	1-3 tabletki dziennie

Tabela 1. Zestawienie preparatów farmaceutycznych zawierających chrom (III) dostępnych na terenie Polski (*najczęściej stosowane suplementy diety w 2015 roku, ** najczęściej stosowane w 2018 r.) [52, 53]; cd.

Table 1. List of pharmaceutical preparations containing chromium (III) available in Poland

(* the most frequently used dietary supplements in 2015, ** most frequently used in 2018) [52,53] (continued).

Lp.	NAZWA PREPARATU	PRODUCENT	POSTAĆ CHEMICZNA CHROMU (III)	DAWKA	DAWKOWANIE
PREPARATY ZAWIERAJĄCE PIKOLINIAN CHROMU					
45.	Zuccarin* **	New Nordic	pikolinian chromu	13,4 µg	2x1
46.	DOZ PRODUCT Młody Jęczmień	DOZ S.A.	pikolinian chromu	20 µg	2x1
47.	GLIKOStop	Biofarm	pikolinian chromu	20 µg	2x1
48.	Falvit* **	Jelfa	pikolinian chromu	25 µg	1x1
49.	Calivita Citrimax & Chromium	Calivita	pikolinian chromu	30 µg	3x1
50.	Chrom Organiczny z Inuliną	Oleofarm Sp. z o.o.	pikolinian chromu	40 µg	1x1
51.	LipiForma Plus	Apotex	pikolinian chromu	40 µg	1x1
52.	Vigor Essential	Usp Zdrowie Sp. z o.o.	pikolinian chromu	40 µg	1x1
53.	Universal Chromium Picolinate	Universal Nutrition	pikolinian chromu	50 µg	1x1
54.	Calivita Chromium Max 500	Calivita	pikolinian chromu	60 µg	1x1
55.	Solgar Female Multiple dla kobiet	Solgar Inc.	pikolinian chromu	66,7 µg	1x1
56.	Olimp L-Karnityna Plus	Olimp Laboratories Sp. z o.o.	pikolinian chromu	80 µg	3x1
57.	Dobra Waga + Cholester	Medicofarma S.A.	pikolinian chromu	90 µg	2x1
58.	GlucCare	Laboratoria Wolfs Nv	pikolinian chromu	90 µg	1x1
59.	Olimp Chitosan+chrom **	Olimp Laboratories Sp. z o.o.	pikolinian chromu	100 µg	3x1
60.	Solgar Modulatory Glukozy	Solgar Inc.	pikolinian chromu	100 µg	2x1
61.	Solgar Kompleks Termogeniczny	Solgar Inc.	pikolinian chromu	150 µg	2x1
62.	Activlab Pharma Chrom Organiczny	Activlab Pharma	pikolinian chromu	200 µg	1x1
63.	Chrom 100 tabl. Max Medicum	Max Medicum	pikolinian chromu	200 µg	1x1
64.	Chrom Activ	Olimp Laboratories Sp. z o.o.	pikolinian chromu	200 µg	1x1
65.	Chrom organiczny z niacyną Apteo	Synoptis Pharma Sp. z o.o.	pikolinian chromu	200 µg	1x1
66.	Chrom pikolinian Solgar	Solgar Inc.	pikolinian chromu	200 µg	3x1
67.	Chromium Picolinate	NOW	pikolinian chromu	200 µg	1x1
68.	DOZ PRODUCT Chrom	DOZ S.A.	pikolinian chromu	200 µg	1x1
69.	ForMeds F-Chromium 200	FORMEDS Sp. z o.o.	pikolinian chromu	200 µg	1x1
70.	Holistic Krom GTF Chrom	Holistic	pikolinian chromu	200 µg	do 3x1
71.	Insulan **	Novascon Pharmaceuticals	pikolinian chromu	200 µg	2x1
72.	MyVita Chrom	Proness	pikolinian chromu	200 µg	1x1
73.	NATURELL Chrom Organiczny + B3	Naturell AB	pikolinian chromu	200 µg	1x1
74.	OstroVit Chromium 200	Fitness Trading	pikolinian chromu	200 µg	1x1
75.	Puritans Pride Chrom 200mcg	Puritan's Pride INC	pikolinian chromu	200 µg	1x1
76.	Scitec Chromium Picolinate	SCITEC Nutrition	pikolinian chromu	200 µg	1x1
77.	Scitec Chromium Picolinate	Scitec Nutrition	pikolinian chromu	200 µg	1x1
78.	SWANSON, Pikolinian chromu	Swanson Health Product	pikolinian chromu	200 µg	1x1
79.	VIRIDIAN Chrom GTF	Habio	pikolinian chromu	200 µg	1x1
80.	Diabetyk Formuła chrom + biotyna + Witamina D High potency diabetic support formula	Puritan's Pride	pikolinian chromu	500 µg	1x1
81.	Oxford Vitality Chrom 500mcg	The Oxford Health Company Ltd	pikolinian chromu	500 µg	1x1
82.	VIRIDIAN 7 day Sugar Detox Kit Chrom i cynamon	Habio	pikolinian chromu	500 µg	2x1
INNE					
83.	Bio-Chrom	Pharma Nord Sp. z o.o.	drożdże wzbogacone w Cr (ChromoPrecise)	50 µg	1x1
84.	Chrom trójwartościowy MSE	Dr Enzmann	organiczny chrom z Spirulina platensis	50 µg	1x1
85.	Maxivit Dieta*	Naturell	mleczan chromu	100 µg	2x1
86.	Mega Food Chrom GTF	Mega Food Derry	chrom (z 50mg koncentratu S.cerevisiae)	100 µg	1x1
87.	Jarrow Formulas Chromium GTF	Jarrow Formulas	Chrom z Saccharomyces cerevisiae	200 µg	1x1
88.	Nature's Way, GTF Chromium Chrom 100	Nature's Way Products Inc.	nikotynian chromu	200 µg	1x1

2015 oraz 2018” (**rycina 1**). Natomiast na **rycynie 2** porównano odpowiednio udział procentowy poszczególnych preparatów z chromem(III), z podziałem na preparaty: multiwitaminowe, na odchudzanie, dla diabetyków oraz na menopauzę, w latach 2015 oraz 2018.

Z analizy danych dotyczących sprzedaży różnorodnych preparatów zawierających chrom(III) dostępnych w Polsce wynika, iż w sprzedaży jest dostępna bardzo liczna grupa takich produktów, bowiem w **tabeli 1** uwzględniono aż 88 takich preparatów. Porównując najczęściej stosowane suplementy z Cr(III) w 2015 oraz w 2018 r. wynika, iż w ciągu 3 lat wzrosła liczba kupowanych preparatów zawierających chrom z 13 do 19. Najbardziej popularny spośród preparatów zawierających Cr(III) były suplementy diety z serii Olimp Therm Line w 2018 r. oraz seria Linea w 2015 r. [52, 53]. Z analizy przedstawionej na **rycynie 1** wynika, że zdecydowanie najczęściej występującą postacią chemiczną chromu jest chlorek (76,9% w 2015 r. i 63,2% w 2018 r.). W 2018 r. ilość ta jednak zmniejszyła się, przede wszystkim, na korzyść pikolinianu (15,4% w 2015 r. i 26,3% w 2018 r.). Jak pokazują dane, chrom znajduje się przede wszystkim w preparatach złożonych wspomagających odchudzanie, w preparatach dla diabetyków oraz preparatach multiwitaminowych (**rycina 2**). W 2018 r.

Rycina 1. Porównanie udziału procentowego poszczególnych postaci chemicznych chromu (III), w suplementach z chromem, w 2015 oraz 2018 roku (wg „Podręcznika najczęściej polecanych produktów OTC, suplementów diety, wyrobów medycznych i kosmetyków. Produkty Roku 2015 i 2018”).

Figure 1. Comparison of the percentage participation of chemical form of chromium (III), in chromium supplements, in 2015 and 2018 (according to the „Manual of the most frequently recommended OTC products, dietary supplements, medical devices and cosmetics. Products of the Year 2015 and 2018”).

Rycina 2. Udział procentowy preparatów z chromem (III) uwzględniający rodzaj stosowanego preparatu w 2015 (A) i 2018 (B) roku (wg „Podręcznika najczęściej polecanych produktów OTC, suplementów diety, wyrobów medycznych i kosmetyków. Produkty Roku 2015 i 2018”).

Figure 2. Percentage of preparations with chromium (III) taking into account the type of preparation used in 2015 (A) and 2018 (B) years (according to the „Handbook of the most frequently recommended OTC products, dietary supplements, medical devices and cosmetics, Products of the Year 2015 and 2018”).

zaobserwowano, że Cr(III) był obecny również w preparatach stosowanych przy dolegliwościach związanych z menopauzą, co stanowiło 5,3% udziału w całkowitej sprzedaży.

Działanie niepożądane, toksyczne i mutagenne związków chromu

W związku z obecnością związków chromu w środowisku czy produkcji przemysłowej, a także w wielu suplementach diety powszechnie stosowanych, na co wskazują powyżej przytoczone dane, należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia działań niepożądanych, a przede wszystkim działania toksycznego i mutagennego. Suplementy chromu znajdują się obecnie na 2 miejscu pod względem sprzedaży na rynku suplementów witaminowo-mineralnych w Stanach Zjednoczonych [54], więc problem ten może stać się istotny w najbliższej przyszłości. Zasadniczo suplementację chromem(III) uznaje się za bezpieczną. Jednak, jak wspomniano wcześniej, duże dawki chromu(III) przypuszczalnie mogą ograniczać przyswajanie jonów żelaza i cynku, a także wpływać na metabolizm jonów wapnia w kościach. Jednak wyniki badań na zwierzętach, świadczą raczej o potencjalnie korzystnym działaniu chromu(III) w zapobieganiu, występującym w cukrzycy, powikłaniom mikronaczyniowym w nerkach [55]. W ostatnich latach pojawiły się również informacje na temat kancerogennego działania chromu(III). Zaobserwowano, że najpowszechniej stosowana forma związków chromu, pikolinian chromu(III), może prowadzić do aberracji chromosomowych i uszkodzenia DNA, co wykazano w komórkach jajowych chomika chińskiego. Ponadto, zdolność pikolinianu chromu(III) do nasilania syntezy rodników nadtlennowych wynika, jak się wydaje, z obecności w strukturze aromatycznego ligandu dwudonorowego. Dla kompleksów chromu z aminokwasami (argininą, kwasem asparaginowym, glicyną, hydroksyproliną i lizyną), a także dla glicynianu i propionianu chromu nie potwierdzono zdolności mutagennych badanych kompleksów [3, 56, 57].

Chrom wnika do organizmu jedną z trzech dróg: pokarmową, inhalacyjną oraz przezskórną. Efektywność wchłaniania zależy od stopnia utlenienia tego pierwiastka. Jak podkreślono wcześniej, znacznie skuteczniej wchłania się chrom(VI) niż jego triwalentna odmiana. Związane jest to przede wszystkim z mechanizmem jego przenikania przez bariery biologiczne oraz ze stopniem wiązania z białkami osocza. Chrom heksawalentny znacznie skuteczniej przechodzi przez kanały anionowe oraz w znacznie mniejszym stopniu wiąże się z białkami osocza, przez co silnie jest ograniczany transport

przez błonowy chromu triwalentnego. Chrom(III), jak wspomniano wcześniej, po wnikięciu do krwioobiegu łączy się z transferyną. W postaci kompleksu przenika przez błonę komórkową, a następnie łączy się z apochromoduliną. W warunkach fizjologicznych brak jest możliwości utlenienia postaci triwalentnej chromu do heksawalentnej, natomiast proces odwrotny – redukcji Cr(VI) do Cr(III), zachodzi w wielu tkankach organizmu i w jego wyniku może powstawać wiele produktów pośrednich, m.in. chrom(V) oraz chrom(IV), a także wolne rodniki tlenowe (WRT), np. anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy czy nadtlenek wodoru, które mogą powodować uszkodzenia biomolekuł komórek w momencie, gdy reakcja zachodzi w odległości pozwalającej na bezpośrednią interakcję z WRT. Anionorodnik ponadtlenkowy nie jest zbyt reaktywny wobec głównych makrocząsteczek w komórkach, natomiast rodnik hydroksylowy łatwiej przenika przez błony niż obdarzony ładunkiem anionorodnik ponadtlenkowy, może też przebywać w błonie komórkowej, gdzie jest dość stabilny. Pozwala mu to dyfundować na znaczne odległości, uszkadzając inne struktury komórkowe [7, 22, 57].

W przemyśle możliwy jest kontakt pracownika ze związkami chromu, w których chrom występuje na różnym stopniu utlenienia. Chrom metaliczny i związki chromu(II) oraz związki chromu(III) sklasyfikowane są jako czynniki o działaniu uczulającym i żrącym. Związki chromu(II) nie występują fizjologicznie w środowisku, są bardzo nietrwałe i szybko ulegają utlenieniu do związków chromu(III), które są najtrwalszą formą tego pierwiastka. Chrom w postaci chromianów(VI) i dichromianów(VI) został uznany za czynnik rakotwórczy i mutageny. W Polsce dla chromu i jego związków ustanowiono dwie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS): 0,5 mg/m³ dla chromu metalicznego, związków chromu(II) i związków chromu(III) w przeliczeniu na chrom, oraz 0,1 mg/m³ dla chromianów(VI) i dichromianów(VI) w przeliczeniu na chrom(VI). Najwyższe stężenie chwilowe (NDSch) dla tych związków wynosi 0,3 mg/m³ [4, 18].

Coraz więcej uwagi kieruje się na fakt, iż toksyczne i mutagenne działanie chromu dotyczy nie tylko pierwiastka na wyższych stopniach utlenienia, tzn. Cr(VI) czy Cr(V), ale również Cr(III), a także prawdopodobnie Cr(II). Niekorzystne działanie Cr(VI) jest najlepiej poznane i udowodnione, natomiast Cr(III) wiąże się z DNA komórek, a także uczestniczy w reakcji Fentona, tworząc reaktywne rodniki. Cytotoksyczność Cr(III) zależy od skoordynowanego liganda, stężenia i czasu ekspozycji. Przykładowo związki Cr(III) z histydyną czy szczawianem jako ligandami nie są kancerogenne,

zaś wskazywane jest to dla trójdziennego kompleksu Cr(III) z anionem octanowym, a także kompleksu z anionem pikolinianowym, co było związane z wysokim stężeniem chromu oraz z obecnością askorbinianu i nadtlenu wodoru [58, 59]. Ważnym zagadnieniem staje się specjacja związków chromu, czyli analiza zjawiska występowania różnych chemicznych i fizycznych form danego pierwiastka z zastosowaniem analityki specjacyjnej, opartej na oznaczaniu tych form z użyciem różnorodnych metod laboratoryjnych, co pozwoli na oszacowanie narażenia na chrom i przewidzenie potencjalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [60]. Przytoczone w artykule dane zwracają uwagę na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania preparatów zawierających chrom triwalentny, co powinno stać się obiektem rozważnego ich stosowania przez pacjentów.

Podziękowania

Autorzy dziękują firmie Apteka Media Sp. z o.o. za udostępnienie materiałów wykorzystanych do opracowania danych przedstawionych na rysunku 1, 2A, 2B oraz tabeli 1, dotyczących sprzedaży w aptekach w Polsce preparatów zawierających chrom w latach 2015 i 2018.

Otrzymano: 2019.04.23 · Zaakceptowano: 2019.04.29

Piśmiennictwo

- Vincent J.: Quest for the molecular mechanism of chromium action and its relationship to diabetes. *Nutr Rev.* 2000, 58: 67–72.
- Pechova A., Pavlata L.: Chromium as an essential nutrient: A review. *Veterinarni Medicina* 2007, 52(1): 1–18.
- Król E., Krejpcio Z.: Poglądy na temat roli chromu (III) w zapobieganiu i leczeniu cukrzycy. *Diabet. Prakt.* 2008, 9: 168–175.
- Surgiewicz J.: Chrom i jego związki. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2009, 1(59): 113–118.
- Sugden K., Stearns D.: The role of chromium(V) in the mechanism of chromate-induced oxidative DNA damage and cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2000, 19: 215–230.
- O'Flaherty E., Kerger B., Hays S., Paustenbach D.: A physiologically based model for the ingestion of chromium(III) and chromium(VI) by humans. *Toxicol Sci.* 2001, 60: 196–213.
- Jomova K., Valko M.: Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2007, 283: 65–87.
- Ociepa-Kubicka A., Ociepa E.: Toksyczne oddziaływanie metali ciężkich na rośliny, zwierzęta i ludzi. *Inż. Ochr. Środow.* 2012, 15(2): 169–180.
- Wise S.S., Wise J.P.: Chromium and genomic stability. *Mutat Res.* 2012, 733(1–2): 78–82. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.12.002. Epub 2011 Dec 13.
- Piotrowska A., Pilch W., Tota L., Nowak G.: Biological significance of chromium III for the human organism. *Med Pr.* 2018, 69(2): 211–223.
- Vincent J.B.: Is the Pharmacological Mode of Action of Chromium(III) as a Second Messenger? *Biol Trace Elem Res.* 2015, 166(1): 7–12.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (2014). Scientific opinion on dietary reference values for chromium. *EFSA Journal.* 2014, 12(10): 3845.
- Pierzak M.: Chromium and its role in the human body including the antidiabetic action. *J Educ Health Sport.* 2018, 8(9): 1740–1746.
- Lukaski H.C.: Magnesium, zinc, and chromium nutriture and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2000, 72(2): 585–593. doi: 10.1093/ajcn/72.2.585S.
- 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.
- Lewicki S., Zdanowski R., Krzyżowska M., Lewicka A., Dębski B., Niemcewicz M., Goniewicz M.: The role of Chromium III in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2014, 21(2): 331–335.
- Lukaski H.C., Siders W.A., Penland J.G.: Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status. *Nutrition.* 2007, 23(3): 187–195.
- Goluch-Koniuszy Z., Salmano-wicz M.: Znaczenie żywienia w fizjologicznej insulinooporności u młodzieży będącej w skoku pokwitaniowym. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2017, 1: 8–16.
- Cupp M. J., Tracy T. S.: *Dietary Supplements Toxicology and Clinical Pharmacology.* Humana Press 2003: 41–52.
- Roussel A.M., Andriollo-Sanchez M., Ferry M., Bryden N.A., Anderson R.A.: Food chromium content, dietary chromium intake and related biological variables in French free-living elderly. *Br J Nutr.* 2007, 98(2): 326–331.
- Costello R.B., Dwyer J.T., Bailey R.L.: Chromium supplements for glycemic control in type 2 diabetes: limited evidence of effectiveness. *Nutr Rev.* 2016, 74(7): 455–468.
- [http://www.wios.bialystok.pl/pdf/raport 2011–2012.pdf](http://www.wios.bialystok.pl/pdf/raport%202011-2012.pdf).
- Vincent J.B., Lukaski H.C.: Chromium. *Adv Nutr.* 2018, 9(4): 505–506.
- Vincent J.B.: Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc.* 2004, 63(1): 41–47.
- Yin R.V., Phung O.J.: Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus. *Nutr J.* 2015, 14: 14. doi: 10.1186/1475-2891-14-14.
- Ali A., Ma Y., Reynolds J., Wise J.P. Sr, Inzucchi S.E., Katz D.L.: Chromium effects on glucose tolerance and insulin sensitivity in persons at risk for diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2011, 17(1): 16–25.
- Maret W.: Chromium Supplementation in Human Health, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Met Ions Life Sci.* 2019, 14: 19. pii: /books/9783110527872/9783110527872-015/9783110527872-015.xml.
- Friedrich M., Podlaszewska G., Pokorska-Niewiada K.: Effects of complementary and excess diet supplementation with selected minerals on their metabolism and distribution in the body: a model study. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2015, 14(2): 165–174.
- Sun Y. et al., Clodfelder B.J., Shute A.A., Irvin T., Vincent J.B.: The biomimetic [Cr(3)O(O(2)CCH(2)CH(3))(6)(H(2)O(3))](+) decreases plasma insulin, cholesterol, and triglycerides in healthy and type II diabetic rats but not type I diabetic rats. *J Biol Inorg Chem.* 2002, 7(7–8): 852–862.
- Clodfelder B.J., Gullick B.M., Lukaski H.C. et al.: Oral administration of the biomimetic [Cr3O(O2CCH2CH3)6(H2O)3]+ increases insulin sensitivity and improves blood plasma variables in healthy and type 2 diabetic rats. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2005, 98: 522–533.
- Chen G., Liu P., Pattar G.R., Tackett L., Bhonagiri P., Strawbridge A.B. i in.: Chromium Activates Glucose Transporter 4 Trafficking and Enhances Insulin-Stimulated Glucose Transport in 3T3-L1 Adipocytes via a Cholesterol-Dependent Mechanism. *Mol Endocrinol.* 2006, 4(20): 857, 870.
- Landman G.W., Bilo HJ, Houweling S.T., Kleefstra N.: Chromium does not belong in the diabetes treatment arsenal: Current evidence and future perspectives. *World J Diabetes.* 2014, 5(2): 160–164.
- Vincent J.B.: Chromium: celebrating 50 years as an essential element? *Dalton Trans.* 2010, 39(16): 3787–3794.
- Moukarzel A.: Chromium in parenteral nutrition: too little or too much? *Gastroenterology* 2009, 137: 18–28.
- Wu Y.T., Sun Z., Che S.P. i wsp.: Regulation of chromium on gene expression of skeletal muscles in diabetic rats. *Weil. Sheng. Yan. Jiu.* 2005, 34: 184–187.
- Gosh D., Bhattacharyya B., Mukherjee B. et al: Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. *J. Nutr. Biochem.* 2002, 13: 690–697.
- Kleefstra N., Houweling S., Jansman F.G.A. et al.: Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population. *Diabetes Care* 2006, 29: 321–325.
- Yin R.V., Phung O.J. Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus. *Nutr J.* 2015, 14: 14. doi: 10.1186/1475-2891-14-14.
- Sobański L., Sprzęczka-Niedolaz M., Łebek G.: Rola chromu w życiu człowieka. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2007, 2: 113–119.
- Krikorian R., Eliassen J.C., Boespflug E.L., Nash T.A., Shidler M.D.: Improved cognitive-cerebral function in older adults with chromium supplementation. *Nutr Neurosci.* 2010, 13(3): 116–122.
- Leszek J., Trypka E., Tarasov V.V., Ashraf G.M., Aliev G.: Type 3 Diabetes Mellitus: A Novel Implication of Alzheimers Disease. *Curr Top Med Chem.* 2017, 17(12): 1331–1335. doi: 10.2174/1568026617666170103163403.

42. Fazelian S., Rouhani M.H., Bank S.S., Amani R.: Chromium supplementation and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol.* 2017, 42: 92–96.
43. Tang X.L., Sun Z., Gong L. Chromium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018, 44(1): 134–143.
44. Kudelska W.: Wybrane substancje chemiczne stosowane w preparatach odchudzających. *Chemia i ochrona środowiska* 2009, 13: 9–15.
45. Wang a W., Karamanlidis G., Tian R.: Novel targets for mitochondrial medicine. *Sci Transl Med.* 2016, 8(326): 326rv.
46. Molnar M.J., Kovacs G.G.: Mitochondrial diseases. *Handb Clin Neurol.* 2017, 145: 147–155. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00010-9.
47. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Scientific Opinion on the safety of chromium picolinate as a source of chromium added for nutritional purposes to foodstuff for particular nutritional uses and to foods intended for the general population. *EFSA Journal* 2010, 8(12): 1883.
48. Zha L.Y., Xu Z. R., Wang M. Q. i wsp.: Effects of chromium nanoparticle dosage on growth, body composition, serum hormones and tissue chromium in Sprague-Dawley rats. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2007, 8: 323–330.
49. Hao J., Hao C., Zhang L., Liu X., Zhou X., Dun Y., Li H., Li G., Zhao X., An Y., Liu J., Yu G.: OM2, a Novel Oligomannuronate-Chromium(III) Complex, Promotes Mitochondrial Biogenesis and Lipid Metabolism in 3T3-L1 Adipocytes via the AMPK-PGC1 α Pathway. *PLoS One* 2015, 10(7): e0131930.
50. Hao C., Hao J., Wang W., Han Z., Li G., Zhang L., Zhao X., Yu G.: Insulin sensitizing effects of oligomannuronate-chromium (III) complexes in C2C12 skeletal muscle cells. *PLoS One* 2011, 6(9): e24598. doi: 10.1371/journal.pone.0024598.
51. Michalska B., Duszyński J., Szymański J.: Mechanizm fragmentacji mitochondriów – struktura i funkcja białka Drp1. *Postępy Biochemii* 2016, 62(2): 127–137.
52. Apteka Media Sp. z o. o. Podręcznik najczęściej polecanych produktów leczniczych OTC, suplementów diety, wyrobów medycznych i kosmetyków. *Produkty Roku* 2015.
53. Apteka Media Sp. z o. o. Podręcznik najczęściej polecanych produktów leczniczych OTC, suplementów diety, wyrobów medycznych i kosmetyków. *Produkty Roku* 2018.
54. Kantor E.D., Rehm C.D., Du M., White E., Giovannucci E.L.: Trends in Dietary Supplement Use Among US Adults From 1999–2012. *JAMA.* 2016, 316(14): 1464–1474. doi:10.1001/jama.2016.14403
55. Sahin K., Onderci M., Tuzcu M. i wsp.: Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism.* 2007, 56: 1233–1240.
56. Stout M.D., Nyska A., Collins B.J., Witt K.L., Kissling G.E., Malarkey D.E., Hooth M.J.: Chronic toxicity and carcinogenicity studies of chromium picolinate monohydrate administered in feed to F344/N rat's and B6C3F1 mice for 2 years. *Food Chem Toxicol.* 2009, 47(4): 729–733.
57. Wang B. L., Wise J.T., Zhang Z., Shi X.: Progress and prospects of reactive oxygen species in metal carcinogenesis. *Curr Pharmacol Rep.* 2016, 2(4): 178–186.
58. Chaudhary S., Pinkston J., Rabile M.M., Van Horn J.D.: Unusual reactivity in a commercial chromium supplement compared to baseline DNA cleavage with synthetic chromium complexes. *J Inorg Biochem.* 2005, 99(3): 787–794.
59. Chaudhary S., Van Horn J.D.: Breakdown kinetics of the tri-chromium(III) oxo acetate cluster ([Cr₃O(OAc)₆]⁺) with some ligands of biological interest. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2007, 2: 329–335.
60. Siepak J.: Analiza specyjacyjna w badaniach środowiska. *Annual Set The Environment Protection. Rocznik Ochrona Środowiska* 2015, 17: 526–539.