© Autorzy, 2024. Dental Forum to czasopismo o otwartym dostępie, rozpowszechniane na warunkach licencji Creative Commons Attribution (CC BY)
© 2024 by respective Author(s). Dental Forum is an open access journal distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) licencse

Patrycja Różak[1], Marcin Stępień[1], Sylwia Klewin-Steinböck[2]

Rola fluoru w fizjologii i patologii tkanki kostnej

The role of fluoride in physiology and pathology of bone tissue

[1] Student, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
[1] Student, Poznan University of Medical Sciences, Poland
[2] Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej, Chorób Przyzębia i Błony Śluzowej Jamy Ustnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
[2] Chair and Department of Dental Surgery, Periodontal and Oral Mucosa Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poland

DOI: http://dx.doi.org/10.20883/df.2022.11

STRESZCZENIE

Proces przebudowy tkanki kostnej przebiega w sposób ciągły i jest kontrolowany przez szereg czynników biochemicznych. Jednym z takich związków jest fluor. Efekty działania fluoru są zależne od przyswojonej dawki. Zarówno nadmiar, jak i niedobór tego pierwiastka mogą być szkodliwe i negatywnie wpływać na rozwój oraz funkcjonowanie układu kostnego.

Słowa kluczowe: fluor, kość, remodeling.

ABSTRACT

The bone remodeling is continuous process and is controlled by a number of biochemical factors. One of these compounds is fluorine. The effects of fluoride depend on the absorbed dose. Both excess and deficiency of this element can be harmful and negatively affect the development and functioning of the skeletal system.

Keywords: fluoride, bone, remodeling.

Wstęp

Fluor (F) jest jednym z pierwiastków o najwyższej aktywności chemicznej, nie występuje w przyrodzie w stanie wolnym, powszechnie spotykane są natomiast związki fluoru. Organizm ludzki ma z nimi styczność poprzez pokarm (orzechy, warzywa liściaste), wodę, powietrze oraz preparaty stosowane w higienie jamy ustnej. Nieodzowność fluoru w procesie ewolucji oraz rozwoju gatunków jest opisywana od lat. Zapotrzebowanie na fluor jest zależne od wieku oraz masy ciała i wynosi około 3 mg/kg masy ciała [1–3]. Około 50% dziennie spożytego fluoru jest wydalane przez nerki. Pozostała ilość jest akumulowana, głównie w tkankach twardych (zęby, kości), wpływając na ich przebudowę oraz zmianę właściwości fizycznych i chemicznych. Efekty działania fluoru są zależne od przyswojonej dawki.

Obrót kostny

Proces zastępowania starej kości nową przebiega w sposób ciągły i jest kontrolowany przez szereg czynników biochemicznych i mechanicznych [4]. Podstawowa jednostka, w której zachodzi ten proces (BMU, Basic Multicellular Unit) składa się z osteoklastów i osteoblastów, komórek odpowiedzialnych za resorpcję i odbudowę kości [5]. Głównymi regulatorami ogólnoustrojowymi metabolizmu kostnego są hormony przytarczyc i tarczycy, kalcytriol (aktywna forma witaminy D_3), hormon wzrostu, glukokortykoidy i hormony płciowe [4]. Makro- i mikroelementy, wapń (Ca), fosfor (P), magnez (Mg), fluor (F) i cynk (Zn) również wpływają na tworzenie i resorpcję kości. Zarówno nadmiar, jak i niedobór tych pierwiastków (**Tabela 1**) może być czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób kości [6, 7].

Tabela 1. Wpływ pierwiastków na obrót kostny
Table 1. *Effect of elements on bone turnover*

Pierwiastek	Wpływ na obrót kostny
Fluor	– Pobudza aktywność i proliferację osteoblastów – Sprzyja osteoblastogenezie poprzez tradycyjny szlak Wnt – Hamuje osteoklastogenezę przez ograniczenie produkcji osteoklastów i obniżenie ekspresji NFATc1 oraz kwaśnej fosfatazy opornej na winian i MMP-9 – Podwyższa stężenie wielu czynników wzrostu komórek kostnych, takich jak IGF-1 oraz TGF-1
Magnez	– Niezbędny do rozwoju i mineralizacji kości – Pobudza aktywność osteoblastów i enzymów z grupy fosfataz, które biorą udział w procesie tworzenia kości
Fosfor	– Wchodzi w skład hydroksyapatytu oraz fosfoprotein, które są składnikami budulcowymi kości – Wchodzi w skład pirofosforanów, które regulują procesy osteogenezy i osteolizy
Cynk	– Stymuluje różnicowanie, proliferację komórek i mineralizację w osteoblastach poprzez ekspresję genów różnych białek, w tym kolagenu typu I, fosfatazy alkalicznej i osteokalcyny – Hamuje resorpcję kości przez osteoklasty, hamując powstawanie komórek osteoklastopodobnych – Hamuje działanie RANKL w preosteoklastach – Stymuluje ekspresję genu OPG w komórkach osteoblastycznych
Ołów	– Zaburza równowagę w przebudowie kości, stymulując zarówno tworzenie kości przez wzrost propeptydu na końcu aminowym (PINP) kolagenu typu I, jak i resorpcję w wyniku wzrostu C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (CTX) – Wpływa na aktywność osteoblastów poprzez hamowanie sygnalizacji Wnt/β-katenina – Może indukować apoptozę w osteoblastach

Remodeling kości zachodzi w sposób ciągły i jest regulowany przez szereg różnych czynników i komórek. Do komórek zaangażowanych w obrót kostny zaliczamy osteoblasty (komórki kościotwórcze), osteocyty (regulujące homeostazę kości), osteoklasty (komórki resorbujące kość) oraz wrodzone i nabyte komórki odpornościowe [8]. Proces ten obejmuje usuwanie zmineralizowanej kości przez osteoklasty, a następnie tworzenie macierzy kostnej przez osteoblasty i jej mineralizację [4]. Cykl przebudowy składa się z pięciu etapów. W fazie aktywacji prekursory osteoklastów są pobierane z krwioobiegu i aktywowane, w fazie resorpcji osteoklasty rozkładają starą kość. W stadium odwrócenia na powierzchni kości pojawiają się komórki jednojądrzaste, w okresie tworzenia osteoblasty odkładają nową kość do momentu całkowitego zastąpienia zresorbowanej tkanki [9, 10]. Po zakończeniu mineralizacji następuje ostatni etap, terminacja, podczas której osteoblasty ulegają apoptozie, przekształcają się w komórki wyścielające wnętrze kości lub osadzają się w macierzy kostnej, gdzie ostatecznie specjalizują się w osteocyty. Osteocyty odgrywają kluczową rolę w sygnalizowaniu zakończenia przebudowy, wydzielając antagonistów osteogenezy [9].

Wpływ fluoru na kość

Działanie fluoru na kości jest bezpośrednie i pośrednie. Możliwy jest bezpośredni wpływ fizykochemiczny na mineralną matrycę kości, a skutkiem takiej konwersji jest zmiana jej właściwości mechanicznych i stopnia krystaliczności [6]. Wykazano zdolność kryształów hydroksyapatytu do wymiany jonów wodorotlenkowych na jony fluorkowe, co prowadzi do powstania fluoroapatytu [1, 2] charakteryzującego się większą trwałością i niższą rozpuszczalnością w kwasach, co może utrudnić osteoklastom rozkład i resorpcję kość [6]. Zgodnie z obserwacjami naukowymi, obecność fluoru w hydroksyapatycie zwiększa aktywność komórek osteoblastów na poziomie mRNA oraz syntezę białek.

Blokując bezpośrednio aktywność fosfatazy białkowej fosfotyrozylu, forma jonowa F sprzyja wzrostowi komórek kostnych. Pod wpływem fluoru podnosi się poziom wielu czynników wzrostu komórek kostnych, w tym insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) i osteoblastycznego transformującego czynnika wzrostu beta (TGF-1) [6]. Odkryto, że fluor wiąże się z bodźcem mitogennym osteoblastów, pobudzając aktywność i proliferację osteoblastów, co wspomaga tworzenie kości [11].

Fluor zwiększa ekspresję genów, zwłaszcza fosfatazy alkalicznej (ALP) i osteokalcyny (OC), oraz wpływa na rozwój fenotypów osteoblastów [6]. W badaniu wpływu fluoru na ALP wykorzystano test MTT. Osteoblasty poddano 72-godzinnemu działaniu różnych dawek fluoru. W rezultacie 10^{-7}–10^{-4} M fluoru znacznie zwiększyło ekspresję ALP w osteoblastach w 7. dniu badania [12]. Postawiono także hipotezę, że efekt osteogenny jonów F wynika z aktywacji kinazy białkowej aktywowa-

nej mitogenem (MAPK). Leczenie jonami fluorowymi u szczurów skutkowało zwiększeniem ekspresji mRNA czynnika transkrypcyjnego 2 (Runx2), fosfatazy alkalicznej (ALP) i łańcucha alfa 1 kolagenu typu I (COL1A1), który mógł być hamowany przez białko związane z Dickkopfem 2 (DKK-2), antagonistą receptora Wnt/-katenina. Fluor sprzyja zatem osteoblastogenezie poprzez tradycyjny szlak Wnt [6]. W innym doświadczeniu użyto ilościowego RT-PCR w czasie rzeczywistym (qRT-PCR) do pomiaru poziomów mRNA różnicowania genów markerowych kości, takich jak ALP, kolagen typu I (COL1A1) i osteonektyna i dodatkowo wykazano, że fluor może wyzwalać rozwój osteoblastów. Hodowle traktowane fluorem wykazywały wyższą ekspresję genów w porównaniu z kulturami kontrolnymi [12].

Doświadczenia na szczurach wykazały, że niewielkie zmiany stężenia fluoru na poziomie mikromolowym mogą drastycznie zmieniać odpowiedź komórkową. W badaniu wpływu fluoru na proliferację i różnicowanie komórek wykorzystano test MTT. Osteoblasty po 24 godzinach inkubacji poddano działaniu fluoru przez 72 godziny w różnych dawkach. Pierwotne osteoblasty traktowano fluorkiem sodu o stężeniu w zakresie 10^{-8}–10^{-3} M przez 72 godziny. Test wykazał, że fluorki w stężeniu 10^{-6}–10^{-5} M znacząco stymulują proliferację jak i różnicowanie pierwotnych osteoblastów szczura [12, 13]. Zauważono również, że fluorki w stężeniach 0,1 mM i 0,001 mM mogą modyfikować metaloproteinazy macierzy (MMP), zmieniając skład przebudowywanej macierzy i wynikającą z tego mineralizację w hodowli komórek kostnych in vitro szczurów [1]. Badania te podkreślają bezpośredni wpływ jonów fluoru na aktywność komórek kościotwórczych.

W innym doświadczeniu, w celu zbadania wpływu fluoru na osteoklasogenezę, działaniu fluoru poddano komórki szpiku kostnego. W rezultacie wykazano znacznie niższą ekspresję NFATc1 w grupie leczonej fluorem w porównaniu z grupą kontrolną. Odkrycia te sugerują, że fluor hamuje NFATc1 i inne geny funkcjonalne, takie jak MMP9 i katepsynę K, co upośledza zakwaszenie środowiska przez osteoklasty, obniża wydzielanie enzymów proteolitycznych i zmniejsza resorpcję kości. Wykazano, że w stężeniu 0,5–1,0 $mmol \cdot L^{-1}$ fluor może zmniejszać aktywność izolowanych osteoklastów w warunkach laboratoryjnych [14]. Również inne przeprowadzone badania na myszach wykazały hamujący wpływ fluoru na osteoklastogenezę poprzez ograniczenie produkcji osteoklastów oraz obniżenie ekspresji kwaśnej fosfatazy opornej na winian i metaloproteinazy 9 (MMP-9) [11].

Szkodliwość nadmiaru i niedoboru fluoru w organizmie

Głównym źródłem fluorków w organizmie jest woda, której wysycenie fluorem zależy od położenia geograficznego [15]. Według WHO optymalny poziom fluorków w wodzie pitnej wynosi 0,5–1 mg/L [16]. Wyższe stężenia mogą być szkodliwe dla człowieka. Powszechnym źródłem fluoru staje się również zanieczyszczenie środowiska (powietrza, wody, gleby), wynikające z rozwoju przemysłowego, pozyskiwania energii z węgla i innych paliw kopalnych [15]. Dzienna dawka przyswajana przez człowieka wynosi między 3 a 5 mg i zależy od kaloryczności diety. Maksymalna, akceptowalna wartość spożycia fluoru wynosi 10 mg/dobę, natomiast dawka toksyczna 20 mg/dobę [2, 3]. Niektóre obszary geograficzne globu, w których woda pitna zawiera nadmierne ilości naturalnego fluoru, zostały powiązane z utrzymującym się toksycznym wpływem fluoru na układ kostny. Stan Madras w Indiach dostarczył pierwszego opisu tego typu uporczywych zatruć w 1937 r.

Fluorki gromadzą się głównie w tkankach zmineralizowanych (około 99%) [17], co związane jest z procesem wymiany jonów hydroksylowych na jony fluorkowe w apatytach tworzących kość [3]. Osteoblasty i osteoklasty pracują w stałej równowadze, kontrolując obrót kostny. Nadmierne spożycie fluoru może zaburzyć tę równowagę, wpływając na różnicowanie się osteoblastów i osteoklastów, prowadząc do powstawania ubytków kostnych [18]. Skutkiem przewlekłego narażenia na wysokie stężenia fluoru jest fluoroza zębów oraz szkieletu [2]. Fluoroza zębów jest powszechna we wczesnym etapie nadmiernej podaży fluoru podczas rozwoju tkanek zęba [19]. Charakteryzują ją dołkowate, mętne zmiany, które w zależności od stopnia zaawansowania mogą przyjmować postać od małych, białych smug do rozległych ciemnych plam. W ciężkich przypadkach może jej towarzyszyć fluoroza szkieletu [3, 19]. Przyczyn fluorozy szkieletowej szukano w wielu badaniach. Wcześniejsze doświadczenia wykazały, że fluor reguluje translację genów i przeżycie komórek poprzez szlak kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MAPK) [20]. Dodatkowo indukowany fluorem rozwój komórek obejmuje szlak białka morfogenetycznego kości (BMP)/Smad [18]. Nadmierna podaż fluoru powoduje zaburzenia równowagi między procesami tworzenia i resorpcji tkanki kostnej [21]. Wodorotlenki zastępowane są przez fluorki, które, osadzając się w kościach, powodują trwały stan zwany fluorozą szkieletową.

Zmiany szkieletowe i zaburzenia zębowe są ważnymi klinicznie czynnikami diagnostycznymi

w endemicznej fluorozie. Początkowo zmiany widoczne są jedynie w badaniu radiologicznym oraz histomorfometrycznym. Opierając się na badaniach radiologicznych, Dąbkowska i wsp. wyróżnili 3 stadia fluorozy szkieletu: I stadium – wysycenie kości fluorkami; II stadium – zatarcie struktury kości oraz skostnienie przyczepów więzadeł w kręgosłupie; III stadium – całkowite zatarcie struktury kości, skostnienie błony międzykostnej i zwężenie jam szpikowych. W badaniu histomorfometrycznym obserwuje się zwiększenie liczby osteoblastów, grubości beleczek kostnych oraz ogólnej gęstości kości. Stwierdza się również poszerzenie krystalicznej struktury hydroksyapatytu w kościach i zwiększenie porowatości, co mimo poprawy stabilności struktury krystalicznej przyczynia się do zmniejszenia wytrzymałości mechanicznej tkanki kostnej, czyniąc ją bardziej kruchą [3, 17]. Typową cechą zwiększonej aktywności fluoru są plamkowate, osteocytarne zagłębienia spowodowane opóźnieniem mineralizacji kości [6].

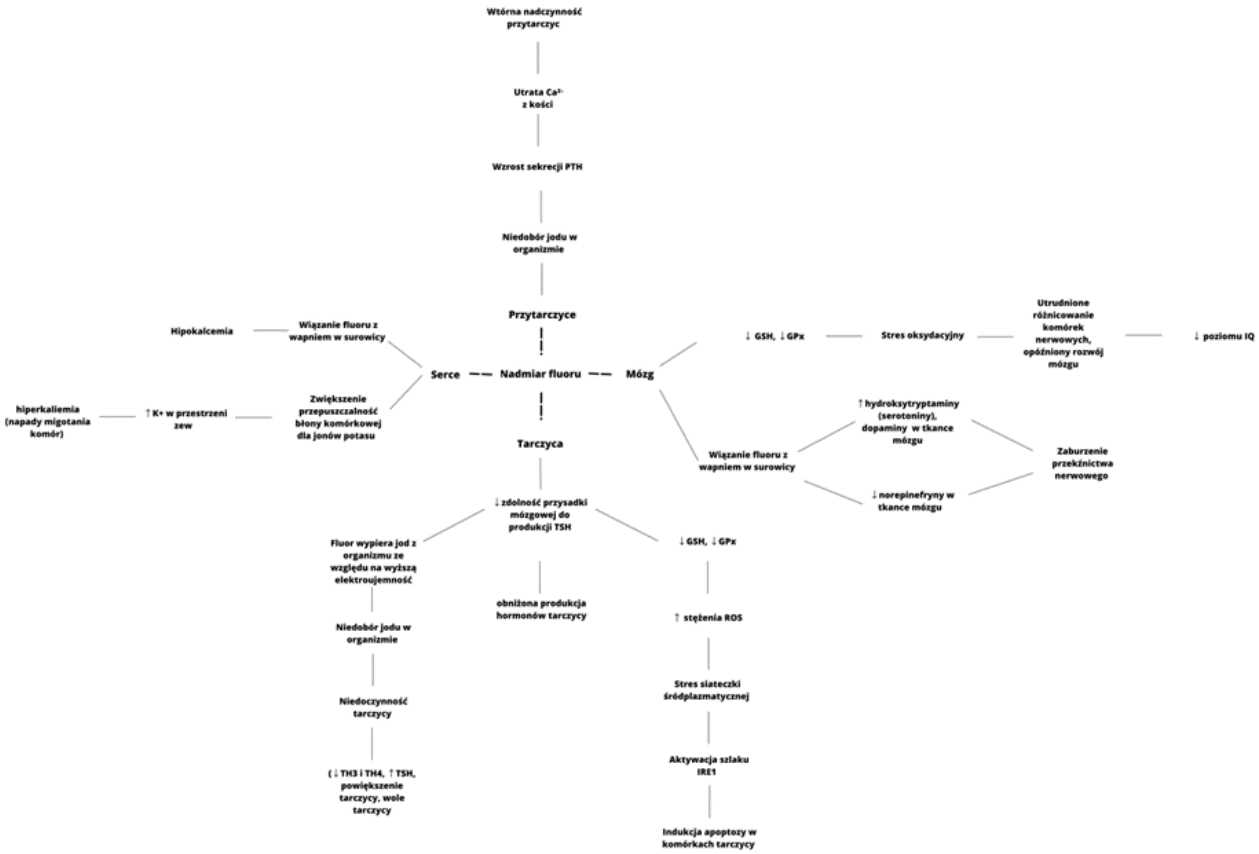
Zmiany w obrębie szkieletu nie są widoczne klinicznie, aż do zaawansowanego stanu, w przeciwieństwie do fluorozy jamy ustnej, którą łatwo rozpoznać. Zmiany radiologiczne można zaobserwować w kościach znacznie wcześniej i są one jedynym sposobem na wykrycie fluorozy we wczesnych, w większości bezobjawowych fazach. Fluoroza szkieletowa jest powszechna u niemowląt i może rozpocząć się w bardzo młodym wieku (11–14 lat) [4]. Wczesne przypadki występują zwykle u młodych dorosłych, a ich jedynymi objawami są mgliste bóle odczuwane w obrębie małych stawów dłoni i stóp, w kolanach i kręgach. Ze względu na podobieństwo objawów zaawansowana fluoroza szkieletu może być mylona z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub chorobą zwyrodnieniową stawów [15]. W późniejszych stadiach choroby zaczynają pojawiać się objawy kliniczne obejmujące przewlekłe bóle stawowe, zwapnienie więzadeł zależne od dawki przyswojonego fluoru, ograniczenie w zakresie ruchu stawów, osteosklerozę oraz możliwą osteoporozę kości długich [15, 17]. Pojawia się wyraźna sztywność kręgosłupa oraz kifoza. Chodzenie jest utrudnione w przypadku uszkodzeń neurologicznych oraz w wyniku sztywności i ograniczonej ruchomości stawów [22].

Zaawansowany stopień zatrucia fluorem jest wynikiem ciągłej ekspozycji człowieka na 20–80 mg jonów fluoru dziennie przez 10–20 lat. Do tak znacznego narażenia wymagane jest zaopatrzenie w wodę pitną w ilości co najmniej 10 mg/l [5]. W regionach Radżastanu, Pendżabu i południowych Indii fluoroza występuje endemicznie w wielu grupach. Destruktywne nieprawidłowości są wynikiem połączenia problemów mechanicznych i bezruchu spowodowanego bólem i paraplegią. Do najczęstszych nieprawidłowości należą kifoza, deformacje zgięciowe bioder i stawów oraz unieruchomienie klatki piersiowej w pozycji wdechowej w wyniku zwapnienia chrząstki [23].

Sugeruje się, że szkodliwy efekt nadmiaru fluoru na układ kostny wynika ze wzmożonej produkcji parathormonu (PTH) [6], który jest jednym z kluczowych hormonów regulujących metabolizm wapnia, fosforu oraz remodelingu kości [24]. Jego wydzielanie odbywa się w odpowiedzi na hipokalcemię i prowadzi do pośredniej aktywacji osteoklastów skutkującej zwiększoną resorpcją kości. Wyniki badań pokazują, że pacjenci z endemiczną fluorozą wykazują zwiększone stężenie PTH w surowicy [25]. Sugeruje to wpływ fluoru na nasilenie sekrecji PTH [6] i usuwanie wapnia z kości. W efekcie może rozwinąć się wtórna nadczynność przytarczyc (**Rycina 1**). Dodatkowo osoby, które spożywają duże ilości fluoru, mogą rozwinąć hipokalcemię z powodu wzrostu kalcytoniny [26].

Więcej badań przeprowadzonych na przestrzeni lat dostarczyło dowodów na to, że fluor może wpływać na homeostazę wapnia w populacji ludzkiej oraz, że wapń ma kluczowe znaczenie dla różnych zmian komórkowych wywoływanych przez fluor [27]. Badanie na szczurach wykazało, że stężenie jonów wapnia we krwi stale spadało, podczas gdy poziomy PTH w surowicy stopniowo wzrastały wraz z wydłużaniem się ekspozycji na fluor. Badacze doszli do wniosku, że fluor częściowo kontroluje produkcję PTH poprzez zmianę ilości krążącego wapnia. Wykazano, że u szczurów, których dieta była uboga w wapń, nadmierna podaż fluoru miała wyraźnie szkodliwy wpływ na ogólny stan zdrowia i znacząco zwiększyła produkcję PTH [28]. Doświadczenie dowiodło, że gryzonie, którym przez dwa miesiące podawano pokarm o niskiej zawartości wapnia i fluoryzowaną wodę (F, 100 mg/l), wykazywały oznaki osteomalacji, osteoporozy i przyspieszonego obrotu kostnego wraz ze zwiększonym poziomem fosfatazy alkalicznej, OCN i PTH we krwi [29]. Dieta bogata w wapń jest efektywna w połączeniu z podażą fluoru, wpływając na metabolizm wapnia w organizmie i stymulując produkcję PTH [28].

Wpływ fluoru na homeostazę i ilość wewnątrzkomórkowego wapnia nie został jeszcze dokładnie zbadany. Według niektórych badań fluor może powodować zatrzymanie większej ilości wapnia w poszczególnych tkankach (proces znany jako redystrybucja), na co wskazuje hipokalcemia, zmniejszone



Rycina 1. Wpływ fluoru na narządy

Figure 1. *Fluor influence on organs*

wydalanie z moczem i zwiększone wchłanianie jelitowe [30]. Przewlekła ekspozycja na fluor w wodzie pitnej (w stężeniach 0, 50, 100 i 150 mg/l) zwiększała stężenie fluoru w osoczu (odpowiednio 0,2, 2, 7 i 35 mol/l), co wiązało się ze spadkiem stężenia transportu wapnia przez kanaliki nerkowe, siateczkę śródplazmatyczną i błonę komórkową, a także zmniejszenie ilości białek pompy wapniowej w izolowanych błonach nerkowych [31]. Przeciwnie, wyższe poziomy wapnia wewnątrzkomórkowego obserwowano w różnych komórkach i tkankach, w tym w osteoblastach, fibroblastach i kanalikach proksymalnych [27]. Ponadto długotrwała ekspozycja na duże ilości fluoru ma szkodliwy wpływ na procesy nerkowe, które zależą od wapnia. Przeprowadzone badania powiązały podwyższoną ekspozycję na F z różnymi stopniami dysfunkcji kanalików nerkowych [32, 33]. Badania w 1980 roku wykazały, że pacjenci z przewlekłą fluorozą kości mieli niższy klirens kreatyniny, co jest oznaką niewydolności kłębuszków nerkowych [34].

Istotną funkcję w kontrolowaniu równowagi wapniowej odgrywa także pozakomórkowy CaSR, receptor sprzężony z białkiem G, który jest wyzwalany przez zewnątrzkomórkowy jon wapnia [35, 36]. Badania wykazały, że fluor zwiększa ekspresję CaSR w komórkach MC3T3-E1 gryzoni w sposób zależny od dawki, zarówno na poziomie mRNA, jak i białka. Fluor moduluje pozakomórkowy wapń, zwiększając ekspresję CaSR, co następnie powoduje obniżenie ekspresji PTH [26].

Udowodniono, co warto zauważyć, że fluor ma zarówno hamujący, jak i stymulujący wpływ na pompę wapniową w retikulum sarkoplazmatycznym serca (**Rycina 1**). Wyjaśniono, że różne reakcje były spowodowane zmienną czułością stanu konformacyjnego pompy wapniowej [37]. Negatywny wpływ fluoru na układ sercowo-naczyniowy został powiązany z hipokalcemią i hiperkalcemią wywołaną podwyższonym poziomem fluoru. Jeśli dawka jest wystarczająco wysoka, fluor może wiązać się z wapniem w surowicy i powodować hipokalcemię. Prawidłowe funkcjonowanie somatycznego i autonomicznego układu nerwowego zależy od wapnia. Tężyczka, zmniejszenie kurczliwości serca i potencjalnie niewydolność sercowo-naczyniowa mogą wynikać z hipokalcemii. Zbadano również, że spożywanie dużych ilości soli fluorkowych lub kwasu fluorowodorowego może powodować ciężką hipokalcemię, a w efekcie doprowadzić do śmiertelnej arytmii [38].

Fluor ma znaczący wpływ na regulację poziomu hormonów tarczycy (**Rycina 1**). Jod i fluor są halogenami. Jod jest łatwo zastępowany przez jon fluoru, ponieważ jest znacznie lżejszy i bardziej reaktywny. Fluor jest wszechobecnym stymulatorem i inhibitorem białka G. Toksyczne działanie fluoru, które ma wpływ na zaburzenie wchłaniania aktywnej formy hormonów tarczycy do komórek, powoduje aktywację specyficznych białek G. Układ regulacyjny tarczycy jest z tego powodu uszkodzony. Fluor hamuje zdolność przysadki mózgowej do produkcji TSH, co obniża produkcję hormonów tarczycy. Fluor konkuruje z receptorami TSH w tarczycy, zapobiegając przedostawaniu się tego hormonu do tarczycy i zmniejszając jego produkcję [39].

W Indiach przeprowadzono badania na szczurach, którym podawano wodę zawierającą 100 i 200 ppm fluoru w celu wykazania jego wpływu na stan hormonów tarczycy i stwierdzono, że hormony tarczycy (FT3 i FT4) były znacznie obniżone [40]. Inne badania dowiodły, że przyjmowanie fluoru z pożywienia zwiększyło rozmiar tarczycy, zmniejszyło poziom cyklazy adenylanowej tarczycy i obniżyło poziom trójjodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4) we krwi [41]. Inne badania na gryzoniach, których matki otrzymywały NaF, wykazały, że ich masa ciała zmniejszyła się o 35%, a poziom wolnej T4 w osoczu spadł o 75%. Zmniejszona wolna tyroksyna i związane z tym zmniejszenie przez tyroksynę wzmocnienia wpływu hormonu wzrostu na rozwój jest przyczyną obniżonej masy ciała młodych pod wpływem fluoru, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami na szczurach i myszach [42]. W Chinach dokonano obserwacji, że po podaniu fluoru poziomy T3 i T4 w surowicy zmniejszyły się w przypadku tych szczurów, u których woda pitna zawierała 50 ppm fluoru [43].

W innym badaniu na świniach odkryto, że fluor blokuje w tarczycy Na/K-ATPazę i TPO. Wiadome jest, że tarczyca magazynuje jod potrzebny do syntezy hormonów poprzez wspólne działanie Na/K-ATPazy i symportera Na/I, a proces ten regulowany jest przez TSH i hormony tarczycy. W przeciwieństwie do wzrostu Na/K-ATPazy, spowodowanego niedoczynnością tarczycy, zmniejszona aktywność Na/K-ATPazy może negatywnie wpływać na gromadzenie się tam jodu [44].

Odkryto również, że zbyt duża ilość jodu i fluoru może upośledzać zdolność ludzkich komórek tarczycy do normalnego funkcjonowania. Badania na szczurach wykazały, że wysoki poziom fluoru uszkadza tarczycę poprzez indukowanie apoptozy w jej komórkach [25]. Ponadto zbyt dużo fluoru może zwiększać wytwarzanie ROS w komórkach tarczycy, prowadząc do stresu siateczki śródplazmatycznej i wyzwalania szlaku IRE1 [45].

Kolagen jest głównym białkiem strukturalnym macierzy zewnątrzkomórkowej tkanek mięśniowo-szkieletowych [46]. Jego biosynteza jest złożonym procesem, w którym każdy etap może być zaburzony przez czynniki egzogenne, np. fluor. Nadmierna ekspozycja uszkadza kolagen typu 1, odpowiedzialny za stabilność kości i biologiczne funkcje komórek, zmieniając ultrastrukturę i regularność włókien kolagenowych [47, 48]. Badania wykonano w odniesieniu do kości szczurów za pomocą transmisyjnego mikroskopu elektronowego (TEM). Pod mikroskopem włókna kolagenowe kości piszczelowych szczurów grupy kontrolnej wykazywały stały wzór, natomiast grupa, w której osobniki wystawione były na 120 dni dawkowania fluoru, charakteryzowała się krzywym kształtem oraz niejednolitym barwieniem. Dodatkowo badano wpływ fluoru na poziom ekspresji COL1A1 i COL1A2 w kościach szczurów. Po 120 dniach oszacowano poziom mRNA COL1A1 i COL1A2 w kościach udowych i piszczelowych. Wyniki wskazały, że w porównaniu do grupy kontrolnej, poziom ekspresji COL1A1 w grupie z fluorozą był znacznie obniżony (o 85,4% w kości udowej; o 75,7% w kości piszczelowej). Poziom ekspresji COL1A2 nie wykazywał znaczącej różnicy między obiema grupami [47].

Fluor zaburza biologiczne funkcje komórek, prowadząc do wywołania toksycznych reakcji w osteoklastach i chondrocytach oraz stymulacji fibroblastów do produkcji kolagenazy, przyczyniając się do rozkładu kolagenu [48]. Wykazano również szkodliwy wpływ długiej ekspozycji na osteoblasty. Przewlekłe leczenie NaF może hamować przejście cyklu komórkowego z fazy S do fazy G2/M, blokując ekspresję białek kolagenu 1 [47].

Zostało również zbadane, że fluor jest neurotoksyczny. Bariera krew-mózg jest zagrożona przez nadmiar fluoru, który gromadzi się w uszkodzonej tkance mózgowej, upośledzając zdolność osoby do krytycznego myślenia oraz wpływając na wyniki IQ [25, 49]. Wskazywały na to liczne badania przeprowadzone w Chinach, Iranie, Indiach i Meksyku [24, 25]. W badaniach odkryto, że wysoki poziom fluoru indukuje tworzenie reaktywnych form tlenu, a tym samym utlenianie, prowadząc do stresu oksydacyjnego [38, 49]. We krwi uczestników z endemicznych miejsc występowania fluorozy w Chinach poziomy wolnych rodników tlenowych były zauważalnie wyższe, podczas gdy aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) była niższa [25]. Dodatkowo obserwowano peroksydację, apoptozę i zakłócanie przekaźnictwa sygnałowego [49].

Niedobór jonów fluoru ma negatywne skutki, które najczęściej widoczne są w uzębieniu. Próchnica zębów jest chorobą tkanek twardych o złożonej etiologii [50]. Dawkowanie fluoru w optymalnych ilościach zapobiega niepożądanym zmianom tkanek twardych zębów poprzez: zapobieganie demineralizacji szkliwa przez kwasy produkowane przez kariogenne bakterie; remineralizację szkliwa; inhibicję aktywności bakteryjnej [8]. Jednak przy braku tego pierwiastka zęby stają się podatne na demineralizację [3].

Niedobór fluoru jest zjawiskiem niezwykle rzadkim. Niedobór fluorków w organizmie może przyczynić się do utrudnionego wiązania wapnia, fosforu i magnezu w kości skutkującego demineralizacją kości.

Demineralizacja spowodowana przez hipomagnezemię może oddziaływać na tkankę kostną bezpośrednio lub pośrednio [51]. Niedobór magnezu jest częściowo łagodzony poprzez mobilizację jonów znajdujących się na powierzchni kości. Dochodzi do upośledzenia różnicowania chrząstki, kości, a także do wapnienia macierzy kostnej. W badaniach na gryzoniach stwierdzono, że skutki te są związane ze zmniejszoną liczbą osteoblastów, w związku z czym odnotowano znacząco obniżony poziom markerów osteogenezy (fosfatazy zasadowej, osteokalcyny) [52]. Pośredni wpływ niedoboru magnezu dotyczy wpływu na główne regulatory gospodarki wapniowej – PTH oraz 1,25(OH)2 D3. Hipomagnezemia zapobiega uwalnianiu PTH oraz sprawia, że narządy docelowe stają się oporne na jego działanie, tworząc tym samym zaburzenia przypominające pierwotną niedoczynność przytarczyc. W badaniach wykazano również pobudzenie reakcji zapalnej, objawiające się aktywacją leukocytów i makrofagów, uwalnianiem cytokin zapalnych oraz zwiększoną produkcją wolnych rodników. Uwolnione cytokiny prozapalne odgrywają kluczową rolę w remodelingu kości oraz patogenezie osteoporozy. IL-6 wpływa na aktywację i różnicowanie osteoklastów. TNF-α jest związany z resorpcją kości wywołaną nowotworem. Aktywacja indukowanej syntazy tlenku azotu przez IL-6 i TNF-α prowadzi do wytworzenia NO i zahamowania aktywności osteoblastów wraz z ich apoptozą [6].

Postępująca utrata masy kostnej oraz zaburzenia struktury tkanki są charakterystyczne dla osteoporozy. W miarę rozwoju choroby dochodzi do osłabienia kości, co klinicznie niesie ze sobą ryzyko złamań [53]. Wśród złożonej etiologii osteoporozy wymienia się wpływ niedoboru jonów fluoru, które przy stężeniu ok. 1 mg/L zwiększają aktywność osteoklastów [54, 55]. Lata niewykrytej utraty kości mogą wystąpić jako wyniszczające złamania kręgów, miednicy, nadgarstka i innych kości, co dotyczy do 75% wszystkich złamań u osób powyżej 45. roku życia. Według badań nawet 20% osób, które doznały urazu stawu biodrowego z powodu osteoporozy, umiera w ciągu 6 miesięcy. W porównaniu z mężczyznami, kobiety mają czterokrotnie większe ryzyko zachorowania na osteoporozę [56]. Fluor charakteryzuje się wąskim oknem terapeutycznym, w związku z czym kluczowe jest odpowiednie dawkowanie dla osiągnięcia działania profilaktycznego [54]. Przy stężeniach 15–30 mg/L zaobserwowano zwiększenie gęstości mineralnej kości (BMD – bone mineral density), zahamowanie osteoklastów i zmniejszenie ryzyka złamań [55]. W swoich badaniach Pak et al. leczył 233 pacjentów z osteoporozą za pomocą terapeutycznej dawki fluoru (20–25 mg codziennie) przez okres 4 lat. Wyniki wykazały zmniejszenie wskaźnika złamań kręgów o ok. 70% w porównaniu z grupą placebo. Leczenie fluorem pozwoliło na zwiększenie gęstości kręgów o 3–5% każdego roku. Podczas badania konieczna była suplementacja wapnia ze względu na możliwy wpływ fluoru na zmniejszenie biodostępności tego pierwiastka [54]. Phipps et al. stwierdził wyższą wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej u kobiet spożywających wodę fluorowaną, co więcej wykazywały one mniejsze ryzyko złamań bioder (31%) oraz kręgów (27%) w porównaniu do kobiet nie wystawionych na działanie fluoru [55]. W nowszych metodach profilaktyki i leczenia stymulacje osteoblastów poprzez fluor łączy się ze środkiem przeciwresorpcyjnym (biofosfoniany, estrogeny – u kobiet) [54].

Choroby charakteryzujące się zaburzonym wchłanianiem fluoru

Obecność fluoru w wodzie, pokarmach i powietrzu zapobiega jego niedoborom. Ogólnoustrojowe choroby powodujące jego zbyt niskie wchłanianie są praktycznie niespotykane.

Podsumowanie

Metabolizm i toksyczność fluoru zostały szeroko zbadane. Stale jednak istnieją luki w wiedzy, które wymagają uzupełnienia. Obecne zrozumienie mechanizmu działania i toksyczności fluoru pozwoliło uznać go, przy odpowiednich poziomach, za bezpieczny i skuteczny środek w zapobieganiu próchnicy zębów. Jednakże wykazano także dodatnią korelację pomiędzy nadmiernym spożyciem fluoru w okresach tworzenia kości i szkliwa zębów a rozwojem fluorozy.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów
Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania
Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

[1] Everett ET. Fluoride's Effects on the Formation of Teeth and Bones, and the Influence of Genetics. J Dent Res. 2010;90(5):552–560.
[2] Błaszczyk I, Ratajczak-Kubiak E, Birkner E. Korzystne i szkodliwe działanie fluoru. Farm Pol. 2009;65(9): 623-626.
[3] Palczewska-Komsa M, Kalisińska E, Szmidt M, Stogiera A. Fluoroza u człowieka i zwierząt. Med Srod. 2015;18(4):57-61.
[4] Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. Ann N Y Acad Sci. 2006;1092:385-396.
[5] Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. Rev Endocr Metab Disord 2010:11:219–227.
[6] Ciosek Z, Kot K, Kosik- Bogacka D, et al. The Effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, Fluoride, and Lead on Bone Tissue. Biomolecules 2021;11:506.
[7] Pepa GD, Brandi ML. Microelements for bone boost: the last but not the least. Clin Cases Miner Bone Metab. 2016;13(3):181-185.
[8] Xiao W, Wang Y, Pacios S, et al. Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling. Front Oral Biol. 2016;18:9-16.
[9] Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. Ann Clin Biochem. 2018;55(3):308-327.
[10] Pollick H. The Role of Fluoride in the Prevention of Tooth Decay. Pediatr Clin North Am. 2018:65(5):923-940.
[11] Liu S, Zhou H, Liu H, et al. Fluorine-contained hydroxyapatite suppresses bone resorption through inhibiting osteoclasts differentiation and function in vitro and in vivo. Cell Prolif. 2019;52(3):e12613.
[12] Pan L, Shi X, Liu S, et al. Fluoride promotes osteoblastic differentiation through canonical Wnt/β-catenin signaling pathway. Toxicology Letters. 2014;225(1):34–42.
[13] Kim HW, Lee EJ, Kim HE, et al. Effect of fluoridation of hydroxyapatite in hydroxyapatite-polycaprolactone composites on osteoblast activity. Biomaterials. 2005;26(21):4395-4404.
[14] Bhawal UK, Lee HJ, Arikawa K, et al. Micromolar sodium fluoride mediates anti-osteoclastogenesis in Porphyromonas gingivalis-in- duced alveolar bone loss. Int J Oral Sci. 2015;7(4):242-249.
[15] Zuo H, Chen L, Kong M, et al. Toxic effects of fluoride on organisms. Life Sci. 2018;198:18-24.
[16] Opydo-Szymaczeka J, Gerreth K, Borysewicz-Lewicka M, et al. Enamel defects and dental caries among children attending primary schools in Poznań, Poland. Adv Clin Exp Med. 2018;27(11):1535-1540.
[17] Dhar V, Bhatnagar M. Physiology and toxicity of fluoride. Indian J Dent Res 2009;20:350-355.
[18] Yang C, Wang Y, Xu H. Treatment and Prevention of Skeletal Fluorosis. Biomed Environ Sci. 2017;30(2):147-149.
[19] Revelo-Mejía IA, Hardisson A, Rubio C, et al. Dental Fluorosis: the Risk of Misdiagnosis-a Review. Biol Trace Elem Res. 2021;199(5):1762-1770.
[20] Jia J, Yang F, Yang M, et al. P38/JNK signaling pathway mediates the fluoride-induced down-regulation of Fam83h. Biochem Biophys Res Commun, 2016;471:386–90.
[21] Łabądź D, Skolarczyk J, Pekar J, et al. Analiza wpływu wybranych pierwiastków na funkcjonowanie tkanki kostnej. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7:202–209.
[22] Roholm K. In: Fluorine intoxication: A clinical hygienic study with a review of the literature and some experimental investigations. 1937:25
[23] Kaminsky LS, Mahoney MC, Leach J, et al. Fluoride: benefits and risks of exposure. Crit Rev Oral Biol Med. 1990;1(4):261-281.
[24] Duan Q, Jiao J, Chen X et al. Association between water fluoride and the level of children's intelligence: A dose-response meta-analysis. Public Health 2018;154:87–97.
[25] Strunecká A, Strunecký O, Guan Z. The resemblance of fluorosis pathology to that of autism spectrum disorder: A mini-review. Fluoride 2019; 52:105–115.
[26] Wang Y, Duan XQ, Zhao ZT, et al. Fluoride Affects Calcium Homeostasis by Regulating Parathyroid Hormone, PTH-Related Peptide, and Calcium-Sensing Receptor Expression. Biol Trace Elem Res. 2015;165(2):159-166.
[27] Barbier O, Arreola-Mendoza, L, Del Razo LM. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. Chemico-Biological Interactions. 2010;188(2),319–333.
[28] Xu H, Liu QY, Zhang JM, et al. Elevation of PTH and PTHrp induced by excessive fluoride in rats on a calcium-deficient diet. Biol Trace Elem Res. 2010;137(1):79-87.
[29] Li G, Ren L. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 1997;26(5):277-280.
[30] Das TK, Susheela AK, Effect of long-term administration of sodium fluoride on plasma calcium level in relation to intestinal absorption and urinary excretion in rabbits, Environ. Res. 1993;62:14–18.
[31] Borke JL, Whitford GM. Chronic Fluoride Ingestion Decreases 45Ca Uptake by at Kidney Membranes. The Journal of Nutrition. 1999;129(6):1209–1213.
[32] Elsair J, Merad R, Denine R, et al. Fluoride content of urine, blood, nails and hair in endemic skeletal fluorosis. Fluoride 1982;15:43–47.
[33] Herman JR. Fluorine in urinary tract calculi. Proc Soc Exp Biol Med. 1956;91:189–191.
[34] Jolly SS, Lal H, Sharma R. Trace elements in endemic fluorosis in Punjab, India. Fluoride. 1980;13:49–57.
[35] Kos CH, Karaplis AC, Peng JB, Hediger MA, Goltzman D et al.The calcium-sensing receptor is required for normal calcium homeostasis independent of parathyroid hormone. J Clin Invest. 2003;111:1021–1028.
[36] Quarles LD. Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2003;12:349–355.
[37] Narayanan N, Su N, Bedard P. Inhibitory and stimulatory effects of fluoride on the calcium pump of car-

diac sarcoplasmic reticulum. Biochim Biophys Acta. 1991;1070(1):83-91.
[38] Greene Shepherd, Encyclopedia of Toxicology (Second Edition), 2005
[39] Singh N, Verma KG, Verma P, et al. A comparative study of fluoride ingestion levels, serum thyroid hormone & TSH level derangements, dental fluorosis status among school children from endemic and non-endemic fluorosis areas. Springerplus. 2014;3:7.
[40] Basha PM, Rai P, Begum S. Fluoride toxicity and status of serum thyroid hormones, brain histopathology, and learning memory in rats: a multigenerational assessment. Biol Trace Elem Res. 2011;144(1-3):1083-1094.
[41] Kendall-Taylor P. Comparison of the effects of various agents on thyroid adenylcyclase activity with their effects on thyroid hormone release. J Endocrinol. 1972;54:137.
[42] Trabelsi M, Guermazi F, Zeghalc N. Effect of fluoride on thyroid function and cerebellar development in mice. Fluoride. 2001; 34(34):165-173.
[43] Yu YN. Effects of chronic fluorosis in the thyroid gland. Chinese Med J 1985;65:747-9.
[44] Zhan X, Li J, Wang M, et al. Effects of fluoride on growth and thyroid function in young pigs. Fluoride. 2006;39(2):95–100.
[45] Liu H, Zeng Q, Cui Y, et al. The effects and underlying mechanism of excessive iodide on excessive fluoride-induced thyroid cytotoxicity. Environ Toxicol Pharmacol. 2014;38(1):332-340.
[46] Gupta AR, Dey S, Saini M, et al. Toxic effect of sodium fluoride on hydroxyproline level and expression of collagen-1 gene in rat bone and its amelioration by Tamrindus indica L. fruit pulp extract. Interdiscip Toxicol. 2016;9(1):12-16.
[47] Yan X, Hao X, Nie Q, et al. Effects of fluoride on the ultrastructure and expression of Type I collagen in rat hard tissue. Chemosphere. 2015;128:36-41.
[48] Machoy-Mokrzyńska A. Fluor czynnikiem przedwczesnego starzenia. Ann Acad Med Stetin. 2004;50(1):9-13.
[49] Liu H, Cui Y, Zhang B. Effects of Iodine and Fluorine in Drinking Water on Human Health. Encyclopedia of Environmental Health. 2019;256-263.
[50] Mathur VP, Dhillon JK. Dental Caries: A Disease Which Needs Attention. Indian J Pediatr. 2018;85(3):202-206.
[51] Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, et al. An update on magnesium and bone health. Biometals. 2021;34(4):715-736.
[52] Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, et al. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. Nutrients. 2013;5(8):3022-3033.
[53] Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. Med Clin North Am. 2020;104(5):873-884.
[54] Aaseth J, Boivin G, Andersen O. Osteoporosis and trace elements--an overview. J Trace Elem Med Biol. 2012 Jun;26(2-3):149-52.
[55] Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, et al. Do Only Calcium and Vitamin D Matter? Micronutrients in the Diet of Inflammatory Bowel Diseases Patients and the Risk of Osteoporosis. Nutrients. 2021;13(2):525.
[56] Hussain J, Sharma KC, Hussain I.Fluoride in drinking water in Rajasthan and it's effects on human health. Journal of Tissue Research. 2004;4(2):263-273.

Zaakceptowano do edycji: 6-11-2023
Zaakceptowano do publikacji: 19-12-2023

Adres do korespondencji:
klchstom@ump.edu.pl