

Chrom trójwartościowy (Cr III) jako pierwiastek śladowy niezbędny dla zwierząt i ludzi

TADEUSZ KOŚLA, IWONA LASOCKA, EWA M. SKIBNIEWSKA,
MARTA KOŁNIERZAK, MICHAŁ SKIBNIEWSKI*

Katedra Biologii Środowiska Zwierząt, Wydział Nauk o Zwierzętach,
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa
*Katedra Nauk Morfologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa

Otrzymano 27.06.2017

Zaakceptowano 07.12.2017

Kośla T., Lasocka I., Skibniewska E. M., Kołnierzak M., Skibniewski M.

Trivalent chromium (Cr III) as a trace element essential for animals and humans

Summary

Trivalent chromium is considered an essential element in the nutrition of both animals and humans. Animal studies confirm many beneficial effects of organic and inorganic chromium compounds on carbohydrate, protein and lipid metabolism in the body. Glucose tolerance factor (GTF) has been demonstrated to involve an active form of trivalent chromium, which sustains normal glucose metabolism. Cr (III) compounds form enzymes and ribonucleic acids, accelerate blood clotting and increase β -glucuronidase activity. Chromium also participates in antioxidant processes, in the synthesis of RNA and DNA and in the immune response, as well as affects secretion of hormones and some vitamins. It has been demonstrated that chromium improves lean body mass in animals, increases growth rate and feed conversion and improves feed intake and energy efficiency. Organic chromium reduces mortality and improves animal reproduction parameters. It also enhances immunity and strengthens response to preventive vaccination.

It has been noted in many animal species that a diet low in chromium leads to deficiency symptoms, such as reduced feed intake, lower weight gains, reproductive disorders and increased lipid levels. Chromium deficiency can also result from stress. Moderate chromium deficiency is a risk factor of ischemic heart disease with myocardial infarction. Such a condition may pose a great risk of coronary artery disease.

Dietary chromium requirement of an animal body is probably 300 μg Cr/kg d.w. of feed, which is usually satisfied by the ration provided. The highest concentration of chromium is found in the hair, skin and teeth, followed by the liver, kidneys, spleen, and slightly lower in the heart, muscles, pancreas, lungs, bones and brain. Chromium absorption rates in the human intestine range between 0.5 and 2% of the daily intake of inorganic Cr forms, and from 25 to 30% of the element ingested as organic complexes. Clinical studies show that the kinetics of chromium excretion from the system are complex and can be described by a multi-range model, the half-life ranging from 13 min to 192 days. Dietary chromium nanocomposite supplementation (CrNano) used in pigs nutrition has significantly increased Cr content in the blood, longissimus muscle, heart, liver, kidneys, jejunum and ileum. Chromium nanocomposite supplementation acts more effectively on the tissues and, as a consequence, increases the accumulation of the element.

Keywords: Cr (III), essential element, toxicity, toxicokinetics, bioaccumulation

W 1957 r. chrom został uznany za pierwiastek niezbędny do życia, wzrostu i prawidłowego rozwoju człowieka i wielu organizmów zwierzęcych (44, 69, 100). W środowisku naturalnym najbardziej rozpowszechnione formy chromu to Cr (III) i Cr (VI), lecz skutki działania związków na trzecim i szóstym stopniu utlenienia różnią się zasadniczo, dlatego bezwzględnie powinny być rozpatrywane niezależnie (9, 30, 37, 50, 70, 84, 100, 107).

Chrom trójwartościowy jest najstabilniejszym jodem w systemie biologicznym (17, 68, 82, 100), tworzy

kompleksy z organicznymi ligandami, np. kwasami humusowymi (19), nie przenika przez błony komórkowe (68) i jest 1000 razy mniej toksyczny dla żywych komórek niż Cr (VI) (12, 44, 99).

Chrom sześciowartościowy jest toksyczny dla zwierząt i ludzi (17, 25, 48, 52, 65, 68, 81, 100, 108, 109). Cr (VI) jest silnym utleniaczem, w środowisku kwaśnym o wysokiej zawartości substancji organicznej. W organizmach zwierzęcych jon ten łatwo przechodzi w trójwartościową, nietoksyczną formę (9, 16, 17, 20, 50, 67, 82).

W wielu badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, badaniach z udziałem ludzi chorych na cukrzycę oraz testach *in vitro* wykazano, że Cr (III) zwiększa skuteczność działania insuliny, aktywność kinazy tyrozynowej oraz aktywność błonowej fosfatazy tyrozynowej receptorów insuliny, dzięki czemu glukoza jest efektywniej wchłaniana i wykorzystywana przez komórki organizmu (4, 18, 57). Chrom trójwartościowy zachowuje prawidłowy metabolizm glukozy poprzez jego udział w czynniku tolerancji glukozy (Glucose Tolerance Factor – GTF). Wykazano, że GTF zawiera aktywną formę trójwartościowego chromu (68). Grela i wsp. (46) twierdzą, że GTF jest trójwartościowym kwasem chromowo-nikotynowym występującym w połączeniach z kwasem glutaminowym, glicyną i cysteiną. Poprawia on wiązanie insuliny z jej receptorami, przy udziale wodorosiarczku. Obserwowano duży wzrost zawartości chromu w osoczu podczas testu tolerancji glukozy u pacjentów zdrowych i brak takiego wzrostu w grupie diabetyków (68).

Ponadto, metal ten pełni istotną funkcję w metabolizmie węglowodanów, białek i lipidów (5, 13, 18, 43, 46, 61, 68, 85, 86, 99, 101), zwłaszcza cholesterolu. Związki Cr (III) wchodzą w skład enzymów, kwasów rybonukleinowych, przyspieszają krzepnięcie krwi, zwiększają aktywność β -glukuronidazy (18). Przez to chrom uczestniczy w procesach antyoksydacyjnych, w syntezie RNA i DNA, w odpowiedzi immunologicznej, wpływa na wydzielanie hormonów, a także niektórych witamin (46, 78, 101).

Celem pracy było zapoznanie czytelnika z badaniami nad chromem, głównie Cr (III), jego działaniem oraz toksycznością u zwierząt stałocieplnych i ludzi, toksykokinetyką i bioakumulacją w łańcuchu pokarmowym.

Chrom w żywieniu zwierząt i ludzi

Wykazano, że żywienie różnych gatunków zwierząt dawką ubogą w chrom prowadzi do wystąpienia symptomów jego niedoboru, takich jak: zmniejszone pobieranie paszy, mniejsze przyrosty masy ciała, zaburzenia w reprodukcji i wyższa zawartość lipidów (13, 40). Jednym z pierwszych objawów niedoboru jest osłabienie funkcji insuliny i zaburzenia metabolizmu glukozy, dalsze to zmiany w przemianach białek, ogólne osłabienie oraz uszkodzenie układu krążenia (52). U ludzi opisywano przypadki niedoboru chromu (III) objawiające się zmniejszeniem aktywności insuliny, przy jednoczesnym zmniejszeniu tolerancji glukozy. Niewystarczające spożycie Cr prowadzi do objawów, które są podobne do tych obserwowanych w przebiegu cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych (3), zwłaszcza niedokrwiennej choroby serca z jego zawałem (68). Także Grela i wsp. (46) stwierdzają, że stan taki jest istotnym czynnikiem ryzyka choroby naczyń wieńcowych serca, gdyż towarzyszy mu wysokie ciśnienie tętnicze krwi, wysokie stężenie triglicerydów

oraz niskie stężenie osoczowe lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL).

Zaobserwowano, że u pacjentów odżywiających się pozajelitowo występowały objawy cukrzycy, takie jak: spadek tolerancji glukozy, utrata masy ciała oraz zaburzenia neurologiczne, które skutecznie łagodzą podawanie chromu (2, 43). Również u różnych gatunków zwierząt żywionych paszą ubogą w chrom obniża się tolerancja glukozy (9). Mertz i Schwarz (69) także stwierdzili zaburzenia rozwoju szczurów żywionych dietą ubogą w chrom. W praktyce niedobór chromu występuje rzadko, zarówno u ludzi, jak i zwierząt (8), jest on zwykle wynikiem niedoborów żywieniowych lub stresu (46). Powodem może być gleba uboga w ten pierwiastek oraz dieta uboga w białko zwierzęce (52). Przewlekły stres może zmieniać wymogi co do ilości dziennego spożycia mikroelementów. Sytuacje stresowe u zwierząt związane są z transportem, zbyt wysoką temperaturą w pomieszczeniu, szybkim tempem wzrostu, dietą wymagającą pełnej mobilizacji insuliny, a także gatunkiem i rasą zwierząt. Jeśli pobranie jest marginalne, efekty stresu mogą indukować objawy niedoboru. Stresem, który może wpłynąć na metabolizm chromu u człowieka, jest obciążenie glukozą, dieta bogata w cukry proste, ciąża, laktacja, infekcja, zmęczenie, uraz fizyczny lub emocjonalny. Organizm reaguje wówczas zwiększeniem wydalania chromu z moczem. Jeśli powyższe czynniki stresogenne, w wyniku których dochodzi do zmniejszonej resorpcji Cr w nerkach i zwiększonego jego wydalania z moczem, połączymy z niedoborem Cr w diecie, może to w konsekwencji doprowadzić do wystąpienia objawów niedoboru Cr. Codzienny stres, jak i ten związany ze starzeniem się organizmu zwiększają zapotrzebowanie na chrom (3). Należy jednak pamiętać że chrom jest składnikiem odżywczym a nie lekiem, dlatego też będzie on korzystny dla osób, u których stwierdzono niedobór tego pierwiastka (3).

Wyniki badań na zwierzętach wskazują na korzystne działanie organicznych i nieorganicznych związków chromu na gospodarkę węglowodanową i lipidową w ich organizmie (5, 46, 61, 77, 88), zwiększanie beztłuszczowej masy ciała oraz stężenia insuliny w surowicy, spadek śmiertelności (16, 46, 86, 88).

Wyniki badań prowadzonych w latach 90. XX w. potwierdziły niezbędność chromu dla różnych gatunków zwierząt (bydło, owce, konie, świnie i drób) (82). Chrom wpływa na metabolizm glukozy i tłuszczów u kotów, małych, świńek morskich, królików, wiewiórek, drobiu, indyków, świń, cieląt oraz człowieka (85).

Dzieci z niedożywieniem energetyczno-białkowym, diabetycy, osoby starsze i w średnim wieku wymagają suplementacji chromem (17). Suplementacja chromem, niezależnie od formy, daje efekty tylko przy niewielkiej dawce, wyższe zawartości zaburzają rozwój zwierząt (9, 86). Szacowana i bezpieczna dzienna dawka chromu u ludzi (ESADDI) wynosi 50-200 mikrogramów (14, 16, 55, 73). W Wielkiej Brytanii dzienną dawkę

Cr szacuje się na 320 µg, a w USA na mniej niż 50 µg (52). FDA ustaliło referencyjną dzienną dawkę spożycia (RDI) Cr na poziomie 120 µg (85, 94). W 2001 r. dawka ta została zmieniona przez U.S. EPA na 25-35 µg/dzień na dorosłą osobę (101). Zapotrzebowanie na chrom u zwierząt prawdopodobnie wynosi 300 µg Cr/kg s.m. paszy i przeważnie jest pokrywane w dawce (9).

Chrom trójwartościowy był używany jako wskaźnik badań strawności paszy i barwy (41, 82). Absorpcja Cr (III) zależy od jego zawartości w diecie, chemicznej formy i innych składników żywieniowych (19, 20). Zdaniem Greli i wsp. (46), chrom w formie organicznej jest dziesięciokrotnie bardziej absorbowany niż formy nieorganiczne. Autorzy przyjmują za najlepsze źródło chromu preparaty drożdżowe. Zawartość Cr w diecie na ogół pokrywa dzienne zapotrzebowanie. Suplementacja chromem zwiększa skuteczność odchudzania poprzez zwiększenie wrażliwości organizmu na insulinę i pomaga kontrolować apetyt. Chrom zmniejsza masę ciała, wzmacnia tempo wzrostu i efektywność wykorzystania paszy, zwiększa beztłuszczową masę ciała (16, 73) oraz wpływa na wielkość spożycia paszy i efektywność energetyczną (76). Chrom może przyspieszyć wzrost mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego (73). Badania wykazały, że dodatek chromu w preparatach drożdżowych poprawia wyniki produkcyjne u zwierząt (mięsnosc, zmniejszenie otłuszczenia, zwiększone przyrosty, efektywniejsze wykorzystanie paszy, zwiększoną zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych) (46, 86). Chrom organiczny ogranicza śmiertelność prosiąt, piskląt, zmniejsza liczbę zachorowań buhajów i poprawia wskaźniki reprodukcji. Zwiększa odporność oraz wzmacnia reakcję na szczepienia ochronne (78). Poprawia reakcję immunologiczną oraz obniża poziom kortyzolu we krwi, który jest wskaźnikiem stresu. Zwiększa mleczność krów, u koni zwiększa wytrzymałość w czasie wysiłku, ogranicza zawartość mleczanu, czyli poprawia pracę mięśni (46). Jony chromu stymulują metabolizm lipidów u brojlerów (57, 59).

Wyniki badań zebranych przez IARC (47) z 59 eksperymentów na zwierzętach doświadczalnych dokumentują brak działania kancerogennego chromu metalicznego i chromu (III) u zwierząt bez względu na drogę podania (47, 91). Badania na zwierzętach i badania epidemiologiczne wskazują, że nieorganiczna forma Cr (III) jest nietoksyczna i nie ma działania rakotwórczego (47). Mimo to w literaturze dostępne są też dane dotyczące toksyczności Cr (III) (103). Chrom (III) może obniżać aktywność systemu immunologicznego i być przyczyną powstawania martwic (93, 99). Wykazano, że przewlekłe narażenie na działanie Cr (III) może skutkować uszkodzeniem wątroby, nerek i płuc (83, 111). Zauważono także, że po kontakcie Cr (III) ze skórą może wystąpić alergia u osób wrażliwych (70).

Ponad pół wieku od uznania chromu za bioelement (69) prowadzone są doświadczenia, których wyniki wskazują, że trzeba ostrożnie podchodzić do chromu, jako pierwiastka niezbędnego dla właściwego rozwoju zwierząt stałocieplnych (30, 74, 110).

Chrom w badaniach na zwierzętach i ludziach

Wielu naukowców badało wpływ dodatku Cr (III) w diecie na organizm zwierząt i ludzi. Dowiedziono m.in. braku konsekwencji zdrowotnych związanych z bioakumulacją dużych dawek pikolinianu chromu (Cr^{+3}) u szczurów (6). Nie zauważono również efektów genotoksycznych po propionianie Cr (III) (94). Zaobserwowano szereg pozytywnych efektów, m.in. obniżenie poziomu cholesterolu ogólnego u ssaków (9, 87, 104) i ptaków (62), jak również obniżenie frakcji LDL u ludzi (104) po podaniu pikolinianu (87) oraz wzrostu frakcji HDL cholesterolu (1, 87) wraz z redukcją trójglicerydów (1). Wpływ suplementacji diety związkami Cr (III) na stężenie cholesterolu HDL nie jest jednak jednoznaczny. Wzrost stężenia tej frakcji stwierdzono u szczurów otyłych z insulinoopornością lub cukrzycą, które otrzymywały pikolinian lub niktotynian chromu (49). Dodanie natomiast do diety zwierząt biomimetycznego kompleksu chromu spowodowało obniżenie stężenia cholesterolu HDL w osoczu (23, 58, 98). Poziom glukozy (1, 104) oraz GTF (87) w tych badaniach pozostały bez zmian, inaczej niż u Anke i wsp. (9), gdzie u świń dodatek 200 µg Cr zwiększył tolerancję glukozy i jej produkcję, natomiast w badaniach Lien i wsp. (62) pikolinian powodował spadek koncentracji glukozy w surowicy kur nieśnych. Podobnie Uyanik i wsp. (102) obserwowali spadek glukozy u przepiórek japońskich. Wyniki badań nie potwierdziły się u jagniąt (9). Lewicki i wsp. (60) wykazali w warunkach *in vitro* (mysie miocyty linii C2C12) pozytywny wpływ suplementacji chromem (silniejsze działanie stymulacyjne chlorku chromu niż pikolinianu) na zwiększenie aktywności β -oksydacji.

Jeżeli chodzi o cechy tuczu, to wielu badaczy zwróciło na nie szczególną uwagę. Potwierdzono pozytywny wpływ Cr (III) na lepszy wzrost świń (71, 86), brojlerów (9) i jagniąt w okresie tuczu (11). Autorzy podkreślają także istotną poprawę wzrostu mięśnia piersiowego brojlerów (9) oraz większe pole przekroju mięśnia *longissimus* u bydła opasowego (86) suplementowanego Cr z drożdży. Poprawie uległy również dzienne przyrosty jagniąt (11) i piskląt indyka po dodatku 20 ppm chlorku Cr (88) oraz ogólne cechy tuczu (11, 71, 86). Tym samym zauważono, że mięso pozyskiwane z takich zwierząt jest chudsze przez redukcję zawartości tłuszczu i cholesterolu w tuszy i mięśniach (9, 11, 62, 102). Dodatek 400 µg/kg Cr w żywieniu kur nieśnych powoduje wzrost produkcji jaj (88). Podawany pikolinian poprawia masę jaj, jakość białka a także przedłuża okres szczytowej nieśności stada (63). Nie zaobserwowano zmian w grubości skorupy jaj od kur niosek po suplementacji pikolinianem Cr

w dawkach 400 i 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (62). Pozytywnie oceniono również chrom pod kątem zwiększenia odporności komórkowej przez zwiększone miano przeciwciał oraz obniżenie poziomu kortyzolu we krwi u bydła (64, 86). Takie efekty wpływają także na poprawę wskaźników reprodukcji (71, 86) i zmniejszenie śmiertelności cieląt z powodu stresu (72).

Istnieją jednak badania nie potwierdzające powyższych wyników. Lien i wsp. (62) w doświadczeniach na kurach oraz Staniek i wsp. (94) badając szczury stwierdzili, że wysokie dawki Cr (III) nie wpłynęły na przyrosty masy ciała, współczynnik zużycia paszy i masę narządów wewnętrznych.

Niedobór Cr w diecie daje odwrotne efekty, przez które można rozumieć spowolnienie wzrostu i skrócenie długości życia szczurów, myszy i świnek morskich. U samców kóz z powodu obniżenia zawartości Cr poniżej 310 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.m. paszy spożycie pokarmu obniżyło się, zmniejszyła się tolerancja glukozy, ograniczył wzrost. Kozły żywione niedoborowo w Cr produkowały ejakulat z małą ruchliwością plemników, *libido sexualis* kozłów było ograniczone, zwierzęta zapadały na dermatozę (9).

Toksyczność Cr (III) u zwierząt stałocieplnych i człowieka

Związki chromu, głównie Cr (VI), mogą uszkadzać układ oddechowy, przewód pokarmowy, wywołują zmiany skórne, wykazują działanie rakotwórcze, mutagenne, embriotoksyczne i teratogenne (34) oraz mają wpływ na rozwój postnatalny noworodków (34). U kobiet zawodowo narażonych na działanie chromu stwierdzono upośledzenia dojrzewania płodu oraz komplikacje podczas ciąży i porodu (53).

W obu formach (Cr (III) i Cr (VI)) pierwiastek ten może powodować alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (29). Chrom tworząc trwałe kompleksy z białkami poprzez wytrącanie białek, odpowiada za mechanizm miejscowego, szkodliwego działania na skórę i błony śluzowe. Przewlekłe narażenie na Cr i jego akumulacja może powodować ogólnoustrojowe działanie prowadzące do powstania wielu chorób (12).

Badania kliniczne wykazały, że pikolinian może powodować wzrost wrażliwości komórek na insulinę i poprawiać zdrowie diabetyków, jednak pojawiają się również obawy, że pikolinian chromu może uszkadzać materiał genetyczny w komórkach zwierzęcych, co sugeruje jego kancerogenne właściwości (18). Porównując pikolinian chromu i chrom związany z niacyną zauważono, że pikolinian wywołuje znacząco większy stres oksydacyjny i uszkodzenia DNA. Badania wskazują toksyczność pikolinianu obejmującą upośledzenia nerek, występowanie pryszczycy i pęcherzy na skórze, anemię, hemolizę, odmę, dysfunkcję wątroby, a także uszkodzenia komórek neuronalnych, ograniczenie funkcji poznawczych, percepcyjnych i ruchowych, chromosomalną aberrację, zwiększenie produkcji wolnych rodników czy wyczerpanie enzy-

mów antyoksydacyjnych (12, 13). Pikolinian chromu ma właściwości mutagenne, a kwas pikolinowy jest klastogenny (13). W literaturze podkreśla się toksyczność pikolinianu Cr zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Za odpowiedzialne za tę toksyczność uważa się reszty kwasu pikolinowego (12). Nie dowiedziono, żeby inny trójwartościowy związek Cr miał niekorzystne właściwości (12). Chromax – trójpikolinian chromu jest stabilnym połączeniem trójwartościowego chromu z kwasem pikolinowym (15). Na podstawie wyników badań ustalono, że Chromax jest bezpieczny jako suplement w maksymalnej dawce 2,4 mg (15). Wykryto mutagenne działanie trójpikolinianu chromu w określonych warunkach *in vitro*, ale nie potwierdzono tego działania u ludzi i nie wykazano mutagenności *in vivo* (15). Natomiast Stout i wsp. (96) stwierdzają, że pikolinian chromu jako suplement diety jest nietoksyczny i nie ma działania rakotwórczego.

Liczne eksperymenty na gryzoniach potwierdzają negatywne działanie Cr na funkcję jąder i najądrzy oraz na jakość nasienia (35, 90). Wzrost produkcji nadtlenku wodoru (H_2O_2) w czasie suplementacji Cr może powodować zwiększoną peroksydację lipidów komórek nabłonkowych jelita, wątroby, mózgu i nerek oraz w błonach plemników (97). Utrata komórek rozrodczych z nabłonka kanalików nasiennych oraz akumulacja Cr w świetle kanalików są efektem chronicznego narażenia na Cr (10). Dodatek dwuchromianu sodu ($0,2\text{-}0,5 \text{ mgCr}\cdot\text{g}^{-1}$ masy ciała) po 545 dniach doświadczenia spowodował u królików uszkodzenia morfologiczne gonad, m.in. zmiany atroficzne w jądrach i jajnikach (9).

Zaobserwowano znaczący spadek płodności u samców myszy wystawionych na działanie związków Cr (III) oraz uszkodzenia komórek nabłonkowych jelita, wątroby, mózgu i nerek (34). Liczba resorpcji zarodków i martwych płodów była wyższa u samic zapłodnionych przez samce narażone na działanie Cr (III) (34). Masa ciała, masa pęcherzyków nasiennych oraz gruczołu krokowego były znacząco zredukowane u samców pobierających Cr, podczas gdy masa jąder u tych samców znacząco wzrosła (34). U samic przyjmujących Cr zaobserwowano znaczący wzrost masy jajników, podczas gdy masa macicy uległa znacznemu zmniejszeniu (34). Ekspozycja samicy myszy na Cr skutkowała mniejszą liczbą implantacji zarodków i tym samym obniżała płodność (53). Wysoka zawartość Cr w łożysku i zwiększenie przechodzenia pierwiastka do płodu bezpośrednio wpływa na struktury embrionu (53). Podsumowując, chrom może wpływać negatywnie na płodność i reprodukcję (34).

Koivula i Eeva (56) analizowali wpływ metali, w tym Cr, na indukowanie stresu oksydacyjnego w organizmie dzikich zwierząt. Metale mogą wywoływać stres oksydacyjny poprzez zwiększanie powstawania reaktywnych form tlenu (ROS) w organizmie (56). Chrom ma potencjał toksyczny i zdolność tworzenia ROS, w szczególności, gdy występuje w wyższych

stężeniach. LD_{50} ustalona na podstawie spożycia u szczurów wynosi od 50 do 100 mg · kg⁻¹ dla Cr (VI) i 1900-3000 mg · kg⁻¹ dla Cr (III) (28, 29). Po narażeniu organizmu na działanie Cr obserwuje się również spadek liczby białych krwinek, a co za tym idzie – spadek odporności (103). Wykazano, że chrom (III) może także powodować zmiany i mutacje w DNA (26, 83). Zdolność do uszkodzenia chromosomów przez Cr (III) obserwowano jedynie przy bardzo wysokich dawkach, jednak w licznych badaniach przeprowadzonych na wyizolowanym DNA wykazano, że to chrom Cr (III) wykazuje ponad 10-krotnie silniejsze działanie mutagenne niż chrom Cr (VI), dlatego też bezpośrednie działanie mutagenne przypisuje się formie Cr (III) (27, 91).

Toksykokinetyka

Chrom absorbowany jest razem z innymi jonami metali w jelicie na zasadzie transportu biernego (31). Wydajność tego procesu jest bardzo niska, ze średnią absorpcją na poziomie 0,4-2,8% (33). Stopień absorpcji uzależniony jest od zawartości Cr w diecie, jego chemicznej formy i innych składników pokarmowych obecnych w diecie. Skrobia, cukry proste, kwas askorbinowy, szczawinowy, nikotynowy, niektóre aminokwasy oraz aspiryna zwiększają wchłanianie Cr. Natomiast wysoka zawartość fosforanu, wapnia, magnezu, tytanu, cynku, wanadu i żelaza redukuje tempo absorpcji tego składnika. Po absorpcji w jelicie Cr (III) jest uwalniany do krwi. Może krążyć w niej w stanie wolnym, jako kompleks GTF (32, 85), lub być związany przez proteiny zaangażowane w metabolizm żelaza, głównie – jak wykazały badania *in vitro* i *in vivo* na szczurach – transferynę (32, 39, 85). W takiej postaci Cr jest transportowany do komórek, a wydajność transferu Cr przez błonę komórkową do ich wnętrza zależy od stężenia insuliny (24).

Rozmieszczenie chromu w organizmie związane jest z mniejszą przepuszczalnością błon biologicznych dla chromu trójwartościowego, w porównaniu z Cr (VI), z równoczesnym wiązaniem chromu (III) z makrocząsteczkami. Pikolinian chromu (tak jak inne związki z trójwartościowym Cr) ma ograniczoną zdolność do przenikania przez błonę komórkową (99) i uzyskiwania dostępu do komórkowego DNA (51).

W badaniach na zwierzętach wykorzystywano różne modele doświadczalne, podawano w diecie różne formy (pikolinian, propionian, chrom-L-metionina) i stężenia chromu, i w wielu przypadkach wyniki nie są jednoznaczne (60).

Przyswajanie chromu pobranego z karmą przebiega szybko u kóz, kur i szczurów. Po 30 minutach od spożycia Cr III jest obecny w mleku kóz i utrzymuje się w nim na wysokim poziomie przez 3 do 6 godzin (9). Kury po 3 godzinach od podania do wola trójwartościowego ⁵¹Cr, przyswajają około 11,8% zaaplikowanego chromu. Po 6 godzinach od aplikacji absorpcja ⁵¹Cr, była najwyższa i stanowiła około 15% podanej

dawki. U szczurów absorpcja po oralnym podaniu ⁵¹Cr wynosiła 14-17% (9). U ludzi natomiast przyswajane wynosi ok. 28% Cr pobranego. Kobiety karmiące 0,4% Cr wbudowują do mleka (9).

Wydalanie chromu odbywa się głównie z moczem (32, 36, 45), a w niewielkich ilościach także z potem, we włosach i żółci (32, 43) oraz z kałem (32).

Usuwanie chromu z moczem rozpoczyna się po godzinie i osiąga szczyt w 12 do 24 godzin po doustnym podaniu (9). Usuwanie chromu z kałem zaczyna się 6 do 12 godzin po podaniu doustnym, osiąga maksimum po 24 godzinach i trwa ponad 4 dni. Usuwanie wchłoniętego Cr wraz z żółcią i moczem trwa ponad 4 dni (9).

Wysokie spożycie cukrów, intensywny wysiłek fizyczny, ciąża, laktacja prowadzą u ludzi do wzrostu wydalania Cr z moczem (21, 32). Ujemny bilans Cr obserwowano u pacjentów cierpiących na cukrzycę typu I (54). Zwiększoną sekrecję tego pierwiastka z moczem stwierdzono także u szczurów po domięśniowym podaniu insuliny (22, 61).

Z badań klinicznych wynika, że kinetyka wydalania chromu z ustroju jest złożona i może być opisana modelem wielopredziałowym z szeregiem okresów połowicznego wydalania od 13 min do 192 dni (79). Liczne badania dotyczące wydalania chromu z moczem u spawaczy umożliwiły przyjęcie prostego modelu jednopredziałowego i ustalenie okresu połowicznego wydalania na 15-40 godz. (91, 107). Chrom po nadmiernej ekspozycji jest usuwany relatywnie szybko z ciała człowieka (36).

Poziom Cr w moczu dorosłej osoby waha się między 0,1 a 0,4 μg · L⁻¹. Wydalanie Cr może zwiększać się wraz z wiekiem, w przypadku występowania cukrzycy i podczas suplementacji diety Cr (36). Ponieważ chrom jest wydalany z moczem w krótkim czasie od ekspozycji, test określający zawartość Cr w moczu nie jest odpowiednim badaniem do oceny długotrwałej lub chronicznej ekspozycji na chrom (36).

Bioakumulacja Cr (III) w łańcuchu pokarmowym

Chrom jest obecny we wszystkich tkankach zwierzęcych w stężeniu od kilku do kilkudziesięciu μg · kg⁻¹, rzadko przekraczając 100 μg · kg⁻¹ (75). Najwyższą koncentrację tego pierwiastka wykazano w wątrobie, nerkach, śledzionie, nieco niższe w sercu, mięśniach, trzustce, płucach, kościach i mózgu (38, 102). Natomiast Kabata-Pendias i Pendias (52) stwierdzają na podstawie wielu wyników badań, że najwięcej chromu występuje we włosach, skórze i zębach 0,2-1 mg · kg⁻¹, podczas gdy tkanki miękkie zawierają 0,02-0,1 mg · kg⁻¹. Wykazano, że niektóre tkanki, takie jak kości, jądra i najądrza, są zdolne do przechowywania Cr w sposób długotrwały w porównaniu do serca, trzustki i mózgu, gdzie usuwanie jonów chromu następuje stosunkowo szybko (61). Według Anke i wsp. (9), to szkielet kumuluje największą część chromu (45%) u kręgowców, następne w kolejności

są: skóra i włosy (16%), mięśnie (13%), krew (7,4%), nerki (5,7%), wątroba (5,3%). W skórze i tkankach podskórnych u pracowników narażonych na działanie chromu stwierdzono jego zawartość w ilości $0,16 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ świeżej masy (65). W jelitach człowieka wchłaniane jest 0,5-2% dziennie pobieranego Cr w formie nieorganicznej i około 25-30% w formie organicznych kompleksów (85).

W organizmie człowieka chrom jest rozmieszczony dość równomiernie w poszczególnych tkankach, jednak niekiedy obserwuje się podwyższone wartości w mózgu, rdzeniu kręgowym i nerkach (52).

W organizmie łosia, karibu, bobra, piżmaka, lisa, rosomaka zanieczyszczenia mogą się kumulować, jednak stężenie chromu, oznaczonych w wątrobie i nerkach łosi i karibu nie osiągnęło wartości, które mogłyby być uznane za zagrożenie pod względem toksykologicznym (42). Zawartości metali w tkance mięśniowej bobra i piżmaka były bardzo niskie i uznawane za typowe dla lądowych dzikich zwierząt, jednak stres, inwazja pasożytów i metale ciężkie działając jednocześnie, mogą wywołać znaczne szkody w organizmie dzikich zwierząt (66).

Suplementacja diety u zwierząt gospodarskich daje zróżnicowane efekty. U świń w ilości $0,2 \text{ mg Cr} \cdot \text{kg}^{-1}$ spowodowała odkładanie się tego pierwiastka w wątrobie oraz nerkach, lecz bez wyraźnego wpływu pierwiastka na mięśnie (92). Do podobnych wniosków doszli Anderson i wsp. (7) po podawaniu indykom CrCl_3 . U kur Cr podawany był w różnych formach (drożdże, pikolinian Cr, chlorek Cr) i powodował akumulację w wątrobie, nerkach i mięśniach bez wpływu na zawartość Cr w jajach (61, 102). W przypadku badań Piva i wsp. (85) transfer CrCl_3 do jaja był niewielki. Dodatek Cr do paszy przyczynił się natomiast do spadku współczynnika kształtu jaja przy liniowym wzroście masy jaja. Zwiększeniu uległa również masa skorupki i jej grubość, indeks białkowy i masa białka, indeks żółtka, masa żółtka oraz ciężar jaja (88).

Wykazano w badaniach na szczurach, że absorpcja Cr w formie nikotynianu i pikolinianu jest wyższa niż w formie chlorku (6). Podobną prawidłowość wykazano u ludzi, u których absorpcja Cr w formie chlorku była niższa względem pikolinianu i Cr podawanego w postaci drożdży. Cr w formie organicznej jest lepiej wchłaniany niż w formie nieorganicznej i prowadzi do wzrostu koncentracji tego składnika w tkankach (80). Zauważono, że biodostępność kationu propionianu chromu (CrProp) jest znacznie wyższa w porównaniu do innych popularnych suplementów chromu w diecie, takich jak: chlorek, nikotynian lub pikolinian chromu (23, 94, 95). CrProp jest absorbowany z dużą skutecznością 40-60% (94, 95). Najwyższą akumulację Cr w tkankach wykazano po podaniu Cr w formie nanocząstek (61, 105, 112).

Wyniki badań wykazały że Cr podawany z witaminą C poprawia przyrosty masy ciała, wykorzystanie pobieranej paszy oraz cechy tuszy, jak również zmniejsza

poziom kortykosteroidów i MDA u brojlerów. Taka kombinacja może również potencjalnie chronić przed obniżeniem wydajności spowodowanej stresem cieplnym u kurczaków brojlerów (89).

Suplementacja diety tuczników w chrom nanokompozytowy (CrNano) zwiększyła w sposób istotny zawartość Cr we krwi, mięśni najdłuższym, sercu, wątrobie, nerkach, jelicie czczym oraz krętym (106).

Wyniki badań wskazują na korzystne działanie organicznych i nieorganicznych związków chromu trójwartościowego na metabolizm węglowodanów, białek i lipidów. Związki Cr (III) wchodzi w skład enzymów, kwasów rybonukleinowych, wpływają na procesy antyoksydacyjne i odpowiedź immunologiczną, na wydzielanie hormonów, a także niektórych witamin. Stwierdzono, że Cr poprawia beztłuszczową masę ciała u zwierząt, wzmacnia tempo wzrostu i efektywność wykorzystania paszy, ogranicza śmiertelność zwierząt, poprawia wskaźniki reprodukcji, a także zwiększa odporność. Wykazano, że żywienie różnych gatunków zwierząt dawką ubogą w chrom lub narażenie zwierząt na silny stres prowadzi do wystąpienia symptomów jego niedoboru.

Koncentracja chromu w organizmie plasuje się w schemacie włosy > skóra > zęby > wątroba > nerki > śledziona > serce > mięśnie > trzustka > płuca > kości > mózg. Poziom wchłaniania pierwiastka w jelitach jest wyższy w przypadku organicznych kompleksów Cr. Najlepsze efekty wchłaniania obserwuje się z wykorzystaniem nanocząstek chromu.

Piśmiennictwo

1. Abraham A. S., Brooks B. A., Eylath U.: The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin dependent diabetes. *Metabolism* 1992, 41, 768-771.
2. Anderson R. A.: Chromium and parenteral nutrition. *Nutrition* 1995, 11, 83-86.
3. Anderson R. A.: Chromium as an essential nutrient for humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1997, 26, 35-41.
4. Anderson R. A.: Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J. Am. Coll. Nutr.* 1998, 17, 548-555.
5. Anderson R. A.: Recent advances in clinical and biochemical effect of chromium deficiency. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1993, 380, 221-234.
6. Anderson R. A., Bryden N. A., Polansky M. M., Gautschi K.: Dietary chromium effects on tissue chromium concentrations and chromium absorption in rats. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 1996, 9, 11-25.
7. Anderson R. A., Bryden N. A., Polansky M. M., Richards M. P.: Chromium supplementation of Turkey: effects on tissue chromium. *J. Agric. Food Chem.* 1989, 37, 131-134.
8. Anderson R. A., Polansky M. M., Bryden N. A., Canary J. J.: Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glucagon and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low-chromium diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991, 54, 909-916.
9. Anke M., Schäfer U., Jaritz M., Seifert M., Müller R.: Chromium in the food chain – essentiality, metalopharmaceutical effects and toxicity. *Proc. 5th Internat. Symposium on Trace Elements in Human: New Perspectives*, Athens/Greece, 2005, 554-581 (www.med.uoa.gr).
10. Aruldas M. M., Subramanian S., Sehkar P., Venkatesh G., Chandrakasan G., Govindarajulu P., Akbarsha M. A.: Chronic chromium exposure induced changes in testicular histoarchitecture are associated with oxidative stress: study in a non-human primate (*Macaca radiata* Geoffrey). *Hum. Reprod.* 2005, 2801-2813.
11. Arvizu R. R., Dominguez I. A., Rubio M. S., Bórquez J. L., Pinos-Rodríguez J. M., González M., Jaramillo G.: Effects of genotype, level of supplementation, and organic chromium on growth performance, carcass and meat traits grazing lamb. *Meat Sci.* 2011, 88, 404-408.

12. Bagchi D., Downs B. W., Preuss H. G.: Reply to the editor (Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium). *Toxicology* 2003, 186, 175-177.
13. Bagchi D., Stohs S. J., Downs B. W., Bagchi M., Preuss H. G.: Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium. *Toxicology* 2002, 180, 5-22.
14. Barrett J., O'Brien P., de Jesus J.: Chromium(III) and the glucose tolerance factor. *Polyhedron* 1985, 4, 1-14.
15. Berner T. O., Murphy M. M., Slesinski R.: Determining the safety of chromium tripicolinate for addition to foods as a nutrient supplement. *Food Chem. Toxicol.* 2004, 42, 1029-1042.
16. Bielicka A., Bojanowska I., Wiśniewski A.: Two Faces of chromium – pollutant and bioelement. *Pol. J. Environ. Stud.* 2005, 14, 5-10.
17. Borel J. S., Anderson R. A.: Chromium., [w:] Frieden E. (ed.): *Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements*. Plenum Press, New York and London 1984, s. 175-199.
18. Brown M.: Harnessing chromium in the fight against diabetes. *Drug Discov. Today* 2003, 8, 962-963.
19. Cantu Y., Remes A., Reyna A., Martinez D., Villarreal J., Ramos H., Trevino S., Tamez C., Martinez A., Eubanks T., Parsons J. G.: Thermodynamics, kinetics and activation energy studies of the sorption of chromium (III) and chromium (VI) to a Mn₃O₄ nanomaterial. *Chem. Eng. J.* 2014, 254, 374-383.
20. Cervantes C., Campos-García J., Devars S., Gutiérrez-Corona F., Loza-Tavera H., Torres-Guzmán J. C., Moreno-Sánchez R.: Interactions of chromium with microorganisms and plants. *FEMS Microbiol. Rev.* 2001, 25, 335-347.
21. Clarkson P. M.: Effects of exercise on chromium levels. Is supplementation required? *Sports Med.* 1997, 23, 341-349.
22. Clodfelder B. J., Emamaullee J., Hepburn D. D., Chakov N. E., Nettles H. S., Vincent J. B.: The trail of chromium (III) in vivo from the blood to the urine: the roles of transferrin and chromodulin. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2001, 6, 608-617.
23. Clodfelder B. J., Gullick B. M., Lukaski H. C., Neggers Y., Vincent J. B.: 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, 10, 119-130.
24. Clodfelder B. J., Vincent J. B.: The time-dependent transport of chromium in adult rats from the bloodstream to the urine. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2005, 10, 383-393.
25. Cohen M. D., Kargacin B., Klein C. B., Costa M.: Mechanisms of chromium carcinogenicity and toxicity. *Crit. Rev. Toxicol.* 1993, 23, 255-281.
26. Costa M., Klein C. B.: Toxicity and carcinogenicity of chromium compounds in humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 2006, 36, 155-163.
27. De Flora S.: Threshold mechanisms and site specificity in chromium (VI) carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000, 21, 533-541.
28. De Flora S., Bagnasco M., Serra D., Zanacchi P.: Genotoxicity of chromium compounds – a review. *Mutat. Res.* 1990, 238, 99-172.
29. Dhal B., Thatoi H. N., Das N. N., Pandey B. D.: Chemical and microbial remediation of hexavalent chromium from contaminated soil and mining metallurgical solid waste: A review. *J. Hazard Mater.* 2013, 250-251, 272-291.
30. Di Bona K. R., Love S., Rhodes N. R., McAdory D., Sinha S. H., Kern N., Kent J., Strickland J., Wilson A., Beard J., Ramage J. F., Vincent J. B.: Chromium is not an essential trace element for mammals: effects of a "low-chromium" diet. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2011, 16, 381-390.
31. Dowling H. J., Offenbacher E. G., Pi-Sunyer F. X.: Absorption of inorganic trivalent chromium from the vascular perfused rat small intestine. *J. Nutr.* 1989, 119, 1138-1145.
32. Ducros V.: Chromium metabolism, a literature review. *Biol. Trace Elem. Res.* 1992, 32, 65-77.
33. EC (European Commission): Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Trivalent Chromium (expressed in 4 April 2003), 2003, http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out197_en.pdf.
34. Elbetieha A., Al-Hamood M. H.: Long-term exposure of male and female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds: effect on fertility. *Toxicology* 1997, 116, 39-47.
35. Ernst E., Bonde J. P.: Sex and epididymal sperm parameters in rat following subchronic treatment with hexavalent chromium. *Hum. Environ. Toxicol.* 1992, 11, 255-258.
36. Faigliano J. A., Savrin J., Udasin I., Gochfeld M.: Community exposure and medical screening near chromium waste sites in New Jersey. *Regul. Toxicol. Pharm.* 1997, 26, S13-S22.
37. Fendorf S. E.: Surface reactions of chromium in soils and waters. *Geoderma* 1995, 67, 55-71.
38. Feng W.: The transport of chromium (III) in the body: Implications for function. [w:] Vincent J. B. (ed.): *The Nutritional Biochemistry of Chromium (III)*. Amsterdam, Elsevier 2007, s. 121-137.
39. Feng W., Li B., Liu J., Chai Z., Zhang P., Gao Y.: Study of chromium – containing proteins in subcellular fractions of rat liver by enriched stable isotopic tracer technique and gel filtration chromatography. *Anal. Bioanal. Chem.* 2003, 375, 363-368.
40. Frank A., Anke M., Danielsson R.: Experimental copper and chromium deficiency and additional molybdenum supplementation in goats. I. Feed consumption and weight development. *Sci. Total Environ.* 2000, 249, 133-142.
41. Furnival E. P., Ellis K. J., Pickering F. S.: Evaluation of controlled release devices for administration of chromium sesquioxide using fistulated grazing sheep. II. Variation in rate of release from the device. *Aust. J. Agr. Res.* 1990, 41, 997-986.
42. Gamberg M., Braune B., Davey E., Elkin B., Hoekstra P. F., Kennedy D., Macdonald C., Muir D., Nirwal A., Wayland M., Zeeb B.: Spatial and temporal trends of contaminants in terrestrial biota from the Canadian Arctic. *Sci. Total Environ.* 2005, 351-352, 148-164.
43. Gammelgaard B., Jensen K., Steffansen B.: In vitro metabolism and permeation studies on rat jejunum: organic chromium compared to inorganic chromium. *J. Trace Elements Med. Biol.* 1999, 13, 82-88.
44. Gheju M., Balcu I.: Hexavalent chromium reduction with scrap iron in continuous-flow system. Part 2: Effect of scrap iron shape and size. *J. Hazard Mater.* 2010, 182, 484-493.
45. Gibson R. S., Randall J. A.: The assessment of chromium status of workers exposed to industrial chromium. *JALCA* 1987, 82, 15-21.
46. Grell E. R., Studziński T., Rabos A.: Rola chromu w żywieniu zwierząt i ludzi. (The role of chromium in human and animals nutrition) *Med. Weter.* 1997, 53, 312-315 (in Polish).
47. IARC – International Agency for Research on Cancer: Chromium, nickel and welding. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* WHO IARC, Lyon, France 1990, 49, 49-25.
48. Islam E., Yang X., He Z., Mahmood Q.: Assessing potential dietary toxicity of heavy metals in selected vegetables and food crops. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2007, 8, 1-13.
49. Jain S. K., Rains J. L., Croad J. L.: Effect of chromium niacin and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF- α , IL-6, CRP, glycosylated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats. *Free Radic. Biol. Med.* 2007, 43, 1121-1123.
50. Jianlong W., Zeyu M., Xuan Z.: Response of *Saccharomyces cerevisiae* to chromium stress. *Process Biochem.* 2004, 39, 1231-1235.
51. Juturu V., Komorowski J. R.: Chromium compounds: cytotoxicity and carcinogenesis. Letter to the Editor. *Toxicology* 2003, 186, 171-173.
52. Kabata-Pendias A., Pendias H.: *Biogeochemistry of trace elements*. Wyd. Nauk. PWN, Warsaw 1999, 279-288 (in Polish).
53. Kanojia R. K., Junaid M., Murthy R. C.: Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium: a long-term study. *Toxicol. Lett.* 1998, 95, 165-172.
54. Karagun B. S., Temiz F., Ozer G., Yuksel B., Topaloglu A. K., Mungan N. O., Mazman M., Karagun G. M.: Chromium levels in healthy and newly diagnosed type 1 diabetic children. *Pediatr. Int.* 2012, 54, 780-785.
55. Kendrick M. J., May M. T., Plishka M. J., Robinson K. D.: *Metals in Biological Systems*. Ellis Horwood Limited, England 1992, s. 11-48.
56. Koivula M. J., Eeva T.: Metal-related oxidative stress in birds. *Environ. Pollut.* 2010, 158, 2359-2370.
57. Krejpcio Z., Kuryl T., Dębski B., Wójciak R. W.: Wpływ suplementacji diety fruktanami i chromem (III) na stężenie glukozy i insuliny w krwi oraz β -oksydację w limfocytach szczurów z cukrzycą typu 1. (Effect of dietary supplementation with fructans and chromium (III) on blood glucose and insulin and beta-oxidation in lymphocytes of type 1 diabetes rats). *Med. Weter.* 2007, 63 (11) Suplement, 1494-1496 (in Polish).
58. Krzysik M., Grajeta H.: Rola chromu w etiopatogenezie wybranych chorób (The role of chromium in etiopathogenesis of selected diseases). *Bromat. Chem. Toksykol.* 2010, 43, 428-435 (in Polish).
59. Kuryl T., Dębski B.: Is metabolism of fatty acids in broiler chicken affected by chromium? *Ateroskleroza* 2001, 5, 132-133.
60. Lewicki S., Rattman D., Kuryl T., Snochowski M., Dębski B.: The effect of chromium (III) on fatty acid metabolism and insulin pathrelated gene expression in mouse myocytes cells line C2C12. *Zywn. Nauk Technol. Ja.* 2009, 4, 183-194 (in Polish).
61. 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. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2014, 2, 331-335.
62. Lien T. F., Chen S., Shiau S., Froman D., Hu C. Y.: Chromium picolinate reduces laying hen serum and egg yolk cholesterol. *PAS* 1996, 12, 77-80.
63. Lin X. L., Lin F. P.: Effects of organic chromium on the production performance and yolk cholesterol of laying hens. *J. Fujian. Agric. Univ.* 1999, 28, 483-487.

64. *Mallard B. A., Borgs P.*: Effects of supplemental trivalent chromium on hormone and immune responses of cattle, [w:] Lyons T. P., Jacques K. A. (eds): Proc. 13th Alltech Annual Symp. Biotechnology in the Feed Industry. Nottingham University Press, Loughborough, UK 1997.
65. *Mancuso T. F.*: Chromium as an industrial carcinogen. Part II. Chromium in human tissues. *Am. J. Ind. Med.* 1997, 2, 140-147.
66. *Marcogliese D. J., Pietrock M.*: Combined effects of parasites and contaminants on animals health: parasites do matter. *Trends Parasitol.* 2011, 27, 123-130.
67. *McGrath S. P., Smith S.*: Chromium and nickel, [w:] Alloway B. J. (ed.): *Heavy Metals in Soils*. Wiley 1990, s. 125-150.
68. *Merz W.*: Chromium in human nutrition: a review. *J. Nutr.* 1993, 123, 626-633.
69. *Merz W., Schwarz K.*: Relation of glucose tolerance factor to impaired glucose tolerance in stock diets. *Am. J. Physiol.* 1957, 1196, 614-618.
70. *Miksche L. W., Lewalter J.*: Health surveillance and biological effect monitoring for chromium – exposed workers. *Regul. Toxicol. Pharm.* 1997, 26, S94-S99.
71. *Mooney K. W., Cromwell G. L.*: Efficacy of chromium picolinate and chromium chloride as potential carcass modifiers in swine. *J. Anim. Sci.* 1997, 75, 2661-2671.
72. *Moonsie-Shageer S., Mowat D. N.*: Effect of level of supplemental chromium on performance, serum constituents and immune status of stressed feeder calves. *J. Anim. Sci.* 1993, 71, 232-238.
73. *Morris G. S., Guidry K. A., Hegsted M., Hasten D. L.*: Effects of dietary chromium supplementation on cardiac mass, metabolic enzymes and contractile proteins. *Nutr. Res.* 1995, 15, 1045-1052.
74. *Nielsen F. H.*: Summary: The clinical and nutritional importance of chromium – still debated after 50 years of research. *The Nutritional Biochemistry of Chromium (III)* Elsevier 2007, 265-276.
75. NRC (National Research Council): *Mineral Tolerance of Animals: Second Revised Edition*. Washington, National Academies Press 2005, s. 115-125.
76. NRC (National Research Council): *Nutrient requirements of beef cattle, 7th Edition*, National Academy of Sciences, National Academy Press, Washington, DC 1996.
77. NRC (National Research Council): *Recommended dietary allowance, 10th Edition*, National Academy of Sciences, National Academy Press, Washington, DC 1989.
78. NRC (National Research Council): *The role of chromium in animal nutrition*. National Academy of Sciences, National Academy Press, Washington, DC 1997.
79. *O'Flaherty E. J., Kerger B. D., Hays S. M., Paustenbach D. J.*: A Physiologically Based Model for the Ingestion of Chromium (III) and Chromium (VI) by Humans. *J. Toxicol. Sci.* 2001, 60, 196-213.
80. *Ohh S. J., Lee J. Y.*: Dietary chromium-methionine chelate supplementation and animal performance. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 2005, 18, 898-907.
81. OSHA – Occupational Safety and Health Administration: *Occupational exposure to hexavalent chromium, Final rule*. *Fed. Regist.* 2006, 71, 10099-10385.
82. *Pechova A., Pavlata L.*: Chromium as an essential nutrient: a review. *Vet. Med. Czech.* 2007, 52, 1-18.
83. *Peralta-Videa J. R., Lopez M. L., Narayan M., Saube G., Gardea-Torresdey J.*: The biochemistry of environmental heavy metal uptake by plants: implications for the food chain. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009, 41, 1665-1677.
84. *Peterson R. L., Banker K. J., Garcia T. Y., Works C. F.*: Isolation of a novel chromium (III) binding protein from bovine liver tissue after chromium (VI) exposure. *J. Inorg. Biochem.* 2008, 102, 833-841.
85. *Piva A., Meola E., Gatta P. P., Biagi G., Castellani G., Mordenti A. L., Luchansky J. B., Silva S., Mordenti A.*: The effect of dietary supplementation with trivalent chromium on production performance of laying hens and the chromium content in the yolk. *Anim. Feed Sci. Tech.* 2003, 106, 149-163.
86. *Pollard G. V., Richardson C. R., Karnezos T. P.*: Effects of supplemental organic chromium on growth, feed efficiency and carcass characteristics of feedlot steers. *Anim. Feed Sci. Tech.* 2002, 98, 121-128.
87. *Press R. I., Geller J., Evans G. W.*: The effect of chromium picolinate on serum cholesterol and apolipoprotein fractions in human subjects. *West J. Med.* 1990, 152, 41-45.
88. *Şahin K., Küçük O., Şahin N., Özbey O.*: Effects of dietary chromium picolinate supplementation on egg production, egg quality and serum concentrations of insulin, corticosterone and some metabolites of Japanese quails. *Nutr. Res.* 2001, 21, 1315-1321.
89. *Şahin K., Şahin N., Küçük O.*: Effects of chromium and ascorbic acid supplementation on growth, carcass traits, serum metabolites and antioxidant status of broiler chickens reared at a high ambient temperature (32°C). *Nutr. Res.* 2003, 23, 225-238.
90. *Saxena D. K., Murthy R. C., Lal B., Srivastava R. S., Chandra S. V.*: Effect of hexavalent chromium on testicular maturation in the rat. *Reprod. Toxicol.* 1990, 4, 223-228.
91. *Sobański L., Sprzęczka-Niedolaz M., Lebek G.*: The role of chromium in human nutrition. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2007, XL 113-119 (in Polish).
92. *Spears J. W., Lloyd K. E., Tiffany M. E., Socha M. T.*: Effect of supplemental chromium on tissue chromium concentrations in cattle. *J. Anim. Sci.* 2004, 82, 43.
93. *Speranza A., Ferri P., Battistelli M., Falcieri E., Crinelli R., Scoccianti V.*: Both trivalent and hexavalent chromium strongly alter in vitro germination and ultrastructure of kiwifruit pollen. *Chemosphere* 2007, 66, 1166-1174.
94. *Staniek H., Kostrzewska-Poczekaj M., Arndt M., Szyfyer K.*: Genotoxicity assessment of chromium (III) propionate complex in the rat model Rusing the comet assay. *Food Chem. Toxicol.* 2010, 48, 89-92.
95. *Staniek H., Krejpcio Z., Iwanik K., Szymusiak H., Wieczorek D.*: Evaluation of the acute oral toxicity class of trinuclear chromium (III) glycinate complex in rat. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2011, 143, 1564-1575.
96. *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 rats and B6C3F1 mice for 2 years. *Food Chem. Toxicol.* 2009, 47, 729-733.
97. *Subramanian S., Rajendiran G., Sekhar P., Gowri C., Govindarajulu P., Aruldas M. M.*: Reproductive toxicity of chromium in adult bonnet monkeys (*Macaca radiata* Geoffroy). Reversible oxidative stress in the semen. *Toxicol. Appl. Pharm.* 2006, 215, 237-249.
98. *Sun Y., Mallya K., Ramirez J., Vincent J. B.*: The biomimetic [Cr3O(O2CCH2CH3)6(H2O)3]+ decreases plasma cholesterol and triglycerides in rats: towards chromium-containing therapeutics. *J. Biol. Inorg. Chem.* 1999, 4, 838-845.
99. *Suwalsky M., Castro R., Villena F., Sotomayor C. P.*: Cr (III) exerts stronger structural effects than Cr (VI) on the human erythrocyte membrane and molecular models. *J. Inorg. Biochem.* 2008, 102, 842-849.
100. *Thacker U., Parikh R., Shouche V., Madamwar D.*: Hexavalent chromium reduction by *Providencia* sp. *Process. Biochem.* 2006, 41, 1332-1337.
101. *Thor M. Y., Harnack L., King D., Jasthi B., Pettit J.*: Evaluation of the comprehensiveness and reliability of the chromium composition of foods in the literature. *J. Food Comp. Anal.* 2011, 24, 1147-1152.
102. *Uyanik F., Eren M., Kocaoglu Güçlü B., Şahin N.*: Effects of dietary chromium supplementation on performance carcass traits, serum metabolites and tissue chromium levels of Japanese Quails. *Biol. Trace Elem. Res.* 2005, 103, 187-197.
103. *Vasylykiv O. Y., Kubrak O. I., Storey K. B., Lushchak V. I.*: Cytotoxicity of chromium ions may be connected with induction of oxidative stress. *Chemosphere* 2010, 80, 1044-1049.
104. *Wang M. M., Fox E. A., Stoecker B. J., Menendez C. E., Chan S. B.*: Serum cholesterol of adults supplemented with brewers's yeast or chromium chloride. *Nutr. Res.* 1989, 9, 989-998.
105. *Wang M. Q., He Y. D., Lindemann M. D., Jiang Z. G.*: Efficacy of Cr (III) supplementation on growth, carcass composition, blood metabolites, and endocrine parameters in finishing pigs. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 2009, 22, 1414-1419.
106. *Wang M.-Q., Li H., He Y.-D., Wang C., Tao W.-J., Du Y.-J.*: Efficacy of dietary chromium (III) supplementation on tissue chromium deposition in finishing pigs. *Biol. Trace Elem. Res.* 2012, 10.1007/s12011-012-9369-x.
107. WHO (World Health Organization): *Chromium*. Environmental Health Criteria. WHO, Geneva, Switzerland 1988, 61.
108. *Wise J. P., Wise S. S., Kraus S., Shaffiey F., Grau M., Chen T. L., Perkins C., Thompson W. D., Zheng T., Zhang Y., Romano T., O'Hara T.*: Hexavalent chromium is cytotoxic and genotoxic to the North Atlantic right whale (*Eubalaena glacialis*) lung and testes fibroblasts. *Mutat. Res.* 2008, 650, 30-38.
109. *Wise J. P., Wise S. S., Little J. E.*: The cytotoxicity and genotoxicity of particulate and soluble hexavalent chromium in human lung cells. *Mutat. Res.* 2002, 517, 221-229.
110. *Zaccaroni A., Andreani G., Ferrante M. C., Carpena E., Isani G., Lucisano A.*: Metal concentrations in the liver and kidney of raptor species from the Calabria region, Italy. *Acta Vet. Beograd* 2008, 58, 315-324.
111. *Zayed A. M., Terry N.*: Chromium in the environment: factors affecting biological remediation. *Plant Soil* 2003, 249, 139-156.
112. *Zha L. Y., Xu Z. R., Wang M. Q., Gu L. Y.*: 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.