

Korzystne i szkodliwe działanie fluoru

Iwona Błaszczyk, Elżbieta Ratajczak-Kubiak, Ewa Birkner

Zakład Biochemii Ogólnej Katedry Biochemii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

Adres do korespondencji: Iwona Błaszczyk, Zakład Biochemii Ogólnej Katedry Biochemii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze, tel./faks 032 272 23 18, e-mail: iblaszczyk@sum.edu.pl

Występowanie i dawki fluoru

Ze względu na wysoką aktywność chemiczną fluor (F) nie występuje w stanie wolnym w przyrodzie. Tworzy liczne związki, które są naturalnymi składnikami gleb powulkanicznych, niektórych zbiorników wodnych lub towarzyszą złożom fosforytów, węgla i ropy naftowej. Źródłem fluoru w diecie jest głównie woda, herbata, produkty zbożowe, warzywa liściaste, orzechy, ryby, ziemniaki [1, 2].

W organizmie człowieka fluor występuje w ilości około 3 mg/kg masy ciała, a zapotrzebowanie na ten pierwiastek zmienia się w zależności od wieku, płci i masy ciała (tabela 1) [1, 3].

U dzieci 80% pobranego fluoru zostaje zużytkowane na potrzeby rosnących kości i zębów, a u osób młodych oraz w średnim wieku około 50% jest wykorzystane do przebudowy kości [4]. Dawka toksyczna wynosi powyżej 20 mg F/dobę [3].

W 2003 roku Komisja Europejska opublikowała listę naturalnych składników obecnych w wodach mineralnych oraz ich dopuszczalne stężenie. Maksymalna zawartość fluoru została określona jako 5 mg/l, a jej przekroczenie uznano za groźne dla zdrowia. W Polsce najwyższe dopuszczalne stężenie fluoru w wodzie przeznaczonej do spożycia lub celów gospodarczych wynosi 1,5 mg/l, jednak wśród napojów produkowanych w Polsce, napoje z ekstraktem herbaty oraz niektóre wody mineralne mogą zawierać nawet do 1,39 mg F/l [5]. Analiza zawartości fluoru w diecie polskiej populacji wykazała, że spożycie fluorków wraz z niektórymi produktami może przekraczać zalecaną bezpieczną dawkę [2].

Fluor w medycynie

Związki fluoru są stosowane w wielu dziedzinach medycyny. Powodem dla którego wprowadzono preparaty fluorowe w stomatologii, były doniesienia naukowe o przeciwpróchnicznym działaniu jonów fluoru

Advantageous and harmfully effect of fluoride · It is an essential trace element which is involved in the skeletal systems of teeth and bone. Act equal fluoride as essential nutritious component, as well as toxic radical. Fluoride ion shows an extraordinary chemical and biological activity and easily penetrates many types of cells in living organisms causing disturbances of their metabolism. Excessive exposition on this element may case fluorosis and can damage various tissues including the liver, kidney and brain. The diet and pharmaceutical preparations are an important source of fluoride, however, the use of fluoride must be controlled and adapted to individual needs.

Keywords: fluoride, doses, metabolism, toxicity.

© Farm Pol, 2009, 65(9): 623-626

(F). Stwierdzono bowiem, że kryształowy hydroksyapatytu (podstawowy składnik zębiny i szkliwa zębów) posiadają zdolność wymiany jonu hydroksylogowego na F⁻. Dzięki temu następuje zahamowanie demineralizacji i zwiększenie mineralizacji tkanki zębów. Poza tym fluorki ograniczają metabolizm i wzrost bakterii próchnicotwórczych, zmniejszając tym samym ryzyko powstania próchnicy [6]. Prewencja próchnicy to 1 mg F/l [2].

Fluoryzację wody, jako metodę ochrony przed próchnicą zębów, rozpoczęto w roku 1950 w USA,

Tabela 1. Zapotrzebowanie na fluor

Wiek	Zapotrzebowanie na fluor [mg/dobę]
1–3 lat (masa ciała 13 kg)	0,7
4–8 lat (masa ciała 22 kg)	1,1
9–13 lat (masa ciała 40 kg)	2,0
Chłopcy 14–18 lat (masa ciała 64 kg)	3,2
Dziewczęta 14–18 lat (masa ciała 57 kg)	2,9
Mężczyźni (masa ciała 76 kg)	3,8
Kobiety (masa ciała 61 kg)	3,1

W 2003 roku Komisja Europejska opublikowała listę naturalnych składników obecnych w wodach mineralnych oraz ich dopuszczalne stężenie. Maksymalna zawartość fluoru została określona jako 5 mg/l, a jej przekroczenie uznano za groźne dla zdrowia. W Polsce najwyższe dopuszczalne stężenie fluoru w wodzie przeznaczonej do spożycia lub celów gospodarczych wynosi 1,5 mg/l.

a niedługo potem w Europie [3]. Wkrótce jednak okazało się, że bezpieczniejszym sposobem jest metoda kontaktowa, czyli mycie zębów pastami wzbogaconymi w jony fluorkowe oraz wcieranie, płukanie lub powlekanie powierzchni zębów środkami zawierającymi aktywny fluor. Dziś dostępne w sprzedaży są fluorowane pasty do zębów, zawierające nieorganiczne związki fluoru (np. fluorek sodu, fluorek cyny, monofluorofosforan sodu) lub organiczne (np. aminofluorki) oraz płukanki, żele, lakiery, nici dentystyczne, wykałaczki i materiały do wypełnień, uwalniające jony fluorkowe [7].

Uważa się, że fluor jest także pierwiastkiem niezbędnym do tworzenia prawidłowej tkanki kostnej. Pobudza proliferację osteoblastów, hamując jednocześnie aktywność osteoklastów, w efekcie indukując postępujący przyrost masy kostnej. Związki fluoru znalazły zastosowanie w leczeniu osteoporozy, z uwagi na fakt poprawy bilansu wapniowego przez jony F⁻. Leczenie małymi dawkami fluorków zmniejsza ilość złamań trzonów kręgow, a stosowanie łącznych dawek fluorków i witaminy D jest zalecane jako ochrona przed utratą masy kostnej u osób przyjmujących sterydy [8].

Stwierdzono, że w pewnym zakresie stężeń fluor może hamować rozwój zmian miażdżycowych w aortcie i innych naczyniach tętniczych [9, 10]. Związki fluoru są wykorzystywane również m.in. w leczeniu nowotworów (fluorouracyl) [11] i zakażeń układu moczowego (fluorochinolony) [12].

Toksyczność fluoru

Dzięki swym właściwościom biochemiczno-fizycznym jony fluorkowe łatwo przenikają przez błony komórkowe, penetrując zarówno tkanki twarde, jak i miękkie tkanki narządowe. Wobec doniesień naukowych o szkodliwości nadmiernej podaży fluoru i jego zdolności do kumulacji w tkankach wiele państw, w tym Polska zaprzestało fluoryzacji wody. Wg prawa obowiązującego w Unii Europejskiej woda fluorkowana jest produktem leczniczym i nie dopuszcza się obowiązkowego wzbogacania we fluor wody pitnej na terenie UE [13].

Toksyczność fluoru zależy od dawki i czasu ekspozycji. Przewlekłe lub ostre narażenie na fluor może wystąpić z powodu obecności fluoru w diecie lub w efekcie zanieczyszczenia

środowiska związkami fluoru. Skutkiem tego jest fluorozęba i szkieletu. W pierwszym etapie na zębach pojawiają się białe plamki, a następnie szklivo ciemniejsze i pęka [14]. W metabolizmie osteoblastów i osteoklastów następują zmiany prowadzące do nieprawidłowej mineralizacji tkanki kostnej. Kości stają się bardziej kruche, a więzadła tracą swą elastyczność [15].

Narządy najbardziej zaangażowane w detoksycację i eliminację fluoru z organizmu, a tym samym najbardziej narażone na jego szkodliwe działanie, to wątroba i nerki. Główną drogą usuwania fluoru z organizmu jest jego wydalanie z moczem [16].

Nadmierna podaż fluoru powoduje degenerację nabłonka kanalików nerkowych, przerost i zanik miększu nerek, prowadząc do niewydolności nerek [17, 18].

W wątrobie stwierdza się stany zapalne, a nawet zmiany martwicze, hamowanie syntezy białek i zaburzenia jej funkcji detoksykacyjnych [17, 19, 20].

Znane jest także zjawisko hiperglikemii fluorkowej, wynikające m.in. z hamowania wydzielania insuliny przez komórki β trzustki i zaburzenia wydzielania hormonów tarczycy [21, 22].

Poza tym fluor jest silnie neurotoksyczny. Powoduje zmiany neurodegeneracyjne w mózdku, hipokampie i korze mózgu [23]. Prowadzi do zahamowania syntezy neurotransmiterów i zmniejszenia ilości ich receptorów w mózgu [24]. Obniża zdolność uczenia i zapamiętywania [25]. Istnieją nawet hipotezy, że długotrwałe narażenie na fluor może mieć niekorzystny wpływ na inteligencję, zwłaszcza u dzieci [26].

Przedłużająca się ekspozycja na fluorki skutkuje uszkodzeniem narządów rozrodczych i bezpłodnością, zwiększa odsetek poronień i jest bardzo toksyczna dla płodu [27, 28].

Uważa się, że w mechanizmie toksycznego działania fluoru istotną rolę odgrywa jego zdolność do wywoływania stresu oksydacyjnego poprzez generowanie wolnych rodników i zmniejszanie wydajności enzymatycznego układu antyoksydacyjnego. Fluor jako prooksydant indukuje wzmożone procesy wolnorodnikowe, które prowadzą do uszkodzeń lipidów, białek, DNA w nerkach, wątrobie, mózgu, krwi [9, 29, 30, 31]. W zależności od dawki i czasu ekspozycji może być inhibitorem enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza i peroksydaza glutationowa [32, 33].

Stwierdzono również, że jony fluorkowe obniżają aktywność wymiennicza sodowo-protonowego (NHE). Jest to białko transbłonowe, które wpływa na regulację procesów inicjacji proliferacji i wzrostu wielu komórek oraz przekazywanie sygnału od receptora do wnętrza komórki, transporcie jonów i niektórych metabolitów przez błony komórek nabłonkowych [34]. Podobny niekorzystny wpływ fluor

Uważa się, że fluor jest pierwiastkiem niezbędnym do tworzenia prawidłowej tkanki kostnej. Pobudza proliferację osteoblastów, hamując jednocześnie aktywność osteoklastów, w efekcie indukując postępujący przyrost masy kostnej. Związki fluoru znalazły zastosowanie w leczeniu osteoporozy z uwagi na fakt poprawy bilansu wapniowego przez F⁻.

wywiera na przemiany energetyczne w komórkach [27, 35].

W przypadku przewlekłego lub ostrego zatrucia fluorem pojawiają się zaburzenia w gospodarce mineralnej, a dotyczą m.in. wapnia, magnezu i fosforu [36]. Fluor zwiększa przyswajalność glinu przez komórki szluzówki przewodu pokarmowego oraz zwiększa transport glinu przez barierę krew-mózg [37]. Kompleksy glinowo-fluorkowe powstające w roztworach wodnych zawierających fluor i śladowe ilości jonów glinu, wykazują właściwości toksyczne na poziomie komórkowym i są uważane za jeden z czynników uszkodzających centralny układ nerwowy [38].

Wykazano, że szczególnie niekorzystne jest łącznie przyjmowanie kofeiny i fluoru (np. napoje energetyzujące) na kości i zęby, co przejawia się tendencją do zwiększenia kumulacji fluorków w kościach, a zmniejszenia jego zawartości w zębach oraz nasileniem zaburzeń gospodarki wapniowej [39, 40].

Wobec tak wielu doniesień naukowych o toksyczności fluoru, jego przyjmowanie wraz z dietą oraz dodatkowe stosowanie w postaci preparatów stomatologicznych i leków wymaga dużej rozważliwości. Kontrola ilości przyjmowanych fluorków powinna szczególnie dotyczyć dzieci.

Otrzymano: 2009.06.01 · Zaakceptowano: 2009.07.08

Piśmiennictwo

- Ziemlański Ś.: Normy żywieniowe człowieka. Fizjologiczne podstawy. Warszawa. PZWL, 2001.
- Dębiński A., Nowicka G., Sekuła W., Figurska K.: Zawartość fluoru w diecie populacji polskiej – próba oszacowania. *Żyw. Człow. Metab.* 2006, 4, 300–308.
- Meler J., Meler G.: Fluoryzacja wody pitnej – wady i zalety. *J. Elementol.* 2006, 11, 379–387.
- Ekstrand J., Ziegler E.E., Nelson S.E., Forman S.J.: Absorption and retention of dietary and supplemental fluoride by infants. *Adv. Dent. Res.* 1994, 8, 175–180.
- Jędra M., Urbanek-Kartowska B., Gawarska H., Sawilska-Rautenstrauch D.: Zawartość fluoru w napojach bezalkoholowych produkowanych w Polsce. *Roczn. PZH* 2006, 57, 203–210.
- Robinson C., Connell S., Kirkham J., Brookes S.J., Shore R.C., Smith A.M.: The effect of fluoride on the developing tooth. *Caries Res.* 2004, 38, 268–276.
- Kaczmarek U., Pregiel B., Wrzeszcz-Kowalczyk A., Grzesiak i., Fita K.: *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2006, 52, 45–49.
- Yamaguchi M.: Fluoride and bone metabolism. *Clin. Calcium.* 2007, 17, 217–223.
- Stawiarska-Pięta B., Birkner E., Stojko R., Grucka-Mamczar E., Szafarska-Stojko E., Maj A., Birkner B., Wyszyńska M.: Influence of fluoride on Rabbit organ morphology in atheromatosis. *Fluoride.* 2007, 40, 116–127.
- Birkner E., Grucka-Mamczar E., Kasperczyk S., Kasperczyk A., Stawiarska-Pięta B., Zaleska-Fiolka J.: The influence of fluoride ions upon selected enzymes of protein metabolism in blond plasma of rabbits with hypercholesterolemia. *Biol. Trace Elem. Res.* 2008, 124, 118–128.
- Meliń-Mucha G., Ławnicka H.: Leptin promotes the growth of colon 38 cancer cells and interferes with the cytotoxic effect of fluorouracil *in vitro*. *Endokrynol. Pol.* 2007, 58, 2.
- Dadej R., Jędrzejczak-Dadej A.: Rola fluorochinolonów w leczeniu zakażeń układu moczowego u kobiet. *Geriatr. Pol.* 2007, 3, 55–62.
- Cross D.: The status of fluorinated water in European Community legislation. *Fluoride* 2005, 38, 335–336.
- Wang J., Guo Y., Liang Z., Hao J.: Amino acid composition and histopathology of goat teeth in an industrial fluoride polluted area. *Fluoride.* 2003, 36, 177–184.
- Ma J., Li M., Song Y., Tu J., Liu F., Liu K.: Serum osteocalcin and calcitonin in adult males with different fluoride exposures. *Fluoride.* 2009, 42, 133–136.
- Dote T., Kono K., Usuda K., Nishiura H., Tagawa T.: Acute renal damage dose response in rats to intravenous infusion of sodium fluoride. *Fluoride.* 2000, 33, 210–217.
- Shanthakumari D., Srinivasulu S., Subramanian S.: Effect of fluoride intoxication on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Toxicology.* 2004, 204, 219–228.
- Rao M.V., Chawla S.L., Patel N.: Melatonin reduction of fluoride-induced nephrotoxicity in mice. *Fluoride.* 2009, 42, 110–116.
- Shashi A.: *In vivo* studies concerning toxic effects of sodium fluoride on hepatic function in rabbits. *Fluoride.* 2003, 36, 30–37.
- Grucka-Mamczar E., Birkner E., Machoy Z., Polaniak R., Beck B.: The effect of sodium fluoride on activity of chosen urea cycle enzymes in rat liver. *Acta Poloniae Toxicologica.* 2001, 9, 175–180.
- Grucka-Mamczar E., Birkner E., Stawiarska-Pięta B., Duliban H., Polaniak R., Chlubek D., Samujło D., Cegłowska A.: Aktywność wybranych enzymów i stężenie amoniaku w surowicy krwi szczurów z hiperглиkemią fluorkową. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2004, 50, 36–41.
- Menoyo I., Puche R.C., Rigalli A.: Fluoride-induced resistance to insulin in the rat. *Fluoride.* 2008, 41, 260–269.
- Shivarajashankara Y.M., Shivashankara A.R., Bhat P.G., Rao S.M., Rao S.H.: Histological changes in the brain of young fluoride-intoxicated rats. *Fluoride.* 2002, 35, 12–21.
- Yu Y., Yang W., Dong Z., Wan C., Zhang J., Liu J., Xiao K., Huang Y., Lu B.: Neurotransmitter and receptor changes in the brains of fetuses from areas of endemic fluorosis. *Fluoride.* 2008, 41, 134–138.
- Sun Z., Liu F., Wu L., Lu Y., Yu D.: Effects of high fluoride drinking water on the cerebral function of mice. *Fluoride.* 2008, 41, 148–151.
- Xiang Q., Liang Y., Wang C., Chen B., Chen X., Zhou M.: Effect of fluoride in drinking water on children's intelligence. *Fluoride.* 2003, 36, 84–94.
- Zakrzewska H., Udała J.: wpływ fluorku sodu na zawartość ATP w nasieniu tryka w badaniach *in vitro*. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2006, 52, 109–111.
- Al-Hiyasat A.S., Elbetieha A.M., Darmani H.: Reproductive toxic effects of ingestion of sodium fluoride in female rats. *Fluoride.* 2000, 33, 79–84.
- Zhang Y., Sun X.C., Sun G.F., Liu S., Wang L.: DNA damage induced by fluoride in rat osteoblasts. *Fluoride.* 2006, 39, 191–194.
- Ranjan R., Swarup D., Patra R.C.: Oxidative stress indices in erythrocytes, liver, and kidneys of fluoride-exposed rabbits. *Fluoride.* 2009, 42, 88–93.
- Błaszczak I., Grucka-Mamczar E., Kasperczyk S., Birkner E.: Influence of methionine upon the concentration of malondialdehyde in the tissues and blood of rats exposed to sodium fluoride. *Biol. Trace Elem. Res.* 2009, 129, 229–238.
- Chlubek D.: Fluoride and oxidative stress. *Fluoride.* 2003, 36, 217–228.
- Błaszczak I., Grucka-Mamczar E., Kasperczyk S., Birkner E.: Influence of fluoride on rat kidney antioxidant system: effects of methionine and vitamin E. *Biol. Trace Elem. Res.* 2008, 121, 51–59.
- Gąssowska M., Dołęgowska B., Chlubek D.: Wpływ jonów fluorkowych na aktywność wymieniacza sodowo-protonowego płytek krwi – doniesienia wstępne. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2006, 52, 21–24.
- Yur F., Belge F., Mert N., Yoruk I.: Changes in erythrocyte parameters of fluorotic sheep. *Fluoride.* 2003, 36, 152–156.
- Grucka-Mamczar E., Birkner E., Zaleska-Fiolka J., Birkner B., Kasperczyk A., Kasperczyk S.: Stężenie magnezu, wapnia i fosforu w surowicy krwi po zatruciu ostrym i przewlekłym fluorkiem sodu. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2004, 1, 53–57.

Toksyczność fluoru zależy od dawki i czasu ekspozycji. Przewlekłe lub ostre narażenie na fluor może wystąpić z powodu obecności fluoru w diecie lub w efekcie zanieczyszczenia środowiska związkami fluoru. Skutkiem tego jest fluoroza zębów i szkieletu. W pierwszym etapie na zębach pojawiają się białe plamki, a następnie szklivo ciemnieje i pęka.

Uważa się, że w mechanizmie toksycznego działania fluoru istotną rolę odgrywa jego zdolność do wywoływania stresu oksydacyjnego poprzez generowanie wolnych rodników i zmniejszanie wydajności enzymatycznego układu antyoksydacyjnego. Fluor jako prooksydant indukuje wzmożone procesy wolnorodnikowe, które prowadzą do uszkodzeń lipidów, białek, DNA w nerkach, wątrobie, mózgu, krwi.

37. Blaylock R.L.: Excitotoxicity: a possible central mechanism in fluoride neurotoxicity. *Fluoride*. 2004, 37, 301–314.
38. Szyperska A., Machoy Z., Machaliński B.: Oddziaływanie kompleksów glinowo-fluorkowych (ALF₃) na związki wysokoenergetyczne (ADP,ATP) oceniane przy zastosowaniu modelowania molekularnego. *Ann. Acad. Med. Stetin*. 2006, 52, 103–107.
39. Grucka-Mamczar E., Chlubek D., Birkner E., Zalejska-Fiolka J., Błaszczak I., Kasperczyk S., Stawiarska-Pięta B.: Wpływ kofeiny i fluorku sodu na stężenie fluorków w surowicy krwi i ich zawartość w zębach i kościach szczurów. *Ann. Acad. Med. Stetin*. 2006, 52, 37–40.
40. Stawiarska-Pięta B., Grucka-Mamczar E., Stojko R., Birkner E., Zalejska-Fiolka J.: Wpływ fluorku sodu i kofeiny na stężenie wapnia, fosforu i magnezu w surowicy krwi szczurów. *Ann. Acad. Med. Stetin*. 2006, 52, 97–101.