

## Revisione

# Neurotossicità del fluoro nello sviluppo: una revisione sistematica e una meta-analisi

Anna L. Choi,<sup>1</sup> Guifan Sole,<sup>2</sup> Ying Zhang,<sup>3</sup> e Philippe Grandjean<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Salute Ambientale, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA; <sup>2</sup>Facoltà di Sanità Pubblica, Università Medica della Cina, Shenyang, Cina; <sup>3</sup>Facoltà di Stomatologia, Università Medica della Cina, Shenyang, Cina; <sup>4</sup>Istituto di sanità pubblica, Università della Danimarca meridionale, Odense, Danimarca

**Bs fondo:** Sebbene il fluoro possa causare neurotossicità nei modelli animali e l'avvelenamento acuto da fluoro provochi neurotossicità negli adulti, si sa molto poco dei suoi effetti sullo sviluppo neurologico dei bambini.

**O**biettivo: Abbiamo effettuato una revisione sistematica e una metanalisi degli studi pubblicati per indagare gli effetti dell'aumentata esposizione al fluoro e del ritardo nello sviluppo neurocomportamentale.

**M**etodi: Abbiamo effettuato ricerche nei database MEDLINE, EMBASE, Water Resources Abstracts e TOXNET fino al 2011 per individuare studi idonei. Abbiamo inoltre effettuato ricerche nel database China National Knowledge Infrastructure (CNKI), poiché molti studi sulla neurotossicità da fluoro sono stati pubblicati esclusivamente su riviste cinesi. In totale, abbiamo identificato 27 studi epidemiologici idonei con esposizioni elevate e di riferimento, endpoint dei punteggi di IQ o misure correlate delle funzioni cognitive, con medie e varianze per i due gruppi di esposizione. Utilizzando modelli a effetti casuali, abbiamo stimato la differenza media standardizzata tra i gruppi esposti e di riferimento in tutti gli studi. Abbiamo condotto analisi di sensibilità limitate agli studi che utilizzavano la stessa valutazione degli esiti e che avevano il fluoro dell'acqua potabile come unica esposizione. Abbiamo eseguito il test di Cochran per l'eterogeneità tra gli studi, il diagramma a imbuto di Begg e il test di Egger per valutare il bias di pubblicazione e condotto metaregressioni per esplorare le fonti di variazione nelle differenze medie tra gli studi.

**Risultati:** La differenza media ponderata standardizzata nel punteggio di IQ tra le popolazioni esposte e quelle di riferimento è stata di -0,45 (intervallo di confidenza al 95%: -0,56, -0,35) utilizzando un modello a effetti casuali. Pertanto, i bambini residenti in aree ad alto contenuto di fluoro presentavano punteggi di IQ significativamente inferiori rispetto a quelli residenti in aree a basso contenuto di fluoro. Anche le analisi di sottogruppo e di sensibilità hanno indicato associazioni inverse, sebbene la sostanziale eterogeneità non sia sembrata diminuire.

**C**onclusioni: I risultati supportano la possibilità di un effetto negativo dell'elevata esposizione al fluoro sullo sviluppo neurologico dei bambini. La ricerca futura dovrebbe includere informazioni dettagliate a livello individuale sull'esposizione prenatale, sulle prestazioni neurocomportamentali e sulle covariate per l'aggiustamento.

**K**parole chiave: fluoro, intelligenza, neurotossicità. *Environ Health Perspect* 120:1362–1368 (2012). <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104912> [Online il 20 luglio 2012]

Un recente rapporto del National Research Council (NRC 2006) ha concluso che gli effetti avversi di elevate concentrazioni di fluoro nell'acqua potabile possono destare preoccupazione e che sono necessarie ulteriori ricerche. Il fluoro può causare neurotossicità negli animali da laboratorio, compresi effetti su apprendimento e memoria (Chioca et al. 2008; Mullenix et al. 1995). Un recente studio sperimentale in cui i neuroni ippocampali di ratto sono stati incubati con diverse concentrazioni (20 mg/L, 40 mg/L e 80 mg/L) di fluoruro di sodio, *in vitro* hanno dimostrato che la neurotossicità del fluoro può colpire i neuroni ippocampali (Zhang M et al. 2008). Sebbene l'avvelenamento acuto da fluoro possa essere neurotossico per gli adulti, la maggior parte delle informazioni epidemiologiche disponibili sulle associazioni con lo sviluppo neurologico infantile proviene dalla Cina, dove il fluoro è generalmente presente nell'acqua potabile come contaminante naturale e la concentrazione dipende dalle condizioni geologiche locali. In molte comunità rurali in Cina, le popolazioni con un'elevata esposizione al fluoro nelle fonti locali di acqua potabile possono risiedere in stretta prossimità con popolazioni senza un'elevata esposizione (NRC 2006).

Le opportunità per gli studi epidemiologici dipendono dall'esistenza di gruppi di popolazione comparabili esposti a livelli diversi

di fluoro dall'acqua potabile. Tali circostanze sono difficili da riscontrare in molti paesi industrializzati, poiché le concentrazioni di fluoro nell'acqua potabile pubblica non superano solitamente 1 mg/L, anche quando il fluoro viene aggiunto alle risorse idriche come misura di salute pubblica per ridurre la carie. In Cina sono stati condotti molteplici studi epidemiologici sulla neurotossicità del fluoro nello sviluppo a causa delle elevate concentrazioni di fluoro, sostanzialmente superiori a 1 mg/L, nell'acqua di pozzo di molte comunità rurali, sebbene l'acqua microbiologicamente sicura sia diventata accessibile a molte famiglie rurali grazie al recente piano quinquennale (2001-2005) del governo cinese. Si prevede che tutti i residenti rurali avranno accesso ad acqua potabile pubblica sicura entro il 2020 (Banca Mondiale 2006). Tuttavia, i risultati degli studi pubblicati non sono stati ampiamente diffusi. Quattro studi pubblicati in inglese (Li XS et al. 1995; Lu et al. 2000; Xiang et al. 2003; Zhao et al. 1996) sono stati citati in un recente rapporto del NRC (2006), mentre l'Organizzazione Mondiale della Sanità (2002) ne ha presi in considerazione solo due (Li XS et al. 1995; Zhao et al. 1996) nella sua più recente monografia sul fluoro.

Il fluoro attraversa facilmente la placenta (Agenzia per le sostanze tossiche e le malattie

Registro 2003). L'esposizione al fluoro nel cervello in via di sviluppo, che è molto più suscettibile ai danni causati da sostanze tossiche rispetto al cervello maturo, può potenzialmente portare a danni permanenti (Grandjean e Landrigan 2006). In risposta alla raccomandazione del NRC (2006), il Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti (DHHS) e l'EPA hanno recentemente annunciato che il DHHS sta proponendo di modificare il livello raccomandato di fluoro nell'acqua potabile a 0,7 mg/L dall'intervallo attualmente raccomandato di 0,7-1,2 mg/L, e l'EPA sta rivedendo la quantità massima di fluoro consentita nell'acqua potabile, attualmente fissata a 4,0 mg/L (EPA 2011).

Per riassumere la letteratura disponibile, abbiamo condotto una revisione sistematica e una metanalisi degli studi pubblicati sull'aumento dell'esposizione al fluoro nell'acqua potabile associato a ritardi dello sviluppo neurologico. Abbiamo specificamente preso in considerazione gli studi condotti nella Cina rurale che non hanno avuto ampia diffusione, integrando così gli studi inclusi in precedenti revisioni e rapporti di valutazione del rischio.

## Metodi

**Strategia di ricerca.** Abbiamo effettuato ricerche nei database MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Embase (Elsevier BV, Amsterdam, Paesi Bassi; <http://www.embase.com>), Water Resources Abstracts (Proquest, Ann Arbor, MI, USA; <http://www.csa.com/factsheets/water-resources-set-c.php>) e TOXNET (Toxicology Data Network; National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA; <http://toxnet.nlm.nih.gov>) per identificare studi sul fluoro nell'acqua potabile e sugli esiti dello sviluppo neurologico nei bambini. Inoltre, abbiamo effettuato ricerche nel database China National Knowledge Infrastructure (CNKI; Pechino, Cina; <http://www.cnki.net>) per identificare studi pubblicati esclusivamente su riviste cinesi.

Inviare la corrispondenza ad AL Choi, Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Landmark Center 3E, 401 Park Dr., Boston, MA 02215 USA. Telefono: (617) 384-8646. Fax: (617) 384-8994. E-mail: [achoi@hsph.harvard.edu](mailto:achoi@hsph.harvard.edu). Materiale supplementare disponibile online (<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104912>).

Ringraziamo V. Malik, Harvard School of Public Health, per gli utili consigli sui metodi di meta-analisi.

Questo studio è stato sostenuto da fondi istituzionali interni.

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi finanziari, reale o potenziale.

Ricevuto il 30 dicembre 2011; accettato il 20 luglio 2012.

Le parole includevano combinazioni di "fluoro" o "fluoro nell'acqua potabile", "bambini", "neurosviluppo" o "neurologico" o "intelligenza" o "QI". Abbiamo anche utilizzato i riferimenti bibliografici citati negli articoli identificati. Abbiamo ricercato i record per il periodo 1980-2011. La nostra ricerca bibliografica ha identificato 39 studi, di cui 36 (92,3%) erano studi con gruppi ad alta esposizione e di riferimento, e 3 (7,7%) studi erano basati su misurazioni di esposizione a livello individuale. Quest'ultimo ha mostrato che sono stati riscontrati deficit dose-correlati, ma gli studi sono stati esclusi perché la nostra meta-analisi si è concentrata solo su studi con gruppi ad alta e bassa esposizione. Inoltre, due studi sono stati pubblicati due volte e i duplicati sono stati esclusi.

**Criteri di inclusione ed estrazione dei dati.** I criteri di inclusione degli studi includevano studi con esposizioni elevate e di riferimento al fluoro, endpoint dei punteggi di QI o altre misure correlate delle funzioni cognitive, presentazione di una misura di esito medio e misura di varianza associata [intervalli di confidenza (IC) al 95% o errori standard e numero di partecipanti]. Le interpretazioni della significatività statistica si basano su un livello alfa di 0,05. Le informazioni incluse per ciascun studio includevano anche il primo autore, la sede dello studio, l'anno di pubblicazione e il numero di partecipanti in aree ad alto e basso contenuto di fluoro. Abbiamo annotato e registrato le informazioni su età e sesso dei bambini, nonché sul livello di istruzione e reddito dei genitori, se disponibili.

**Analisi statistica.** Abbiamo utilizzato STATA (versione 11.0; StataCorp, College Station, TX, USA) e i comandi disponibili (Stern 2009) per le meta-analisi. Una differenza media ponderata standardizzata (SMD) è stata calcolata utilizzando modelli sia a effetti fissi che a effetti casuali. Il modello a effetti fissi utilizza il metodo di Mantel-Haenszel, assumendo l'omogeneità tra gli studi, mentre il modello a effetti casuali utilizza il metodo di DerSimonian e Laird, incorporando sia una componente di varianza intra-studio che una componente additiva tra studi in caso di eterogeneità tra studi (Egger et al. 2001). La stima della variazione tra studi è incorporata sia nell'errore standard della stima dell'effetto comune sia nel peso dei singoli studi, calcolato come somma inversa della varianza intra-studio e inter-studio. Abbiamo valutato l'eterogeneità tra gli studi utilizzando  $I^2$  statistiche, che rappresenta la percentuale di variazione totale tra tutti gli studi dovuta all'eterogeneità tra gli studi (Higgins e Thompson 2002). Abbiamo valutato il potenziale di bias di pubblicazione utilizzando i test di Begg ed Egger e l'ispezione visiva di un grafico a imbuto di Begg (Begg e Mazumdar 1994; Egger et al. 1997). Abbiamo anche condotto metaregressioni indipendenti per stimare il contributo delle caratteristiche dello studio (età media in anni nell'intervallo di età e anno di pubblicazione in ciascuno

studio) all'eterogeneità tra gli studi. Lo standard di punteggio per il test Combined Raven's Test-The Rural edition in China (CRT-RC) classifica i punteggi ≤ 69 e 70-79 come intelligenza bassa e marginale, rispettivamente (Wang D et al. 1989). Abbiamo anche utilizzato modelli a effetti casuali per stimare i rapporti di rischio per l'associazione tra esposizione al fluoro e un punteggio basso/marginale rispetto alla norma al test di Raven tra i bambini in studi che utilizzavano il test CRT-RC (Wang D et al. 1989). I punteggi che indicavano un'intelligenza bassa e marginale (rispettivamente ≤ 69 e 70-79) sono stati combinati come un singolo esito a causa del numero ridotto di bambini in ciascun sottogruppo di esiti.

## Risultati

Sei dei 34 studi identificati sono stati esclusi a causa della mancanza di informazioni sul numero di soggetti o sulla media e varianza dell'esito [vedere la Figura 1 per un diagramma di flusso di selezione degli studi e il Materiale supplementare, Tabella S1 (<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104912>) per ulteriori informazioni sugli studi esclusi dall'analisi]. Un altro studio (Trivedi et al. 2007) è stato escluso perché le deviazioni standard riportate per il parametro di esito erano discutibilmente piccole (1,13 per il gruppo ad alto contenuto di fluoro e 1,23 per il gruppo a basso contenuto di fluoro) e l'SMD (-10,8; 95% CI: -11,9, -9,6) era > 10 volte inferiore al secondo SMD più piccolo (-0,95; 95% CI: -1,16, -0,75) e 150 volte inferiore all'SMD più grande (0,07; 95% CI: -0,083, 0,22) riportato per gli altri studi, che avevano stime di SMD relativamente coerenti. L'inclusione di questo studio nella metanalisi ha portato a una stima di SMD a effetti casuali aggregati molto più piccola e a una stima molto più grande / $O_2$  (-0,63; IC 95%: -0,83, -0,44, / $O_2$  94,1%) rispetto alle stime che escludevano questo studio (-0,45; 95% CI: -0,56, -0,34, / $O_2$  80%) (vedere Materiale supplementare, Figura S1). Le caratteristiche dei 27 studi inclusi sono mostrate nella Tabella 1 (An et al. 1992; Chen et al. 1991; Fan et al. 2007; Guo et al. 1991; Hong et al. 2001; Li FH et al. 2009; Li XH et al. 2010; Li XS 1995; Li Y et al. 1994; Li Y et al. 2003; Lin et al. 1991; Lu et al. 2000; Pourseslami et al. 2011; Ren et al. 1989; Seraj et al. 2006; Sun et al. 1991; Wang G et al. 1996; Wang Sh et al. 2001; Wang SX et al. 2007; et al. 2006; Xiang et al. 2003; Xu et al. 1994; Yang et al. 1994; Yao et al. 1996, 1997; Zhang JW et al. 1998; Zhao et al. 1996). Due degli studi inclusi nell'analisi sono stati condotti in Iran (Pourseslami et al. 2011; Seraj et al. 2006); le altre coorti di studio erano popolazioni provenienti dalla Cina. Due coorti sono state esposte al fluoro derivante dalla combustione del carbone (Guo et al. 1991; Li XH et al. 2010); le altre popolazioni sono state esposte al fluoro attraverso l'acqua potabile. Il CRT-RC è stato utilizzato per misurare l'intelligenza dei bambini in 16 studi. Altre misure di intelligenza includevano

Test di intelligenza Wechsler (3 studi; An et al. 1992; Ren et al. 1989; Wang ZH et al. 1996), test del QI di Binet (2 studi; Guo et al. 1991; Xu et al. 1994), test di Raven (2 studi; Poureslami et al. 2011; Seraj et al. 2006), test del QI giapponese (2 studi; Sun et al. 1991; Zhang JW et al. 1998), test di intelligenza comparata cinese (1 studio; Yang et al. 1994) e indice di capacità di lavoro mentale (1 studio; Li Y et al. 1994). Poiché ciascuno dei test di intelligenza utilizzati è progettato per misurare l'intelligenza generale, abbiamo utilizzato i dati di tutti gli studi idonei per stimare i possibili effetti dell'esposizione al fluoro sull'intelligenza generale.

Inoltre, abbiamo condotto un'analisi di sensibilità limitata agli studi che utilizzavano test simili per misurare l'esito (in particolare, il CRT-RC, il test di intelligenza di Wechsler, il test del QI di Binet o il test di Raven) e un'analisi limitata agli studi che utilizzavano il CRT-RC. Abbiamo anche eseguito un'analisi che escludeva gli studi con coesposizioni a iodio e arsenico, o con esposizione al fluoro in acqua non potabile derivante dalla combustione del carbone.

**Stime SMD aggregate.** Tra i 27 studi, tutti tranne uno hanno mostrato stime SMD a effetto casuale che indicavano un'associazione inversa, che vanno da -0,95 (95% CI: -1,16, -0,75) a -0,10 (95% CI:

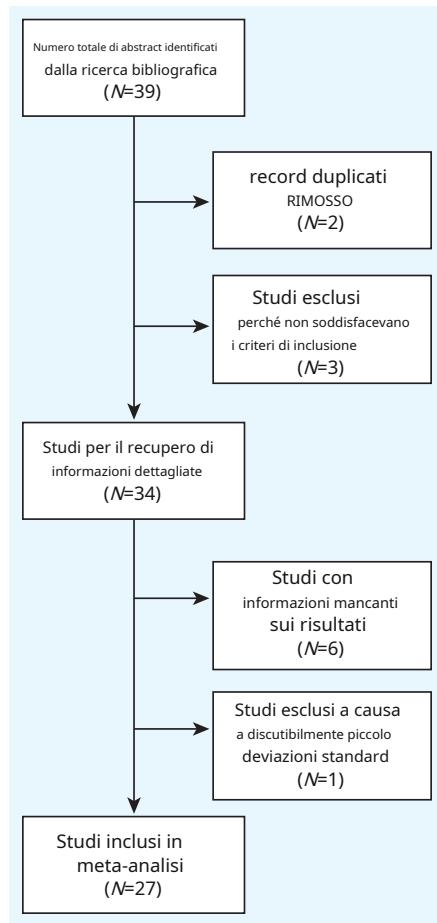


Figura 1. Diagramma di flusso della meta-analisi.

-0,25, 0,04) (Figura 2). Lo studio con un'associazione positiva ha riportato una stima di SMD di 0,07 (IC 95%: -0,8, 0,22). Risultati simili sono stati riscontrati con le stime di SMD a effetti fissi. La stima di SMD aggregata a effetti fissi era di -0,40 (IC 95%: -0,44, -0,35), con un *P*-valore < 0,001 per il test di omogeneità. La stima SMD degli effetti casuali era -0,45 (95% CI: -0,56, -0,34) con un *Io<sub>2</sub>* dell'80% e test di omogeneità *P*-valore < 0,001 (Figura 2). A causa dell'eterogeneità (variabilità eccessiva) tra i risultati degli studi, abbiamo utilizzato principalmente il modello a effetti casuali per le successive analisi di sensibilità, che è generalmente considerato il metodo più conservativo (Egger et al. 2001). Tra i set ristretti di test di intelligenza, la SMD per il modello con soli test CRT-RC ed esposizione all'acqua potabile (e in misura minore per il modello con soli test CRT-RC) era inferiore a quella di tutti gli studi combinati.

sebbene la differenza non sembrasse significativa. L'eterogeneità, tuttavia, rimaneva di entità simile quando le analisi venivano limitate (Tabella 2).

**Fonti di eterogeneità.** Abbiamo eseguito modelli di meta-regressione per valutare le caratteristiche dello studio come potenziali predittori di effetto. Informazioni sul sesso del bambino e sul livello di istruzione dei genitori non sono state riportate in oltre l'80% degli studi e solo il 7% degli studi ha riportato il reddito familiare. Queste variabili non sono state quindi incluse nei modelli. Tra le due covariate, l'anno di pubblicazione (0,02; IC 95%: 0,006, 0,03), ma non l'età media dei bambini in studio (-0,02; IC 95%: -0,094, 0,04), è risultato un predittore significativo nel modello con tutti i 27 studi inclusi. *Io<sub>2</sub>* il residuo 68,7% rappresentava la percentuale di variazione residua tra gli studi dovuta all'eterogeneità. Dal dato aggiustato *R<sub>2</sub>*, il 39,8% della varianza tra gli studi è stata spiegata da

le due covariate. Il test complessivo delle covariate è stato significativo (*P*=0,004).

Quando il modello è stato limitato ai 16 studi che utilizzavano il CRT-RC, l'età del bambino (ma non l'anno di pubblicazione) era un predittore significativo della SMD. *R<sub>2</sub>* del 65,6% della varianza tra gli studi è stata spiegata dalle due covariate e solo il 47,3% della variazione residua era attribuibile all'eterogeneità. Il test complessivo di entrambe le covariate nel modello è rimasto significativo (*P*=0,0053). Con un'ulteriore restrizione del modello per escludere i 7 studi con arsenico e iodio come coesposizioni e fluoro proveniente dalla combustione del carbone (includendo quindi solo i 9 con esposizione al fluoro dall'acqua potabile), né l'età né l'anno di pubblicazione sono stati un predittore significativo e il test complessivo delle covariate è stato meno importante (*P*=0,062), in accordo con la similarità dei risultati dei test di intelligenza e della fonte di esposizione negli studi inclusi.

**Tabella 1.** Caratteristiche degli studi epidemiologici sull'esposizione al fluoro e sugli esiti cognitivi nei bambini.

Riferimento	Studio posizione	No. in alto-esposizione gruppo	No. in riferimento gruppo	Età allineare (anni)	Esposizione al fluoro		Risultato misura	Risultati
					Valutazione	Allineare		
Ren et al. 1989	Shandong, Cina	160	169	8-14	Alto-/ a basso contenuto di fluoro villaggi	Non specificato	Wechsler Intelligenza test <sub>UV</sub>	I bambini nella regione ad alto contenuto di fluoro avevano punteggi di QI più bassi
Chen e altri 1991	Shanxi, Cina	320	320	7-14	Bere acqua	4,55 mg/L (alto); 0,89 mg/L (riferimento)	CRT-RC <sub>B</sub>	Il QI medio dei bambini provenienti da aree ad alto contenuto di fluoro era inferiore a quello dell'area di riferimento
Guo e altri 1991	Hunan, Cina	60	61	7-13	Fluoruro in combustione del carbone	118,1-1361,7 mg/kg (area di combustione del carbone)	cinese Binetc	Il QI medio nell'area di combustione del carbone fluorurato era inferiore a quello nell'area di riferimento
Lin e altri 1991	Xinjiang, Cina	33	86	7-14	Bere acqua	0,88 mg/L (alto); 0,34 mg/L (riferimento)	CRT-RC <sub>B</sub>	I bambini nell'area ad alto contenuto di fluoro (basso contenuto di iodio) avevano punteggi di QI più bassi rispetto ai bambini delle aree di riferimento con fluoro (basso contenuto di iodio)
Sun e altri 1991	Guiyang, Cina	196	224	6,5-12	Tasso di fluorosi	Fluorosi: 98,36% (alto); non specificato (riferimento)	QI giapponese test <sub>D</sub>	Il QI medio era più basso in tutti i gruppi di età, eccetto ≤ 7 anni nell'area con alti livelli di fluoro e alluminio (limitato solo alla popolazione con alti livelli di fluoro)
Un et al. 1992	Interno Mongolia, Cina	121	121	7-16	Bere acqua	2,1-7,6 mg/L (alto); 0,6-1,0 mg/L (riferimento)	Wechsler Intelligenza test <sub>UV</sub>	I punteggi del QI dei bambini nelle aree ad alto contenuto di fluoro erano significativamente inferiori a quelli dei bambini che vivevano nell'area di riferimento con fluoro
Li Y et al. 1994	Sichuan, Cina	106	49	12-13	Bruciatura di carbone per cucinare grano in alta area del fluoro	4,7-31,6 mg/kg (alto); 0,5 mg/kg (riferimento)	Bambino lavoro mentale capacità	L'assunzione precoce e prolungata di alti livelli di fluoro provoca una diminuzione della capacità lavorativa mentale del bambino
Xu e altri 1994	Shandong, Cina	97	32	8-14	Bere acqua	1,8 mg/L (alto); 0,8 mg/L (riferimento)	Binet-Simonee	I bambini che vivevano in un'area ad alto contenuto di fluoro avevano punteggi di QI più bassi rispetto a quelli che vivevano nell'area di riferimento.
Yang e altri 1994	Shandong, Cina	30	30	8-14	Acqua di pozzo	2,97 mg/L (alto); 0,5 mg/L (riferimento)	cinese comparativo intelligenza test <sub>F</sub>	I punteggi medi del QI erano più bassi nei bambini provenienti da aree ad alto contenuto di fluoro e iodio rispetto a quelli provenienti da aree di riferimento, ma i risultati non erano significativi.
Li XS et al. 1995	Guizhou, Cina	681	226	8-13	Urina, dentale Fluorosi Indice	1,81-2,69 mg/L (alto); CRT-RC <sub>B</sub> 1,02 mg/L (riferimento); DFI 0,8-3,2 (alto); DFI < 0,4 (riferimento)		I bambini che vivono in aree con fluorosi hanno punteggi di QI inferiori rispetto ai bambini che vivono in aree senza fluorosi
Wang G e altri 1996	Xinjiang, Cina	147	83	4-7	Bere acqua	> 1,0-8,6 mg/L (alto); 0,58-1,0 mg/L (riferimento)	Wechsler Intelligenza test <sub>UV</sub>	Il punteggio medio del QI era inferiore nei bambini del gruppo ad alto contenuto di fluoro rispetto a quelli del gruppo di riferimento
Yao e altri 1996	Liaoning, Cina	266	270	8-12	Bere acqua	2-11 mg/L (alto); 1 mg/L (riferimento)	CRT-RC <sub>B</sub>	I punteggi medi del QI dei bambini residenti in aree esposte al fluoro erano inferiori a quelli dell'area di riferimento
Zhao e altri 1996	Shanxi, Cina	160	160	7-14	Bere acqua	4,12 mg/L (alto); 0,91 mg/L (riferimento)	CRT-RC <sub>B</sub>	I bambini che vivono in aree con alti livelli di fluoro e arsenico avevano punteggi di QI significativamente più bassi rispetto a quelli che vivevano in aree con fluoruro di riferimento (e senza arsenico)
Yao e altri 1997	Liaoning, Cina	188	314	7-14	Bere acqua	2 mg/L (esposto); 0,4 mg/L (riferimento)	CRT-RC <sub>B</sub>	I punteggi del QI dei bambini nell'area ad alto contenuto di fluoro erano inferiori a quelli dei bambini nell'area di riferimento

Continua

Sebbene non fossero disponibili resoconti ufficiali sulle concentrazioni di piombo nei villaggi studiati in Cina, alcuni studi hanno segnalato un'elevata percentuale (95-100%) di bassa esposizione al piombo (inferiore allo standard di 0,01 mg/L) nei campioni di acqua potabile nei villaggi di diverse province studiate (Bi et al. 2010; Peng et al. 2008; Sun 2010).

**Distorsione di pubblicazione.** Un grafico a imbuto di Begg con l'errore standard della SMD di ciascun studio confrontato con il corrispondente SMD non ha mostrato una chiara evidenza di assimmetria, sebbene due studi con un errore standard ampio abbiano anche riportato stime di effetto relativamente elevate, il che potrebbe essere coerente con bias di pubblicazione o eterogeneità (Figura 3). Il grafico appare simmetrico per gli studi con errore standard più ampio, ma con una variazione sostanziale nella SMD tra gli studi più precisi, coerente con l'eterogeneità osservata tra gli studi inclusi nell'analisi. Begg ( $P=0,22$ ) e Egger ( $P=0,11$ )

i test non hanno indicato significatività ( $P<0,05$ ) deviazioni dalla simmetria.

**Rapporti di rischio aggregati.** Il rischio relativo (RR) di un punteggio basso/marginale nel test CRT-RC (< 80) tra i bambini con elevata esposizione al fluoro rispetto a quelli con bassa esposizione (16 studi in totale) era 1,93 (95% CI: 1,46, 2,55;  $I^2=58,5\%$ ). Quando il modello è stato limitato a 9 studi che utilizzavano il CRT-RC e includevano solo l'esposizione al fluoro nell'acqua potabile (Chen et al. 1991; Fan et al. 2007; Li XH et al. 2010; Li XS et al. 1995; Li Y et al. 2003; Lu et al. 2000; Wang ZH et al. 2006; Yao et al. 1996, 1997), la stima è risultata simile (RR = 1,75; IC 95%: 1,16, 2,65;  $I^2=0$ ).

70,6%). Sebbene l'esposizione al fluoro abbia mostrato associazioni inverse con i punteggi dei test, le informazioni disponibili sull'esposizione non hanno consentito un'analisi formale dose-risposta. Tuttavia, differenze dose-correlate nei punteggi dei test si sono verificate in un'ampia gamma di concentrazioni di fluoro in acqua.

## Discussione

I risultati delle nostre meta-analisi di 27 studi pubblicati in 22 anni suggeriscono un'associazione inversa tra elevata esposizione al fluoro e intelligenza infantile. I bambini che vivevano in aree con elevata esposizione al fluoro presentavano punteggi di IQ inferiori rispetto a quelli che vivevano in aree a bassa esposizione o di controllo. I nostri risultati sono coerenti con una precedente revisione (Tang et al. 2008), sebbene la nostra abbia affrontato in modo più sistematico le informazioni relative alla selezione e all'esclusione degli studi, ed è stata più completa. *U/M* inclusi 9 studi aggiuntivi, *B*) eseguendo una meta-regressione per stimare il contributo delle caratteristiche dello studio come fonti di eterogeneità, e *C*) stimando i rapporti di rischio aggregati per l'associazione tra esposizione al fluoro e punteggio basso/marginale al test di Raven.

Come osservato dal comitato NRC (NRC 2006), le valutazioni della sicurezza del fluoro si sono basate su informazioni incomplete sui potenziali

**Tabella 1.** Continua.

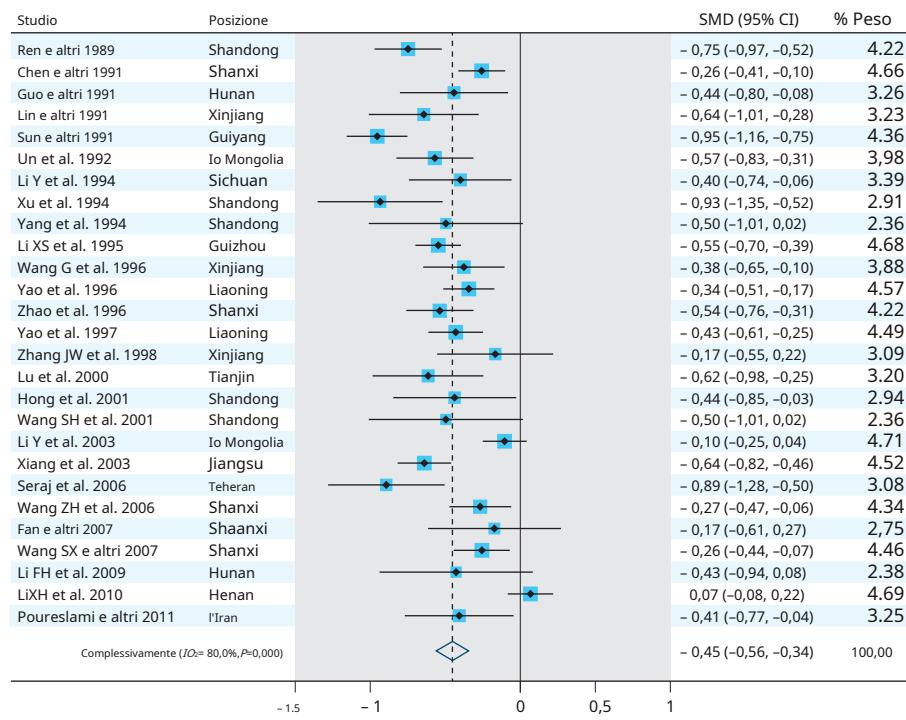
Riferimento	Studio posizione	No. in alto-esposizione gruppo	No. in riferimento gruppo	Età allineare (anni)	Esposizione al fluoro		Risultato misura	Risultati
					Valutazione	Allineare		
Zhang JW e altri 1998	Xinjiang, Cina	51	52	4-10	Bere acqua	Non specificato	QI giapponese Test D	I punteggi medi del QI dei bambini residenti in aree ad alto contenuto di fluoro e arsenico erano inferiori a quelli residenti nell'area di riferimento
Lu e altri 2000	Tientsin, Cina	60	58	10-12	Bere acqua	3,15 mg/L (alto); 0,37 mg/L (riferimento)	CRT-RCB	I bambini nell'area ad alto contenuto di fluoro hanno ottenuto punteggi di QI significativamente inferiori rispetto a quelli nell'area di riferimento
Hong e altri 2001	Shandong, Cina	85	32	8-14	Bere acqua	2,90 mg/L (alto); 0,75 mg/L (riferimento)	CRT-RCB	I punteggi medi del QI erano significativamente più bassi nel gruppo ad alto contenuto di fluoro (e-iodio) rispetto al gruppo di riferimento
Wang SH e altri 2001	Shandong, Cina	30	30	8-12	Bere acqua	2,97 mg/L (alto); 0,5 mg/L (riferimento)	CRT-RCB	Nessuna differenza significativa nei punteggi di QI dei bambini nelle aree ad alto contenuto di fluoro/alto contenuto di iodio e di riferimento con fluoro/basso contenuto di iodio
Li Y et al. 2003	Interno Mongolia, Cina	720	236	6-13	Fluorosi	Endemico vs. controllo regioni definite dalla geologia cinese Ufficio	CRT-RCB	Il QI medio dei bambini nell'area ad alta fluorosi era inferiore a quello dell'area di riferimento
Xiang e altri 2003	Jiangsu, Cina	222	290	8-13	Bere acqua	0,57-4,5 mg/L (alto); 0,18-0,76 mg/L (riferimento)	CRT-RCB	Il punteggio medio del QI era significativamente più basso nei bambini che vivevano nell'area ad alto contenuto di fluoro rispetto a quello dei bambini nell'area di esposizione di riferimento (entrambe le aree erano anche esposte all'arsenico)
Seraj e altri 2006	Teheran, l'Iran	41	85	Non specificato	Bere acqua	2,5 mg/L (alto); 0,4 mg/L (riferimento)	Corvo G	Il QI medio dei bambini nell'area ad alto contenuto di fluoro era significativamente inferiore a quello dell'area di riferimento con fluoro
Wang ZH e altri 2006	Shanxi, Cina	202	166	8-12	Bere acqua	5,54 ± 3,88 mg/L (alto); 0,73 ± 0,28 mg/L (riferimento)	CRT-RCB	I punteggi del QI dei bambini nel gruppo ad alto contenuto di fluoro erano significativamente inferiori a quelli del gruppo di riferimento
Fan et al 2007	Shaanxi, Cina	42	37	7-14	Bere acqua	1,14-6,09 mg/L (alto); 1,33-2,35 mg/L (riferimento)	CRT-RCB	I punteggi medi del QI dei bambini residenti nell'area ad alto contenuto di fluoro erano inferiori a quelli dei bambini residenti nell'area di riferimento
Wang SX e altri 2007	Shanxi, Cina	253	196	8-12	Bere acqua e urina	3,8-11,5 mg/L (acqua, alto); 1,6-11 mg/L (urina, alto); 0,2-1,1 mg/L (acqua, riferimento); 0,4-3,9 mg/L (urina, riferimento)	CRT-RCB	I punteggi medi del QI erano significativamente più bassi nel gruppo ad alto contenuto di fluoro rispetto al gruppo di riferimento nelle aree fluoro/arsenico
Li e altri 2009	Hunan, Cina	60	20	8-12	Combustione del carbone	1,24-2,34 mg/L (alto); 0,962 mg/L (riferimento)	CRT-RCB	Il QI medio era più basso nei bambini delle aree in cui si bruciava carbone rispetto a quelli del gruppo di riferimento
Li FH et al. 2010	Henan, Cina	347	329	7-10	Bere acqua	2,47 ± 0,75 mg/L (alto)	CRT-RCB	Nessuna differenza significativa nei punteggi del QI tra i bambini nei gruppi esposti e di riferimento
Poureslami e altri 2011	l'Iran	59	60	6-9	Bere Acqua	2,38 mg/L (alto); 0,41 mg/L (riferimento)	Corvo G	I bambini nel gruppo ad alto contenuto di fluoro hanno ottenuto punteggi significativamente inferiori rispetto a quelli del gruppo di riferimento

*u*Scala di intelligenza Wechsler (Lin e Zhang 1986). *a*CRT-RC, test cinese standardizzato del corvo, versione rurale (Wang G et al. 1989). *c*Test cinese di Binet (Wu 1936). *d*Test del Giappone (Zhang J et al. 1985). *e*Test di Binet-Simon (Binet e Simon 1922). *f*Test di intelligenza comparata cinese (Wu 1983). *g*Test di Raven (Raven et al. 2003).

rischi. Per quanto riguarda la neurotossicità dello sviluppo, sono state pubblicate molte informazioni, sebbene principalmente sotto forma di brevi rapporti in cinese non disponibili alla maggior parte dei comitati di esperti. Abbiamo condotto un'ampia revisione che include studi epidemiologici condotti in Cina. Sebbene la maggior parte dei rapporti fosse piuttosto breve e non fossero disponibili informazioni complete sulle covariate, i risultati tendevano a supportare il potenziale di neurotossicità dello sviluppo mediata dal fluoro a livelli di esposizione relativamente elevati in alcuni studi. Non abbiamo trovato prove conclusive di bias di pubblicazione, sebbene vi fosse una sostanziale eterogeneità tra gli studi. L'acqua potabile può contenere altri neurotossici, come l'arsenico, ma l'esclusione di studi che includevano arsenico e iodio come co-esposizioni in un'analisi di sensibilità ha portato a una stima inferiore, sebbene

La differenza non era significativa. I gruppi esposti avevano accesso ad acqua potabile con concentrazioni di fluoro fino a 11,5 mg/L (Wang SX et al. 2007); pertanto, in molti casi le concentrazioni erano superiori ai livelli raccomandati (0,7–1,2 mg/L; DHHS) o consentiti nell'acqua potabile pubblica (4,0 mg/L; US EPA) negli Stati Uniti (US EPA 2011). Un recente studio trasversale basato sulla misurazione dell'esposizione a livello individuale ha suggerito che bassi livelli di fluoro nell'acqua (intervallo, 0,24–2,84 mg/L) avevano associazioni negative significative con l'intelligenza dei bambini (Ding et al. 2011). Questo studio non è stato incluso nella nostra meta-analisi, che si è concentrata solo su studi con gruppi esposti e di riferimento, precludendo così la stima degli effetti dose-correlati.

I risultati suggeriscono che il fluoro potrebbe essere un neurotossico dello sviluppo che colpisce il cervello



**Figura 2.** Stime della differenza media ponderata standardizzata (SMD) a effetto casuale e IC al 95% del punteggio di intelligenza del bambino associati ad elevata esposizione al fluoro. Le SMD per i singoli studi sono mostrate come rombi pieni (◐), e la SMD complessiva è mostrata come rombo vuoto (◑). Le linee orizzontali rappresentano gli intervalli di confidenza al 95% per gli SMD specifici dello studio.

**Tabella 2.** Analisi di sensibilità delle stime aggregate della differenza media ponderata standardizzata (SMD) degli effetti casuali del punteggio di intelligenza del bambino con elevata esposizione al fluoro.

Modello	Disponibile studi per analisi	SMD (95% CI)	<i>IO<sub>2</sub></i>	P-Valore prova di eterogeneità
1. Escludere i test non standardizzati/ <i>uv</i>	23	-0,44 (-0,54, -0,33)	77,6%	< 0,001
2. Escludere i test non CRT-RC <i>b</i>	16	-0,36 (-0,48, -0,25)	77,8%	< 0,001
3. Escludere studi con altre esposizioni (iodio, arsenico)c	9	-0,29 (-0,44, -0,14)	81,8%	< 0,001

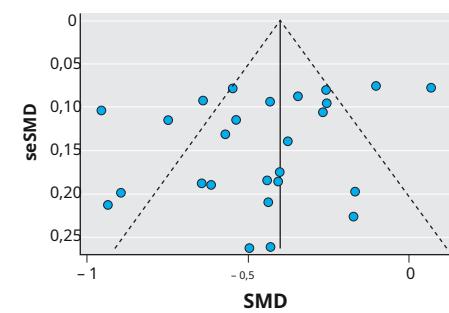
**un**Capacità di lavoro mentale (Li Y et al. 1994); QI giapponese (Sun et al. 1991; Zhang JW et al. 1998); scala comparativa cinese dei test di intelligenza (Yang et al. 1994).**b**Test di intelligenza di Wechsler (An et al. 1992; Ren et al. 1989; Wang G et al. 1996); QI cinese Binet (Guo et al. 1991); Corvo (Poureslami et al. 2011; Seraj et al. 2006); Binet-Simon (Xu et al. 1994).**c**diodio (Hong et al. 2001; Lin et al. 1991; Wang SH et al. 2001); arsenico [Wang SX et al. 2007; Xiang et al. 2003; Zhao et al. 1996]; (Zhang JW et al. 1998 era già escluso, vedi nota U).**d**Fluoruro derivante dalla combustione del carbone [Li FH et al. 2009 (Guo et al. 1991 e Li Y et al. 1994 erano già stati esclusi; vedere le note I-IV-R)].

sviluppo a esposizioni molto inferiori a quelle che possono causare tossicità negli adulti (Grandjean 1982). Per neurotossici come piombo e metilmercurio, gli effetti avversi sono associati a concentrazioni ematiche pari a soli 10 nmol/L. Le concentrazioni sieriche di fluoro associate ad assunzioni elevate tramite acqua potabile possono superare 1 mg/L, ovvero 50  $\mu$ mol/L, ovvero oltre 1.000 volte i livelli di alcuni altri neurotossici che causano danni allo sviluppo neurologico. A supporto della plausibilità dei nostri risultati, ratti esposti a 1 ppm (50  $\mu$ mol/L) di fluoro in acqua per 1 anno hanno mostrato alterazioni morfologiche nel cervello e livelli aumentati di alluminio nel tessuto cerebrale rispetto ai controlli (Varner et al. 1998).

La stima della diminuzione del QI medio associata all'esposizione al fluoro, basata sulla nostra analisi, potrebbe sembrare minima e rientrare nell'errore di misurazione dei test del QI. Tuttavia, come dimostrato dalla ricerca su altre sostanze neurotossiche, un Uno spostamento verso sinistra della distribuzione del QI in una popolazione avrà un impatto sostanziale, soprattutto tra coloro che si trovano nelle fasce alta e bassa della distribuzione del QI (Bellinger 2007).

La nostra revisione non può essere utilizzata per derivare un limite di esposizione, poiché l'esposizione effettiva dei singoli bambini non è nota. Un'errata classificazione dei bambini nei gruppi ad alta e bassa esposizione potrebbe essersi verificata se i bambini bevevano acqua da altre fonti (ad esempio, a scuola o sul campo).

I rapporti pubblicati rappresentano chiaramente studi indipendenti e non sono il risultato di una pubblicazione duplicata degli stessi studi (abbiamo rimosso due duplicati). Diversi studi (Hong et al. 2001; Lin et al. 1991; Wang SH et al. 2001; WangSX et al. 2007; Xiang et al. 2003; Zhao et al. 1996) segnalano altre esposizioni, come quella a iodio e arsenico, una sostanza neurotossica, ma le nostre analisi di sensibilità hanno mostrato associazioni simili tra un'elevata esposizione al fluoro e gli esiti anche dopo l'esclusione di questi studi. Ampie aree della Cina



**Figura 3.**Grafico a imbuto di Begg che mostra i singoli studi inclusi nell'analisi secondo le stime della differenza media ponderata standardizzata (SMD) a effetto casuale ( $X$ -asse) e l'SE (se) di ogni SMD specifico dello studio ( $e$ -asse). La linea verticale continua indica la stima complessiva della SMD per tutti gli studi combinati, mentre le linee tratteggiate indicano limiti di confidenza pseudo-95% attorno alla stima complessiva della SMD.

presentano minerali superficiali ricchi di fluoro con scarse, se non nulle, probabilità di contaminazione da parte di altri neurotossici associati alle concentrazioni di fluoro nell'acqua potabile. Dalla distribuzione geografica degli studi, sembra improbabile che la neurotoxicità attribuita al fluoro possa essere attribuibile ad altri contaminanti dell'acqua.

Tuttavia, ciascuno degli articoli esaminati presentava carenze, in alcuni casi piuttosto gravi, che limitano le conclusioni che si possono trarre. Tuttavia, la maggior parte delle carenze riguarda la segnalazione di informazioni chiave mancanti. Il fatto che alcuni aspetti dello studio non siano stati riportati limita la misura in cui i rapporti disponibili consentono di trarre conclusioni definitive. Sono state inoltre rilevate alcune limitazioni metodologiche. La maggior parte degli studi era trasversale, ma questo disegno di studio sembrerebbe appropriato in una popolazione stabile in cui l'approvvigionamento idrico e le concentrazioni di fluoro sono rimaste invariate per molti anni. L'attuale livello di fluoro nell'acqua riflette probabilmente anche le esposizioni pregresse durante lo sviluppo. Per quanto riguarda i risultati, l'associazione inversa persisteva tra gli studi che utilizzavano diversi test di intelligenza, sebbene la maggior parte degli studi non riportasse l'adeguamento all'età dei punteggi dei test cognitivi.

Il fluoro ha ricevuto molta attenzione in Cina, dove la diffusa fluorosi dentale indica la prevalenza di elevate esposizioni. Nel 2008, il Ministero della Salute ha riferito che la fluorosi era stata riscontrata in 28 province con 92 milioni di residenti (China News 2008). Sebbene microbiologicamente sicure, le riserve idriche provenienti da piccole sorgenti o sorgenti montane creavano sacche di maggiore esposizione in prossimità o all'interno di aree a bassa esposizione, rappresentando quindi scenari di esposizione prossimi a quelli ideali, poiché solo l'esposizione al fluoro differiva tra quartieri limitrofi. I ricercatori cinesi hanno sfruttato questo fatto e hanno pubblicato i loro risultati, sebbene principalmente su riviste cinesi e secondo gli standard scientifici dell'epoca. Questa ricerca risale agli anni '80, ma non è stata ampiamente citata, almeno in parte a causa del limitato accesso alle riviste cinesi.

Nella sua revisione del fluoro, l'NRC (2006) ha osservato che la sicurezza e i rischi del fluoro a concentrazioni di 2-4 mg/L erano documentati in modo incompleto. La nostra revisione completa amplia sostanzialmente la portata della ricerca disponibile per la valutazione e l'analisi. Sebbene gli studi fossero generalmente di qualità insufficiente, la coerenza dei loro risultati rafforza le prove esistenti sui deficit cognitivi associati al fluoro e suggerisce che la potenziale neurotoxicità del fluoro sullo sviluppo dovrebbe essere una priorità assoluta nella ricerca. Sebbene i rapporti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e delle agenzie nazionali si siano generalmente concentrati sugli effetti benefici del fluoro (Centers for Disease Control and Prevention,

Prevention 1999; Petersen e Lennon 2004), il rapporto dell'NRC ha esaminato i potenziali effetti negativi del fluoro a 2-4 mg/L nell'acqua potabile e non i benefici o i potenziali rischi che possono verificarsi quando il fluoro viene aggiunto alle forniture idriche pubbliche a concentrazioni inferiori (0,7-1,2 mg/L) (NRC 2006).

In conclusione, i nostri risultati supportano la possibilità di effetti avversi dell'esposizione al fluoro sullo sviluppo neurologico dei bambini. La ricerca futura dovrebbe valutare formalmente le relazioni dose-risposta sulla base di misure di esposizione a livello individuale nel tempo, includendo una valutazione più precisa dell'esposizione prenatale e misure standardizzate più estese delle prestazioni neurocomportamentali, oltre a migliorare la valutazione e il controllo dei potenziali fattori confondenti.

## Referenze

- Agenzia per le sostanze tossiche e il registro delle malattie. 2003. Profilo tossicologico per fluoruri, acido fluoridrico e fluoro (aggiornamento). Disponibile: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp11.pdf> [consultato il 5 aprile 2010].
- An JA, Mei SZ, Liu AP, Fu Y, Wang CF. 1992. Effetto di alto livello del fluoro sull'intelligenza dei bambini [in cinese]. Chin J Control Endem Dis 7(2):93-94.
- Begg CB, Mazumdar M. 1994. Caratteristiche operative di Un test di correlazione di range per il bias di pubblicazione. Biometrics 50:1088-1101.
- Bellinger DC. 2007. Interpretazione delle piccole dimensioni dell'effetto in occasione di Neurotoxicità nazionale e ambientale: rischio individuale e di popolazione. Neurotoxicologia 28:245-251.
- Bi WJ, Zheng X, Lan TX. 2010. Analisi dei risultati dei test di bevande e qualità dell'acqua presso l'ufficio ferroviario di Janan dal 2005 al 2009 [in cinese]. Prev Med Trib 16(6):483-485.
- Binet A, Simon T. 1922. La misurazione del mentale. Lo sviluppo del bambino (tradotto in cinese da Jie FP). Shanghai: Commercial Press.
- Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. 1999. Risultati nella salute pubblica, 1990-1999: fluorizzazione dell'acqua potabile per prevenire la carie dentale. MMWR 48(41):933-940.
- Chen YX, Han F, Zhou Z, Zhang H, Jiao X, Zhang S, et al. 1991. Ricerca sullo sviluppo intellettuale dei bambini in aree ad alto contenuto di fluoro. Chin J Control Endem Dis 6(suppl):99-100. Disponibile: <http://www.fluoridealert.org/chinese/> [consultato il 20 agosto 2012].
- Notizie dalla Cina. 2008. Ventotto province sono state colpite da fluorosi in Cina [in cinese]. Disponibile: <http://news.qq.com/a/20081216/001707.htm> [consultato il 3 luglio 2012]. Chiocca LR, Raup IM, Da Cunha C, Losso EM, Andreatini R. 2008. L'assunzione subcronica di fluoro induce un deterioramento dell'assuefazione e dell'evitamento attivo nei ratti. Eur J Pharmacol 579:196-201.
- Ding Y, Gao Y, Sun H, Han H, Wang W, Ji X, et al. 2011. Il Correlazione tra bassi livelli di fluoro nelle urine e intelligenza infantile, fluorosi dentale in un'area endemica di Hulunbuir, Mongolia Interna, Cina. J Hazard Mater 186:1942-1946.
- Egger M, Davey Smith G, Altman DG. 2001. Revisioni sistematiche in Assistenza Sanitaria: Meta-analisi nel Contesto. Londra: BMJ Publishing.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. 1997. Pregiudizio in meta-analisi rilevata da un semplice test grafico. BMJ 315:629-634.
- Fan ZX, Dai HY, Bai AM, Li PO, Li T, Li GD, et al. 2007. Effetto dell'elevata esposizione al fluoro sull'intelligenza dei bambini [in cinese]. J Environ Health 24(10):802-803.
- Grandjean P. 1982. Fluorosi occupazionale in 50 anni: esperienze cliniche ed epidemiologiche. Am J Ind Med 3(2):227-236.
- Grandjean P, Landrigan P. 2006. Neurotoxicità dello sviluppo di prodotti chimici industriali. Lancet 368(9553):2167-2178.
- Guo XC, Wang R, Cheng C, Wei W, Tang L, Wang Q, et al. 1991. Uno studio preliminare sul QI di alunni di età compresa tra 7 e 13 anni in un'area con fluorosi con contaminazione da carbonio in fiamme. Chin Endemiol 10:98-100. Disponibile su: <http://www.fluoridealert.org/chinese/> [consultato il 20 agosto 2012].
- Higgins JP, Thompson SG. 2002. Quantificazione dell'eterogeneità in un meta-analisi. Stat Med 21:1539-1558.
- Hong F, Cao Y, Yang D, Wang H. 2001. Uno studio sul fluoro. Effetti sullo sviluppo dell'intelligenza dei bambini in diversi ambienti. Chin Prim Health Care 15:56-57. Disponibile: <http://www.fluoridealert.org/chinese/> [consultato il 20 agosto 2012].
- Li FH, Chen X, Huang RJ, Xie YP. 2009. Impatto dell'intelligenza dei bambini con fluorosi endemica causata dal fluoro proveniente dalla combustione del carbone [in cinese]. J Environ Health 26(4):338-340. Li XH, Hou GQ, Yu B, Yuan CS, Liu Y, Zhang L, et al. 2010. Indagine e analisi dell'intelligenza dei bambini e della fluorosi dentale in aree ad alto contenuto di fluoro [in cinese]. J Med Pest Control 26(3):230-231.
- Li XS, Zhi JL, Gao RO. 1995. Effetto dell'esposizione al fluoro sull'intelligenza genza nei bambini. Fluoruro 28(4):189-192.
- Li Y, Jing X, Chen D, Lin L, Wang Z. 2003. Gli effetti dell'epidemia endemica. Avvelenamento da fluoro sullo sviluppo intellettuale dei bambini a Baotou. Chin J Public Health Manag 19(4):337-338. Disponibile: <http://www.fluoridealert.org/chinese/> [consultato il 20 agosto 2012].
- Li Y, Li X, Wei S. 1994. Effetto dell'eccessiva assunzione di fluoro su capacità di lavoro mentale dei bambini e uno studio preliminare del suo meccanismo. J West China Univ Med Sci 25(2):188-191. Disponibile: <http://www.fluoridealert.org/chinese/> [consultato il 20 agosto 2012].
- Lin C, Zhang H. 1986. Scala di intelligenza Wechsler per bambini. Revisionata Edizione in Cina. Pechino: Beijing Normal University Press.
- Lin FF, Ai HT, Zhao HX, Lin J, Jhjiang JY, Maimaiti, et al. 1991. Ambiente ricco di fluoro e povero di iodio e cretinismo subclinico nello Xinjiang [in cinese]. Endem Dis Bull 6(2):62-67. Lu Y, Sun ZR, Wu LN, Wang X, Lu W, Liu SS, et al. 2000. Effetto di acqua ad alto contenuto di fluoro sull'intelligenza nei bambini [in cinese]. Fluoro 33(2):74-78.
- Mullenix PJ, Denbesten PK, Schunior A, Kernan WJ. 1995. Neurotoxicità del fluoruro di sodio nei ratti. Neurotoxicol Teratol 17:169-177.
- NRC (Consiglio Nazionale delle Ricerche). 2006. Fluoruro nelle bevande Acqua: una revisione scientifica degli standard dell'EPA. Washington, DC: National Academies Press.
- Peng YP, Zou J, Yang DF, Li XH, Wu K. 2008. Analisi dell'acqua qualità da pozzi artigianali nel centro di Leshan nel periodo 2004-2006 [in cinese]. J Occup Health Damage. 23(4):219-221.
- Petersen PE, Lennon MA. 2004. Uso efficace dei fluoruri per la Prevenzione della carie dentale nel XXI secolo: l'approccio dell'OMS. Community Dent Oral Epidemiol 32(5):319-321.
- Poureslami HR, Horri A, Atash R. 2011. Elevata esposizione al fluoro nell'acqua potabile: effetto sul QI dei bambini, un nuovo rapporto. Int J Pediatr Dent 21 (suppl 1): 47.
- Raven J, Raven JC, Court JH. 2003. Manuale per Raven Matrici progressive e scale di vocabolario. San Antonio, TX: Harcourt Assessment.
- Ren DL, Li K, Lin D. 1989. Un'indagine sull'intelligenza Sviluppo di bambini di età compresa tra 8 e 14 anni in aree ad alto e basso contenuto di fluoro. Chin J Control Endem Dis 4:251. Disponibile: <http://www.fluoridealert.org/chinese/> [consultato il 20 agosto 2012].
- Seraj B, Shahrahi M, Falahzade M, Falahzade FP, Akhondi N. 2006. Effetto dell'elevata concentrazione di fluoro nell'acqua potabile sull'intelligenza dei bambini. J Dental Med 19(2):80-86. [abstract in inglese]. Disponibile: [http://journals.tums.ac.ir/upload\\_files/pdf/\\_2530.pdf](http://journals.tums.ac.ir/upload_files/pdf/_2530.pdf) [consultato il 24 agosto 2012]. Stern JAC. 2009. Meta-analisi in Stata: una raccolta aggiornata. Dal Stata Journal. College Station, TX:Stata Press. Sun LY. 2010. Indagine sulla qualità dell'acqua potabile nella contea di Jintang. [in cinese]. J Occup Health Damage 25(5):277-280. Sun MM, Li SK, Wang YF, Li FS. 1991. Misurazione dell'intelligenza test di efficacia mediante disegno tra i bambini nell'area endemica della tossicosi combinata Al-F [in cinese]. J Guiyang Med College 16(3):204-206.
- Tang QQ, Du J, Ma HH, Jiang SJ, Zhou XJ. 2008. Fluoruro e Intelligenza dei bambini: una meta-analisi. Bio Trace Elel Res 126:1115-120.
- Trivedi MH, Verma RJ, Chinoy NJ, Patel RS, Sathawara NG. 2007. Effetto dell'acqua ad alto contenuto di fluoro sull'intelligenza degli scolari in India. Fluoride 40(3):178-183.
- EPA USA. 2011. EPA e HHS annunciano nuove valutazioni e azioni scientifiche sul fluoro: le agenzie collaborano per mantenere i benefici della prevenzione delle carie dentale prevenendo al contempo un'esposizione eccessiva. Disponibile: <http://yosemite.epa.gov/opa/admpress.nsf/bd4379a92ceeeac8525735900400c2786964af577c37ab285257811005a8417/OpenDocument> [consultato il 7 gennaio 2011].

- Varner JA, Jensen KF, Horvath W, Isaacson RL. 1998. Cronico Somministrazione di fluoruro di alluminio o fluoruro di sodio a ratti in acqua potabile: alterazioni dell'integrità neuronale e cerebrovascolare. *Brain Res* 784:284–298.
- Wang D, Di M, Qian M. 1989. Test standardizzato cinese di Raven, Versione rurale. Tianjin, Cina: Università medica di Tianjin. Wang G, Yang D, Jia F, Wang H. 1996. Ricerca sull'intelligenza quoziente di bambini di 4-7 anni in un distretto con un alto livello di fluoro. *Endem Dis Bull* 11:60–62. Disponibile: <http://www.fluoridealert.org/chinese/> [consultato il 20 agosto 2012].
- Wang SH, Wang LF, Hu PY, Guo SW, Law SH. 2001. Effetti di alto contenuto di iodio e alto contenuto di fluoro sull'intelligenza dei bambini e sulla funzione tiroidea [in cinese]. *Chin J Endemol* 20(4):288–290. Wang SX, Wang ZH, Cheng XT, Li J, Sang ZP, Zhang XD, et al. 2007. Esposizione ad arsenico e fluoro nell'acqua potabile: IQ e crescita dei bambini nella contea di Shanyin, provincia di Shanxi, Cina. *Environ Health Perspect* 115:643–647.
- Wang ZH, Wang SX, Zhang XD, Li J, Zheng XT, Hu CM, et al. 2006. Indagine sulla crescita e lo sviluppo dei bambini sottoposti a esposizione prolungata al fluoro [in cinese; abstract in inglese]. *Chin J Control Endem Dis* 21(4):239–241.
- Banca Mondiale. 2006. Gestione della qualità dell'acqua: politica e Considerazioni istituzionali. Disponibile: [http://siteresources.worldbank.org/INTEAPREGTOPENVIRONMENT/Resources/China\\_WPM\\_final\\_lo\\_res.pdf](http://siteresources.worldbank.org/INTEAPREGTOPENVIRONMENT/Resources/China_WPM_final_lo_res.pdf) [consultato il 13 giugno 2012].
- Organizzazione Mondiale della Sanità. 2002. Fluoridi. Ginevra: World Organization Mondiale della Sanità. Disponibile: [http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO\\_EHC\\_227.pdf](http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_227.pdf) [consultato il 5 settembre 2012].
- Wu TM. 1936. Seconda revisione dell'intelligence cinese-Binet Test. Shanghai:Commercial Press (in cinese).
- Wu T. 1983. Il test di intelligenza comparata cinese Guida. Terza edizione. Pechino: Beijing University Press. Xiang Q, Liang Y, Chen L, Wang C, Chen B, Chen X, et al. 2003. Effetto del fluoro nell'acqua potabile sull'intelligenza dei bambini. *Fluoride* 36(2):84–94.
- Xu YL, Lu CS, Zhang XN. 1994. Effetto del fluoro sui bambini intelligenza [in cinese]. *Endem Dis Bull* 2:83–84. Yang Y, Wang X, Guo X, Hu P. 1994. Effetti dell'alto contenuto di iodio e Elevato livello di fluoro sull'intelligenza dei bambini e sul metabolismo di iodio e fluoro. *Chin J Pathol* 15(5):296–298. Disponibile: <http://www.fluoridealert.org/chinese/> [consultato il 20 agosto 2012].
- Yao LM, Deng Y, Yang SY, Zhou JL, Wang SL, Cui JW. 1997. Confronto della salute e dell'intelligenza dei bambini tra le aree di fluorosi con e senza alterazione delle fonti idriche [in cinese]. *Lit Inf Prev Med* 3(1):42–43.
- Yao LM, Zhou JL, Wang SL, Cui KS, Lin FY. 1996. Analisi di Livelli di TSH e intelligenza dei bambini residenti in aree ad alta fluorosi [in cinese]. *Lit Inf Prev Med* 2(1):26–27. Zhang J, Gung Y, Guo J. 1985. Children Intelligence Scale Manuale. Pechino: Ufficio di ricerca sanitaria dell'Istituto Capitolare di Pediatria.
- Zhang JW, Yao H, Chen Y. 1998. Effetto di alti livelli di fluoro e arsenico sull'intelligenza dei bambini [in cinese]. *Chin J Public Health* 17(2):57.
- Zhang M, Wang A, Xia T, He P. 2008. Effetti del fluoro sul DNA danno, arresto del ciclo cellulare in fase S ed espressione di NF- $\kappa$ B in neuroni ippocampali di ratto in coltura primaria. *Toxicol Lett* 179:1–5.
- Zhao LB, Liang GH, Zhang DN, Wu XR. 1996. Effetto di un alto forniture di acqua fluorurata sull'intelligenza dei bambini. *Fluoride* 29(4):190–192.