



## Vurdering af fluorid i drikkevand

**Axelstad Petersen, Marta Zofia; Hansen, Max; Bennekou, Susanne Hougaard**

*Publication date:*  
2021

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

*Citation (APA):*  
Axelstad Petersen, M. Z., Hansen, M., & Bennekou, S. H., (2021). *Vurdering af fluorid i drikkevand*, No. DTU DOC nr.: 21/1030178, 8 p.

---

### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

## Vurdering af fluorid i drikkevand

Miljøstyrelsen er blevet opmærksom på, at der kan være en risiko ved høj eksponering for fluorid via det danske drikkevand. Miljøstyrelsen har derfor bedt DTU Fødevareinstituttet om en toksikologisk evaluering af risikoen ved høj eksponering for fluorid. Eksponering for fluorid kan ske via fødevarer og i arbejdsmiljøet, men fluorid forekommer også naturligt i mineraler, i jord og i grundvandet, og kan som følge heraf optræde med et relativt højt indhold i drikkevandet. En lang række dyrestudier samt nyere epidemiologiske studier tyder på, at fluorid kan påvirke hjernens udvikling.

DTU Fødevareinstituttet er af MST blevet bedt om at vurdere disse studier. Opgaven blev ved et opstartsmøde mellem DTU Fødevareinstituttet og MST defineret til mere specifikt at omfatte følgende:

- En gennemgang af nyere reviews, og ud fra disse en identificering af de vigtigste originalstudier om fluorid, både epidemiologiske studier og dyrestudier.
- En gennemgang af de vigtigste originalstudier om fluorid, og en vurdering af hvor robuste disse er.
- En specifik gennemgang af de nyligt publicerede studier fra Philippe Grandjean, dog uden en DTU-konklusion af, hvorvidt de her foreslåede forslag til grænseværdi for fluorid i drikkevand er optimal.

Den ovenfor beskrevne datagennemgang skal efterfølgende danne baggrund for en vurdering (foretaget af MST), af hvorvidt der er grundlag for at ændre den nuværende grænseværdi for fluorid i drikkevand på 1,5 mg/L (WHO og EU). Leverancen forventes at være en kort dansk rapport om ovenstående, leveret til Miljøstyrelsen senest 1. april 2021.

### Konklusion

DTU Fødevareinstituttet vurderer, at de humane studier samlet set viser et konsistent og robust mønster, hvor højere fluorid-eksponering (f.eks. > 1,5 mg/L i drikkevandet) er forbundet med skadelige effekter på den kognitive udvikling. Disse effekter ses bl.a. som lavere intelligenskvotient (IQ) hos børn som er blevet udsat for fluorid under fosterudviklingen og i den tidlige barndom. Denne konklusion er baseret på et systematisk review, samt metanalyse af al tilgængelig data, udført af det amerikanske

National Toxicology Program (NTP). NTP har fornylig har publiceret en monografi om de skadelige effekter af fluorideksponering på den neurologiske udvikling (NTP 2020). DTU Fødevareinstituttet har foretaget en kritisk gennemgang af denne meget udførlige rapport, og har vurderet at NTP's arbejde er robust, og af meget høj faglig kvalitet.

Neurotoksicitets-undersøgelser i gnavere understøtter til dels det der ses i de humane studier, men ddyrestudier viser ikke et konsistent billede, og det er derfor svært på baggrund af disse data at påvise i hvor høj grad fluorideksponering under hjernens udvikling påvirker dyrenes kognitive evner.

I de humane studier som fokuserer alene på fund fra undersøgelser med lavere eksponering (omkring 0,7 mg /L), er virkningerne på kognitiv neurologisk udvikling ikke konsistente, men når man inddrager al tilgængelig human dokumentation, vurderer DTU Fødevareinstituttet, at fluorid eksponering sandsynligvis fører til skader på den kognitive hjerneudvikling hos mennesker. Baseret på en vurdering af det samlede datasæt, har DTU valgt at lægge mest vægt på de human studier.

I tre nyere publikationer fra Philippe Grandjean, udregnes en Benchmark dosis (BMD<sub>01</sub>) på 0.2 mg/L, hvilket betyder, at for hver gang fluoridkoncentrationen i urinen øges med denne mængde i en gravid kvinde, så fører det til en nedgang på 1 IQ point i hendes børn. DTU Fødevareinstituttet har ikke vurderet robustheden af de specifikke BMD beregninger som ligger til grund for værdien på 0,2 mg/L, da vi ikke har den biostatistiske ekspertise til at vurdere disse. DTU Fødevareinstituttet vurderer dog umiddelbart, at beregningerne og dermed værdien på 0,2 mg/L er korrekte, baseret på data fra de to mor-barn kohorter der ligger til grund for beregningerne. Der findes dog andre prospektive studier som undersøger denne problematik end de to som er udvalgt af Grandjean og hans gruppe, og DTU Fødevareinstituttet vurderer derfor, at en anden BMD-værdi muligvis ville fremkomme, hvis man baserede beregningerne på noget af det andet tilgængelige datamateriale. Med det store datamateriale der er til rådighed, er det en ret omfattende at udvælge hvilke studier der bør anvendes til at gennemføre benchmark dosis modelleringen.

EFSA's CONTAM panel er for nylig blevet opfordret til at undersøge effekter af tidlig fluorideksponering på børns hjerneudvikling, og DTU Fødevareinstituttet forudser, at denne vurdering sandsynligvis vil blive baseret på et bredere datagrundlag end det Philippe Grandjean og kolleger har benyttet. Det forventes derfor at EFSA inden for en kort årrække også vil komme med en beregning af BMD for fluorids effekt på børns kognitive udvikling.

## NTPs Fluorid-monografi fra september 2020

DTU Fødevareinstituttet er i forbindelse med udførelsen af den bestilte opgave blevet opmærksomme på, at der for nyligt er udarbejdet en meget omfattende monografi om netop dette emne, fra det amerikanske National Toxicology Program (NTP); **Draft NTP monograph on the Systematic Review of Fluoride Exposure and Neurodevelopmental and Cognitive Health effects**. Denne monografi blev offentligt tilgængelig d. 16/9-2020 som draft, og en ekspertkomite samlet af National Academy of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) har igennem flere revisionsrunder vurderet rapporten ned i mindste detalje, og har ganske fornyligt udsendt deres endelige review (NASEM, February 2021). DTU Fødevareinstituttet har læst store dele af NTP monografien igennem med kritiske øjne og vurderer, at denne monografi er et meget imponerende systematisk review af al den tilgængelige litteratur

om fluorids mulige effekter på hjerneudviklingen. Rapporten indeholder opsummering, vurdering samt meta-analyser af alle relevante udførte epidemiologiske studier som undersøger fluorids effekt på børns hjerneudvikling. Forfatterne har sågar været i specielle kinesiske databaser for at være sikre på at få alle tilgængelige studier med i deres gennemgang.

Ydermere indeholder den 320 sider lange NTP monografi en gennemgang af alle relevante dyrestudier på området. NTP publicerede i 2016 et review, hvor de beskrev mulige sammenhænge mellem fluorideksponering og skadelige effekter på hjernens udvikling i gnaverstudier (NTP 2016). Denne viden er i den nye NTP monografi (2020) blevet opdateret, ved at inkludere resultater fra alle relevante gnaverstudier udført i perioden 2016-2020. Ydermere gennemgår NTP monografien resultater fra mekanistiske studier på området.

## **Overensstemmelse mellem DTUs indledende vurdering og NTPs konklusioner**

På DTU Fødevarainstituttet havde vi inden vi blev opmærksomme på eksistensen af den nye NTP monografi, nået at orientere os i de vigtigste dyrestudier og epidemiologiske undersøgelser på området, og havde ved denne lejlighed erfaret, at vi her har at gøre med en meget kompleks problematik og et meget omfattende datasæt. Vores umiddelbare indtryk var dog, at der ser ud til at være en sammenhæng mellem forhøjet fluorid eksponering fra områder hvor koncentrationen i drikkevandet er høj (oftest undersøgt i udviklingslande), og forringet hjerneudvikling hos børn, målt som IQ nedsættelser. Derimod så sammenhængene i områder med let forhøjede fluorid-koncentrationer i drikkevandet ikke altid konsistente ud.

I forhold til de dyrestudier vi på DTU havde nået at gennemgå inden vi blev opmærksomme på monografien, var vores vurdering, at flere ældre, ikke så veludførte studier tydede på en årsagssammenhæng mellem fluorid-eksponering og neurotoksicitet, mens et grundigt nyere studie udført af NTP, ikke fandt signifikante adfærdsforandringer eller andre tegn på neurotoksicitet (McPherson et al. 2018). I dette robuste studie, men fornuftigt udvalgte doser, blev en lang række relevante adfærdsundersøgelser udført i perinatalt eksponerede afkom, men der sås ingen tegn på neurotoksicitet, og publiceringen af disse data gør det svært entydigt at konkludere, at der i dyremodellerne er en klar sammenhæng mellem fluorid-eksponering og hjerneudviklingen.

NTP monografien kommer både i forhold til de epidemiologiske studier og dyrestudierne frem til samme konklusioner som vi på DTU tentativt var kommet frem til, efter at have orienteret os i et par af de nyeste reviews og enkeltstudier på området. Eftersom NTP monografiens forfattere har udført et enormt stort og meget grundigt stykke arbejde med at vurdere al den tilgængelig litteratur, har vi valgt fra DTUs side i denne vurdering ikke at udvælge nogle få studier og vurdere resultaterne samt robusthed af disse, men derimod at udnytte det store arbejde NTP har udført og derfor i stedet kritisk at referere hvad NTP monografien kommer frem til i forhold til deres meta-analyser af studierne. I lyset af eksistensen af NTP monografien finder DTU at denne fremgangsmåde er fagligt mest korrekt, idet den bedst belyser problematikken fra alle vinkler.

## Resume og konklusioner fra NTP monografien

Monografiens overordnede formål, var at foretage en systematisk gennemgang af al offentliggjort human-, dyreeksperimentel og mekanistisk litteratur, og derved vurdere hvordan fluorideksponering kan påvirke hjerneudviklingen. NTP monografiens forfattere anvendte til deres systematiske litteraturgennemgang, en protokol som blev udviklet i henhold til 'Office of Health Assessment and Translation (OHAT)'s anbefalinger til at udføre litteraturbaserede sundhedsvurderinger. I litteratursøgnings- og screeningprocessen blev der identificeret 159 humane studier, inklusiv flere nyligt publicerede prospektive kohortestudier, som vurderede effekterne af prænatal fluorid-eksponering. I 92 af disse blev sammenhængen mellem fluoreksponering og hjerneudvikling vurderet, mens de resterende humane studier undersøgte skjoldbruskkirtel-effekter eller andre potentielle mekaniske data.

Herudover blev der identificeret 339 relevante dyreforsøg og 60 *in vitro* /mekanistiske studier. Disse mekanistiske studier var ikke inkluderet i NTP reviewet fra 2016, men er blevet vurderet i 2020 monografien. Der blev identificeret 35 nye dyrestudier siden 2016. I disse blev fluorideksponeringens effekt på indlæring og hukommelse og/eller motorisk aktivitet og sensoriske effekter undersøgt. Der var i flere tilfælde tale om perinatale eksponeringer.

I 2016 gennemgangen af de dyreeksperimentelle data fra NTP (NTP 2016) blev det konkluderet, at der var et 'lavt til moderat' evidensniveau for, at skadelige effekter på indlæring og hukommelse kan forekomme hos ikke-humane pattedyr udsat for fluorid. Dyrestudierne brugte generelt høje fluorid koncentrationer, og manglen på undersøgelser ved lavere fluoridkoncentrationer blev dengang identificeret som en datamangel. Effekterne på indlæring og hukommelse var stærkest (moderat) hos dyr udsat som voksne, mens evidensen var svagere (lav) hos dyr udsat under udviklingen. Det blev ydermere konkluderet, at det var svært at adskille specifikke effekter på indlærings- og hukommelsesfunktioner fra effekter på motoriske og sensoriske funktioner. Den nye NTP vurdering (2020) har desværre ikke været i stand til at løse denne problematik. Her konkluderes det, at dyrestudierne samlet set viser evidens for skadelige effekter af fluorid på den neurologiske udvikling i gnavere, men at evidensniveauet er utilstrækkelig til at vurdere om fluoreksponering specifikt er forbundet med kognitive effekter.

I gennemgangen af den humane evidens er der i NTP monografien (2020) primært blevet fokuseret på at vurdere kognitive effekter. Resultaterne af de enkelte undersøgelser, understøttes af en robust metaanalyse, og samlet set konkluderer NTP, at de humane studier viser et konsistent og robust mønster, hvor højere fluorid-eksponering (f.eks. > 1,5 mg/L i drikkevandet) er forbundet med skadelige effekter på kognitiv udvikling bl.a. set som lavere intelligenskvotient (IQ) hos børn. Evidensniveauet vurderes at være moderat, og er baseret på fem prospektive kohortestudier og 14 tværsnitsundersøgelser. Når man fokuserer alene på fund fra undersøgelser med lavere eksponering (omkring 0,7 mg/L), er virkningerne på kognitiv neurologisk udvikling ikke konsistente. Men når man inddrager al dokumentation, inklusiv undersøgelser med eksponering for fluorindhold højere end 1,5 mg/L, konkluderer NTP monografien, at fluorid eksponering ser ud til at føre til kognitive skader på den humane hjerneudvikling.

## Studier fra Philippe Grandjean

Der blev fra MST's side udtrykt ønske om at DTU Fødevareinstituttet i denne besvarelse også fokuserede specifikt på de nyere publikationer fra Philippe Grandjean. Nedenfor følger derfor et kort resume af tre af hans nye artikler, hvor Benchmark doser udregnes;

*Grandjean P, 2019. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review.*

Artiklen fremhæver nye prospektive studier fra Mexico og Canada som viser, at fluorideksponering tidligt i livet er negativt associeret med børnenes resultater i kognitive tests. I en regulatorisk sammenhæng, bruges benchmark dosis beregninger ofte, for at identificere sikre eksponeringsdoser. Selvom sådanne beregninger normalt kræver adgang til originaldata, kan man beregne tilnærmede BMD and BMDL resultater ud fra beskrivende data for associationerne mellem fluorid koncentrationen i mødrenes urin under graviditeten og børnenes IQ. Benchmark dosen (BMD) er den dosis som fører til en præ-defineret forandring (kaldet BMR) i responset (i dette tilfælde tab af IQ), når man sammenligner med ueksponerede individer. BMR skal defineres inden analysen, og nyere praksis foreslår at et fald i IQ på 1 point er en passende BMR. Hovedresultatet i benchmark analysen er benchmark dose level (BMDL<sub>01</sub>).

De Canadiske børn havde generelt lavere prænatale eksponeringer end de mexicanske, men de estimerede benchmark doser fra de to kohorter var forholdsvis ens. Samlet set blev en tentativ BMDL estimeret til at være omkring 0.2 mg/L, en koncentration som er betydeligt lavere de typisk forekomne fluorid eksponeringsniveauer. I begge undersøgte kohorter så neurotoxiciteten ud til at være dosisafhængig, og de tentative BMD beregninger indikerer, at sikre eksponeringer kan være lavere end de acceptable fluorid koncentrationer i drikkevand.

*Grandjean et al 2020. A Benchmark Dose Analysis for Maternal Pregnancy Urine-Fluoride and IQ in Children.*

Dette studie undersøgte forfatterne de samme to prospektive mor-barn kohorter som i reviewet fra 2019, men der blev udført en mere grundig Benchmark modellering på resultaterne, end den der blev præsenteret i Grandjean 2019 publikationen. De to anvendte kohorter var ELEMENT kohorten i Mexico (beskrevet i Bashash et al 2017) og MIREC kohorten i Canada (beskrevet i Green et al 2019). Begge studier inkluderede detaljeret vurdering af fluoridkoncentrationen i mødres urin i løbet af graviditeten, og en vurdering af børnenes IQ. I ELEMENT kohorten blev børnenes IQ bedømt da de var 4 år og igen da de var mellem 6-12 år, og i MIREC kohorten da de var mellem 3-4 år.

For begge kohorter blev der af Grandjean et al (2020) udregnet hvilken koncentration af urin-fluorid (U-F) der var associeret med en 1-point nedsættelse i Full Scale IQ (FSIQ). Fastsættelse af et respons på 1 IQ point er en normal fremgangsmåde i denne typer af analyser, og er af både EFSA og US EPA anerkendt som en passende BMR. Generelt sås det, at middelkoncentrationen af fluorid i

urinen var højere blandt kvinderne i Mexico (0.89 mg/L) sammenlignet med de canadiske kvinder (0.69 mg/L), men overordnet var både U-F koncentrationerne og de fluorid-associerede kognitive ned-sættelser sammenlignelige, imellem de to kohorter. Dette muliggjorde samlede statistiske beregninger og dermed bedre statistisk power. En lineær sammenhæng (mellem møderens U-F og børnenes IQ) blev i denne publikation ikke bare antaget (som i 2019 publikationen), men testet statistisk, og der sås ikke nogen afvigelse. Der blev herefter udregnet Benchmark koncentrationer (BMCs) og Benchmark koncentrations niveauer (BMCLs).

Den BMC for fluorid som var associeret med en 1-point nedsættelse i IQ scoren for børnene i før-skole-alderen var 0.29 mg/L (BMCL, 0.18 mg/L). Når IQ scorene fra de ældre ELEMENT børn og MI-REC kohorten blev analyseret samlet, blev BMC 0.30 mg/L (BMCL, 0.19 mg/L). Drengene viste generelt lidt lavere BMC værdier sammenlignet med piger. Konklusionen fra denne publikation var dog meget sammenlignelig med den fra Grandjean 2019, nemlig at data fra disse to prospektive studier ved samlet analyse viste et BMCL resultat omkring 0.2 mg/L.

DTU Fødevarerinstitutionen finder det ydermere værd at bemærke, at Grandjean et al (2020) publikationen nævner at NTP i 2020 har udført en metaanalyse af epidemiologiske studier, på følgende måde: "In 2020, a meta-analysis of epidemiological studies was conducted by the National Toxicology Program, but it did not ...consider the full information from the most recent prospective evidence". Dette udsagn tolker DTU Fødevarerinstitutionen som et ønske fra forfatterens side om, at der i NTP monografien også blev udregnet en BMDL, men det er muligt at der menes noget andet.

Grandjean et al 2020. Udsættelse for fluorid under tidlig udvikling. Ny viden om risici fra fluorid i drikkevarer.

I maj 2020 upublicerede Philippe Grandjean og kolleger ydermere en dansksproget artikel i tandlægebladet. I denne publikation refereres de samme studier og BMDL beregninger som i de to ovenfor nævnte engelske publikationer, men der er ydermere tilføjet at 0,2 mg/L ifølge forfatterne bør være den højst tilladte grænse for fluorid i drikkevand. Nedenfor har DTU Fødevarerinstitutionen indsat en række citater fra denne danske publikation, som vi finder har relevans for dette notat til MST;

*"Epidemiologiske undersøgelser har vist sammenhæng mellem forhøjet eksponering for fluorid i drikkevandet og IQ hos børn. Af særlig betydning er prænatal eksponering og indholdet i modermælkserstatning. For at beskytte mod neurotoksisk effekt bør indholdet i drikkevand være under 0,2 mg/l (ppm). En begrænsning af denne eksponering vil ikke have konsekvenser for forebyggelsen af caries. Grundvand i Danmark indeholder i reglen kun lave koncentrationer af fluorid, men formålet med denne artikel er at belyse andre drikkevarers betydning."*

*" Ud fra de prospektive data har biostatistikeren Esben Budtz-Jørgensen fra Københavns Universitet beregnet en gennemsnitlig benchmark dose, der svarer til omkring 0,2 mg/l drikkevand. Derfor må en*

*grænseværdi, som beskytter mod skader på hjernens udvikling, ligge under 0,2 mg/l. I Danmark benyttes en fælles EU-grænseværdi på 1,5 mg/l, som i lyset af den nye viden må anses for at være alt for høj”*

*” I Danmark og det meste af EU er fluoridering ikke tilladt, men fluorid forekommer dog i forhøjede koncentrationer i grundvandet mange steder, afhængigt af afgivelsen af fluorid fra mineraler i jordbunden. Ifølge GEUS’ målinger i Danmark ligger indholdet ofte på omkring 0,1-0,2 mg/l, især i Jylland, men visse steder findes langt højere værdier, endda over 1 mg/l, især på Sydsjælland, Lolland-Falster og Bornholm.”*

*” De senere års forskning viser, at der kan være behov for at mindske eksponeringen for fluorid under graviditeten og i børnefamilier. En undersøgelse fra Canada viste således et fluoridrelateret fald i IQ hos barnet, hvis moderens eksponering var forhøjet, dvs. når moderens indtag af fluorid både gennem postevand og ved tedrikning blev talt med (Green et al 2018). Da benchmark dose er beregnet til at være så lav som 0,2 mg/l, er der åbenbart et behov for at holde eksponeringen nede under graviditeten. Resultaterne fra Canada tyder desuden på, at sårbarheden for fluorid også gælder spædbørn, som kan udsættes for fluorid gennem mælkeblandinger (Till et al 2020).”*

## **DTUs vurdering af Benchmark dosis modellering (BMD)**

I de tre publikationer konkluderes det, at der for fluorid er en BMDL<sub>01</sub> på 0.2 mg/L i forhold til en nedgang i IQ på 1 point. DTU Fødevarerinstitutionen vurderer, at de BMDL beregninger som er foretaget i de tre publikationer fra Philippe Grandjean sandsynligvis er korrekte, ud fra det udvalgte datamateriale. Men NTP monografiens har identificeret en række yderligere prospektive studier, og det er derfor vores vurdering, at den specifikke BMDL værdi som udregnes i artiklerne fra Philippe Grandjean kunne have endt på en anden værdi, hvis der var taget udgangspunkt i andre mor-barn kohorter end de to udvalgte. Vi har på DTU Fødevarerinstitutionen ikke den biostatistiske ekspertise til at udføre disse BMD beregninger på et alternativt datagrundlag, og kan derved ikke vurdere hvor meget det ville ændre ved BMDL<sub>01</sub>. Men vi ved, at EFSA's Contam panel er blevet bedt om at vurdere fluorid ifm. risiko for skadelige effekter på hjerneudviklingen, og vi forventer derfor, at EFSA inden for en kort årrække vil publicere en rapport hvor de udfører egne BMD beregninger, sandsynligvis ud fra et større datamateriale end det der er anvendt i Grandjean et al.'s publikationer. Dette vil sandsynligvis ændre den af Phillippe Grandjean foreslåede BMDL på 0.2 mg/L, men det er på nuværende tidspunkt uvist præcis hvor meget det vil ændre på det overordnede BMD resultat.



## Benyttet litteratur

Bashash M, Thomas D, Hu H et al. 2017. Prenatal fluoride exposure and cognitive outcomes in children at 4 and 6-12 years of age in Mexico. *Environ Health Perspect* 2017;125:097017.

Grandjean P, 2019. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review. *Environmental Health* (2019) 18:110. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0551-x>

Grandjean P, Hu H, Till C, Green R, Bashash M, Flora D, Tellez-Rojo MM, Song P, Lanphear B, Budtz-Jørgensen E. 2020. A Benchmark Dose Analysis for Maternal Pregnancy Urine-Fluoride and IQ in Children. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.31.20221374v1.full.pdf>

Grandjean P, Krishnankutty N, Nielsen F. Udsættelse for fluorid under tidlig udvikling. Ny viden om risici fra fluorid i drikkevarer. *Tandlægebladet* maj 2020.

Green et al 2019. Green R, Lanphear B, Hornung R et al. Association between maternal fluoride exposure during pregnancy and IQ Scores in offspring in Canada. *JAMA Pediatr* 2019;173:940-8.

McPherson CA, Zhang G, Gilliam R, Brar SS, Wilson R, Brix A, Picut C, Harry J. 2018. An Evaluation of Neurotoxicity Following Fluoride Exposure from Gestational Through Adult Ages in Long-Evans Hooded Rats. *Neurotoxicity Research* (2018) 34:781–798. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9870-x>

NASEM review, February 9th, 2021. A Consensus Study Report of The National Academies of Sciences, Engineering, Medicine.

National Toxicology Program (2016); NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM (NTP). Systematic literature review on the effects of fluoride on learning and memory in animal studies. North Carolina: National Institute of Environmental Health Sciences, 2016.

National Toxicology Program (2020); Draft NTP monograph on the Systematic Review of Fluoride Exposure and Neurodevelopmental and Cognitive Health effects. National Institute of Environmental Health Sciences, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES 2020.

Till C, Green R, Flora D et al. 2020. Fluoride exposure from infant formula and child IQ in a Canadian birth cohort. *Environ Int* 2020;134:105315.