

**ZWIĄZKI WANADU I CHROMU JAKO  
POTENCJALNE INSULINO-MIMETYKI  
WYKORZYSTYWANE W LECZENIU CUKRZYCY**

VANADIUM AND CHROMIUM COMPOUNDS AS THE  
POTENTIAL INSULIN-MIMETICS USED IN THE  
TREATMENT OF DIABETES

**Joanna Drzeżdżon\*, Jacek Malinowski,  
Dominika Zych, Dagmara Jacewicz**

*Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii,  
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk  
\*e-mail: joanna.drzezdzon@ug.edu.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Związki wanadu jako związki biologicznie czynne

1.1. Insulino-mimetyczne właściwości związków wanadu

1.2. Badanie wpływu związków wanadu na parametry stresu oksydacyjnego

1.3. Toksyczność związków wanadu

2. Związki chromu(III) jako związki biologicznie czynne

2.1. Związki chromu(III) jako składniki odżywcze oraz suplementy diety

2.2. Insulino-mimetyczne właściwości związków chromu

2.3. Toksyczność związków chromu

Uwagi końcowe


Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

---


**Dr Joanna Drzeżdżon** jest pracownikiem Katedry Chemii Ogólnej i Nieorganicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Ukończyła studia na kierunku Chemia na Wydziale Chemii UG w 2012 roku, tam również otrzymała w 2017 r. stopień doktora. Jej zainteresowania naukowe dotyczą badań fizykochemicznych polikarboksylianowych związków koordynacyjnych jonów metali przejściowych oraz zastosowania związków kompleksowych chromu(III) oraz wanadu(IV) jako katalizatorów polimeryzacji olefin. Jest współautorką 39 publikacji naukowych w czasopismach z listy filadelfijskiej, 2 zgłoszeń patentowych, 18 rozdziałów w książkach oraz 74 komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.



 <https://orcid.org/0000-0002-9964-3027>


**Mgr Jacek Malinowski** rozpoczął stacjonarne studia doktoranckie Chemii i Biochemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Ukończył studia I stopnia na kierunku Chemia – Analityka i Diagnostyka w 2012, następnie ukończył studia II stopnia na kierunku Chemia – Analityka i Diagnostyka. Jego zainteresowania naukowe dotyczą: badanie szybkości reakcji związków polikarboksylianowych cynku(II) metodą zatrzymanego przepływu, synteza nowych związków koordynacyjnych Cr(III) oraz wanadu(IV) oraz charakterystyka ich właściwości fizykochemicznych oraz biologicznych.



 <https://orcid.org/0000-0003-2230-4008>


**Dominika Zych** jest studentką I roku studiów stacjonarnych II stopnia na kierunku Chemia, specjalność analityka i diagnostyka chemiczna na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Swoje pierwsze prace badawcze dotyczące polikarboksylianowych związków kompleksowych chromu(III), realizuje na Katedrze Chemii Ogólnej i Nieorganicznej, Pracowni Fizykochemii Związków Kompleksowych.



 <https://orcid.org/0000-0001-6031-1327>

**Dr hab. Dagmara Elżbieta Jacewicz, prof. UG** urodziła się 30 września 1976 roku w Bolesławcu. Po ukończeniu szkoły podstawowej kontynuowała tamże edukację w I Liceum Ogólnokształcącym im. Władysława Broniewskiego. Studiowała na Wydziale Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, gdzie w 2001 roku obroniła pracę magisterską. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (UG). Pracę doktorską obroniła w 2005 roku, za którą otrzymała nagrodę Oddziału Gdańskiego Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W lipcu 2015 roku uzyskała stopień naukowy doktora habilitowanego na Wydziale Chemii UG. Od 2004 roku pracuje na Wydziale Chemii jako asystent, adiunkt i profesor nadzwyczajny (od 2016). Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na chemii związków kompleksowych, kinetyce reakcji oraz na biosensorach molekularnych, a w szczególności na ich zastosowaniach do oznaczania tlenku azotu(IV) i tlenku węgla(IV) w materiale biologicznym. Jej dorobek naukowy obejmuje 99 prac naukowych, z czego 84 to publikacje wydane w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Jest współautorką ponad 100 komunikatów naukowych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.



 <https://orcid.org/0000-0002-6266-5193>

---

**ABSTRACT**

The report focuses on the antidiabetic, also termed insulin-like, effect of various vanadium and chromium derivatives, proposed mechanisms of their activity, their use in *in vivo* and *in vitro* studies, as well as in diabetic patients, their toxicity and effectiveness in controlling clinical signs of diabetes. Studies indicate that compounds of vanadium and chromium is necessary for regulation of carbohydrate and lipid metabolism mainly due to increasing the number of insulin receptors and its activation by phosphorylation. Some authors believe that compounds of chromium(III) deficiency can lead to glucose intolerance and symptoms of type 2 diabetes. However, due to methodological limitations of many clinical studies, the statements of major diabetes associations concerning recommendation of various vanadium and chromium derivatives supplementation in individuals with diabetes and obesity still remains negative.

Additional studies are urgently needed to elucidate the mechanism of action of chromium and vanadium compounds and its role in the prevention and control of diabetes.

Keywords: vanadium and chromium derivatives, insulin mimetic action, antidiabetic properties, human diabetic treatment

Słowa kluczowe: związki wanadu i chromu, działanie insulino-naśladowcze, właściwości przeciwcukrzycowe, leczenie cukrzycy u ludzi

---

---

**WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW**

BEOV	– bis(etylomaltolan)oksowanadu(IV)
BKOV	– kompleks oksowanadu(IV) z kwasem kojowym
BMOV	– bis(maltonian)oksowanadu(IV)
CrNic	– nikotynian (niacyna) chromu(III)
CrPic	– pikolinian chromu(III)
DNA	– kwas deoksyrybonukleinowy
GPx	– peroksydaza glutationowa
GTF	– czynnik tolerancji glukozy
HDL	– lipoproteina o wysokiej gęstości
IGF-IR	– receptor insulinopodobny czynnika wzrostu I
LDL	– lipoproteina o małej gęstości
LMWCr	– niskocząsteczkowa substancja wiążąca chrom zwana chromoduliną
NAD <sup>+</sup>	– dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy – forma utleniona
NADH	– dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy – forma zredukowana
PI3K	– fosfatydyloinozytol-4,5-bisfosforan 3-kinazy
PTP-1B	– białko fosfatazy tyrozynowej 1B
WHO	– światowa Organizacja Zdrowia

## WPROWADZENIE

Współcześnie najważniejszym problemem diabetologicznym jest wzrastająca ilość zachorowań na cukrzycę typu 2. Fizjologicznie poziom glukozy we krwi u zdrowych osób jest regulowany przez komórki  $\beta$ , które wydzielają insulinę. Niestety u chorych występuje zaburzenie wydzielania insuliny, a także obniżenie wrażliwości na działanie tego hormonu [1]. W leczeniu cukrzycy oprócz zaleceń dotyczących zdrowego trybu życia, właściwego odżywiania się oraz aktywności fizycznej, stosuje się odpowiednie leki przeciwcukrzycowe, które mają za zadanie zwiększyć wydzielanie insuliny i nasilić jej działanie. Stosuje się też leczenie glukagonem, który fizjologicznie jest wydzielany w organizmie w momencie spadku poziomu glukozy we krwi. Innym sposobem leczenia jest transplantacja trzustki lub komórek wysp trzustkowych [1].

Alternatywnym działaniem mającym na celu obniżenie poziomu glukozy we krwi jest stosowanie związków chemicznych o działaniu insulino-mimetycznym [2]. Tego typu związki naśladują działanie insuliny reagując z odpowiednimi receptorami zgodnie z mechanizmem biochemicznym aktywności insuliny. Mimetyki insuliny stosowane są nie tylko przez chorych na cukrzycę, ale też przez sportowców, ponieważ wspomagają wzrost masy mięśniowej poprzez regulację biosyntezy białek.

W niniejszym artykule szczególną uwagę poświęcono związkom wanadu i chromu jako potencjalnym insulino-mimetykom wykorzystywanym w leczeniu cukrzycy.

### 1. ZWIĄZKI WANADU JAKO ZWIĄZKI BIOLOGICZNIE CZYNNIE

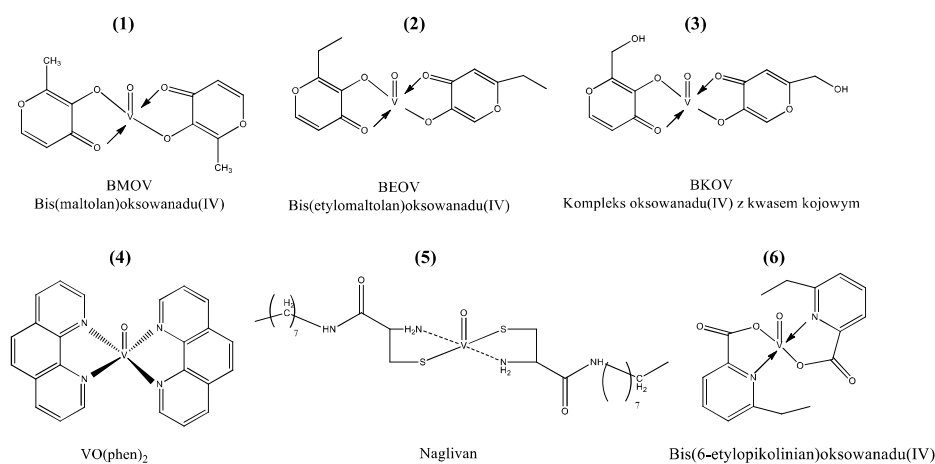
Wanad należy do pierwiastków z grupy metali przejściowych w układzie okresowym. Został odkryty w roku 1801 roku przez Andresa Manuela del Rio. Z kolei w 1831 roku wanad otrzymał swoją obecną nazwę, która została nadana przez Nilsa Gabriela Sefstroma na cześć skandynawskiej bogini Vanadis. Wanad bardzo szybko stał się obiektem zainteresowań wielu naukowców, że względu na fakt, iż jest pierwiastkiem niezbędnym do życia i rozwoju, np. osłonicy [3] czy kręgowców (myszy, szczurów, kóz) [4, 5].

Wanad występuje na różnych stopniach utlenienia (-III, -I, 0, I, II, III, IV, V). Najczęściej występującymi i najtrwalszymi związkami są układy na IV stopniu utlenienia np. w kationie wanadylu  $\text{VO}^{2+}$  [6] oraz na V stopniu utlenienia, np. w anionach:  $\text{VO}_4^{3-}$ ,  $\text{VO}_3^-$ ,  $\text{HVO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{VO}_4^-$  [7].

W 1899 roku Lyonnet i współpracownicy [8] poczynili pierwsze próby zastosowania wanadu, jako leku. Podali oni swoim pacjentom sól metawanadanu sodu, która przez kilka miesięcy nie wywoływała objawów chorobowych, a z drugiej strony sól ta powodowała obniżenie poziomu cukru u pacjentów [9]. W późniejszych latach Heyliger i współpracownicy [10] zastosowali sól wanadu, jako „lek” i przeprowadzili badania modelowe na zwierzętach. Wyniki dowiodły, że związek ten obniża poziom glukozy we krwi tych zwierząt. Badania te są

kontynuowane do dnia dzisiejszego w zespole McNeilla i jego współpracowników [11-14]. Badania prowadzono na zwierzęcych modelach cukrzycy typu I oraz II, a także u ludzi. Wyniki badań potwierdziły własności insulino-naśladowcze związków wanadu, dostarczyły one cennych informacji na temat modeli badawczych, toksyczności tych związków wanadu i mechanizmów ich działania. Do tej pory naukowcy poszukują jak najmniej toksycznej i najbardziej skutecznej pochodnej wanadu, która podana pacjentom chorym na cukrzycę, mogłaby normalizować kliniczne i biochemiczne objawy tej choroby. Cukrzyca jest przewlekłą chorobą, gdzie produkowana insulina nie jest prawidłowo wykorzystana przez komórki ciała człowieka. Niedobór insuliny prowadzi do zwiększenia stężenia glukozy we krwi (hiperglikemię) oraz wydalanie glukozy wraz z moczem. Liczba chorych na cukrzycę rośnie. Na świecie według ostatnich badań Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) choruje już 422 mln ludzi, w Polsce według najświeższych badań około 2 mln 700 tysięcy.

Obecnie uważa się, że lepszymi mimetykami insulino-naśladowczymi są związki koordynacyjne wanadu z ligandami organicznymi. Obniżają one cytotoksyczność, a tym samym w szybszy sposób są wychwytywane przez tkanki. Z tego powodu można zastosować mniejszą dawkę tego związku, a tym samym otrzymać lepszy efekt terapeutyczny [15]. Na Rysunku 1 zestawiono wzory wybranych związków organicznych pochodnych wanadu działających jako związki przeciwcukrzycowe, natomiast w Tabeli 1 zebrano dane dotyczące zsyntezowanych połączeń koordynacyjnych wanadu działających, jako leki przeciwcukrzycowe na przełomie kilkunastu lat.



Rysunek 1. Uproszczone wzory związków będących organicznymi pochodnymi wanadu  
Figure 1. The simplified formulas of compounds that are organic derivatives of vanadium

Tabela 1. Wybrane właściwości oraz zastosowania organicznych pochodnych związków wanadu  
 Table 1. Selected properties and applications of organic derivatives of vanadium compounds

Związek kompleksowy wanadu	Zakres przeprowadzonych badań	Odnosnik literaturowy
Bis(maltonian)oksowanadu(IV) (BMOV) (1) Kompleks oksowanadu(IV) z kwasem kojowym (BKOV) (3) Naglivan (5)	BMOV i Naglivan to pierwsze zsyntezowane związki kompleksowe wanadu o właściwościach przeciwcukrzycowych. Z wyników badań biologicznych wynika, że spośród tych 3 związków kompleksowych wanadu, najmniej toksyczny jest BMOV – jest on najczęściej używany w badaniach modelowych cukrzycy. BMOV i BKOV utrzymują odpowiedni poziom insuliny w osoczu.	[16]
VO(phen) <sub>2</sub> (4)	Udowodniono, że związek ten skutecznie przeciwdziała powstawaniu guzów na ciele człowieka	[17]
Bis(szczawiano)oksowanad(IV)	Wpływ badanego związku wanadu na przebieg cukrzycy u szczurów, którym podano streptozotocynę (STZ). Cytotoksyczne działanie STZ jest związane z wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (ROS), prowadzące do uszkodzeń oksydacyjnych.	[18]
Wanadyle (pochodne organiczne i nieorganiczne)	Przeprowadzono badania <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> i na ich podstawie określono właściwości insulino-naśladowcze przebadanych związków koordynacyjnych wanadu z pochodnymi organicznymi i nieorganicznymi jako ligandami. Na podstawie otrzymanych wyników zaproponowano mechanizm działania tych jako związków przeciwcukrzycowych, a także określono ich właściwości toksyczne.	[19]
Acetyloacetonian wanadylu VO(acac) <sub>2</sub>	Związek ten wykazuje zbliżone właściwości działania do BMOV i BKOV. Przeprowadzono badania dotyczące przepuszczalności i cytotoxyczności wobec komórek linii Caco-2 jak również sprawdzono efekty działania tego związku na komórki nerki i hepatocytów królików z cukrzycą alloxanową. Badania dowiodły korzystny wpływ na obniżenie poziomu cukru we krwi. Porównano również działanie tego związku z działaniem melatoniny i N-acetylocysteiny.	[20, 21]

Bis(biguanidato)oksowanad(IV) Bis(N N <sup>-</sup> -dimetylobiguanidato) oksowanad(IV)	Są to związki, zwiększające poziom insuliny u osób chorych na cukrzycę. Przeprowadzono badania na grupie osób, którym podawano te związki doustnie, dożołądkowo lub dootrzewnowo. Związki te wykazują podobne działanie do BMOV i BKOV.	[22]
Związki kompleksowe wanadu(IV) z laktozą lub sacharozą, jako ligandem	Kompleksy wanadu z disacharydami wykazują niższy hamujący wpływ na aktywność fosfatazy zasadowej niż kompleksy wanadydu z monosacharydami jako ligandami.	[23]
Siarczan(VI) Bis(2,2'-bipirydył) oksowanadu(IV)	Przeprowadzono badania aktywności biochemicznej oraz przebadano morfologię aparatu Golgiego wątroby z użyciem tego związku na szczurach zdrowych i na szczurach z cukrzycą STZ.	[24]
Bis(etylomaltolan)oksowanadu(IV) BEOV (2)	BEOV podawano dożołądkowo szczurom z cukrzycą wrodzoną. Przeprowadzone badania pozwoliły na porównanie zdolności regulacji poziomu insuliny jak również obniżenia ilości cukru we krwi. Badania dowiodły, że BEOV okazał się być skutecznym związkiem w przyjmowaniu przez te zwierzęta zdecydowanie mniejszej ilości pokarmu.	[25]
Na <sub>2</sub> [VO(glukonian) <sub>2</sub> ]·H <sub>2</sub> O K <sub>2</sub> [VO(saccharate) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O Na <sub>4</sub> [VO(glukonian) <sub>2</sub> ]·2H <sub>2</sub> O K <sub>5</sub> [VO(saccharate) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O	Związki te przebadano pod kątem wpływu na proliferację i różnicowanie linii komórek mysich i szczurzych	[26]
Bis(pikoliniano)oksowanad(IV) = O(pic) <sub>2</sub> z VO(N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) Bis(maltolato)oksowanadu(IV) = BMOV z VO(O <sub>4</sub> )	Określono insulino-naśladowczy mechanizm działania tych związków na adipocytach szczurzych. Porównują działanie tych związków z działaniem VOSO <sub>4</sub> . Dzięki przeprowadzonym badaniom w pracy pokazano mechanizm aktywującego i hamującego działania jonów VO <sub>2</sub> <sup>+</sup> w różnych miejscach komórek.	[27]

Na Rysunku 2 przedstawiono wpływ związków wanadu (np. bis(maltonian)oksowanadu(IV)) na poziom glukozy we krwi. Podaż związków wanadu zmniejsza poziom glukozy we krwi poprzez syntezę kwasów tłuszczowych czy pobudzanie tkanek do akumulacji glikogenu. Dodatkowo dochodzi do regeneracji komórek beta trzustki, a to w konsekwencji powoduje wzrost produkcji insuliny.





Rysunek 2. Wpływ związków wanadu na poziom glukozy we krwi

Figure 2. The influence of vanadium compounds on the level of glucose in the blood

### 1.1. INSULINO-MIMETYCZNE WŁAŚCIWOŚCI ZWIĄZKÓW WANADU

Badania naukowe dotyczące związków koordynacyjnych wanadu dowodzą, że wiele z nich obniża poziom glukozy we krwi. Zatem, jeżeli związki te obniżają poziom glukozy, to oznacza, że muszą działać na zasadzie podobnej do insuliny. Cukier wychwytywany jest głównie przez komórki mięśniowe. W związku z tym związki wanadu powinny działać na zasadzie podobnej do insuliny, czyli powinny przyspieszać jego transport do komórek mięśniowych, dzięki czemu powinien nastąpić wzrost syntezy glikogenu mięśniowego i wątrobowego natomiast hamuje ich wewnątrzkomórkową degradację. Związek kompleksowy bis(maltolan)oksowanadu(IV) [28] wykazuje właściwości insulino-naśladowcze dzięki aktywacji receptora insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-IR). IGF-IR hamowany jest przez białko fosfatazy tyrozynowej 1B (PTP-1B), następnie dochodzi do inaktywacji zasocjowanych z tym receptorem fosfatyz tyrozynowych przez związki koordynacyjne zawierające jony wanadu(IV), dzięki czemu następuje obniżenie stężenia glukozy we krwi. Aktywacja IGF-IR powoduje aktywację fosfatydyloinozytol-4,5-bisfosforan 3-kinazy (PI3K), który jest zależny od receptora insulinowego [29, 30]. Podsumowując, związki wanadu mają wpływ na sygnalizację wewnątrzkomórkową od receptora insulinowego i od IGF-IR. Oprócz tego związki wanadu bezpośrednio inaktywują enzymy glukoneogenezy [31], przez co obniżają aktywność tego szlaku w cukrzycy. Ponadto udowodniono, że kation wanadyliu(IV) w mikromolowych stężeniach hamuje aktywność kinazy białkowej A [32], dzięki czemu następuje uwolnienie glukozy z glikogenu w wątrobie i mięśniach.

## 1.2. BADANIE WPLYWU ZWIĄZKÓW WANADU NA PARAMETRY STRESU OKSYDACYJNEGO

Wanad w związkach koordynacyjnych z ligandami organicznymi występuje najczęściej na +4 lub +5 stopniu utlenienia, rzadziej na +3 stopniu utlenienia. Jon wanadu(III) przechodząc np. z naczyń krwionośnych do wnętrza komórek w zależności od wielu czynników może zmieniać swój stopień utlenienia, co z kolei może wpływać na ogólny status antyoksydacyjny organizmu [33].

Jak wskazują najnowsze wyniki badań [34] związki koordynacyjne wanadu wpływają na parametry antyoksydacyjne we krwi np.  $\text{Na}[\text{VO}(\text{O}_2)_2(\text{bpy})] \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$  powodował podwyższenie poziomu mocznika, natomiast podanie tego samego związku w grupie zwierząt z dietą zawierającą duże ilości fruktozy spowodował obniżenie poziomu kwasu moczowego. Wszystkie badania były wykonywane w stosunku do próbki kontrolnej. Z kolei podanie  $[\text{VO}(\text{Me}_2\text{bpy})_2]\text{SO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  spowodowało obniżenie aktywności peroksydazy glutationowej (GPx) zarówno w grupie zwierząt z dietą znormalizowaną jak i z dietą bogatą we fruktozę. Następnie zbadano aktywność katalazy dla  $\text{Na}[\text{VO}(\text{O}_2)_2(\text{bpy})] \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$  i  $[\text{VO}(\text{bpy})_2]\text{SO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ . Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że aktywność katalazy uległa podwyższeniu w grupie zwierząt z dietą znormalizowaną w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej.

Przebadano również grupę związków koordynacyjnych wanadu ( $\text{Na}[\text{VO}(\text{O}_2)_2(2,2'\text{-bpy})] \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}[\text{VO}(\text{O}_2)_2(1,10'\text{-phen})] \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$  oraz  $\text{Na}[\text{VO}(\text{O}_2)_2(4,4'\text{-Me}_2\text{-}2,2'\text{-bpy})] \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{VO}(\text{SO}_4)(1,10'\text{-phen})] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  i  $[\text{VO}(\text{SO}_4)(2,2'\text{-bpy})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), gdzie jon wanadu występował na różnych stopniach utlenienia, na aktywność dysmutazy ponadtlenkowej w surowicy szczurów z cukrzycą [34]. Na podstawie uzyskanych w toku badań wyników stwierdzono zależność aktywności dysmutazy ponadtlenkowej od stopnia utlenienia wanadu w przebadanych związkach. Im wyższy stopień utlenienia wanadu tym niższa jest aktywność dysmutazy ponadtlenkowej.

Kolejnym ważnym czynnikiem wpływającym na parametry stresu oksydacyjnego jest aktywność katalazy. Pod tym kątem przebadano 2 związki wanadu  $\text{Na}[(\text{O}_2)_2(2,2'\text{-bpy})] \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$  i  $[\text{VO}(\text{SO}_4)(2,2'\text{-bpy})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  [35]. Badania prowadzono na grupie zwierząt, którym podawano te związki, a ich wyniki interpretowano w odniesieniu do próbki kontrolnej. Dla obu związków wanadu zaobserwowano wzrost aktywności tego enzymu dla jąder, śledziony i serca, a spadek dla nerki i trzustki, natomiast najsilniejszy spadek aktywności tego enzymu zaobserwowano w wątrobie - około 10 razy. Z kolei w mięśniach, jedynie związek  $\text{Na}[\text{VO}(\text{O}_2)_2(2,2'\text{-bpy})] \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$  spowodował obniżenie aktywności katalazy.

Na podstawie powyższych badań można stwierdzić, że związki wanadu z ligandami organicznymi mają wpływ na poszczególne organy zwierzęce, co w konsekwencji przekłada się na parametry stresu oksydacyjnego.

### 1.3. TOKSYCZNOŚĆ ZWIĄZKÓW WANADU

Związki wanadu w bardzo niskich stężeniach obniżają poziom glukozy we krwi (100-300 mg siarczanu wanadyłu dziennie). Wynik ten został potwierdzony dzięki przeprowadzonym badaniom klinicznym [36]. Z drugiej strony stężenie 30  $\mu$ M siarczanu(VI) wanadyłu powodowało działanie cytotoksyczne, hamując przy tym proliferację komórek nowotworowych i komórek prawidłowych, powodując ich apoptozę i nekrozę [37].

## 2. ZWIĄZKI CHROMU(III), JAKO ZWIĄZKI BIOLOGICZNIE CZYNNIE

Chrom, stosunkowo niedawno został uznany za biologicznie niezbędny pierwiastek śladowy. Pierwsze badania świadczące o metabolicznej roli chromu zostały uzyskane przez Mertza i Schwartz'a w 1955 roku. Chrom uważany jest za najbardziej kontrowersyjny spośród jonów metali przejściowych pod względem aktywności biologicznej. Rosnąca liczba badań nad właściwościami i zastosowaniem związków chromu obejmuje analizę problemów związanych z metabolizmem jonów chromu(III) i (VI), a co się z tym wiąże ich rolę w organizmie ludzi i zwierząt. Naukowcy skupiają swoją uwagę na zastosowaniach związków chromu w naukach biochemicznych, toksykologii czy dziedzinach bionieorganicznych. Najbardziej stabilnymi formami występującymi w środowisku są chrom(III) i chrom(VI), jednak z uwagi na fakt, że różnią się znacząco działaniem toksykologicznym w organizmach żywych, ich właściwości są rozpatrywane w odmiennych aspektach. Chrom trójwartościowy uważany jest za niezbędny element zarówno w żywieniu zwierząt, jak i żywieniu człowieka. Głównym źródłem chromu są suplementy diety, jednak bogatą zawartością tego pierwiastka cieszą się drożdże, kasze oraz pełnoziarniste pieczywo, warzywa takie jak szpinak oraz chude mięso [38, 39].

Chrom jest absorbowany wraz z innymi jonami metali w jelicie poprzez transport bierny. Wydajność tego procesu jest bardzo niska, a średnia absorpcja wynosi od 0,4% do 2,5% [40]. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały zwiększoną absorpcję chromu stosowaną w postaci nikotynianu (1,3%) i pikolinianu (1,1%) w porównaniu do chlorku chromu(III) (0,9%). Wykazano, że wchłanianie Cr u ludzi w postaci chlorku chromu(III) jest znacznie niższe (0,1-0,4%) niż pikolinianu chromu (2,8%), zaś chrom podawany w postaci drożdży zapewnia wchłanianie w zakresie 5-10%. Proces absorpcji zależy od zawartości Cr

w diecie oraz od chemicznej postaci tego pierwiastka i obecności innych składników żywności. Organiczne źródła Cr są znacznie lepiej absorbowane niż formy nieorganiczne (np. tlenki, chlorki) i prowadzą do zwiększenia stężenia tych związków w tkankach. Czynniki obecne w diecie, mogące kontaminować przyswajalne formy chromu wykazują znaczący wpływ na ilość Cr absorbowanego z przewodu żołądkowo-jelitowego. Skrobia, cukry proste, kwas askorbinowy, kwas szczawiowy, kwas nikotynowy, niektóre aminokwasy, kwas acetylosalicylowy zwiększają wchłanianie tego pierwiastka, natomiast wysokie stężenia fosforanów, wapnia, magnezu, tytanu, cynku, wanadu i żelaza zmniejszają szybkość tego procesu. Z uwagi na niską rozpuszczalność w wodzie związków chromu(III), wchłaniana jest forma na VI stopniu utleniania, która po procesie absorpcji jest przekształcana w nietoksyczny dla organizmu Cr(III). Po wchłonięciu z jelita, chrom(III) jest uwalniany do krwioobiegu, gdzie wiąże się z białkami, najczęściej transferyną lub występuje w postaci kompleksu GTF. Gdy podaje się ilości chromu w nadmiarze, inne składniki białkowe, takie jak albuminy,  $\gamma$ - i  $\beta$ -globuliny i lipoproteiny we krwi mogą również wiązać ten pierwiastek. W badaniach wykorzystujących znakowany  $^{51}\text{Cr}$  wykazano, że dodatek chromu w osoczu wiąże się głównie z transferyną, a następnie w mniejszym stopniu z albuminą. Cecha ta odróżnia zachowanie chromu w organizmie żywym od pierwiastków: Cu, Se, Zn, które wykazują większe powinowactwo do albumin i wiązały się z nimi w pierwszej kolejności. W kompleksie chrom jest transportowany do komórek całego organizmu. Jednak akumulacja chromu w poszczególnych organach zależy od zdolności przenikania trójwartościowego chromu przez błonę komórkową, oddziaływania z makrocząsteczkami, w stosunku do sześciowartościowego chromu. Najwyższe stężenia występują w wątrobie, nerkach i śledzionie, podczas gdy nieco niższe poziomy obserwuje się w sercu, mięśniach, trzustce, płucach, kościach i mózgu. Wykazano, że niektóre tkanki, takie jak kości, jądra i najądrza, są zdolne do przechowywania Cr w sposób długotrwały. Ponad 80% Cr jest usuwane z organizmu w postaci moczu, natomiast pozostała część tego pierwiastka jest wydalana z kałem i potem. U ludzi, spożycie dużych ilości cukru, wyczerpujące ćwiczenia fizyczne, a także ciąża prowadzą do zwiększonego wydalania Cr z moczem.

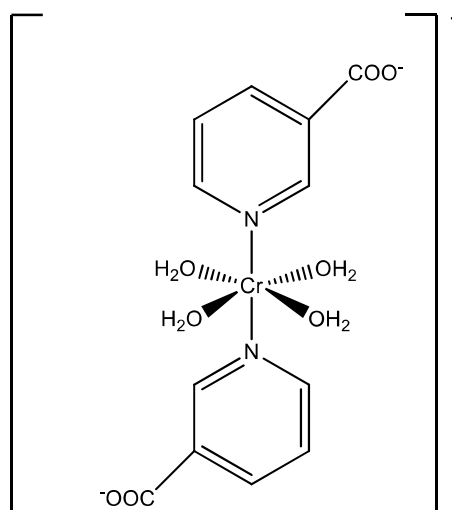
Prowadzono liczne badania w celu dokładnego zrozumienia mechanizmów chemicznych, dzięki którym Cr(III) działa jako suplement diety oraz środek mający znaczenie w leczeniu cukrzycy i chorób pokrewnych. A także rozważano rolę Cr(III) jako niezbędnego mikroelementu, tym samym drogi działania i rozprzestrzeniania poszczególnych jego form w komórkach organicznych [40, 41]. Chrom na najwyższym stopniu utlenienia Cr(VI) jest dobrze znanym czynnikiem rakotwórczym oraz silnym czynnikiem mutagennym i cytotoksycznym. Ogólnie

przyjęty proces działania Cr(VI) w postaci chromianu (Rysunek 3, nr 13) ( $\text{CrO}_4^{2-}$ ) obejmuje jego efektywny wychwyt przez komórki za pośrednictwem kanałów anionowych i kolejne reakcje z wewnątrzkomórkowymi reduktorami, np. glutationem, askorbinianem, cysteiną lub NADH. Reakcje redukcji prowadzą do wysoce reaktywnych i potencjalnie szkodliwych dla DNA produktów pośrednich, w tym Cr(V) (Rysunek 3, nr 9 i 1) i Cr(IV) (Rysunek 3, nr 12) oraz rodników organicznych. Ostatecznie w wyniku procesu redukcji jest generowany biologicznie trójwartościowy chrom (Rysunek 3, nr 10).

Badania dostarczają informacji, że sześciowartościowy chrom nie wykazuje zdolności do tworzenia kompleksów z DNA, RNA, białkami, a także lipidami będącymi integralną częścią każdej komórki. Reakcje z wymienionymi makromolekułami możemy obserwować dla chromu trójwartościowego, w wyniku których powstają związki koordynacyjne z Cr(III) zawierające  $\text{NAD}^+$ , kwasy nukleinowe, peptydy i aminokwasy. Możliwość tworzenia stabilnych wiązań w tego typu związkach zapewnia obecność grupy fosforanowej DNA obdarzonej ładunkiem ujemnym. Z tego względu kationowa forma  $\text{Cr}^{3+}$  zawarta w chlorkach lub azotanach(V) może oddziaływać elektrostatycznie z DNA [40, 41]. Takie addukty, które są wysoce stabilne, silnie wpływają na szereg funkcji organizmu tj. niszczą proces transkrypcji poprzez wzmożoną syntezę RNA, a także hamują działanie enzymów (polimerazy) niezbędnych do jej prawidłowego zajścia. Zaburzenia aktywności polimerazy DNA oraz innych enzymów mogą wynikać z zastąpienia jonów magnezu oraz żelaza(III) przez jony  $\text{Cr}^{3+}$ . Ponadto powstałe produkty przejściowe oraz reaktywne formy tlenu (stres oksydacyjny) wpływają negatywnie na układ odpornościowy, hamując jego właściwe działanie związane z obroną przed patogenami i zwalczaniem czynników nowotworowych. Powstałe uszkodzenia takie jak: naruszenie struktury błony komórkowej, DNA obecnego w jądrze komórkowym i mitochondrium zaburzają prawidłowe funkcjonowanie składników komórki, a także jej oddziaływanie ze środowiskiem zewnętrznym. Choć sześciowartościowy chrom uważany jest za szczególnie niebezpieczny dla organizmów żywych w porównaniu z trójwartościową formą tego pierwiastka, to obie formy mogą ulegać licznym przemianom redoks, powodując przesunięcia równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej (Rysunek 3.). Analizą tego problemu zajęli się De Flora i współpracownicy, którzy w latach 90 ubiegłego wieku w swojej pracy przedstawili mutagenne i genotoksyczne działanie chromu. Na podstawie badań potwierdzili, że możliwość wystąpienia efektów toksycznego działania chromu(III), podobnych do tych wywołanych przez Cr(VI) obserwowana jest, gdy użyte w testach *in vitro* stężenie jest ponad 1000 razy większe niż stężenie Cr(VI).



metabolicznych, takich jak cukrzyca i otyłość, a także chorobach pokrewnych. Pod koniec lat pięćdziesiątych wyniki badań Schwarza i Mertza pokazały, że karmienie szczurów dietą opartą na drożdżach *Torula*, spowodowało podwyższenie tolerancji glukozy, a autorzy zidentyfikowali  $\text{Cr}^{3+}$  jako integralną część białka uznanego za czynnik tolerancji glukozy (GTF ang. *Glukose Tolerance Factor*). Opisany kompleks zidentyfikowano jako organiczny kompleks chromu(III) z kwasem nikotynowym (niacyna) i glutationem (Rysunek 4.) [42].



Rysunek 4. Czynnik tolerancji glukozy GTF  
Figure 4. Glucose tolerance factor GTF

Przedstawiona struktura nie była pewna, a liczne badania w celu ustalenia chemicznej natury GTF doprowadziły do próby wyizolowania i scharakteryzowania naturalnej substancji aktywnej zawierającej  $\text{Cr(III)}$ . Yamamoto i współpracownicy przedstawili niskocząsteczkową substancję wiążącą chrom (LMWCr ang. *low molecular weight chromium binding substance*) zwaną chromoduliną (przez analogię z białkiem wiążącym  $\text{Ca(II)}$ -kalmoduliną). Substancja ta została zidentyfikowana i opisana jako mały (ok. 1,5 kDa) peptyd, selektywnie wiążący jony  $\text{Cr(III)}$ . Zgodnie z proponowanym mechanizmem, LMWCr w nieaktywnej postaci zwanej apochromoduliną, jest obecny w cytoplazmie i jądrze komórek wrażliwych na insulinę. Po związaniu insuliny następuje aktywacja receptora transferyny, co dalej prowadzi do transportu kompleksu transferyna-chrom do komórki. Po związaniu czterech atomów chromu cząsteczka chromoduliny przekształca się w biologicznie czynną holochromodulinę, która wiąże się z podjednostką receptora insuliny, uprzednio aktywowaną przez ten hormon, co

powoduje aktywację receptorowej kinazy tyrozynowej i amplifikację sygnału insuliny. Proces warunkuje prawidłowe utrzymanie poziomu glukozy oraz jej metabolizm w tkankach narządów [40, 41].

Jedną z nowych koncepcji działania Cr zaproponowali Pattar i współpracownicy, którzy sformułowali hipotezę, że jony chromu(III) wpływają na płynność błony, a tym samym regulują pobieranie glukozy przez komórki. Efekt ten był związany ze zmniejszoną zawartością cholesterolu w błonie komórkowej, która jest uważana za czynnik obniżający transport glukozy, kontrolowany przez receptor insuliny. Wyniki badania Raja i współpracowników wykazały zdolność Cr do interakcji i modyfikacji struktury dwuwarstwy lipidowej [42].

### 2.1. ZWIĄZKI CHROMU(III) JAKO SKŁADNIKI ODŻYWCZE ORAZ SUPLEMENTY DIETY

Dokonując analizy suplementów diety dostępnych na rynku, szczególnym zainteresowaniem cieszą się preparaty będące pochodnymi związków nieorganicznych np. pikolinianu chromu(III) lub zawierające dodatkowo różne formy aminokwasów i niacynę. Wśród stosowanych preparatów znane są również suplementy oparte na chlorku chromu(III), wzbogacone innymi minerałami, a także witaminami [43].

Omawiane suplementy diety coraz częściej polecane są przez lekarzy, dietetyków, a także sięgają po nie osoby zmagające się z otyłością, insulinoopornością, cukrzycą typu 2, chorobami sercowo-naczyniowymi, a także zespołem policystycznych jajników [43].

Analizując badania dotyczące suplementacji  $\text{Cr}^{3+}$  u osób zdrowych nie obserwujemy stałej zależności między suplementacją, a gospodarką węglowodanową i lipidową. W Tabeli 2 przedstawione zostały efekty, jakie niesie zażywanie suplementów takich jak: CrPic, CrNic,  $\text{CrCl}_3$ . Widoczny jest wpływ na stężenie we krwi glukozy, insuliny, triglicerydów oraz cholesterolu LDL i HDL, jednak nie jest on taki sam w każdym przypadku. Badania porównawcze dotyczą grupy osób chorych na cukrzycę typu 2. Szacuje się, że ponad 120 milionów ludzi na całym świecie cierpi na cukrzycę, z czego około 16 milionów w Stanach Zjednoczonych. Cukrzyca typu 2 nazywana jest insulino-zależną lub cukrzyca dorosłych. W przeciwieństwie do młodzieńczej cukrzycy, która jest chorobą autoimmunologiczną, cukrzyca typu 2 wynika z insulinooporności, organizm produkuje i uwalnia zazwyczaj insulinę, jednak sygnał insuliny nie jest prawidłowo przesyłany do komórek. Z czasem jednak dochodzi do rozpadu komórek beta trzustki, co prowadzi do zmniejszenia produkcji insuliny. Otyłość jest czynnikiem ryzyka cukrzycy u osób dorosłych, a ryzyko wystąpienia tego zespołu wzrasta wraz z wiekiem. W związku z tym każdy mechanizm, za pomocą którego można



stymulować przekazywanie sygnału przez insulinę, ma potencjalną wartość w leczeniu objawów cukrzycy typu 2. Wyniki zawarte w tabeli pozwalają stwierdzić, że dieta bogata w chrom może dawać pozytywne efekty. W większości przypadków widoczne jest obniżenie insuliny oraz glukozy na czczo, a także wzrost wrażliwości na insulinę. Poziom HbA1c (hemoglobiny glikowanej) również ulega obniżeniu, to znaczy, że białko hemoglobiny A w mniejszym stopniu łączy się z glukozą obecną we krwi, a hemoglobina może pełnić swoją pierwotną funkcję, czyli transportować tlen. Wpływ chromu(III) na profil lipidowy, czyli obniżenie poziomu całkowitego cholesterolu, widoczny jest przy suplementacji CrPic w ilości 1000 µg/dzień. Zmniejszenie masy ciała i tkanki tłuszczowej, a więc możliwe zapobieganie otyłości związane jest z obniżeniem poziomu wolnych kwasów tłuszczowych, gdy prowadzono suplementację przez 24 tygodnie CrPic w ilości 1000 µg/dzień [44]. Suplementacja, a w efekcie jej wpływ na organizm jest powiązana z trybem życia człowieka. Zaczynając od diety i specyfiki pracy, gdzie praca fizyczna i umysłowa będą warunkowały innych charakter metabolizmu węglowodanów, a tym samym dawały w badaniach różny wynik stężenia glukozy lub aktywności insuliny. Poziom rozwoju choroby oraz stosowane leki mogą powodować przyspieszanie lub hamowanie metabolizmu zażywanych suplementów. Każdy z aspektów ma wpływ na działanie chromu. Schemat metabolizmu suplementów chromu widoczny jest na Rysunku 3.

Tabela 2. Analiza badań suplementacji diety chromem z wykorzystaniem różnych preparatów farmaceutycznych [44]

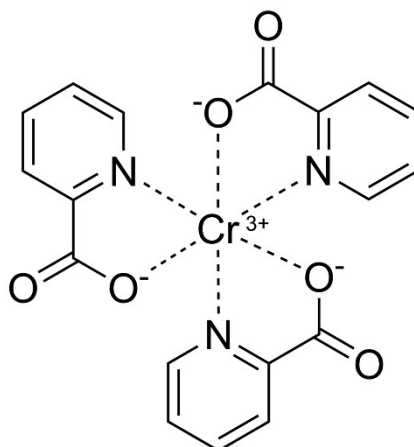
Table 2. The analysis of the studies on dietary supplementation with chromium using various pharmaceutical preparations [44]

Związek i dawka Cr <sup>3+</sup> (µg/dzień)		Czas trwania badania (tyg.)	Wpływ na gospodarkę węglowodanową	Wpływ na gospodarkę lipidową	Wpływ na masę i budowę ciała
Osoby zdrowe					
CrCl <sub>3</sub>	150	12	Brak zmian	Brak zmian	
CrPic CrNic	400				Obniżenie masy ciała
CrPic	200,400	72,90			Obniżenie masy ciała i tkanki tłuszczowej
CrPic	1000	13	Obniżenie insuliny	Obniżenie całkowitego cholesterolu, LDL	Brak zmian
CrCl <sub>3</sub>	200	8	Obniżenie glukozy	Wzrost HDL, obniżenie trójglicerydów	Brak zmian

Osoby chore na cukrzycę typu 2					
CrPic	200	16	Obniżenie HbA1c, insuliny na czczo	Brak zmian	
CrPic	1000		Obniżenie HbA1c, glukozy i insuliny na czczo	Obniżenie całkowitego cholesterolu	
CrPic	400	12	Obniżenie HbA1c, glukozy i insuliny na czczo	Brak zmian	
CrCl <sub>3</sub>	400	16	Obniżenie HbA1c, glukozy i insuliny na czczo	Brak zmian	Brak zmian
CrPic	1000	24	Wzrost wrażliwości na insulinę	Obniżenie wolnych kwasów tłuszczowych	Obniżenie masy ciała i tkanki tłuszczowej
CrPic	500	24	Brak zmian	Brak zmian	
CrPic	1000		Brak zmian	Brak zmian	Brak zmian

Związki chromu(III) dostarczane przez suplementy diety obecne na rynku wykazują stosunkowo niski stopień toksyczności po spożyciu. Badania na zwierzętach i ludziach sugerują, że długoterminowe dawkowanie 200 µg/dzień i krótkoterminowe spożycie (kilka miesięcy) od 200 do 1000 µg/dzień są bezpieczne i nie powodują efektów toksykologicznych. Przyjmowanie suplementów, które zapewniają duże ilości chromu (>200 g/dobę) dla większości ludzi, nie jest uzasadnione, ponieważ większość zdrowych osób nie reaguje na suplementację chromem, w tym wykazując utratę wagi i poprawę składu ciała.

Toksykologiczne działanie chromu zawartego w analizowanych suplementach było badane przez naukowców. Stwierdzono odmienny wpływ każdego ze związków, gdy podawana dawka znacznie przekraczała zalecane dzienne spożycie. Preparaty nieorganiczne zawierające chlorek chromu(III) uważane są za najgorzej przyswajalne, jednak ich dawka nie wywołuje mutagennych skutków w komórkach organicznych. Najczęściej stosowanym związkiem organicznym jest Cr(pic)<sub>3</sub>. Jest to najprostsza forma kompleksu chromu z anionem pikolinianowym (Rysunek 5) [44].



Rysunek 5. Uproszczony wzór Cr(pic)<sub>3</sub>  
Figure 5. The simplified formula of Cr(pic)<sub>3</sub>

Jest on najlepiej przyswajalną formą, która zapewnia dystrybucje chromu w naszym organizmie. Ma szereg zastosowań, które zostały przedstawione w poprzednich rozdziałach pracy. Zauważono, że podczas metabolizmu CrPic produkowane są reaktywne formy tlenu, które wywołują stres oksydacyjny, a chrom tworzy kompleksy z DNA prowadząc do jego uszkodzenia. Niekontrolowane dawki suplementu sprawiają, że dostarczany Cr(III) przybiera postać rakotwórczą, wywołując szereg skutków ubocznych, takich jak: powstawanie pęcherzy skórnych, hemolizę, anemię, obrzęki tkanek, dysfunkcje wątroby, uszkodzenia komórek neuronowych, anormalność chromosomalną. Kompleksy chromu(III) zawierające niacynę, według naukowców nie wywołują mutagennych zmian w organizmie. Niacyna sama w sobie wykazuje szczególne właściwości np. uczestniczy w syntezie hormonów: insuliny, tyroksyny, kortyzolu, zmniejsza stężenie cholesterolu LDL, a także wpływa na układ odpornościowy. Właściwości te w połączeniu z ogólną biodostępnością powodują, że może być stosowana jako skuteczny zamiennik dla pikolinianu chromu(III).

## 2.2. INSULINO-MIMETYCZNE WŁAŚCIWOŚCI ZWIĄZKÓW CHROMU

Insulino-mimetyki są to związki chemiczne regulujące stężenie glukozy we krwi. Działanie mimetyków insuliny ma na celu zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę. Związki o działaniu insulino-mimetycznym są często stosowane przez sportowców, ponieważ zwiększają wydajność anaboliczną insuliny. Powodują jak najwydajniejsze wykorzystanie glukozy przez mięśnie. Znane są związki chromu(III), które pełnią rolę suplementów diety, regulując poziom cukru we krwi, np. pikolinian chromu(III). Jednak oprócz związków powszechnie znanych jako

suplementy diety zawierające aniony pikolinianowe, w literaturze zostały opisane też inne związki zawierające pochodne pikoliny. Związek kompleksowy chromu(III) z trzema cząsteczkami kwasu 1-hydroksy-2-pirydino-6-karboksylowego posiada właściwości insulino-mimetyczne [45]. Ten związek kompleksowy obniża poziom glukozy w ciągu 5 godzin w osoczu krwi o 40% [46]. Binarny kompleks chromu(III) z anionem cytrynianowym również pełni rolę mimetyku insuliny. Jednak kompleks ten wykazuje słabsze działanie na metabolizm węglowodanów niż sama insulina. Właściwości biologiczne kompleksu chromu(III) z anionem cytrynianowym zostały przetestowane na adipocytach [44]. Kolejnym przykładem związku chromu(III) o działaniu insulino-mimetycznym jest  $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{OCOCH}_2\text{CH}_3)_6(\text{OH}_2)_3]^+$  [47].

### 2.3. TOKSYCZNOŚĆ ZWIĄZKÓW CHROMU

W życiu codziennym organizm może być narażony na działanie związków chemicznych zawierających chrom na różnych stopniach utlenienia, występujących w zanieczyszczonej wodzie, glebie lub powietrzu. Toksyczność związków chromu jest determinowana przez stopień utlenienia chromu w związku chemicznym. Chrom występujący na +6 stopniu utlenienia wykazuje właściwości toksyczne i rakotwórcze. Związki chromu(VI) przedostają się do organizmu różnymi drogami: przez skórę, drogą oddechową i pokarmową [48]. Narażenie na wdychanie związków chromu(VI) powoduje podrażnienie układu oddechowego, które objawia się dusznością, łzawieniem oraz wyciekami z nosa. Natomiast związki chromu(VI) dobrze rozpuszczalne w wodzie powodują zapalenie skóry oraz owrzodzenia. Kontakt skórny z 1% roztworem wodnym stężonego kwasu chromowego(VI) powoduje niewydolność nerek i poparzenia [49]. Literatura podaje, że u osób narażonych zawodowo na działanie związków chromu(VI) przy stężeniu nawet poniżej  $0,01 \text{ mg/m}^3$ , występuje perforacja przegrody nosowej, a także zaobserwowano podrażnienie błony śluzowej nosa [50]. Spożycie sporej dawki chromianu(VI) sodu powoduje zapaść sercowo-naczyniową a nawet zgon [51].

### UWAGI KOŃCOWE

Cukrzyca jest obecnie chorobą, która dotyka znaczącą część populacji na całym świecie. Znanych jest wiele związków wanadu oraz chromu, które pełnią rolę mimetyków insuliny. Jednakże często efekt terapeutyczny tych związków jest bardzo wąski, ponieważ np. w niskich stężeniach związki wanadu działają efektywnie obniżając poziom glukozy we krwi, natomiast w wyższych stężeniach działają toksycznie na organizm. Dodatkowo w hiperglikemii powstają w nadmiarze rodniki powodując miejscowy stres oksydacyjny. Z tego powodu współcześnie poszukuje się

nowych związków chemicznych, które mogłyby pełnić rolę mimetyków insuliny, posiadałyby właściwości antyoksydacyjne, nie powodowałyby niepożądanych efektów ubocznych a ich działanie byłoby bezpieczne dla organizmu.

### PODZIĘKOWANIA

Praca wspierana finansowo przez Narodowe Centrum Nauki w ramach dotacji 2015/19/N/STS/00276.

### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Małecki, Otyłość – insulinooporność – cukrzyca typu 2. [online], *Kardiologia Polska*, [dostęp: 11.07.2019] Dostępny w Internecie: [https://journals.viamedica.pl/clinical\\_diabetology/article/viewFile/8399/7160%3BZalecenia](https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/viewFile/8399/7160%3BZalecenia)
- [2] G. Vardatsikos, M.Z. Mehdi, A.K. Srivastava, Bis(maltolato)-oxovanadium (IV)-induced phosphorylation of PKB, GSK-3 and FOXO1 contributes to its glucoregulatory responses (review). *Int. J. Mol. Med.*, 2009, **24**, 303.
- [3] D.C. Crans, J.J. Smee, E. Gaidamauskas, L. Yang, The chemistry and biochemistry of vanadium and the biological activities exerted by vanadium compounds. *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 849.
- [4] R.R. Moskalyk, A.M. Alfántaz, Processing of vanadium: a review. *Miner. Eng.*, 2003, **16(9)**, 793.
- [5] B. Mukherjee, B. Patra, S. Mahapatra, P. Banerjee, A. Tiwari, M. Chatterjee, Vanadium-an element of atypical biological significance. *Toxicol. Lett.*, 2004, **150(2)**, 135.
- [6] F. Jafari-Moghaddam, S.A. Beyramabadi, M. Khashi, A. Morsali, Three VO<sub>2</sub><sup>+</sup> complexes of the pyridoxal-derived Schiff bases: Synthesis, experimental and theoretical characterizations, and catalytic activity in a cyclocondensation reaction. *J. Mol. Struct.*, 2018, **1153**, 149.
- [7] M. Aureliano, R.M. Gândara, Decavanadate effects in biological systems. *J. Inorg. Biochem.*, 2005, **99(5)**, 979.
- [8] K.H. Thompson, Ch. Orvig, Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100(12)**, 1925.
- [9] A.P. Seale, L.A. de Jesus, M.C. Park, Y.S. Kim, Vanadium and insulin increase adiponectin production in 3T3-L1 adipocytes. *Pharmacol. Res.*, 2006, **54(1)**, 30.
- [10] C.E. Heiliger, A.G. Tahiliani, J.H. McNeill., Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science* 1985, **227**, 1474.
- [11] L. Marzban, R. Rahimian, R. W. Brownsey, J.H. McNeill, Mechanisms by which bis(maltolato)oxovanadium(IV) normalizes phospho-enolpyruvate carboxykinase and glucose-6-phosphatase expression in streptozotocin-diabetic rats in vivo. *Endocrin.* 2002, **143**, 4636.
- [12] J.H. McNeill, V. G. Yuen, S. Dai, C. Orving, Increased potency of vanadium using organic ligands. *Mol. Cell. Biochem.*, 1995, **153**, 175.
- [13] Z. Li, J.D. Carter, L.A. Dailey, C.T. Huang, Vanadyl sulfate inhibits NO production via threonine phosphorylation of eNOS. *Environ. Health Perspect.*, 2004, **112**, 201.
- [14] K.H. Thompson, J. Chiles, V.G. Yuen, J. Tse, J.H. McNeill, C. Orvig, Comparison of anti-hyperglycemic effect amongst vanadium, molybdenum and other metal maltol complexes. *J. Inorg. Biochem.*, 2004, **98**, 683.
- [15] D.C. Crans, J.J. Smee, E. Gaidamauskas, L. Yang, The chemistry and biochemistry of vanadium and the biological activities exerted by vanadium compounds. *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 849.

- [16] J.H. McNeill, V.G. Yuen, H.R. Hoveyda, C. Orvig, Bis(maltolato)oxovanadium(IV) is a potent insulin-mimic. *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 1489.
- [17] H. Sakurai, H. Tamura, K. Okatawi, Mechanism for a new antitumor vanadium complex: hydroxyl radical dependent DNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, **206**, 113.
- [18] A.M. Kordowiak, R. Trzos, R. Gryboś, Insulin-like effects on liver Golgi membrane preparations of bis(oxalato)oxovanadate(IV) complex ion, a new vanadate compound. *Horm. Metab. Res.*, 1997, **29**, 104.
- [19] P. Poucheret, S. Verma, M.D. Grynopas, J.H. McNeill, Vanadium and diabetes. *Mol. Cell Biochem.*, 1998, **188**, 73.
- [20] A. Kiersztan, K. Winiarska, J. Drozak, M. Przedlacka, M. Wegrzynowicz, T. Fraczyk, J. Bryła, Differential effects of vanadium tungsten and molybdenum on inhibition of glucose formation in renal tubules and hepatocytes of control and diabetic rabbits: beneficial action of melatonin and N-acetylcysteine. *Mol. Cell Biochem.*, 2004, **261**, 9.
- [21] B.A. Reul, S.S. Amin, J.P. Buchet, L.N. Ongemba, D.C. Crans, S.M. Brichard. Metabolic effects of vanadyl sulphate in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: *in vivo* and *in vitro* studies. *Brit. J. Pharmacol.*, 1999, **126**, 467.
- [22] L.C.Y. Woo, V.G. Yuen, K.H. Thompson, J.H. McNeill, C. Orvig, Vanadyl-biquanide complexes as potential synergistic insulin mimics. *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **76**, 251.
- [23] E.J. Baran, Oxovanadium(IV) complexes of carbohydrates. *J. Carbohydrate Chem.*, 2001, **20**, 769.
- [24] A.M. Kordowiak, W. Dębroś, B. Kajda, Influence of a new vanadium complex, bis(2,2'-bipyridyl-ne)oxovanadium(IV) sulfate on liver Golgi complexes from control and streptozotocin-diabetic rats. *Horm. Metab. Res.*, 2002, **34**, 556.
- [25] V.G. Yuen, S. Bhanot, M.L. Battel, C. Orvig, J.H. McNeill, Chronic glucose-lowering effects of rosiglitazone and bis(ethylmaltolato)oxovanadium(IV) in ZDF rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2003, **81**, 1049.
- [26] P.A.M. Williams, D.A. Barrio, S.B. Etcheverry, E.J. Baran. Characterization of oxovanadium(IV) complexes of D-gluconic and D-saccharic acids and their bioactivity on osteoblast-like cells in culture. *J. Inorg. Biochem.*, 2004, **98**, 333.
- [27] K. Kawabe, Y. Yoshikawa, Y. Adachi, H. Sakurai, Possible mode of action for insulinomimetic activity of vanadyl(IV) compounds in adipocytes. *Life. Sci.*, 2006, **78**, 2860.
- [28] M.Z. Mehdi, G. Vardatsikos, S.K. Pandey, A.K. Srivastava, Involvement of insulin-like growth factor type 1 receptor and protein kinase Cdelta in bis(maltolato)oxovanadium(IV)-induced phosphorylation of protein kinase B in HepG2 cells. *Biochem.*, 2006, **45**, 11605.
- [29] A.K. Srivastava, M.Z. Mehdi, Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds. *Diabet. Med.*, 2005, **22**, 2.
- [30] A. Kiersztan, A. Modzelewska, R. Jarzyna, E. Jagielska, J. Bryła, Inhibition of gluconeogenesis by vanadium and metformin in kidney-cortex tubules isolated from control and diabetic rabbits. *Biochem. Pharmacol.*, 2002, **63**, 1371.
- [31] K. Kawabe, Y. Yoshikawa, Y. Adachi, H. Sakurai, Possible mode of action for insulinomimetic activity of vanadyl(IV) compounds in adipocytes. *Life Sci.*, 2006, **78**, 2860.
- [32] D. Rehder, Vanadium. Its role for humans. *Met. Ions Life Sci.*, 2013, **13**, 139.
- [33] R. Francik, M. Krośniak, M. Barlik, A. Kudła, R. Gryboś, T. Librowski, Impact of vanadium complexes treatment on the oxidative stress factors in wistar rats plasma. *Bioinorg. Chem.*, 2011, **2011**, 206316.
- [34] M. Krośniak, M. Gawlik, R. Gryboś. Effect of vanadium complexes and insulin administered simultaneously for oxidative stress in STZ diabetic rats. *Bull. Vet. Inst.*, 2009, **53(3)**, 535.
- [35] M. Krośniak, W. Krzyściak, A. Karetą, R. Gryboś. Activities of glutathione peroxidase and catalase in organs from vanadium-treated rats. *Acta Biol. Crac., Ser. Zool.* 2009, **51**, 39.

- [36] G. Boden, X. Chen, J. Ruiz, G.D. van Rossum, S. Turco, Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 1996, **45**, 1130.
- [37] P. Holko, J. Ligeza, J. Kisielewska, A.M. Kordowiak, A. Klein, The effect of vanadyl sulphate (VOSO<sub>4</sub>) on autocrine growth of human epithelial cancer cell lines. *Pol. J. Pathol.* 2008, **59**, 3.
- [38] H.J. Lunk, Discovery, properties and applications of chromium and its compounds, *Chem.Texts.*, 2015, **1**, 6.
- [39] W. Mertz, Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiol. Rev.*, 1969, **49(2)**, 163.
- [40] S. Lewicki, R. Zdanowski, M. Krzyżowska, A. Lewicka, B. Dębski, M. Niemcewicz, M. Goniewicz, The role of chromium(III) in the organism and its possible use in diabetes and obesity treatment, *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2014, **21(2)**, 331.
- [41] A. Levina, P.A. Lay, Chemical properties and toxicity of chromium(III) nutritional supplements school of chemistry. *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, **21(3)**, 563.
- [42] W. Piotrowska, Ł. Pilch, G. Tota, A. Nowak, Biologiczne znaczenie chromu(III) dla organizmu człowieka. *Medycyna Pracy*, 2018, **69(2)**, 211.
- [43] H.C. Lukaski, W.A. Siders, J.G. Penland, Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status. *Nutrition*, 2007, **23(3)**, 187.
- [44] M. Krzysik, H. Grajeta, Rola chromu w etiopatogenezie wybranych chorób. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2010, **3**, 428.
- [45] N. Yasarawan, K. Thipyapong, S. Sirichai, V. Ruangpornvisuti, Synthesis of chromium(III) complex with 1-hydroxy-2-pyridinone-6-carboxylic acid as insulin-mimetic agent and its spectroscopic and computational studies. *J. Mol. Struct.*, 2013, **1031**, 144.
- [46] O. Tsave, M.P. Yavropoulou, M. Kafantari, C. Gabriel, J.G. Yovos, A. Salifoglou, The adipogenic potential of Cr(III). A molecular approach exemplifying metal-induced enhancement of insulin mimesis in diabetes mellitus II. *J. Inorg. Biochem.*, 2016, **163**, 331.
- [47] Mulyani, A. Levina, P.A. Lay, Biomimetic oxidation of chromium (III): does the antidiabetic activity of chromium (III) involve carcinogenic chromium (VI)? *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2004, **43**, 4504.
- [48] K.W. Fritz, P. Bohm, G. Buntru, C.H. Lowen, Acute occupational poisoning with dichromates and its treatment. *Klin. Wochenschr.* 1960, **17**, 856.
- [49] R.S. Stoner, T.G. Tong, R. Dart, J.B. Sullivan, G. Saito, E. Armstrong, Acute chromium intoxication with renal failure after 1% body area burns from chromic acid. *Vet. Hum. Toxicol.* 1994, **30**, 361.
- [50] S.R. Cohen, R.S. Kramkowski, Health hazard evaluation determination. Nr 72-118-104. Department of Health, Education and Welfare (US), National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati (OH) 1973.
- [51] <http://medpr.imp.lodz.pl/Narazenie-zawodowe-na-zwiazki-chromu-VI,58332,0,1.html>, [dostęp: 11.07. 2019].

Praca wpłynęła do Redakcji 19 lipca 2019 r.