

VLIV NADMĚRNÉHO PŘÍJMU FLUORIDU NA LIDSKÝ MOZEK

prof. RNDr. Anna Strunecká, DrSc.

Fyziolog, Praha

Mezi širokou veřejností existuje názor o užitečnosti a nezbytnosti fluoridů v prevenci zubního kazu. Článek přináší přehled o potenciálních neurotoxických účincích nadměrného příjmu fluoridů a upozornění na to, že takový stav může způsobit dlouhodobá konzumace minerálních vod.

Klíčová slova: fluorid, neurotoxicita, mozek, mentální poruchy.

THE EFFECT OF INCREASED FLUORIDE INTAKE ON THE HUMAN BRAIN

There is generally accepted view about the usefulness and necessity of fluoride in dental caries prevention. This article presents assessment of potential neurotoxic effects of increased fluoride intake and informs that such alterations might be due to the long-term consumption of mineral waters.

Key words: fluoride, neurotoxicity, brain, mental disturbances.

Psychiat. pro Praxi, 2007; 8(5): 208–210

Úvod

Mnohé státy zavedly krátce po 2. světové válce fluoridaci pitné vody, aby zajistily zdravé zuby novým generacím. Zatímco ve většině evropských zemí byla fluoridace pitné vody postupně zastavena, v USA je fluoridovaná vodou dosud zásobováno asi 60–70 % populace. Značně vysoký obsah fluoridů v pitné vodě z přirozených zdrojů (v rozsahu 0,57–4,50 mg/l) se vyskytuje v rozsáhlých oblastech Číny, Indie, Jižní Afriky a Turecka. V posledních dekádách se však stále zvyšuje zatížení životního prostředí sloučeninami fluoru, a to jak v důsledku prudkého rozvoje průmyslových odvětví, která zpracovávají tyto sloučeniny ve velkém množství, tak v důsledku vzrůstající spotřeby minerálních hnojiv a pesticidů. Fluoridy se tak dostávají do půdy, vody, rostlin i do živočišných produktů. Některé potraviny a nápoje obsahují v současné době taková množství fluoridů, která mnohonásobně překračují doporučenou denní dávku 1–2 mg fluoridu. Vysoký obsah fluoridů byl nalezen např. v čaji, protože čajovník má schopnost akumulace fluoridů z půdy. Mnoho studií zjistilo, že šálek čaje může obsahovat několik miligramů fluoridu (<http://www.fluoridealert.org>).

K napsání tohoto článku mě inspiroval pobyt v Luhačovicích a zamyšlení nad tím, jak může dlouhodobé pití minerálních vod s obsahem fluoridu vyšším než 1 mg v jednom litru ovlivnit vývoj mozku, mentální aktivitu, inteligenci a vznik psychiatrických onemocnění. Přehled o obsahu fluoridů v některých minerálních vodách na trhu v ČR uvádí tabulka 1, kde jsou použity údaje získané z etiket na obalech a z výsledků rozborů prováděných SZÚ.

Neurotoxické účinky fluoridů u laboratorních zvířat

Zatímco po zavedení fluoridace pitné vody se rozvinul velmi rozsáhlý výzkum o vlivu fluoridů na snížení kazivosti zubů, první studie o škodlivosti fluoridů pro mozek se objevily až v druhé polovině 90. let minulého století. Velkou měrou se o to zasloužila Phyllis Mullenix, vedoucí toxikologické laboratoře Forsythova stomatologického ústavu (USA), která studovala vliv fluoridu na chování laboratorních potkanů (8). Výsledky jejích studií, prováděných na stovkách zvířat, ji samotnou velmi překvapily. Pokud byl fluorid podáván březím samicím, byla mláďata hyperaktivní, zatímco podávání fluoridů až v době kojení vedlo k narušení kognitivních schopností, zejména ke zpomalení reakcí při behaviorálních testech a k poklesu schopností orientace. Jestliže byl fluorid podáván v pitné vodě dospělým zvířatům obou pohlaví po dobu 6 týdnů, projeví se poruchy chování a snížení schopnosti učení pouze u samic. Zvýšený obsah fluoridů byl nalezen ve všech oblastech mozku experimentálních zvířat, avšak nejvyšší hladiny byly nalezeny v hipokampu.

Tato zjištění byla později potvrzena histologickými nálezy z dalších laboratoří (18). Prenatální vystavení zvýšenému příjmu fluoridů narušilo vývoj pyramidových a granulárních buněk hipokampu.

Histologické změny byly nalezeny u novorozenech mláďat i v mozečku. Vnější granulární vrstva buněk byla výrazně redukována, těla Purkyňových buněk byla špatně diferencována a byl pozorován zvýšený počet apoptotických buněk.

Dlouhodobé podávání fluoridů dospělým zvířatům vedlo k narušení cerebrovaskulární integrity a ke vzniku poškozených a abnormálních neuronů zejména v pravém hipokampu. Varner se spolupracovníky (18) pozorovali rovněž snížení hustoty neuronů v neokortexu levé hemisféry, pyknotické neurony s vakuolami a abnormality v podobě shluků chromatinu.

Při podávání fluoridu dospělým králíkům obou pohlaví po dobu 100 dní (11) byl pozorován třes, záchvaty a paralýza. Purkyňovy buňky vykazovaly chromatólyzu a „balonovitý“ tvar, Nisslova substance téměř vymizela.

Teratogenní působení fluoridů bylo prokázáno rovněž *in vitro* u embryonálních buněk laboratorních potkanů a myší, kde fluorid inhiboval diferenciaci a proliferaci buněk (20).

Neurotoxické účinky u dětí

Obavy před vlivem fluoridů na vyvíjející se dětský mozek vyjádřil i nositel Nobelovy ceny za fyziologii a lékařství (2000), švédský profesor neurofarmakologie A. Carlsson, ve svém úsilí za zrušení fluoridace pitné vody. Potvrzení jeho obav přinesly teprve nedávné studie. Narušení vývoje mozku, špatná diferenciace neuronů a další histologické změny i celkové zpoždění nitroděložního vývoje bylo pozorováno při vyšetření embryí a plodů po umělém přerušení těhotenství v mnoha endemických oblastech Číny (3).

Několik studií čínských autorů přináší konzistentní výsledky, které ukazují výrazný pokles IQ u školních dětí žijících v oblastech se zvýšeným

Tabulka 1. Obsah fluoridů v minerálních vodách v ČR

Obchodní název	fluoridy (mg/l)
Bílinská kyselka	4,5–5,6
Šaratica	1,16
Vincentka	3,2–3,4
Zaječická hořká	2,2
Hanácká kyselka	0,87–1,1
Vratislavská kyselka	1,75
Mattoni	1,4
Ondrášovka	0,97–1,2
Poděbradka	1,5–1,6
Praga	1,76

obsahem fluoridů ve vodě (6, 7, 19). V endemických oblastech dosahovaly děti průměrný IQ 92 v porovnání se skupinami dětí z oblastí s nízkým obsahem fluoridu ($0,36 \pm 0,15 \text{ mg/l}$), které dosahovaly průměrného IQ 100–103. V oblastech se zvýšeným obsahem fluoridů mělo 21,6% dětí IQ nižší než 70, zatímco v oblastech s nízkým obsahem fluoridů bylo takové skóre nalezeno pouze u 3% dětí. V posledním roce publikovali podobné nálezy lékaři z Iránu (10). V endemických oblastech ($2,5 \text{ mg fluoridu/l}$) měly děti signifikantně nižší IQ v porovnání s oblastmi s nízkým obsahem fluoridu s tím, že 56% dětí z těchto oblastí vykazovalo IQ nižší než 80.

Dalším faktorem, který může ovlivňovat kognitivní schopnosti, je narušení funkcí štítné žlázy. Nadměrný příjem fluoridů může vést k manifestaci syndromu deficitu jodidů (IDD). Susheela (17) předpokládá, že fluorid inhibuje zejména dejodinázy, které katalyzují přeměnu tyroxinu na T_3 . Signifikanční snížení produkce tyroidních hormonů u dětí v endemických oblastech Indie a Mexika (9, 17) ukazují na existující korelace mezi příjmem fluoridů, sníženou hladinou T_3 a snížením IQ, neboť hlavní oblasti se zvýšeným výskytem IDD jsou totožné s oblastmi se zvýšeným výskytem fluorózy. Podle WHO je IDD celosvětově nejrozšířenější příčinou mentální retardace a všeobecný zdravotní problém ve 130 zemích světa, který postihuje okolo 740 milionu lidí. Na základě početných studií, které braly v úvahu řadu dalších interferujících faktorů, bylo odhadnuto, že ke snížení IQ dochází již při dlouhodobém používání vody obsahující $1,8 \text{ mg}$ fluoridu v jednom litru.

Psychiatrické a duševní poruchy u dospělých lidí

Švédský fyziolog Kaj Roholm již v roce 1937 upozornil na zdravotní a mentální problémy zaměstnanců továren na výrobu hliníku, při jehož výrobě se vyskytují fluoridy ve zvýšené koncentraci (12). Tito lidé měli výrazný pokles mentální aktivity, oslabení paměti, neschopnost koordinace myšlenek a sníženou schopnost psát. Zmatenost, neschopnost koordinace, letargie a zpomalení reakcí byly pozorovány i u zaměstnanců továren na výrobu uranu, zpracovávajících velká množství fluoridů (2).

Tabulka 2. Obsah fluoridů v tělesných tekutinách (v oblastech s obsahem fluoridu <1 mg/l pitné vody). Reference původních prací viz (18)

Tělesná tekutina	fluorid mg/l
PLAZMA	
Evropa	0,013–0,057
Čína	0,041
Indie	0,019–0,300
SLINY	0,019–0,059
MOČ	
Evropa	0,245–0,615
Čína	0,700–0,830

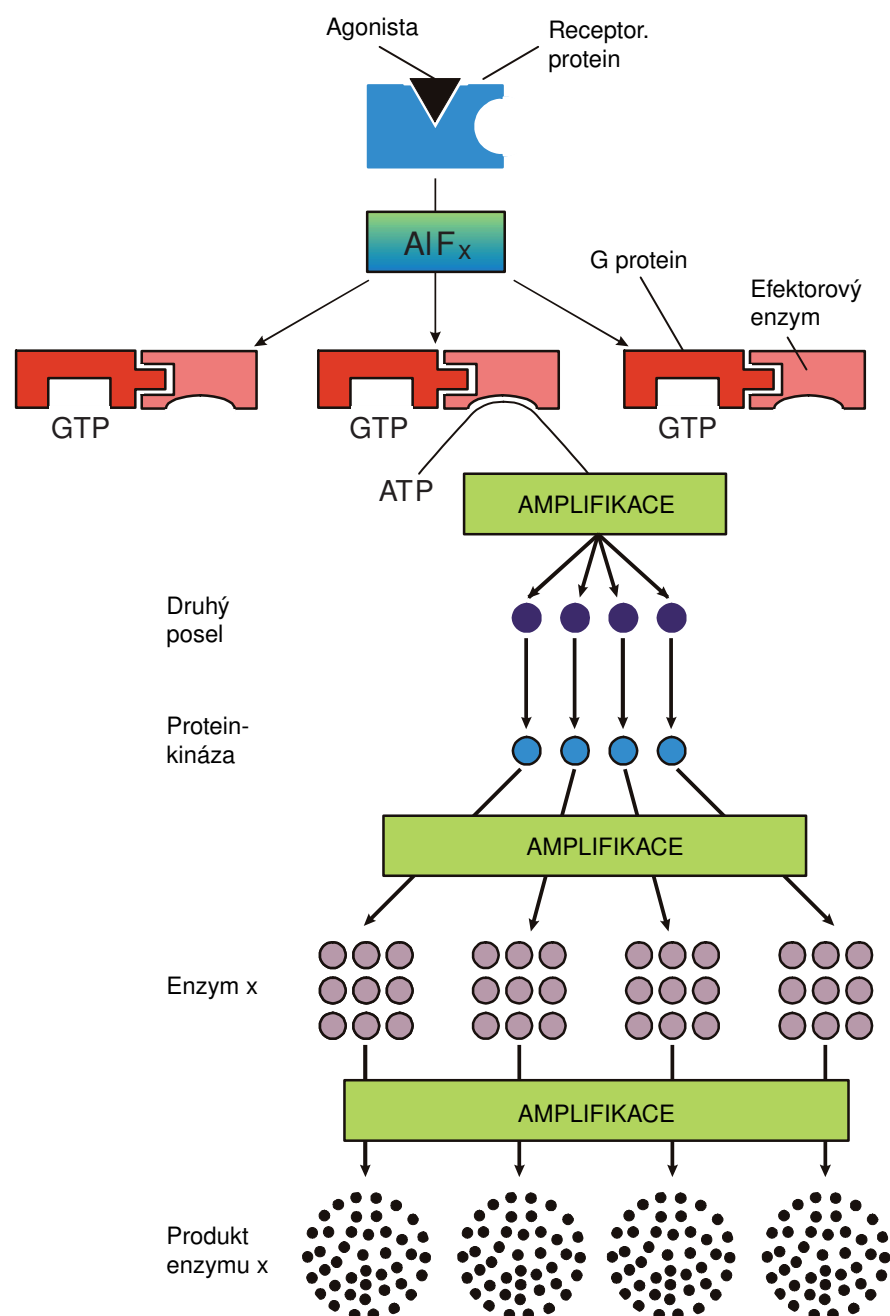
My jsme rozpracovali hypotézu o tom, že fluorid v kombinaci s nepatrným množstvím hliníku může mít významnou úlohu při patogenezi Alzheimerovy nemoci (AD) (15). Téměř anekdoticky působí příběh výzkumníka Edwarda Largent, který v rámci manhattanského projektu konzumoval po řadu let fluorid ve speciální výživě a ve vodě, aby prokázal, že „vědecké poznatky neindikují žádný zdravotní hazard spojený se zvýšeným příjmem fluoridu“. Largentovy pokusy dodnes tvoří vědecký podklad současných bezpečnostních standardů v USA pro dělníky v exponovaných provozech. U Largent vedla bolestivá fluoróza k nutnosti náhrady kolenních kloubů, od počátku 90. let trpěl Alzheimerovou nemocí a zemřel v důsledku

fraktury krčku. Stal se tak lidským modelem ukázky důsledků nadměrného příjmu fluoridů (2).

Mechanismy působení fluoridů na buněčné úrovni

Fyziologové a biochemici, kteří pracovali s izolovanými tkáněmi, homogenáty nebo enzymy, zjistili, že fluorid je velmi účinný inhibitor mnoha enzymů a biochemických reakcí. Fluorid se tak stal užitečným a široce rozšířeným nástrojem v laboratořích slavných biochemiků, jako byli např. Embden, Lohman, Lipmann, Meyerhoff a mnozí další, při objevech základních metabolických drah – glykolýzy a Krebsova cyklu. Působení fluoridu jako metabolického jedu je

Obrázek 1. Mechanismus působení fluorohlinitanových komplexů jako aktivátorů G proteinů



mnohdy považováno za podstatu jeho toxikologických účinků. V naší přehledné práci (13) uvádíme, že fluorid působí jako inhibitor 22 důležitých enzymů a jako aktivátor jiných 20 enzymů. Fluorid výrazným způsobem narušuje metabolismus glukózy a produkci energie. Za této situace je v mozku zvýšená excitotoxicita, zejména působení glutamátu. Dochází ke zvýšené produkci volných kyslíkových radikálů a peroxidů, protože fluorid inhibuje superoxid dismutázu a glutathion peroxidázu. Aktivuje rovněž peroxidaci lipidů. Mnohé studie z poslední doby ukazují, že excitotoxicita má klíčovou úlohu v neurotoxickém působení fluoridu (1). Zvýšené koncentrace glutamátu po delší periodu jsou spojeny se sérií reakcí, které vedou k narušení synapsí, k retrakci dendritů nebo i k nekroze a apoptóze neuronů, k aktivaci mikroglii, k produkci zánětlivých cytokinů i ke zvýšení propustnosti endotelových buněk.

Zastánci suplementace fluoridy však argumentují tím, že koncentrace fluoridu používaná v laboratorních studiích, je o několik řádů vyšší než koncentrace zjišťované v tekutinách a tkáních lidského těla. Nové objevy však přinášejí nutnost přehodnotit otázku, jaká koncentrace fluoridů je pro člověka bezpečná. Naše hypotéza o synergistickém působení fluoridu a hliníku, kdy se vytvářejí fluorohlinitanové komplexy (AlFx), však vysvětluje, že fluorid v této formě působí již v nanomolárních koncentracích (16). Stovky laboratorních studií používají AlFx jako aktivátory G proteinů. V průběhu přenosu takového falešného signálu pak dochází k mnohonásobné amplifikaci (obrázek 1). Hliník je všudypřítomný a ve většině zemí se používá k úpravě pitné vody, je součástí kosmetických produktů i léků (např. aspirin). AlFx fungují s překvapivě silnou farmakologickou účinností jako poslové falešné informace. Rozmanitost účinků AlFx je dána také tím, že zesiluje podprahové patofyziologické změny. O velkém významu AlFx pro laboratorní výzkum svědčí i to,

že byly označeny za molekulu roku 1997. Z fluoridů se tak ve vodném prostředí a v tělesných tekutinách stává v přítomnosti stopových množství hliníku skrytá biologická bomba.

Obsah fluoridů v tělních tekutinách

Fluorid je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu. Fluorid z plazmy je ukládán v kostech a zubech; u zdravého dospělého člověka je asi 50 % fluoridu z plazmy vylučováno ledvinami. Prvním zjevným indikátorem nadměrného příjmu fluoridů je zubní fluoróza, kterou je v současné době postiženo 30–50 % dětí v USA, v endemických oblastech Číny a Indie až 80 %. Podle údajů Světové zdravotnické organizace se zubní fluoróza vyskytuje již ve více než 25 zemích. Dlouhodobé zatížení fluoridy vyvolává i kosterní fluorózu, kterou trpí v Číně 2,7 milionů, v Indii více než 6 milionů lidí. V oblastech s obsahem fluoridu v pitné vodě 2,45 mg/l je prevalence kosterní fluorózy 31–47,5 %. Tímto onemocněním jsou ohroženi zejména lidé s oslabenou činností ledvin, avšak nadměrný příjem fluoridu narušuje glomerulární i tubulární procesy (13). Současně dochází i k poruše vylučování hliníku. Synergistické působení fluoridu a hliníku je považováno za příčinu encefalopatie a demence u pacientů při chronické hemodialýze.

Závěr

Laboratorní, klinické i epidemiologické studie v posledních dekádách přinášejí mnohé přesvědčivé důkazy o potencionálních rizicích nadměrného příjmu fluoridu a hliníku pro lidské zdraví i psychiku. Zatímco podle doporučení EAPD je vhodné podávat fluoridové tablety dětem s mentálním postižením (5), na základě současných poznatků je takové doporučení vysoce rizikové. Nejlepším důkazem toho, že zvýšený příjem fluoridu není v časném vývoji novorozenců nezbytný, je fakt, že mateřské mléko má velmi nízkou koncentraci fluoridu (0,005–0,01 mg/l) a tato se při fluoridové

suplementaci matky zvyšuje jenom zcela nepatrně. Nevysvětlené zůstává i zjištění, že kojenci vylučují močí více fluoridů, než přijímají z mateřského mléka. Moderní medicína neumí účinně čelit exponenciálnímu nárůstu AD. Zatímco názory na hliník jako rizikový faktor této nemoci jsou stále kontroverzní, synergistické působení fluoridu a hliníku může vést ke vzniku všech lézí v etiopatogenezi této nové civilizační hrozby. Zdá se, že bychom měli přehodnotit potřebu suplementace fluoridy u dětí a mládeže a vyvarovat se dlouhodobé konzumace minerálních vod, které obsahují více než 1 mg fluoridu/l.

Ve většině zemí, včetně České republiky, však stále převládá přesvědčení, že suplementace fluoridy je pro lidské zdraví prospěšná. Fluoridy jsou přidávány do nejrůznějších potravin včetně dětské výživy a potravinových doplňků. Zcela nové a bouřlivě se rozvíjející odvětví farmaceutického průmyslu představují léky, v jejichž molekule je zabudován jeden či více atomů fluoru, který může být při jejich biotransformacích v těle uvolňován (14). Mnohé z fluoridovaných léků však musely být staženy z trhu pro jejich hepatotoxicitu a neurotoxicitu.

Laboratorní i klinické studie ukázaly, že ameliorativní působení při nadměrné zátěži organismu fluoridy mají vitaminy C + D + E; při intoxikaci je účinné intravenózní podávání vápníku (4, 13). Působení fluoridu na vývoj mozku, inteligenci a další mentální projevy, jako je zmatenost a letargie, považuje za signifikantně prokázané i Výbor pro fluorid v pitné vodě Národní akademie USA (www.nap.edu/catalog/11571.html) ve zprávě pro standardy EPA 2006 a doporučuje další studie k objasnění mechanismů působení fluoridu na mozek.

prof. RNDr. Anna Strunecká, DrSc.
Bulharská 38, 101 00 Praha 10
e-mail: strun@natur.cuni.cz

Literatura

- Blaylock RL. Excitotoxicity: A possible central mechanism in fluoride neurotoxicity. *Fluoride* 2004; 37: 264–277.
- Bryson Ch. The fluoride deception. Seven Stories Press US 2004. 272 s.
- Du L. The effect of fluorine on the developing human brain. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 1992; 21: 218–220.
- Chinoy NJ. Studies on fluoride, aluminium and arsenic toxicity in mammals and amelioration by some antidotes. In: *Modern trends in environmental biology*. Tripathi, G: editor, CBS Publishers, New Delhi 2002. Chap. 12: 164–193.
- Ivančáková R. Pokyny pro podávání fluoridů u dětí. *LKS* 2000; 10: 12–13, podle *Europ J Paed Dentistry* 2000; 1: 7–12.
- Li XS, Zhi JL, Gao RO. Effect of fluorine exposure on intelligence in children. *Fluoride* 1995; 28: 189–192.
- Lu Y, Sun ZR, Wu LN, et al. Effect of high fluoride water on intelligence in children. *Fluoride* 2000; 33: 74–78.
- Mullen PJ, Denbesten PK, Schunior A, Kernan WJ. Neurotoxicity of sodium fluoride in rats. *Neurotoxicology and Teratology* 1995; 17(2): 169–177.
- Ruiz-Payan A, Duarte-Gardea M, Ortiz MRH. Chronic effects of fluoride on growth, blood chemistry, and thyroid hormones in adolescents residing in three communities in Northern Mexico. *Fluoride* 2005; 38: 246.
- Seraj B, Shahabi M, Falahzadeh M, et al. Effect of high-fluoride water on 7–11 year-old children's intelligence. *J Dent Med* 2006;19(2): 80–86.
- Shashi A. Histopathological investigation of fluoride-induced neurotoxicity in rabbits. *Fluoride* 2003; 36: 95–105.
- Spittle B. Psychopharmacology of fluoride: A review. *Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 79–82.
- Strunecká A, Patočka J, Blaylock RL, Chinoy NJ. Fluoride interactions: From molecules to disease. *Current Signal Transduction Therapy* 2007; 2(2): 1–25.
- Strunecká A, Patočka J, Connert P. Fluorine in medicine. *J Appl Biomed* 2004; 2: 141–150.
- Strunecká A, Patočka J. Aluminofluoride complexes in the etiology of Alzheimer's disease. In: Atwood D, Roesky C (eds). *Structure and bonding. New Developments in Biological Aluminum Chemistry – Book 2*. Springer-Verlag, Germany 2003; 104: 139–181.
- Strunecká A, Strunecký O, Patočka J. Fluoride plus aluminum: The useful tools in laboratory investigations, but messengers of the false information. *Physiol Res* 2002; 51: 557–564.
- Susheela AK, Bhatnagar M, Vig K, Mondal NK. Excess fluoride ingestion and thyroid hormone derangements in children living in Delhi, India. *Fluoride* 2005; 38: 98–108.
- Varner JA, Jensen KF, Horvath W, Isaacson RL. Chronic administration of aluminum-fluoride or sodium – fluoride to rats in drinking water alterations in neuronal and cerebrovascular integrity. *Brain Res* 1998; 784: 284–298.
- Xiang QY, Liang YX, Chen LS, et al. Effect of fluoride in drinking water on intelligence in children. *Fluoride* 2003; 36: 84–94.
- Zhang B, Wu D. Effect of fluoride on proliferation and differentiation in rat and mouse embryo bud cell in vitro. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1998; 29: 256–268.