

3가 크롬의 보조제로서의 역할

- 총 설 -

박형숙^{1†} · 강영희²

¹한서대학교 환경공학과

²한림대학교 생명과학부

The Role of Trivalent Chromium as a Supplement

Hyoung-Sook Park^{1†} and Young-Hee Kang²

¹Dept. of Environmental Engineering, Hanseo University, Chungnam 356-706, Korea

²Division of Life Sciences, Hallym University, Chunchon 200-702, Korea

Abstract

Chromium has been known to be involved in the glucose metabolism, and hence the utilization of cellular glucose is impaired in the chromium deficiency. Chromium has been recognized as an essential nutrient since the finding of low-molecular-weight Cr-binding substance (LMWCr) as a biological modifier of insulin action. Clinical chromium deficiency associated with glucose intolerance that respond to the administration of chromium. The major impediment to the use of orally administered chromium is poor absorption of trivalent chromium in its inorganic form. Trivalent chromium is more available in yeast and, more recently, as chromium picolinate for oral absorption. The widespread use of these supplements has resulted in controversy regarding chromium's role as a nutrient, its use for treatment of insulin resistance, and its potential toxicity. Most recent evidence strongly supports the conclusion that there is little fear of toxic reactions from chromium consumption. This report reviews the evidence for the potential toxicity of chromium supplements in contrast with its usefulness as a nutrient or therapeutic agent in the treatment or prevention of insulin resistance.

Key words: trivalent chromium, insulin action, supplement, toxicity, low-molecular-weight Cr-binding substance (LMWCr)

서 론

크롬은 토양에 약 250 µg/kg의 농도로 널리 분포되어 있는 금속으로(1) 식물에는 100~500 µg/kg, 식품에는 20~590 µg/kg 정도의 크롬이 함유되어 있다(2). 크롬은 여러 산화 형태로 존재하며 그중 6가와 3가 크롬이 가장 많이 존재하는 일반적 형태이다. 독성물질로 알려진 6가 크롬은 산업장에서 많이 폭로되며 단기간 폭로시에 천식과 기관지 염증을 일으키고(3), 장기간 폭로 후에는 피부와 호흡기에 암을 발생시킨다(4). 반면, 3가 크롬은 암을 발생시키지 않으며 유기복합체에 결합되어 식물에 축적된 형태로 존재하며, 사람과 동물에는 필수영양소이다. 현재 3가 크롬의 생물학적 작용기전과 최적 기능을 위한 용량은 명확히 밝혀지지는 않았으나, 인슐린 작용을 증진시키는 저분자량 크롬결합물질(LMWCr)의 발견과 함께 이의 보조 인자로의 역할이 밝혀졌다.

1950년대 이후, Schwarz와 Mertz(5)는 크롬이 포도당 내성을 나타내는데 관련되며, 크롬 결핍시에 포도당 이용에 손상이 있음을 밝혔다. 체내로 흡수된 탄수화물은 포도당으로 혈중에 들어가, 체장에서 분비된 인슐린과 결합하여 내당 인

자로서 포도당을 균육이나 간장으로 보내면서 혈중 포도당 수치는 내려가게 된다. 3가 크롬은 인슐린 활성화에 필요하고 당뇨병 환자에게는 절대 필요한 물질이며 확실하게 포도당 이용을 강화시켰다(6). 또한 동맥경화증 발생시에도 포도당 불내성 및 인슐린 내성(insulin resistance)이 관여되는 것으로 인식되었다. 인슐린 내성의 원인으로 유전적 특성의 중요성이 널리 알려졌으며 식사 및 운동 등의 요인들과 함께 작용해 동맥경화증을 일으키기도 한다. 또한 인슐린 내성은 임신성 당뇨의 원인으로 밝혀졌고, 수의학에서 태아의 유산이나 새끼들의 크기가 작은 원인으로도 밝혀졌다. 따라서 3가 크롬 함유 보조제가 손상된 포도당 내성 혹은 당뇨병을 지닌 사람들에게 혈당, 인슐린, 지방 등을 개선시키며, 약물 치료 없이 인슐린-내성의 인슐린 비의존성 당뇨병(제II형 당뇨병) 치료는 물론 동맥경화증 예방에 사용되고자 많은 연구들이 수행되고 있다.

3가 크롬 투여시의 장애점은 무기형태의 3가 크롬을 경구 투여한 경우 흡수가 잘 되지 않는 점이다. 3가 크롬은 이스트(yeast)로부터 생물학적 이용이 가능하며, 최근에는 경구 흡수가 가능한 크롬-picolinate가 이용된다. 이들 크롬 보조제

*Corresponding author. E-mail: hspark@hanseo.ac.kr
Phone: 82-41-660-1367, Fax: 82-41-660-1119

들이 널리 사용되면서 ① 영양물질로서 역할, ② 인슐린 내성에 대한 치료제, 그리고 ③ 영양제 혹은 인슐린 내성 치료제로 사용시의 가능한 독성들에 관한 논쟁이 일어나고 있다. 본 총설에서는 3가 크롬이 보조제로 사용시의 역할과 독성효과 및 용량들에 관하여 토론하였다.

크롬의 화학적 형태

크롬은 다양한 산화가로 존재하며 가장 주도적인 산화 형태는 3가와 6가 형태이다. 쉽게 3가로 산화되는 2가 크롬을 포함하여 4가, 5가 등의 산화 형태는 매우 불안정하다.

3가 크롬은 가장 안정한 크롬 형태로서 생물계에서 주된 형태이다. 염화크롬과 같은 수용성 화합물이나 불용성 산화 형태로 존재하며 유기 리간드와 팔면체의 복합체를 형성한다. 비교적 활동력이 적은 크롬 복합체들은 효소 촉매를 원활히 하거나, 혹은 단백질 및 핵산의 3차 구조를 유지하기 위한 적절한 공간적 위치에서 리간드와 결합하는 구조적 성분으로의 기능을 한다. 3가 크롬-복합체로서 생물학적 활성이 있는 포도당 내성 인자(glucose tolerance factor)로서 이스트에 존재하기도 한다.

6가 크롬은 강력한 산화제이며 대부분 수용성이 큰 중크롬 산염 또는 칼륨, 나트륨의 크롬염으로 존재하는데, 위(stomach)와 같은 산성 상태에서는 즉시 3가 상태로 환원된다. 6가 크롬은 복합체를 형성하지 않으며, 산화 능력으로 인해 세포 조직에 독성을 준다. 6가 크롬 화합물들은 크롬도금, 크롬 염료 생산 및 가죽의 제혁과정에 사용되고 있다.

크롬의 흡수 및 대사

크롬의 흡수, 대사 및 배설은 크롬의 산화 상태, 크롬이 복합체를 형성했는지 여부, 그리고 소장내 함량들에 의존한다.

3가 크롬은 팔면체의 복합체를 형성하며 양이온으로 존재하는데 지방용해성이 부족하여 세포막 통과가 매우 어렵다. 흡수가 느리므로 세포에 독성을 주는지 결정하기가 어려우며 endocytosis와 phagocytosis에 의해 세포내로 흡수된다(7). 흡수율이 낮아 약 0.4~2% 범위인데, 무기화합물 형태는 10 µg/day의 크롬을 섭취한 사람의 경우에 섭취량의 2% 미만의 낮은 흡수율을 갖는다. 식사로부터 흡수되는 크롬 용량이 40 µg/day로 증가하면 흡수는 0.5% 정도로 줄며, 그 이상 섭취시 흡수율은 0.4% 정도 된다. 그러나 nicotinate와 picolinate들과의 유기합성 복합체들은 지용성이므로 흡수가 잘 된다. 추적자 이용(8), 혹은 소변 배설 실험(9)에서 섭취한 양의 약 2.8%의 크롬 picolinate가 흡수되었으며, 이스트의 크롬은 섭취량의 약 10~25% 정도가 흡수되었다(10). 흡수 기전이 명확히 밝혀지지는 않았으나 식사와 체내 인자들에 의해 크게 영향을 받는다. 옥살산염 섭취, 철분과 아연의 결핍, 당뇨병의 경우는 흡수가 증가된 반면, 퀸레이트를 형성한 phytate

나 노화에 의해 흡수는 감소된다. 흡수된 후, 3가 크롬은 transferrin에 결합하며, 만약 transferrin이 포화된 경우에는 일부만에 결합된다.

흡수된 3가 크롬은 빠른 속도, 중간 속도, 느린 속도의 대사회전을(turnover) 하는 구획으로 분포된다. 간, 비장, 연골조직들은 모두 3가지 구획들을 가지고 있었으며 크롬의 흡수와 배설이 다른 속도로 나타났으나(11), 어느 조직에서도 단일방향의 흡수는 나타나지 않았다. 이것은 조직내에서 크롬의 농도가 대사적으로 조절되어 대사적으로 불활성화된 독성금속과 같이 축적되지 않는 것을 의미한다.

세포 내에서 발견되는 크롬은 3가 형태로 존재하는데, 시험관 실험에서 배양세포를 크롬화합물에 노출시에 DNA에 결합된 3가 상태로 핵에 존재하였으며(12), 개를 사용한 실험의 경우에도 38 mg/kg 크롬이 저분자량-크롬결합물질(LMWCr)에 몰(mole) 대 몰의 비율로 매우 단단히 결합되었으며 크롬 형태는 3가였다(13). LMWCr은 크롬 및 크롬이 결합되지 않은 LMWCr의 배설을 촉진함으로서 크롬에 의한 생쥐의 독성을 막았다(14). 세포내에서 3가 크롬은 L-cysteine과 NADH에 의해 2가 크롬으로 환원될 수 있으며, 이때 hydroxyl기가 발생될 수 있다(15).

6가 크롬화합물은 정사면체 구조로서 oxides나 oxyanions로 존재하며(16,17), SO_4^{2-} 와 PO_4^{3-} 같은 음이온 통과에 사용되는 세포막의 음이온 채널을 통해 세포 안으로 빠르게 통과하므로 3가 크롬보다 흡수가 잘 되며, 혈액내 크롬양은 3가 크롬 투여 후보다 3~5배 높다. 흡수된 후, 6가 크롬은 적혈구로 들어가 헤모글로빈의 글로빈에 결합하며 그곳에서 안정한 3가로 환원되는데, 환원된 3가 크롬은 적혈구의 세포막을 통과할 수 없기 때문에 세포 내에 머물게 된다.

3가 크롬은 주로 신장을 통해 배설되며 소량은 머리털, 땀, 담즙으로 배출된다. 유기성 크롬이 담즙으로 배설된다는 연구에서 ^{51}Cr 이 쥐의 위장관에서 40% 흡수되었고 흡수된 ^{51}Cr 의 45%가 담즙에서 발견되었으며 크롬의 빠른 흡수와 재배설을 보여준다(18). 크롬 배설량은 포도당 양에 따라서 증가되며, 당뇨병 환자에서 인슐린 투여 후에도 증가된다. 3가 크롬이 고농도 함유된 식품으로는 가공 처리한 고기, 곡물제품, 콩, 브로콜리, 향신료 등이며 과당, 서당들과 같은 단순당들이 많은 식품들은 크롬 양이 낮으며 크롬 소실 또한 촉진한다.

3가 크롬의 작용기전

인슐린 기능에 미치는 크롬 효과의 기전은 정확히 밝혀지는 않았다. 최근 인슐린 작용을 강화시키며 크롬 기전을 설명해 주는 크롬 결합물질이 발견되었다. LMWCr은 4개 크롬 이온(chromic ions)을 결합한 apooligopeptide 형태로 존재하며(Fig. 1), 인슐린 수용체를 활성화시켰다(19-21). 쥐에 크롬을 주사시에, 많은 양은 간과 신장에, 적은 양은 다른 장기

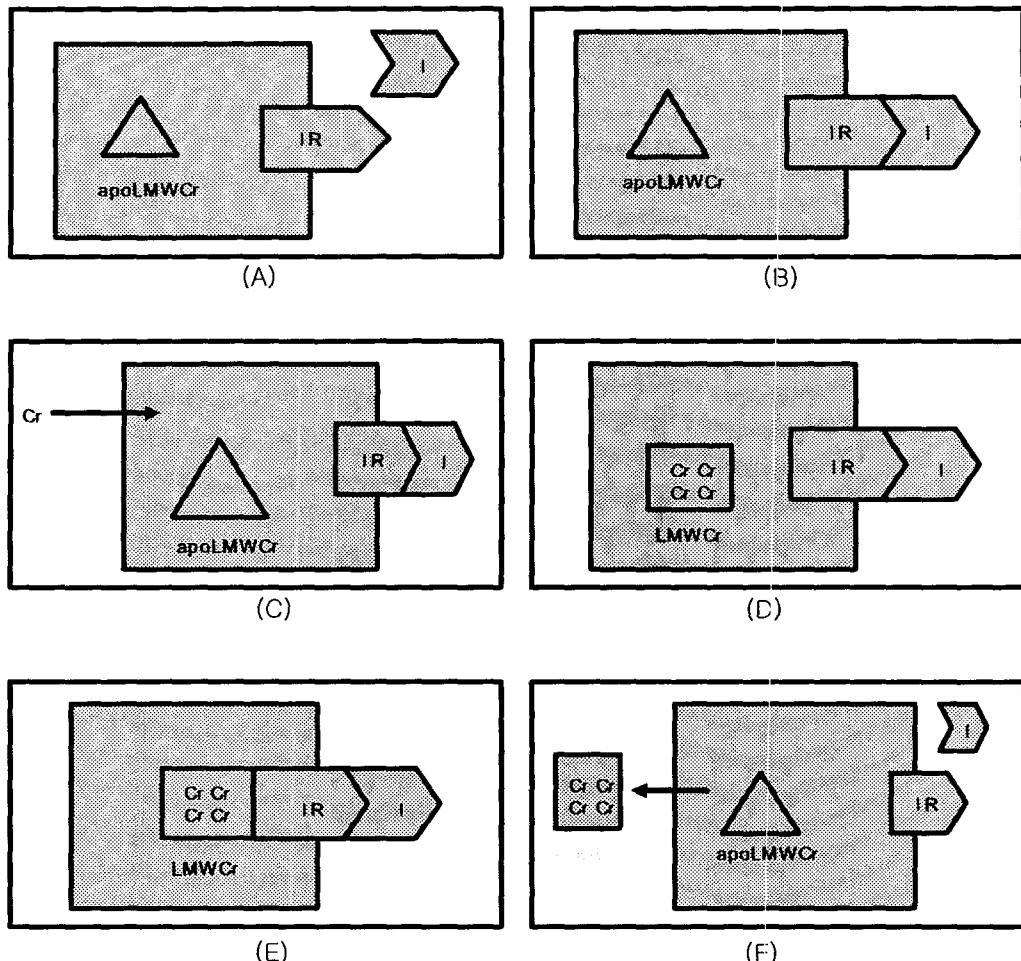


Fig. 1. Proposed mechanism for chromium action in insulin-sensitive cell.

apoLMWCr = Low-molecular-weight chromium-binding substance, IR = Insulin receptor, I = Insulin (A) Inactive insulin receptor. (B) Inactive insulin receptor becomes active with the binding of insulin. (C) An increase in blood insulin concentrations causes Cr to be taken up by insulin-dependent cells and the Cr concentration in blood to decrease. (D) Inside the cell, apoLMWCr binds with 4 chromium ions. (E) LMWCr binds to insulin receptor and further activates receptor kinase activity. (F) When insulin concentrations drops, chromium bound holoLMWCr is released from the cell.

들에서 LMWCr에 결합하였으며(14), 여러 실험 결과들에서 LMWCr의 높은 크롬-결합 능력이 확인되었다.

인슐린-의존성 세포에서 LMWCr이 특정한 역할을 하는 것이 발견되었다. LMWCr의 생물학적 기능은 인슐린 수용체(β subunit의 active site)가 인슐린 결합에 의해 활성화된 후 인슐린 수용체 단백질인 tyrosine kinase의 작용을 활성화하는 것이다(22). David와 Vincent(23)는 LMWCr에 반응하는 인슐린 수용체의 tyrosine kinase 증폭 작용에 대한 기전을 검토하였으며, LMWCr이 인슐린 수용체의 tyrosine kinase 작용을 활성화 시키는 능력은 3가 크롬 용량에 의존하였다. 이는 3가 크롬이 당뇨병의 경우 영향을 줄 수 있다는 것을 뒷받침하는 것이다. 한 개 oligopeptide 당에 4개의 3가 크롬 이온들이 결합할 때 최대 작용을 나타내었다. 이러한 발견들은 크롬의 생물학적 기능의 증거를 제공하며, 인슐린-시그널 확대 기전(insulin-signaling amplification mechanism)에 있어서 LMWCr이 주요 구성 요소로 작용한다는 것

을 제시한다.

크롬의 독성

6가 크롬의 독성

6가 크롬은 세포막을 빠르게 투과하여 세포내로 들어간 후(24), 세포 내에서 5가, 4가를 거쳐서 3가 형태로 되는 환원 과정은 중요한 단계이다. 환원과정 중에 생성된 hydroxyl기를 포함한 활성산소 대사체(reactive oxygen intermediates)들이 DNA 나선파괴(25), 8-hydroxylation-deoxyguanosine 생성(25,26), 지질파산화반응(27), 혼전사인자(NF- κ B)의 활성화(28) 등의 다양한 세포 손상을 일으키면서 발암작용 및 독성작용을 일으키는 요인이 된다. 6가 크롬을 다루는 작업 근로자들에서 높은 폐암 발생률이 나타나며, 그외 비강암, 식도암, 위암 등을 일으키기도 한다. 20 μ g/mL 이상의 6가 크롬을 사용한 세포배양 연구에서 산화성 스트레스(oxidative

stress)가 증가되고 cytochrome-c의 환원 및 DNA 나선파괴가 나타났다(29). 또한, 6가 크롬은 미토콘드리아로 흡수된 후 α -ketoglutarate dehydrogenase(환원형 NADH의 호흡복합체를 공급하는 효소)를 방해함으로서 산소 소비량을 억제한다(30).

3가 크롬의 독성

3가 크롬은 투과성이 낮아 세포내 독성을 파악하기가 대단히 어렵지만, 아래와 같은 연구 결과들을 종합할 때 독성은 거의 없는 것으로 본다.

① 3가 크롬이 포유동물 DNA 손상에 미치는 영향에 관한 209개 논문을 살펴본 결과(31), 48개 연구에서 손상이 나타난 반면, 161개 연구에서는 손상을 발견할 수 없었다. 정밀한 분석 결과, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상의 높은 3가 크롬에 노출된 세포에서 손상 및 기형이 나타났다(31). 6가 크롬은 3가보다 약 1000배 이상 변이원성이므로, 조제된 3가 크롬이 6가에 의해 조금이라도 오염이 되었다면 false-positive 변이원성 반응이 나타날 것이다. 3가 크롬을 어미쥐에게 15 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 먹인 실험에서, 태아조직(fetal tissue)에 축적은 확인되었으나 세포독성은 일어나지 않았다(32,33).

② 3가 크롬 1000 μM 에 노출시킨 분리 간세포에서 66% 이상이 흡수되었음에도 불구하고 독성증상은 나타나지 않았으며(34), 분리된 림프구에서 농도 140 μM 의 3가 크롬을 노출시에만 apoptosis가 발견되었다(35). 또한 쥐의 경우, chromic oxide를 식사의 5% 이상의 농도로 800일 이상 섭취시에 독성증상이 전혀 나타나지 않았으며(36), 크롬-picollinate 15 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 를 5달 섭취한 쥐에서 어떠한 생화학적, 조직학적 독성 증상없이 간에서 대략 15 μM , 신장에서 600 μM 크롬 농도를 측정·확인하였다.

③ 조직 배양시 배양 미디어에 높은 농도의 크롬-picollinate를 가한 경우에 염색체이상 유발(clastogenesis) 현상이 발견되었다는 발표는 3가 크롬의 안전성에 많은 관심을 갖게 하였다(37). 염화크롬, 크롬-nicotinate, 니코틴산 등에 의해 유사한 염색체이상 유발은 발생되지 않았다. 염색체이상유발 효과는 오직 크롬-picollinate와 나트륨-picollinate에 의해 서만 발견되었기 때문에, 크롬보다는 picollinate가 염색체이상유발의 원인으로 추정된다.

④ 반면, 고용량에서 크롬이 독성이 있기보다는 안전하다는 연구 자료들이 있다. 연구팀(38)은 쥐에게 0, 5, 25, 50, 100 mg/kg 의 크롬을 chloride 혹은 picollinate 형태로서 함유된 stock 식이(stock diet)를 20주간 공급하였다. 그 후, 독성효과를 알기 위해 쥐를 치사시킨 후 사체들이 검사되었는데 체중, 장기 무게, 혈액 변수들은 특별히 다르지 않았으며 100 mg/kg 의 고용량 염화크롬 혹은 크롬-picollinate를 먹인 쥐와 대조군 쥐의 간, 신장의 조직 검사 결과도 차이점을 나타내지 않았다. 그러므로 이들 실험의 결과들은 사람의 ESADDI (estimated safe and adequate daily dietary intake)보다 수천배 높은 용량의 3가 크롬 투여시에도 독성을 입증하지 못

하였다.

보조제로 투여시의 3가 크롬의 역할

필수 영양소

Mertz(6) 등 일부 학자들은 TPN(total parenteral nutrition) 형태로 정제된 영양분을 투여받는 환자들을 관찰한 후 크롬이 필수 영양소라고 발표하였다. 세포내에서 LMWCr에 의한 분자적 역할을 입증함으로서 필수 영양소로서의 크롬의 생화학적 역할이 설명되었다. 3가 크롬의 ESADDI는 하루에 50~200 $\mu\text{g}/\text{day}$ (39)로 정해졌다. 그러나 사람의 평균 식사 섭취량은 최적양 이하(suboptimal)로서 일반적으로 50 $\mu\text{g}/\text{day}$ 이하이다(40). 사람들은 나이가 들어가면서 크롬-결핍증이 되는데 이를 설명하기 위하여 성인들에게 이스트-크롬을 섭취하는 실험 관찰 결과 포도당 내성을 개선시켰다(41). 크롬 결핍은 생리적인 스트레스들에 반응하여 크롬 소실이 증가할 때 촉진된다. 일부 주목할 만한 스트레스들은 물리적 외상을 포함하여 격렬한 운동(40), 수유, 높은 단순 당의 섭취(42) 등이다. 이런 요소들이 최저의 크롬 섭취와 겹칠 경우에, 크롬 결핍을 촉진시킨다.

치료 요법(therapeutics)

크롬을 보조제로 섭취시 인슐린 감지도를 증가시키며, 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM, 제II형 당뇨병)에서 인슐린 필요량을 감소시켰다(43). 이 연구에서, NIDDM인 180명의 남자와 여자들이 무작위로 3그룹으로 나뉘어졌다. 제 1그룹은 위약(placebo) 투여, 제 2그룹은 하루 두 번씩 100 mg 의 크롬-picollinate를 섭취했으며, 제 3그룹은 하루 두 번씩 500 mg 의 크롬-picollinate를 섭취하였다. 2개월 후, 혈모글로빈 A1C 수치가 제 3그룹에서 상당히 개선되었으며, 4개월 후에 크롬투여 그룹들에서 상당히 낮아졌다. 2개월과 4개월 후, 크롬투여 그룹들은 단식과 2시간 후의 인슐린 수치가 어느 정도 감소하였다. 4개월 후, 제 3그룹에서의 혈장 총 콜레스테롤량이 감소하였다. 동물의 연구 결과, 크롬은 사육되는 송아지들에게 면역력을 향상시키고(44) 폐렴을 감소시키기 위하여(45) 사용되고 있다.

임상연구에서의 3가 크롬 독성

3가 크롬 보조제 투여시에 성인과 어린이들에게서 포도당 이용이 향상되었고, 포도당 불내성(glucose intolerance) 및 인슐린 내성 환자들에게 투여되는 인슐린 요구량이 감소되었으며, 감소 효과는 포도당 불내성 정도, 보조 크롬의 형태, 양, 기간 등에 의존하였다. 보조제 투여 임상 실험의 몇몇 결과들을 요약하였다.

① 19건의 임상실험에서 환자들에게 175~1000 $\mu\text{g}/\text{day}$ 의 크롬을 6~64주간에 걸쳐 투여하였다(43). 미세한 DNA 손상이 발견된 한 경우를 제외하고 어느 경우에도 독성효과는

발견되지 않았다.

② 크롬-이스트(50 µg/tablet)의 신체·정신적 효과(somatopsychologic effects)가 양조용 이스트(brewer yeast)의 위약 효과와 비교되었다(46). 크롬-이스트 섭취시는 천연색의 생생한 꿈을 꾼 반면 양조용 이스트의 경우는 꿈을 꾸지 않았다(47). 위약으로 사용된 양조용 이스트는 크롬이 풍부하며 일반적으로 계획된 임상실험에서 크롬의 원료로 사용된다. 이 연구에서 사용된 위약은 풍부한 크롬을 함유하였으므로 꿈은 크롬 섭취 때문이 아니었음을 제시한다. 그러므로, 종합 영양주사제(total parenteral nutrition, TPN)를 투여받는 환자에서 관찰된 높은 혈청 크롬 수치는 신체·정신적 효과에 영향을 주지 않는 것으로 밝혀졌다(46). 실제로 대다수의 환자들은 높은 혈청 크롬 수치에서 전혀 꿈을 꾸지 않았다. 이와같이 크롬이 신체·정신적 효과에 상관 관계가 없음이 밝혀졌음에도 불구하고 대부분 환자들은 크롬을 TPN에 포함시키기를 원하지 않았다.

③ 신기능부전이 크롬-picolineate와 관련있다는 임상 보고가 최근 보고되었다(48,49). 즉, 33세 여성이 체중 감량을 위해서 1200~2400 mg/day 크롬-picolineate를 4~5개월 복용 후, 신기능부전 외에 간기능부전과 용혈현상을 나타내었다. 크롬-picolineate 복용을 멈추고 일년 후 모든 검사 수치는 정상으로 돌아왔으며, 세뇨관 감염 치료 후에 그의 상태는 눈에 띠게 호전되었다(49). 다른 예로(48), 49세 여성이 체중감량을 위해 크롬-picolineate를 600 mg/일씩 6주간 투여 받았으며 terazosin, hydrochlorothiazide, verapamil을 같이 복용하였다. 5개월 후에 간질성신염(interstitial nephritis)이 발견되었으며(48), 혈액 urea nitrogen 수치가 74 mg/dL, 혈액 크레아티닌 수치가 5.9 mg/dL를 나타내었다. 이들 두 환자의 경우, 신장 독성을 일으키는 다른 많은 약들을 같이 복용한 경우 이므로 크롬-picolineate로 인한 신장독성이라 할 수 없었다. 앞으로 더 많은 사례들이 연구되어 연관성을 확고히 정립해야 하며, 특히 picolineate 이외의 리간드를 함유한 크롬화합물이 검토되어야 할 것이다.

3가 크롬의 안전범위량

미국 EPA(United States Environmental Protection Agency)에 의해 정해진 3가 크롬의 참고 용량(RfD)은 28.3 µg/mol/kg(1.47 mg/kg)이다(50). 이 RfD는 SF(안전인자) 곱하기 “해로운 효과가 관찰되지 않는 수준”으로 계산되며 크롬의 SF인 1000은 다른 미량 원소들에 비해 높은 수치이다(39). 그러므로 체중 70 kg의 성인 남자는 ESADDI에 기초한 50~200 µg/day의 350배되는 70 mg/day까지 섭취가 가능하다.

크롬의 참고 용량이 매우 높은 것은 몇몇 실태에서 증명된다. 크롬-picolineate 1000 µg/day를 16주간 섭취한 당뇨병 환자에게서 해로운 효과가 전혀 발견되지 않았다(50). Chinese hamster ovarian 배양세포에 크롬-picolineate를 노출시킨 후

염색체이상유발성 염색체 결단을 나타내었으나 EPA는 이 염색체이상 증상의 데이터는 오직 변이원성을 확인할 때만 의미를 주기로 해석하였다(50). 앞에서 언급했듯이, 매우 높은 크롬 농도는 시험관에서 변이원성을 유도하였으나 209개의 실험 결과, 오직 48 경우에만 변이원성 효과가 나타났다. 그러므로, 3가 크롬에 대한 안전역은 영양소로 섭취하는 여러 용량들을 비교했을 때 대단히 넓은 것이다.

요 약

인슐린 작용을 강화시키는 LMWCr의 발견과 크롬 결핍과 관련있는 포도당 불내성(glucose intolerance)이 크롬 투여시 반응을 보여준 임상적 증명 이후, 크롬은 확실한 필수 영양소로 인식되고 보조제로 사용되고 있다. 시험관 실험에서 고농도의 3가 크롬을 배양 세포에 노출 시, 일부 연구 결과에서 염색체이상 유발과 변이원성 효과가 발견되긴 하였으나 이는 비타민 A, D, 니코틴산, 셀레늄 등과 같은 많은 다른 영양소의 과잉 섭취 시 독성 효과를 나타내는 정도로 해석되며, 시험관 실험 결과들이 발암성의 증거로 해석되지는 않는다. 3가 크롬을 경구 보조제로 투여된 임상 치료에서 환자들은 독성효과를 보이지 않았으며, 혈장 내 크롬 수치가 비 투여된 사람들에 비하여 조금 높았다. 크롬을 TPN 형태로 투여받은 환자들에게서도 우려했던 신체·정신적 효과와의 상관 관계가 없었으며 신기능부전을 나타낸 경우는 신장 독성을 주는 약들을 함께 복용한 경우로서, 우려되는 부작용은 없는 것으로 인정된다. 임상학적, 실험적으로 사용된 3가 크롬의 용량은 ESADDI에 규정된 범위 50~200 µg/day에서 전혀 독성을 나타내지 않았으며, 일반적인 사용에 기준이 될 것이다. EPA는 모든 관련 자료들을 검토한 후에 크롬의 참고용량(RfD) 수치를 70 mg/day로 결론지었으며, 다른 영양소들의 용량과 비교했을 때 대단히 넓은 수치이다. 3가 크롬은 당뇨병, 임신성 당뇨병, 인슐린 내성, 비정상적 지방대사를 개선시키기 위한 영양소로서 가능성을 가진다. 또한 크롬의 보충은 제II형 당뇨병과 다양한 심혈관계 질환을 예방하거나 치료하는데 가장 유용한 것으로 밝혀졌다. 앞으로는 크롬 보조제 사용시, 일부 연구자들이 3가 크롬 1000 µg/day의 안전성을 입증한 것과 같이 용량을 늘려 임상실험을 시도한 후 안전과 효능을 증명하는 것이 필요하다.

문 헌

- Nriagu JO, Pacyna. 1988. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature* 333: 134-139.
- Wade MJ, David BK, Carlisle JS, Klein AK, Valoppi LM. 1993. Environmental transformation of toxic metals. *Occup Med* 8: 575-597.
- Baruthio F. 1992. Toxic effects of chromium and its compounds. *Biol Trace Res* 32: 145-153.

4. International Agency for Research on Cancer. 1990. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks in humans. Chromium, nickel and welding. *World Health Organization* 49: 19-527.
5. Schwarz K, Mertz W. 1959. Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Arch Biochem Biophys* 85: 292-295.
6. Mertz W. 1998. Interaction of chromium with insulin: a progress report. *Nutr Rev* 56: 174-177.
7. Elias Z, Poirot O, Schneider O, Daniere MC, Terzetti F, Guedenet JC, Cavelier C. 1986. Cellular uptake, cytotoxic and mutagenic effects of insoluble chromic oxide in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res* 168: 159.
8. Lim TH, Sargent T, Kusubov N. 1983. Kinetics of trace element chromium (III) in the human body. *Am J Physiol* 244: R445-R454.
9. Gargas ML, Norton RL, Paustenbach DJ, Finley BL. 1994. Urinary excretion of chromium by humans following chromium picolinate: implications for biomonitoring. *Drug Metab Dispos* 22: 522-529.
10. World Health Organization. 1973. *WHO Tech Res Ser*: 532.
11. Stearns DM, Belbruno JJ, Wetterhahn KE. 1995. A prediction of chromium (III) accumulation in humans from chromium dietary supplements. *FASEB J* 9: 1650-1657.
12. Dillon CT, Lay PA, Cholewa M, Legge GJF, She-McCarthy G. 1997. Microprobe X-ray absorption spectroscopic determination of the oxidation state of intracellular chromium following exposure of V79 Chinese hamster lung cells to genotoxic chromium complexes. *Chem Res Toxicol* 10: 533-535.
13. Wada O, Wu GY, Yamamoto A, Manabe S, Ono T. 1983. Purification and chromium-excretory function of low-molecular-weight, chromium binding substances from dog liver. *Environ Res* 2: 228-239.
14. Yamamoto A, Wada O, Ono T. 1984. Distribution and chromium-binding capacity of a low-molecular-weight, chromium-binding substance in mice. *J Inorg Biochem* 22: 91-102.
15. Stohs SJ, Bagchi D. 1995. Oxidative mechanism in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med* 18: 321-336.
16. Standeven AM, Wetterhahn KE. 1989. Chromium (VI) toxicity: Uptake, reduction and DNA damage. *J Am Coll Toxicol* 8: 1275-1288.
17. Ottenwalder H, Wiegand HJ, Bolt HM. 1988. Uptake of ⁵¹Cr (VI) by human erythrocytes: evidence for a carrier-mediated transport mechanism. *Sci Total Environ* 71: 561-566.
18. Anderson M, Riley D, Rotruck J. 1980. Chromium (III) tris-acetylacetone: an absorbable, bioactive source of chromium. *Fed Proc* 39: 787.
19. Yamamoto A, Wada O, Manabe S. 1989. Evidence that chromium is an essential factor for biological activity of low-molecular-weight chromium binding substance. *Biochem Biophys Res Commun* 163: 189-193.
20. Davis CM, Vincent JB. 1997. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* 15: 4382-4385.
21. Vincent JB. 1999. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium-binding substance. *J Am Coll Nutr* 18: 6-12.
22. David CM, Sumrall KH, Vincent JB. 1996. A biologically active form of chromium may activate a membrane phosphotyrosine phosphatase. *Biochemistry* 35: 12963-12969.
23. David CM, Vincent JB. 1997. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* 36: 4382-4385.
24. Costa M. 1997. Toxicity and carcinogenicity of Cr(VI) in animal models and humans. *CRC Crit Rev Toxicol* 27: 431-442.
25. Shi X, Mao Y, Knapton AD, Ding M, Rojanasakul Y, Gannett PM, Dalal NS, Liu K. 1994. Reaction of Cr(VI) with ascorbate and hydrogen peroxide generates hydroxyl radicals and causes DNA damage: Role of Cr(IV)-mediated Fenton-like reaction. *Carcinogenesis* 15: 2475-2478.
26. Dizdaroglu M. 1991. Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *Free Radical Biol Med* 10: 225-242.
27. Brambilla G, Martelli A, marinari UM. 1989. Is lipid peroxidation associated with DNA damage? *Mutat Res* 214: 123-127.
28. Ye J, Zhang X, Young HA, Shi X. 1995. Chromium (VI)-induced nuclear factor- κ B activation in intact cells via free radical reactions. *Carcinogenesis* 16: 2401-2405.
29. Bagchi D, Bagchi M, Balmori J, Ye X. 1997. Comparative induction of oxidative stress in cultured J774A.1 macrophage cells by chromium picolinate and chromium nicotinate. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 97: 335-346.
30. Ryberg D, Alexander J. 1990. Mechanisms of chromium toxicity in mitochondria. *Chem Biol Interact* 75: 141-145.
31. De Flora S, Bagnasco M, Serra D, Zanacchi P. 1990. Genotoxicity of chromium compounds. A review. *Mutat Res* 238: 99-172.
32. Danielsson BR, Dencker L, Khayat A, Orsen I. 1982. Embryotoxicity of chromium: distribution in pregnant mice and effect on embryonic cells in vitro. *Arch Toxicol* 51: 233-245.
33. Endo A, Watanabe T. 1988. Analysis of protective activity of N-acetylcysteine against teratogenicity of heavy metals. *Reprod Toxicol* 6: 9-19.
34. Ueno S, Susa N, Furukawa Y. 1990. Uptake and distribution of chromium in isolated rat hepatocytes and its relation to cellular injury. *Kiasato Arch Exp Med* 63: 49-57.
35. Rajaram R, Nair BU, Ramasami T. 1995. Chromium (III) induced abnormalities in human lymphocyte cell proliferation: evidence for apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 210: 434-440.
36. Ivankovic S, Preussmann R. 1975. Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. *Food Cosmet Toxicol* 13: 347-351.
37. Stearns DM, Wise JP Sr, Patierno SR, Wetterhahn KE. 1995. Chromium (III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovarian cells. *FASER J* 9: 1643-1648.
38. Jeejeebhoy KN. 1999. Chromium and parenteral nutrition. *J Trace Elem Exp Med* 12: 85-90.
39. Hathcock JN. 1996. Safety limits for nutrients. *J Nutr* 126 (suppl): 2386-2389.
40. Anderson RA. 1997. Chromium as an essential nutrient for humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 26(suppl): 35-41.
41. Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX. 1980. Beneficial effects of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects. *Diabetes* 29: 919-925.
42. Anderson RA. 1994. Stress effects on chromium nutrition of humans and animals. In Biotechnology in the Feed Industry. *Proc Alltech Annu Spmp 10th* Nottingham Univ Press, Nottingham, England. p 267-274.
43. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N. 1997. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 46: 1786-1791.
44. Burton JL, Nonnecke BJ, Dubeski PL, Elasser TH, Mallard BA. 1996. Effects of supplemental chromium on production of cytokines by mitogen-stimulated bovine peripheral blood mononuclear cells. *J Dairy Sci* 79: 2237-2246.

45. Kegley EB, Spears JW, Brown TT Jr. 1997. Effect of shipping and chromium supplementation on performance response, and disease resistance in steers. *J Anim Sci* 75: 1956-1964.
46. Lovrincevic I, Leung FY, Alfieri MAH, Grace DM. 1996. Can elevated chromium induce somatopsychic responses? *Biol Trace Elem Res* 55: 163-171.
47. Schrauzer GH, Shrestha KP, Arce MF. 1992. Somatopsychological effects of chromium supplementation. *J Nutr Med* 3: 43-48.
48. Wasser WG, Feldman NS, D'Agati VD. 1997. Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picolinate [letter]. *Ann Intern Med* 126: 410.
49. Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, McGoldrick MD. 1998. Chromium picolinate toxicity. *Ann Pharmacother* 32: 428-431.
50. Hathcock JN. 1997. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr* 66: 427-437.

(2003년 12월 12일 접수; 2004년 3월 26일 채택)