

RIZIKA FLUORIDOVÉ SUPLEMENTACE U DĚTÍ: NOVÝ EKOTOXIKOLOGICKÝ FENOMÉN

Anna Strunecká¹, Jiří Patočka², Hardy Limeback³

¹Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, katedra fyziologie a vývojové biologie, Praha

²Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové a katedra radiologie a toxikologie Zdravotně sociální fakulty Jihočeské univerzity, České Budějovice

³Faculty of Dentistry, University of Toronto, Kanada

Používání solí fluoru v prevenci zubního kazu zahájilo éru suplementace lidského těla fluoridy. Zatímco v minulosti byl obsah fluoridů v ekosystémech velmi nízký a jevílo se potřebné přidávat jej do výživy, v poslední době se jeho množství v životním prostředí a potravinách trvale zvyšuje. V zemích s vysokou zátěží životního prostředí fluoridy, jako jsou např. USA, Kanada, Čína a Indie, již byl zaznamenán negativní vliv jeho dlouhodobého působení na zdraví celé populace. Náš článek by chtěl upozornit na fakta, která dokumentují rizika fluoridů pro zdravý vývoj dětí. V České republice není tato problematika odbornou veřejností dostatečně diskutována.

Klíčová slova: fluoridy, fluorohlinitanové komplexy, zdravotní rizika.

RISKS OF FLUORIDE SUPPLEMENTATION IN CHILDREN: NEW ECOTOXICOLOGICAL PHENOMENON

The use of fluoride salts in dental caries prevention started the era of supplementation of the human body with fluorides. While the content of fluoride in ecosystems was very low in the past and it seemed to be necessary to add it to nutrition, its amount in the living environment and food chain has been increasing recently. The harmful effect of fluoride on the public health was reported from countries with fluoride overload from the living environment. Our article presents some data which document fluoride risks for healthy development of children. In Czech Republic this issue has not received wide attention.

Key words: fluorides, aluminofluoride complexes, health risks.

Úvod

Americký dentista H. T. Dean, pracovník U. S. Public Health Service, vyšetřoval ve 30. letech minulého století pitnou vodu v 345 oblastech státu Texas na obsah fluoridů a výsledky koreloval s výskytem zubního kazu obyvatel těchto oblastí. Ve své známé 21 City study došel k závěru, že v oblastech, které měly v pitné vodě 1 ppm (1mg/L) fluoridu byl výskyt zubního kazu méně častý než v oblastech, kde byl obsah fluoridů nižší. Tím byl údajně prokázán význam fluoridů pro zdravý vývoj zubů a v letech 1945–1950 byla v širokém rozsahu zahájena fluoridace pitné vody jako účinná prevence před zubním kazem v USA. Postupně následovala řada mnoha zemí včetně naší republiky. V současné době je v USA fluoridovanou vodou zásobováno asi 60–70% populace, v Austrálii, Kolumbii, Irsku, Singapuru a na Novém Zélandu je to více než 50% populace, zatímco většina evropských zemí fluoridaci pitné vody neprovádí. Značně vysoký obsah v pitné vodě z přirozených zdrojů (1–4 ppm) se vyskytuje v rozsáhlých oblastech Číny, Indie a jižní Afriky (19).

Po zavedení fluoridace vody bylo prováděno a publikováno velké množství laboratorních, klinických a epidemiologických studií, které se zabývaly různými aspekty metabolismu, biologických účinků, farmako-

logií a toxikologií fluoridů (1, 3–5, 19). Podle názorů oficiálních zdravotnických institucí je zavedení fluoridace pitné vody považováno za „jeden z vrcholných úspěchů 20. století v ochraně zdraví veřejnosti“.

Na druhé straně rozsáhlý výzkum také dokazuje, že fluorid ovlivňuje životní procesy od oplození po stárnutí, od transkripce genů po kognitivní procesy s vysokou účinností (13). WHO odhaduje, že ve více než 25 zemích je endemická zubní fluoróza, 2,7 milionů lidí má kosterní fluorózu v Číně, více než 6 milionů lidí trpí touto chorobou v Indii (17–19).

Fluor v životním prostředí a v dietě

Abychom pochopili nové problémy plynoucí ze zamoření životního prostředí fluoridy pro zdraví člověka, je nutno si uvědomit, že až do poloviny 20. století nebyl fluor v žádné zemi vyráběn ani používán průmyslově. Bylo známo jen několik málo jeho sloučenin a množství fluoridů ve vodě a potravinách bylo nepatrné. Po skončení II. světové války však začíná neobyčejně rychlý rozvoj chemie fluoru, podporovaný zejména vojenským průmyslem (1). Ke znečišťování životního prostředí fluoridem přispělo zejména jeho používání v technologii přípravy obohaceného uranu, nutného na výrobu atomových

zbraní i uranového paliva do jaderných elektráren, na výrobu freonů pro chladicí náplně do chladniček a pro hnací plyny používané široce při výrobě nejrůznějších sprejů. Velká množství fluoru začal spotřebovávat farmaceutický a elektronický průmysl. Zátěž životního prostředí sloučeninami fluoru se od té doby stále zvyšuje. Velká množství fluoridů se dostávají do půdy také s rostoucí spotřebou minerálních hnojiv, zejména fosfátů z Afriky a Floridy. Statistiky uvádějí, že jen v USA se ročně uvolní 155 000 tun fluoru do ovzduší, 500 000 tun jeho solí do moře a 145 000 tun se dodává do zdrojů pitné vody. Fluoridy se pak dostávají do rostlin, rostlinných i živočišných produktů. Mnohé potraviny a nápoje obsahují v současné době taková množství fluoridů, která mnohonásobně překračují jeho doporučenou denní dávku. Ta je u dospělého člověka odhadována na 2 mg/den a neměla by překročit 4 mg/den. Velmi vysoký obsah fluoridů byl nalezen např. v čaji; šálek čaje pak obsahuje tolik fluoridu, jako 8–20 litrů fluoridované vody, což v zemích, kde má pití čaje velkou tradici, představuje průměrný denní příjem přesahující 25 i 100 mg fluoru. Jak je zřejmé z rozsáhlých údajů v odborném tisku i na internetu (5, 19, 20), značné množství fluoridů obsahují také různé nápoje, mimo jiné i oblíbená Coca-Cola nebo grapefruitové

džusy. Značná množství fluoridů obsahují některé minerální vody ve Francii (např. Perrier 1,9 ppm, Vichy St-Yorre 8 ppm), v Německu (Apollinaris mineral water 0,65 ppm), ale i u nás. Např. Mattoni obsahuje 0,55–1,8 ppm (v současné době neuváděno), Ondrášovka 1,08 ppm, Dobrá voda 0,46 ppm.

Dentální fluoróza

Zubní fluoróza je považována za první viditelnou indikaci toho, že se v těle hromadí nadbytek fluoridů. Zastánci fluoridace vody ji považují za „kosmetický defekt“ bez dalších vážných důsledků pro zdraví. Podle největší studie v USA a kompilačních studií v různých jiných zemích (19) se vyskytuje fluoróza u 30–50% dětí ve fluoridovaných oblastech. Rovněž v nefluoridovaných oblastech byla zaznamenána dvakrát vyšší prevalence oproti předpokladům. V České republice je prevalence zubní fluorózy odborníky dlouhodobě sledována a nezdá se, že by indikovala potřebu obav z nadměrné zátěže fluoridy (8). Podávání fluoridových tablet, případně jiné formy suplementace fluoridy, jsou tak u nás stále na předním místě doporučovaných opatření v prevenci zubního kazu u dětí počínaje 6. měsícem věku (6, 7, 10). Zahraniční odborníci však zdůrazňují, že pro preventivní účinek fluoridů je vhodná lokální aplikace fluoridů, zatímco při systémové aplikaci je nutné zvažovat rizika. Někteří stomatologové proto doporučují, že děti do 3 let by neměly používat zubní pastu s fluoridy a neměly by dostávat fluoridy v žádné podobě. Kanadská asociace pro stomatologický výzkum připravuje návrh na změnu v přístupu k fluoridové suplementaci u dětí v Kanadě a stejně tak se touto otázkou zabývá Britská pediatrická společnost.

Některé symptomy nadměrné zátěže fluoridy ve vývoji

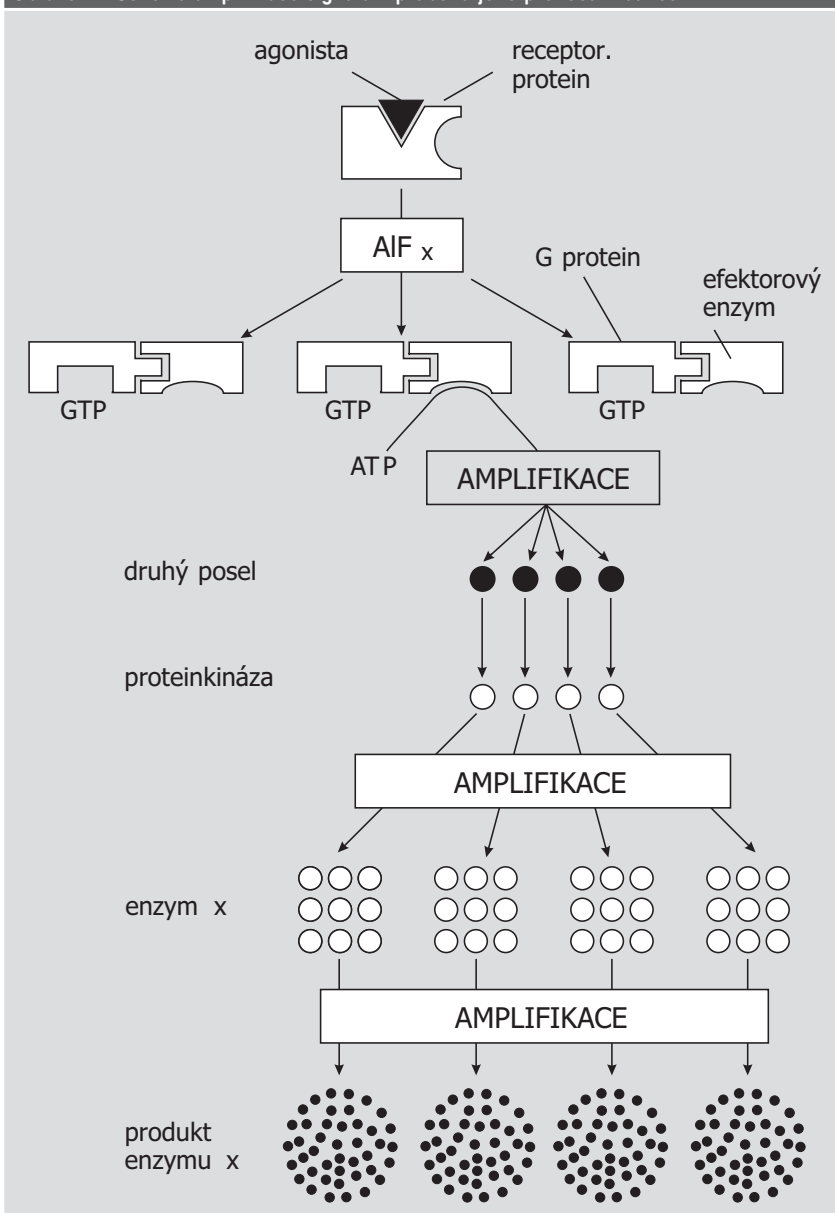
Také kostní fluoróza může mít vážné následky a její oběti často končí na invalidním vozíku. Toto onemocnění je endemické v mnoha oblastech Indie a Číny (17, 19). Laboratorní studie prováděné výzkumníky v těchto oblastech rovněž prokazují, že dlouhodobé podávání fluoridů samicím laboratorních potkanů, myši a králíků vede k poruchám ve vývoji plodu. Byl pozorován zvýšený výskyt resorpcí a mrtvých plodů, poruchy ve vývoji skeletu, osifikaci kostí, snížení syntézy proteinů, ovlivnění funkce štítné žlázy a výrazné změny ve vývoji mozku (4, 6). Vedle histologických změn v mozku byly pozorovány i změny v chování novorozenečných zvířat. Jestliže byly fluoridy podávány v době prenatálního vývoje, byla pozorována hyperaktivita. Podávání fluoridů v době kojení a v časném vývoji

vedlo k omezení kognitivních schopností (11). Neurotoxické účinky fluoridů byly prokázány v řadě epidemiologických studií u dětí v Číně. V embryích získaných při umělém přerušení těhotenství byl v oblastech se zvýšeným obsahem fluoru nalezen zvýšený obsah fluoridů v mozku, kde byla pozorována nízká diferenciace nervových buněk a embrya byla celkově zpžděna ve vývoji. V pupeční žíle a v placentě byla zjištěna vyšší koncentrace fluoridů, než v periferní krvi. Vyvíjející se plod je na hladinu fluoridu velmi citlivý a děti matek s vyšším příjmem fluoridu v těhotenství mají v pozdějším věku nižší IQ a jejich intelektuální vývoj je opožděn (5, 13, 22). V některých oblastech Číny, Indie a Turecka, kde je vysoký obsah fluoridů ve vodě, byl zaznamenán častý výskyt spontánních potratů, široce rozšířená je skeletální fluoróza, častý výskyt zlomenin kostí, zejména krčků stehenní kosti a další nemoci (19). V roce 2000 byly zveřejněny

výsledky 3leté studie prováděné na Ukrajině v Sosnivce. V této oblasti je výrazně zvýšená koncentrace fluoridů ve vodě. Děti s dentální fluorózou měly ve srovnání s dětmi stejného věku bez fluorózy vyšší výskyt gastrointestinálních potíží (o 37%), respiračních onemocnění (29,5%), onemocnění pohybového aparátu (13, 8%), mentální poruchy (11,3%), kožní onemocnění (9,4%) a 8,2% těchto dětí trpělo onemocněním senzorického aparátu. S pokračujícím věkem se u děvčat objevují urogenitální potíže. Děti s výskytem zubní fluorózy měly vyšší výskyt zubních kazů a byly menšího vzrůstu.

Řada studií prováděných v devadesátých letech v Číně prokázala signifikantní snížení IQ u školních dětí v endemických oblastech. 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

Obrázek 1. Schema amplifikace signálu v průběhu jeho přenosu v buňce



1,8 ppm fluoridu (22). Diskuze mnoha odborníků se rovněž týkají možné interference fluoridu s metabolismem jodu a rizika pro funkci štítné žlázy. Hlavní oblasti se zvýšeným výskytem syndromu deficitu jodidů (IDD) jsou totožné s oblastmi se zvýšeným výskytem fluorózy. Podle WHO je IDD celosvětově nejrozšířenější příčina mentální retardace a všeobecný zdravotní problém ve 130 zemích světa, který postihuje okolo 740 milionů lidí.

Fluorohlinitanové komplexy: amplifikace účinku fluoridů

V nesčetných laboratorních výzkumech bylo prokázáno, že fluorid ovlivňuje mnoho enzymů, takže působí jako metabolický jed a inhibitor procesů získávání energie, ovlivňuje diferenciaci a růst buněk i procesy nervové a hormonální signalizace. K dalšímu pochopení mechanismu jeho účinku na buněčné a molekulární úrovni přispělo zjištění, že fluoridy vytvářejí s kationty hliníku ve vodě dobře rozpustné fluorohlinitanové komplexy (AlFx). Tyto látky se vyznačují velkou biologickou aktivitou a spojují v sobě neurotoxické účinky fluoru i hliníku. AlFx je natolik podobný fosfátovému aniontu, že jej může nahradit v mnoha významných biomolekulách. Desítky laboratorních studií z posledních 15 let prokázaly, že AlFx funguje jako aktivátor tzv. G-proteinů, klíčových biomakromolekul v buněčné signalizaci a četných regulačních funkcí v buňkách (14, 15). Fluorohlinitan se tak stává neviditelným a dosud málo známým „posly falešných informací“, udělovaných tkáním a buňkám lidského těla. Z hlediska pochopení toxických a patologických účinků AlFx je důležité si uvědomit, že při aktivaci G proteinů dochází k výrazné amplifikaci signálu. Aktivace jediné molekuly G proteinu jedním aktivovaným receptorem nebo jednou molekulou AlFx vyvolá kaskádu biochemických reakcí, v jejichž průběhu se zvyšuje koncentrace produktů o mnoho řádů (13).

Nebezpečí fluoridů v kombinaci s hliníkem spočívá v tom, že působí v nanomolárních koncentracích. Vysoká farmakologická účinnost AlFx spočívá v tom, že může napodobit signály stovek agonistů receptorů spážených s G proteiny nebo zesilovat podprahové patofyziologické změny. O velkém významu AlFx svědčí i to, že byly v r. 1997 označeny za molekulu měsíce března.

Hliník v životním prostředí a dietě

Hliník jako významný prvek zemské litosféry, se ještě v nedávné době vyskytoval ve formách těžko dostupných živým organismům a byl proto považován za netoxický. S výskytem kyselých dešťů a širokým používáním

solí hliníku v průmyslu, nastalo výrazné zvýšení výskytu reaktivních forem hliníku v ekosystémech, ve výživě a ve vodních zdrojích. V mnoha vyspělých zemích se používají soli hliníku k úpravě vzhledu pitné vody, přidávají se k mraženým potravinám pro zlepšení jejich vzhledu, používají se při výrobě sýrů a piva. Je také používán při přípravě léků i kosmetických produktů. Hliník tak může vstupovat do potravinových řetězců různými způsoby, včetně uvolňování z hliníkového nádobí a obalů (9). Značně vysoký obsah hliníku byl zjištěn v nápojích jako jsou čaj, káva nebo ovocné šťávy (19).

Signály varující před zvýšenou zátěží dětského organismu fluoridy

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 ppm) 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. Rovněž vylučování fluoridů do amniotické tekutiny v posledním trimestru těhotenství se zvyšuje. Zdá se tedy, že příroda vyvinula selektivní mechanismy, které omezují vystavení novorozenců zvýšené zátěži fluoridy.

Nikdo nemůže s jistotou říci, co se stane v lidském těle po jejich nadměrném příjmu. Mnohé studie však ukazují, že mladá zvířata nebo děti jsou více náchylné k toxickým účinkům jak fluoridů, tak hliníku. V tomto článku jsme se zaměřili především na problematiku rizik spojených s fluoridovou suplementací v prevenci zubního kazu u dětí. Rozsáhlé klinické studie při zavedení nových farmak obsahujících fluor ve své molekule ukázaly na jejich značnou hepatotoxicitu a neurotoxicitu u dětí i dospělých (16). Ta je přičítána právě fluoridu, který se uvolňuje při jejich biotransformacích. Mnohá širokospektrá fluorovaná antibiotika (např. trovafloxacin) byla proto z trhu stažena nebo bylo jejich používání výrazně omezeno především pro pediatrické pacienty. Po uvedení fluorochinolinů na trh bylo zaznamenáno více než 200 případů rabdomyolýzy. Chondrotoxita těchto antibiotik může ovlivnit vývoj chrupavek a růst epifýz u nezralého organismu. Vývoj těchto symptomů nápadně připomíná symptomy časně kosterní fluorózy. Známým případem léku s podobnými účinky je i cerivastatin, který byl stažen z trhu m. j. i pro své destruktivní účinky na vývoj svaloviny. Nadměrná zátěž fluoridy tak může vyvolat celou řadu orgánových změn (12, 16, 19).

Obavy před vlivem fluoridů na vyvíjející se dětský mozek vyjádřil i švédský profesor neurofarmakologie A. Carlsson, nositel No-

belovy ceny za fyziologii a lékařství (2000), ve svém úsilí za zrušení fluoridace pitné vody a nekontrolované suplementaci fluoridy (19). Množství dětí postižených toxickými účinky nadměrného příjmu fluoridů stále roste, ale ve většině zemí stále převládá přesvědčení, že fluorid je pro lidské zdraví nezbytný a jeho zvýšený příjem prospěšný. Proto je mnohde nově zaváděna fluoridace vody (např. ve Velké Británii v r. 1999). Fluoridy jsou stále přidávány do nejrůznějších potravin a potravinových doplňků, farmaceutických a kosmetických produktů. U nás je patrně nejdůležitějším zdrojem fluoridů kuchyňská sůl (obsahuje 250 mg fluoridu na 1 kg). Je také třeba sledovat příjem nápojů včetně našich minerálních vod a dbát na jejich střídání. Postupující globalizace trhu zvyšuje pravděpodobnost výskytu potravin a nápojů s vyšším obsahem fluoridů i v našich obchodech.

Ameliorace toxických účinků fluoridů

Vzhledem k nadměrné zátěži fluoridy u populace v endemických oblastech Číny a Indie byla věnována značná pozornost nalezení látek, která mají schopnost zlepšit vyvolané symptomy nebo působit preventivně. Po řadě laboratorních studií byly tyto nálezy testovány i u větších souborů pacientů (2, 17, 21). Rozsah tohoto článku nedovoluje zabývat se detailně mechanismy ameliorace, avšak ukazuje se, že významným faktorem, který přispívá k vývoji patologických změn zejména v rozvojových zemích, je nedostatečná výživa. Zvýšení obsahu bílkovin, vápníku, vitamínů C, D a E mělo značný efekt při zmírnění symptomů zubní i kosterní fluorózy a hypokalcemie u dětí, těhotných a kojících žen z oblastí se 4,4 ppm (2, 17, 21). Současně došlo ke snížení hladiny fluoridů v séru. Intravenózní podávání vápníku snížilo riziko toxických symptomů a úmrtí u laboratorních zvířat (2).

Závěry

Ještě nikdy v minulosti se člověk ve svém životě nesetkával s tak vysokými koncentracemi nejrůznějších sloučenin fluoru a hliníku jako v posledních dvou desetiletích. I když je dosud velmi obtížné odhadnout důsledky dlouhodobé zátěže fluoridy samotnými nebo v kombinaci se všudypřítomným hliníkem, vědci se shodují v názoru, že další zatěžování životního prostředí fluorem je velmi nezodpovědné především ve vztahu ke zdraví člověka. Dokument EAPD (7) doporučuje zvážit před rozhodnutím podávat dětem fluoridové tablety množství fluoridů, které dítě může přijmout z jiných zdrojů a vzít i v úvahu také psychologický a zdravotní stav dítěte. Je toto

velmi diskutabilní stanovení bezpečné koncentrace, neboť fluorid má velmi úzké „terapeutické okno“ a dávka, která se předpokládá pro preventivní účely není příliš vzdálená od dávky vyvolávající subklinické toxické účinky. Také homeostatické schopnosti jsou u různých jedinců různé. Doporučení podávat fluoridové tablety dětem s mentálním postižením a chronicky nemocným dětem považujeme za vysoce rizikové a nerespektující poznatky vědeckého výzkumu. Přesto, že WHO, EAPD i naše odborné pediatrické společnosti doporučují podávání fluoridových tablet za nejvhodnější metodu systémové aplikace, zdá se, že v současné době bychom měli potřebu suplementace fluoridy přehodnotit a preferovat opatrnost. Projevy začínající zubní fluorózy by měly být varovným ukazatelem, indikujícím spíše potřebu podávání vápníku nebo vitamínů D+E. S cílem prevence zubního kazu bychom měli preferovat lokální aplikace fluoridů s maximálním omezením jejich polykání u malých dětí.

*Autoři děkují za finanční podporu
Nadace Academia Medica Pragensis.*

Literatura

1. Bryson Ch. The fluoride deception. Seven Stories Press US 2004: 272 s.
2. 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.
3. Diesendorf M. A kick in the teeth for scientific debate. Australasian Sci 2003; 24: 35–37.
4. Foulkes RG. Thirty-five years of fluoride. Fluoride 2002; 35: 213–227.
5. <http://www.angelfire.com/wa/jhattersley/content.html>
6. Hubková V. Prevence zubního kazu již v kojeneckém věku? Pediatrie pro praxi 2002; 2: 54–56.
7. Ivančáková R. Pokyny pro podávání fluoridů u dětí. LKS 2000; 10: 12–13, podle Europ J Paed Dentistry 2000; 1: 7–12.
8. Krejsa O, Broukal Z, Mrklas L. Orální zdraví dětí ve věku 5, 12 a 15 let v České republice 1998. Čes Stomat 2001; 101(2): 43–50.
9. Křížová R, Patočka J. Cooking in aluminium-cookware as a secondary source of dietary aluminium. Voj Zdrav Lis-ty 1997; Suppl 1: 28–29.
10. Merglová V. Prevence vzniku zubního kazu u dětí. Pediatrie pro praxi 2004; 2: 62–65.
11. Mullenix PJ, Denbesten PK, Schunior A, Kernan WJ. Neurotoxicity of sodium fluoride in rats. Neurotoxicology and Teratology 1995; 17(2): 169–177. <http://www.rvi.net/mull.htm>.
12. Patočka J, Strunecká A, Dvořáková K. Fluorine-containing drugs and their metabolism. Fluoride 2005 (in press)
13. 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.
14. Strunecká A, Patočka J. Pharmacological and toxicological effects of aluminofluoride complexes. Fluoride 1999; 32 (4): 230–242.
15. Strunecká A, Patočka J. Aluminofluoride complexes: A useful tool in laboratory investigations, but a hidden danger for living organisms? In: Shapiro P, Atwood D (eds) Group 13 Chemistry: From Fundamentals to Application. ACS symposium Series 822, Washington 2002: 271–282.
16. Strunecká A, Patočka J, Connett P. Fluorine in medicine. J Appl Biomed 2004; 141–150.
17. Susheela AK. Fluorosis management programme in India. Curr Sci 1999; 70: 298–304.
18. World Health Organization. Fluorides, Environmental Health Criteria 227, WHO: Geneva, 2002.
19. www.fluoridealert.org
20. www.unicef.org/wes/fluoride.pdf
21. Zang ZY, Fan JY, Yen W, Tian JY, Wong JG, Li XX, Wang EL. The effect of nutrition on the development of endemic osteomalacia in patients with skeletal fluorosis. Fluoride 1996; 29: 20–24.
22. Zhao LB, Liang GH, Zhang DN, et al. Effect of high fluoride water supply on children's intelligence. Fluoride 1996; 29: 190–192.