

NGU-rapport nr. 88.056

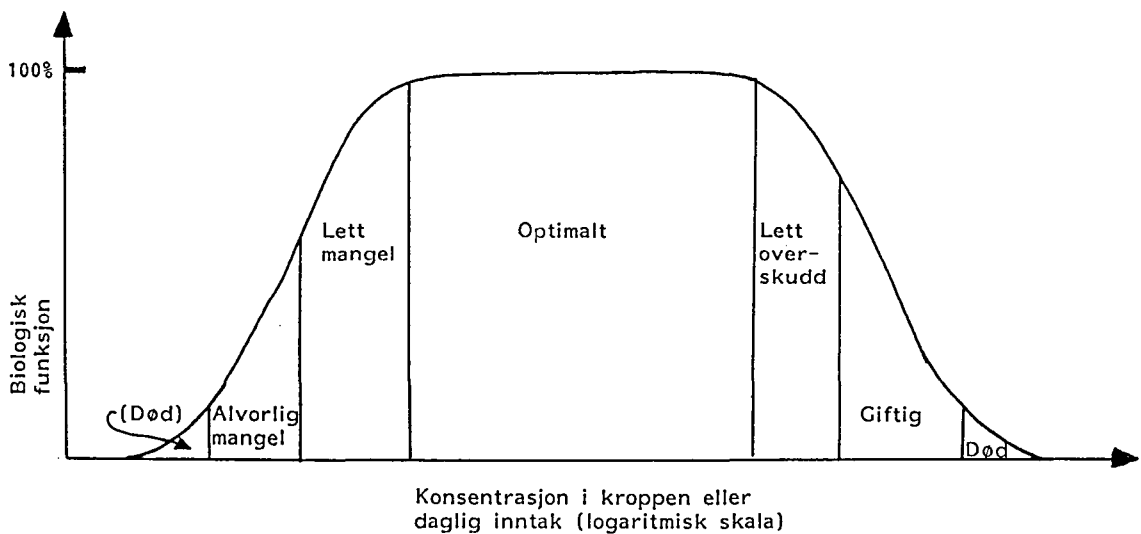
Kromforbindelser
og
human helse

Rapport nr. 88.056	ISSN 0800-3416	Åpen/Åpnet/Åpne	
Tittel: Kromforbindelser og human helse			
Forfatter: Trond Peder Flaten		Oppdragsgiver: NGU/Universitetet i Trondheim	
Fylke: —		Kommune: —	
Kartbladnavn (M. 1:250 000) —		Kartbladnr. og -navn (M. 1:50 000) —	
Forekomstens navn og koordinater: —		Sidetall: 19	Pris: 40.-
		Kartbilag: 0	
Feltarbeid utført: —	Rapportdato: 08.03. 1988	Prosjektnr.: 1859	Seksjonsleder: R.T. Ottesen <i>R.T. Ottesen</i>
<p>Sammendrag:</p> <p>Krom er både et toksisk og et essensielt element. De toksiske virkningene skyldes nesten utelukkende arbeidsmessig eksponering for seksverdig krom. De viktigste skadevirkningene er kreft, allergisk eksem og kromsår. Det kan anslås at i underkant av 10000 nordmenn er under potensiell risiko for de sykdomstilstandene som kan relateres til inhalasjon av krom, og at Norge har i størrelsesorden 5-10000 kromallergikere. Treverdig krom ser ut til å være en nødvendig kofaktor for insulin, og nedsatt glukosetoleranse har sannsynligvis ofte sammenheng med krommangel. Det er derfor mulig at krommangel er en risikofaktor for sukkersyke og hjerte/karsykdommer. Det finnes holdepunkter for at krominntaket for store deler av den norske befolkningen er suboptimalt, men kunnskapene er foreløpig for mangelfulle til å gi en generell anbefaling av kromtilskudd.</p>			
Emneord	KROM	FORURENSNING	
GEOKJEMI	KREFT	SPORELEMENT	
BIBLIOGRAFI	HJERTEKARSYKDOMMER	SYKDOMSDATA	

1. INNLEDNING

Denne rapporten bygger på forfatterens prøveforelesning til graden doktor ingeniør ved Norges tekniske høgskole. Rapporten er ikke ment å gi en fullstendig oversikt over helsevirkninger av krom. En noe forkortet versjon er sendt til Tidsskrift for Den norske lægeförening for publisering. Sverre Langård og Knut Westlund takkes for verdifulle kommentarer til manuskriptet.

Fra yrkesmedisinen er det vel kjent at krom er et toksisk element. Krom er kanskje det metallet som har størst kvantitativ betydning for helseskader hos nordmenn (4). Imidlertid kan krom også ha gunstige virkninger for menneskets helse; det er nå generelt akseptert at krom er et essensielt element. Denne dualismen er et eksempel på Paracelsus' gamle læresetning fra 1500-tallet: Det er dosen som bestemmer om et bestemt stoff er en gift eller et botemiddel. Dette kan illustreres ved en såkalt "total biologisk dose-responskurve" for essensielle sporelementer, først beskrevet av Gabriel Bertrand i begynnelsen av dette århundret (fig. 1):



Figur 1. Total biologisk dose-responskurve for sporelementer.

Ved svært liten tilgang på et bestemt essensielt sporelement hemmes en eller flere kroppsfunksjoner. Ved økende daglig inntak, og dermed økende konsentrasjon i kroppen, vil ulike mangelsymptomer gradvis forsvinne, inntil et nivå nås der de aktuelle kroppsfunksjonene fungerer optimalt. Kroppen opprettholder denne optimale funksjonen for et mer eller mindre bredt område for daglig inntak ved hjelp av ulike reguleringsmekanismer som med et fellesord kalles homeostase. Når eksponeringen blir høyere enn homeostasens kapasitet, begynner stoffets toksiske egenskaper å gjøre seg gjeldende, og virkningene blir stadig mer alvorlige etter som eksponeringen øker. For toksikologer og ernæringsfysiologer er det en viktig oppgave best mulig å bestemme dette området for "trygg og tilstrekkelig eksponering", der organismen er beskyttet både mot mangel og mot toksisk overskudd av ulike sporelementer. For krom ser det imidlertid ut til at ulike

kjemiske former er ansvarlig for de viktigste toksiske, hhv. gunstige virkningene (se nedenfor). Det som er sagt over, og illustrert i fig. 1, er derfor ikke helt riktig for kroms vedkommende.

De toksiske virkningene av krom var kjent lenge før de gunstige. Det samme er tilfelle for andre sporelementer, f.eks. selen, og har sammenheng med utviklingen av analyseteknikker; det er først i nyere tid at vi er blitt i stand til å registrere de små konsentrasjonene vi trenger av enkelte sporelementer. For krom kan dette illustreres ved en kort historisk oversikt:

- 1798: Elementet krom ble isolert.
- Få år senere: Humantoksiske effekter kjent (2).
- 1824: De første resultatene fra dyreforsøk (3).
- 1932: Første publikasjon som koplet lungekreft til kromeksponering (4).
- 1959: Påvist essensielt i dyreforsøk (5).
- 1977: Påvist essensielt for mennesker (6).

Krom kan forekomme i 6 ulike oksidasjonstrinn, fra 0 til +6. I helse-sammenheng er det nesten utelukkende treverdig og seksverdig krom som har betydning. I naturen forekommer krom stort sett som krom(III), som er det oksidasjonstrinnet som har betydning i ernæringssammenheng. Krom(VI), derimot, er et sterkt oksidasjonsmiddel og derfor ustabil i de fleste naturlige miljøer. Forekomsten av krom(VI) er nesten alltid knyttet til menneskelig aktivitet, og skadevirkninger forekommer derfor stort sett hos dem som er utsatt for krom i et arbeidsmiljø. I vannløsninger finnes krom(VI) som et oksy-anion (kromat, hydrokromat eller dikromat, avhengig av pH-verdien). Dette anionet kommer relativt lett gjennom biologiske membraner, i motsetning til krom(III). Denne forskjellen, og det at krom(VI) er et sterkt oksidasjonsmiddel, er de viktigste forklaringene på at krom(VI) er mer toksisk enn krom(III).

Flere omfattende oversikter over de medisinske, toksikologiske og biologiske virkningene av krom er publisert i de senere år (7-9).

2. TOKSISITET

De viktigste negative helsevirkningene av krom er akutte forgiftninger, etsevirksomheter på hud og slimhinner, kromallergi og lungekreft. Bortsett fra kromallergi, er helseskader praktisk talt utelukkende knyttet til yrkeseksponering. Langård (1) har anslått at 8-9000 personer i Norge er under potensiell risiko for de sykdomstilstandene som kan relateres til inhalasjon av krom.

Yrkeseksponering for krom(VI) kan foregå i et stort antall industri typer. Krom framstilles fra kromittmalm, FeCr_2O_4 , de viktigste produsentlandene er Sør-Afrika og Sovjetunionen. Av totalt utvunnet malm går 60-70% (10) til å framstille ferrokrom, som Norge inntil nylig har vært en viktig produsent av. I denne industrien har anslagsvis 1000-1200 nålevende personer vært eksponert for krom(VI) i Norge (1). Ca. 15% av malmen oksideres til

natriumkromat eller natriumdikromat, og 15-20% går til ildfaste materialer, først og fremst foringer til smelteovner (10).

Ferrokrom benyttes hovedsakelig til produksjon av rustfritt stål og andre metallegeringer. Ved sveising av rustfritt eller syrefast stål (ca. 10-20% krom), vil sveiserøyken inneholde krom(VI) (11). Antallet potensielt eksponerte sveisere i Norge (nåværende og tidligere) kan anslås til 3-4000 (1).

Natriumkromat brukes i svært mange kjemiske industrier, hvorav framstilling av krompigmenter og kromtrioksyd er de viktigste. Både framstilling av pigmenter og bruken av disse kan medføre helseskader, antall yrkeseksponerte personer i Norge kan anslås til ca. 1000 (1). Kromtrioksyd brukes hovedsakelig til forkromming: En gjenstand av et annet metall, f.eks. jern, senkes ned i et bad av kromtrioksyd i svovelsyreløsning, og det settes på en spenning slik at krom(VI) reduseres til krommetall og avsettes som et tynt lag på overflaten. I denne prosessen produseres det gassbobler ved elektrodene, og når disse brister på væskeoverflaten, spres små dråper ut i lufta. Disse dråpene er hovedkilden til krom i arbeidssatmosfæren i forkrommingsindustrien. Rundt 500 nålevende nordmenn er eller har vært eksponert for krom(VI) i denne industrien (1).

2.1. AKUTTE FORGIFTNINGER

Ca. 5g krom(VI) inntatt gjennom munnen (f.eks. i selvmordsøyemed) regnes som en dødelig dose (9), hovedsakelig fordi vevet i mage-tarmkanalen ødelegges med så stort blod- og væsketap at pasienten går i sjokktilstand. Ved noe lavere doser (ca. 1-2 g) får nyrene de største skadene (nekrose av epitelet i proksimale tubuli). Andre utsatte organer er leveren, de bloddannende organene og nervesystemet.

Ved uhell, spesielt aktuelt i forkrommingsindustrien, kan større deler av kroppen bli forbrent av kromsvovelsyre. Svovelsyren ødelegger huden ved dehydrering, og store mengder krom kan dermed bli tatt opp i blodet og skade de samme organene som nevnt over (12-14). Uhell av denne typen som er alvorlige nok til å gi livstruende situasjoner rammer hvert år anslagsvis 40-120 personer på verdensbasis (15).

2.2. KROMSÅR

Dersom krom(VI) kommer i kontakt med hud som på forhånd er skadet, og krom dermed kommer ned i vevet, kan det dannes et kromsår eller "kromhull" (16). Dette er den mest klassiske yrkeskaden av krom, og ble beskrevet så tidlig som i 1827 (17). Et kromsår utvikles gradvis over tid, og får etter hvert form av et rundt hull noen få millimeter i diameter. Sårene dannes ofte ved neglerøttene, på knokkene, og ellers der huden kan være skadet (18,9,16). I alvorlige tilfeller kan såret etse seg helt ned til beinet. Forekomsten av kromsår har avtatt i de senere årene p.g.a. bedre arbeidsmiljø og forebyggende tiltak, men kromsår er fortsatt et problem (16,19).

Ved høye konsentrasjoner av krom(VI) i arbeidsatmosfæren kan det oppstå en skade på skilleveggen i nesens (20,21,9). Denne skaden opptrer som regel 1,5 - 2 cm fra bakre og nedre kant av skilleveggen, der slimhinnen er tynn og har dårlig blodtilførsel. Etter hvert perforeres slimhinnen, brusken angripes, og til slutt kan det være dannet et hull tvers gjennom skilleveggen. Dette er en klassisk skade hos kromarbeidere. Hullet blir ikke så stort at nesens deformerer, men noen arbeidere får en forstyrrende "plystrelyd" ved innånding (9,21).

Det antas at sår dannelse og gjennomhulling av neseskilleveggen kan opptre ved luftkonsentrasjoner av krom(VI) rundt 0.1 mg/m^3 (22). Dette var tidligere ingen uvanlig høy konsentrasjon i arbeidsatmosfæren, verdier på flere mg/m^3 har vært rapportert (23). Kleinfeld og Rosso (24) har rapportert gjennomhulling etter 1 måneds eksponering for $0,18 - 1,4 \text{ mg/m}^3 \text{ CrO}_3$ i væskeform, og Langård og Norseth (9) har observert sår dannelse etter 2 uker og gjennomhulling etter 2 måneders eksponering for ca. $1 \text{ mg sinkkromat/m}^3$ i Norge. Til sammenlikning er krominnholdet i uforurenset uteluft som regel under 0.00001 mg/m^3 , og i byluft opp til ca. 0.00005 mg/m^3 (25).

2.3. KROMALLERGI

Krom er en av de vanligste årsakene til allergisk betinget eksem (16,19,26,27). Ved siden av nikkel, er krom den viktigste årsaken til yrkesbetingete hudlidelser (27). Det er imidlertid viktig å være klar over at metallisk krom antakelig ikke virker sensibiliserende (28,16), slik tilfellet er for nikkel. Selv om også krom(III) ser ut til å kunne virke sensibiliserende (29), antas de fleste tilfellene å skyldes krom(VI), som til en viss grad kan trenge gjennom huden (16,19,27). Inne i hudcellene reduseres krom(VI) raskt til krom(III). Det komplette antigenet antas å være forbindelser mellom krom(III) og proteiner eller andre bestanddeler i hudcellene (19,27,30). Den vanligste årsaken til kromallergi har vært sement (31). Portlandssement er rapportert å inneholde opptil $40 \text{ mg vannløselig krom(VI) pr. kg}$ (32). Sementeksem har vært kjent i svært lang tid (16), og rundt 1950 ble det påvist at sementeksem skyldes sementens innhold av krom(VI) (33,34). Høvdning (35) rapporterte i 1970 at 9% (33 menn) av murere i Bergen og omegn hadde en positiv kromat-test, og 17 av disse hadde sementeksem. Antall tilfeller av sementeksem har imidlertid avtatt i de senere år (16). Ved å tilsette jernsulfat (toverdig jern) til sement, kan krom(VI) reduseres til krom(III), men det er ikke klart om dette har vært med på å redusere forekomsten av sementeksem (36,37).

De fleste tilfellene av kromallergi skyldes yrkeseksponering (16,19,27), hvorav sement altså har vært den viktigste enkeltkilden. I enkelte sammenhenger er imidlertid også den generelle befolkningen utsatt:

Kromforbindelser brukes ofte for å garve lær. Kromallergi forekommer hyppig blant ansatte i garverier, selv om det som oftest benyttes treverdig krom. Nå finnes det nesten ikke garverier igjen i Norge. Kromgarvete sko kan i enkelte tilfeller antakelig forårsake kromallergi. Kromgarvet lær inneholder typisk 1-4 prosent krom

(38), og det er vist at svetteekstrakter av lær kan inneholde betydelige mengder av både krom(III) og krom(VI) (39).

Fyrstikkhoder inneholder som regel krom(VI) (40), og det finnes indikasjoner på at disse kan forårsake kromeksem både hos arbeidseksponerte (41) og hos brukere (40). Personer som har en etablert kromallergi bør unngå kontakt med fyrstikker (40).

I enkelte land tilsettes krom(VI) til blekemidler og vaskemidler for husholdningsbruk. Dette har forårsaket kromallergi spesielt i Israel, men også i Frankrike, Belgia, Spania og Italia (16,19).

Kromallergi kan kanskje også forårsakes av metallproteser og andre implantater (42). Carlsson og medarbeidere (43) konkluderte imidlertid i en studie av 246 pasienter med hofteproteser at det er tvilsomt om sensibilisering kan induseres av slike implantater, men at en bør være forsiktig med å bruke krom eller andre metaller hvis pasienten på forhånd er allergisk overfor slike metaller. Det finnes heller ingen holdepunkter for at kromallergi kan forårsakes av krominnholdet i tannproteser (44).

Kromeksem er vanskelig å bli kvitt, delvis fordi det er vanskelig å unngå stadig kontakt med kromforbindelser i dagliglivet. Ingen effektive behandlingsmetoder er kjent (19). Langård (1) anslår at det samlede antall kromallergikere i Norge kan være i størrelsesorden 5-10000 personer.

Yrkeseksponering for krom(VI) kan også forårsake allergiske astmatiske reaksjoner (45), men dette er adskillig sjeldnere enn hudallergi.

2.4. KREFT

Det er allment akseptert at visse kromforbindelser kan forårsake kreft i åndedretsorganene (9,23,46,47). Lungekreft hos arbeidere utsatt for kromatstøv ble anerkjent som yrkessykdom i Tyskland så tidlig som i 1936. Senere er dette blitt bekreftet i flere epidemiologiske studier i ulike industrityper i ulike land (se 9,23,46,47), inkludert Norge (48,49). Langård (1) har anslått at eksponering for krom(VI) medfører ca. 6 lungekrefttilfeller pr. år i Norge. Et stort antall studier av bakterier, cellekulturer, og til dels av dyr (se 9,23,46,47,50,51) underbygger resultatene fra de epidemiologiske studiene. Det knytter seg imidlertid usikkerheter til (a) om ikke bare krom(VI), men også krom(III) kan være kreftframkallende, (b) om hvilke kromspecies som virker aktivt inne i cellene, og (c) om det er forskjeller på om det inhalerte kromet består av tyngre eller lettere løselige partikler eller væskedråper. Disse usikkerhetene diskuteres nedenfor.

De viktigste industritypene hvor betydelige mengder krom(VI) kan forekomme i arbeidsatmosfæren er nevnt ovenfor. De fleste epidemiologiske undersøkelser er gjort i industriene som framstiller kromat og kromfargestoffer; resultatene viser entydig, og spesielt sterkt for kromatindustrien, en overhyppighet av lungekreft. For andre industrityper er antallet epidemiologiske studier begrenset. En viktig og stor gruppe som må antas å være under

risiko, og der behovet for epidemiologiske studier er stort (52-54), er sveisere. Ved sveising av rustfritt stål er vanligvis over 50% av det totale krominnholdet i sveiserøyken vannløselig seksverdig krom (11,55). Det er målt opp til 1 mg Cr/m³ i arbeidsatmosfæren ved sveising (55,56), og sveiserøyk viser mutagene egenskaper (57,58).

Det bør også nevnes at enkelte epidemiologiske undersøkelser antyder en viss overhyppighet av kreft i mage-tarmkanalen, men dette er foreløpig svært usikkert (46).

Siden luftkonsentrasjonen av kromat på arbeidsplassene kan variere mye over tid og fra sted til sted, er det vanskelig å anslå hvor stor dose av krom arbeiderne har vært utsatt for i sin levetid. Det er derfor stort behov for dose-responsstudier for å kunne anslå hvor stor risikoen er på den enkelte arbeidsplassen. Det må imidlertid anses som bevist at kromat kan gi lungekreft, og kromatkonsentrasjonen i arbeidsatmosfæren må derfor holdes så lav som mulig. Det har vært foreslått at personer under 35 år burde frarådes å arbeide i kromatindustrien (9).

Det er også vanskelig å påvise hvilke kromforbindelser de ulike arbeiderne har vært utsatt for, siden de fleste industriene har en svært sammensatt blanding av slike forbindelser i arbeidsatmosfæren. Et unntak er forkrommingsindustrien (se ovenfor), der kreftrisikoen ser ut til å være adskillig mindre enn i kromat- og krompigmentindustrien (23,46,47). Dette tyder på at lettløselige kromforbindelser er lite karsinogene. En større britisk epidemiologisk studie publisert i 1987 viste imidlertid en svært signifikant overdødelighet av lungekreft blant forkrommingsarbeidere (59). Det vanlige synet er at de delvis løselige forbindelsene av krom(VI), f. eks. kalsiumkromat, er de mest potente karsinogenene, mens lettløselige og svært lite løselige forbindelser er mindre potente (23). Årsakene til disse forskjellene er ikke klarlagt (se 46,60,61), og derfor bør foreløpig alle forbindelser av krom(VI) anses å være kreftframkallende.

For at en mutasjon skal finne sted, må krom nå inn til cellekjernen. Krom(VI) kommer relativt lett gjennom biologiske membraner, i motsetning til krom(III) (se ovenfor). Krom(VI) reduseres raskt til krom(III) i kontakt med organiske molekyler, f.eks. glutathion (61,62), og det kan dannes stabile krom(III)-komplekser. Dersom krom(VI) krysser både cellemembranen og kjernemembranen før reduksjonen skjer, kan det oppstå en mutasjon; enten som et resultat av at krom vekselvirker direkte med DNA under selve reduksjonsprosessen, eller ved at allerede reduserte krom(III)-komplekser vekselvirker med DNA (50). Det er altså mulig at det endelige mutagenet er et kompleks av treverdig krom (50,51,63). Krom(III) har koordinasjonstall 6, dvs. at det kan danne kjemiske bindinger i 6 retninger, og siden ladningen er såvidt høy som +3, kan krom(III) danne sterke kryssbindinger innen et DNA-molekyl eller mellom et DNA-molekyl og et protein. Dersom den skaden som oppstår ved denne bindingen er alvorlig nok, og dersom den ikke repareres, kan det oppstå en mutasjon, og dermed er grunnlaget lagt for en mulig utvikling mot kreft. Resultater fra forsøk med rendyrket DNA (50,51) støtter hypotesen om at det endelige mutagenet er krom(III): I dette systemet, der krom ikke behøver å krysse membraner for å nå

fram til DNA, induserer krom(III) DNA-forandringer adskillig mer effektivt enn krom(VI). I studier der DNA er beskyttet av membraner (bakterier, cellekulturer o.a.), er derimot krom(VI) mer effektivt, både til å indusere mutasjoner, kromosomforandringer, og transformasjoner av celler (50,51).

3. KROM SOM ESSENSIELT ELEMENT

I 1955 rapporterte Mertz og Schwartz at rotter på en spesiell diett utviklet nedsatt glukosetoleranse, mens tilskudd av små mengder ølgjær motvirket dette (64). Nedsatt glukosetoleranse betyr at organismen bruker for lang tid på å få ned konsentrasjonen av blodsukker til det normale etter intravenøs injeksjon av glukose (druesukker) (65). Nedsatt glukosetoleranse tyder derfor på at transporten av sukker fra blodet inn i cellene er hemmet. Denne transporten reguleres av insulin (66), og nedsatt glukosetoleranse indikerer derfor enten at kroppen ikke produserer nok insulin, eller at insulinet av en eller annen grunn ikke fungerer. Mertz og Schwartz satte fram en hypotese om at et ukjent næringsmiddel i ølgjær var nødvendig for glukosetoleransen, og dette stoffet kalte de glukosetoleransefaktor (GTF). De begynte så systematisk å tilsette ulike elementer til den mangelfulle dietten, og 4 år og 47 elementer senere rapporterte de at krom(III) var den aktive bestanddelen i GTF (5).

Den nøyaktige strukturen av GTF er ukjent (67), men det ser ut til at trans-nikotinsyre er en viktig bestanddel (67-69). Et plausibelt syn går ut på at "GTF" bør anses som et løst begrep for en gruppe av substanser heller enn et spesifikt kjemisk kompleks, og at en bedre betegnelse er "biologisk aktivt krom" (70,71). Det ser ut til at en betydelig andel krom i ulike matvarer finnes i biologisk aktiv form, og at kroppen kan omdanne uorganisk krom til biologisk aktivt krom (69-71).

Det bør også nevnes at enkelte nyere biokjemiske studier antyder at krom ikke er en aktiv bestanddel i GTF (72,73).

Det er gjort få studier av virkemåten for GTF (67). En viktig årsak er at selve strukturen er så dårlig kjent. Imidlertid ser insulin ut til å virke ved at det bindes kovalent til en spesifikk reseptor på cellemembranen (66,74), og dermed muliggjøres transport av sukker-molekyler fra blodet inn i cellene. Ulike studier antyder at GTF virker direkte forsterkende på insulinets effekt; GTF kan ikke substituere insulin, og insulin er ikke aktivt i fravær av GTF (67,70). Den mest attraktive hypotesen er kanskje at GTF har sin egen reseptor på cellemembranen nær insulinets reseptor, og at binding av GTF til denne reseptoren potensierer insulinets aktivitet (67).

Siden GTF tydeligvis er nødvendig for optimal funksjon av insulin, er et naturlig spørsmål om krommangel kan spille en rolle i etiologien eller patogenesen av sukkersyke.

3.1. KROM OG SUKKERSYKE (DIABETES)

Rotter på en kromfattig diett kan utvikle diabetesliknende symptomer (75). Det er ikke utført omfattende epidemiologiske studier av forholdet mellom krominntak og aldersdiabetes (men se 76). Imidlertid er det utført en håndfull mindre studier (se 70,77) av kromtilskudd til aldersdiabetikere. Resultatene er langt fra entydige, men i de fleste arbeidene er det rapportert en bedring i glukosetoleranse og/eller andre positive responser hos ca. halvparten av pasientene etter kromtilskudd. Ved vurdering av slike studier er det viktig å være klar over at krommangel sannsynligvis er en tilstand som utvikler seg over mange år. Det er derfor sannsynlig at det også vil ta lang tid å korrigere en slik mangeltilstand. Aldersdiabetes, nedsatt glukosetoleranse o.a. har selvfølgelig også andre årsaker, og kromtilskudd kan ikke ventes å virke gunstig når disse tilstandene primært skyldes andre forhold. En bør også være klar over at økt sukkerinnhold i blodet øker utskillingen av krom gjennom urinen, og diabetikere utskiller mer krom gjennom urinen enn friske personer (78,70). Lavt krominnhold i kroppen hos diabetikere kan derfor være en virkning av sukkersyken i stedet for en årsak. Selv om det ser ut til at enkelte diabetikere reagerer positivt på kromtilskudd, kan dette ennå ikke anbefales som en generell del av behandlingen av allerede etablert sukkersyke. Imidlertid er det fortsatt et åpent spørsmål om kromtilskudd kan utsette eller forhindre aldersdiabetes hos enkelte pasienter. Kromtilskudd har åpenbart gunstige virkninger som bedret glukosetoleranse, senkning av blodinsulinnivået o.a., i hvert fall for enkelte personer; slike gunstige virkninger er rapportert i de fleste av studiene utført på feilernærte barn i ulike land, og på eldre og andre med nedsatt glukosetoleranse, men uten etablert sukkersyke (70,77,79). En nylig publisert klinisk studie (80) antyder at en viktig årsak til at ikke alle får bedret en nedsatt glukosetoleranse ved kromtilskudd, kan være at noen personer har et utilstrekkelig inntak av nikotinsyre, som ser ut til å være en nødvendig bestanddel av GTF (se ovenfor). Til slutt kan det nevnes at kromtilskudd også ser ut til å virke positivt ved et nedsatt blodsukkernivå (81).

Den sterkeste dokumentasjonen for at krom er essensielt også for mennesker kommer fra 3 kasusbeskrivelser av pasienter på total parenteral ernæring (TPN, all næring tilført utenom tarmen, som regel intravenøst) (6,82,83). Alle disse tre pasientene fikk etter lengre tids TPN forhøyde blodsukkernivåer, sukker i urinen og vekttap, men samtidig var insulinkonsentrasjonen i blodet forhøyet. Insulintilskudd og økt kaloriinntak hadde ingen virkning. Insulinmangel var derfor ikke årsaken til blodsukkerforhøyelsen. Når derimot krom ble tilsatt til næringsløsningen, falt blodsukkernivået i løpet av få dager ned til det normale, og de nevrologiske symptomene som to av disse pasientene hadde, ble også borte etter kromtilskuddet. Blodsukkernivået holdt seg lavt også etter at insulintilførselen ble avsluttet. Den første av disse kasusrapportene ble publisert i 1977, og i 1979 foreslo the Nutrition Advisory Board of the American Medical Association en kromtilførsel på 10-15 mikrogram pr. dag for de fleste voksne pasienter på TPN, avhengig av individuelle behov (84).

3.2. KROM OG HJERTE/KARSYKDOMMER

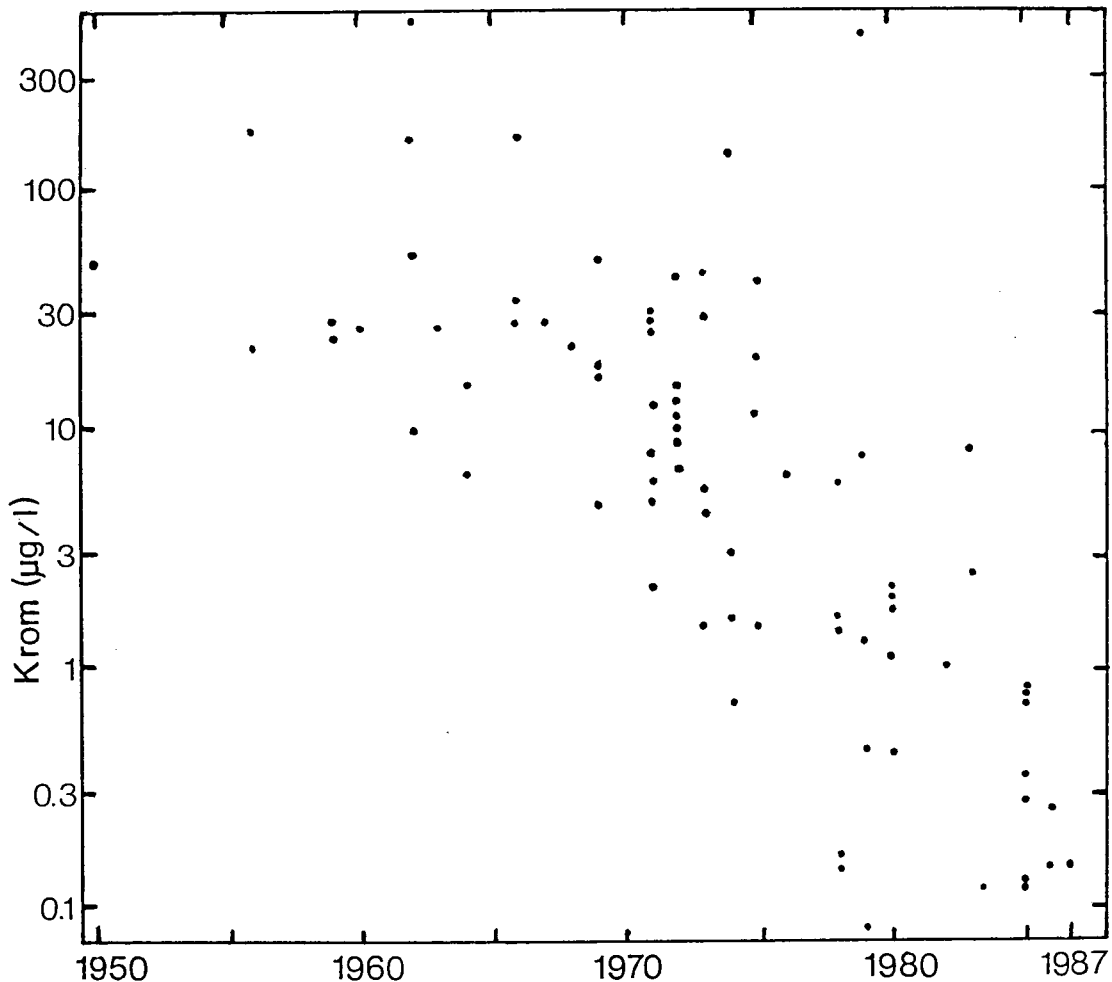
Ved at krommangel gir forstyrrelser i karbohydrat- og lipid-metabolismen, først og fremst gjennom sin virkning på insulinet, påvirkes flere av de kjente risikofaktorene for hjerte/karsykdommer (85,86). For det første er antakelig en forhøyet blodkonsentrasjon av insulin en risikofaktor (87,88). Krommangel ser ut til å medføre at cellene har en nedsatt følsomhet for insulin (se ovenfor). En slik nedsatt følsomhet vil naturlig kompenseres ved at mer insulin skilles ut fra bukspyttkjertelen. Ulike studier (se 70,77,85) har demonstrert senkning av en forhøyet blodkonsentrasjon av insulin etter kromtilskudd. For det andre ser det ut til at kromtilskudd senker innholdet av kolesterol i serum, og påvirker forholdet mellom HDL- og LDL-kolesterol i en gunstig retning, også hos mennesker med normal glukosetoleranse (se 70,77,85,86). For det tredje finnes det indikasjoner på at også nedsatt glukosetoleranse er en risikofaktor for hjerte/karsykdommer (85,87), men dette er omstridt (65). Forholdet mellom krom og nedsatt glukosetoleranse er diskutert ovenfor.

Krominnholdet i aorta og andre organer (89), plasma (90) og hår (91) har vært rapportert lavere ved tilfeller av koronar hjertesykdom enn hos kontrollpersoner. Hos rotter er det indikasjoner på at krommangel kan forårsake hyperkolesterolemi og økt tendens til dannelselse av atheromatøse plaques (89), og kromtilskudd kan gi regresjon av kolesterolinduserte plaques hos kaniner (92). I vestlige land, der forekomsten av hjerte/karsykdommer er relativt høy, avtar kromkonsentrasjonen i serum og ulike vev med økende alder; dette ser ikke ut til å være tilfelle i mere "primitive" samfunn, der kromnivåene i vev er betydelig høyere, og der hjerte/karsykdommer er adskillig sjeldnere (89).

3.3. ANALYSETEKNISKE PROBLEMER

Ved vurderinger av litteraturverdier for kromkonsentrasjoner i blod, annet vev, planter eller mat, er det viktig å være klar over at det er betydelige problemer forbundet med analyse av små mengder krom i biologisk materiale (93-95). Figur 2 viser 80 "normalkonsentrasjoner" for krom i humant fullblod, serum eller plasma publisert mellom 1950 og 1987 (70,95-103). Verdiene varierer fra 520 µg/l (1962) til 0.079 µg/l (1979), altså med en faktor på 6500. Selv om spredningen er stor, er det en tydelig tendens til at verdiene har avtatt med tiden. Den virkelige normalverdien ligger antakelig godt under 1 µg/l, kanskje også under 0.1 µg/l. Kunstig høye analyseverdier kan skyldes flere forhold (93-95), de mest aktuelle er kontaminasjon av prøver og for lav følsomhet for analysemetodene. For eksempel kan bruk av sprøytespisser av rustfritt stål kontaminere en blodprøve med opptil 90 µg krom/l (104). Når blodinnholdet kanskje er 1 µg/l, vil ikke en analyse av en slik prøve være mye verdt.

Figur 2 illustrerer generelle problemer i sporelementanalyse. Behovet for analysenøyaktighet kan ikke understrekes sterkt nok, og 20-30 år er en høy alder i denne sammenhengen.



Figur 2. 80 "normalverdier" for krom i humant fullblod, serum eller plasma publisert mellom 1950 og 1987 (70,95-103). Bemerk logaritmisk skala på ordinaten.

3.4. INNTAK AV KROM OG MULIGE GEOGRAFISKE VARIASJONER I DETTE

Analysen av krominnholdet i blod eller andre vevstyper kan foreløpig ikke benyttes til å fastslå om enkeltindivider har krommangel, bl.a. fordi normalverdier for krom i ulike vev er dårlig etablert (se ovenfor). Den eneste pålitelige måten å fastslå krommangel på ser foreløpig ut til å være å påvise en nedsatt glukosetoleranse som bedres ved kromtilskudd.

Det lar seg foreløpig ikke gjøre å fastsette et minimumsinntak for krom, men et såkalt "trygt og tilstrekkelig" inntak er anslått til mellom 50 og 200 mikrogram pr. dag (105). Krombehovet ser ut til å øke med fysisk aktivitet (106). En av faktorene som kompliserer bildet, er tilgjengeligheten av ulike fysisk-kjemiske former for krom. Det ser ut til at praktisk talt alt krom i planter og dyr, og dermed i kosten, er treverdig. Krom(III) absorberes generelt dårlig fra tarmen fordi det vanskelig passerer cellemembraner (se ovenfor); absorpsjonen er vanligvis av størrelsesorden 1% (se 71,77,79). Av

et inntak på 50 µg/dag blir altså bare ca. 0,5 µg absorbert. Derimot absorberes krom fra ølgjær mye bedre (77,105,107).

Mange litteraturverdier for krom i ulike matvarer er sikkert for høye p.g.a. analysefeil (se ovenfor). Nyere undersøkelser fra Finland (108), England (109) og USA (110) antyder at gjennomsnittlig krominntak er lavere enn den nedre grensen på 50 µg/dag for anbefalt krominntak. Foreløpige studier i Norge (111) indikerer at det daglige inntaket er lavere enn 50 µg for betydelige deler av befolkningen. Det er ikke mulig å gi noe klart svar på om dette inntaket er for lavt. Det ser imidlertid ut til at den totale krommengden i kroppen er forholdsvis høyt ved fødselen, for så å avta med alderen i vestlige land, i motsetning til i enkelte andre samfunn (112,113). Dette kan tyde på et suboptimalt inntak av krom i vestlige land, men det kan selvfølgelig også være en normal utvikling. Imidlertid blir glukosetoleransen generelt dårligere med økende alder (114), og kromtilskudd bedrer ofte glukosetoleransen hos eldre (70,77,79). Et annet poeng er at siden krommengden er høy ved fødselen, betyr det antakelig at et svangerskap tærer betydelig på moras kromreserver; denne antakelsen underbygges av flere studier av krom i hår, plasma og urin hos gravide og kvinner som har født barn (se 113).

Det finnes altså holdepunkter for at mange nordmenns inntak av krom er noe lavere enn det ideelle. Imidlertid er kunnskapene for mangelfulle til å gå ut med en medisinsk holdbar anbefaling av kromtilskudd for den generelle befolkningen. På den andre siden er 50 mikrogram ekstra krom pr. dag, som er et vanlig nivå i alment tilgjengelige mineralpreparater, neppe skadelig.

Det er vanskelig å si noe generelt om krominnholdet i ulike matvarer ut fra litteraturen p.g.a. analysetekniske problemer. Ølgjær og ulike kryddertyper som pepper og timian er rike kromkilder (70,79), men utgjør en beskjedent andel av kosten. I Finland (108) er det anslått at i et gjennomsnittlig kosthold (totalinntak 29 µg krom/dag) kommer ca 1/5 av krominntaket fra hhv. grønnsaker, melkeprodukter, kjøtt og kornprodukter, mens fisk ser ut til å være en dårlig kromkilde. Mange næringsmidler, spesielt mel og sukker, mister mye krom ved raffinering (89,70). Samtidig øker antakelig et høyt karbohydratinntak urinutskillingen av krom (77,112,115). Lite er kjent om hvor store bidrag kokekar, spisebestikk og andre redskaper av rustfritt stål gir til det daglige inntaket av krom, men mengdene kan antakelig være betydelige (116), spesielt ved tilberedelse av sure matvarer (117).

Det er ikke utført systematiske målinger av krominnholdet i norsk drikkevann, men gjennomsnittskonsentrasjonene i norske elver (118) og små innsjøer (119) er målt til hhv. 0,9 og 5,0 µg/l, med en maksimalverdi på 24 µg/l (119). Hvis disse verdiene er riktige, kan drikkevannet i enkelte tilfeller bidra med en betydelig andel av krominntaket. Det er også mulig at noen kromspecies i drikkevann absorberes mer effektivt enn de som finnes i mat. Dette kan være viktig p.g.a. den generelt lave absorpsjonen av krom fra matvarer (se ovenfor). Imidlertid er de norske verdiene (118,119) rundt 10 ganger høyere enn verdier for krom i overflatevann rapportert fra USA (120) og Sverige (121).

I Norge spiser vi mat fra vidt forskjellige deler av verden, men grønnsaker og kjøtt, som vanligvis regnes som relativt rike kromkilder, produseres og konsumeres i betydelig grad lokalt. Det vil si at lokale variasjoner i krominnholdet i jord og planter kan føre til betydelige variasjoner i krominntaket for enkelte. Basiske bergarter inneholder generelt mer krom enn sure (122), og mer enn halvparten av berggrunnen i Norge består av sure bergarter.

Det er betydelige geografiske variasjoner i kromkonsentrasjonene i (a) ca. 500 humusprøver (tatt 5-10 cm nede i jordsmonnet) fra naturlig jord fordelt over hele Norge (E. Steinnes, upubliserte data), (b) morene, bekkersedimenter og bekkemoser i Nord-Norge (123), og (c) 687 flomsedimentprøver fordelt over hele landet (124). F.eks. antyder både humus- og flomsedimentdataene at det meste av Sørlandet og sørøst-Norge er relativt kromfattig, mens det generelt er adskil- lig mer krom i Trøndelag.

Mens de geografiske variasjonene beskrevet i forrige avsnitt hovedsakelig skyldes naturlige variasjoner i krominnholdet i berggrunnen, viser krominnholdet i en moseart som tar sin næring fra lufta (prøvetatt i 1977) et helt annet mønster (125), som primært skyldes luftforurensning: Konsentrasjonene ligger på rundt 1 mg/kg i det meste av landet, mens langtransportert luftforurensning ser ut til å gi et bidrag på typisk 2-5 mg/kg langs sørlandskysten. De desidert høyeste verdiene ble funnet rundt ferrokromverket i Bjølvefossen i Hardanger; her økte konsentrasjonene jevnt opp til over 60 mg/kg med avtakende avstand fra verket. Bjølvefossen sluttet med ferrokromproduksjon rundt 1982, og en ny landsomfattende prøvetaking av moser i 1985 viste bare beskjedent forhøyde konsentrasjoner i dette området (126). Det er forøvrig høyst tvilsomt om luftforurensning gir noe vesentlig bidrag til krominnholdet i matvarer (127), kanskje bortsett fra dårlig vaskete grønnsaker.

4. KONKLUSJON

Krom er både et toksisk og et essensielt element. Fremdeles finnes betydelige helseproblemer for arbeidere i kromindustrien. Arbeidsmiljø og beskyttelsestiltak har etter hvert blitt bedre, men på den andre siden er forbruket av krom sterkt økende.

For yrkeseksponerte personer gjelder det altså å begrense eksponeringen for (seksverdig) krom til et minimum. For den generelle befolkningen er kanskje problemstillingen motsatt; det finnes holdepunkter for at mange nordmenns inntak av (treverdig) krom er suboptimalt. Hvis krommangel virkelig viser seg å være en risikofaktor for sukkersyke og/eller hjerte/karsykdommer, kan kromtilskudd ha et stort potensiale for bedring av folkehelsen. Dette er forskningsområder som fortsatt fortjener betydelig oppmerksomhet.

5. REFERANSER

1. Langgård S. Estimering av den kvantitative betydningen av Cr-eksponering for sykdomsutvikling hos nordmenn. I: Seminar om eksponering og helsevirkninger av metaller/elementer i Norge (samling av sammendrag). Oslo: Norsk institutt for luftforskning, 1987.
2. Gmelin CG. Chrome. *Edinburgh Med Surg J* 1826;26:133-134.
3. Gmelin CG. In: *Versuche über die wirkungen des baryts, strontians, Chroms, Molybdäns, Wolframs, Tellurs, Titans, Osmiums, Platins, Iridiums, Rhodiums, Palladiums, Nickels, Kobalts, Urans, Ceriums, Eisens und mangans auf den thierischen organismus*. Tübingen: H. Laupp'schen Buchhandlung, 1824:22-35.
4. Lehmann KB. Ist grund zu einer besonderen beunruhigung wegen des auftretens von lungenkrebs bei chromatarbeitern vorhanden? *Zentralbl Gewerbehyg Unvallverhuert* 1932;19:168-170.
5. Schwarz K, Mertz W. Chromium(III) and the glucose tolerance factor. *Arch Biochem Biophys* 1959;85:292-295.
6. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977;30:531-538.
7. Langgård S, ed. *Biological and environmental aspects of chromium (Topics in environmental health, vol. 5)*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982.
8. Burrows D, ed. *Chromium: metabolism and toxicity*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1983.
9. Langgård S, Norseth T. Chromium. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. *Handbook on the toxicology of metals*. Amsterdam: Elsevier, 1986:185-210.
10. Stern RM. Chromium compounds: production and occupational exposure. In: Langgård S, ed. *Biological and environmental aspects of chromium (Topics in environmental health, vol. 5)*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982:5-47.
11. Lautner GM, Carver JC, Konzen RB. Measurement of chromium VI and chromium III in stainless steel welding fumes with electron spectroscopy for chemical analysis and neutron activation analysis. *Am Ind Hyg Assoc J* 1978;39:651-660.
12. Schifffl H, Weidmann P, Weiss M, Massry SG. Dialysis treatment of acute chromium intoxication and comparative efficacy of peritoneal versus hemodialysis in chromium removal. *Miner Electrolyte Metab* 1982;7:28-35.
13. Korallus U, Harzdorf C, Lewalter J. Experimental basis for ascorbic acid therapy of poisoning by hexavalent chromium compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 1984;53:247-256.
14. Wang X-W, Davies JW, Sirvent RLZ, Robinson WA. Chromic acid burns and acute chromium poisoning. *Burns Incl Therm Inj* 1985;11:181-184.
15. Rinehart WE, Gad SC. Current concepts in occupational health: metals - chromium. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986;47:696-699.
16. Burrows D. Adverse chromate reactions on the skin. In: Burrows D, ed. *Chromium: metabolism and toxicity*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1983:137-163.

17. Cumin W. Remarks on the medicinal properties of madar, and on the effects of bichromate of potassium on the human body. *Edinburgh Med Surg J* 1827;28:295-302.
18. Samitz MH, Epstein E. Experimental cutaneous chrome ulcers in guinea pigs. *Arch Environ Health* 1962;5:463-468.
19. Bang Pedersen N. The effects of chromium on the skin. In: Langård S, ed. *Biological and environmental aspects of chromium (Topics in environmental health, vol. 5)*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982:249-275.
20. Anonymous. Chrome ulceration of the nasal septum. *Br Med J* 1963;i:1364-1365.
21. Bidstrup PL. Effects of chromium compounds on the respiratory system. In: Burrows D, ed. *Chromium: metabolism and toxicity*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1983:31-50.
22. Bloomfield JJ, Blum W. Health hazards in chromium plating. *Public Health Rep* 1928;43:2330-2351.
23. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol. 23. Some metals and metallic compounds. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1980:205-324.
24. Kleinfeld M, Rosso A. Ulcerations of the nasal septum due to inhalation of chromic acid mist. *Ind Med Surg* 1965;34:242-243.
25. World Health Organization. *Air quality guidelines*. Geneva: World Health Organization, 1987.
26. Engelhardt WE, Mayer RL. Über Chromekzeme im graphischen gewerbe. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 1931;2:140-168.
27. Polak L. Immunology of Chromium. In: Burrows D, ed. *Chromium: metabolism and toxicity*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1983:51-136.
28. Walsh EN. Chromate hazards in industry. *JAMA* 1953;153:1305-1308.
29. Fregert S, Rorsman H. Allergy to trivalent chromium. *Arch Dermatol* 1964;90:4-6.
30. Polak L. Recent trends in the immunology of contact sensitivity. *Contact Dermatitis* 1978;4:249-263.
31. Cronin E. *Contact Dermatitis*. London: Churchill Livingstone, 1980.
32. Fregert S, Gruvberger B. Chemical properties of cement. *Berufsdermatosen* 1972;20:238-248.
33. Jaeger H, Pelloni E. Tests épicutanés aux bichromates, positifs dans l'eczéma au ciment. *Dermatologica* 1950;100:207-216.
34. Engebrigtsen JK. Some investigations on hypersensitiveness to bichromate in cement workers. *Acta Derm Venereol* 1952;32:462-468.
35. Høvdning G. Cement eczema and chromium allergy. An epidemiological investigation. *Avhandling, Universitetet i Bergen, Institutt for dermatologi*, 1970.
36. Fregert S, Gruvberger B, Sandahl E. Reduction of chromate in cement by iron sulfate. *Contact Dermatitis* 1979;5:39-42.
37. Färm G. Changing patterns in chromate allergy. *Contact Dermatitis* 1986;15:298-299.
38. Fregert S, Gruvberger B. Chromium in industrial leather gloves. *Contact Dermatitis* 1979;5:189.
39. Samitz MH, Gross S. Extraction by sweat of chromium from chrome tanned leathers. *J Occup Med* 1960;2:12-14.
40. Fregert S. Chromate eczema and matches. *Acta Derm Venereol* 1961;41:433-442.

41. Pirilä V. On the role of chrome and other trace elements in cement eczema. *Acta Derm Venereol* 1954;34:136-143.
42. Tilsley DA, Rotstein H. Sensitivity caused by internal exposure to nickel, chrome and cobalt. *Contact Dermatitis* 1980;6:175-178.
43. Carlsson AS, Magnusson B, Möller H. Metal sensitivity in patients with metal-to-plastic total hip arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 1980;51:57-62.
44. Burrows D. Hypersensitivity to mercury, nickel and chromium in relation to dental materials. *Int Dent J* 1986;36:30-34.
45. Joules H. Asthma from sensitisation to chromium. *Lancet* 1932;ii:182-183.
46. Norseth T. The carcinogenicity of chromium. *Environ Health Perspect* 1981;40:121-130.
47. Langård S. The carcinogenicity of chromium compounds in man and animals. In: Burrows D, ed. *Chromium: metabolism and toxicity*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1983:13-30.
48. Langård S, Vigander T. Occurrence of lung cancer in workers producing chromium pigments. *Br J Ind Med* 1983;40:71-74.
49. Langård S, Andersen Å, Gylseth B. Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers. *Br J Ind Med* 1980;37:114-120.
50. Levis AG, Bianchi V. Mutagenic and cytogenetic effects of chromium compounds. In: Langård S, ed. *Biological and environmental aspects of chromium (Topics in environmental health, vol. 5)*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982:171-208.
51. Bianchi V, Levis AG. Recent advances in chromium genotoxicity. *Toxicol Environ Chem* 1987;15:1-24.
52. Stern RM. Assessment of risk of lung cancer for welders. *Arch Environ Health* 1983;38:148-155.
53. Hernberg S, Westerholm P, Schultz-Larsen K, et al. Nasal and sinonasal cancer: connection with occupational exposures in Denmark, Finland and Sweden. *Scand J Work Environ Health* 1983;9:315-326.
54. Sjögren B, Gustavsson A, Hedström L. Mortality in two cohorts of welders exposed to high- and low-levels of hexavalent chromium. *Scand J Work Environ Health* 1987;13:247-251.
55. Tola S, Kilpiö J, Virtamo M, Haapa K. Urinary chromium as an indicator of the exposure of welders to chromium. *Scand J Work Environ Health* 1977;3:192-202.
56. Gylseth B, Gundersen N, Langård S. Evaluation of chromium exposure based on a simplified method for urinary chromium determination. *Scand J Work Environ Health* 1977;3:28-31.
57. Hedenstedt A, Jenssen D, Lidesten B-M, Ramel C, Rannug U, Stern RM. Mutagenicity of fume particles from stainless steel welding. *Scand J Work Environ Health* 1977;3:203-211.
58. Maxild J, Andersen M, Kiel P, Stern RM. Mutagenicity of fume particles from metal arc welding on stainless steel in the Salmonella/microsome test. *Mutat Res* 1978;56:235-243.
59. Sorahan T, Burges DCL, Waterhouse JAH. A mortality study of nickel/chromium platers. *Br J Ind Med* 1987;44:250-258.
60. Norseth T. The carcinogenicity of chromium and its salts (editorial). *Br J Ind Med* 1986;43:649-651.
61. Wiegand HJ, Ottenwälder H, Bolt HM. Bioavailability and metabolism of hexavalent chromium compounds. *Toxicol Environ Chem* 1987;14:263-275.

62. Norseth T, Alexander J, Aaseth J, Langård S. Biliary excretion of chromium in the rat: a role of glutathione. *Acta Pharmacol Toxicol* 1982;51:450-455.
63. Beyersmann D, Köster A. On the role of trivalent chromium in chromium genotoxicity. *Toxicol Environ Chem* 1987;14:11-22.
64. Mertz W, Schwarz K. Impaired intravenous glucose tolerance as an early sign of dietary necrotic liver degeneration. *Arch Biochem Biophys* 1955;58:504-506.
65. Riccardi G, Vaccaro O, Rivellese A, Pignalosa S, Tutino L, Mancini M. Reproducibility of the new diagnostic criteria for impaired glucose tolerance. *Am J Epidemiol* 1985;121:422-429.
66. Blundell T, Dodson G, Hodkin D, Mercola D. Insulin: the structure in the crystal and its reflection in chemistry and biology. *Adv Protein Chem* 1972;26:279-402.
67. Barrett J, O'Brien P, Pedrosa de Jesus J. Chromium(III) and the glucose tolerance factor. *Polyhedron* 1985;4:1-14.
68. Mertz W, Toepfer EW, Roginsky EE, Polansky MM. Present knowledge of the role of chromium. *Fed Proc* 1974;33:2275-2280.
69. Toepfer EW, Mertz W, Polansky MM, Roginski EE, Wolf WR. Preparation of chromium-containing material of glucose tolerance factor activity from brewer's yeast extracts and by synthesis. *J Agric Food Chem* 1977;25:162-166.
70. Guthrie BE. The nutritional role of chromium. In: Langård S, ed. *Biological and environmental aspects of chromium (Topics in environmental health, vol. 5)*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982:117-148.
71. Anderson RA. Nutritional role of chromium. *Sci Total Environ* 1981;17:13-29.
72. Haylock SJ, Buckley PD, Blackwell LF. The relationship of chromium to the glucose tolerance factor. II. *J Inorg Biochem* 1983;19:105-117.
73. Hwang DL, Lev-Ran A, Papoian T, Beech WK. Insulin-like activity of chromium-binding fractions from brewer's yeast. *J Inorg Biochem* 1987;30:219-225.
74. Cuatrecasas P. Insulin-receptor interactions in adipose tissue cells: direct measurement and properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:1264-1268.
75. Schroeder HA. Chromium deficiency in rats: a syndrome simulating diabetes mellitus with retarded growth. *J Nutr* 1966;88:439-445.
76. Mossop RT. The geography of diabetes and vascular occlusive disease in relation to chromium. *Cent Afr J Med* 1986;32:137-140.
77. Anderson RA. Chromium metabolism and its role in disease processes in man. *Clin Physiol Biochem* 1986;4:31-41.
78. Vanderlinde RE, Kayne FJ, Komar G, Simmons MJ, Tsou JY, Lavine RL. Serum and urine levels of chromium. In: Shapcott D, Hubert J, eds. *Chromium in nutrition and metabolism (Developments in nutrition and metabolism, vol. 2)*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland, 1979:49-57.
79. Mertz W. Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiol Rev* 1969;49:163-239.
80. Urberg M, Zemel MB. Evidence for synergism between chromium and nicotinic acid in the control of glucose tolerance in elderly humans. *Metabolism* 1987;36:896-899.

81. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Bhatena SJ, Canary JJ. Effects of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia. *Metabolism* 1987;36:351-355.
82. Freund H, Atamian S, Fischer JE. Chromium deficiency during total parenteral nutrition. *JAMA* 1979;241:496-498.
83. Brown RO, Forloines-Lynn S, Cross RE, Heizer WD. Chromium deficiency after long-term total parenteral nutrition. *Dig Dis Sci* 1986;31:661-664.
84. Anonymous. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. A statement by an expert panel, AMA department of foods and nutrition. *JAMA* 1979;241:2051-2054.
85. Simonoff M. Chromium deficiency and cardiovascular risk. *Cardiovasc Res* 1984;18:591-596.
86. Christophersen OA. Sporelementer i norsk kosthold og deres helsemessige betydning. Oslo: Statens ernæringsråd, 1983:43-55.
87. Gertler MM, Leetma HE, Saluste E, Rosenberger JL, Guthrie RG. Ischemic heart disease - insulin, carbohydrate, and lipid interrelationship. *Circulation* 1972;46:103-111.
88. Stout RW. The relationship of abnormal circulating insulin levels to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1977;27:1-13.
89. Schroeder HA, Nason AP, Tipton IH. Chromium deficiency as a factor in atherosclerosis. *J Chronic Dis* 1970;23:123-142.
90. Simonoff M, Llabador Y, Hamon C, Peers AM, Simonoff GN. Low plasma chromium in patients with coronary artery and heart diseases. *Biol Trace Elem Res* 1984;6:431-439.
91. Cote M, Munan L, Gagne-Billon M, Kelly A, Di Pietro O, Shapcott D. Hair chromium concentration and arteriosclerotic heart disease. In: Shapcott D, Hubert J, eds. *Chromium in nutrition and metabolism (Developments in nutrition and metabolism, vol. 2)*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland, 1979:223-228.
92. Abraham AS, Sonnenblick M, Eini M, Shemesh O, Batt AP. The effect of chromium on established atherosclerotic plaques in rabbits. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2294-2298.
93. Torgrimsen T. Analysis of chromium. In: Langård S, ed. *Biological and environmental aspects of chromium (Topics in environmental health, vol. 5)*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982:65-99.
94. Versieck J, Cornelis R. Normal levels of trace elements in human blood plasma or serum. *Anal Chim Acta* 1980;116:217-254.
95. Versieck J. Trace element analysis - a plea for accuracy. *Trace Elem Med* 1984;1:2-12.
96. Kumpulainen J, Lehto J, Koivistoinen P, Vusitupa M, Vuoni E. Determination of chromium in human milk, serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry without preliminary ashing. *Sci Total Environ* 1983;31:71-80.
97. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM. Serum chromium of human subjects: effects of chromium supplementation and glucose. *Am J Clin Nutr* 1985;41:571-577.
98. Morris BW, Kemp GJ. Chromium in plasma and urine as measured by electrothermal atomic absorption spectroscopy. *Clin Chem* 1985;31:171-172.
99. Morris BW, Hardisty CA, McCann JF, Kemp GJ, May TW. Evidence of chromium toxicity in a group of stainless steel welders. *Atomic Spectroscopy* 1985;6:149-151.

100. Offenbacher EG, Rinko CJ, Pi-Sunyer FX. The effects of inorganic chromium and brewer's yeast on glucose tolerance, plasma lipids and plasma chromium in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1985;42:454-461.
101. Schermaier AJ, O'Connor LH, Pearson KH. Semi-automated determination of chromium in whole blood and serum by Zeeman electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chim Acta* 1985;152:123-134.
102. Offenbacher EG, Dowling HJ, Rinko CJ, Pi-Sunyer FX. Rapid enzymatic pretreatment of samples before determining chromium in serum or plasma. *Clin Chem* 1986;32:1383-1386.
103. Randall JA, Gibson RS. Serum and urine chromium as indices of chromium status in tannery workers. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987;185:16-23.
104. Versieck J, Speecke A. Contaminations induced by collection of liver biopsies and human blood. In: Nuclear activation techniques in the Life Sciences. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1972:39-49.
105. Food and Nutrition Board. Recommended dietary allowances, 9th rev ed. Washington DC: National Academy of Sciences, 1980.
106. Campbell WW, Anderson RA. Effects of aerobic exercise and training on the trace minerals chromium, zinc and copper. *Sports Med* 1987;4:9-18.
107. Mertz W. Effects and metabolism of glucose tolerance factor. *Nutr Rev* 1975;33:129-135.
108. Koivistoinen P. Mineral element composition of Finnish foods: N, K, Ca, Mg, P, S, Fe, Cu, Mn, Zn, Mo, Co, Ni, Cr, F, Se, Si, Rb, Al, B, Br, Hg, As, Cd, Pb and ash. *Acta Agric Scand Suppl* 1980;22:1-171.
109. Bunker VW, Lawson MS, Delves HT, Clayton BE. The uptake and excretion of chromium by the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984;39:797-802.
110. Anderson RA, Kozlovsky AS. Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 1985;41:1177-1183.
111. Bibow K, Salbu B. Trace elements in Norwegian diets. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986;59(Suppl VII):90-93.
112. Schroeder HA. The role of chromium in mammalian nutrition. *Am J Clin Nutr* 1968;21:230-244.
113. Wallach S. Clinical and biochemical aspects of chromium deficiency. *J Am Coll Nutr* 1985;4:107-120.
114. Streeten DHP, Gerstein MM, Marmor BM, Doisy RJ. Reduced glucose tolerance in elderly human subjects. *Diabetes* 1965;14:579-583.
115. Glinsmann WH, Feldman FJ, Mertz W. Plasma chromium after glucose administration. *Science* 1966;152:1243-1245.
116. Van Schoor O, Deelstra H. The influence of home preparation and eating habits on daily chromium intake. In: Brätter P, Schramel P, eds. Trace element analytical chemistry in medicine and biology, vol. 4. Berlin: Walter de Gruyter, 1987:165-168.
117. Smart GA, Sherlock JC. Chromium in foods and the diet. *Food Addit Contam* 1985;2:139-147.
118. Salbu B, Pappas AC, Steinnes E. Elemental composition of Norwegian rivers. *Nordic Hydrology* 1979;10:115-140.
119. Allen RO, Steinnes E. A contribution to the geochemistry of lakes in Norway. *Nor Geol Unders Bull* 1987;409:35-48.

120. Kopp JF. The occurrence of trace elements in water. In: Hemphill DD, ed. Trace substances in environmental health, Vol. III. Columbia, Missouri: University of Columbia, 1969:59-73.
121. Borg H. Trace metals in Swedish natural fresh waters. *Hydrobiologia* 1983;101:27-34.
122. Matzat E, Shiraki K. Chromium. In: Wedepohl KH, ed. Handbook of geochemistry, vol. II-3. Berlin: Springer-Verlag, 1978.
123. Bølviken B, Bergstrøm J, Bjørklund A, et al. Geochemical atlas of northern Fennoscandia. Trondheim: Norges geologiske undersøkelse, 1987.
124. Ottosen RT, Bølviken B, Volden T. Geochemical atlas of Norway. *Nor Geol Unders Spec Publ* 1988;3.
125. Steinnes E. Some geographical trace element distributions of potential geomedical relevance. In: Låg J, ed. Geomedical research in relation to geochemical registrations. Oslo: Universitetsforlaget, 1984:175-186.
126. Rühling Å, Rasmussen L, Pilegaard K, Mäkinen A, Steinnes E. Survey of atmospheric heavy metal deposition in the Nordic countries in 1985 (Rapport NORD 1987:21). Nordisk Ministerråd, 1987.
127. Cary EE. Chromium in air, soil and natural waters. In: Langård S, ed. Biological and environmental aspects of chromium (Topics in environmental health, vol. 5). Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982:49-64.