



*Ministero della Salute*

Direzione generale della prevenzione sanitaria

Valutazione del rischio e valore guida

**Fluoro**

[www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)

## Attività biologica e profilo tossicologico del fluoro

---

### Assorbimento e distribuzione

Dopo l'assunzione per via orale, i composti del fluoro solubili in acqua sono rapidamente e quasi completamente assorbiti nel tratto gastro intestinale. Anche il fluoro presente nel particolato aereo viene assorbito, in misura variabile in relazione alla grandezza delle particelle e alla solubilità dei composti presenti. Una volta assorbito, il fluoro viene trasportato dalla circolazione sistemica nei vari tessuti, e trasferito dalla madre al feto attraverso la placenta. Nell'uomo e negli animali da esperimento > 99 % del fluoro assorbito viene depositato nelle ossa e nei denti, senza un significativo deposito nei tessuti molli. Questa incorporazione è reversibile: una volta cessata l'esposizione, il fluoro si mobilizza da questi tessuti e viene escreto, principalmente attraverso l'urina (IPCS, 2002).

### Studi tossicologici

Molteplici studi di tossicità sub-acute nel ratto hanno mostrato effetti sull'apparato scheletrico, quali l'inibizione della mineralizzazione e della formazione del tessuto osseo, la ritardata guarigione delle fratture e la riduzione del volume osseo e della sintesi del collagene, in seguito ad esposizione per via orale per un periodo di 3-5 settimane a dosi a partire da 14 mg/kg p.c. (peso corporeo) per giorno. Nel topo l'esposizione sub-cronica a fluoro nell'acqua da bere a dosi uguali o superiori a 4,5 mg di fluoro/kg p.c. per giorno ha determinato un alterato rimodellamento osseo, megalocitosi epatica, nefrosi, mineralizzazione del miocardio e necrosi o degenerazione dei tubuli seminiferi dei testicoli (IPCS, 2002).

Per quanto riguarda gli effetti genotossici, diversi studi di mutagenesi sono stati eseguiti con i fluoruri, principalmente con il fluoruro di sodio. I risultati dei test sui batteri così come gli studi in vivo per via orale sono stati negativi (IARC, 1987; Janssen et al., 1988; NTP, 1990; IPCS, 2002). In vitro i fluoruri sono risultati capaci di indurre aberrazioni cromosomiche in cellule di mammifero ma solo a concentrazioni citotossiche, con un effetto indiretto di limitata rilevanza per l'esposizione umana (Janssen et al., 1992; IPCS 2002). Complessivamente i dati indicano l'assenza di proprietà genotossiche per i composti del fluoro.

Uno studio di cancerogenesi in cui gruppi di ratti F344/N e topi B6C3F1 di entrambi i sessi sono stati trattati con concentrazioni fino a 79 mg/litro di fluoruro di sodio nell'acqua da bere per 2 anni non ha mostrato aumenti significativi nell'incidenza di tumori in nessuno dei gruppi di animali esposti. Solo nei ratti maschi è stato osservato un aumento nell'incidenza di osteosarcomi, che si è tuttavia mantenuta nel range dei controlli storici (NTP, 1990; IPCS, 2002).

In un altro studio di cancerogenesi ratti Sprague-Dawley sono stati esposti per due anni a dosi fino a 11,3 mg di fluoruro di sodio per kg di peso corporeo al giorno attraverso la dieta. I risultati di questo studio hanno confermato l'assenza di un aumento significativo nell'incidenza di osteosarcomi o di altri tumori (Maurer et al., 1990; IPCS, 2002).

Studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo in animali da laboratorio trattati attraverso l'acqua da bere non hanno mostrato effetti indesiderati. Alterazioni istologiche negli organi riproduttivi sono state invece osservate in topi e conigli dopo trattamento ripetuto per via orale (gavaggio) a dosi uguali o superiori a 4,5 mg/kg p.c. (IPCS, 2002).

### **Osservazioni nell'uomo**

Non ci sono dati univoci sulla essenzialità del fluoro come elemento, né sulla sua eventuale minima richiesta nutrizionale. A basse concentrazioni e in età pediatrica il fluoro può tuttavia avere un effetto benefico, riducendo l'incidenza delle carie e favorendo la mineralizzazione ossea. L'effetto protettivo si estrinseca sia nel corso della formazione del dente, aumentando la resistenza dello smalto e accelerando lo sviluppo del dente, che dopo la sua eruzione, accelerando il processo di mineralizzazione e combattendo lo sviluppo della placca dentaria. La concentrazione minima di fluoro nell'acqua da bere necessaria per esercitare un effetto protettivo sulla salute dei denti è stimata a circa 0,5 mg/litro; tale effetto aumenta con la concentrazione di fluoro fino alla concentrazione di 2 mg/litro (WHO, 2006).

Studi epidemiologici sul rischio di tumore sono stati condotti su lavoratori con esposizione occupazionale a composti del fluoro e in popolazioni esposte ad acqua potabile fluorurata. Gli studi su lavoratori hanno mostrato aumenti nella incidenza di alcuni tumori (principalmente al polmone e alla vescica), che possono però essere ricondotti anche ad altre sostanze presenti nel luogo di lavoro (impianti per la fusione dell'alluminio). Nessuna indicazione di un aumentato rischio di tumore è invece fornita dagli studi sul consumo di acqua fluorurata (IARC 1982, 1987). Complessivamente le evidenze fornite dagli studi epidemiologici e da quelli su animali da laboratorio non indicano un effetto cancerogeno per il fluoro.

Per quanto riguarda altri effetti tossici, è stato osservato un effetto negativo del consumo di acqua fluorurata ad alte dosi sullo smalto dei denti, con insorgenza di una fluorosi dentale e a carico del tessuto osseo. La fluorosi scheletrica in particolare si osserva con consumo di acqua potabile contenente fluoro a concentrazioni superiori a 10 mg/litro (IPCS, 1984). Gli studi epidemiologici indicano anche una tendenza all'aumento del rischio di fratture ossee in associazione col consumo di acqua contenente alti livelli di fluoro (>4 mg/L), con un intake totale stimato di circa 14 mg per giorno (IPCS 2002).

Per quanto riguarda gli effetti sulla riproduzione e lo sviluppo, gli studi epidemiologici condotti non mostrano relazione tra il tasso di malformazioni congenite e sindrome di Down nel prodotto del concepimento e consumo di acqua fluorurata da parte della madre (IPCS, 1984, 2002; US EPA, 1985; Janssen et al., 1988).

## **Valori guida del fluoro nelle acque destinate al consumo umano**

---

Nella popolazione europea l'assunzione di acqua potabile e l'uso di integratori alimentari a base di fluoro costituiscono la principale fonte di esposizione al fluoro. Un limite tollerabile di esposizione a fluoruri, basato sull'induzione di una lieve fluorosi dentale come end-point critico, è stato proposto dall'Autorità Europea di Sicurezza Alimentare (EFSA, 2005): tale valore limite è pari a 1,5 mg/giorno per bambini di 1-3 anni di età; 2,5 mg /giorno per i bambini di età compresa tra 4-8 anni, 5 mg /giorno per i bambini di età compresa tra 9-14 anni di età , e 7 mg/giorno per soggetti di età superiore ai 15 anni.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha identificato come valore limite del fluoro per le acque destinate al consumo umano la concentrazione di 1,5 mg/litro, ritenendo che concentrazioni di fluoro superiori a questo valore comportino un incremento del rischio di fluorosi dentale e, a concentrazioni superiori a 10 mg/litro, di fluorosi scheletrica (WHO, 2011). Questo valore limite è più alto di quello raccomandato per la fluorurazione artificiale delle acque, che è di 0,5-1.0 mg/litro (Murray, 1986).

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità nello stabilire i valori guida per gli standard nazionali e/o locali per la presenza di fluoro nelle acque è comunque opportuno considerare tutte le altre possibili fonti di esposizione (cibo e aria). Dove l'assunzione totale di fluoro si avvicini o sia maggiore di 6 mg/giorno, sarebbe appropriato stabilire, come standard locale, una concentrazione più bassa del valore guida di 1,5mg/litro (WHO, 2011).

## Bibliografia

- EFSA (2005). Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request of the Commission related to concentration limits for boron and fluoride in natural mineral waters adopted on 22 June 2005. *The EFSA Journal* 237, 1-8  
([http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific\\_output/files/main\\_documents/contamopej237mi\\_neralwateren1%2C3.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/contamopej237mi_neralwateren1%2C3.pdf) )
- IARC (1982) Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 237–303 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 27).
- IARC (1987) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1–42. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 208–210 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
- IPCS (1984) World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 36. Fluorine and fluorides. Geneva, 1984
- IPCS (2002) World Health Organization, International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 227. Fluorides. Geneva, 2002.  
(<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc227.htm> )
- Janssen PJCM, Janus JA, Knaap AGAC (1988) Integrated criteria document fluorides — effects. Bilthoven, National Institute of Public Health and Environmental Protection (Appendix to Report No. 75847005)
- Maurer JK et al. (1990) Two-year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. *Journal of the National Cancer Institute*, 82:1110–1126
- Murray JJ, ed. (1986) Appropriate use of fluorides for human health. Geneva, World Health Organization.
- NTP (1990) Toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride (CAS no. 7681-49-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NIH Publication No. 90-2848; NTP Technical Report 393).
- US EPA (1985) Drinking water criteria document on fluoride. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water (TR-823-5).
- World Health Organization (WHO). Fluoride in Drinking-water (2006) by J. Fawell, K. Bailey, J. Chilton, E. Dahi, L. Fewtrell and Y. Magara. IWA Publishing, London, UK.  
([http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/fluoride\\_drinking\\_water\\_full.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/fluoride_drinking_water_full.pdf))
- World Health Organization (WHO). Drinking water guidelines (4th Edition). Chemical fact sheets. Fluoride. WHO, Geneva, 2011.  
([http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/2011/9789241548151\\_ch12.pdf?ua=1](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/9789241548151_ch12.pdf?ua=1))