

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Драгана Д. Јовановић

ПОВЕЗАНОСТ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ АРСЕНА
У ВОДИ ЗА ПИЋЕ СА ПОЈАВОМ
ДИЈАБЕТЕСА ТИП 2

докторска дисертација

Београд, 2013. године

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Dragana D. Jovanović

ASSOCIATION BETWEEN ARSENIC IN
DRINKING WATER AND THE
OCCURRENCE OF TYPE 2 DIABETES

Ph. D. thesis

Belgrade, 2013

Ментор:

Проф. др Бранко Јаковљевић, редовни професор
Медицински факултет Универзитета у Београду

Коментор:

Др Зорица Рашић-Милутиновић, виши научни сарадник
Клиничко-болнички центар Земун

Чланови комисије:

1. Проф. др Горан Белојевић, редовни професор, Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду
2. Проф. др Милош Жарковић, редовни професор, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд
3. Проф. др Радојка Коцијанчић, професор Медицинског факултета, у пензији

Датум одбране докторске дисертације__2013__

Захвалност

Ову докторску дисертацију посвећујем мојој деци, Јани и Марији, и супругу Милораду, чија ми је љубав и подршка дала снаге да истрајем до краја. Такође, ову докторску тезу посвећујем мојим родитељима, Јованки и Драгоју, који су свој цео живот посветили деци.

Захваљујем се ментору проф. Бранку Јаковљевићу и коменторки др Зорици Рашић, вишем научном сараднику, који су ми својим несебичним саветима и сугестијама помогли у раду.

Желим да се захвалим доц. Катарини Пауновић, која ми је својом виспреношћу и знањем помогла у статистичкој обради података прикупљених у овом истраживању.

Ништа мању захвалност указујем стручном тиму лекара из Превентивног центра, Саветовалишта за дијабетес, Дома здравља „Бошко Вребалов“ у Зрењанину: др Ђорђу Китареску, др Зорици Марков и др Розалији Кормањош-Сенти, који су ми својом љубазношћу и стручним саветима помогли у раду са оболелима од дијабетеса тип 2.

Неизмерно захваљујем проф. Драгану Манојловићу и доц. Биљани Дојчиновић са катедре за Аналитичку хемију, Хемијског факултета у Београду, који су техничком и стручном помоћи, али и личним ангажовањем, дали велики допринос овом истраживању.

Захваљујем се Заводу за јавно здравље Зрењанин и Центру за хигијену и хуману екологију на подршци и помоћи на прикупљању података и узорковању воде.

Велико хвала упућујем мојој другарици и колегиници др Јелени Милошевић, која ми је личним ангажовањем и подршком помогла током протекле три године рада на овом истраживању.

Коначно, желим да се захвалим Институту за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, који је препознао значај научног истраживања и финансијски ме подржао.

ПОВЕЗАНОСТ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ АРСЕНА У ВОДИ ЗА ПИЋЕ СА ПОЈАВОМ ДИЈАБЕТЕСА ТИП 2

Резиме

Арсен је деценијама присутан у води за пиће јавних водоводних система у општини Зрењанин. Његово константно присуство у концентрацијама већим од максимално дозвољене ($10 \mu\text{g/L}$) представља велики јавно-здравствени проблем у Србији. Међутим, у нашој популацији до сада није испитиван његов утицај на појаву дијабетеса тип 2 и појаву компликација ове болести.

Истраживање је спроведено у две фазе. Прва фаза истраживања представљала је еколошку студију која је обухватила две популације које конзумирају различите концентрације арсена у води за пиће у односу на вредност од $10 \mu\text{g/L}$, дефинисану Правилником о хигијенској исправности воде за пиће (Сл. лист СРЈ 42/98). Ова фаза истраживања је заснована на подацима о броју новодијагностикованих случајева дијабетеса тип 2 из популационог Регистра за дијабетес општине Зрењанин Завода за јавно здравље у Зрењанину (ЗЗЈЗ), за период од 2006. до 2010. године, и Регистара за дијабетес Републике Србије, Института за јавно здравље Србије. Друга фаза истраживања спроведена је на узорку популације оболеле од дијабетеса тип 2, подељене према концентрацијама арсена у води за пиће којима су били изложени ($>10 \mu\text{g/L}$ и $\leq 10 \mu\text{g/L}$). Поред спроведеног упитника и одређивања концентрације арсена у води из јавних водних објеката на територији општине Зрењанин, вршена је и одређивање нивоа арсена у коси оболелих од инсулин независног дијабетеса.

Резултати истраживања су показали да је стандардизована стопа инциденције новодијагностикованих од дијабетеса тип 2 значајно већа у изложеној популацији него у неизложеној. Значајно је већи ризик за оболевање од ове болести код изложених арсену из воде за пиће у односу на неизложене. Такође, резултати истраживања су показали да постоји значајна повезаност између концентрације арсена у коси испитаника и концентрације арсена у води за пиће коју су конзумирали. Концентрација арсена у коси испитаника, односно, изложеност

зависила је и од начина употребе воде. Значајно веће концентрације арсена у коси имали су оболели који су воду са концентрацијама арсена већим од 10 µg/L употребљавали за пиће, кување и припрему напитака него они изложени који су је употребљавали само за кување и припрему напитака.

Изложеност арсену у води за пиће у концентрацијама већим од 10 µg/L повећава ризика за појаву дијабетеса тип 2 код оба пола и може допринети ранијој појави инсулин независног дијабетеса. Такође, изложеност повећаним концентрацијама арсена повећава ризик за чешћу појаву макроваскуларних и микроваскуларних компликација дијабетеса тип 2 и лошу гликорегулацију.

Кључне речи

Арсен, вода за пиће, дијабетес тип 2, арсен, коса, компликације дијабетеса, контрола гликемије, квалитет воде.

Научна област: Медицина

Ужа научна област: Хигијена

ASSOCIATION BETWEEN ARSENIC IN DRINKING WATER AND THE OCCURRENCE OF TYPE 2 DIABETES

Summary

Arsenic is constantly present in certain drinking water supply systems of Zrenjanin municipality in concentration above 10 $\mu\text{g/L}$ across decades. It presents a great public health problem in Serbia, but its relationship with the occurrence of type 2 diabetes and its complications has not been studied previously.

The research was conducted in two phases. The first phase was a registry-based ecological study of two populations consuming water with different arsenic levels, based on current guidelines (10 mg/L). All newly diagnosed cases of type 2 diabetes were obtained from the National Registry of Diabetes in Serbia and from the Institute of Public Health of Zrenjanin for the period from 2006 to 2010. The second phase of this research was conducted among type 2 diabetes patients, who were divided in two groups according to arsenic concentration in drinking water ($>10 \mu\text{g/L}$ и $\leq 10 \mu\text{g/L}$). Besides conducted questionnaire, drinking water arsenic concentrations were measured as well as hair arsenic concentration.

The results showed significantly higher standardized incidence rate in newly diagnosed type 2 diabetes patients who were exposed to drinking water arsenic compared to unexposed. Increased risk for the occurrence of type 2 diabetes was shown in exposed population. Although, the results showed significant association between hair arsenic concentrations and drinking water arsenic concentrations among participants who were exposed to drinking water arsenic above 10 $\mu\text{g/L}$. The magnitude of exposure was influenced by the water usage. Those exposed diabetic patients who have used water from water supply system for drinking, cooking and beverage preparation had significantly higher hair arsenic concentration in comparison to those exposed who have used water only for cooking and beverage preparation.

Arsenic exposure from drinking water increase risk for the occurrence of type 2 diabetes among both genders and may contribute to earlier onset of disease. Further, arsenic exposure to drinking water arsenic above 10 $\mu\text{g/L}$ increase risk for the occurrence

of macrovascular and microvascular complications of non-insulin dependent diabetes mellitus and poor glycemic control.

Key words

Arsenic; drinking water; diabetes mellitus, type 2; hair; diabetes complications; glycemic control; water quality.

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Hygiene

Садржај

1.	УВОД.....	3
1.1	Арсен у животној средини.....	3
1.1.1	Порекло арсена у животној средини.....	3
1.1.2	Распрострањеност и порекло арсена у води за пиће.....	4
1.1.3	Присуство арсена у подземним и површинским водама Србије.....	6
1.2	Метаболизам арсена.....	14
1.2.1	Апсорпција.....	14
1.2.2	Дистрибуција.....	15
1.2.3	Метаболизам.....	16
1.2.4	Екскреција.....	18
1.3	Биомаркери изложености арсену.....	20
1.4	Токсичност арсена.....	23
1.4.1	Акутна и субакутна токсичност арсена.....	23
1.4.2	Хронични токсични ефекти.....	24
1.5	Методe за уклањање арсена из воде за пиће.....	28
1.5.1	Хемијско таложење.....	28
1.5.2	Адсорпција и јонска измена.....	29
1.5.3	Мембранска филтрација.....	31
1.5.4	Биоремедијација.....	32
2	ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	33
3	МЕТОДОЛОГИЈА.....	34
3.1	Прва фаза истраживања.....	34
3.2	Друга фаза истраживања.....	35
3.2.1	Опис узорка.....	35
3.2.2	Антропометријска мерења, мерења крвног притиска и биохемијски параметри.....	37
3.2.3	Узорковање косе.....	40
3.2.4	Узорковање воде.....	41
3.2.5	Израчунавање изложености испитаника арсену из воде за пиће.....	42
3.3	Статистичка обрада података.....	44

4	РЕЗУЛТАТИ	46
4.1	Резултати прве фазе истраживања	46
4.2	Мерења концентрације арсена у води за пиће на територији општине Зрењанин	63
4.3	Резултати друге фазе истраживања.....	71
4.3.1	Основне карактеристике испитиваних група	71
4.3.2	Водоснабдевање код испитиваних група	109
4.3.3	Процена изложености арсену из воде	119
4.3.4	Јачина повезаности концентрације арсена у коси испитаника и изложености арсену из воде	130
4.3.5	Утицај изложености арсену из воде на глукорегулацију и појаву хроничних компликација дијабетеса тип 2	133
5	ДИСКУСИЈА	152
5.1	Присуство арсена у води за пиће из јавних водних објеката општине Зрењанин	152
5.2	Изложеност арсену из воде за пиће	154
5.3	Утицај арсена на оболевање од дијабетеса тип 2	159
5.4	Утицај арсена на успешност постизања добре глукорегулације.....	165
5.5	Утицај арсена на појаву хроничних компликација дијабетеса тип 2	171
5.6	Предлог мера	176
6	ЗАКЉУЧАК	177
7	ЛИТЕРАТУРА	178
8	ПРИЛОГ	202

1. УВОД

1.1 АРСЕН У ЖИВОТНОЈ СРЕДИНИ

1.1.1 Порекло арсена у животној средини

Металоид арсен (As) је саставни део земљине коре и широко је распрострањен у животној средини. У земљиној кори најчешће је удружен са рудама метала, као што су бакар, олово и злато (Cullen i Reimer, 1989; Oremland i Stoltz, 2003). Његово присуство у земљишту и води последица је процеса распадања и растварања стена и минерала обогаћених арсеном (U.S.EPA, 1987), као и бројних антропогених активности (топионице, испуштање отпадних вода, употреба пестицида, сагоревање фосилних горива) (ASTDR, 2000; Mandal & Suzuki, 2002). Присуство арсена у отпадним водама примарно је последица активности рудника и диспозиције отпада, те се он у оцедним водама рудника може наћи у концентрацијама и до 200 mg/L (Dodbiba et al., 2009). Сматра се да је сагоревање угља један од главних извора арсена у ваздуху. Просечне концентрације арсена у морској води су обично испод границе детекције тј. крећу се око 1,5-1,7 µg/L, са способношћу биомагнификације у ланцу исхране морских животиња (EFSA, 2009; WHO/IPSC, 2001). Плодови мора, који се користе у исхрани, већином садрже повишене концентрације арсена и то у форми органски везаног, од којих је арсенобетаин главно једињење у морским животињама, док су арсено-шећери (арсен везан са угљеним хидратима) карактеристични за морску фауну (EFSA, 2009). У животној средини под нормалним условима арсен се најчешће налази у стабилној форми арсената, те је то облик неорганског арсена коме је човек најчешће изложен. Према подацима америчке Агенције за токсичне супстанце и регистрацију болести, просечна концентрација арсена у земљишту износи око 5 mg (ASTDR, 1997). Концентрација арсена у различитим типовима земљишта, урбаних средина у Србији, креће се у распону од 6 до 10 mg/kg (Министарство животне средине и просторног планирања, 2009). Присуство арсена у стенама и слојевима глине, као хидролошким лежиштима, омогућава

његово лако продирање у подземне воде као последица процеса растварања под различитим хидрогеолошким условима, те се тада говори о његовом природном односно геолошком пореклу. Као такав присутан је у многим подземним водама широм Европе (Мађарска, Словачка, Румунија, Чешка итд.) и света (Бангладеш, Индија, Кина, Чиле, САД итд.) (Van Halem et al., 2009) и стога представља један од најозбиљнијих проблема контаминације пијаће воде са којим се свет данас сусреће (IARC, 2004; WHO, 2000).

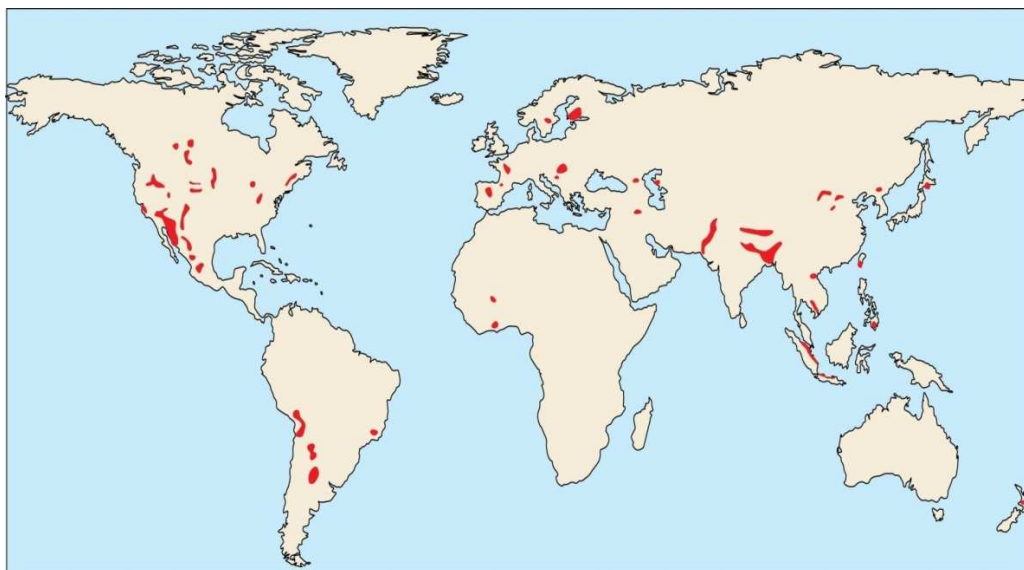
1.1.2 Распрострањеност и порекло арсена у води за пиће

Присуство арсена у површинским и подземним водама најчешће је последица природних процеса растварања стена. Најчешће се налази у концентрацијама мањим од 1-2 $\mu\text{g/L}$. Међутим у подземним водама, чија се лежишта састоје од депозита сулфидних и седиментних минерала вулканског порекла, концентрације арсена могу бити значајно више и до 12 mg/L (Jovanović D. et al., 2011).

У природним водама арсен је присутан у неорганском и у органском облику, са преминацијом неорганског. Валентност и присуство различитих форми зависе од оксидо-редукционих услова и рН воде. Арсенит, редуковани тровалентни облик, присутан је у води у своја 4 облика, зависно од рН средине, то су: H_3AsO_3 , H_2AsO_3^- , HAsO_3^{2-} , и AsO_3^{3-} . Такође, и његов оксидовани петовалентни облик, арсенат, присутан је у 4 облика, зависно од рН воденог раствора: H_3AsO_4 , H_2AsO_4^- , HAsO_4^{2-} , и AsO_4^{3-} . У подземним водама најчешћа форма арсена је његов тровалентни облик, због анаеробних услова те средине. Међутим, то није увек правило. Неке подземне воде садрже само As(III) , неке само As(V) , а неке комбинацију оба (Jovanović BM, 2011; Wang et al., 2004).

У води су најзаступљенија неорганска једињења која показују већу токсичност од органских. Неоргански тровалентни арсен As(III) је 4 до 10 пута токсичнији од неорганског петовалентног арсена As(V) . Значајне концентрације арсена се налазе у морским плодовима (рибе и шкољке), али се он ту налази у мање токсичном органском облику и до 1000 пута мање токсичности од неорганске форме (Vukašinović-Pešić et al., 2005).

Присуство арсена у подземним водама које се користе за водоснабдевање проблем је са којим се суочавају бројне земље у свету, како оне мање развијене, као што су Бангладеш, Кина, Индија, Бенгал, Тајван, Мексико, тако и оне развијене, и то Италија, Финска, Немачка, Грчка, Пољска, Сједињене Америчке Државе, Канада и друге (Van Halem et al., 2009), што приказује Слика 1.



Слика 1. Присуство арсена у подземним водама различитих региона у свету

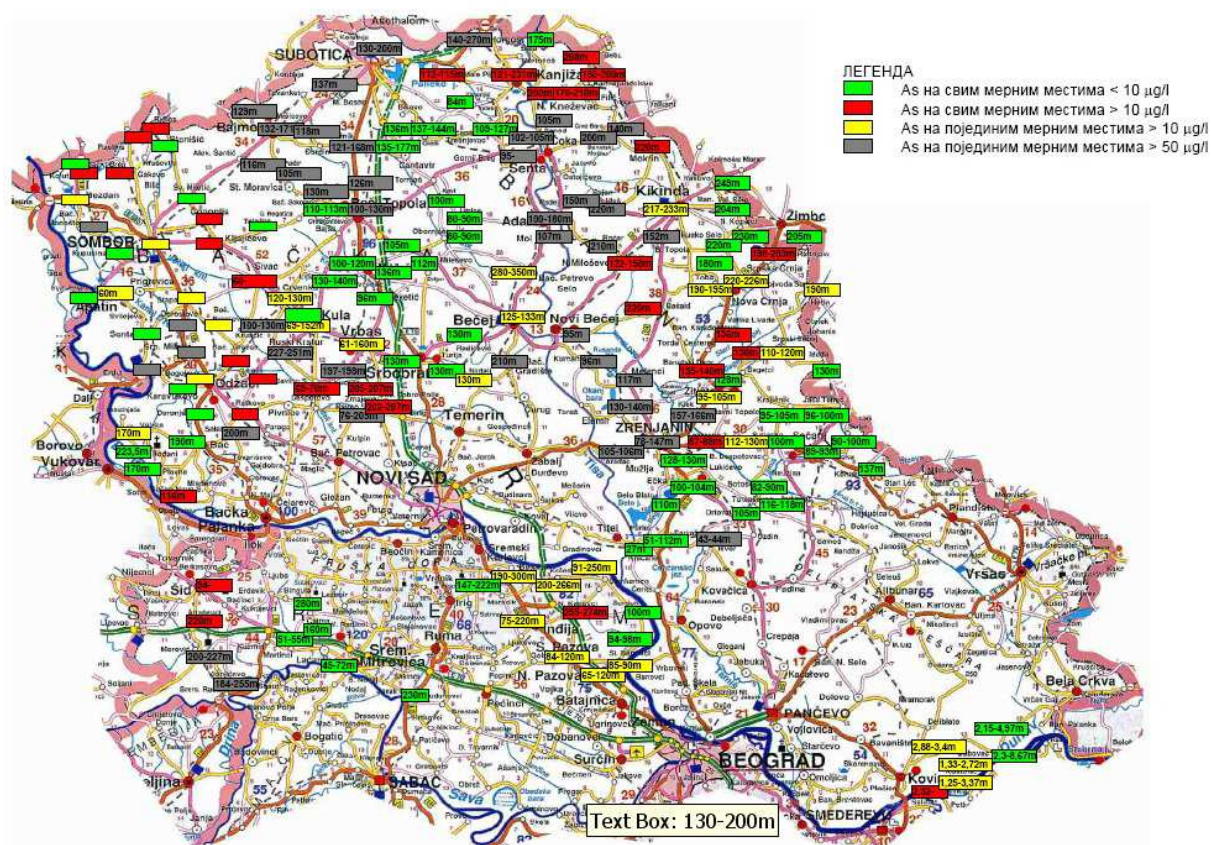
Извор: Polya, DA, Mondal D, Giri AK. 2010. Quantification of deaths and DALYs arising from chronic exposure to arsenic in groundwaters utilized for drinking, cooking and irrigation of food crops in Preedy and Watson (Eds) Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures, Springer-Verlag, 28 pp, in press, modified after Ravenscroft et al. (2009) with further data from Winkel et al. (2008).

Светска здравствена организација је проценила да је 130 милиона људи широм света изложено концентрацијама арсена у води за пиће преко 50 $\mu\text{g/L}$ (WHO, 2001). Највећим концентрацијама изложено је становништво Бангладеша, Индије, Тајвана и неких делова Кине где концентрације арсена у води за пиће достижу и до 1800 $\mu\text{g/L}$ (BGS/DPHE, 2001; Smedley et al., 2003). Становништво неких делова Европе и Србије изложено је ниским концентрацијама арсена у води за пиће (Van Halem et al., 2009). Појава арсена у подземним водама природни је феномен и последица је геотермалних процеса растварања стена богатих арсеном

у хидрогеолошким системима и условима (Van Halem et al., 2009). Претходно спроведена истраживања у Србији такође указују на геолошко порекло арсена у подземним водама Војводине као последицу растварања слојева глине обogaћене арсеном (Dangić, 2007) и његове последичне појаве у извориштима и води за пиће (Kristoforović-Ilić et al., 2009).

1.1.3 Присуство арсена у подземним и површинским водама Србије

Арсен је већ деценијама познати природни контаминант подземних вода у Војводини и целој Панонској низији, те се и у подземним водама суседних земаља (Мађарске, Румуније и Хрватске) бележи његово присуство. У седиментном систему подземних вода Војводине слојеви глине посебно су обogaћени арсеном; терцијарне магматске стене садрже 3,1 mg As/kg, док је његов садржај у земљишту 10 mg As/kg (Jovanović D. et al., 2011). Због тога је велики број научних и стручних радова посвећен истраживању присуства арсена у води управо на територији Војводине. Тако се на многим локацијама у Војводини врши стална контрола подземне воде и на присуство арсена. У извештајима Покрајинског секретаријата за заштиту животне средине и одрживи развој Извршног већа Војводине о мониторингу арсена у подземним водама које се користе за водоснабдевање становништва у Војводини из 2008. године (Слика 2), од укупно узетих 555 узорака присуство арсена је измерено у укупно 480 узорака док у 291 узорку концентрација арсена премашује МДК (10 µg/L) (Покрајински секретаријат за заштиту животне средине и одрживи развој Извршног већа Војводине, 2005-2006; Покрајински секретаријат за заштиту животне средине и одрживи развој Извршног већа Војводине, 2008; Jovanović VM, 2011). Ови подаци приказани су на Слици 2.



Слика 2. Мониторинг арсена у подземним водама које се користе за водоснабдевање становништва у Војводини (Покрајински секретаријат за заштиту животне средине и одрживи развој Извршног већа Војводине, 2005-2006).

Извор: Покрајински секретаријат за заштиту животне средине и одрживи развој Извршног већа Војводине, 2005-2006, „Извештај о квалитету воде“, доступно на: http://www.eko.vojvodina.gov.rs/index.php?q=2005-2006_voda.

Према наведеним извештајима, у Срему је концентрација арсена углавном уједначена, а вредности се крећу до 0,1 mg/L. Највеће концентрације арсена измерене су у средњем Банату, где вредности арсена варирају у широком опсегу. Тако, највеће концентрације арсена измерене су у узорцима воде са изворишта на територији општине Зрењанин и то: Зрењанин (0,315-0,580 mg/L), Елемир (0,569-0,586 mg/L) и Тараш (0,687-0,859 mg/L) (Покрајински секретаријат за заштиту животне средине и одрживи развој Извршног већа Војводине, 2008; Јовановић ВМ, 2011). Такође, досадашњим мерењима нивоа арсена и у води за пиће из јавних водоводних система у општини Зрењанин и многим другим централним водоводним системима у Војводини од стране локалних инстутута или завода за јавно здравље, утврђено је да су концентрације арсена и до десет пута веће од максимално дозвољених концентрација према важећем Правилнику о хигијенској исправности воде за пиће (Сл. лист СРЈ 42/98) и важећој Директиви Европске Уније (98/83/ЕС) (IZJZS, 2002-2007).

Према подацима Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, који редовно прикупља податке о квалитету воде за пиће из централних водоводних система и изворишта на територији централне Србије, присуство арсена је утврђено у свега неколико изворишта, који се повремено користе за водоснабдевање, у случајевима када су повећани захтеви за испорученом количином воде у летњим месецима. У Табели 1 су приказана изворишта на територији централне Србије где је измерена концентрација арсена већа од максимално дозвољених 10 µg/L (Јовановић ВМ, 2011).

Мање се зна о концентрацијама арсена у води за пиће из тзв. локалних/сеоских водовода на територији централне Србије. Разлози за то су непостојање титулара/власника водовода у многим случајевима па се самим тим ни контрола воде за пиће не врши континуирано; не постоји тачан попис свих јавних водовода; не постоји јединствен информациони систем здравствене исправности воде за пиће из свих јавних водних објеката, који би били приказани у реалном времену, већ се Институту за јавно здравље Србије периодично достављају подаци о квалитету воде за пиће и параметарима квалитета који прекорачују прописане МДК; подаци о концентрацијама арсена добијени из циљаних студија се по правилу не дистрибуирају.

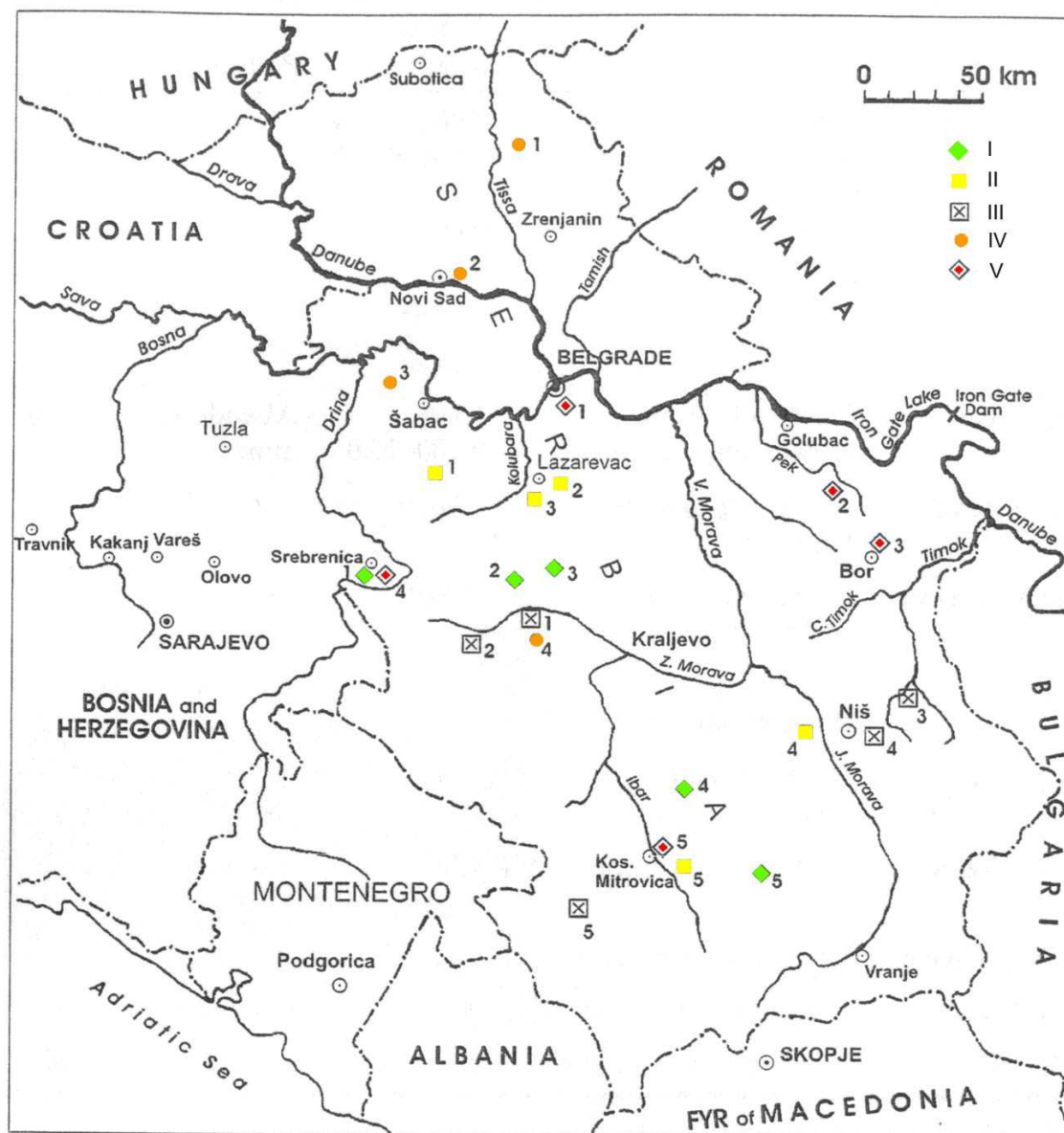
Табела 1. Присуство арсена у јавним водоводима и извориштима других делова Србије

Извориште	Место водоснабдевања	ЈКП за дистрибуцију воде	Концентрација ($\mu\text{g As/L}$)
Рибаре	Јагодина	“Стандард”, Јагодина	< 2
Трновче	Регионални водовод Велика Плана и Смедеревска Паланка	ЈП „Морава“ за водоснабдевање Смедеревске Паланке и Велике Плане	12
Берберовача, Бушотине, Јасеница, Стубло, Ћенар	Рудник	“17. септембар”, Горњи Милановац	2-100

Извор: Jovanović VM. 2011. Razvoj metoda postupaka za uklanjanje arsena iz vode za piće. Doktorska disertacija. Beograd: Građevinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Такође, према постојећем Правилнику о хигијенској исправности воде за пиће (Сл. лист СРЈ, 42/1998) арсен припада проширеној листи параметара (тзв. „В“ листа) која се ради на сваке три године и на новим водозахватима, што је недовољно да би се стекао увид о његовом присуству и концентрацијама. Међутим, према Правилнику, постоји обим „Г“ прегледа воде, који омогућава да се на основу хигијенско-епидемиолошких индикација, односно када постоји сумња да арсена има у води у повећаним концентрацијама, анализа ради чешће. Поменути локални водоводи често не поседују овакве анализе услед непознате власничке структуре и/или недостатка финансијских средстава (IZJZS 2002-2007; Jovanović VM, 2011).

Присуство арсена у природним водама у Србији потиче и од природних и од антропогених извора: геолошких формација, рудних наслага, напуштених и активних рудника и индустријских постројења. Слика 3 приказује присуство арсена у подземним водама на територији Србије (Dangić, 2007).



Слика 3. Присуство арсена у природним водама Србије

Легенда: Минерално-термалне воде: I – у масивима вулканског порекла (1-Црни Губер; 2-Савинац; 3-Сврачковци; 4-Луковска Бања; 5-Туларска Бања), II – у метаморфним комплексима (1-Оглађеновац; 2-Рудовци; 3-Чибутковица; 4-Кулинска Бања; 5-Слатина), III – у карстним подручјима (1-Овчар Бања; 2-Рошка Бања; 3-Ргошка Бања; 4-Нишка Бања; 5-Пећка Бања), IV – у хидрогеолошким басенима (1-Русанда; 2-Новосадска Бања; 3-Богатић; 4-Котража); V – подручја са водама која су контаминирана арсеном из антропогених извора (1-Авала; 2-река Липа, 3-Борска река; 5-Трепча)

Извор: Dangić A. 2007. Arsenic in surface- and groundwater in central parts of the Balkan Peninsula (SE Europe). In: Bhattacharya P, Mukherjee ABB, Bundschuh J, Zevenhoven R, Loeppert RH. (Eds.), Arsenic in Soil and Groundwater Environment—Biogeochemical Interactions, Health Effects and Remediation. Trace Metals and other Contaminants in the Environment, vol. 9, pp. 207-236.

Дуж тока Дунава, од Мађарске границе до Ђердапске акумулације, налазе се плитка алувијална лежишта воде која се користе за водоснабдевање Новог Сада, Београда, Смедерева, Костолца, Великог Градишта и Голупца. Ови аквифери су у хидрауличкој вези са речном водом те квалитет и квантитет воде у овим изданима у великој мери зависе од статуса речног тока. Концентрација арсена у овим аквиферима је мала, а вредности су приближне онима које су измерене у речној води (Јовановић ВМ, 2011). У табели 2 су приказане концентрације арсена, гвожђа и мангана у плитким аквиферима дунавског алувиона (Dangić, 1994). Подземна вода из дунавског алувијалног аквифера у Новом Саду (изворишта Штранд и Ратно острво) имају повећане концентрације арсена у односу на подземна изворишта у Голупцу. У периоду од 1993. до 1999. измерене вредности концентрације арсена у подземним водама дунавског алувиона код Винче, Смедерева, Костолца, Великог Градишта и Голупца нису прелазиле 4 µg/L (Dangić, 2007; Јовановић ВМ, 2011).

Табела 2. Присуство арсена, гвожђа и мангана у плитким аквиферима дунавског алувиона

Локација	As (µg/L)	Fe (mg/L)	Mn (mg/L)
Нови Сад			
Штранд	5-11,9	0,4-3,6	0,3-0,8
Ратно острво	7,9-14,3	3,9-5,2	0,3-0,5
Голубац			
Винце	2,0	0,1	0,003
П-2	4,0	2,0	0,980

Извор: Dangić A. 2007. Arsenic in surface- and groundwater in central parts of the Balkan Peninsula (SE Europe). In: Bhattacharya P, Mukherjee ABB, Bundschuh J, Zevenhoven R, Loeppert RH. (Eds.), Arsenic in Soil and Groundwater Environment—Biogeochemical Interactions, Health Effects and Remediation. Trace Metals and other Contaminants in the Environment, vol. 9, pp. 207-236.

Забележено је и присуство арсена у површинским водама на територији Србије. У табели 3 су приказане концентрације арсена као и извори загађења ових вода. Познато је да се Сава као највећа притока Дунава у Србији користи за водоснабдевање Београда. Као водозахвати се користе речне воде и подземна вода из савског алувиона преко рени бунара, који се налазе дуж обе обале Саве од Београда до Обреновца. Мерења су показала да је концентрација арсена у речној води 90 km узводно од Београда (у Шапцу) мања од 2 $\mu\text{g/L}$, али да код Макиша достиже и 13,3 $\mu\text{g/L}$. Сматра се да је узрок повећаној концентрацији арсена у речној води испуштање отпадних вода из термоелектране ТЕНТ А и Б у Обреновцу, 20 km узводно од Макиша. Процењено је да отпадне воде термоелектране просечно избацују 1,2 kg/h односно око 10,5 тона арсена годишње (Jovanović BM, 2011; Matić et al., 2002).

У речној води реке Пречице (недалеко од Београда), узводно од напуштеног рудника живе Шупља Стена измерене концентрације арсена износиле су око 80 $\mu\text{g/L}$, док је у профилу реке непосредно низводно од рудника, као последица изливања киселих рудничких вода, достигала вредности и до 25 mg/L. Међутим, захваљујући ефекту копреципитације арсена са гвожђе(III)-хидроксидом, концентрација арсена је опадала низводно дуж речног тока тако да је на 5-ом km низводно од рудника била 100 $\mu\text{g/L}$ (Maksimović & Dangić, 1973).

И у реку Ибар изливају се воде са јаловишта рудника олова и цинка у Трепчи (Косовска Митровица), тако да је код места Матаруге (у близини Краљева), концентрација арсена у Ибру износила 162 $\mu\text{g/L}$, док је захваљујући ефекту разблажења, у Западној и Великој Морави, концентрација арсена била знатно мања (10 $\mu\text{g/L}$) (Maksimović & Ršumović, 1998).

Табела 3. Присуство арсена у површинским водама Србије

Река	Деоница	As (µg/L)	Извор загађења
Дунав	Узводно од Београда	2-14	
	Београд - Ђердап	1-10	
	Низводно од Ђердапа	1	
Сава	код Шапца	< 2	
	Код Макиша	13,3	
Пречица (у близини Београда, слив Саве)	Узводно од рудника	< 8	Напуштени рудник живе Шупља Стена
	Низводно од рудника	100-2500	
Велика Морава	Багрдан – Дунав	< 10	
Западна Морава	Чачак – В. Морава	< 10	
Ибар	Матарушка Бања	162	Металургија олова
Јужна Морава	Владичин Хан – В. Морава	< 10	
Магашка река (лева притока Ј. Мораве)		2-6,5	
Црни Тимок	Узводно од Зајечара	1-16	
Борска река (лева притока Тимока)	Низводно од Борског рудника	30	Рудник бакра, јаловиште
Липа (слив Пека)	Низводно од рудника	94-5700	Напуштени рудник бакра

Извор: Dangić A. 2007. Arsenic in surface- and groundwater in central parts of the Balkan Peninsula (SE Europe). In: Bhattacharya P, Mukherjee ABB, Bundschuh J, Zevenhoven R, Loeppert RH. (Eds.), Arsenic in Soil and Groundwater Environment—Biogeochemical Interactions, Health Effects and Remediation. Trace Metals and other Contaminants in the Environment, vol. 9, pp. 207-236.

1.2 МЕТАБОЛИЗАМ АРСЕНА

1.2.1 Апсорпција

Арсен у различитим формама има различите физичко-хемијске особине и биоискористљивост. Неколико студија, изведених на пацовима, мишевима и волонтерима, показале су да се арсенит и арсенат из воде за пиће комплетно (око 95%) апсорбују после ингестије у танком цреву (ASTDR, 2007). Међутим апсорпција арсена варира у зависности од растворљивости једињења са арсеном (већа растворљивост, већа апсорпција) и присуства и састава других састојака хране и нутријената у гастроинтестиналном тракту (EFSA, 2009). На пример, аутори Juhasz et al. (2008) показали су да је биоискористљивост неорганског арсена присутног у једној врсти пасуља била скоро 100% код свиња, док је из блитве и зелене салате била само 50%, сугеришући утицај несварљивих полисахарида из поврћа на апсорпцију арсена. Користећи исти модел на животињама аутори истичу да одређивање једињења арсена, одређује количину апсорбованог арсена после ингестије пиринча контаминираног овим металоидом. Тако је пиринач који је купљен у продавници и куван водом контаминираном са арсеном, у највећој мери садржао неоргански арсен који има велику биоискористљивост (89%), док је 86% од укупног арсена било присутно у пиринчу из стакленика као диметиларсенат (V). За његово наводњавање је коришћена вода контаминирана натријум-арсенатом (V), што је резултирало апсорпцијом од свега 33% присутног арсена у пиринчу (Juhasz et al., 2006).

Постоји значајна разлика и у биоискористљивости органски везаног арсена између различитих животињских врста. Код пацова је апсорпција органски везаног петовалентног арсена већа од органски везаног тровалентног, док је код свиња обрнуто (Goodman i Gilman, 1980; Hughes et al., 2005). Мало података има о апсорпцији органског арсена код људи. На основу уринарне екскреције арсена, показана су значајна интериндивидуална варирања у апсорпцији арсена везаног за угљене хидрате (Raml et al., 2009).

1.2.2 Дистрибуција

Након апсорпције, арсен се дистрибуира између два компартмента, крвне плазме и еритроцита, у којима је везан за глобински део хемоглобина. Његова количина у сваком компартменту зависи од валентности апликованог арсена и врсте животиња на којима су вршени експерименти. Оба облика арсена, арсенит(III) и арсенат(V), одмах се транспортују у ћелије, прво преко аквагликопорина 7 и 9, који имају улогу у преносу воде и глицерола, а потом путем преносиоца за фосфат (Liu et al., 2002; Schuhmacher-Wolz, 2009; Villa-Bellosta & Sorribas, 2008). Хексозо-пермеазни транспортни пут представља још један механизам уласка арсена у ћелију (Hernandez & Marcos, 2008). Код многих животињских врста, након његове апликације, резидуе арсена се могу наћи у јетри, бубрезима, слезини и плућима. Након неколико недеља арсен се "премешта" у нокте, косу и кожу, због њиховог високог садржаја сумпора везаног за протеине. Укупна акумулација арсена у ткивима (мерена као збир неорганског арсена, монометиларсената(V) и диметиларсенита(III)) била је највећа у бубрезима, па потом у осталим органима и ткивима редоследом: плућа, бешика, кожа, крв и јетра (Kenyon et al., 2008).

Арсен у свом органском и неорганском облику пролази кроз плаценту сисара и човека, те је тако величина изложености мајке и фетуса готово иста (Concha et al., 1998; Hall et al., 2007; Lindgren et al., 1984). Код новорођанчади, чије су мајке биле изложене арсену из воде за пиће у Аргентини, готово сав арсен у плазми је био у форми диметиларсената(V), сугеришући да је то главни метаболит који долази до фетуса током касне гестације (Concha et al., 1998). Слични резултати су добијени и у експерименталним моделима на мишевима (Devesa et al., 2006). Капацитет метилације арсена, путем метаболизма једног молекула угљеника (engl. one carbon metabolism), повећава се у току трудноће, те је стога фетус човека на почетку трудноће више изложен неорганском арсену и монометиларсенату(V). То повећање ефикасности метилације код трудница резултује повећаном екскрецијом диметиларсената(V) у урину (Vahter, 2002).

За разлику од брзог и лаког проласка арсена кроз плаценту, веома мали део доспева до мајчиног млека и то у неорганском облику. У мајчином млеку жена са

Анда у Аргентини, које су биле изложене концентрацијама арсена од око 200 $\mu\text{g/L}$, ниво арсена износио је свега 3 $\mu\text{g/L}$ (Concha et al., 1998). Студије у Бангладешу, где је ниво изложености арсену био велики, такође су показале ниску концентрацију арсена у мајчином млеку (око 1 $\mu\text{g/kg}$) (Fängström et al., 2008). Сматра се да ефикасна метилација арсена током трудноће утиче на веома низак ниво његове екскреције у млеко (EFSA, 2009).

1.2.3 Метаболизам

Код већине сисара, укључујући човека, неоргански арсен пролази кроз низ метаболичких реакција и процеса, тако да се излучују углавном његови метаболити (Слика 4). Арсен улази у ћелију путем носача за фосфат и може бити трансформисан неензимским путем и уз помоћ ензима (око 50-70%) глутатион редуктазе и пурин нуклеозид фосфатазе (PNP) у много реактивнији арсенит(III) (Aposhian et al., 2004; Gregus i Nemeti, 2002). Код сисара, арсенит(III) подлеже оксидативној метилацији у јетри, додавањем метил групе са С-аденозилметионина уз присуство катализатора арсен-метилтрансферазе. Као продукт овог процеса настаје метиларсенат(V). Петовалентни арсен у метиларсенату се даље редукује до тровалентног у метиларсенит(III) уз присуство ензима глутатион-С-трансферазе ω 1, познат и под називом метиларсенат редуктаза (Tseng, 2007).

Раније се сматрало да је акутна токсичност неорганског арсена већа од његовог органског облика и да метилација неорганског арсена представља детоксификациони механизам (Hughes, 2002). Међутим, Cullen и сарадници (1989) су показали да је тровалентни метаболит токсичнији од арсенита(III) када је био примењен на микроорганизам *Candida humicola in vitro*. Хумане ћелије су такође осетљивије на цитотоксичне ефекте монометиларсенитне киселине (MMA^{III}) од неорганског арсенита(III) (Petrick et al., 2000; Styblo et al., 1999, Styblo et al., 2000). Тако, продукција тровалентног метиларсенита представља биоактивацију и у даљем процесу може допринети токсичности As(III) (Csanaky et al., 2003).

Већа акутна токсичност метилираног тровалентног метаболита арсена сугерише да метилација не представља искључиво детоксификациони механизам

(Hughes, 2002). Даље, формирање метиларсенита(III) убрзава додавање друге метил групе путем оксидативне метилације да би се наградио диметиларсенат(V) (Pott et al., 2001). Још увек није јасно у којој мери се диметиларсенат(V) редукује до диметиларсенита(III) у *in vivo* системима. Као метаболит он је врло нестабилан и тешко га је квантификовати (Francesconi & Kuehnelt, 2004; Hansen et al., 2004).

Многи фактори као што су старост, пол, стање ухрањености, изложеност другим хемијским супстанцама, а посебно ниво изложености арсену, утичу на биотрансформацију арсена, а текоће су забележене и интер-индивидуалне варијације у његовом метаболизму. Тако, на пример, интер-индивидуалне варијације у садржају метиларсената(V) у урину, израженог у процентима, могу износити од 1% до 30% (Hansen et al., 2004).

Нађено је да су мушкарци осетљивији на појаву промена на кожи под утицајем арсена него жене (Bahter et al, 2007; Lindberg et al., 2008a). Највећим делом то се може објаснити ефикаснијим метаболизмом овог металоида код жена, поготову у трудноћи, него код мушкараца (Lindberg et al., 2008b). Већа фракција диметиларсената(V), а мања монометиларсената(V) је нађена код жена у поређењу са мушкарцима (однос фракције монометиларсената(V) према диметиларсенату(V) је износио 0,23 код мушкараца, односно 0,17 код жена) (Horenaun-Rich et al., 1996). Ове разлике нису присутне пре пубертета и после менопаузе, што указује на хормон-зависну метилацију арсена. Претпоставља се да је у питању веће ендогено стварање холина, као донора метил групе, под утицајем естрогена код жена (Fischer et al., 2007). Са друге стране, забележен је и утицај благо повишених концентрација арсена (40 $\mu\text{g/L}$) на појаву анемије код жена у Чилеу током трудноће и каснија појава менархе код индијских девојака (Bahter, 2009). За ову појаву за сада нема довољно објашњења.

Повезаност тежине штетних ефеката насталих као последица изложености арсену из воде за пиће и индикатора нутритивног статуса указује на повећану осетљивост слабо ухрањених особа (Bahter, 2007). Постоје неколико могућих објашњења. Фактори који утичу на процесе трансметилације и транссулфурације могу такође утицати и на биотрансформацију арсена, који је у тесној вези са метаболизмом фолата. Даље, арсен индукује оксидативни стрес и може инхибирати експресију неких антиоксидативних система (EFSA, 2009).

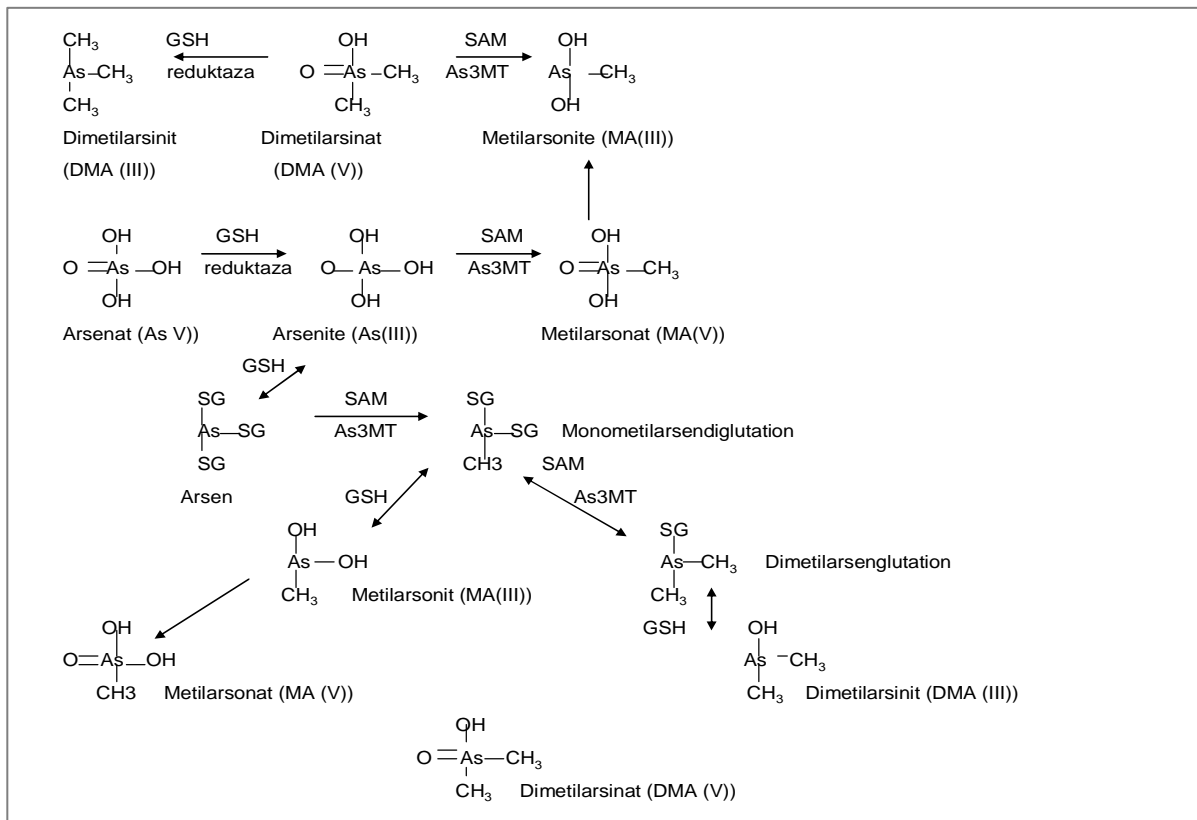
Неке од варијација су последица и генског полиморфизма у регулацији ензима (арсен-метилтрансфераза (MTHFR) и глутатион-С-трансфераза (GST), посебно његове изоформе омега1 и омега2), који учествују у метаболизму арсена (EFSA, 2009). Студијом у северној Аргентини, међу женама староседеоцима те области, пронађен је генски полиморфизам за кодирање ензима арсен-метилтрансферазе (G35991A, C14215T и GC12390C) удружен са нижим процентом монометиларсената(V) и вишим процентом диметиларсената(V) у урину (Schlätwicke-Engström et al., 2007). Даље, жене са нултим генотипом за GSTM1 (без ензимске активности) излучују значајно више арсена, у форми монометиларсенат(V), од жена са активним генотипом (Steinmaus et al., 2007). Истраживањем утицаја генског полиморфизма на метаболизам арсена код популације централне Европе, група аутора (Lindberg et al., 2007) закључује да се полиморфизмом арсен- MTHFR и GSTO1 могу само делимично објаснити забележене варијације у метаболизму арсена међу 20% мушкараца и 4% жена. Слично овоме, Marcus и сарадници (2006), такође долазе до закључка да полиморфна експресија неколико гена за изоформе GST само делимично објашњава варијације у уринарној екскрецији метаболита арсена.

1.2.4 Екскреција

Арсен и његови метаболити се излучују путем урина и жучи. Док је код пацова главни екскреторни пут арсена жуч (Csanaky et al., 2003), код сисара и човека је урин, а главни метаболит у урину је диметиларсенат(V) (Schuhmacher-Wolz et al., 2009). Однос метаболита арсена у урину варира од особе до особе, а објашњава се различитом ефикасношћу метилације арсена, тако да је типичан однос арсена и његових метаболита у урину следећи: 10-30% неоргански арсен, 10-20% метиларсенат(V) и 60-70% диметиларсенат(V) (Vahter, 1999). Сматра се да је проценат диметиларсената(V) у урину индикатор ефикасности метилације.

Према неким ауторима индекс примарне метилације представља однос између нивоа метиларсената и неорганског арсена (арсенат + арсенит), док је индекс секундарне метилације однос измеђи диметиларсената(V) и метиларсенита(III). Они се користе да би се проценила ефикасност првог и другог

степенa метилације. Други аутори користе процентни однос између збира метиларсената(V) и диметиларсенита(V) и укупног арсена да би проценили капацитет метилације (Tseng, 2007).



Слика 4. Схематски приказ метаболичког пута неорганског арсена код сисара

Легенда: SAM – С-аденозилметионин; As3MT – арсен-метилтрансфераза; GTX – глутатион

Извор: EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). 2009. Scientific Opinion on Arsenic in Food. EFSA Journal. 7(10):1351. [199 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1351. Dostupno na: www.efsa.europa.eu.

1.3 БИОМАРКЕРИ ИЗЛОЖЕНОСТИ АРСЕНУ

Биомаркери експозиције представљају хемијске супстанце, метаболите или продукте који су настали као последица изложености организма некој хемијској супстанци и могу бити мерени у разним биолошким материјалима као што су крв, урин, прљувачка, мајчино млеко, коса, нокти и сл. Њихово квантитативно одређивање у биолошким материјалима највише се користи у другој фази процене ризика одређене хемијске супстанце по здравље тј. у фази процене изложености датој супстанци. Користе се као индикатори системске апсорпције после изложености организма одређеној хемикалији. Коришћење биомаркера у студијама изложености представља биомониторинг (Angerer et al., 2007).

Као потврда системске апсорпције после изложености организма арсену из воде за пиће користи се мерење арсена и његових метаболита у биолошким узорцима: урину, крви, коси и ноктима. Најчешћи биомаркер скорије изложености арсену је мерење концентрације његове неорганске форме у урину, што репрезентује изложеност арсену у протекла 2 до 3 дана (Табела 4). Посебна пажња мора се обратити када се узима у обзир и арсен из морских плодова, у том случају повећава се његова укупна концентрација у урину, али не и вредност фракције токсичног неорганског арсена. Корелација између концентрације арсена у урину и неорганског арсена у води за пиће одавно је показана (Calderon et al., 1999; Табела 4). Специјација метаболита арсена у урину при ниским концентрацијама арсена у води за пиће у мађарској студији, показала је да је њихов однос био приближно 1:1, (средња вредност концентрације арсена у води износила је 7,7-28 $\mu\text{g/L}$), док се однос 3:1 и 5:1 бележио у Румунији и Словачкој, где је становништво било изложено веома ниским концентрацијама арсена (средња вредност концентрације арсена у води за пиће износила је 0,48-0,95 $\mu\text{g/L}$). Овим студијама су такође показане велике индивидуалне варијације арсена у урину, сугеришући велике варијације у његовом метаболизму и количини арсена унетог водом за пиће и другим напицима (Lindberg et al., 2006).

Табела 4. Повезаност ниских концентрација арсена у води за пиће са његовом концентрацијом у урину

Арсен у води ($\mu\text{g/L}$)	Средња вредност арсена у урину	Популација	Место истраживања	Референца
<1	2.1-5 $\mu\text{g/L}$	284 (општа популација)	Румунија и Словачка	Lindberg et al. 2006
<30	12-32 $\mu\text{g/L}$	246 (општа популација)	Мађарска	
<50	141.7 \pm 115.7 $\mu\text{g/L}$ креатинина	5234 (општа популација)	Бангладеш	Chen et al. 2007
\geq 50	397 \pm 108.1 $\mu\text{g/L}$ креатинина	6512 (општа популација)		
156	150-164 $\mu\text{g/L}$	3426 (труднице)	Бангладеш	Bahter et al. 2006
2-190	6-73 $\mu\text{g/L}$	524 (деца 8-12 година)	Кина	Sun et al. 2007
200	335 $\mu\text{g/L}$ (116-439 $\mu\text{g/L}$) 234 $\mu\text{g/L}$ (169-762 $\mu\text{g/L}$) 255 $\mu\text{g/L}$ (180-704 $\mu\text{g/L}$) 301 $\mu\text{g/L}$ (49-527 $\mu\text{g/L}$) 51-196 $\mu\text{g/L}$	11 (пре порођаја) 10 (2.8 недеља након порођаја) 8 (2.5 месеца након порођаја) 9 (4.4 месеци након порођаја) 10 (новорођанцад)	Аргентина	Concha et al. 1998b

У случају процене хроничне изложености арсену или укупне изложености током целог живота, потребно је користити биомаркер који може показати експозицију у дужем временском периоду. Доказано је да нокти и коса могу показати депоновани арсен у протеклом времену и до 9 месеци. Кад се арсен апсорбује, он се акумулира у коси и ноктима, због њиховог високог садржаја кератина и сулфидрилне групе. И коса и нокти имају спори раст, па се сматра да су они добар биомаркер експозиције неорганском арсену у дугом временском периоду (ATSDR, 2007; Hughes, 2006; NRC, 1999).

Потребно је напоменути да на мерење неорганског арсена у коси и ноктима може утицати арсен из спољашњих извора, као што су повишене концентрације арсена у води за купање или контаминација честицама земље или прашине (Hughes, 2006). Америчка студија изложености арсену у ниским концентрацијама

сугерисала је да за свако повећање арсена у води за 10 пута, повећава концентрацију арсена у ноктима 2 пута (Karagas et al., 1996; Karagas et al., 2000). Исти аутори истичу да је при концентрацијама арсена у води за пиће $>1 \mu\text{g/L}$ повезаност са концентрацијама арсена у ноктима јача, док при концентрацијама мањим од $1 \mu\text{g/L}$ повезаност губи значајност. Постоје сугестије да та повезаност нема линеарни карактер, тј. да за концентрације у води изнад $1 \mu\text{g As/L}$, концентрација у ноктима расте у дозно-зависном тренду, а да при концентрацијама преко $100 \mu\text{g/L}$, регресиона крива опада (Kile et al., 2005).

Студије на животињама су показале да након ингестије органски-везаног арсена, нема његове акумулације у коси, те се арсен у коси сматра као добар биомаркер изложености неорганском арсену (Vahter et al., 1983). Са повећањем арсена у води за пиће за $10 \mu\text{g/L}$ или повећањем дневног уноса арсена за $10\text{-}20 \mu\text{g/дан}$, повећава се укупна количина арсена у коси за $1 \mu\text{g/g}$ (Kurtio et al., 1998).

Осим мерења арсена у урину, коси и ноктима, Concha и сарадници (1998b), мерили су арсен у крви, мајчином млеку, крви из пупчаника и плаценти, као биомаркер изложености новорођанчади и трудница у периоду касне гестације па до 4. месеца постпартално. Показали су да је диметиларсенат(V) главна форма арсена у урину породиља и у првом урину новорођенчета, што указује на ефикасну метилацију арсена код новорођенчета и трудница у касној гестацији (Concha et al., 1998a; Fångström et al., 2008).

Високе концентрације метилираног арсена код трудница последица су *de novo* синтезе холина, уз помоћ фосфатидилетаноламин-метилтрансферазе, који одговара на повећане захтеве развоја нервног система фетуса за холином (Vahter, 2007). Метилирана форма арсена је мање токсична од његовог неорганског облика. Током првих 4,4 месеца након рођења, концентрација арсена у урину се смањује код искључиво дојене деце, као резултат његовог смањеног излучивања путем мајчиног млека (око $3 \mu\text{g As/L}$), чак и код дојиља изложених високим концентрацијама арсену у води за пиће (Concha et al., 1998b; Concha et al., 1998; Fångström et al., 2008). На тај начин дојена новорођанчад су заштићена од његовог утицаја у овом критичном периоду.

1.4 ТОКСИЧНОСТ АРСЕНА

1.4.1 Акутна и субакутна токсичност арсена

Токсични ефекти арсена на човеков организам зависе од многих фактора, као што су: концентрација арсена или његових једињења, валентности, трајања изложености, пута уноса, индивидуалне осетљивости и разлика у метаболизму арсена (капацитет метилације), узраста, пола, стања ухрањености, пушачког статуса и сл. Знаци и симптоми акутног или субакутног тровања арсеном оралним уносом, укључују скоро све физиолошке системе код човека, и то: примарно гастроинтестинални, кардиоваскуларни, нервни и урогенитални систем, а у мањем степену хепато-билијарни, респираторни, крв и кожу (ATSDR, 2007).

Према Агенцији за токсичне супстанце и регистровање болести (Agency for toxic substances and disease registry, ASTDR) акутна летална доза арсена износи 100-300 mg, односно 1-5 mg арсена по kg телесне масе (ATSDR, 2007), а процењена најмања концентрација при којој су примећени акутни штетни ефекти (lowest observed adverse effect level, LOAEL) се креће у распону од 0,05 и 0,1 mg As/kg телесне масе.

У типичним случајевима акутног тровања арсеном у дозама нижим од наведених, први знаци тровања јављају се пола сата до неколико сати после ингестије и укључују метални укус у устима, задах на бели лук, акутне гастроинтестиналне ефекте (јак абдоминални бол, повраћање, дијареја), а понекад и грчеве у мишићима и главобољу. Након 24 часа до неколико дана од иницијалне експозиције настаје васкуларни колапс који води у шок, кому и летални исход. У литератури је забележен случај акутног и субакутног тровања арсеном после пијења 10 и 85 чаша бунарске воде у којој је концентрација арсена износила 11,8 до 21 mg/L. Након 10 недеља појавили су се гастроинтестинални ефекти токсичности арсена (повраћање, сувоћа и осећај печења у устима и грлу, абдоминални болови у дијареја) (Feinglass, 1973).

1.4.2 Хронични токсични ефекти

Осим наведених акутних и субакутних ефеката, хронична изложеност арсену у концентрацијама $>0,2$ mg/L представља фактор ризика за појаву широког спектра оболења као што су кардиоваскуларна (хипертензија, периферна васкуларна болест, исхемијска болест срца), респираторна (бронхијална астма), дијабетес тип 2, репродуктивна (поремећаји у исходу трудноће), карцином (коже, плућа, бубрега и бешике) и др. (Kozul et al., 2009; Rahman et al., 1998; Rahman et al., 1999; Rahman et al., 2005; Rahman et al., 2006).

Сходно томе, хронични токсични ефекти, као последица конзумирања воде контаминиране арсеном у дужем временском периоду, могу бити неканцерогени и канцерогени. Промене на кожи у виду хиперпигментација, хипопигментација, кератозе, доминантно на длановима и табанима, представљају добар индикатор за хроничну ингестију неорганског арсена и често се користе као критеријум у дијагностици за арсеникозу. У многим студијама у Бангладешу, Индији, Монголији и Пакистану показана је повећана инциденца кожных лезија и при концентрацијама арсена у води за пиће <100 $\mu\text{g/L}$ (EFSA, 2009). Генерално говорећи, оне почињу да се појављују при хроничној експозицији >200 $\mu\text{g/L}$ As/kg/дан, али механизам којим неоргански арсен доводи до кожных промена још увек није разјашњен (ASTDR, 2007).

1.4.2.1 Неканцерогени токсични ефекти

Током последње деценије у свету се пажња истраживача значајно преусмерила на испитивање неканцерогених ефеката арсена, као што су промене на кожи, поремећаји исхода трудноће, хипертензија, периферна болест крвних судова, респираторне болести (астма), поремећај имуног одговора и дијабетес мелитус тип 2 (Ahsan et al., 2006; Chen and Ahsan, 2004; Kozul et al., 2009; Rahman et al., 1998, Rahman et al., 1999, Rahman et al., 2005, Rahman et al., 2006). Однос доза-одговор за неке од неканцерогених ефеката познат је за изложеност релативно вишим концентрацијама арсена преко 100 $\mu\text{g/L}$, док је величина и облик криве зависности одговора од дозе за изложеност нижим концентрацијама

арсена (10 – 100 µg/L) још увек недовољно разјашњена (EFSA, 2009). Ово се посебно односи на дијабетес тип 2 и поремећаје исхода трудноће, где утицај нижих концентрација арсена и на њихову појаву још увек није довољно истражен.

Оболевање од дијабетеса мелитуса попримило је пандемијске размере од друге половине 20. века. Доказани фактори ризика за његово настајање подразумевају гојазност, године старости, физичку неактивност, позитивну породичну анамнезу и генски полиморфизам (Navas-Acien et al., 2008). Недавно је предложена и улога токсичних супстанци из животне средине, поготову арсена, у етиологији дијабетеса (Longnecker i Daniels, 2001; Navas-Acien et al., 2009). У многим епидемиолошким студијама квантификован је значајан ризик за настанак дијабетеса тип 2 при концентрацијама арсена већим од >100 µg/L.

Студије спроведене на Тајвану и у Бангладешу и Мексику су показале да је висок ниво неорганског арсена у води за пиће повезан са повећаним ризиком за настанак дијабетеса типа 2 (Lai et al., 1994; Tseng et al., 2000; Wang et al., 2003). У мета анализи, поредећи релативни ризик у категорији највећих концентрација арсена у води за пиће у студијама из Тајвана и Бангладеша, збирни ризик за дијабетес тип 2 је био 2,52 (95% интервал поверења 1,69-3,75). Међутим, четири студије поменуте мета анализе, које су спроведене на општим популацијама, изложеним ниским и средње ниским концентрацијама арсена у пијаћој води, нису потврдиле повезаност са појавом дијабетеса (Navas-Acien et al., 2006). У овим студијама нема података о индивидуалној изложености арсену, већ су подаци о изложености добијени из мање прецизних еколошких мерења арсена у води за пиће. За разлику од поменутих студија, недавна студија пресека у Бангладешу, није показала повезаност изложености арсену и оболевања од дијабетеса мелитуса тип 2 (Chen et al., 2010).

Две различито дизајниране студије, једна случај-контрола и друга кохортна, спроведене на Тајвану, у областима где је изложеност арсена из воде за пиће износила >100 µg/L, показале су да је ниво кумулативне иложености неорганском арсену повезан са повећаном инциденцијом оболевања од дијабетеса тип 2 (Lai et al., 1994; Tseng et al., 2000).

У недавним токсиколошким студијама спроведеним на животињама показано је да високе концентрације арсена у пијаћој води често доводе до

повишених концентрација глукозе, услед његовог деловања на фактор транскрипције, укљученог у инсулинску осетљивост и пренос инсулинског сигнала у ћелије (Paul et al., 2007, Paul et al., 2011).

У извештају испитивања здравственог и нутритивног статуса становништва у Америци (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) објављена је повезаност појаве дијабетеса тип 2 и укупног арсена у урину при контроли придружених фактора (пол, припадност одређеној раси и етничкој групи, ниво креатинина и органског арсена у урину). Особе оболеле од дијабетеса тип 2 имале су 26 пута већу концентрацију укупног арсена у урину у поређењу са здравима (95% интервал поверења од 2% до 56%) (Navas-Acien et al., 2008). Међутим и даље остаје недовољно разјашњено у којој мери изложеност нижим вредностима арсена повећава вероватноћу настанка овог обољења.

1.4.2.2 Канцерогени ефекти

Неоргански арсен припада првој групи канцерогена према класификацији Међународне агенције за истраживање рака (IARC, 1987) и групи А канцерогених супстанци према Америчкој агенцији за заштиту животне средине (U.S. EPA, 1998), а на основу довољног броја доказа о узрочној вези између експозиције арсену и појаве малигнух тумора код човека.

Канцерогеност арсена при релативно високим концентрацијама у води за пиће је већ одавно показана у епидемиолошким студијама на Тајвану и у Чилеу, посебно фокусирајући се на канцер коже и бешике. Хронична изложеност арсену и изложеност током дугог периода путем контаминиране воде за пиће подразумева релативно висок индивидуални ризик за настанак малигнух тумора (NRC, 2001).

Бројне епидемиолошке студије потврдиле су узрочну повезаност изложености арсену, изнад 100 $\mu\text{g/L}$, путем воде за пиће и појаве канцера коже и неких унутрашњих органа, а посебно бешике, плућа и бубрега код одраслих (Ferreccio et al., 2000; Hopenhayn-Rich et al., 1998; Marshall et al., 2007; Smith et al., 1998; Tsuda et al., 1995; Wu et al., 1989). Међутим повезаност при нижим концентрацијама, испод 100 $\mu\text{g/L}$, као и механизам канцерогенезе, остали су

нејасни. Познато је да арсен доводи до делеционих мутација и поремећаја хромозома као што су аберације, анеуплоидије, размене сестринских хроматида, али не и тачкасте мутације (NRC 1999; NRC 2001).

Америчка агенција за заштиту животне средине дала је научни допринос разумевању механизма настанка тумора бешике преко настанка метаболита арсена, диметиларсената DMA^{V} (USEPA, 2006). Први обавезан корак је редукција метаболита DMA^{V} у DMA^{III} , што доводи до цитотоксичких ефеката на ћелије уротелијалног епитела бешике пацова, представљајући други важан корак. Даље, ти ефекти индукују трећи кључни догађај, регенеративну пролиферацију која може да доведе до хиперплазије и могуће појаве тумора (Sams II, 2006).

Поред појаве нових случајева малигнух тумора сваке године, као последица изложености арсену, у свету такође расте и њихов морталитет. Argos и сарадници (2010) у великој проспективној студији са великим распоном садржаја арсена у води за пиће (0.1-864 $\mu\text{g/L}$), и поновљаним проценама изложености на индивидуалном нивоу, проценили су да допринос арсена из воде за пиће износи 21.4% у укупном морталитету и 23.5% у морталитету од хроничних болести популације Бангладеша за концентрације арсена $> 10 \mu\text{g/L}$. Они такође истичу да након смањења експозиције у краћем времену, а након дуготрајне изложености се не смањује индивидуални морталитетни ризик.

1.5 МЕТОДЕ ЗА УКЛАЊАЊЕ АРСЕНА ИЗ ВОДЕ ЗА ПИЋЕ

Доступне конвенционалне методе и технологије за уклањање арсена укључују: адсорпцију, хемијско таложење (коагулацију и флокулацију), преципитацију, сорпцију, мембранску филтрацију и јонску измену (Rajaković et al., 1993; Yang et al., 2007). Постоје и алтернативне методе као што су: оксидација озоном, биоремедијација, електрохемијски третман, али оне захтевају додатна истраживања пре него што уђу у ширу примену. Многе од развијених метода за уклањање арсена из воде за пиће, и даље су скупе и захтевају висок степен обуке за њихову примену и одржавање, што их и даље чини неподобним и неекономичним за њихову примену у руралним срединама (Jovanović BM, 2011).

1.5.1 Хемијско таложење

За уклањање арсена из воде најчешће се примењује коагулација солима гвожђа и алуминијума, кондиционирање воде кречом и завршно уклањање арсена са талозима гвожђа и мангана у издвојеном муљу (Jovanović BM, 2011).

Најчешће се примењују коагулација и флокулација, а као коагулант највише се користе соли гвожђа. Бројна истраживања су показала различити степен ефикасности уклањања арсена коагулацијом и флокулацијом, а као коагуланти су се користили: гвожђе(III)-сулфат (Yuan et al., 2003), гвожђе(III)-хлорид и алуминијум(III)-хлорид, побољшани додатком органских полимера калцијумполиферио-сулфата (Zouboulis & Katsoyiannis, 2002) и друге соли гвожђа (Han et al., 2002). Ефикасност > 99% показана је у студији где се уклањање арсена вршило коагулацијом солима гвожђа праћеном флокулацијом и филтрацијом (Zouboulis & Katsoyiannis, 2002).

У току процеса уклањања гвожђа и/или мангана растворених у води, може се уклонити и арсен, тако што у току процеса таложења гвожђа и мангана долази до везивања арсена за флокуле талоба (гвожђе(III)- хидроксида) који се накнадно уклања у процесу таложења и/или филтрације. У зависности од примењеног

оксиданта, у току оксидације гвожђа може доћи и до оксидације As(III) до As(V) што ће повећати ефикасност уклањања арсена. Ипак, многа оксидациона средства нису подједнако ефикасна за оксидацију гвожђа и арсена, док је избор далеко мањи у случају арсена (Jovanović VM et al., 2011).

1.5.2 Адсорпција и јонска измена

Адсорпција спада у релативно једноставне, ефикасне и јефтине методе уклањања арсена, посебно погодна за примену у сеоским срединама (Nguyen et al., 2009). Разни адсорбентски материјали су доступни за уклањање арсена у воденој средини, и то: биолошки материјали, оксиди минерала, разне соли, активни угаљ и разни полимери. Пожељно је одабрати или пронаћи најдоступнији и јефтинији метод за уклањање. Једна од новијих технологија за пречишћавање воде за пиће контаминране тешким металима је адсорпција на материјалима који садрже оксид гвожђа, који због своје економичности и ефикасности све више привлачи пажњу развијених земаља (Nguyen et al., 2009; Rozell, 2010).

Процес адсорпције подразумева сепарацију неке супстанце из једне фазе (течне или гасовите) и акумулацију на површини чврсте фазе. Физичка адсорпција је узрокована Вандервалсовим и електростатичким силама између адсорбата (супстанце која се издваја) и површине адсорбента (Jovanović VM, 2011). Постоји широк спектар природних материјала који могу служити и као сорбенти за пречишћавање воде, као што су: активни угаљ, природни зеолити, природни минерали алуминијума, гвожђа и мангана, шкољке, природне глине (каолинит, монтморионит), биосорбенти (папрат, сочивица, локвањ) (Lin & Puls, 2003; Mohana & Pittman, 2007). Међутим, модерним технологијама развијени су велики број синтетичких сорбената за специфичне индустријске процесе, као што су: оксиди и хидроксиди алуминијума, гвожђа и мангана, синтетички зеолити, хибридне јоноизмењивачке смоле (Korngold et al., 2001; Simonič, 2009).

Један од најпознатијих сорбената је активни угаљ, чија је употреба као средства за пречишћавање воде забележена још у египатској цивилизацији (1500 г. пре нове ере). Традиционално се користи у преради воде као универзални сорбент. Активни угаљ је сиров облик графита са аморфном високо порозном

структуром коју чине поре широког спектра величина: од пукотина и напрслина видљивих голим оком до пора величине молекула, специфичне површине и до 2000 m²/g. Његов сорпциони капацитет зависи од његових физичких карактеристика (структура пора, специфична површина итд.), те од хемијских карактеристика адсорбата, температуре, рН вредности воде, јонске јачине, и тд.

Међутим, иако постоји велики број типова комерцијалних активних угљева, мали је број селективан за тешке метале, те је побољшање ефикасности уклањања арсена на активном угљу данас предмет бројних истраживања. Тако на пример, побољшање перформанси постиже се импрегнацијом активног угља одређеним активним супстанцама које имају висок афинитет према арсену (Jovanović BM, 2011). У активне супстанце спадају оксиди и хидроксиди гвожђа, јони сребра и бакра (Huang & Fu, 1984; Rajaković, 1992). Аналогно томе, исти метод примењује се и на друге сорбенте и јоноизмењивачке материјале да би се побољшала ефикасност у уклањању арсена. Са друге стране, импрегнацијом активног угља супстанцама које имају висок афинитет према арсену смањује специфичну површину, запремину пора и укупну порозност модификованог материјала (Gu et al., 2005).

Јонска измена је процес који подразумева измену јона из раствора са јонима који су везани на носачима јона – јоноизмењивачке смоле. За уклањање петовалентног арсена препоручују се анјонске смоле у хлоридној форми. Тривалентни арсен се претежно налази у молекулском облику у води у којој је рН вредност мања од 9, те уклањање анјонским смолама није могуће. Анјонским смолама се из воде уклањају анјони као што су: сулфати, нитрати, итд. У том процесу долази до засићења јоноизмењивачких смола, па се смола мора регенерисати, што доводи до додатне потрошње воде. Поступак регенерације подразумева пропуштање раствора NaCl високе концентрације где се везани јони замењују хлоридним јонима. Овим поступком тј. након регенерације јоноизмењивачке смоле, генеришу се отпадне воде са високим концентрацијама арсена што представља опасан отпад. Поред наведених сорпционих материјала афинитет према арсену показали су и неки природни материјали као што су: руде гвожђа и мангана, пескови, глине, зеолити, итд (Jovanović BM, 2011).

1.5.3 Мембранска филтрација

Сматра се да се од свих мембранских процеса једино нанофилтрацијом или реверзном осмозом може постићи уклањање арсена до МДК ($10 \mu\text{g/L}$). У једној од студија које се баве истраживањем ефикасности мембранске технологије испитивана је ефикасност уклањања As(III) и As(V) на нанофилтрима (НФ) и мембранама за реверзну осмозу (РО). У току испитивања коришћени су и синтетички узорци воде као и природна речна вода загађена арсеном. Обе мембране су постигле ефикасност преко 99% и то за оба облика арсена (Jovanović BM, 2011; Waура et al., 1997). Друга истраживања на НФ мембранама показују слабије резултате. Тако, ефикасност уклањања As(III) на НФ мембранама је мања од 30% док су вредности за As(V) у опсегу 60-90% (Saitúa et al., 2005). Даље, у појединим истраживањима постигнута је ефикасност 95% за As(V) и 75% за As(III) , без додавања хемијских адитива (Jovanović BM, 2011; Sato et al., 2002).

Као што је поменуто и реверсна осмоза је такође ефикасна за уклањање арсена из воде, а процес је приближно ефикасан као и уклањање NaCl (Kang et al., 2000). Међутим, као и код нанофилтрације, ефикасност уклањања As(III) је мања него ефикасност уклањања As(V) и то у опсегу рН вредности 3-10. Такође, показано је да рН вредност значајно утиче на уклањање арсена на РО мембранама, поготову за уклањање As(III) . Због тога је препоручена предходна оксидација (предоксидација) As(III) у As(V) ради повећања ефикасности поступка (Brandhuber & Amy, 1998; Jovanović BM, 2011).

У случају када је арсен једини загађивач воде за пиће, мембранска филтрација (МФ) се ретко користи. Њена примена је оправдана када вода захтева третман због других присутних загађујућих материја (сулфати, нитрити, карбонати, итд.). Увођење коагулације као предтретмана пре мембранске филтрације (МФ или НФ) даје добре резултате у пракси. У том случају коагулант игра улогу сорбента, а мембрана улогу физичког сепаратора (Chwirka et al., 2004; Jovanović BM, 2011).

1.5.4 Биоремедијација

Биолошко уклањање тешких метала из воде се показало као ефикасно и стога се може сматрати реалним алтернативним конвенционалним методама пречишћавања воде. Ипак, биолошке методе су још увек у развоју и још увек не достижу степен ефикасности и економичност конвенционалних метода пречишћавања вода. Предности у односу на конвенционалне методе су мала потрошња енергије, релативно мали инвестициони трошкови, а у највећем броју случајева не генеришу отпад. Процењује се да ће у будућности биотехнологије заменити конвенционалне методе, нарочито у третману токсичног отпада (Jovanović BM, 2011).

Методе биоремедијације којима се може ефикасно уклонити арсен из воде обухватају употребу различитих бактеријских сојева (*Desulfovibrio desulfuricans*), гљива и биљака (водени љиљан, сочивица) (Alvarado et al., 2008) . На пример, коришћењем *Pteris vittata* и *Piturogramma calomelanos* (врсте папрати) за фитофилтрацију показано је да је могуће смањити концентрацију арсена са 40 $\mu\text{g/L}$ на мање од 10 $\mu\text{g/L}$. Осим тога, ове папрати су показале ефикасност у одржавању концентрације арсена испод 10 $\mu\text{g/L}$ за време целог експерименталног периода у трајању од једне недеље.

Овај систем не захтева велико одржавање, већ само периодично брање засићених листова папрати и правилно одлагање отпада. Аутори су дали и препоруке да се ова врста папрати може узгајати заједно са пиринчем, како би конкуренцијом преузимала више арсена и на тај начин смањивала његову акумулацију у пиринчу (Ma et al., 2001; Yong et al., 2010).

Међутим, увођењем оваквог система у бунаре за индивидуално водоснабдевање представљало би ризик за микробиолошку контаминацију код оних где је хигијена на ниском нивоу.

2 ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

У овом истраживању постављене су следеће радне хипотезе:

- Постоји значајна повезаност између уноса арсена путем воде за пиће и концентрације арсена у коси код испитаника са дијабетесом мелитусом типа 2.
- Постоји значајна разлика у вредностима арсена у коси код испитаника са дијабетесом мелитусом типа 2 у односу на изложеност арсену из воде за пиће.
- Арсен у води за пиће је значајан доприносиоћи фактор у оквиру других чинилаца који утичу на појаву дијабетеса мелитуса типа 2.
- Арсен у води за пиће је значајан доприносиоћи фактор у оквиру других чинилаца који утичу на појаву већег броја компликација и њихову ранију појаву код изложених оболелих од дијабетеса мелитуса типа 2.

У овом истраживању постављени су следећи циљеви истраживања:

1. Проценити повезаност између уноса арсена путем воде за пиће и концентрације арсена у коси код испитаника са дијабетесом тип 2.
2. Проценити величину изложености арсену из воде за пиће оболелих од дијабетеса тип 2 у зависности од начина употребе воде, односно у случају када се она користи само за кување и када се користи и за кување и пиће.
3. Испитати утицај арсена на појаву дијабетеса типа 2 у односу на друге факторе ризика (узраст, позитивну породичну анамнезу, стање ухрањености, навике у исхрани, физичку активност и сл.).
4. Испитати утицај арсена на појаву компликација ове болести у односу на друге факторе ризика (пол, узраст, позитивну породичну анамнезу, стање ухрањености, физичку активност, хипертензију, липидни статус и сл.) као и утицај арсена на успешност регулисања хипергликемије.

3 МЕТОДОЛОГИЈА

3.1 ПРВА ФАЗА ИСТРАЖИВАЊА

Истраживање је извршено у две фазе.

У првој фази истраживања коришћени су подаци из популационог Регистра за дијабетес општине Зрењанин, Завода за јавно здравље у Зрењанину (ЗЗЈЗ), за период од 2006. до 2010. године (2006. године извршена је реорганизација популационог Регистра), и Регистара за дијабетес Републике Србије, Института за јавно здравље Србије. Популациони регистар за дијабетес Републике Србије садржи податке о: здравственој установи која је пријавила дијабетес, демографским карактеристикама ново-дијагностикованих лица са дијабетесом, типу дијабетеса, датуму постављања дијагнозе дијабетеса, исходу болести и датуму пријаве.

У циљу постизања што бољег квалитета података и њихове интернационалне компарабилности, за класификацију и шифрирање сваког ентитета и модалитета варијабли које се прате Регистром, коришћени су међународни дијагностички критеријуми, класификације и шифарници (ИЗЈЗС, 2007-2011). Као дијагностички критеријуми за дијабетес коришћени су гликемија наше $\geq 7,0$ mmol/L у два неузастопна мерења у размаку од 2 до 3 дана или гликемија у било ком случајном узорку крви (без обзира на оброке) $\geq 11,0$ mmol/L уз присуство типичних дијабетесних симптома (полиурија, полидипсија, губитак у тежини), односно гликемија у току теста оптерећења глукозом у 120. минути $\geq 11,0$ mmol/L (Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича у клиничкој пракси, 2005).

На основу података из Регистра израчунате су стопе инциденције новодијагностикованих од дијабетеса типа 2 и однос шанси за оболевање од ове болести у зависности од концентрације арсена у води за пиће којој су оболели изложени, као и однос шанси оболевања од дијабетеса мелитуса типа 2 код популације изложене арсену из воде за пиће у општини Зрењанин у односу на

неизложену популацију у Централној Србији. Том приликом су контролисани фактори ризика за појаву ове болести као што су породична анамнеза, гојазност и централни тип гојазности.

3.2 ДРУГА ФАЗА ИСТРАЖИВАЊА

Друга фаза истраживања спроведена је као кохортна студија пресека на узорку особа оболелих од дијабетеса тип 2. Истраживање је спроведено у Саветовалишту за дијабетес Дома здравља "Бошко Вребалов" у Зрењанину, у које долазе оболели од дијабетеса са целе територије општине Зрењанин. Обзиром да се становништво општине снабдева водом за пиће са различитим концентрацијама арсена, од оних дозвољених Правилником о хигијенској исправности воде за пиће (Сл.лист СРЈ 42/98) до оних десет пута већих од прописаних, међу испитаницима је било оних који су изложени арсену у концентрацијама $> 10 \mu\text{g/L}$ и оних који су изложени дозвољеним концентрацијама $< 10 \mu\text{g/L}$.

3.2.1 Опис узорка

Истраживањем су обухваћене све особе са дијабетесом тип 2 које су се јавиле Саветовалишту за дијабетес у периоду од јануара до јуна 2012 године. У том периоду прегледано је 292 особа. Према критеријумима искључивања испитаника из студије, 5 испитаника је изузето из даље анализе, и то због присуства малигне болести код 3 испитаника и становања на територији општине Зрењанин мањег од 10 година код 2 испитаника. Тако је коначном анализом обухваћено укупно 287 испитаника и то 151 у групи изложених арсену из воде за пиће у концентрацији $> 10 \mu\text{g/L}$ и 136 испитаника у групи изложених арсену из воде за пиће у концентрацији $< 10 \mu\text{g/L}$.

Свим испитаницима вршена су следећа мерења и испитивања: антропометрија (мерење телесне висине, телесне масе, обима струка и обима кукова), мерење артеријског крвног притиска и анкетирање испитаника упитником. Упитником су били обухваћени основни подаци о испитанику:

старост, пол, образовање, породична анамнеза дијабетеса, лична анамнеза, извор водоснабдевања и навике конзумирање воде, пушачке навике, навике у исхрани, физичка активност и присуство стресних ситуација.

Навике конзумирања воде обухватиле су следећа питања:

1. начин водоснабдевања у кући – из водовода или приватног бунара,
2. намена воде – коришћење воде за пиће, воде за кување и воде за припремање напитака – кафе и чаја,
3. количина воде за поједине намене која се користи уобичајено у току дана,
4. врста воде која се користи за ове намене – вода из водовода, вода из бунара, флаширана вода,
5. период коришћења воде на одређени начин у садашњем месту боравка,
6. евентуалне промене у начину коришћења воде у месту боравка,
7. намена, количина и врста воде које су коришћене евентуално у претходном месту боравка.

Навике у исхрани обухватиле су питања о учесталости конзумирања појединих намирница пре оболевања од дијабетеса, као и промене навика у исхрани од постављања дијагнозе дијабетеса. Поред тога, добијени су подаци и о учесталости конзумирања алкохолних пића (жестоким пића, пива и вина).

Увидом у медицинску документацију добијени су подаци о времену оболевања од дијабетеса, удруженим болестима приликом постављања дијагнозе дијабетеса, присутним компликацијама дијабетеса, времену њиховог појављивања у односу на обољевање од дијабетеса, као и биохемијски параметри из крви. Компликације дијабетеса обухватиле су следеће макроваскуларне компликације – ангину пекторис, инфаркт миокарда, хроничну срчану инсуфицијенцију и цереброваскуларни инсулт, као и микроваскуларне компликације – дијабетесно стопало, ретинопатију, нефропатију и полинеуропатију.

Добијена је сагласност директора и Етичког одбора Дома здравља у Зрењанину за спровођење истраживања, а од сваког испитаника сагласност за учешће у истраживању.

3.2.2 Антропометријска мерења, мерења крвног притиска и биохемијски параметри

Мерење телесне висине вршено је висинометром тако што је испитаник био окренут леђима металној скали висинометра, без обуће са састављеним петама и благо растављеним прстима, петама, теменом и лопатицама у истој равни и положајем главе тако да је Франкфуртска линија (линија која спаја доњу ивицу орбите и отвор спољашњег ушног канала) била хоризонтална са подлогом. Телесна висина испитаника је била читавана у сантиметрима.

Телесна маса свих испитаника мерена је на дигиталној ваги, са тачношћу мерења од 100 g, ујутру пре узимања првог obroка, без обуће и у доњем рубљу. Индекс телесне масе (енгл. Body Mass Index, BMI) дефинисан је као количних телесне тежине (kg) и квадрата телесне висине (m): $BMI = TT \text{ (kg)} / TB^2 \text{ (m}^2\text{)}$.

За процену стања ухрањености испитаника према индексу телесне масе коришћене су препоруке Светске здравствене организације (Табела 5).

Табела 5. Класификација ухрањености одраслих према индексу телесне масе

Класификација стања ухрањености	Вредност индекса телесне масе (kg/m ²)
Потхрањеност	<18,50
Нормална ухрањеност	18,50 – 24,99
Прекомерна тежина	25,00 – 29,99
Гојазност I степена	30,00 – 34,99
Гојазност II степена	35,00 – 39,99
Гојазност III степена	≥40,00

Извор: WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. WHO, Geneva, 2000.

Обим струка мерен је пантљиком од нерастегљиве пластике на средини растојања између ребарног лука и гребена илијачне кости на средњој аксиларној линији са траком у хоризонталном положају. Испитаници су били у стојећем ставу, са стопалима раширеним око 25-30 cm и са рукама опуштеним поред тела. Препоручене вредности обима струка су мање од 80 cm за жене односно мање од 94 cm за мушкарце, а ризичне вредности су ≥ 80 cm за жене односно ≥ 94 cm за мушкарце (Табела 6) (Bruce & Byrne, 2009).

Обим кукова испитаника мерен је горе поменутом пантљиком, на најширем делу бокова у стојећем ставу. Однос струк-кук (енгл. Waist-to-Hip Ratio, WHR) израчунат је дељењем обима струка (cm) и обима кукова (cm). Препоручене вредности односа струк-кук су мање од 0,88 за жене и мање од 1,02 за мушкарце, а ризичним вредностима се сматрају вредности $\geq 0,88$ за жене односно $\geq 1,02$ за мушкарце.

Мерење дебљине кожних набора вршено је калипером марке John Bull. Мерења су обављена на четири стандардне тачке: на средини надлактице изнад m. bicepsa, на средини надлактице изнад m. tricepsa, изнад доњег угла скапуле и изнад кристе илијачне кости на десној страни тела. Забележена је средња вредност три узастопна мерења.

Процент телесне масти је одређен на основу збира добијених вредности према таблицама Durnina и Vomerslija (Durnin & Womersly, 1974).

Основни биохемијски параметри испитаника обухватили су одређивање гликемије, фракције гликозилираног хемоглобина на последњој контроли у дому здравља, нивоа гликемије када је болест дијагностикована, укупног холестерола, HDL и LDL фракције холестерола, укупних триглицерида, урее и креатинина на последњој контроли у дому здравља. Серумске концентрације ових параметара одређиване су стандардним биохемијским методама. Све биохемијске анализе крви које су присутне у медицинској документацији вршене су у биохемијској лабораторији Д.З. "Бошко Вребалов" у Зрењанину.

Процена липидног статуса испитаника вршена је на основу референтних лабораторијских вредности, а према критеријумима за метаболички синдром Међународне федерације за дијабетес (International Diabetes Federation IDF) (Табела 6).

Према препорукама Заједничког комитета за детекцију, евалуацију и лечење високог крвног притиска (JNC 7) мерење артеријског крвног притиска обављено је у јутарњим часовима, после кратког одмора, сфигмоманометром. Испитаници су били у седећем положају, а рука на којој се мери подржана је у висини срца. Забележена је просечна вредност притиска (mmHg) добијена из три узастопна мерења.

Табела 6. Граничне вредности за глукозу, хемоглобина А1с, обим струка, HDL холестерол и триглицериде

Параметар	Гранична вредност параметра	
Глукоза	> 5,6 mmol/L	
Хемоглобин А1с	≥ 6,5%	
Обим струка (централи тип гојазности)	> 94 cm (мушкарци)	> 80 cm (жене)
HDL холестерол	< 1,04 mmol/L (мушкарци)	< 1,29 mmol/L (жене)
Триглицериди	≥ 1,7 mmol/L	

Извор: Међународна федерација за дијабетес (International Diabetes Federation-IDF) за метаболички синдром (Bruce & Byrne, 2009)

Процена вредности артеријског крвног притиска испитаника у односу на измерену вредност у тренутку истраживања извршена је према седмој класификацији Удружења Америчког Националног комитета о превенцији, откривању и лечењу артеријске хипертензије (Joint National Committee JNC VII) из 2003. године (Табела 6). Ако вредности систолног и дијастолног притиска припадају различитим категоријама, као критеријум се користи притисак који припада вишој категорији.

Табела 7. Категорије вредности артеријског крвног притиска код одраслих ≥18 година

Категорија	Систолни притисак (mmHg)		Дијастолни притисак (mmHg)
Нормалан	<120	и	<80
Прехипертензија	120 – 139	или	80 – 89
Хипертензија I степена	140 – 159	или	90 – 99
Хипертензија II степена	≥160	или	≥100

Извор: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. department of Health and Human Services. May 2003.

3.2.3 Узорковање косе

Од сваког испитаника је узоркована коса, ради одређивања садржаја арсена, као биомаркера хроничне изложености арсену из воде за пиће.

Узорци косе су узети маказама од челика високог квалитета са заобљеним врховима, одсецањем косе потиљачне регије у дужини од 3 cm уз сам скалп или мање уколико је коса краћа и у количини од 1g (2-3 прамена). Маказе су се дезинфиковале 70% алкохолом брисањем после сваког узорковања. Узоркована је коса која није претходно фарбана или третирана средствима против ваши главе у периоду 6 месеци пре испитивања. Сваки узорак косе уредно је обележен шифром испитаника и затворен у пластичу бочицу.

3.2.3.1 Квантитативно одређивање арсена у узорцима косе

Квантитативно одређивање укупног арсена у узорцима косе извршено је на Природно математичког факултету, Катедри за аналитичку хемију, Универзитета у Београду. Припрема узорка косе за анализирање на садржај арсена извршена је претходним прањем ацетоном, у циљу отклањања масноће и спољашње контаминације, и осушеним у филтер папиру на собној температури. Након тога, извршена је дигестија узорка у микроталасном систему за дигестију (Advanced Microwave Digestion System, ETHOS 1, Milestone, Italy), који користи сегментирани ротор високог притиска HPR-1000/10S. Пре дигестије одмерен је 1 g косе и помешан са 10 ml HNO_3 (65%) аналитичке чистоће (Carlo Erba, Italy). Температура дигестије износила је са постепеним повећањем температуре до 200 °C у првих 15 минута и пиком од 200 °C у наредних 10 минута, након чега је уследило нагло хлађење и растварање у запремини од 25 ml.

Концентрација арсена у добијеном раствору одређена је оптичком емисионом спектрометријом индуктивном спрегнутом плазмом (ICP-OES) награђивањем гасних хидрида. За генерисање хидрида коришћени су реагенси: 6 M HCl и 0,6% NaBH_4 у 0,12 M NaOH. Мерење је извршено на емисионој линији за арсен од 189,042 nm.

3.2.4 Узорковање воде

Извршено је и узорковање и лабораторијско испитивање узорака воде на садржај арсена из водоводне мреже јавних водних објеката на територији општине Зрењанин (централни водоводни систем у Зрењанину и 22 сеоска водоводна система) током спровођења истраживања.

Узорковање воде за анализу арсена извршено је од стране акредитованих лабораторија (SRPS ISO/IEC 17025) завода за јавно здравље Зрењанин и Института за јавно здравље Србије, а према важећем Правилнику о начину узимања узорака и методама за лабораторијску анализу воде за пиће (Сл.лист СФРЈ 33/87) и Правилнику о хигијенској исправности воде за пиће (Сл. гласник СРЈ 42/98) у запремини од 200 ml по узорку закишељених са концентрованом HNO_3 до $\text{pH} < 2$.

3.2.4.1 Квантитативно одређивање арсена у узорцима воде

Концентрација укупног арсена у узорцима воде за пиће, као и специјација тровалентног и петовалентног арсена у узорцима воде одређивана је методом наглађивања хидрида оптичком емисионом спектрометријом индуктивном спрегнутом плазмом (ICP-OES) у лабораторији Природно математичког факултета, Катедре за аналитичку хемију у Београду.

Укупна концентрација арсена у води одређивана је гасном атомском апсорпционом спектрометријом (HG-AAS, Perkin-Elmer 1100 Атомски апсорпциони спектрометар опремљен са MHS-20 системом за генерисање хидрида, Perkin-Elmer Corp., Norwalk, CT, USA). Коришћени су реагенси аналитичке чистоће високог квалитета. Генерисање хидрида вршено је са раствором 3% NaBH_4 у 1% NaOH (Merck suprapur; E. Merck, Darmstadt, Germany). Као извор зрачења коришћена је катодна цев за арсен (Perkin-Elmer), која користи таласну дужину од 193,7 nm, спектрални прорез ширине 0,7 nm. Генерисање хидрида вршено је са 0,6% NaBH_4 раствореној у 0,5% NaOH и $5 \text{ mol/dm}^3 \text{ HCl}$. Наглађени хидриди су затим доведени до загрејане кварцне ћелије којом приликом је мерена атомска апсорпција анализата. Са овом методом остварена је граница детекције од 0,5 μg и граница квантификације од 2 μg , анализирањем 4

серије од 10 понављања празних узорака и рачунањем 3 стандардне девијације од одговора. Регенерација стандарда је износила 80–120%.

Вршена је даља специјација арсена на тровалентни и петовалентни арсен у узорцима воде из водовода на територији општине Зрењанин узоркованих у току остраживања. Тровалентни арсен је одређиван волтаметријски, златном електродом, док је петовалентни добијен из разлике укупног и тровалентног арсена. Граница детекције за ову методу износила је 0,1 µg.

3.2.5 Израчунавање изложености испитаника арсену из воде за пиће

Из упитника су од сваког испитаника добијени подаци о количини воде коју дневно користи посебно за пиће, кување и припремање напитака и извору воде који испитаник користи у те сврхе, за период од изградње водовода до данас.

Друго, подаци о квалитету воде за пиће и концентрацијама арсена су добијени мониторингом, који је спроведен 2003, 2006, 2010 и 2011. године од стране Завода за јавно здравље Зрењанин и Института за јавно здравље Србије или из узорака за 2010 и 2011. годину

На основу тих података израчунате су следеће врсте изложености према формулама:

1. **Садашња изложеност (СИ)** је изложеност испитаника у тренутку истраживања узимајући у обзир садашње место становања, количину воде, начине коришћења воде и просечну концентрацију арсена у њој за период од 2010. до 2011. године:

$$СИ (\mu g) = ВП (L) \times As_{(ВП)} (\mu g/L) + ВК (L) \times As_{(ВК)} (\mu g/L) + ВН (L) \times As_{(ВК)} (\mu g/L)$$

ВП – вода која се користи само за пиће

ВК – вода која се користи само за кување

ВН – вода која се користи само за прављење напитака

2. **Просечна изложеност по дану (ПИ)** у тренутку истраживања узимајући у обзир садашње место становања, количину воде, начине коришћења воде и просечну концентрацију арсена у њој за период од 2010. до 2011. године подељене са 365 дана у години:

$$\text{ПИ } (\mu\text{g/дан}) = [\text{ВП (L)} \times \text{As}_{(\text{ВП})} (\mu\text{g/L}) + \text{ВК (L)} \times \text{As}_{(\text{ВК})} (\mu\text{g/L}) + \text{ВН (L)} \times \text{As}_{(\text{ВК})} (\mu\text{g/L})] / 365$$

ВП – вода која се користи само за пиће

ВК – вода која се користи само за кување

ВН – вода која се користи само за прављење напитака

3. **Кумулативна изложеност (КИ)** је изложеност испитаника у месту боравка за период постојања водовода до тренутка истраживања узимајући у обзир место боравка и број година проведених у њему (збир не прелази старост водовода), начин и количину конзумирања воде и просечну концентрацију арсена за место боравка. Просечна концентрација арсена за место боравка рачуната је из доступних података концентрација арсена добијених мерењима арсена од 2003. до 2011. године на територији општине Зрењанин. Измерене концентрације арсена у наведеном седмогодишњем периоду не показују значајне варијације унутар истог водоводног система, што је омогућило да се израчунате просечне вредности концентрације арсена у води користе за израчунавање свих кумулативних изложености.

$$\text{КИ (mg)} = \text{ВП (L)} \times \text{As}_{(\text{ВП})} (\text{mg/L}) \times \Gamma \times 365 + \text{ВК (L)} \times \text{As}_{(\text{ВК})} (\text{mg/L}) \times \Gamma \times 365 + \text{ВК(L)} \times \text{As}_{(\text{ВК})} (\text{mg/L}) \times \Gamma \times 365$$

Г – године становања у зависности од места

ВП – вода која се користи само за пиће

ВК – вода која се користи само за кување

ВН – вода која се користи само за прављење напитака

4. **Изложеност за време трајања дијабетеса (ИТД)** је изложеност у времену од постављања дијагнозе до тренутка истраживања и узима у обзир године трајања дијабетеса, концентрацију арсена у води и начин употребе воде:

$$\text{ИТД (mg)} = \text{ГД} \times 365 \times \text{СИ (mg)}$$

ГД – године трајања дијабетеса до тренутка истраживања

5. **Изложеност пре појаве дијабетеса (ИППД)** је изложеност пре постављања дијагнозе дијабетеса тип 2 узимајући све горе наведено за кумулативну изложеност и одузимајући изложеност за време трајања дијабетеса (ИТД):

$$\text{ИППД (mg)} = \text{КИ (mg)} - \text{ИТД (mg)}$$

3.3 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

На основу података које смо добили антропометријским мерењима израчунали смо следеће параметре помоћу којих смо вршили процену стања ухрањености испитаника: индекс телесне масе, проценат телесне масти као дела укупне телесне масе, однос струка и кука.

У статистичкој обради података коришћене су методе дескриптивне и аналитичке статистике. За процену значајности разлике независних узорака коришћени су параметарски тестови – Студентов т-тест и једнофакторска анализа варијансе (ANOVA) и непараметарски статистички тестови – Ман Витнијев (Mann Whitney) U тест и Хи-квадрат тест (Chi-square). Јачина повезаности концентрације арсена у коси и његове концентрације у води за пиће и других обележја добијених из упитника процењени су Пирсоновим (Pearson) коефицијентом линеарне корелације и Спирмановим (Spearman) коефицијентом корелације рангова.

Моделима логистичке регресије процењена је појава микроваскуларних и макроваскуларних компликација дијабетеса као и постигнута метаболичка контрола болести тј. глукорегулација на основу изложености арсену у води за

пиће, узимајући у обзир и друга релевантна обележја (пол, старост, стање ухрањености, породична историја дијабетеса, исхрана, физичка активност, пушачке навике и сл.). Као зависна варијабла у модел је унета појава компликације дијабетеса, а као независне варијабле у модел су унете вредности арсена у води за пиће, вредности арсена у коси испитаника и други фактори ризика. Модели мултиваријантне логистичке анализе узели су у обзир оне параметре и факторе ризика, који су се претходним униваријантним моделима логистичке регресије издвојили као значајни.

Израчунавање стопа инциденције и стандардизованих стопа инциденције новодијагностикованих од дијабетеса типа 2 вршено је методом директне стандардизације према светској популацији (ASR-W). Израчунавање односа шанси оболевања од дијабетеса тип 2 изложене популације у односу на неизложену вршено је помоћу формуле (Bland & Altman, 2000; Sheskin, 2004):

$$\text{Однос шанси (engl. Odds ratio)} = (a/c) / (b/d)$$

4 РЕЗУЛТАТИ

4.1 РЕЗУЛТАТИ ПРВЕ ФАЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

Прва фаза истраживања обухватила је анализу свих новодијагностикованих случајева дијабетеса мелитуса тип 2 пријављених у Национални регистар за дијабетес мелитус Републике Србије у периоду од 2006. до 2010. године.

Истраживањем су обухваћене две популације на територији Србије и то популација општине Зрењанин која конзумира воду за пиће са повишеним концентрацијама арсена и популација централне Србије која конзумира воду за пиће без арсена (концентрација арсена је испод границе детекције).

Географска дистрибуција испитиваних популација у Републици Србији приказана је на графикону 1.



Графикон 1. Географска дистрибуција испитиване популације у Србији у којој су регистровани случајеви дијабетеса тип 2

У табели 8 приказана је величина популације општине Зрењанин и централне Србије и њихова полна дистрибуција, процењене средином сваке године на основу података Републичког завода за статистику.

Табела 8. Процена становништва општине Зрењанин и централне Србију према подацима Републичког завода за статистику у периоду од 2006. до 2010. године

Година *	Популација општине Зрењанин			Популација централне Србије		
	Укупно	Мушкарци	Жене	Укупно	Мушкарци	Жене
2006	128.527	62.321	66.206	5.408.971	2.631.154	2.777.817
2007	127.416	61.833	65.583	5.390.072	2.621.580	2.768.492
2008	126.325	61.345	64.980	5.370.833	2.611.884	2.758.949
2009	125.391	60.952	64.439	5.352.451	2.602.814	2.749.637
2010	124.501	60.575	63.926	5.333.851	2.593.849	2.740.002

* Процена на дан 30. јуни 2006., 30. јуни 2007., 30. јуни 2008., 30. јуни 2009. и 30. јуни 2010. године, Републички завод за статистику, Београд, 2006–2010.

Укупан број пријављених новодијагностикованих случајева дијабетеса тип 2 у испитиваним популацијама по годинама регистравања и по полу приказан је у табели 9.

Табела 9. Број пријављених случајева дијабетеса тип 2 у испитиваним популацијама по години регистравања и полу

Година пријављивања	Популација општине Зрењанин			Популација централне Србије		
	Укупно	Мушкарци	Жене	Укупно	Мушкарци	Жене
2006	465	230	235	12.554	6.200	6.354
2007	324	142	183	10.459	5.045	5.414
2008	386	171	215	10.024	4.719	5.305
2009	321	170	151	11.149	5.358	5.791
2010	449	214	235	11.862	5.634	6.228

Узимајући у обзир величине испитиваних популација, старосну структуру и полну дистрибуцију оболелих од дијабетеса мелитуса пријављених у Национални регистар у периоду од 2006. до 2010. године, израчунате су стандардизоване стопе инциденције за оболевање од дијабетеса тип 2 у општини Зрењанин и централној Србији (Табеле 10, 11, 12).

Стандардизована стопа инциденције дијабетеса тип 2 је у свакој години пријављивања била нумерички већа у популацији општине Зрењанин него у популацији централне Србије. Просечна вредност стандардизоване стопе инциденције за свих пет година пријављивања дијабетеса износила је 178,9 на 100.000 за популацију општине Зрењанин, а 120,9 на 100.000 становника за популацију централне Србије (Табела 10).

Табела 10. Стандардизована стопа инциденције дијабетеса тип 2 на 100.000 становника у укупној популацији општине Зрењанин и централне Србије по години регистравања

Година регистравања	Популација општине Зрењанин		Популација централне Србије	
	Стопа инциденције*	95% интервал поверења	Стопа инциденције*	95% интервал поверења
2006	218,6	199,2 – 239,4	136,4	134,0 – 138,8
2007	150,3	134,4 – 167,6	114,1	111,9 – 116,3
2008	173,4	156,5 – 191,5	107,9	105,8 – 110,0
2009	147,5	131,8 – 164,5	119,2	117,0 – 121,4
2010	204,9	186,4 – 224,7	126,7	124,4 – 129,0

* Стандардизовано према светској популацији (ASR-W)

Стандардизована стопа инциденције дијабетеса тип 2 је у периоду од 2006. до 2010. године била нумерички већа код мушкараца из општине Зрењанин него код мушкараца из централне Србије. Просечна вредност стандардизоване стопе инциденције за свих пет година пријављивања дијабетеса код мушкараца општине Зрењанин износила је 187,7 на 100.000, а код мушкараца централне Србије износила је 127,3 на 100.000 (Табела 11).

Табела 11. Стандардизована стопа инциденције дијабетеса тип 2 на 100.000 становника код мушкараца у општини Зрењанин и централној Србије по години регистровања

Година пријављивања	Популација општине Зрењанин – мушкарци		Популација централне Србије – мушкарци	
	Стопа инциденције*	95% интервал поверења	Стопа инциденције*	95% интервал поверења
2006	242,4	212,1 – 275,8	147,0	143,4 – 150,7
2007	142,2	119,8 – 167,6	120,2	116,9 – 123,6
2008	172,3	147,4 – 200,1	111,2	108,0 – 114,4
2009	169,4	144,9 – 196,8	126,0	122,6 – 129,4
2010	212,3	184,8 – 242,7	132,0	128,6 – 135,5

* Стандардизовано према светској популацији (ASR-W)

Стандардизована стопа инциденције дијабетеса тип 2 је у свакој години пријављивања била нумерички већа код жена са општине Зрењанин него код жена из централне Србије. Просечна вредност стандардизоване стопе инциденције за свих пет година пријављивања дијабетеса код жена општине Зрењанин износила је 171,1 на 100.000, а код жена централне Србије износила је 114,5 на 100.000 (Табела 12).

Табела 12. Стандардизована стопа инциденције дијабетеса тип 2 на 100.000 становника код жена општини Зрењанин и централној Србије по години регистровања

Година пријављивања	Популација општине Зрењанин – жене		Популација централне Србије – жене	
	Стопа инциденције*	95% интервал поверења	Стопа инциденције*	95% интервал поверења
2006	195,1	170,9 – 221,7	126,3	123,2 – 129,4
2007	159,3	137,0 – 184,2	108,1	105,2 – 111,0
2008	174,0	151,5 – 198,9	104,3	101,5 – 107,1
2009	128,4	108,7 – 150,6	112,7	109,8 – 115,6
2010	198,9	174,3 – 226,0	121,3	109,9 – 115,5

* Стандардизовано према светској популацији (ASR-W)

Узимајући у обзир број пријављених случајева дијабетеса и величину испитиваних популација израчунат је однос шанси за оболевање од дијабетеса тип 2 за сваку годину пријављивања (Табеле 13, 14, 15).

Популација општине Зрењанин је у свакој години пријављивања имала статистички значајно већу шансу да оболи од дијабетеса мелитуса тип 2 у поређењу са популацијом централне Србије. У просеку, популација општине Зрењанин имала је 1,52 пута (у распону од од 1,23 до 1,6) већу шансу да оболи од дијабетеса од популације централне Србије у периоду од 2006. до 2010. године.

Табела 13. Однос шанси оболевања од дијабетеса тип 2 у популацији општине Зрењанин у односу на популацију централне Србије у периоду од 2006. до 2010. године

Година пријављивања	Однос шанси	95% интервал поверења
2006	1,56	1,42 – 1,70
2007	1,31	1,17 – 1,46
2008	1,64	1,48 – 1,81
2009	1,23	1,10 – 1,37
2010	1,62	1,48 – 1,78

Мушкарци у општини Зрењанин у свакој години пријављивања имали су значајано већу шансу да оболе од дијабетеса тип 2 у поређењу са мушкарцима из централне Србије. У просеку, мушкарци општине Зрењанин имали су 1,52 пута (у распону од 1,19 до 1,63) већу шансу да оболе од дијабетеса од мушкараца централне Србије у периоду од 2006. до 2010. године (Табела 14).

Табела 14. Однос шанси оболевања од дијабетеса тип 2 код мушкараца у општини Зрењанин у односу на централну Србију у периоду од 2006. до 2010. године

Година пријављивања	Однос шанси	95% интервал поверења
2006	1,57	1,37–1,79
2007	1,19	1,01–1,41
2008	1,54	1,32–1,80
2009	1,36	1,16–1,58
2010	1,63	1,42–1,87

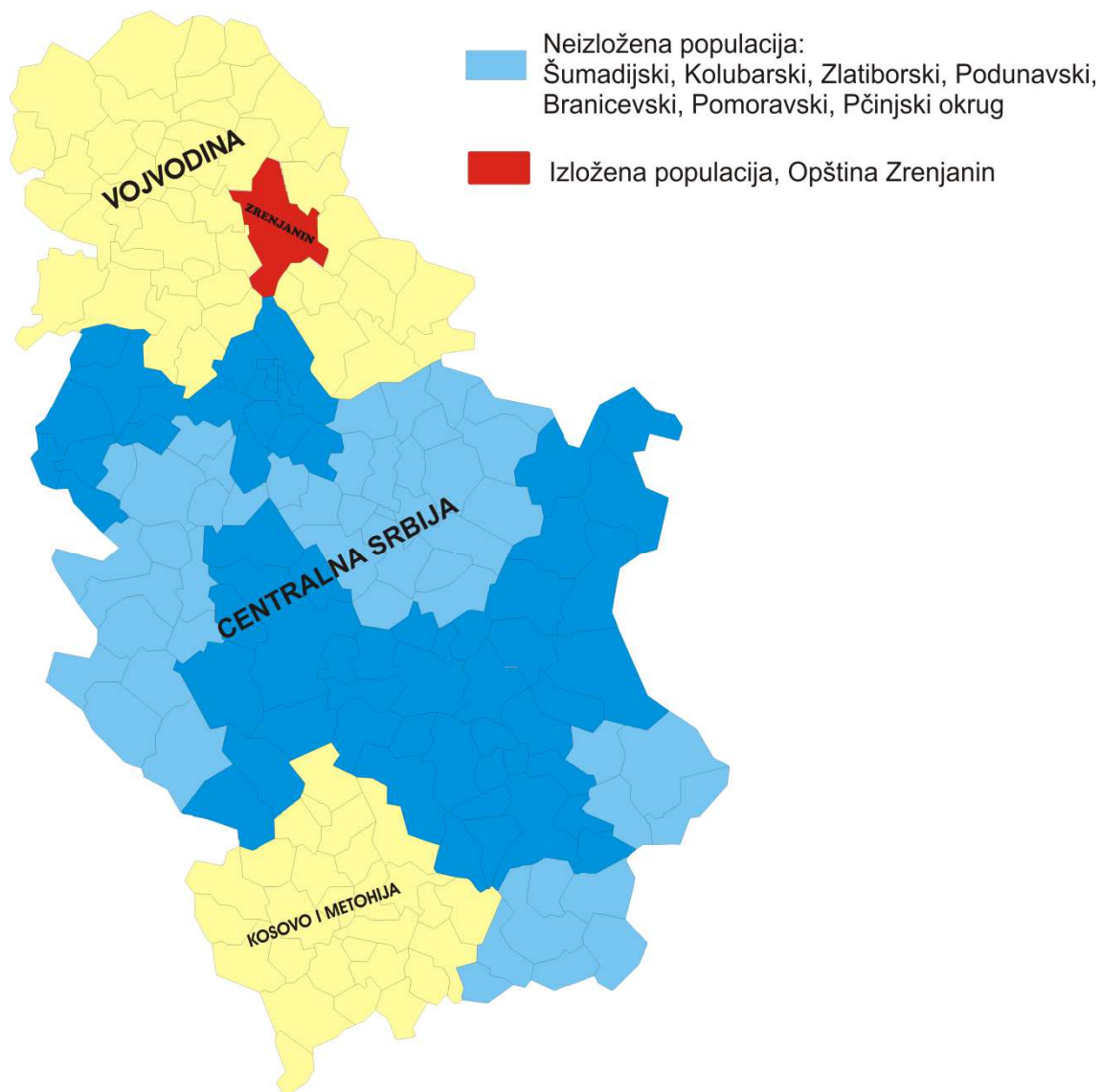
Жене у општини Зрењанин у свакој години пријављивања имале су значајно већу шансу да оболе од дијабетеса тип 2 у поређењу са женама из централне Србије. Однос шанси за изложене жене приближава се статистичкој значајности у четвртој години пријављивања у Национални регистар за дијабетес (2009. године). У просеку, жене општине Зрењанин имале су 1,52 пута (у распону од 1,11-1,72) већу шансу да оболе од дијабетеса од жена централне Србије у периоду од 2006. до 2010. године (Табела 15)

Табела 15. Однос шанси оболевања од дијабетеса тип 2 код жена у општини Зрењанин у односу на централну Србију у периоду од 2006. до 2010. године

Година пријављивања	Однос шанси	95% интервал поверења
2006	1,55	1,36 – 1,77
2007	1,43	1,23 – 1,65
2008	1,72	1,50 – 1,97
2009	1,11	0,95 – 1,31
2010	1,62	1,42 – 1,84

Национални регистар за дијабетес Републике Србије обухвата и факторе ризика за појаву дијабетеса тип 2. Фактори ризика праћени су код свих новодијагностикованих случајева на општини Зрењанин у периоду од 2008. до 2010. године. У централној Србији изабрано је седам округа – Шумадијски, Колубарски, Подунавски, Браничевски, Поморавски, Пиротски и Пчињски у којима су редовно праћени фактори ризика код свих новодијагностикованих случајева дијабетеса у истом периоду.

Географска дистрибуција испитиваних популација у Републици Србији приказана је на графикону 2.



Графикон 2. Географска дистрибуција испитиване популације у Србији код које су праћени фактори ризика за оболевање од дијабетеса тип 2 у периоду од 2008. године до 2010. године

Фактори ризика за појаву дијабетеса тип 2 и компликација ове болести у популацији општине Зрењанин и популацији изабраних округа централне Србије приказани су у следећим табелама (Табеле 16-21).

Особе са дијабетесом тип 2 пријављене у Национални регистар од 2008. до 2010. године из општине Зрењанин биле су под значајно већим ризиком да имају следеће кардиоваскуларне факторе ризика: позитивну породичну историју дијабетеса, прекомерни индекс телесне масе (преко 25 kg/m²), повишен ниво LDL холестерола (преко 2,5 mmol/L) и хипертензију (Табела 16).

Табела 16. Фактори ризика за појаву дијабетеса тип 2 пријављени у Национални регистар у периоду од 2008. до 2010. године у општини Зрењанин и централној Србији

Фактори ризика	Популација општине Зрењанин	Популација централне Србије	Релативни ризик	95% интервал поверења	Значајност теста*
Број случајева дијабетеса	1156	8491			
Породична историја дијабетеса (%)	438 (37,9)	2636 (31,0)	1,22	1,13–1,32	<0,001
Прекомерни индекс телесне масе (%)	831 (71,9)	4763 (56,1)	1,28	1,23–1,33	<0,001
Централни тип гојазности (%)	366 (31,7)	3141 (37,0)	0,85	0,78–0,93	<0,001

* Фишеров тест тачне вероватноће

Особе са дијабетесом из општине Зрењанин биле су под значајно мањим ризиком да имају централни тип гојазности (дефинисан као обим струка преко 94 cm за мушкарце, односно 80 cm за жене), да имају повишен ниво укупног холестерола (преко 5,1 mmol/L) и повишен ниво триглицерида (преко 1,7 mmol/L) него што су то особе из централне Србије (Табела 17).

Табела 17. Фактори ризика за појаву компликација дијабетеса тип 2 пријављени у Национални регистар у периоду од 2008. до 2010. године у општини Зрењанин и централној Србији

Фактори ризика	Популација општине Зрењанин	Популација централне Србије	Релативни ризик	95% интервал поверења	Значајност теста*
Број случајева дијабетеса	1156	8491			
Активни пушач (%)	194 (16,8)	1624 (19,1)	0,87	0,77–1,00	0,059
Повишени ниво холестерола (%)	694 (60,0)	6385 (75,2)	0,80	0,76–0,84	<0,001
Снижен ниво HDL холестерола (%)	121 (10,5)	1052 (12,4)	0,84	0,71–1,00	0,614
Повишен ниво LDL холестерола (%)	193 (16,7)	1712 (20,2)	0,83	0,72–0,95	<0,05
Повишен ниво триглицерида (%)	513 (44,4)	5106 (60,1)	0,74	0,69–0,79	<0,001
Хипертензија (%)	769 (78,6)	4094 (65,5)	1,20	1,15-1,24	<0,001

* Фишеров тест тачне вероватноће

Мушкарци са дијабетесом тип 2 пријављени у Национални регистар од 2008. до 2010. године из општине Зрењанин имали су значајно већи ризик за појаву хроничних компликација због присуства следећих кардиоваскуларних фактора ризика: позитивна породична анамнеза дијабетеса, прекомерни индекс телесне масе (преко 25 kg/m²), снижен ниво HDL холестерола (мањи од 1,03 mmol/L) и повишен ниво LDL холестерола (преко 2,5 mmol/L) (Табела 18).

Табела 18. Фактори ризика за појаву дијабетеса тип 2 пријављени у Национални регистар у периоду од 2008. до 2010. године код мушкараца у општини Зрењанин и централној Србији

Фактори ризика	Мушкарци општине Зрењанин	Мушкарци централне Србије	Релативни ризик	95% интервал поверења	Значајност теста*
Број случајева дијабетеса	555	4064			
Породична историја дијабетеса (%)	201 (36,2)	1231 (30,3)	1,19	1,06–1,35	<0,05
Прекомерни индекс телесне масе (%)	394 (71,0)	2438 (60,0)	1,18	1,11–1,25	<0,001
Централни тип гојазности (%)	108 (19,5)	1445 (35,6)	0,54	0,46–0,65	<0,001

* Фишеров тест тачне вероватноће

Мушкарци са дијабетесом из општине Зрењанин били су под значајно мањим ризиком да буду пушачи, да имају централни тип гојазности (обим струка преко 94 cm), повишен ниво укупног холестерола (преко 5,1 mmol/L) и повишен ниво триглицерида (преко 1,7 mmol/L) него што су то мушкарци из централне Србије (Табела 19).

Табела 19. Фактори ризика за појаву компликација дијабетеса тип 2 пријављени у Национални регистар у периоду од 2008. до 2010. године код мушкараца у општини Зрењанин и централној Србији

Фактори ризика	Мушкарци општине Зрењанин	Мушкарци централне Србије	Релативни ризик	95% интервал поверења	Значајност теста*
Број случајева дијабетеса	555	4064			
Активни пушач (%)	88 (15,9)	1039(25,6)	0,62	0,51–0,76	<0,001
Повишени ниво холестерола (%)	304 (54,8)	3007 (74,0)	0,74	0,68–0,80	<0,001
Снижен ниво HDL холестерола (%)	92 (16,6)	370 (9,1)	1,82	1,47–2,25	<0,001
Повишен ниво LDL холестерола (%)	155 (27,9)	849 (20,9)	1,34	1,15–1,55	<0,001
Повишен ниво триглицерида (%)	240 (43,2)	2455 (60,4)	0,71	0,65–0,79	<0,001
Хипертензија (%)	359 (64,7)	1802 (60,5)	1,07	0,99-1,14	0,064

* Фишеров тест тачне вероватноће

Жене са дијабетесом тип 2 пријављене у Национални регистар од 2008. до 2010. године из општине Зрењанин биле су под значајно већим ризиком да имају следеће кардиоваскуларне факторе ризика: позитиву породичну историју дијабетеса, прекомерни индекс телесне масе (преко 25 kg/m²) и централни тип гојазности и да буду активни пушачи (Табела 20).

Табела 20. Фактори ризика за појаву дијабетеса тип 2 пријављени у Национални регистар у периоду од 2008. до 2010. године код жена у општини Зрењанин и централној Србији

Фактори ризика	Жене општине Зрењанин	Жене централне Србије	Релативни ризик	95% интервал поверења	Значајност теста*
Број случајева дијабетеса	601	4427			
Породична историја дијабетеса (%)	237 (39,4)	1405 (31,7)	1,24	1,11–1,38	<0,001
Прекомерни индекс телесне масе (%)	437 (72,7)	2325 (52,5)	1,38	1,31–1,46	<0,001
Централни тип гојазности (%)	258 (42,9)	1696 (38,3)	1,12	1,01–1,24	<0,05

* Фишеров тест тачне вероватноће

Жене са дијабетесом из општине Зрењанин биле су под значајно мањим ризиком да имају повишен ниво укупног холестерола (преко 5,1 mmol/L), снижен ниво HDL холестерола (мањи од 1,29 mmol/L), повишен ниво LDL холестерола (преко 2,5 mmol/L) и повишен ниво триглицерида (преко 1,7 mmol/L) него што су то жене из централне Србије (Табела 21).

Табела 21. Фактори ризика за појаву компликација дијабетеса тип 2 пријављени у Национални регистар у периоду од 2008. до 2010. године код жена у општини Зрењанин и централној Србији

Фактори ризика	Жене општине Зрењанин	Жене централне Србије	Релативни ризик	95% интервал поверења	Значајност теста*
Број случајева дијабетеса	601	4427			
Активни пушач (%)	106 (17,6)	585 (13,2)	1,33	1,10–1,61	<0,001
Повишени ниво холестерола (%)	390 (64,9)	3378 (76,3)	0,85	0,80–0,90	<0,001
Снижен ниво HDL холестерола (%)	29 (4,8)	682 (15,4)	0,31	0,23–0,45	<0,001
Повишен ниво LDL холестерола (%)	38 (6,3)	863 (19,5)	0,32	0,24–0,44	<0,001
Повишен ниво триглицерида (%)	273 (45,4)	2651 (59,9)	0,76	0,69–0,83	<0,001
Хипертензија (%)	410 (68,2)	2292 (70,1)	0,97	0,92-1,03	0,358

* Фишеров тест тачне вероватноће

Популација општине Зрењанин надаље је подељена на популацију која конзумира воду која садржи арсен у концентрацијама преко $\geq 80 \mu\text{g/L}$ (75. перцентил вредности арсена у води) и на популацију која конзумира воду са арсеном $\leq 1 \mu\text{g/L}$ (25. перцентил вредности арсена у води).

На основу величине тих популација и броја оболелих израчунат је однос шанси за оболевање од дијабетеса тип 2 за цео период регистрација од 2006. до 2010. године (Табеле 22-24).

Популација општине Зрењанин која је изложена арсену у води у концентрацијама преко $80 \mu\text{g/L}$ имала је у периоду од 2006. до 2010. године значајно већу шансу да оболи од дијабетеса мелитуса тип 2 у поређењу са популацијом исте општине која конзумира арсен у води у концентрацији $\leq 1 \mu\text{g/L}$ (Табела 22).

Табела 22. Однос шанси оболевања од дијабетеса тип 2 за популацију која конзумира воду са арсеном $\geq 80 \mu\text{g/L}$, у односу на популацију која конзумира воду са арсеном $\leq 1 \mu\text{g/L}$ унутар општине Зрењанин

Укупна популација	Арсен у води $\geq 80 \mu\text{g/L}$	Арсен у води $\leq 1 \mu\text{g/L}$	Однос шанси	95% интервал поверења
Величина популације	93.578	30.018		
Број оболелих од дијабетеса тип 2	1.425	348	1,31	1,17 – 1,48

Мушкарци са општине Зрењанин који су изложени арсену у води у концентрацијама преко 80 µg/L имали су у периоду од 2006. до 2010. године значајно већу шансу да оболе од дијабетеса мелитуса тип 2 у поређењу са мушкарцима из исте општине који конзумирају арсен у води у концентрацији ≤ 1 µg/L (Табела 23).

Табела 23. Однос шанси оболевања од дијабетеса тип 2 за мушкарце који конзумирају воду са арсеном ≥ 80 µg/L, у односу на мушкарце који конзумирају воду са арсеном ≤ 1 µg/L унутар општине Зрењанин

Мушкарци	Арсен у води ≥ 80 µg/L	Арсен у води ≤ 1 µg/L	Однос шанси	95% интервал поверења
Величина популације	46.133	14.948		
Број оболелих од дијабетеса тип 2	668	165	1,31	1,11 – 1,56

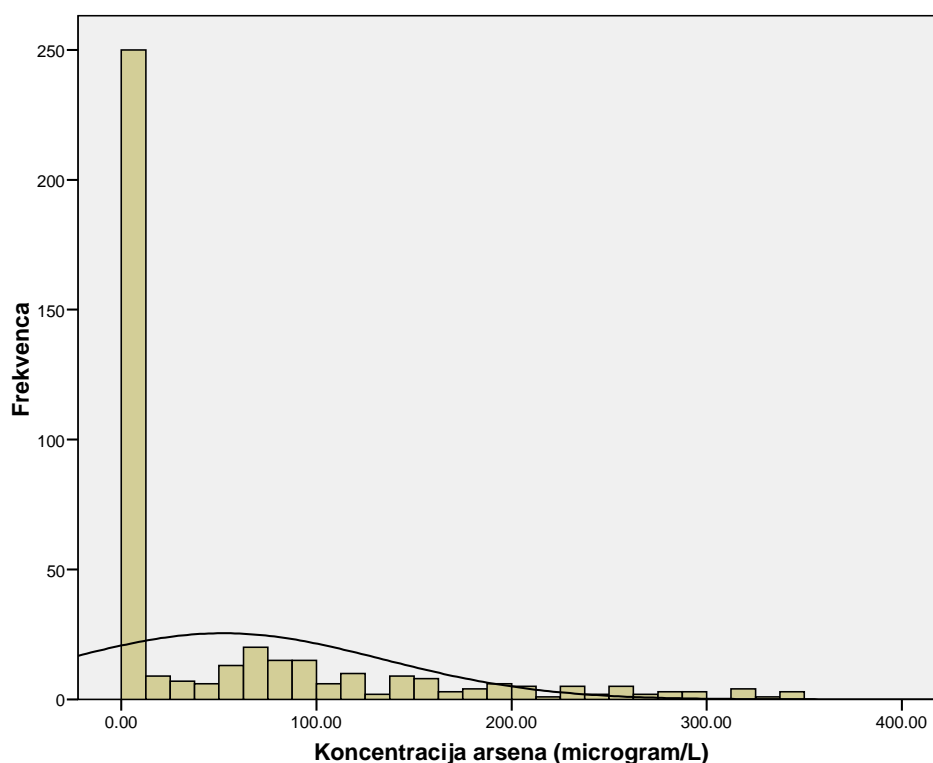
Жене са општине Зрењанин које су изложене арсену у води у концентрацијама преко 80 µg/L имале су у периоду од 2006. до 2010. године значајно већу шансу да оболе од дијабетеса мелитуса тип 2 у поређењу са женама са исте општине које конзумирају арсен у води у концентрацији ≤ 1 µg/L, што приказује Табела 24.

Табела 24. Однос шанси оболевања од дијабетеса тип 2 код жена које конзумирају воду са арсеном ≥ 80 µg/L, у односу на жене које конзумирају воду са арсеном ≤ 1 µg/L унутар општине Зрењанин

Жене	Арсен у води ≥ 80 µg/L	Арсен у води ≤ 1 µg/L	Однос шанси	95% интервал поверења
Величина популације	50.315	14.972		
Број оболелих од дијабетеса тип 2	757	183	1,23	1,05 – 1,45

4.2 МЕРЕЊА КОНЦЕНТРАЦИЈЕ АРСЕНА У ВОДИ ЗА ПИЋЕ НА ТЕРИТОРИЈИ ОПШТИНЕ ЗРЕЊАНИН

Концентрација арсена у води за пиће мерена је у току 2003., 2006., 2010. и 2011. године на територији општине Зрењанин. Узорци воде су узимани са изворишта и из водоводне мреже у свим насељима ове општине. Укупан број узорака воде за анализу у овом периоду износио је 417. Просечна концентрација арсена у свим насељима у општини Зрењанин износила је $52,29 \pm 81,67 \mu\text{g/L}$, медијана $2,00 \mu\text{g/L}$, распон вредности $0,13\text{--}349,00 \mu\text{g/L}$. Дистрибуција концентрација арсена у води за пиће из свих анализираних узорака приказана је на графикону 3.



Графикон 3. Дистрибуција просечних концентрација арсена у води за пиће на територији општине Зрењанин

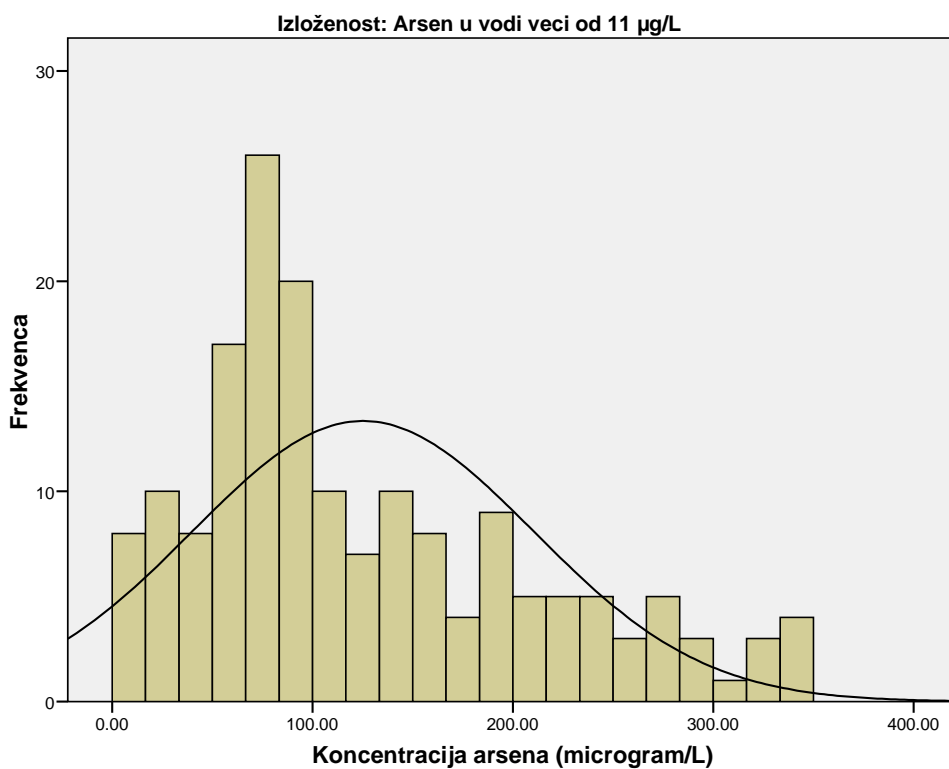
Према Правилнику о хигијенској исправности воде за пиће Републике Србије, највећа дозвољена концентрација арсена у води за пиће износи 10 µg/L. На основу овог критеријума извршена је подела свих насеља општине Зрењанин на изложена насеља (концентрација арсена у води >10 µg/L) и неизложена насеља (концентрација арсена у води ≤10 µg/L). Географска дистрибуција изложених и неизложених насеља на општини Зрењанин приказана је на графикону 4.



Графикон 4. Географска дистрибуција насеља општине Зрењанин према концентрацијама арсена у води за пиће (µg/L)

Легенда: црвеном бојом су означене концентрације арсена веће од максимално дозвољене концентрације према важећем Правилнику о хигијенској исправности воде за пиће (10 µg/L); црном бојом су означене концентрације арсена мање од максимално дозвољене концентрације према важећем Правилнику о хигијенској исправности воде за пиће (10 µg/L)

Укупан број узорака воде за анализу из изложених насеља био је 171, а из неизложених насеља био је 246. Дистрибуција концентрација арсена у води за пиће у изложеним насељима приказана је на графикону 5.



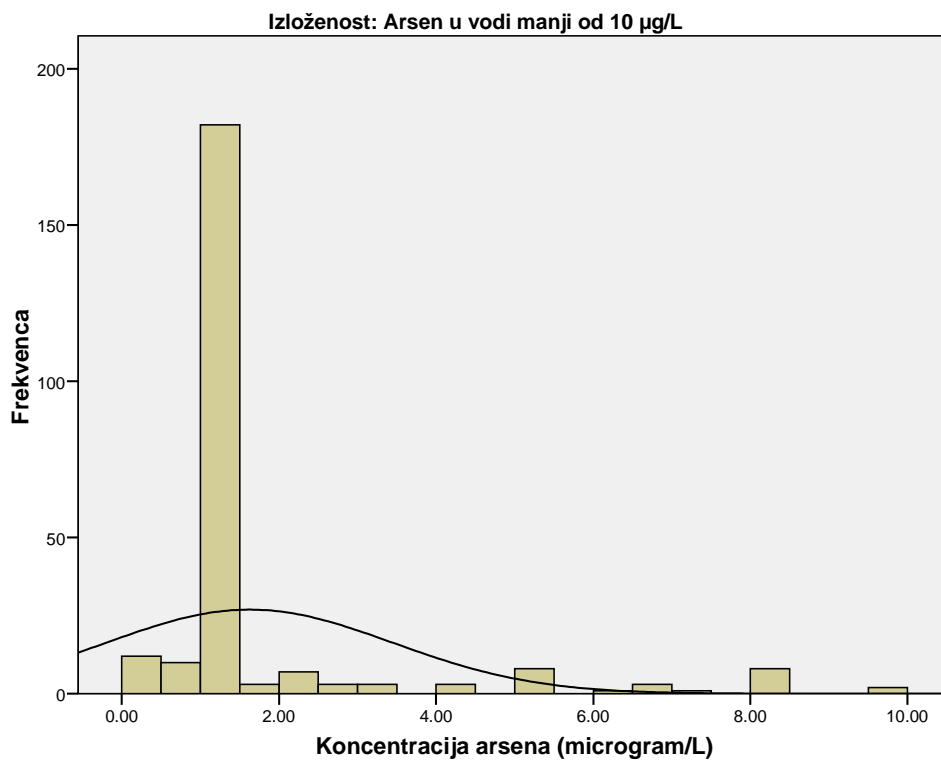
Графикон 5. Дистрибуција просечних концентрација арсена у води за пиће из изложених насеља унутар општине Зрењанин

Просечне концентрације арсена у појединачним изложеним насељима општине Зрењанин приказане су у табели 25. Просечна концентрација арсена у девет изложених насеља општине Зрењанин износила је $125,19 \pm 85,18 \mu\text{g/L}$, медијана $95,00 \mu\text{g/L}$, распон вредности $11,00\text{--}349,00 \mu\text{g/L}$.

Табела 25. Концентрације арсена у води за пиће ($\mu\text{g/L}$) у изложеним насељима општине Зрењанин измерене у периоду од 2003. до 2011. године

Место	Средња вредност	Медијана	Стандардна девијација	Минимум	Максимум
Арадац	108,79	118,30	39,96	40,00	167,00
Елемир	134,64	150,00	71,36	17,00	224,00
Фаркаждин	17,37	13,00	8,34	8,00	35,53
Јанков мост	67,23	60,00	43,23	1,00	193,00
Клек	68,58	70,00	15,05	30,00	96,00
Меленци	216,94	230,00	80,93	70,00	349,00
Михајлово	81,79	83,00	22,18	30,00	117,00
Тараш	252,88	270,00	77,84	70,00	344,00
Зрењанин	124,03	115,00	48,88	60,00	294,00

Дистрибуција концентрација арсена у води за пиће у неизложеним насељима приказана је на графикону б.



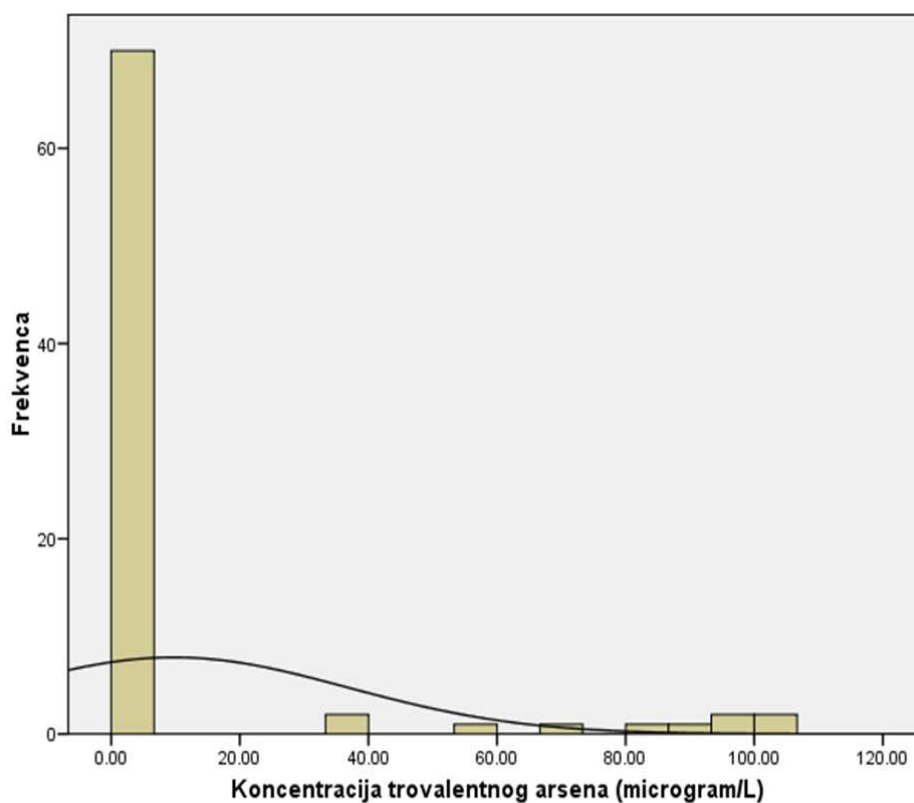
Графикон б. Дистрибуција просечних концентрација арсена у води за пиће из неизложених насеља унутар општине Зрењанин

Просечне концентрације арсена у појединачним неизложеним насељима општине Зрењанин приказане су у табели 26. Просечна концентрација арсена у тринаест неизложених насеља у општини Зрењанин износила је $1,62 \pm 1,82 \mu\text{g/L}$, медијана $1,00 \mu\text{g/L}$, распон вредности $0,13\text{--}10,00 \mu\text{g/L}$.

Табела 26. Концентрације арсена у води за пиће ($\mu\text{g/L}$) у неизложеним насељима општине Зрењанин измерене у периоду од 2003. до 2011. године

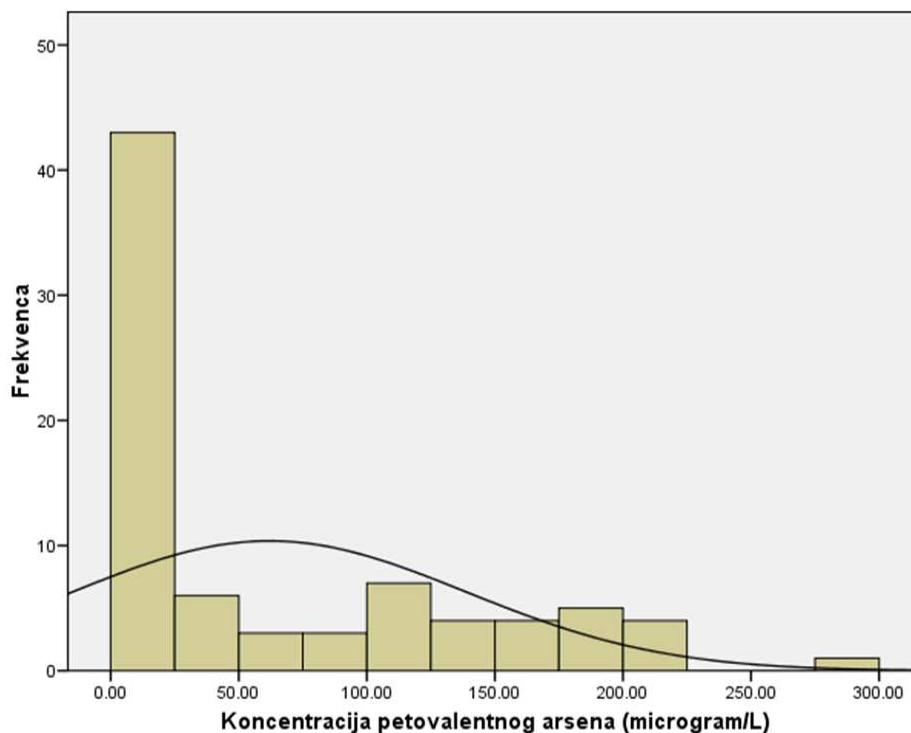
Место	Средња вредност	Медијана	Стандардна девијација	Минимум	Максимум
Бан.	0,98	1,00	0,15	0,57	1,40
Деспотовац	0,90	1,00	0,24	0,29	1,00
Бело Блато	0,90	1,00	0,24	0,29	1,00
Ботош	1,67	1,00	1,69	1,00	8,00
Чента	1,66	1,00	1,15	1,00	5,20
Ечка	0,89	1,00	0,26	0,26	1,00
Книћанин	0,93	1,00	0,19	0,28	1,00
Лазарево	6,27	6,64	1,47	4,00	8,00
Лукићево	0,99	1,00	0,20	0,55	1,62
Лукино село	1,04	1,00	0,30	0,54	2,00
Орловат	0,87	1,00	0,31	0,13	1,00
Перлез	1,67	1,00	1,10	1,00	5,00
Стајићево	1,01	1,00	0,21	0,62	1,76
Томашевац	0,92	1,00	0,20	0,35	1,00

Концентрација тровалентног и петовалентног арсена у води за пиће мерена је у току 2011. године на целој територији општине Зрењанин. Укупан број узорака воде за анализу у овом периоду износио је 80. Просечна концентрација тровалентног арсена у води у свим насељима општине Зрењанин износила је $9,69 \pm 27,11 \mu\text{g/L}$, медијана $0,05 \mu\text{g/L}$, распон вредности $0,05\text{--}106,53 \mu\text{g/L}$. Дистрибуција концентрација тровалентног арсена у води за пиће из свих анализираних узорака приказана је на графикону 7.



Графикон 7. Дистрибуција просечних концентрација тровалентног арсена у води за пиће на територији општине Зрењанин

Просечна концентрација петовалентног арсена у води у свим насељима општине Зрењанин износила је $61,95 \pm 76,93 \mu\text{g/L}$, медијана $10,43 \mu\text{g/L}$, распон вредности $0,08\text{--}293,95 \mu\text{g/L}$. Дистрибуција концентрација петовалентног арсена у води за пиће из свих анализираних узорака приказана је на графикону 8.



Графикон 8. Дистрибуција просечних концентрација петовалентног арсена у води за пиће на територији општине Зрењанин

4.3 РЕЗУЛТАТИ ДРУГЕ ФАЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

Друга фаза истраживања обухватила је анализу узорка особа са дијабетесом мелитусом тип 2 који се лече у Саветовалишту за дијабетес Дома здравља Зрењанин.

4.3.1 Основне карактеристике испитиваних група

Истраживањем је обухваћено 287 испитаника. Испитаници су подељени у две групе – изложене и неизложене. Група изложених представља групу људи са дијабетесом који пију воду која садржи арсен у концентрацији $>10 \mu\text{g/L}$ (151 испитаника). Група неизложених обухвата особе са дијабетесом које пију воду са садржајем арсена $\leq 10 \mu\text{g/L}$ (136 испитаника).

4.3.1.1 Дескрипција испитиваних група

Старост испитаника се кретала од 34 до 87 година, при чему су неизложени испитаници у просеку били две године старији од испитаника који конзумирају воду са арсеном. Утврђена је статистички значајна разлика међу испитиваним групама (Табела 27).

Табела 27. Старост испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Изложени	149	62,68	8,86		
Неизложени	136	65,15	8,41	-2,400	0,017
Укупно	285	63,63	9,11		

* Студентов т-тест

Расподела испитаника по полу је била приближно једнака у обе испитиване групе (Табела 28).

Табела 28. Дистрибуција испитаника по полу у односу на изложеност арсену у води за пиће

Пол		Изложени	Неизложени	Укупно
Мушки	N (%)	69 (45,7)	51 (37,5)	120 (41,8)
Женски	N (%)	82 (54,3)	85 (62,5)	167 (58,2)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=1,975$; $p=0,160$

Испитаници који су изложени арсену у води имају виши степен образовања. Они чешће имају завршену средњу школу, вишу школу или факултет у поређењу са испитаницима који припадају неизложеној групи. Утврђена је статистички значајна разлика у нивоу образовања међу испитиваним групама (Табела 29).

Табела 29. Ниво образовања испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Образовање		Изложени	Неизложени	Укупно
Мање од 4 разреда	N (%)	6 (4,0)	24 (17,6)	30 (10,5)
Основна школа	N (%)	42 (27,8)	70 (51,5)	112 (39,0)
Средња школа	N (%)	84 (55,6)	37 (27,2)	121 (42,2)
Виша и висока спрема	N (%)	19 (12,6)	5 (3,7)	24 (8,4)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=43,558$; $p<0,001$

Испитаници који су изложени арсену чешће су пензионери, трговци и возачи, док су испитаници који нису изложени арсену чешће радници, техничари и домаћице. Разлика у учесталости појединих занимања међу групама је статистички значајна (Табела 30).

Табела 30. Занимање испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Занимање		Изложени	Неизложени	Укупно
Пензионер	N (%)	67 (44,4)	15 (11,0)	82 (28,6)
Радник, техничар	N (%)	45 (29,8)	43 (31,6)	88 (30,7)
Домаћица	N (%)	26 (17,2)	65 (47,8)	91 (31,7)
Траговац, возач, фризер	N (%)	9 (16,0)	10 (7,4)	19 (6,6)
Инжињер	N (%)	4 (2,6)	3 (2,2)	7 (2,4)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=50,454$; $p<0,001$

Код свих испитаника дијабетес мелитус је дијагностикован у узрасту од 55 година у просеку, распон од 28 до 87 година. Код изложених испитаника дијабетес тип 2 се јављао у ранијој животној доби, и то 4 године раније. Ова разлика у времену оболевања се показала статистички значајном (Табела 31).

Табела 31. Старост испитаника у тренутку дијагностиковања дијабетеса тип 2 у односу на изложеност арсену у води за пиће

Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Изложени	151	53,56	10,41		
Неизложени	136	57,37	9,91	-3,167	0,002
Укупно	287	55,36	10,34		

* Студентов т-тест

Код свих испитаника дијабетес мелитус просечно траје 8 година, односно у распону од 1 до 33 година. Није утврђена статистички значајна разлика у трајању дијабетеса међу групама (Табела 32).

Табела 32. Трајање дијабетеса тип 2 у односу на изложеност арсену у води за пиће

Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	р вредност
Изложени	151	8,72	7,90		
Неизложени	136	7,78	7,26	-0,799	0,424
Укупно	287	8,27	7,60		

* Ман-Витнијев У тест

Половина испитаника из обе групе није имала дијабетес у породици. Родитељи испитаника су имали дијабетес у 26% случајева, више чланова породице у око 12% случајева, а браћа и сестре у само око 8% случајева. Неизложене особе су статистички значајно чешће изјавиле да дијабетес имају њихова браћа или сестре (Табела 33).

Табела 33. Породична историја дијабетеса код испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Породична историја дијабетеса		Изложени	Неизложени	Укупно	Вредност	р
					теста	вредност
Бар један родитељ	N (%)	36 (23,8)	29 (31,2)	65 (26,6)	1,587	0,208
Браћа или сестре	N (%)	7 (4,6)	12 (12,9)	19 (7,8)	5,478	0,019
Више чланова породице	N (%)	21 (13,9)	9 (9,7)	30 (12,3)	0,955	0,328
Нико	N (%)	87 (57,6)	43 (46,2)	130 (53,3)		

Код већине испитаника из обе групе (264 особе, односно 92%) није утврђено присуство других болести осим дијабетеса мелитуса и то подједнако у групи изложених (138 особа, 91,4%) и у групи неизложених (126 особа, 92,6%). Табела 34 приказује дистрибуцију других обољења по групама изложености.

Међу испитиваним групама нису утврђене статистички значајне разлике у учесталости болести штитне жлезде, жучне кесе, болести коже или депресије. Особе које нису изложене арсену у води за пиће чешће су имале хроничне болести плућа (Табела 34).

Табела 34. Друге болести код испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Друге болести		Изложени	Неизложени	Укупно	Вредност теста	р вредност
Операција жучне кесе	N (%)	4 (2,6)	4 (2,9)	8 (2,8)	0,023	0,881
Болести штитне жлезде	N (%)	6 (4,0)	1 (0,7)	7 (2,4)	3,153	0,076
Депресија	N (%)	1 (0,7)	0	1 (0,3)	0,904	0,342
Болести коже	N (%)	1 (0,7)	0	1 (0,3)	0,904	0,342
Паркинсонова болест	N (%)	1 (7,7)	0	1 (4,3)	0,904	0,342
Хроничне плућне болести	N (%)	0	5 (3,7)	5 (1,7)	5,650	0,017

4.3.1.2 Животне навике испитиваних група

Већина испитаника из групе неизложених арсену су непушачи; већина испитаника из групе изложених изјавили су да су активни или бивши пушачи. Уочене разлике међу групама су високо статистички значајне (Табела 35).

Табела 35. Пушачке навике код испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Пушење		Изложени	Неизложени	Укупно
Активни пушач	N (%)	33 (21,9)	18 (13,2)	51 (17,8)
Бивши пушач	N (%)	56 (37,1)	33 (24,3)	89 (31,0)
Непушач	N (%)	62 (41,1)	85 (62,5)	147 (51,2)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=13,206$; $p=0,001$

Особе које су активни или бивши пушачи у просеку пуше или су пушиле 24 цигарете дневно (распон 2-80 цигарета) у трајању од 25 година (распон 2-60 година). Није утврђена статистички значајна разлика у годинама пушења и броју цигарета дневно међу испитиваним групама (Табела 36).

Табела 36. Карактеристике пушачких навика према изложености арсену у води за пиће

Карактеристике	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Године пушења	Изложени	89	24,00	12,51	-1,655	0,098
	Неизложени	51	27,96	13,65		
	Укупно	140	25,44	13,03		
Број цигарета	Изложени	88	22,74	13,26	-1,229	0,219
	Неизложени	51	26,57	17,05		
	Укупно	139	24,14	14,82		

* Ман-Витнијев У тест

Особе које нису изложене арсену у води за пиће статистички значајно чешће су изложене дуванском диму код куће у поређењу са изложеним испитаницима (Табела 37).

Табела 37. Изложеност испитаника дуванском диму код куће у односу на изложеност арсену у води за пиће

Изложеност дуванском диму код куће		Изложени	Неизложени	Укупно
Да	N (%)	20 (13,2)	33 (24,3)	53 (18,5)
Не	N (%)	131 (86,8)	103 (75,7)	234 (81,5)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=5,771$; $p=0,016$

Просечна изложеност свих испитаника дуванском диму код куће траје око 4 сата дневно (распон 1-10 сати), у трајању од 30 година (распон 6-50 година). Особе које нису изложене арсену у води значајно су дуже у току дана изложене дуванском диму код куће. Није утврђена статистички значајна разлика у годинама изложености дуванском диму код куће међу испитиваним групама (Табела 38).

Табела 38. Трајање изложености дуванском диму код куће према изложености арсену у води за пиће

Трајање изложености	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Дневно (сати)	Изложени	22	3,86	2,01	-2,340	0,019
	Неизложени	33	4,79	1,90		
	Укупно	55	4,42	1,98		
Године изложености	Изложени	22	31,28	8,58	-0,054	0,957
	Неизложени	33	30,58	9,54		
	Укупно	55	30,85	9,10		

* Ман-Витнијев У тест

Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости изложености дуванском диму на послу између испитиваних група (Табела 39).

Табела 39. Изложеност испитаника дуванском диму на послу у односу на изложеност арсену у води за пиће

Изложеност дуванском диму на послу		Изложени	Неизложени	Укупно
Да	N (%)	26 (17,2)	13 (9,6)	39 (13,6)
Не	N (%)	125 (82,8)	123 (90,4)	248 (86,4)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=3,575$; $p=0,059$

Просечна изложеност свих испитаника дуванском диму на послу траје 6,5 сати дневно (распон 0,5-8 сати), у трајању од 30 година (распон 10-50 година). Није утврђена статистички значајна разлика у просечној дневној изложености и годинама изложености дуванском диму на послу међу испитиваним групама (Табела 40).

Табела 40. Трајање изложености дуванском диму на послу према изложености арсену у води за пиће

Трајање изложености	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Дневно (сати)	Изложени	23	6,65	1,97	0,609	0,668
	Неизложени	12	6,21	2,33		
	Укупно	35	6,50	2,08		
Године изложености	Изложени	23	30,13	8,26	0,723	0,745
	Неизложени	12	30,58	7,72		
	Укупно	35	30,28	7,96		

* Ман-Витнијев У тест

Већина испитаника из обе групе се не бави рекреативним физичким активностима. Испитаници који су изложени арсену се нешто чешће баве рекреацијом, али разлике у учесталости међу групама нису статистички значајне (Табела 41).

Табела 41. Рекреативна физичка активност испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Учесталост физичке активности		Изложени	Неизложени	Укупно
Никада	N (%)	131 (86,8)	124 (91,2)	255 (88,9)
Два пута недељно	N (%)	14 (9,3)	4 (2,9)	18 (6,3)
3-5 пута недељно	N (%)	3 (2,0)	2 (1,5)	5 (1,7)
Свакодневно	N (%)	3 (2,0)	6 (4,4)	9 (3,1)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=6,181$; $p=0,103$

Рекреативна физичка активност код испитаника који су изјавили да се баве физичком активнишћу просечно траје око 40 минута дневно, (распон 1-120 минута), у периоду од 10 година (распон 0,5-40 година). Није утврђена статистички значајна разлика у дневном трајању рекреативне физичке активности и годинама трајања активности међу испитиваним групама (Табела 42).

Табела 42. Трајање физичке активности према изложености арсену у води за пиће

Трајање активности	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Дневно (минути)	Изложени	20	36,15	20,54	0,432	0,472
	Неизложени	9	46,89	33,57		
	Укупно	29	39,48	25,18		
Године активности	Изложени	20	11,52	10,65	0,457	0,472
	Неизложени	9	7,06	4,68		
	Укупно	29	10,14	9,36		

* Ман-Витнијев У тест

Скоро две трећине испитаника са дијабетесом из обе групе никада нису конзумирале жестока аклохолна пића пре појаве болести. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости конзумирања жестоких пића међу испитиваним групама (Табела 43).

Табела 43. Учесталост пијења жестоких пића у односу на изложеност арсену у води за пиће

Жестока пића		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	111 (73,5)	86 (63,2)	197 (68,6)
1-3 пута месечно	N (%)	2 (1,3)	6 (4,4)	8 (2,8)
1-3 пута недељно	N (%)	13 (8,6)	10 (7,4)	23 (8,0)
4-7 пута недељно	N (%)	3 (2,0)	8 (5,9)	11 (3,8)
Свакодневно	N (%)	22 (14,6)	26 (19,1)	48 (16,7)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=7,406$; $p=0,116$

Међу испитаницима из обе групе који су конзумирали жестока алкохолна пића уочава се да је просечан број попијених чаша био 3 дневно (распон 1-10 чаша). Није утврђена статистички значајна разлика у количини жестоких алкохолних пића међу испитиваним групама (Табела 44).

Табела 44. Просечан број чаша жестоког пића дневно у односу на изложеност арсену у води за пиће

Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Изложени	39	2,92	2,38		
Неизложени	48	3,50	3,14	-0,264	0,792
Укупно	87	3,24	2,82		

* Ман-Витнијев У тест

Преко 95% испитаника са дијабетесом из обе групе никада није конзумирало вино пре болести. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости пијења вина међу испитиваним групама (Табела 45).

Табела 45. Учесталост пијења вина у односу на изложеност арсену у води за пиће

Пиво		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	145 (96,0)	135 (99,3)	280 (97,6)
1-3 пута месечно	N (%)	1 (0,7)	0	1 (0,3)
1-3 пута недељно	N (%)	3 (2,0)	1 (0,7)	4 (1,4)
4-7 пута недељно	N (%)	2 (1,3)	0	2 (0,7)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=3,583$; $p=0,310$

Међу испитаницима из обе групе који су конзумирали вино уочава се да је просечан број попијених чаша дневно био 2 (распон 1-4 чаше). Није утврђена статистички значајна разлика у броју чаша вина међу испитиваним групама (Табела 46).

Табела 46. Просечан број чаша вина дневно у односу на изложеност арсену у води за пиће

Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Изложени	6	1,67	0,52		
Неизложени	1	4,00	-	-1,673	0,094
Укупно	7	2,00	1,00		

* Ман-Витнијев У тест

Преко 90% испитаника са дијабетесом из обе групе је изјавило да није конзумирало пиво пре појаве болести. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости пијења пива међу испитиваним групама (Табела 47).

Табела 47. Учесталост пијења пива у односу на изложеност арсену у води за пиће

Вино		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	138 (91,4)	127 (93,4)	265 (92,3)
1-3 пута месечно	N (%)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
1-3 пута недељно	N (%)	5 (3,3)	2 (1,5)	7 (2,4)
4-7 пута недељно	N (%)	4 (2,6)	0	4 (1,4)
Свакодневно	N (%)	3 (2,0)	6 (4,4)	9 (3,1)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=5,975$; $p=0,201$

Међу испитаницима из обе групе који су конзумирали пиво уочава се да су просечно конзумирали 2 чаше дневно (распон 1-6 чаша). Није утврђена статистички значајна разлика у броју чаша пива међу испитиваним групама (Табела 48).

Табела 48. Просечан број чаша пива дневно у односу на изложеност арсену у води за пиће

Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Изложени	13	2,38	1,56		
Неизложени	8	1,62	1,06	-1,386	0,166
Укупно	21	2,10	1,41		

* Ман-Витнијев У тест

Једна трећина испитаника са дијабетесом из обе групе није имала стресне ситуације пре појаве болести. Најчешћа стресна ситуација у обе испитиване групе била је губитак блиског члана породице (код 30% испитаника). Нису утврђене статистички значајне разлике у учесталости појединих стресних ситуација међу испитиваним групама (Табела 49).

Табела 49. Стресне ситуације код испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Стресне ситуације		Изложени	Неизложени	Укупно	Вредност теста	р вредност
Губитак члана породице	N (%)	44 (29,1)	42 (30,9)	86 (30,0)	0,104	0,784
Губитак посла	N (%)	5 (3,3)	7 (5,1)	12 (4,2)	0,602	0,438
Рат, бомбардовање	N (%)	9 (6,0)	6 (4,4)	15 (5,2)	0,346	0,556
Финансијске потешкоће	N (%)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)	0,006	0,941
Развод	N (%)	3 (2,0)	4 (2,9)	7 (2,4)	0,274	0,601
Друго	N (%)	30 (19,9)	30 (22,1)	60 (20,9)	0,208	0,649
Нема стресне ситуације	N (%)	59 (39,1)	46 (33,8)	105 (36,6)		

4.3.1.3 Исхрана испитиваних група пре појаве болести

Више од половине испитаника из обе групе променило је своју исхрану од када им је дијагностикован дијабетес тип 2. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости промене исхране међу испитиваним групама (Табела 50).

Табела 50. Промена исхране после оболевања од дијабетеса у односу на изложеност арсену у води за пиће

Промена исхране		Изложени	Неизложени	Укупно
Да	N (%)	100 (66,2)	77 (56,6)	177 (61,7)
Не	N (%)	51 (33,8)	59 (43,4)	110 (38,3)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=2,794$; $p=0,095$

Међу особама које су промениле исхрану од оболевања од дијабетеса, највећи број сада једе мању количину хране него раније (око 48%), или сада једе мање слатку храну него раније (око 28%). Свака десета особа из обе групе изјављује да сада има редовније оброке него пре болести, да сада једе мање масну храну или да сада једе мање масну и слатку храну него пре оболевања од дијабетеса тип 2. Изложене особе статистички значајно чешће изјављују да сада једу мању количину хране него неизложене особе (Табела 51).

Табела 51. Врста промене исхране после оболевања од дијабетеса у односу на изложеност арсену у води за пиће

Врста промене исхране		Изложени	Неизложени	Укупно	Вредност теста	р вредност
Сада једе мање слатко	N (%)	25 (25,0)	24 (31,2)	49 (27,7)	0,060	0,806
Сада једе мање масно	N (%)	3 (3,0)	9 (11,7)	12 (6,8)	3,830	0,074
Сада једе мање слатко и масно	N (%)	7 (7,0)	6 (7,8)	13 (7,3)	0,008	0,927
Сада има редовне оброке	N (%)	11 (11,0)	7 (9,1)	18 (10,2)	0,556	0,456
Сада једе мању количину хране	N (%)	54 (54,0)	31 (40,3)	85 (48,0)	5,771	0,016

Највећи број испитаника са дијабетесом из обе групе свакодневно је пило млеко. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости конзумирања млека међу испитиваним групама (Табела 52).

Табела 52. Учесталост конзумирања млека у односу на изложеност арсену у води за пиће

Млеко		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	5 (3,3)	3 (2,2)	8 (2,8)
1-3 пута месечно	N (%)	1 (0,7)	2 (1,5)	3 (1,0)
1-3 пута недељно	N (%)	24 (15,9)	19 (14,0)	43 (15,0)
4-7 пута недељно	N (%)	26 (17,2)	19 (14,0)	45 (15,7)
Свакодневно	N (%)	95 (62,9)	93 (68,4)	188 (65,5)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=1,746$; $p=0,782$

Највећи број испитаника са дијабетесом из обе групе је користило свињско месо 1-3 пута недељно или 4-7 пута недељно. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости конзумирања свињског меса међу испитиваним групама (Табела 53).

Табела 53. Учесталост конзумирања свињског меса у односу на изложеност арсену у води за пиће

Свињско месо		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	7 (4,6)	3 (2,2)	10 (3,5)
1-3 пута месечно	N (%)	9 (6,0)	10 (7,4)	19 (6,6)
1-3 пута недељно	N (%)	51 (33,8)	59 (43,4)	110 (38,3)
4-7 пута недељно	N (%)	55 (36,4)	39 (28,7)	94 (32,8)
Свакодневно	N (%)	29 (19,2)	25 (18,4)	54 (18,8)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=4,482$; $p=0,345$

Око половине испитаника са дијабетесом из обе групе је конзумирало јунеће месо 1-3 пута месечно. Изложени испитаници су нешто чешће јели јунеће месо него неизложени испитаници, те је разлика у учесталости конзумирања јунећег меса међу групама статистички значајна (Табела 54).

Табела 54. Учесталост конзумирања јунећег меса у односу на изложеност арсену у води за пиће

Јунеће месо		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	32 (21,2)	36 (26,5)	68 (23,7)
1-3 пута месечно	N (%)	64 (42,4)	68 (50,0)	132 (46,0)
1-3 пута недељно	N (%)	47 (31,1)	21 (15,4)	68 (23,7)
4-7 пута недељно	N (%)	6 (4,0)	7 (5,1)	13 (4,5)
Свакодневно	N (%)	2 (1,3)	4 (2,9)	6 (2,1)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=10,285$; $p=0,036$

Највећи број испитаника са дијабетесом из обе групе је конзумирало живинско месо 1-3 пута недељно или 4-7 пута недељно. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости конзумирања живинског меса међу испитиваним групама (Табела 55).

Табела 55. Учесталост конзумирања живинског меса у односу на изложеност арсену у води за пиће

Живинско месо		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	4 (2,6)	1 (,7)	5 (1,7)
1-3 пута месечно	N (%)	8 (5,3)	3 (2,2)	11 (3,8)
1-3 пута недељно	N (%)	61 (40,4)	53 (39,0)	114 (39,7)
4-7 пута недељно	N (%)	67 (44,4)	64 (47,1)	131 (45,6)
Свакодневно	N (%)	11 (7,3)	15 (11,0)	26 (9,1)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=4,547$; $p=0,337$

Највећи број испитаника са дијабетесом из обе групе је користило рибу 1-3 пута месечно. Изложени испитаници су нешто ређе јели рибу него неизложени испитаници, те је разлика у учесталости конзумирања рибе међу групама статистички значајна (Табела 56).

Табела 56. Учесталост конзумирања рибе у односу на изложеност арсену у води за пиће

Риба		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	42 (27,8)	22 (16,2)	64 (22,3)
1-3 пута месечно	N (%)	66 (43,7)	79 (58,1)	145 (50,5)
1-3 пута недељно	N (%)	37 (24,5)	32 (23,5)	69 (24,0)
4-7 пута недељно	N (%)	6 (4,0)	2 (1,5)	8 (2,8)
Свакодневно	N (%)	0	1 (0,7)	1 (0,3)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=10,021$; $p=0,040$

Највећи број испитаника са дијабетесом из обе групе су јели месне прерађевине 1-3 пута недељно или 4-7 пута недељно. Изложени испитаници чешће изјављују да су јели месне прерађевине свакодневно него неизложени испитаници, те је разлика у учесталости конзумирања месних прерађевина међу групама високо статистички значајна (Табела 57).

Табела 57. Учесталост конзумирања месних прерађевина у односу на изложеност арсену у води за пиће

Месне прерађевине		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	2 (1,3)	12 (8,8)	14 (4,9)
1-3 пута месечно	N (%)	4 (2,6)	17 (12,5)	21 (7,3)
1-3 пута недељно	N (%)	60 (39,7)	62 (45,6)	122 (42,5)
4-7 пута недељно	N (%)	51 (33,8)	32 (23,5)	83 (28,9)
Свакодневно	N (%)	34 (22,5)	13 (9,6)	47 (16,4)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=28,249$; $p<0,001$

Највећи број испитаника са дијабетесом из обе групе је конзумирало сланину 1-3 пута недељно. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости конзумирања сланине међу испитиваним групама (Табела 58).

Табела 58. Учесталост конзумирања сланине у односу на изложеност арсену у води за пиће

Сланина		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	12 (7,9)	16 (11,8)	28 (9,8)
1-3 пута месечно	N (%)	20 (13,2)	16 (11,8)	36 (12,5)
1-3 пута недељно	N (%)	53 (35,1)	65 (47,8)	118 (41,1)
4-7 пута недељно	N (%)	44 (29,1)	25 (18,4)	69 (24,0)
Свакодневно	N (%)	22 (14,6)	14 (10,3)	36 (12,5)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=8,485$; $p=0,075$

Највећи број испитаника са дијабетесом из обе групе је конзумирало зелено лиснато поврће 1-3 пута недељно или 4-7 пута недељно. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости конзумирања лиснатог поврћа међу испитиваним групама (Табела 59).

Табела 59. Учесталост конзумирања зеленог лиснатог поврћа у односу на изложеност арсену у води за пиће

Зелено лиснато поврће		Изложени	Неизложени	Укупно
1-3 пута месечно	N (%)	7 (4,6)	5 (3,7)	12 (4,2)
1-3 пута недељно	N (%)	68 (45,0)	61 (44,9)	129 (44,9)
4-7 пута недељно	N (%)	52 (34,4)	60 (44,1)	112 (39,0)
Свакодневно	N (%)	24 (15,9)	10 (7,4)	34 (11,8)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=6,283$; $p=0,099$

Највећи број испитаника са дијабетесом из обе групе је користило кромпир 4-7 пута недељно, а сваки четврти свакодневно. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости конзумирања кромпира међу испитиваним групама (Табела 60).

Табела 60. Учесталост конзумирања кромпира у односу на изложеност арсену у води за пиће

Кромпир		Изложени	Неизложени	Укупно
1-3 пута месечно	N (%)	1 (0,7)	2 (1,5)	3 (1,0)
1-3 пута недељно	N (%)	31 (20,5)	35 (25,7)	66 (23,0)
4-7 пута недељно	N (%)	79 (52,3)	63 (46,3)	142 (49,5)
Свакодневно	N (%)	40 (26,5)	36 (26,5)	76 (26,5)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=1,810$; $p=0,613$

Сви испитаници су конзумирали искључиво бели хлеб. Испитаници из обе групе су пре појаве дијабетеса у просеку конзумирали дневно 6 парчића хлеба (распон 1-40 парчади). Није утврђена статистички значајна разлика у дневном конзумирању хлеба међу испитиваним групама (Табела 61).

Табела 61. Просечан број парчића хлеба у односу на изложеност арсену у води за пиће

Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Изложени	151	6,30	2,86		
Неизложени	136	6,35	3,90	-0,256	0,798
Укупно	287	6,32	3,39		

* Ман-Витнијев У тест

Око половине испитаника са дијабетесом из обе групе је конзумирало пецива 1-3 пута недељно, а сваки четврди 4-7 пута недељно. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости конзумирања пецива међу испитиваним групама (Табела 62).

Табела 62. Учесталост конзумирања пецива у односу на изложеност арсену у води за пиће

Пецива		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (,7)
1-3 пута месечно	N (%)	15 (9,9)	13 (9,6)	28 (9,8)
1-3 пута недељно	N (%)	80 (53,0)	78 (57,4)	158 (55,1)
4-7 пута недељно	N (%)	47 (31,1)	30 (22,1)	77 (26,8)
Свакодневно	N (%)	8 (5,3)	14 (10,3)	22 (7,7)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=4,787$; $p=0,310$

Највећи број испитаника са дијабетесом из обе групе су јели воће 1-3 пута недељно или 4-7 пута недељно, а скоро петина свакодневно. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости конзумирања воћа међу испитиваним групама (Табела 63).

Табела 63. Учесталост конзумирања воћа у односу на изложеност арсену у води за пиће

Воће		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	1 (0,7)	0	1 (0,3)
1-3 пута месечно	N (%)	7 (4,6)	6 (4,4)	13 (4,5)
1-3 пута недељно	N (%)	59 (39,1)	36 (26,5)	95 (33,1)
4-7 пута недељно	N (%)	47 (31,1)	63 (46,3)	110 (38,3)
Свакодневно	N (%)	37 (24,5)	31 (22,8)	68 (23,7)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=8,742$; $p=0,068$

Већина испитаника са дијабетесом из обе групе је конзумирала слаткише 1-3 пута недељно или 4-7 пута недељно, а скоро петина свакодневно. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости конзумирања слаткиша међу испитиваним групама (Табела 64).

Табела 64. Учесталост конзумирања слаткиша у односу на изложеност арсену у води за пиће

Слаткиши		Изложени	Неизложени	Укупно
Никад	N (%)	3 (2,0)	1 (0,7)	4 (1,4)
1-3 пута месечно	N (%)	16 (10,6)	21 (15,4)	37 (12,9)
1-3 пута недељно	N (%)	70 (46,4)	63 (46,3)	133 (46,3)
4-7 пута недељно	N (%)	41 (27,2)	21 (15,4)	62 (21,6)
Свакодневно	N (%)	21 (13,9)	30 (22,1)	51 (17,8)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=9,325$; $p=0,053$

Половина испитаника са дијабетесом из групе неизложених је користила свињску маст за припремање хране, док су испитаници из групе изложених чешће користили сунцокретово уље. Разлика у врсти масноће које су се користиле за припремање хране међу испитиваним групама је високо статистички значајна (Табела 65).

Табела 65. Врста масноће за припремање хране у односу на изложеност арсену у води за пиће

Врста масноће		Изложени	Неизложени	Укупно
Сунцокретово уље	N (%)	52 (34,4)	25 (18,4)	77 (26,8)
Свињска маст	N (%)	66 (43,7)	72 (52,9)	138 (48,1)
Уље и маст	N (%)	33 (21,9)	39 (28,7)	72 (25,1)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=9,470$; $p=0,009$

Скоро половина испитаника са дијабетесом из групе изложених је припремала храну печењем са масноћом, док су испитаници из групе неизложених нешто чешће припремали храну динстањем. Разлике у начину припреме хране међу испитиваним групама су високо статистички значајне (Табела 66).

Табела 66. Начин припреме хране у односу на изложеност арсену у води за пиће

Начин припреме хране		Изложени	Неизложени	Укупно
Динстање	N (%)	33 (21,9)	54 (39,7)	87 (30,3)
Пржење	N (%)	46 (30,5)	35 (25,7)	81 (28,2)
Печење без масноће	N (%)	1 (0,7)	2 (1,5)	3 (1,0)
Печење са масноћом	N (%)	71 (47,0)	45 (33,1)	116 (40,4)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=11,972$; $p=0,007$

4.3.1.4 Антропометријски параметри и крвни притисак испитиваних група

Испитаници који су изложени арсену у води за пиће су статистички значајно виши од неизложених испитаника. Испитаници обе групе су били упоредиви по телесној маси и индексу телесне масе (Табела 67).

Табела 67. Телесна висина, телесна маса и индекс телесне масе испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Параметри	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Телесна висина (cm)	Изложени	151	165,82	10,76	2,601	0,010
	Неизложени	136	162,68	9,55		
	Укупно	287	164,33	10,31		
Телесна маса (kg)	Изложени	151	79,33	17,11	0,024	0,981
	Неизложени	136	79,28	14,50		
	Укупно	287	79,31	15,90		
Индекс телесне масе (kg/m ²)	Изложени	151	28,84	5,50	-1,841	0,067
	Неизложени	136	29,97	4,87		
	Укупно	287	29,38	5,23		

* Студентов т-тест

Већина испитаника са дијабетесом из обе групе имала је вредности индекса телесне масе које одговарају категорији прекомерне тежине, а мање од петине испитаника обе групе је нормално ухрањено. Нису утврђене статистички значајне разлике у учесталости појединих категорија индекса телесне масе међу испитиваним групама (Табела 68).

Табела 68. Категорије индекса телесне масе испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Категорије индекса телесне масе		Изложени	Неизложени	Укупно
Потхрањеност	N (%)	0	1 (0,7)	1 (0,3)
Нормална ухрањеност	N (%)	33 (21,9)	21 (15,4)	54 (18,8)
Прекомерна тежина	N (%)	64 (42,4)	53 (39,0)	117 (40,8)
Гојазност првог степена	N (%)	33 (21,9)	36 (26,5)	69 (24,0)
Гојазност другог степена	N (%)	17 (11,3)	23 (16,9)	40 (13,9)
Гојазност трећег степена	N (%)	4 (2,6)	2 (1,5)	6 (2,1)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=5,629$; $p=0,344$

Испитаници обе групе су били упоредиви по просечним вредностима телесне масе пре дијагнозе дијабетеса, телесне масе са 20 година и највеће телесне масе у одраслом добу (Табела 69).

Табела 69. Телесна маса пре дијагнозе дијабетеса, са 20 година и највећа телесна маса испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Параметри	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Телесна маса пре дијагнозе дијабетеса (kg)	Изложени	151	82,52	17,62	0,872	0,384
	Неизложени	135	80,76	16,23		
	Укупно	286	81,69	16,97		
Телесна маса са 20 година (kg)	Изложени	151	65,08	14,00	1,119	0,264
	Неизложени	136	63,35	11,91		
	Укупно	287	64,26	13,06		
Највећа телесна маса (kg)	Изложени	151	90,28	18,48	1,291	0,198
	Неизложени	136	87,63	16,06		
	Укупно	287	89,03	17,40		

* Студентов т-тест

Испитаници обе групе су били упоредиви по просечним вредностима обима струка, обима кукова и односа струк-кук (Табела 70).

Табела 70. Обим струка, обим кукова и однос струк-кук испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Параметри	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	р вредност
Обим струка (cm)	Изложени	151	99,61	14,38	-0,435	0,664
	Неизложени	136	100,29	12,02		
	Укупно	286	99,93	13,30		
Обим кукова (cm)	Изложени	151	108,39	11,95	0,200	0,841
	Неизложени	136	108,14	9,25		
	Укупно	287	108,27	10,74		
Однос струк-кук	Изложени	151	0,92	0,08	-0,928	0,354
	Неизложени	136	0,93	0,09		
	Укупно	287	0,92	0,09		

* Студентов т-тест

Већина испитаника са дијабетесом из обе групе имала је ризичне вредности обима струка. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости категорија обима струка међу испитиваним групама (Табела 71).

Табела 71. Категорије обима струка испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Категорије обима струка	Изложени	Неизложени	Укупно
Препоручен (< 80 cm за жене; < 94 cm за мушкарце) N (%)	19 (12,6)	15 (11,0)	34 (11,8)
Ризичан (≥ 80 cm за жене; ≥ 94 cm за мушкарце) N (%)	132 (87,4)	121 (89,0)	253 (88,2)
Укупно N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=0,165$; $p=0,684$

Мање од половине испитаника са дијабетесом из обе групе имало је ризичне вредности односа струк-кук, односно незнатно више од половине испитаника је имало препоручене вредности односа струк-кук. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости категорија односа струк-кук међу испитиваним групама (Табела 72).

Табела 72. Категорије односа струк-кук испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Категорије односа струк-кук	Изложени	Неизложени	Укупно
Препоручен (< 0,88 за жене; < 1,02 за мушкарце) N (%)	93 (61,6)	74 (54,4)	167 (58,2)
Ризичан (≥ 0,88 за жене; ≥ 1,02 за мушкарце) N (%)	58 (38,4)	62 (45,6)	120 (41,8)
Укупно N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=1,515$; $p=0,218$

Испитаници обе групе су били упоредиви по просечним вредностима процента масти (Табела 73).

Табела 73. Процент масти испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Изложени	151	26,86	8,13		
Неизложени	136	28,00	7,20	-1,248	0,213
Укупно	287	27,40	7,71		

* Студентов т-тест

Нешто више од половине испитаника са дијабетесом из обе групе имало је бар једно до три варирања тежине у одраслом добу, а сваки четврти испитаник је имао и више од четири варирања тежине. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости варирања тежине међу испитиваним групама (Табела 74).

Табела 74. Категорије варирања телесне масе испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Категорије варирања телесне масе		Изложени	Неизложени	Укупно
Нема варирања	N (%)	21 (13,9)	30 (22,1)	51 (17,8)
1-3 варирања	N (%)	88 (58,3)	73 (53,7)	161 (56,1)
≥ 4 варирања	N (%)	42 (27,8)	33 (24,3)	75 (26,1)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=3,291$; $p=0,193$

Испитаници обе групе су били упоредиви по просечним вредностима систолног и дијастолног притиска на последњој контроли (Табела 75).

Табела 75. Вредности крвног притиска испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Крвни притисак	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Систолни притисак (mmHg)	Изложени	151	141,36	17,16	-0,570	0,568
	Неизложени	136	143,57	20,80		
	Укупно	287	142,40	18,97		
Дијастолни притисак (mmHg)	Изложени	151	85,96	8,88	-1,536	0,124
	Неизложени	136	84,67	9,21		
	Укупно	287	85,35	9,05		

* Ман Витнијев У тест

Испитаници са дијабетесом тип 2 изложени арсену у води за пиће статистички значајно чешће су имали артеријску хипертензију у поређењу са неизложеним испитаницима (Табела 76).

Табела 76. Преваленција хипертензије код испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Параметар		Изложени	Неизложени	Укупно	Вредност теста*	р вредност
Артеријска хипертензија	N (%)	129 (85,4)	100 (73,5)	229 (79,8)	6,285	0,012

Испитаници са дијабетесом тип 2 изложени арсену у води за пиће били су статистички значајно млађи када им је дијагностикована артеријска хипертензија у поређењу са неизложеним испитаницима (Табела 77).

Табела 77. Старост ипитаника приликом дијагностиковања хипертензије у односу на изложеност арсену у води за пиће

Параметар	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	р вредност
Артеријска хипертензија	Изложени	128	52,26	11,21	-2,376	0,018
	Неизложени	100	55,83	11,28		
	Укупно	228	53,83	11,35		

4.3.1.5 Биохемијски параметри код испитиваних група

Испитаници који нису изложени арсену у води за пиће имали су на последњој контроли статистички значајно више вредности глукозе у крви у поређењу са изложеним особама. Просечне вредности гликозилираног хемоглобина (HbA1c) на последњој контроли и глукозе на почетку болести нису се статистички значајно разликовале код обе групе испитаника (Табела 78).

Табела 78. Концентрације глукозе, хемоглобина A1c и глукозе на почетку болести у односу на изложеност арсену у води за пиће

Параметри	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Глукоза (mmol/L)	Изложени	151	8,13	3,06	-2,250	0,024
	Неизложени	136	8,62	2,77		
	Укупно	287	8,36	2,93		
Хемоглобин A1c (%)	Изложени	105	7,10	1,54	-0,548	0,584
	Неизложени	96	7,01	1,51		
	Укупно	201	7,06	1,52		
Глукоза на почетку болести (mmol/L)	Изложени	146	11,40	3,89	-1,424	0,155
	Неизложени	128	11,17	4,41		
	Укупно	274	11,29	4,13		

* Ман Витнијев У тест

Више од половине испитаника обе групе имало је на последњој контроли ризичне вредности хемоглобина A1c за појаву хроничних компликација, односно вредности преко 6,5%. Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости категорија хемоглобина A1c међу испитиваним групама (Табела 79).

Табела 79. Категорије вредности хемоглобина А1с испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Категорије хемоглобина А1с		Изложени	Неизложени	Укупно
Препоручен (< 6,5%)	N (%)	39 (37,1)	42 (43,8)	81 (40,3)
Ризичан (≥ 6,5%)	N (%)	66 (62,9)	54 (56,3)	120 (59,7)
Укупно	N (%)	105 (100,0)	96 (100,0)	201 (100,0)

Вредност $\chi^2=0,910$; $p=0,340$

Испитаници обе групе су имали упоредиве просечне вредности укупног холестерола, HDL и LDL холестерола и триглицерида на последњој контроли (Табела 80).

Табела 80. Липидни статус у односу на изложеност арсену у води за пиће

Параметри	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Холестерол (mmol/L)	Изложени	142	6,08	1,25	-1,336	0,183
	Неизложени	123	6,29	1,27		
	Укупно	265	6,17	1,26		
HDL холестерол (mmol/L)	Изложени	95	1,16	0,31	-0,406	0,685
	Неизложени	82	1,18	0,23		
	Укупно	177	1,17	0,27		
LDL холестерол (mmol/L)	Изложени	89	3,74	1,06	-0,985	0,326
	Неизложени	78	3,90	1,11		
	Укупно	167	3,82	1,08		
Триглицериди (mmol/L)	Изложени	142	2,36	1,54	-1,069	0,285
	Неизложени	122	2,08	1,04		
	Укупно	264	2,23	1,34		

* Студентов т-тест

Испитаници обе групе су имали упоредиве просечне вредности уреје на последњој контроли. Испитаници који су изложени арсену у води имали су статистички значајно више вредности креатинина на последњој контроли, што показује Табела 81.

Табела 81. Концентрације уреје и креатинина у односу на изложеност арсену у води за пиће

Параметри	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	р вредност
Уреа (mmol/L)	Изложени	104	6,43	2,45	-1,461	0,144
	Неизложени	87	6,02	1,68		
	Укупно	191	6,24	2,14		
Креатинин (mmol/L)	Изложени	105	88,85	21,28	-2,712	0,007
	Неизложени	87	82,74	28,72		
	Укупно	192	86,08	25,04		

* Ман Витнијев У тест

Скоро три четвртине испитаника обе групе имало је ризичне вредности укупног холестерола ($\geq 5,1$ mmol/L) и триглицерида ($\geq 1,7$ mmol/L) на последњој контроли. Половина испитаника обе групе имала је ризичне вредности LDL холестерола ($\geq 3,4$ mmol/L), а мање од половине испитаника имало је ризичне вредности HDL холестерола ($\geq 1,3$ mmol/L за жене; $\geq 1,04$ mmol/L за мушкарце) на последњој контроли.

Није утврђена статистички значајна разлика у учесталости ризичних вредности липида у крви међу испитиваним групама (Табела 82).

Табела 82. Категорије вредности липида у крви испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Категорије липида		Изложени	Неизложени	Укупно	Вредност теста*	р вредност
Ризичан ниво холестерола	N (%)	106 (74,6)	98 (79,7)	204 (77,0)	0,940	0,332
Ризичан ниво HDL холестерола	N (%)	45 (47,4)	33 (40,2)	78 (44,1)	0,906	0,341
Ризичан ниво LDL холестерола	N (%)	49 (55,1)	47 (60,3)	96 (57,5)	0,460	0,498
Ризичан ниво триглицерида	N (%)	87 (61,3)	73 (59,8)	160 (60,6)	0,056	0,812

* Хи-квадрат тест

Концентрација арсена у коси мерена је код 277 испитаника. Просечна вредност износила је 0,19 $\mu\text{g/g}$. Испитаници који су изложени арсену у води за пиће имали су статистички значајно више вредности арсена у коси у поређењу са неизложеним испитаницима (Табела 83).

Табела 83. Концентрација арсена у коси испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Групе	N	Средња вредност	SD	Минимална вредност	Максимална вредност	Вредност теста*	р вредност
Изложени	145	0,32	0,24	0,03	1,08		
Неизложени	132	0,06	0,11	0,01	0,90	-12,487	<0,001
Укупно	277	0,19	0,22	0,01	1,08		

* Ман Витнијев У тест

4.3.1.6 Хроничне компликације дијабетеса код испитиваних група

На основу медицинске документације оболелих добијени су подаци о појави следећих хроничних компликација: ангине пекторис, инфаркта миокарда, можданог удара, хроничне срчане инсуфицијенције, полинеуропатије, ретинопатије, нефропатије и дијабетесног стопала. Испитаници изложени арсену у води за пиће имали су већу учесталост хроничних компликација дијабетеса тип 2 у поређењу са неизложеним испитаницима (Табела 84).

Табела 84. Учесталост хроничних компликација дијабетеса тип 2 код испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Учесталост хроничних компликација		Изложени	Неизложени	Укупно
Нема компликација	N (%)	15 (9,9)	21 (15,4)	36 (12,5)
1 компликација	N (%)	61 (40,4)	68 (50,0)	129 (44,9)
2 компликације	N (%)	36 (23,8)	33 (24,3)	69 (24,0)
3 компликације	N (%)	21 (13,9)	11 (8,1)	32 (11,1)
4 компликације	N (%)	11 (7,3)	3 (2,2)	14 (4,9)
5 компликација	N (%)	5 (3,3)	0	5 (1,7)
6 компликација	N (%)	2 (1,3)	0	2 (0,7)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	137 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=15,465$; $p=0,017$

Међу макроваскуларним компликацијама, показано је да су испитаници са дијабетесом тип 2 који су изложени арсену у води за пиће чешће имали акутни инфаркт миокарда и цереброваскуларни инсулт у поређењу са неизложеним испитаницима (Табела 85).

Табела 85. Макроваскуларне компликације дијабетеса тип 2 код испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Компликације		Изложени	Неизложени	Укупно	Вредност теста*	р вредност
Ангина пекторис	N (%)	23 (15,2)	24 (17,6)	47 (16,4)	0,305	0,581
Акутни инфаркт миокарда	N (%)	19 (12,6)	5 (3,7)	24 (8,4)	7,407	0,006
Хронична срчана инсуфицијенција	N (%)	11 (7,3)	5 (3,7)	16 (5,6)	1,770	0,183
Церебро-васкуларни инсулт	N (%)	12 (7,9)	3 (2,2)	15 (5,2)	4,761	0,029

* Хи-квадрат тест

Међу микроваскуларним компликацијама, показано је да су испитаници са који су изложени арсену у води за пиће чешће имали дијабетесну полинеуропатију у поређењу са неизложеним испитаницима (Табела 86).

Табела 86. Микроваскуларне компликације дијабетеса тип 2 код испитаника у односу на изложеност арсену у води за пиће

Компликације		Изложени	Неизложени	Укупно	Вредност теста*	р вредност
Дијабетесна полинеуропатија	N (%)	41 (27,2)	15 (11,0)	56 (19,5)	11,844	0,001
Дијабетесна ретинопатија	N (%)	24 (15,9)	13 (9,6)	37 (12,9)	2,557	0,110
Дијабетесна нефропатија	N (%)	10 (6,6)	10 (7,4)	20 (7,0)	0,059	0,808
Дијабетесно стопало	N (%)	9 (6,0)	3 (2,2)	12 (4,2)	2,517	0,113

* Хи-квадрат тест

Није утврђена статистички значајна разлика у старости изложених и неизложених испитаника приликом дијагнозе макроваскуларних компликација дијабетеса тип 2 (Табела 87).

Табела 87. Старост испитаника приликом дијагнозе макроваскуларних компликација дијабетеса тип 2 у односу на изложеност арсену у води за пиће

Параметри	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Ангина пекторис	Изложени	23	54,61	7,29	-0,623	0,537
	Неизложени	23	56,39	11,63		
	Укупно	46	55,50	9,64		
Акутни инфаркт миокарда	Изложени	19	56,68	7,32	-1,332	0,196
	Неизложени	5	61,60	7,44		
	Укупно	24	57,71	7,46		
Хронична срчана инсуфицијенција	Изложени	11	59,00	11,76	-1,259	0,229
	Неизложени	5	66,40	8,38		
	Укупно	16	61,31	11,11		
Цереброваскуларни инсулт	Изложени	12	58,50	7,56	-0,269	0,792
	Неизложени	3	60,00	13,11		
	Укупно	15	58,80	8,36		

* Студентов т-тест

Није утврђена статистички значајна разлика у старости изложених и неизложених испитаника приликом дијагнозе микроваскуларних компликација дијабетеса тип 2 (Табела 88).

Табела 88. Старост испитаника приликом дијагнозе микроваскуларних компликација дијабетеса тип 2 у односу на изложеност арсену у води за пиће

Параметри	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Дијабетесна полинеуропатија	Изложени	40	59,42	9,58	0,080	0,937
	Неизложени	15	59,20	8,54		
	Укупно	55	59,36	9,23		
Дијабетесна ретинопатија	Изложени	24	60,08	8,52	-0,688	0,496
	Неизложени	13	62,00	7,21		
	Укупно	37	60,76	8,03		
Дијабетесна нефропатија	Изложени	10	60,60	7,23	0,290	0,775
	Неизложени	10	59,40	10,93		
	Укупно	20	60,00	9,04		
Дијабетесно стопало	Изложени	9	59,89	12,19	-0,784	0,451
	Неизложени	3	66,33	12,90		
	Укупно	12	61,50	12,11		

* Студентов т-тест

4.3.1.7 Терапија дијабетеса код испитиваних група

Већина испитаника из обе групе је на терапији оралним антидијабетцима (око 67%), а сваки четврти испитаник је на терапији инсулином, или на комбинованој терапији инсулином са оралним антидијабетцима. Нису утврђене разлике у учесталости примене инсулина, оралних хипогликемика или комбинације инсулина и оралних хипогликемика међу испитиваним групама. Искључива примена дијетотерапије је статистички значајно чешћа код неизложених особа (Табела 89).

Табела 89. Врста терапије дијабетеса тип 2 у односу на изложеност арсену у води за пиће

Терапија		Изложени	Неизложени	Укупно	Вредност теста	р вредност
Дијетотерапија	N (%)	4 (2,7)	17 (12,5)	21 (7,3)	10,239	0,001
Орални антидијабетици	N (%)	104 (69,3)	88 (64,7)	192 (67,1)	0,561	0,454
Инсулин и орални антидијабетици	N (%)	19 (12,7)	13 (9,6)	32 (11,2)	0,660	0,416
Инсулин	N (%)	23 (15,3)	18 (13,2)	41 (14,3)	0,223	0,629

Међу испитаницима из обе групе који примају инсулин, најчешћа врста терапије су фиксне мешавине, или премикс инсулини, следи краткоделујући са интермедијарним инсулином, а затим краткоделујући инсулин. Није утврђена значајна разлика у врсти терапије међу испитиваним групама (Табела 90).

Табела 90. Врста терапије инсулином у односу на изложеност арсену у води за пиће

Врста инсулина		Изложени	Неизложени	Укупно
Краткоделујући	N (%)	11 (26,2)	7 (22,6)	18 (24,7)
Средњеделујући	N (%)	2 (4,80)	2 (6,5)	4 (5,5)
Инсулински аналози	N (%)	5 (11,9)	1 (3,2)	6 (8,2)
Комбиновани инсулини	N (%)	24 (57,1)	21 (67,7)	45 (61,6)
Укупно	N (%)	42 (100,0)	31 (100,0)	73 (100,0)

Вредност $\chi^2=2,147$; $p=0,543$

Просечан број јединица укупне дневне дозе инсулина код свих испитаника био је 39 (распон 8-105 јединица). Иако су неизложени испитаници примали нешто већи број јединица инсулина дневно у поређењу са изложенима, разлика није статистички значајна (Табела 91).

Табела 91. Просечан број јединица укупне дневне дозе инсулина у односу на изложеност арсену у води за пиће

Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	р вредност
Изложени	37	37,62	20,58		
Неизложени	28	41,14	16,35	-1,087	0,277
Укупно	65	39,14	18,82		

* Ман Витнијев У тест

Међу испитаницима из обе групе који примају оралне хипогликемијске лекове, најчешћа врста терапије су деривати бигванида, а затим комбинације бигванида и сулфонилуреје. Није утврђена статистички значајна разлика у врсти терапије међу испитиваним групама (Табела 92).

Табела 92. Врста терапије оралним хипогликемицима у односу на изложеност арсену у води за пиће

Врста хипогликемика		Изложени	Неизложени	Укупно
Деривати бигванида	N (%)	79 (64,2)	70 (69,3)	149 (66,5)
Деривати сулфонилуреје	N (%)	14 (11,4)	6 (5,9)	20 (8,9)
Комбинована терапија	N (%)	30 (24,4)	25 (24,8)	55 (24,6)
Укупно	N (%)	123 (100,0)	101 (100,0)	224 (100,0)

Вредност $\chi^2=2,192$; $p=0,534$

4.3.2 Водоснабдевање код испитиваних група

4.3.2.1 Садашње водоснабдевање у месту боравка

Већина испитаника из обе групе снабдева се водом из водовода, а само два испитаника из групе изложених снабдевају се водом из локалног бунара. Није утврђена статистички значајна разлика у начину водоснабдевања међу групама (Табела 93).

Табела 93. Начин водоснабдевања у односу на изложеност арсену у води за пиће

Водоснабдевање		Изложени	Неизложени	Укупно
Водовод	N (%)	149 (98,7)	136 (100,0)	285 (99,3)
Бунар	N (%)	2 (1,3)	0	2 (0,7)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=1,814$; $p=0,178$

Разлике у начину употребе воде међу испитиваним групама су статистички значајне што приказује Табела 94.

Табела 94. Начин употребе воде из објеката за водоснабдевање у односу на изложеност арсену у води за пиће

Употреба воде		Изложени	Неизложени	Укупно
За пиће и кување	N (%)	61 (40,4)	74 (54,4)	135 (47,0)
Само за кување	N (%)	73 (48,3)	56 (41,2)	129 (44,9)
Само за напитке	N (%)	3 (2,0)	0	3 (1,0)
Не користи уопште	N (%)	14 (9,3)	6 (4,4)	20 (7,0)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=8,933$; $p=0,030$

На питање коју воду (водоводску, флаширану или бунарску) користе за одређене намене (за пиће, кување и припрему напитака, само за кување, само за прављење напитака), изложени испитаници чешће изјављују да користе водоводску воду само за кување, док неизложени испитаници чешће изјављују да користе водоводску воду за пиће и кување. Међу изложеним испитаницима је више особа које изјављују да уопште не користе водоводску воду, што имлицира да користе флаширану или бунарску воду (Табела 94).

Дневни унос воде за пиће код свих испитаника креће се у распону од 0,1-4,5 L, унос воде за кување је 0,3-4,0 L, унос воде за напите 0,0-5,1 L, а укупан дневни унос воде је у распону 1,2-7,9 L. Није уочена статистички значајна разлика у просечном дневном уносу воде за различите намене међу испитиваним групама (Табела 95).

Табела 95. Дневни унос воде (L) према намени у односу на изложеност арсену у води за пиће

Намена воде	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста	p вредност
Вода за пиће	Изложени	151	1,35	0,68	-0,617*	0,537
	Неизложени	136	1,30	0,70		
	Укупно	287	1,33	0,69		
Вода за кување	Изложени	151	1,49	0,54	-1,427*	0,154
	Неизложени	136	1,44	0,65		
	Укупно	287	1,47	0,59		
Вода за напите	Изложени	151	0,54	0,51	-0,928*	0,354
	Неизложени	136	0,51	0,48		
	Укупно	287	0,52	0,50		
Укупан унос воде	Изложени	151	3,38	0,96	1,185**	0,237
	Неизложени	136	3,23	0,98		
	Укупно	287	3,32	0,97		

* Ман Витнијев У тест

** Студентов т-тест

Више од половине изложених испитаника тренутно за пиће користи флаширану воду, док више од половине неизложених испитаника за пиће користи воду из водовода. Разлике у пореклу воде која се тренутно користи за пиће међу групама су статистички значајне (Табела 96).

Табела 96. Порекло воде која се тренутно користи за пиће у односу на изложеност арсену у води за пиће

Вода за пиће сада		Изложени	Неизложени	Укупно
Вода из водовода	N (%)	58 (38,4)	72 (52,9)	130 (45,3)
Вода из бунара	N (%)	10 (6,6)	12 (8,8)	22 (7,7)
Флаширана вода	N (%)	83 (55,0)	52 (38,2)	135 (47,0)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=8,046$; $p=0,010$

Године уноса воде за пиће из водовода, бунара и флаширане воде у испитиваним групама приказује Табела 97.

Табела 97. Године уноса воде за пиће према пореклу у односу на изложеност арсену у води за пиће

Порекло воде за пиће сада	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста	p вредност
Вода из водовода	Изложени	58	38,93	12,76	1,290*	0,199
	Неизложени	72	36,57	7,95		
	Укупно	130	37,62	10,40		
Вода из бунара	Изложени	10	16,55	18,95	-0,331**	0,741
	Неизложени	12	15,67	12,75		
	Укупно	22	16,07	15,47		
Флаширана вода	Изложени	83	7,05	4,76	-1,712**	0,087
	Неизложени	52	6,59	6,11		
	Укупно	135	6,87	5,30		

* Студентов т-тест

** Ман Витнијев У тест

Испитаници користе воду за пиће из водовода око 37 година (распон 10-50 година), воду за пиће из бунара око 16 година (распон 1-50 година), а флаширану воду за пиће око 7 година (распон 0,3-20 година) (Табела 97).

Већина неизложених испитаника за кување тренутно користи воду из водовода, док сваки десети изложени испитаник за кување користи флаширану воду. Разлике у пореклу воде која се тренутно користи за кување међу групама су статистички значајне (Табела 98).

Табела 98. Порекло воде која се тренутно користи за кување у односу на изложеност арсену у води за пиће

Вода за кување сада		Изложени	Неизложени	Укупно
Вода из водовода	N (%)	131 (86,8)	127 (93,4)	258 (89,9)
Вода из бунара	N (%)	6 (4,0)	7 (5,1)	13 (4,5)
Флаширана вода	N (%)	14 (9,3)	2 (1,5)	16 (5,6)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=8,378$; $p=0,015$

Испитаници користе воду за кување из водовода око 38 година (распон 4-50 година), воду за кување из бунара око 22 године (распон 1-40 година), а флаширану воду за кување око 6,5 година (распон 2-15 година). Изложени испитаници статистички значајно дуже користе воду за кување из водовода, а значајно краће користе флаширану воду за кување у поређењу са неизложеним испитаницима. Иако неизложени испитаници дуже користе воду за кување из бунара, разлика међу групама није статистички значајна (Табела 99).

Табела 99. Године уноса воде за кување према пореклу у односу на изложеност арсену у води за пиће

Порекло воде за кување сада	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста	p вредност
Вода из водовода	Изложени	131	39,97	11,73	3,173*	0,002
	Неизложени	127	35,90	8,60		
	Укупно	258	37,96	10,49		
Вода из бунара	Изложени	6	18,50	16,80	-0,727**	0,467
	Неизложени	7	25,86	13,67		
	Укупно	13	22,46	15,02		
Флаширана вода	Изложени	14	5,71	2,40	-2,182**	0,029
	Неизложени	2	12,50	3,54		
	Укупно	16	6,56	3,35		

* Студентов т-тест

** Ман Витнијев У тест

Већина неизложених испитаника за прављење напитака (кафе и чаја) тренутно користи воду из водовода, док сваки десети изложени испитаник за припрему напитака користи флаширану воду. Разлике у пореклу воде која се тренутно користи за напитке међу групама су статистички значајне (Табела 100).

Табела 100. Порекло воде која се тренутно користи за напитке у односу на изложеност арсену у води за пиће

Вода за напитке сада		Изложени	Неизложени	Укупно
Вода из водовода	N (%)	130 (86,1)	128 (94,1)	258 (89,9)
Вода из бунара	N (%)	6 (4,0)	6 (4,4)	12 (4,2)
Флаширана вода	N (%)	15 (9,9)	2 (1,5)	17 (5,9)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=9,198$; $p=0,010$

Испитаници користе воду за напитке из водовода око 38 година (распон 2-50 година), воду за напитке из бунара око 21 годину (распон 1-40 година), а флаширану воду за напитке око 9 година (распон 3-40 година). Изложени испитаници статистички значајно дуже користе воду за напитке из водовода у поређењу са неизложеним испитаницима. Иако неизложени испитаници дуже користе воду из бунара и флаширану воду за прављење напитака, разлике међу групама нису статистички значајне (Табела 101).

Табела 101. Године уноса воде за напитке према пореклу у односу на изложеност арсену у води за пиће

Порекло воде за напитке сада	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста	p вредност
Вода из водовода	Изложени	130	39,61	11,98	2,832	0,005
	Неизложени	128	35,93	8,57		
	Укупно	258	37,78	10,57		
Вода из бунара	Изложени	6	18,08	17,26	-0,486	0,627
	Неизложени	6	23,50	13,32		
	Укупно	12	20,79	14,97		
Флаширана вода	Изложени	15	8,73	8,84	-1,910	0,056
	Неизложени	2	12,50	3,54		
	Укупно	17	9,18	8,41		

* Студентов т-тест

** Ман Витнијев У тест

4.3.2.2 Раније водоснабдевање у садашњем месту боравка

Већина испитаника из обе групе раније је за пиће користила воду из водовода, док је тек сваки десети испитаник користио воду из бунара или флаширану воду. Није уочена статистички значајна разлика у пореклу воде која се раније користила за пиће међу групама (Табела 102).

Табела 102. Порекло воде која је раније коришћена за пиће у односу на изложеност арсену у води за пиће

Вода за пиће раније		Изложени	Неизложени	Укупно
Вода из водовода	N (%)	142 (94,0)	129 (94,9)	271 (94,4)
Вода из бунара	N (%)	4 (2,6)	3 (2,2)	7 (2,4)
Флаширана вода	N (%)	5 (3,3)	4 (2,9)	9 (3,1)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=0,094$; $p=0,954$

Испитаници су воду за пиће из водовода раније користили око 17 година (распон 0-49 година), воду за пиће из бунара око 7 година (распон 0-48 година), а флаширану воду су раније за пиће користили око 10 година (распон 0-30 година). Изложени испитаници статистички значајно дуже су раније користили воду за пиће из водовода. Нису уочене разлике у дужини ранијег коришћења воде из бунара и флаширане воде за пиће међу групама (Табела 103).

Табела 103. Године ранијег уноса воде за пиће према пореклу у односу на изложеност арсену у води за пиће

Порекло воде за пиће раније	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Вода из водовода	Изложени	142	21,04	19,10	-3,535	0,000
	Неизложени	129	13,38	16,44		
	Укупно	271	17,39	18,25		
Вода из бунара	Изложени	4	12,00	24,00	-0,866	0,386
	Неизложени	3	-	-		
	Укупно	7	6,86	18,14		
Флаширана вода	Изложени	5	12,00	13,04	-0,643	0,521
	Неизложени	4	6,75	8,30		
	Укупно	9	9,67	10,88		

* Ман Витнијев У тест

Већина испитаника раније је за кување користила воду из водовода. Нису уочене разлике у пореклу воде која је раније коришћена за кување међу групама (Табела 104).

Табела 104. Порекло воде која је раније коришћена за кување у односу на изложеност арсену у води за пиће

Вода за кување раније		Изложени	Неизложени	Укупно
Вода из водовода	N (%)	149 (98,7)	133 (97,8)	282 (98,3)
Вода из бунара	N (%)	2 (1,3)	3 (2,2)	5 (1,7)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=0,325$; $p=0,569$

Вода за кување из водовода раније је коришћена око 3 године (распон 0-47 година), док је вода из бунара за кување коришћена око 2 године (распон 0-10 година). Изложени испитаници статистички значајно дуже су користили воду за кување из водовода у поређењу са неизложеним испитаницима. Иако неизложени испитаници дуже користе воду за кување из бунара, разлика међу групама није статистички значајна (Табела 105).

Табела 105. Године ранијег уноса воде за кување према пореклу у односу на изложеност арсену у води за пиће

Порекло воде за кување раније	Групе	N	Средња вредност		Вредност теста*	p вредност
			година	SD		
Вода из водовода	Изложени	149	4,54	12,19	-2,013	0,044
	Неизложени	133	1,07	4,91		
	Укупно	282	2,90	9,62		
Вода из бунара	Изложени	2	0,00	0,00	-0,816	0,414
	Неизложени	3	3,33	5,77		
	Укупно	5	2,00	4,47		

* Ман Витнијев У тест

Већина испитаника раније је за напитке користила воду из водовода. Нису уочене разлике у пореклу воде која је раније коришћена за напитке (Табела 106).

Табела 106. Порекло воде која је раније коришћена за напитке у односу на изложеност арсену у води за пиће

Вода за напитке раније		Изложени	Неизложени	Укупно
Вода из водовода	N (%)	147 (97,4)	134 (98,5)	281 (97,9)
Вода из бунара	N (%)	2 (1,3)	2 (1,5)	4 (1,4)
Флаширана вода	N (%)	2 (1,3)	0	2 (0,7)
Укупно	N (%)	151 (100,0)	136 (100,0)	287 (100,0)

Вредност $\chi^2=1,822$; $p=0,402$

Вода за напитке из водовода раније се користила око 3 године (распон 0-47 година). Нису уочене разлике у дужини ранијег коришћења воде за напитке међу испитиваним групама (Табела 107).

Табела 107. Године ранијег уноса воде за напитке према пореклу у односу на изложеност арсену у води за пиће

Порекло воде за напитке раније	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Вода из водовода	Изложени	147	4,57	12,291	-1,859	0,063
	Неизложени	134	1,13	4,95		
	Укупно	281	2,93	9,66		
Вода из бунара	Изложени	2	0,00	0,00	0,000	1,000
	Неизложени	2	0,00	0,00		
	Укупно	4	0,00	0,00		
Флаширана вода	Изложени	2	21,50	30,41	н.а.	
	Неизложени	0	-	-		
	Укупно	2	21,50	30,41		

* Ман Витнијев У тест
н.а. – није анализирано

4.3.2.3 Водоснабдевање у претходном месту боравка

Само 28 испитаника је некада живело у другом месту боравка, и сви су се снабдевали водом из водовода (Табела 108).

Табела 108. Начин водоснабдевања у претходном месту боравка у односу на изложеност арсену у води за пиће

Водоснабдевање		Изложени	Неизложени	Укупно
Водовод	N (%)	20 (100,0)	8 (100,0)	28 (100,0)
Укупно	N (%)	20 (100,0)	8 (100,0)	28 (100,0)

Неизложени испитаници су дуже живели у претходном месту боравка и дуже су се снабдевали водом из претходног места боравка у поређењу са изложеним испитаницима. Разлика у дужини водоснабдевања у претходном месту боравка је статистички значајна (Табела 109).

Табела 109. Године уноса воде у другом месту боравка у односу на изложеност арсену у води за пиће

Порекло воде у другом месту	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Вода из водовода	Изложени	20	14,10	8,32	-2,218	0,027
	Неизложени	8	23,50	8,68		
	Укупно	28	16,78	9,33		

* Ман Витнијев У тест

4.3.3 Процена изложености арсену из воде

У целокупној испитиваној популацији извршена је процена четири врсте изложености арсену из воде: тренутна изложеност арсену (у тренутку истраживања), изложеност арсену у току живота, изложеност арсену пре оболевања од дијабетеса и изложеност арсену после постављања дијагнозе дијабетеса тип 2.

4.3.3.1 Изложеност арсену у тренутку истраживања

Изложеност арсену у тренутку истраживања ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{дан}$) израчуната је из концентрација арсена у води у тренутку истраживања ($\mu\text{g}/\text{L}$) и уноса воде (литара/дан) за пиће, кување и напитке.

Прво је за сваког испитаника израчуната концентрација арсена у води за пиће, кување и напитке, у тренутку истраживања, узимајући у обзир да ли испитаници користе водоводску воду, воду из бунара или флаширану воду. Том приликом узете су у обзир концентрације арсена у води за пиће из мониторинга спроведеног 2010. године тј. у тренутку истраживања.

Просечна концентрација арсена у води за пиће у тренутку истраживања износила је око $29,50 \mu\text{g}/\text{L}$, медијана $1,00 \mu\text{g}/\text{L}$, распон $0,60\text{-}301,90 \mu\text{g}/\text{L}$. Просечна концентрација арсена у води за кување, у тренутку истраживања, износила је око $65,20 \mu\text{g}/\text{L}$, медијана $2,85 \mu\text{g}/\text{L}$, распон $0,60\text{-}301,90 \mu\text{g}/\text{L}$. Просечна концентрација арсена у води за напитке, у тренутку истраживања, износи око $64,60 \mu\text{g}/\text{L}$, медијана $2,85 \mu\text{g}/\text{L}$, распон $0,60\text{-}301,90 \mu\text{g}/\text{L}$. Овај налаз је последица тога што испитаници тренутно за пиће више користе флаширану воду у којој је концентрација арсена мања, а за кување и прављење напитака користе воду из водовода која је богата арсеном.

Просечне тренутне концентрације арсена у води за различите намене су статистички значајно веће код изложених испитаника (Табела 110).

Табела 110. Концентрација арсена у води за различите намене у тренутку истраживања ($\mu\text{g/L}$) међу испитиваним групама

Намена воде	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	р вредност
Вода за пиће	Изложени	151	54,80	73,31	-6,181	<0,001
	Неизложени	136	1,40	1,29		
	Укупно	287	29,49	59,44		
Вода за кување	Изложени	151	122,47	58,05	-12,998	<0,001
	Неизложени	136	1,53	1,34		
	Укупно	287	65,16	73,67		
Вода за напитке	Изложени	151	121,42	58,53	-12,886	<0,001
	Неизложени	136	1,53	1,34		
	Укупно	287	64,61	73,44		

* Ман Витнијев У тест

Изложеност арсену у тренутку истраживања по телесној тежини добијена је сабирањем уноса арсена водом за различите намене и концентрације арсена у тој води и дељењем са садашњом телесном тежином испитаника. Просечна изложеност арсену из воде за пиће, кување и напитке у тренутку истраживања износи $2,25 \mu\text{g/kg/дан}$, медијана $0,13 \mu\text{g/kg/дан}$, распон $0,01-18,55 \mu\text{g/kg/дан}$. Изложени испитаници тренутно дневно уносе статистички значајно већу количину арсена водом за пиће, кување и напитке по килограму телесне тежине у поређењу са неизложеним испитаницима (Табела 111).

Табела 111. Изложеност арсену у тренутку истраживања по телесној тежини ($\mu\text{g/kg/дан}$) међу испитиваним групама

Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	р вредност
Изложени	151	4,22	3,11	-13,011	<0,001
Неизложени	136	0,06	0,06		
Укупно	287	2,25	3,06		

* Ман Витнијев У тест

Изложеност арсену из воде у тренутку истраживања добијена је сабирањем уноса арсена водом за различите намене и концентрације арсена у тој води. Просечна тренутна изложеност арсену из воде за пиће, кување и напитке износи око 170 $\mu\text{g}/\text{дан}$, медијана 9,35 $\mu\text{g}/\text{дан}$, распон 0,83-1228,73 $\mu\text{g}/\text{дан}$. Изложени испитаници тренутно дневно уносе статистички значајно већу количину арсена водом за пиће, кување и напитке у поређењу са неизложеним испитаницима (Табела 112).

Табела 112. Тренутна изложеност арсену из воде ($\mu\text{g}/\text{дан}$) међу испитиваним групама

Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Изложени	151	318,50	213,32		
Неизложени	136	4,94	5,81	-12,972	<0,001
Укупно	287	169,91	220,18		

* Ман Витнијев У тест

4.3.3.2 Изложеност арсену у току живота

Изложеност арсену у току живота израчуната је из изложености арсену у тренутку истраживања, изложености арсену током боравка у садашњем месту становања, и изложености арсену у другом месту боравка.

Прво је за сваког испитаника израчуната концентрација арсена у води за пиће, кување и напитке, током боравка у садашњем месту становања, узимајући у обзир да ли испитаници користе водоводску воду, воду из бунара или флаширану воду.

Просечна садашња концентрација арсена у води за пиће износи око 26,00 $\mu\text{g}/\text{L}$, медијана 1,00 $\mu\text{g}/\text{L}$, распон 1,00-270,00 $\mu\text{g}/\text{L}$. Просечна садашња концентрација арсена у води за кување износи 56,67 $\mu\text{g}/\text{L}$, медијана 1,00 $\mu\text{g}/\text{L}$, распон 1,00-270,00 $\mu\text{g}/\text{L}$. Просечна садашња концентрација арсена у води за напитке износи 56,34 $\mu\text{g}/\text{L}$, медијана 1,00 $\mu\text{g}/\text{L}$, распон 1,00-270,00 $\mu\text{g}/\text{L}$.

Овај налаз је последица тога што испитаници у месту боравка више користе флаширану воду за пиће у којој је концентрација арсена мања, а за кување и прављење напитака користе воду из водовода која је богата арсеном. Просечне садашње концентрације арсена у води за различите намене у месту боравка су статистички значајно веће код изложених испитаника (Табела 113).

Табела 113. Концентрација арсена у води за различите намене током боравка у садашњем месту становања ($\mu\text{g/L}$) међу испитиваним групама

Намена воде	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Вода за пиће	Изложени	151	47,93	64,80	-7,309	<0,001
	Неизложени	136	1,21	1,06		
	Укупно	287	25,79	52,43		
Вода за кување	Изложени	151	106,67	53,85	-13,963	<0,001
	Неизложени	136	1,21	1,06		
	Укупно	287	56,69	65,61		
Вода за напитке	Изложени	151	105,99	54,15	-13,856	<0,001
	Неизложени	136	1,21	1,06		
	Укупно	287	56,34	65,46		

* Ман Витнијев У тест

Друго, обзиром да су неки испитаници мењали своје навике у коришћењу воде (нпр. престанак коришћења водоводске воде и прелазак на флаширану) у протеклих десет година, било је могуће израчунати концентрацију арсена у води за различите намене пре промена навика. Тако је за сваког испитаника израчуната концентрација арсена у води за пиће, кување и напитке у садашњем месту становања пре промена навика у коришћењу воде.

Просечна ранија концентрација арсена у води за пиће износи око $62,00 \mu\text{g/L}$, медијана $6,64 \mu\text{g/L}$, распон $1,00-270,00 \mu\text{g/L}$. Просечна ранија концентрација арсена у води за кување износи око $65,00 \mu\text{g/L}$, медијана $70,00 \mu\text{g/L}$, распон $1,00-270,00 \mu\text{g/L}$. Просечна ранија концентрација арсена у води за напитке износи око $65,00 \mu\text{g/L}$, медијана $70,00 \mu\text{g/L}$, распон $1,00-270,00 \mu\text{g/L}$.

Овај налаз је последица тога што су испитаници раније у месту боравка више користили флаширану воду за пиће у којој је концентрација арсена мања, док су за кување и прављење напитака користили воду из водовода која је богата арсеном. Просечне раније концентрације арсена у води за различите намене у истом месту боравка су статистички значајно веће код изложених испитаника (Табела 114).

Табела 114. Концентрација арсена у води за различите намене пре промене навика у садашњем месту становања ($\mu\text{g/L}$) међу испитиваним групама

Намена воде	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Вода за пиће	Изложени	151	116,63	45,49	-15,036	<0,001
	Неизложени	136	1,21	1,06		
	Укупно	287	61,94	66,48		
Вода за кување	Изложени	151	122,05	37,66	-15,885	<0,001
	Неизложени	136	1,21	1,06		
	Укупно	287	64,78	66,32		
Вода за напитке	Изложени	151	122,05	37,66	-15,885	<0,001
	Неизложени	136	1,21	1,06		
	Укупно	287	64,78	66,32		

* Ман Витнијев У тест

Треће, само за испитанике који су мењали место боравка израчуната је концентрација арсена у води за све намене у претходном месту боравка. При томе је узето у обзир да су испитаници у том месту користили водоводску воду. Просечна ранија концентрација арсена у води за пиће износи око $106,00 \mu\text{g/L}$, медијана $115,00 \mu\text{g/L}$, распон $1,00-270,00 \mu\text{g/L}$. Просечне концентрације арсена у води за све намене у претходном месту боравка су статистички значајно веће код изложених испитаника (Табела 115).

Табела 115. Концентрација арсена у води за све намене у претходном месту становања ($\mu\text{g/L}$) међу испитиваним групама

Намена воде	Групе	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
Вода за све намене	Изложени	20	125,04	41,07	2,660	0,008
	Неизложени	8	58,00	60,94		
	Укупно	28	105,88	55,68		

* Ман Витнијев У тест

Четврто, узимајући у обзир године становања у садашњем месту боравка, дневну количину унете воде према намени и концентрацију арсена у води према намени, израчуната је изложеност арсену из воде за све године живота у садашњем месту боравка (кумулятивни унос арсена).

Просечан кумулативни унос арсена водом за године живота проведене у садашњем месту боравка износи око 3000 mg, медијана 1097,13 mg, распон 8,42-19994,90 mg. Изложени испитаници су у садашњем месту боравка унели вишеструко већу количину арсена водом у поређењу са неизложеним испитаницима. Уочене разлике у кумулативном уносу арсена водом у садашњем месту боравка су високо статистички значајне (Табела 116).

Табела 116. Изложеност арсену из воде у садашњем месту становања (mg) међу испитиваним групама

Групе	N	Средња вредност	SD	Мини- мална вредност	Макси- мална вредност	Вредност теста*	p вредност
Изложени	151	5612,09	2944,20	41,85	19994,90		
Неизложени	136	52,76	60,61	8,42	442,90	-14,479	<0,001
Укупно	287	2977,70	3504,35	8,42	19994,90		

* Ман Витнијев У тест

Пето, за испитанике који су мењали место боравка израчунат је изложеност арсену из воде (кумулятивни унос арсена) у претходном месту боравка, узимајући у обзир године становања у том месту, дневну количину воде која се уноси и концентрацију арсена у води коју су тада пили.

Просечан кумулативни унос арсена водом у претходном месту боравка износи око 2100 mg, медијана 1955,7248 mg, распон 12,85-5842,92 mg. Изложени испитаници су и у претходном месту боравка унели нешто већу количину арсена водом у поређењу са неизложеним испитаницима. Уочене разлике у кумулативном уносу арсена водом у претходном месту боравка су статистички значајне (Табела 117).

Табела 117. Изложеност арсену из воде у претходном месту боравка (mg) међу испитиваним групама

Групе	N	Средња вредност	SD	Мини- мална вредност	Макси- мална вредност	Вредност теста*	p вредност
Изложени	20	2114,45	1258,07	404,71	4948,01		
Неизложени	8	2086,36	2503,17	12,85	5842,92	-2,410	0,016
Укупно	28	2106,43	1654,82	12,85	5842,92		

* Ман Витнијев У тест

Коначно, за све испитанике израчуната је изложеност арсену из воде (кумулятивни унос арсена) у току читавог живота, узимајући у обзир унос арсена водом у садашњем и у претходном месту боравка.

Просечан кумулативни унос арсена водом у току живота износи око 3200 mg, медијана 2208,25 mg, распон 8,42-19994,90 mg. Изложени испитаници су у току живота унели вишеструко већу количину арсена водом у поређењу са неизложеним испитаницима. Уочене разлике у кумулативном уносу арсена водом у току живота су високо статистички значајне (Табела 118).

Табела 118. Изложеност арсену из воде у току живота (mg) међу испитиваним групама

Групе	N	Средња вредност	SD	Мини-мална вредност	Макси-мална вредност	Вредност теста*	p вредност
Изложени	151	5892,15	2869,75	41,85	19994,90		
Неизложени	136	175,49	773,69	8,42	6264,63	-14,210	<0,001
Укупно	287	3183,21	3574,65	8,42	19994,90		

* Ман Витнијев У тест

Просечан дневни унос арсена у току живота израчунат је дељењем изложености арсену у току живота са годинама изложености арсену и упросечен по дану.

Просечан дневни унос арсена водом у току живота износи око 206,00 $\mu\text{g}/\text{дан}$, медијана 181,00 $\mu\text{g}/\text{дан}$, распон 1,15-1369,51 $\mu\text{g}/\text{дан}$. Изложени испитаници су у току живота свакодневно уносили већу количину арсена водом у поређењу са неизложеним испитаницима. Уочене разлике у просечном дневном уносу арсена водом у току живота су високо статистички значајне (Табела 119).

Табела 119. Просечан дневни унос арсена у току живота ($\mu\text{g}/\text{дан}$) међу испитиваним групама

Групе	N	Средња вредност	SD	Мини-мална вредност	Макси-мална вредност	Вредност теста*	p вредност
Изложени	151	381,68	170,10	2,90	1369,50		
Неизложени	136	10,89	44,33	1,15	381,40	-14,256	<0,001
Укупно	287	205,97	224,72	1,15	1369,51		

* Ман Витнијев У тест

4.3.3.3 Изложеност арсену пре оболевања и за време трајања болести

Изложеност арсену пре оболевања од дијабетеса тип 2 и за време трајања болести израчунате су из изложености арсену у току живота.

Прво је израчуната изложеност арсену за време трајања болести, узимајући у обзир тренутни дневни унос арсена и трајање дијабетеса (Табела 32). Просечна изложеност арсену у току трајања болести код свих испитаника износи око 572 mg, медијана 27,79 mg, распон 0,00-7941,10 mg. Изложени испитаници су у току трајања дијабетеса изложени вишеструко већој количини арсена из воде у поређењу са неизложеним испитаницима. Уочене разлике у изложености арсену из воде у току трајања болести су високо статистички значајне (Табела 120).

Табела 120. Изложеност арсену из воде у току трајања дијабетеса (mg) међу испитиваним групама

Групе	N	Средња вредност	SD	Мини- мална вредност	Макси- мална вредност	Вредност теста*	p вредност
Изложени	151	1073,54	1455,71	0,00	7941,10		
Неизложени	136	14,20	18,85	0,00	93,74	-11,015	<0,001
Укупно	287	571,55	1179,97	0,00	7941,10		

* Ман Витнијев У тест

Просечан дневни унос арсена за време трајања болести израчунат је делењем изложености арсену из воде у току трајања дијабетеса са годинама трајања дијабетеса и упросечене по дану. Просечан дневни унос арсена у току трајања болести код свих испитаника износи око 166,50 $\mu\text{g}/\text{дан}$, медијана 9,32 $\mu\text{g}/\text{дан}$, распон 0,83-1228,73 $\mu\text{g}/\text{дан}$. Изложени испитаници су у току трајања дијабетеса свакодневно уносили већу количину арсена водом у поређењу са неизложеним испитаницима. Уочене разлике у просечном дневном уносу арсена водом у току трајања болести су високо статистички значајне (Табела 121).

Табела 121. Просечан дневни унос арсена у току трајања дијабетеса ($\mu\text{g}/\text{дан}$) међу испитиваним групама

Групе	N	Средња вредност	SD	Мини- мална вредност	Макси- мална вредност	Вред- ност теста*	р вред- ност
Изложени	140	312,54	215,31	2,47	1228,73		
Неизложени	127	5,10	5,97	0,83	51,36	-12,329	<0,001
Укупно	267	166,31	218,87	0,83	1228,73		

* Ман Витнијев У тест

Затим је израчуната изложеност арсену пре оболевања, као разлика изложености у току живота и изложености за време трајања болести. Изложеност арсену пре оболевања од дијабетеса није било могуће проценити код 7 особа.

Просечна изложеност арсену пре оболевања код свих испитаника износи око 2700 mg, медијана 1814,28 mg, распон 0,04-14970,67 mg. Изложени испитаници су пре оболевања од дијабетеса изложени вишеструко већој количини арсена из воде у поређењу са неизложеним испитаницима. Уочене разлике у изложености арсену из воде пре оболевања су високо статистички значајне (Табела 122).

Табела 122. Изложеност арсену из воде пре оболевања од дијабетеса (mg) међу испитиваним групама

Групе	N	Средња вредност	SD	Мини- мална вредност	Макси- мална вредност	Вред- ност теста*	р вред- ност
Изложени	150	4854,43	2647,24	31,39	14970,67		
Неизложени	130	169,26	785,19	0,04	6170,89	-13,875	<0,001
Укупно	280	2679,18	3083,32	0,04	14970,67		

* Ман Витнијев У тест

Просечан дневни унос арсена пре оболевања од дијабетеса израчунат је делењем изложености арсену из воде пре оболевања од дијабетеса са годинама живота пре оболевања и упросечене по дану.

Просечан дневни унос арсена пре оболевања од дијабетеса код свих испитаника износи око 215,50 $\mu\text{g}/\text{дан}$, медијана 106,62 $\mu\text{g}/\text{дан}$, распон 0,00-10167,00 $\mu\text{g}/\text{дан}$. Изложени испитаници су пре оболевања од дијабетеса свакодневно уносили већу количину арсена водом у поређењу са неизложеним испитаницима. Уочене разлике у просечном дневном уносу арсена водом пре оболевања од дијабетеса су високо статистички значајне (Табела 123).

Табела 123. Просечан дневни унос арсена пре оболевања од дијабетеса ($\mu\text{g}/\text{дан}$) међу испитиваним групама

Групе	N	Средња вредност	SD	Мини- мална вредност	Макси- мална вредност	Вредност теста*	р вредност
Изложени	150	392,71	836,83	1,95	10167,00		
Неизложени	130	10,88	56,81	0,00	483,04	-13,880	<0,001
Укупно	280	215,43	641,78	0,00	10167,00		

* Ман Витнијев У тест

4.3.4 Јачина повезаности концентрације арсена у коси испитаника и изложености арсену из воде

Јачина повезаности између концентрације арсена у коси испитаника и концентрације арсену у води за пиће је статистички значајна код изложених особа као и у целом узорку. Није уочена статистички значајна повезаност између концентрације арсена у коси и концентрације арсена у води за пиће код неизложених особа (Табела 124).

Табела 124. Повезаност концентрације арсена у коси испитаника и концентрације арсена у води за пиће међу испитиваним групама

Групе	Статистичка анализа	Концентрација арсена	
		у води за пиће у садашњем месту боравка	у води за пиће у претходном месту боравка
Изложени	Коеф. корелације	0,199*	-0,107*
	р вредност	0,016	0,672
	N	145	18
Неизложени	Коеф. корелације	-0,087*	-0,568*
	р вредност	0,323	0,142
	N	132	8
Укупно	Коеф. корелације	0,583*	0,214
	р вредност	<0,001	0,294
	N	277	26

* Пирсонов коефицијент линеарне корелације

Извршено је поређење концентрације арсена у коси код изложених оболелих у односу на начин употребе воде у тренутку истраживања. Изложени испитаници који водоводску воду користе и за пиће и за кување имају статистички значајно већу концентрацију арсена у коси у поређењу са изложеним испитаницима који водоводску воду користе само за кување или прављење напитака (Табела 125).

Табела 125. Концентрација арсена у коси ($\mu\text{g}/\text{gr}$) изложених испитаника у односу на начин употребе водоводске воде

Употреба воде код изложених	N	Средња вредност	SD	Вредност теста*	p вредност
За пиће и кување	61	0,373	0,262		
Само за кување или напите	71	0,277	0,209	-2,191	0,028
Укупно	132	0,317	0,235		

* Ман Витнијев У тест

Јачина повезаности између концентрације арсена у коси испитаника и изложености арсену из воде у тренутку истраживања и у току живота је статистички значајна код изложених особа и у целом узорку. Није уочена статистички значајна повезаност између концентрације арсена у коси и тренутне и животне изложености арсену код неизложених особа (Табела 126).

Јачина повезаности између концентрације арсена у коси испитаника и изложености арсену у току трајања болести је статистички значајна код изложених особа и у целом узорку. Постоји статистички значајна повезаност између концентрације арсена у коси испитаника и изложености арсену пре оболевања од дијабетеса у целом узорку. Није уочена статистички значајна повезаност између концентрације арсена у коси и изложености арсену у току трајања болести и пре оболевања код неизложених особа (Табела 127).

Табела 126. Повезаност концентрације арсена у коси, тренутне изложености арсену и изложености арсену у току живота међу испитиваним групама

Групе	Статистичка анализа*	Тренутна изложеност	Изложеност у току живота
Изложени	Коеф. корелације	0,177	0,178
	р вредност	0,034	0,032
	N	145	145
Неизложени	Коеф. корелације	0,041	0,026
	р вредност	0,643	0,767
	N	132	132
Укупно	Коеф. корелације	0,613	0,668
	р вредност	<0,001	<0,001
	N	277	277

* Спирманов коефицијент корелације рангова

Табела 127. Повезаност концентрације арсена у коси, изложености арсену за време трајања болести и изложености арсену пре оболевања међу испитиваним групама

Групе	Статистичка анализа	Изложеност у току дијабетеса	Изложеност пре оболевања
Изложени	Коеф. корелације	0,163*	0,079**
	р вредност	0,050	0,345
	N	145	144
Неизложени	Коеф. корелације	-0,053*	-0,052**
	р вредност	0,544	0,559
	N	132	126
Укупно	Коеф. корелације	0,365*	0,631**
	р вредност	<0,001	<0,001
	N	277	270

* Пирсонов коефицијент линеарне корелације

** Спирманов коефицијент корелације рангова

4.3.5 Утицај изложености арсену из воде на глукорегулацију и појаву хроничних компликација дијабетеса тип 2

Мултиваријантна логистичка регресија коришћена је за процену утицаја изложености арсену и других чинилаца на постигнуту метаболичку контролу тј. глукорегулацију код испитаника, те на појаву микроваскуларних и макроваскуларних компликација дијабетеса тип 2. Модели мултиваријантне логистичке анализе узели су у обзир оне параметре и факторе ризика, који су се претходним униваријантним моделима логистичке регресије издвојили као статистички значајни.

4.3.5.1 Утицај изложености арсену на глукорегулацију

Униваријантна логистичка регресија била је спроведена како би се оценио утицај појединих фактора на вероватноћу лоше регулације гликемије код испитаника са дијабетесом. У тим моделима добијени су коефицијенти вероватноће за следеће испитиване варијабле: пол ($B=1,068$, $p=0,823$), старост ($B=0,990$, $p=0,530$), образовање ($B=0,901$, $p=0,559$), породична историја дијабетеса ($B=0,971$, $p=0,801$), трајање дијабетеса ($B=2,621$, $p=0,004$), пушење ($B=0,880$, $p=0,438$), физичка активност ($B=0,639$, $p=0,101$), промена исхране ($B=0,949$, $p=0,862$), конзумирање алкохолних пића ($B=1,035$, $p=0,845$), стрес ($B=0,963$, $p=0,502$), индекс телесне масе ($B=1,027$, $p=0,338$), проценат масти ($B=1,008$, $p=0,657$), обим струка ($B=1,011$, $p=0,335$), однос струк-кук ($B=1,669$, $p=0,769$), варирање у телесној тежини ($B=1,354$, $p=0,171$), гликемија ($B=4,875$, $p=0,020$), ниво укупног холестерола ($B=1,088$, $p=0,483$), HDL холестерол ($B=0,583$, $p=0,418$), LDL холестерол ($B=1,195$, $p=0,316$), ниво триглицерида ($B=0,959$, $p=0,692$), вредности систолног притиска ($B=1,002$, $p=0,814$), врста терапије дијабетеса ($B=0,779$, $p=0,234$), терапија инсулином ($B=7,400$, $p=0,004$), изложеност арсену у води ($B=0,760$, $p=0,341$), изложеност арсену у току живота ($B=1,295$, $p=0,437$), изложеност арсену у току болести ($B=3,064$, $p=0,003$). Само варијабле које су у појединачним моделима биле статистички значајне укључене

су у моделе мултипле логистичке регресије. Пол и старост су укључени у модел иако нису били статистички значајни предиктори лоше регулације гликемије.

Глукорегулација је изражена кроз вредности А1с хемоглобина. Вредности А1с хемоглобина $\geq 6.5\%$ сматрају се показатељем лоше регулације гликемије (Табела 79).

Табела 128 приказује модел за предвиђање вероватноће да испитаници са дијабетесом имају лоше регулисану гликемију.

Табела 128. Предвиђање вероватноће лоше глукорегулације код испитаника са дијабетесом

Променљиве	Количник вероватноће	95% интервал поверења за кол. вероватноће	Стандардна грешка	р вредност
Пол	1,148	0,599 – 2,199	0,332	0,678
Старост	0,994	0,961 – 1,028	0,017	0,719
Трајање дијабетеса	1,120	0,563 – 2,227	0,351	0,746
Гликемија	7,868	1,562 – 39,639	0,825	0,012
Терапија инсулином	7,339	2,924 – 18,419	0,470	<0,001
Изложеност арсену у току болести	2,929	1,237 – 6, 936	0,440	0,015
Константа модела	1,253		1,096	0,837

Модел садржи шест независних променљивих – пол (кодирано: 1-мушки, 2-женски), старост (године), трајање дијабетеса (кодирано: 0-мање од 5,9 година, 1-преко 6 година), гликемију на последњем прегледу (кодирано: 1-гликемија мања од 5,6 mmol/L, 2-гликемија већа од 5,6 mmol/L), терапију инсулином (кодирано: 0-нема инсулин, 1-прима инсулин), и изложеност арсену у току трајња болести (кодирано: 0-мање од 75.перцентила, 1-више од 75. перцентила). 75. перцентил изложености арсену у току трајња болести износи 574 mg.

Овако дефинисан модел је статистички значајан (вредност $\chi^2=43,771$; $p<0,001$) и објашњава између 19,7% и 26,5% варијансе у регулацији гликемије код особа са дијабетесом. Овај модел тачно класификује 69% случајева лоше регулације гликемије.

Само су три независне променљиве дале статистички значајан допринос моделу – гликемија, терапија инсулином и изложеност арсену у току болести. Најјачи предиктори лоше регулације гликемије су гликемија на последњој контроли са количником вероватноће 7,69, као и терапија инсулином, са количником вероватноће 7,34, што показује да испитаници који имају гликемију већу од 5,6 mmol/L и испитаници који се лече инсулином преко 7 пута чешће имају лошу регулацију гликемије.

Изложеност арсену у току болести је значајан независан предиктор лоше регулације гликемије са количником вероватноће 2,93. То показује да испитаници који су у току трајања дијабетеса унели више од 574 mg арсена око 3 пута чешће имају лошу глукорегулацију од особа које су уносиле мање арсена водом за време болести.

4.3.5.2 Утицај изложености арсену на појаву макроваскуларних компликација

Макроваскуларне компликације дијабетеса тип 2 су ангина пекторис, акутни инфаркт миокарда, хронична срчана инсуфицијенција и цереброваскуларни инсулт (Табела 85).

Униваријантна логистичка регресија била је спроведена како би се оценио утицај појединих фактора на вероватноћу појаве ангине пекторис код испитаника са дијабетесом. У тим моделима добијени су коефицијенти вероватноће за следеће испитиване варијабле: пол ($B=1,327$, $p=0,392$), старост ($B=1,022$, $p=0,226$), образовање ($B=0,931$, $p=0,722$), породична историја дијабетеса ($B=0,936$, $p=0,614$), трајање дијабетеса ($B=1,507$, $p=0,209$), пушење ($B=0,254$, $p=0,030$), излагање дуванском диму код куће ($B=0,401$, $p=0,011$), физичка активност ($B=1,000$, $p=0,999$), промена исхране ($B=1,370$, $p=0,328$), конзумирање алкохолних пића ($B=1,223$, $p=0,216$), стрес ($B=1,024$, $p=0,702$), индекс телесне масе ($B=1,055$,

p=0,065), проценат масти (B=1,026, p=0,212), обим струка (B=2,116, p=0,016), однос струк-кук (B=1,275, p=0,448), варирање у телесној тежини (B=1,353, p=0,220), гликемија (B=3,730, p=0,206), ниво укупног холестерола (B=1,036, p=0,785), HDL холестерол (B=0,602, p=0,480), LDL холестерол (B=1,125, p=0,510), ниво триглицерида (B=0,993, p=0,955), вредности систолног притиска (B=1,008, p=0,326), врста терапије дијабетеса (B=0,888, p=0,598), терапија инсулином (B=1,463, p=0,274), изложеност арсену у води (B=0,839, p=0,581), изложеност арсену у току живота (B=0,781, p=0,441), изложеност арсену у току болести (B=0,865, p=0,651). Само варијабле које су у појединачним моделима биле статистички значајне укључене су у моделе мултипле логистичке регресије. Пол, старост и изложеност арсену у води укључени су у модел иако нису били статистички значајни предиктори ангине пекторис.

Табела 129 приказује модел за предвиђање вероватноће да испитаници са дијабетесом имају ангину пекторис.

Модел садржи седам независних променљивих – пол (кодирано: 1-мушки, 2-женски), старост (године), пушачке навике (кодирано: 1-непушач, 2-активни пушач, 3-бивши пушач), индекс телесне масе (кодирано: 0-мањи од 30 kg/m², 1-преко 30 kg/m²), обим струка (кодирано: 1-мање од 79,9 cm за жене и мање од 93,9 cm за мушкарце, 2-веће од 80 cm за жене и веће од 94 cm за мушкарце), и изложеност арсену у води (кодирано: 1-арсен у води >10 µg/L, 2- арсен у води ≤10 µg/L).

Табела 129. Предвиђање вероватноће појаве ангине пекторис код испитаника са дијабетесом

Променљиве	Количник вероватноће	95% интервал поверења за кол. вероватноће	Стандардна грешка	р вредност
Пол	1,151	0,499 – 2,654	0,426	0,742
Старост	1,024	0,982 – 1,067	0,021	0,268
Пушачке навике				0,257
Активни пушач	0,400	0,107 – 1,497	0,674	0,174
Бивши пушач	1,261	0,521 – 3,052	0,451	0,606
Излагање дуванском диму код куће	2,091	0,902 – 4,844	0,429	0,085
Индекс телесне масе	1,827	0,920 – 3,629	0,350	0,085
Обим струка	6,318	0,804 – 49,635	1,052	0,080
Изложеност арсену у води	1,004	0,517 – 1,950	0,339	0,991
Константа	0,005		1,856	0,004

Овако дефинисан модел је статистички значајан (вредност $\chi^2=18,194$; $p=0,011$), објашњава између 6,0% и 10,4% варијансе у појави ангине пекторис и тачно класификује 83,6% случајева ангине пекторис код особа са дијабетесом.

Ниједна независна променљива није дала статистички значајан допринос моделу. Изложеност арсену у води није значајан независан предиктор појаве ангине пекторис код особа са дијабетесом.

Униваријантна логистичка регресија била је спроведена како би се оценио утицај појединих фактора на вероватноћу појаве акутног инфаркта миокарда код испитаника са дијабетесом. У тим моделима добијени су коефицијенти вероватноће за следеће испитиване варијабле: пол (B=0,399, p=0,037), старост (B=1,030, p=0,234), образовање (B=1,074, p=0,057), породична историја дијабетеса (B=1,328, p=0,143), трајање дијабетеса (B=2,844, p=0,032), пушење (B=1,857, p=0,012), физичка активност (B=0,788, p=0,583), промена исхране (B=0,789, p=0,600), конзумирање алкохолних пића (B=1,102, p=0,672), стрес (B=1,603, p=0,470), индекс телесне масе (B=0,969, p=0,468), проценат масти (B=1,133, p=0,224), обим струка (B=1,014, p=0,367), однос струк-кук (B=0,994, p=0,988), варирање у телесној тежини (B=1,235, p=0,518), гликемија (B=1,690, p=0,617), ниво укупног холестерола (B=0,499, p=0,070), HDL холестерол (B=0,440, p=0,402), LDL холестерол (B=0,621, p=0,086), ниво триглицерида (B=1,040, p=0,796), вредности систолног притиска (B=0,986, p=0,271), врста терапије дијабетеса (B=0,777, p=0,431), терапија инсулином (B=0,856, p=0,125), изложеност арсену у води (B=3,771, p=0,010), изложеност арсену у току живота (B=3,312, p=0,014), изложеност арсену у току болести (B=2,142, p=0,091). Само варијабле које су у појединачним моделима биле статистички значајне укључене су у моделе мултипле логистичке регресије. Старост је укључена у модел иако није била статистички значајни предиктор акутног инфаркта миокарда.

Табела 130 приказује модел за предвиђање вероватноће да испитаници са дијабетесом имају акутни инфаркт миокарда.

Модел садржи шест независних променљивих – пол (кодирано: 1-мушки, 2-женски), старост (године), трајање дијабетеса (кодирано: 0-мање од 6 година, 1-преко 6 година), пушачке навике (кодирано: 1-непушач, 2-активни пушач, 3-бивши пушач), однос струк-кук (кодирано: 1-мање од 0,87 за жене и мање од 1,01 за мушкарце, 2-веће од 0,88 за жене и веће од 1,02 за мушкарце), и изложеност арсену у води (кодирано: 1-арсен у води $>10 \mu\text{g/L}$, 2-арсен у води $\leq 10 \mu\text{g/L}$).

Табела 130. Предвиђање вероватноће појаве акутног инфаркта миокарда код испитаника са дијабетесом

Променљиве	Количник вероватноће	95% интервал поверења за кол. вероватноће	Стандардна грешка	р вредност
Пол	1,903	0,683 – 5,299	0,523	0,218
Старост	1,038	0,985 – 1,095	0,027	0,166
Трајање дијабетеса	2,742	1,009 – 7,448	0,510	0,048
Пушачке навике				0,127
Активни пушач	0,676	0,130 – 3,519	0,842	0,642
Бивши пушач	2,487	0,868 – 7,127	0,537	0,090
Однос струк-кук	1,431	0,565 – 3,622	0,474	0,450
Изложеност арсену у води	3,817	1,322 – 11,020	0,541	0,013
Константа	0,001		2,004	0,000

Овако дефинисан модел је статистички значајан (вредност $\chi^2=24,161$; $p=0,001$), објашњава између 8,1% и 18,5% варијансе у појави акутног инфаркта миокарда и тачно класификује 91,6% случајева акутног инфаркта миокарда код особа са дијабетесом.

Две независне променљиве су дале статистички значајан допринос моделу. Најјачи предиктори појаве акутног инфаркта миокарда су трајање дијабетеса и изложеност арсену у води. Особе код којих дијабетес траје дуже од 6 година 2,74 пута чешће имају акутни инфаркт миокарда од особа којима дијабетес траје краће од 6 година.

Изложеност арсену у води је значајан независан предиктор акутног инфаркта миокарда са количником вероватноће 3,82. То показује да испитаници са дијабетесом који су изложени арсену у води преко 10 $\mu\text{g/L}$ око 4 пута чешће имају акутни инфаркт миокарда од особа које су изложене арсену у води у концентрацији мањој од 10 $\mu\text{g/L}$.

Униваријантна логистичка регресија била је спроведена како би се оценио утицај појединих фактора на вероватноћу појаве хроничне срчане инсуфицијенције код испитаника са дијабетесом. У тим моделима добијени су коефицијенти вероватноће за следеће испитиване варијабле: пол ($B=0,920$, $p=0,872$), старост ($B=1,076$, $p=0,024$), образовање ($B=0,784$, $p=0,373$), породична историја дијабетеса ($B=1,051$, $p=0,823$), трајање дијабетеса ($B=2,766$, $p=0,085$), пушење ($B=0,857$, $p=0,608$), физичка активност ($B=0,988$, $p=0,978$), промена исхране ($B=0,719$, $p=0,551$), конзумирање алкохолних пића ($B=0,899$, $p=0,559$), стрес ($B=1,073$, $p=0,497$), индекс телесне масе ($B=0,936$, $p=0,222$), проценат масти ($B=0,991$, $p=0,789$), обим струка ($B=0,993$, $p=0,713$), однос струк-кук ($B=0,408$, $p=0,767$), варирање у телесној тежини ($B=2,119$, $p=0,072$), гликемија ($B=0,996$, $p=0,966$), ниво укупног холестерола ($B=1,098$, $p=0,645$), HDL холестерол ($B=0,945$, $p=0,961$), LDL холестерол ($B=1,348$, $p=0,312$), ниво триглицерида ($B=0,836$, $p=0,474$), вредности систолног притиска ($B=1,000$, $p=0,983$), врста терапије дијабетеса ($B=0,572$, $p=0,176$), терапија инсулином ($B=1,818$, $p=0,264$), изложеност арсену у води ($B=2,059$, $p=0,192$), изложеност арсену у току живота ($B=4,334$, $p=0,005$), изложеност арсену у току болести ($B=1,314$, $p=0,598$). Само варијабле које су у појединачним моделима биле статистички значајне укључене су у моделе мултипле логистичке регресије. Пол је укључен у модел иако није био статистички значајни предиктор хроничне срчане инсуфицијенције.

Табела 131 приказује модел за предвиђање вероватноће да испитаници са дијабетесом имају хроничну срчану инсуфицијенцију.

Модел садржи три независне променљиве – пол (кодирано: 1-мушки, 2-женски), старост (године), и дневни унос арсена у току живота (кодирано: 0-мање од 75.перцентила, 1-више од 75. перцентила). 75. дневног уноса арсена у току живота износи 368,00 $\mu\text{g}/\text{дан}$.

Табела 131. Предвиђање вероватноће појаве хроничне срчане инсуфицијенције код испитаника са дијабетесом

Променљиве	Количник вероватноће	95% интервал поверења за кол. вероватноће	Стандардна грешка	р вредност
Пол	1,147	0,400 – 3,291	0,538	0,799
Старост	1,092	1,020 – 1,168	0,035	0,011
Дневни унос арсена у току живота	5,328	1,831 – 15,506	0,545	0,002
Константа	0,000		2,463	0,000

Овако дефинисан модел је статистички значајан (вредност $\chi^2=14,996$; $p=0,002$), објашњава између 5,1% и 14,6% варијансе у појави хроничне срчане инсуфицијенције и тачно класификује 94,4% случајева хроничне срчане инсуфицијенције код особа са дијабетесом.

Две независне променљиве су дале статистички значајан допринос моделу. Најјачи предиктори појаве хроничне срчане инсуфицијенције су дневни унос арсена у току живота и старост испитаника. Са сваком годином старости шанса за појаву хроничне срчане инсуфицијенције повећава се 1,09 пута.

Дневни унос арсена у току живота је значајан независан предиктор хроничне срчане инсуфицијенције са количником вероватноће 5,39. То показује да испитаници са дијабетесом који су у току у току живота дневно уносили преко 368 μg /дан арсена имају око 5 пута чешће хроничну срчану инсуфицијенцију од особа које су уносиле мање арсена водом у току живота.

Униваријантна логистичка регресија била је спроведена како би се оценио утицај појединих фактора на вероватноћу појаве цереброваскуларног инсульта код испитаника са дијабетесом. У тим моделима добијени су коефицијенти вероватноће за следеће испитиване варијабле: пол (B=0,613, p=0,357), старост (B=1,039, p=0,226), образовање (B=1,536, p=0,213), породична историја дијабетеса (B=0,997, p=0,988), трајање дијабетеса (B=3,716, p=0,046), пушење (B=1,304, p=0,367), физичка активност (B=0,548, p=0,447), промена исхране (B=0,386, p=0,147), конзумирање алкохолних пића (B=1,064, p=0,834), стрес (B=1,201, p=0,129), индекс телесне масе (B=0,961, p=0,464), проценат масти (B=1,013, p=0,708), обим струка (B=1,001, p=0,968), однос струк-кук (B=1,231, p=0,696), варирање у телесној тежини (B=2,267, p=0,060), гликемија (B=1,055, p=0,480), ниво укупног холестерола (B=0,438, p=0,102), HDL холестерол (B=0,214, p=0,208), LDL холестерол (B=0,879, p=0,663), ниво триглицерида (B=0,945, p=0,794), вредности систолног притиска (B=0,998, p=0,877), врста терапије дијабетеса (B=0,667, p=0,322), терапија инсулином (B=2,718, p=0,062), изложеност арсену у води (B=3,827, p=0,041), изложеност арсену у току живота (B=4,305, p=0,026), изложеност арсену у току болести (B=2,917, p=0,073). Само варијабле које су у појединачним моделима биле статистички значајне укључене су у моделе мултипле логистичке регресије. Пол и старост су укључени у модел иако нису били статистички значајни предиктори цереброваскуларног инсульта.

Табела 132 приказује модел за предвиђање вероватноће да испитаници са дијабетесом имају цереброваскуларни инсулт.

Модел садржи четири независне променљиве – пол (кодирано: 1-мушки, 2-женски), старост (године), трајање дијабетеса (кодирано: 0-мање од 6 година, 1-преко 6 година), и изложеност арсену у води (кодирано: 1-арсен у води >10 µg/L, 2- арсен у води ≤10 µg/L).

Табела 132. Предвиђање вероватноће појаве цереброваскуларног инсульта код испитаника са дијабетесом

Променљиве	Количник вероватноће	95% интервал поверења за кол. вероватноће	Стандардна грешка	р вредност
Пол	1,707	0,585 – 4,980	0,546	0,327
Старост	1,045	0,980 – 1,115	0,033	0,183
Трајање дијабетеса	3,263	0,882 – 12,079	0,668	0,077
Изложеност арсену у води	3,992	1,073 – 14,849	0,670	0,039
Константа	0,000		2,371	0,001

Овако дефинисан модел је статистички значајан (вредност $\chi^2=11,249$; $p=0,010$), објашњава између 4,2% и 12,4% варијансе у појави цереброваскуларног инсульта и тачно класификује 94,8% случајева цереброваскуларног инсульта код особа са дијабетесом.

Само једна независна променљива је дала статистички значајан допринос моделу, и то изложеност арсену у води, са количником вероватноће 3,99. То показује да испитаници са дијабетесом који су изложени арсену у води преко 10 $\mu\text{g/L}$ око 4 пута чешће имају цереброваскуларни инсулт од особа које су изложене арсену у води у концентрацији мањој од 10 $\mu\text{g/L}$.

4.3.5.3 Утицај изложености арсену на појаву микроваскуларних компликација

Микроваскуларне компликације дијабетеса тип 2 су: периферна (полинеуропатија) и аутономна неуропатија, ретинопатија, нефропатија и дијабетесно стопало (Табела 86).

Униваријантна логистичка регресија била је спроведена како би се оценио утицај појединих фактора на вероватноћу појаве полинеуропатије код испитаника са дијабетесом. У тим моделима добијени су коефицијенти вероватноће за следеће испитиване варијабле: пол ($B=1,669$, $p=0,104$), старост ($B=1,013$, $p=0,427$), образовање ($B=1,108$, $p=0,588$), породична историја дијабетеса ($B=1,063$, $p=0,616$), трајање дијабетеса ($B=10,356$, $p=0,001$), пушење ($B=0,848$, $p=0,339$), физичка активност ($B=1,074$, $p=0,759$), промена исхране ($B=0,716$, $p=0,290$), конзумирање алкохолних пића ($B=0,897$, $p=0,532$), стрес ($B=0,943$, $p=0,298$), индекс телесне масе ($B=0,949$, $p=0,086$), проценат масти ($B=0,954$, $p=0,208$), обим струка ($B=0,982$, $p=0,122$), однос струк-кук ($B=1,154$, $p=0,632$), варирање у телесној тежини ($B=1,178$, $p=0,259$), гликемија ($B=1,048$, $p=0,322$), хемоглобин А1с ($B=3,524$, $p=0,005$), ниво укупног холестерола ($B=1,002$, $p=0,990$), ниво HDL холестерола ($B=1,640$, $p=0,485$), LDL холестерол ($B=0,960$, $p=0,830$), ниво триглицерида ($B=0,906$, $p=0,447$), вредности систолног притиска ($B=0,985$, $p=0,079$), врста терапије дијабетеса ($B=1,229$, $p=0,790$), терапија инсулином ($B=6,146$, $p=0,001$), изложеност арсену у води ($B=3,007$, $p=0,001$), изложеност арсену у току живота ($B=3,107$, $p=0,001$), изложеност арсену у току болести ($B=2,801$, $p=0,001$). Само варијабле које су у појединачним моделима биле статистички значајне укључене су у моделе мултипле логистичке регресије. Пол и старост су укључени у модел иако нису био статистички значајни предиктори појаве полинеуропатије.

Табела 133 приказује модел за предвиђање вероватноће да испитаници са дијабетесом имају полинеуропатију.

Модел садржи шест независних променљивих – пол (кодирано: 1-мушки, 2-женски), старост (године), трајање дијабетеса (кодирано: 0-мање од 6 година, 1-преко 6 година), терапију инсулином (кодирано: 0-нема инсулин, 1-прима инсулин), вредност хемоглобина А1с на последњој контроли (кодирано: 1-вредност <6.5%, 2-вредност ≥6.5%), и дневни унос арсена у току живота (кодирано: 0-мање од медијане, 1-више од медијане). Медијана дневног уноса арсена у току живота износи 181,00 µg/дан.

Табела 133. Предвиђање вероватноће појаве дијабетесне полинеуропатије код испитаника са дијабетесом

Променљиве	Количник вероватноће	95% интервал поверења за кол. вероватноће	Стандардна грешка	р вредност
Пол	0,557	0,230–1,347	0,450	0,194
Старост	1,012	0,968–1,058	0,023	0,598
Трајање дијабетеса	3,901	1,343–11,333	0,544	0,012
Терапија инсулином	4,561	1,871–11,120	0,455	0,001
НьА1с	1,702	0,611–4,745	0,523	0,309
Дневни унос арсена у току живота	3,259	1,364–7,788	0,444	0,008
Константа	0,010		1,623	0,004

Овако дефинисан модел је статистички значајан (вредност $\chi^2=44,486$; $p<0,001$), објашњава између 19,9% и 32,4% варијансе у појави полинеуропатије и тачно класификује 80,0% случајева полинеуропатије код особа са дијабетесом.

Три независне променљиве су дале статистички значајан допринос моделу. Најјачи предиктори појаве полинеуропатије су трајање дијабетеса, терапија инсулином и дневни унос арсена у току живота. Особе код којих дијабетес траје дуже од 6 година око 4 пута чешће имају полинеуропатију од особа којима

дијабетес траје краће од 6 година. Особе које се лече инсулином око 4 пута чешће имају вероватноћу појаве полинеуропатије од оних који се не лече инсулином.

Дневни унос арсена у току живота је значајан независан предиктор полинеуропатије са количником вероватноће 3,26. То показује да испитаници са дијабетесом који су у току живота дневно уносили више од 181,00 μg /дан арсена имају око 4 пута чешће дијабетесну полинеуропатију од особа које су уносиле мање арсена водом у току живота.

Униваријантна логистичка регресија била је спроведена како би се оценио утицај појединих фактора на вероватноћу појаве ретинопатије код испитаника са дијабетесом. У тим моделима добијени су коефицијенти вероватноће за следеће испитиване варијабле: пол ($B=1,585$, $p=0,218$), старост ($B=1,047$, $p=0,032$), образовање ($B=0,865$, $p=0,516$), породична историја дијабетеса ($B=1,208$, $p=0,219$), трајање дијабетеса ($B=5,421$, $p=0,001$), пушење ($B=0,831$, $p=0,369$), физичка активност ($B=1,073$, $p=0,795$), промена исхране ($B=0,556$, $p=0,134$), конзумирање алкохолних пића ($B=0,595$, $p=0,232$), стрес ($B=0,966$, $p=0,604$), индекс телесне масе ($B=0,998$, $p=0,963$), проценат масти ($B=0,993$, $p=0,758$), обим струка ($B=1,005$, $p=0,711$), однос струк-кук ($B=1,070$, $p=0,850$), варирање у телесној тежини ($B=1,147$, $p=0,610$), гликемија ($B=0,917$, $p=0,242$), хемоглобин А1с ($B=2,206$, $p=0,110$), ниво укупног холестерола ($B=0,922$, $p=0,581$), ниво HDL холестерола ($B=0,346$, $p=0,260$), LDL холестерол ($B=0,926$, $p=0,743$), ниво триглицерида ($B=0,755$, $p=0,151$), вредности систолног притиска ($B=1,002$, $p=0,809$), врста терапије дијабетеса ($B=1,099$, $p=0,930$), терапија инсулином ($B=10,159$, $p=0,001$), изложеност арсену у води ($B=1,788$, $p=0,113$), изложеност арсену у току живота ($B=2,032$, $p=0,050$), изложеност арсену у току болести ($B=2,687$, $p=0,010$). Само варијабле које су у појединачним моделима биле статистички значајне укључене су у моделе мултипле логистичке регресије. Пол, старост и изложеност арсену су укључени у модел иако нису били статистички значајни предиктори појаве ретинопатије.

Табела 134 приказује модел за предвиђање вероватноће да испитаници са дијабетесом имају ретинопатију.

Модел садржи пет независних променљивих – пол (кодирано: 1-мушки, 2-женски), старост (године), трајање дијабетеса (кодирано: 0-мање од 6 година, 1-преко 6 година), терапију инсулином (кодирано: 0-нема инсулин, 1-прима инсулин), и дневни унос арсена у току живота (кодирано: 0-мање од медијане, 1-више од медијане). Медијана дневног уноса арсена у току живота износи 181,00 $\mu\text{g}/\text{дан}$.

Табела 134. Предвиђање вероватноће појаве дијабетесне ретинопатије код испитаника са дијабетесом

Променљиве	Количник вероватноће	95% интервал поверења за кол. вероватноће	Стандардна грешка	р вредност
Пол	0,618	0,270–1,417	0,423	0,256
Старост	1,055	1,007– ,105	0,024	0,023
Трајање дијабетеса	2,178	0,784–6,048	0,521	0,135
Терапија инсулином	8,312	3,507–19,703	0,440	<0,001
Дневни унос арсена у току живота	2,353	1,038–5,338	0,418	0,041
Константа	0,001		1,663	0,000

Овако дефинисан модел је статистички значајан (вредност $\chi^2=53,504$; $p<0,001$), објашњава између 17,1% и 31,8% варијансе у појави ретинопатије и тачно класификује 86,7% случајева ретинопатије код особа са дијабетесом.

Три независне променљиве су дале статистички значајан допринос моделу. Најјачи предиктори појаве дијабетесне ретинопатије су терапија инсулином, дневни унос арсена водом у току живота и старост испитаника. Особе које се лече инсулином око 8 пута чешће имају вероватноћу појаве ретинопатије од оних који се не лече инсулином. Са сваком годином старости шанса за појаву ретинопатије повећава се 1,05 пута.

Дневни унос арсена у току живота је значајан независтан предиктор ретинопатије са количником вероватноће 2,35. То показује да испитаници са дијабетесом који су у току живота дневно уносили више од 181,00 $\mu\text{g}/\text{дан}$ арсена имају око 2 пута чешће дијабетесну ретинопатију од особа које су уносили мање арсена водом у току живота.

Униваријантна логистичка регресија била је спроведена како би се оценио утицај појединих фактора на вероватноћу појаве нефропатије код испитаника са дијабетесом. У тим моделима добијени су коефицијенти вероватноће за следеће испитиване варијабле: пол ($B=0,870$, $p=0,765$), старост ($B=1,016$, $p=0,552$), образовање ($B=0,794$, $p=0,432$), породична историја дијабетеса ($B=2,250$, $p=0,363$), трајање дијабетеса ($B=5,548$, $p=0,008$), пушење ($B=0,634$, $p=0,126$), физичка активност ($B=0,695$, $p=0,500$), промена исхране ($B=0,672$, $p=0,430$), конзумирање алкохолних пића ($B=0,756$, $p=0,504$), стрес ($B=1,058$, $p=0,541$), индекс телесне масе ($B=1,016$, $p=0,713$), проценат масти ($B=1,779$, $p=0,208$), обим струка ($B=1,005$, $p=0,789$), однос струк-кук ($B=1,427$, $p=0,443$), варирање у телесној тежини ($B=0,920$, $p=0,813$), гликемија ($B=1,073$, $p=0,276$), хемоглобин А1с ($B=10,566$, $p=0,024$), ниво укупног холестерола ($B=1,128$, $p=0,522$), ниво HDL холестерола ($B=0,130$, $p=0,055$), LDL холестерол ($B=1,169$, $p=0,636$), ниво триглицерида ($B=0,945$, $p=0,771$), ниво креатинина ($B=1,096$, $p=0,001$), вредности систолног притиска ($B=1,019$, $p=0,067$), врста терапије дијабетеса ($B=0,001$, $p=0,998$), терапија инсулином ($B=4,022$, $p=0,003$), изложеност арсену у води ($B=0,894$, $p=0,808$), изложеност арсену у току живота ($B=0,812$, $p=0,655$), изложеност арсену у току болести ($B=0,519$, $p=0,175$). Само варијабле које су у појединачним моделима биле статистички значајне укључене су у моделе мултипле логистичке регресије. Пол и старост су укључени у модел иако нису био статистички значајни предиктори појаве нефропатије.

Табела 135 приказује модел за предвиђање вероватноће да испитаници са дијабетесом имају нефропатију.

Модел садржи шест независних променљивих – пол (кодирано: 1-мушки, 2-женски), старост (године), трајање дијабетеса (кодирано: 0-мање од 6 година, 1-преко 6 година), терапију инсулином (кодирано: 0-нема инсулин, 1-прима инсулин), вредност хемоглобина А1с на последњој контроли (кодирано: 1-вредност <6.5%, 2-вредност ≥6.5%), и изложеност арсену у води (кодирано: 1-арсен у води >10 µg/L, 2-арсен у води ≤10 µg/L).

Табела 135. Предвиђање вероватноће појаве дијабетесне нефропатије код испитаника са дијабетесом

Променљиве	Количник вероватноће	95% интервал поверења за кол. вероватноће	Стандардна грешка	р вредност
Пол	0,979	0,317–3,201	0,575	0,971
Старост	1,024	0,961–1,092	0,033	0,462
Трајање дијабетеса	3,872	0,789–18,986	0,811	0,095
Терапија инсулином	1,511	0,477–4,786	0,588	0,483
Хемоглобин А1с	8,484	1,020–70,541	1,081	0,048
Изложеност арсену у води	1,456	0,475–4,460	0,571	0,511
Константа	0,001		2,513	0,005

Овако дефинисан модел је статистички значајан (вредност $\chi^2=15,764$; $p=0,015$), објашњава између 7,6% и 18,4% варијансе у појави нефропатије и тачно класификује 92,5% случајева нефропатије код особа са дијабетесом.

Само једна независна променљива дала је статистички значајан допринос моделу. Најјачи предиктор појаве нефропатије је вредност хемоглобина А1с на последњој контроли. Особе које су на последњој контроли имале вредности хемоглобина А1с преко 6.5% имају 8,48 пута чешће нефропатију у поређењу са особама које немају овај фактор ризика.

Изложеност арсену у води није значајан независтан предиктор појаве нефропатије код особа са дијабетесом.

Униваријантна логистичка регресија била је спроведена како би се оценио утицај појединих фактора на вероватноћу појаве дијабетесног стопала код испитаника са дијабетесом. У тим моделима добијени су коефицијенти вероватноће за следеће испитиване варијабле: пол ($B=1,459$, $p=0,545$), старост ($B=1,030$, $p=0,392$), образовање ($B=1,574$, $p=0,237$), породична историја дијабетеса ($B=1,051$, $p=0,838$), трајање дијабетеса ($B=4,615$, $p=0,051$), пушење ($B=0,937$, $p=0,848$), физичка активност ($B=1,150$, $p=0,738$), промена исхране ($B=0,644$, $p=0,400$), конзумирање алкохолних пића ($B=1,484$, $p=0,077$), стрес ($B=1,151$, $p=0,271$), индекс телесне масе ($B=0,916$, $p=0,171$), проценат масти ($B=0,948$, $p=0,193$), обим струка ($B=0,987$, $p=0,574$), однос струк-кук ($B=0,685$, $p=0,545$), варирање у телесној тежини ($B=1,178$, $p=0,182$), гликемија ($B=1,064$, $p=0,451$), хемоглобин А1с ($B=2,108$, $p=0,275$), ниво укупног холестерола ($B=1,158$, $p=0,279$), HDL холестерол ($B=0,385$, $p=0,550$), LDL холестерол ($B=0,497$, $p=0,121$), ниво триглицерида ($B=0,949$, $p=0,842$), вредности систолног притиска ($B=0,993$, $p=0,653$), врста терапије дијабетеса ($B=0,3324$, $p=0,179$), терапија инсулином ($B=9,844$, $p=0,001$), изложеност арсену у води ($B=2,810$, $p=0,127$), изложеност арсену у току живота ($B=5,338$, $p=0,033$), изложеност арсену у току болести ($B=1,431$, $p=0,549$). Само варијабле које су у појединачним моделима биле статистички значајне укључене су у моделе мултипле логистичке регресије. Пол и старост су укључени у модел иако нису били статистички значајни предиктори појаве дијабетесног стопала.

Табела 136 приказује модел за предвиђање вероватноће да испитаници са дијабетесом имају дијабетесно стопало.

Модел садржи четири независне променљиве – пол (кодирано: 1-мушки, 2-женски), старост (године), терапију инсулином (кодирано: 0-нема инсулин, 1-прима инсулин), и дневни унос арсена у току живота (кодирано: 0-мање од медијане, 1-више од медијане). Медијана дневног уноса арсена у току живота износи 181,00 $\mu\text{g}/\text{дан}$.

Табела 136. Предвиђање вероватноће појаве дијабетесног стопала код испитаника са дијабетесом

Променљиве	Количник вероватноће	95% интервал поверења за кол. вероватноће	Стандардна грешка	р вредност
Пол	0,648	0,175– 2,397	0,667	0,484
Старост	1,039	0,971–1,112	0,034	0,265
Терапија инсулином	9,538	2,458–37,016	0,807	0,001
Дневни унос арсена у току живота	5,853	1,203–28,471	0,692	0,029
Константа	0,001		2,507	0,002

Овако дефинисан модел је статистички значајан (вредност $\chi^2=21,010$; $p<0,001$), објашњава између 7,1% и 24,1% варијансе у појави дијабетесног стопала и тачно класификује 95,8% случајева дијабетесног стопала код особа са дијабетесом.

Најјачи предиктор дијабетесног стопала је терапија инсулином, са количником вероватноће 9,54, што показује да испитаници који се лече инсулином преко 9 пута чешће имају вероватноћу појаве дијабетесног стопала.

Дневни унос арсена у току живота је значајан независан предиктор дијабетесног стопала са количником вероватноће 5,85. То показује да испитаници са дијабетесом који су у току живота дневно уносили више од 181,00 $\mu\text{g}/\text{дан}$ арсена имају око 6 пута чешће дијабетесно стопало од особа које су уносиле мање арсена водом у току живота.

5 ДИСКУСИЈА

5.1 ПРИСУСТВО АРСЕНА У ВОДИ ЗА ПИЋЕ ИЗ ЈАВНИХ ВОДНИХ ОБЈЕКТА ОПШТИНЕ ЗРЕЊАНИН

Присуство арсена у води за пиће јавних водних објеката насеља општине Зрењанин показало је велике варијације у концентрацијама, али и стабилност у концентрацијама мерених током неколико година. У неким местима она је и 30 пута већа од МДК вредности за арсен у води за пиће према Правилнику о хигијенској исправности воде за пиће (Министарство за рад, здравство и социјалну политику, 1998) и препорукама Светске здравствене организације (WHO, 1997).

Средња вредност концентрације арсена у изложеним насељима била је доста већа од вредности измерених у студијама спроведеним у осталим земљама Панонског басена. Тако је најнижа вредност арсена у води нађена у Словачкој (средња вредност 0,69–0,95 $\mu\text{g/L}$; максимум 37–39 $\mu\text{g/L}$), затим следе Румунија (средња вредност 0,48–0,70 μg ; максимум 24–95 $\mu\text{g/L}$) и Мађарска (средња вредност 7,7–28 $\mu\text{g/L}$; максимум 31–88 $\mu\text{g/L}$) (Lindberg et al., 2006). Други мађарски истраживачи објавили су да се вредности арсена у води за пиће у југоисточном делу Мађарске, односно централном делу Панонске низије, крећу у распону од 0 до 300 $\mu\text{g/L}$ (средња вредност 51 $\mu\text{g/L}$) (Varsanyi & Kovacs, 2006), што се поклапа са средњом вредношћу арсена у пијаћој води општине Зрењанин, када се узму у обзир концентрације и из изложених и неизложених насеља. Сличне концентрације арсена нађене су и у Шпанији (у распону од 1 до 118 $\mu\text{g/L}$) (Medrano et al., 2010) и у Мексику (у распону од 10 до преко 40 $\mu\text{g/L}$) (Meza et al., 2004). Са друге стране, измерене вредности арсена у овој студији далеко су ниже од ендемских крајева Бангладеша, Индије, Тајвана и неких делова Кине, где концентрације арсена у води за пиће досежу и до 1800 $\mu\text{g/L}$ (Smedley et al., 2003).

Према урађеним анализама специјације неорганског арсена у води за пиће из водовода са територије општине Зрењанин у већој мери и у већим концентрацијама је заступљен петовалентни арсен у односу на тровалентни. Уопштено говорећи, природа и разноврсност биолошких ефеката арсена веома зависе од његове хемијске форме, а посебно од оксидативног стања.

Опште прихваћено је да је акутна токсичност тровалентног арсена већа од петовалентног (Hughes, 2002). Тровалентни арсен има већи афинитет ка SH (тиол)-групи у пептидима и протеинима него петовалентни арсен. Ова интеракција је у основи већине штетних ефеката које арсен изазива. Не само тровалентни неоргански арсен, већ и његови тровалентни метаболити метиларсонична (МАШ) и диметиларсонична киселина (DMAШ), имају потентно цитотоксично и генотоксично дејство, а такође инхибиторно делују на поједине ензиме (Thomas et al., 2001) и ремете главни пут преноса сигнала у хуманим ћелијама (Drobna et al., 2003; Simeonova & Luster, 2000). Као потентан инхибитор ензима, неоргански тровалентни арсен инхибира неколико ензима укључених у метаболизам глукозе као што су: α -кетоглутарат дехидрогеназа, сукцинил-СоА синтетаза, и пируват дехидрогеназа (Voquist et al., 1988; Petrick et al., 2001). Са друге стране, механизам деловања петовалентног арсена преко замене фосфата није потпуно потврђена и потребна су додатна истраживања. Међутим, када петовалентни арсен доспе у организам човека редукује се у тровалентни облик. Због тога се токсичност петовалентног арсена приписује овом процесу трансформације (Hughes, 2002).

Конзумирање петовалентног арсена у дужем временском периоду може повећати ризик за оболевање од дијабетеса тип 2. Да би се потврдила хипотеза произашла из ове студије, да без обзира на валентност, арсен може повећати ризик за појаву ове болести, потребно је спровести додатна истраживања која би у дужем временском периоду пратила концентрације тровалентног и петовалентног арсена у води за пиће, биомаркере њихове експозиције и појаву болести у популацији.

5.2 ИЗЛОЖЕНОСТ АРСЕНУ ИЗ ВОДЕ ЗА ПИЋЕ

На основу података о извору водоснабдевања и времену становања у садашњем и претходном месту боравка, начину употребе воде (за пиће и кување, само за кување, за припрему напитака), количини конзумиране воде и концентрацији арсена у води било је могуће за сваког испитаника детаљно проценити изложеност арсену путем воде за пиће за различите временске периоде. Обзиром да у постојећим водоводима на општини Зрењанин од њихове изградње, пре око 40 година, па до данас нису примењени техничко-технолошки третмани за смањење концентрације арсена у води, може се сматрати да су испитаници били изложени арсену од изградње водовода до данас, што се временски поклапа са већим делом њиховог живота.

Бројним студијама вршена је процена уноса воде са чесме међу различитим популацијама и различитим методама (Bates et al. 2004; Ershow et al. 1991; Ershow & Cantor 1989; Hough et al. 2010; Roseberry & Burmaster 1992; Steinmaus et al. 2003; Swan & Waller 1998; USDA 1995; USEPA 2000). Сматра се да унос воде значајно варира у зависности од климатских услова, услова радне средине, врсте активности и индивидуалних навика и да се креће од 2 до 5 L/дан у наведеним студијама.

У нашој студији на основу индивидуалних података процењено је да је просечан унос воде која се користи само за пиће око 1,3 L/дан и код изложених и неизложених оболелих што је више у односу на укупан дневни унос воде испитаника у суседној Мађарској од 1,2 L/дан, такође базираним на индивидуалним подацима (Hough et al. 2010). Већем уносу воде у нашој студији може поред осталих навика допринети и лоше контролисан дијабетес. Директним уносом воде, пијењем, испитаници у нашој студији унесу 40% од укупног дневног уноса, што је нешто мање од америчке популације 49-55%, где је апсолутна количина директно унете воде чак и мања и износи око 0,9 L/дан (USEPA, 2004). Различите навике у исхрани и припреми хране могу допринети мањем укупном уносу воде код америчке популације у односу на популацију у овом истраживању,

као и присуство дијабетеса тип 2 код наших испитаника. Када се узме у обзир и количина воде која се користи за кување и припрему напитака (индиректни унос воде), укупан дневни унос воде оболелих изложених и неизложених износи око 3,3 L/дан, што је у опсегу горе наведених студија где је укупан унос воде био у распону од 2 до 5 L/дан.

Детаљним упитником о начину водоснабдевања (водовод, флаширана вода или други извори) у садашњем и претходном месту боравка, количинама употребљене воде за различите намене (пиће, кување и прављење напитака, само кување и прављење напитака) и концентрацијама арсена у води за пиће било је могуће у нашој студији, осим просечне дневне изложености арсену, проценити унос арсена путем воде током већег дела живота.

Просечан дневни унос арсена током дужег периода живота изложених испитаника општине Зрењанин (око 380 $\mu\text{g}/\text{дан}$) вишеструко је већи у односу на просечан дневни унос централноевропске популације (око 75 $\mu\text{g}/\text{дан}$), при сличним концентрацијама арсена у води. У наведеној студији није узета у обзир количина воде која се користи за кување и припрему напитака, те је укупан дневни унос воде 3 пута мањи него у овом истраживању. Такође, осамдесетих година прошлог века у Мађарској и Словачкој су примењене мере за смањење арсена у води за пиће чиме су његове концентрације сведене на вредности знатно испод 50 $\mu\text{g}/\text{L}$, што је утицало на смањење просечног дневног уноса арсена у тој популацији (Hough et al. 2010).

Висок унос арсена путем воде за пиће код изложених испитаника резултирао је и значајно вишим концентрацијама арсена у коси изложених испитаника у односу на неизложене. Концентрације арсена у коси оболелих од дијабетеса тип 2, који су били изложени арсену из воде за пиће у концентрацијама већим од 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ су биле око 5 пута веће у односу на оболеле, који су конзумирали воду са мање од 10 $\mu\text{g As}/\text{L}$. Варијације у концентрацијама арсена у коси изложених оболелих особа су највероватније последица конзумирања воде из различитих водоводних система са различитим концентрацијама арсена и у различитим количинама, као и варијација у уносу арсена путем хране и интериндивидуалних разлика у метаболизму арсена (Concha et al., 2006). Сматра се да је перкутана апсорпција арсена занемарљиво ниска у односу на ингестију,

што искључује изложеност арсену преко воде за купање (Lowney et al., 2005). Међутим, постоји могућност екстерне контаминације косе арсеном из воде за купање, или из прашине пореклом из спољашње средине, јер се арсен везује за сулфхидрилну групу на површини длаке (Concha et al., 2006). Обзиром да је ово истраживање спроведено током зимских месеци када се више борави у кући и не обављају пољски радови претпоставили смо да је вероватноћа екстерне контаминације косе арсеном пореклом од прашине веома мала.

Даље, у нашој студији учесталост пушача је значајно већа код оболелих који су изложени повећаним концентрацијама арсена у води за пиће. Познато је да се арсен детектује и у цигаретама и у дуванском диму, међутим те концентрације су релативно мале у односу на концентрације кадмијума и олова, а према најновијим истраживањима износе око 12 ng/g (Marano et al., 2012). У истој студији испитивања здравственог стања и нутритивног статуса америчке популације (NHANES) концентрације укупног арсена у урину код пушача се не разликују од оних код непушача, што је показано и код других аутора (Gebel et al., 1998; Neck et al., 2009; Richter et al., 2009). Када се томе дода да је проценат пушача у студији релативно мали (17,8%) сматрамо да је допринос изложености арсену из цигарета веома мали у поређењу са знатно вишим концентрацијама арсена у води за пиће.

Такође, овим истраживањем је показана повезаност између концентрације арсена у коси и води за пиће у целом узорку и код изложених оболелих, демонстрирајући подобност косе као биомаркера експозиције арсену. Томе доприноси и већи унос арсена путем напитака, који се припремају са водом, као што су кафа и чај (око 0,5 L). На основу дужине боравка у садашњем и претходном месту становања, концентрације арсена у води за пиће, количинама конзумиране воде и начина њене употребе било је могуће проценити изложеност арсену у садашњем месту боравка, изложеност током живота, као и у току трајања обољења. Резултати су показали да су све три врсте изложености биле повезане са концентрацијама арсена у коси у целом узорку и код испитаника изложеним концентрацијама арсена у води > 10 µg/L. Овим је показана применљивост косе као биомаркера дуготрајне изложености арсену.

Чињенице да арсен има посебан афинитет према сулфхидрилним групама, које су саставни део косе и ноктију, и да је њихов раст спор процес, говоре у прилог подобности косе као биомаркера дуготрајне изложености (McClintock et al., 2012). Јача или слабија повезаност арсена у води и коси показана је у многим студијама спроведеним широм света, у Кини (Shraim et al., 2003), Хрватској (Cavar et al., 2005), на Тајвану (Chiou et al., 1997), у Индији (Mandal et al., 2004), и у Аргентини (Concha et al., 2006).

Однос арсена у води у односу на арсен у коси износи 1 : 2,5 код оболелих изложених, док је тај однос много већи код неизложених оболелих, 1 : 60. То се може објаснити тиме да је при малим концентрацијама арсена у води, које су далеко испод максимално дозвољене концентрације (као што је случај код неизложених оболелих), главни пут уноса арсена преко хране (Uchino et al., 2006). То је и највероватнији разлог одсуства повезаности између арсена у коси и ниским концентрацијама арсена у води код неизложених оболелих, као и значајно чешћи унос рибе код неизложених у односу на изложене оболеле, ако се зна да риба представља значајан извор органског арсена међу намирницама (EFSA, 2009). Друга истраживања су показала да је концентрација арсена у коси код особа без значајне изложености арсену била испод 0,2 $\mu\text{g/g}$ (Concha et al., 2006), као и у распону од 0,09 до 0,28 $\mu\text{g/g}$ у Аргентини (Astolfi et al., 1982). У нашем истраживању концентрација арсена у коси код неизложених испитаника је такође испод наведених нивоа и у просеку износи 0,06 $\mu\text{g/g}$. Сматра се да је базични ниво арсена у коси креће испод 1 $\mu\text{g/g}$ (Marchiset-Ferlay et al., 2012).

У односу на регије где су концентрације арсена у води за пиће нешто веће од оних измерених у општини Зрењанин (125,19 \pm 85,18 $\mu\text{g/L}$), као што је провинција Кандау у Камбоџи (средња концентрација арсена у води 153,00 \pm 40,00 $\mu\text{g/L}$), област источне Хрватске (средња концентрација арсена у води 171,60 \pm 2,93 $\mu\text{g/L}$), концентрације арсена у коси испитаника из општине Зрењанин су знатно ниже (0,32 \pm 0,24 $\mu\text{g/g}$) у односу на наведене студије. Средње концентрације арсена у коси испитаника из Камбоџе износиле су 1.41 \pm 0.32 $\mu\text{g/g}$ (Andrew et al., 2008), а из Хрватске 1.74 \pm 0.65 $\mu\text{g/g}$ (Cavar et al., 2005). Разлог нижим вредностима арсена у коси изложених испитаника општине Зрењанин може бити употреба флаширане воде за пиће код већине изложених испитаника, обзиром да је на снази забрана

употребе воде од 2004. године. У поменутиим студијама у Хрватској и Камбоџи нису наведени подаци о конзумирању флаширане воде, а број испитаника је вишеструко мањи у односу на наше истраживање.

У студијама спроведеним у Латинској Америци, где су становници били изложени високим концентрацијама арсена у води за пиће, вредности арсена у коси су се кретале у просеку 4.2 $\mu\text{g As/g}$ (у распону 0,4 – 20,0 $\mu\text{g/g}$). Забрињава податак да у поновљеном испитивању након шест година примене третмана за смањење арсена у води за пиће, показано да је код 40% становника Јужне Америке концентрација арсена у коси још увек била виша од базичног нивоа од 1 $\mu\text{g/g}$ (Marchiset-Ferlay et al., 2012; McClintock et al., 2012).

Осим концентрације арсена у води за пиће, на концентрацију арсена у коси и друге биомарке експозиције (урин, нокти), могу утицати и различити ендогени фактори као што су старост, пол, етничка припадност и генетски полиморфизам (Marchiset-Ferlay et al., 2012), као и егзогени фактори (навике у исхрани, животно окружење) што додатно отежава поређење резултата међу различитим популацијама.

Анализа арсена у коси изложених оболелих, у нашем истраживању, показала је да је значајно мања оптерећеност организма арсеном када се вода са повећаном концентрацијом арсена користи само за кување и прављење напитка, него када се томе дода и количина воде која се уноси и пијењем.

Мањи допринос арсена пореклом од воде која се користи за кување (-7 до 22%) и пореклом из пиринча (6% до 44%) у односу на арсен који се уноси пијењем воде (48% до 90%) показан је само у студији спроведеној у Индији (Mondal et al., 2010).

Кување и/или смрзавање воде или хране не мења концентрацију и форму арсена (Dahl et al., 2009). Коришћење воде контаминиране арсеном за припремање намирница, прање и кување, као и сам начин припреме (однос количине воде у којој се кува намирница и количине саме намирница) додатно доприноси контаминацији припремљене хране, што додатно повећава дневни унос арсена. Највише експериментално спроведено је са пиринчом, обзиром да га користи популација која је у највећој мери изложена арсену из воде за пиће. Тако су Askerman и сарадници (2005) показали да је ретенција арсена из воде у којој се

кувао пиринач износила 89% и 105 % у зависности од односа воде и пиринча (1:1 и 1:4). Супротно, претходно прање пиринча водом која није контаминирана арсеном може да уклони 28% арсена из пиринча, а кување у дестилованој води и до 57% (Sengupta et al., 2006).

Ситуација са поврћем је веома слична. Кување поврћа у води са високим садржајем арсена повећава његову концентрацију у поврћу у поређењу са сировим стањем пре кувања. Са друге стране, кување у дестилованој води смањује концентрацију у поређењу са вредношћу пре кувања (Diaz et al., 2004). Mondal и Polya (2008), наглашавају значај концентрације арсена у води за наводњавање, због преузимања арсената уместо фосфата од стране биљака, те као последицу повећан садржај арсена у узгајаним биљним културама, као и задржавање на површини листова.

5.3 УТИЦАЈ АРСЕНА НА ОБОЛЕВАЊЕ ОД ДИЈАБЕТЕСА ТИП 2

За испитивање утицаја арсена из воде за пиће на оболевање од дијабетеса тип 2 коришћени су подаци из обе фазе овог истраживања. Прва фаза истраживања односила се на податке из популационог Регистра за дијабетес општине Зрењанин, где је већина становништва изложена повишеним концентрацијама арсена у води за пиће ($> 10 \mu\text{g/L}$) и Регистара за дијабетес Републике Србије, чије становништво није изложено повишеним концентрацијама арсена из пијаће воде. Друга фаза истраживања спроведена је на узорку оболелих од дијабетеса са општине Зрењанин, подељених на основу концентрације арсена у води за пиће на изложене (концентрација арсена у води за пиће $> 10 \mu\text{g/L}$) и неизложене (концентрација арсена у води за пиће $< 10 \mu\text{g/L}$).

Резултати прве фазе истраживања су показали да је стандардизована стопа инциденције новодијагностикованих од дијабетеса тип 2 по полу и узрасту виша у популацији општине Зрењанин, која је изложена арсену из воде за пиће, у поређењу са неизложеном популацијом централне Србије у посматраном

петогодишњем периоду. Такође, овом еколошком студијом у оквиру прве фазе истраживања, показало се да су становници општине Зрењанин, изложени концентрацијама арсена у води за пиће изнад $10 \mu\text{g/L}$, имали 1,5 пута већу шансу да оболе од дијабетеса тип 2 него становници централне Србије. Овај ефекат је био подједнако испољен и код мушкараца и код жена који живе на територији општине Зрењанин. Становници општине Зрењанин који су били изложени арсену из воде за пиће у концентрацији $\geq 80 \mu\text{g/L}$ имали су већи ризик да оболе од дијабетеса тип 2 од становника са исте територије са концентрацијом арсена у води за пиће $\leq 1 \mu\text{g/L}$ у посматраном периоду.

Резултати друге фазе истраживања, показали су да се дијабетес тип 2 јавио раније (у просеку 4 године) код изложених у односу на неизложене оболеле. Резултати добијени испитивањем фактора ризика за појаву дијабетеса тип 2 у обе наведене групе показали су да је шећерна болест била присутна код више чланова уже породице изложених у односу на неизложене, а да су учесталост конзумирања дијабетогених намирница, гојазност, физичка активност, учесталост конзумирања алкохола и изложеност стресу били подједнако заступљени и код изложених и код неизложених оболелих. Наведени резултати из регистра и из узорка оболелих од дијабетеса подржавају хипотезу да изложеност арсену, путем воде за пиће, може представљати доприносиоћи фактор ризика за оболевање од дијабетеса тип 2. Такође, овим истраживањем указује се на могући утицај арсена на ранију појаву шећерне болести код особа које су изложене арсену путем пијаће воде у односу на оне које то нису.

Приказани резултати слични су другим еколошким студијама спроведеним у различитим деловима света. Позитивна повезаност између хроничног уноса неорганског арсена и појаве дијабетеса тип 2 нађена је у сеоској популацији јужног дела Тајвана, где је арсен ендемски присутан у води за пиће у концентрацији од 700 до 930 $\mu\text{g/L}$. Ова студија је такође показала да се преваленца оболевања од дијабетеса тип 2 повећава пропорционално изложености арсену из воде за пиће. Наиме, са повећањем кумулативне изложености арсену од 0,1 до 15,0 mg /години на више од 15 mg /години, однос шанси оболевања се повећавао са 6,61 на 10,05 (Lai et al., 1994). У недавној студији, такође спроведеној на Тајвану, поређене су преваленце дијабетеса тип 2 у две области, у

ендемској области са арсеном у пијаћој води преко 0,35 mg/L и у неендемској области, који је обухватао остатак земље. Резултати су показали већу преваленцу (7,5%) у популацији изложеној арсену у односу на неизложену популацију (3,5%). Ове разлике су биле присутне у свим узрасним групама и код оба пола. Однос шанси оболевања за дијабетес тип 2 по полу и узрасту био је 2,69 (95% CI = 2.65–2.73) у ендемској области у односу на неендемску (Wang et al., 2003).

Сличан концепт примењен је и у студији у Бангладешу. Изложена популација у области са повећаним концентрацијама арсена у пијаћој води, широког распона од 0,01 до 2,1 mg/L и неизложена популација у области Дака са средњом вредношћу арсена мањом од 0,01 mg/L. Однос стопа преваленције био је 4,4 (95% CI = 2,5–7,7) уз његово повећање контролом година старости, пола и индекса телесне масе на 5,2 (95% CI = 2,5–10,5). И у овој студији је показан дозно-зависни однос кумулативне изложености арсену и преваленције дијабетеса тип 2 (Rahman et al., 1998).

У проспективној студији спроведеној на Тајвану, након 4 године праћења, релативни ризик за појаву дијабетеса тип 2 био је 2,1 (95% CI = 1.1 – 4.2) за кумулативну изложеност арсену из воде за пиће ≥ 17 mg/L по години у односу на кумулативну експозицију < 17 mg/L по години (Tseng et al., 2000b).

Студије спроведене у Сједињеним Америчким Државама (Navas-Acien et al., 2008), Мексику (Coronado-Gonzalez et al., 2007) и Кореји (Kim & Lee, 2011) показале су повезаност појаве дијабетеса тип 2 и изложености арсену, мереног у урину испитиване популације. Слично томе, међу становницима једне индустријске зоне на Тајвану нађена је и повезаност између изложености арсену, мереног у коси испитаника и појаве метаболичког синдрома, где је једна од компоненти и повећан ниво глукозе у крви (Wang et al., 2007).

Насупрот наведеним студијама, лонгитудинална студија утицаја арсена на здравље становништва Бангладеша (Health Effects of Arsenic Longitudinal Study) није нашла повезаност између концентрације арсена у води за пиће, и у урину, и појаве дијабетеса тип 2. Иако је студија обухватила велики број испитаника (кохорта од 11319 испитаника), дијагноза дијабетеса је била делом базирана на основу упитника, а делом на присуству гликозурије или вредностима гликозилираног хемоглобина. Процена изложености арсену није вршена на

основу индивидуалних података о количини конзумиране воде, већ на основу средње вредности арсена у води и времена проведеном у месту боравка (Chen et al., 2010). Слично томе, поновна анализа података из америчке националне студије испитивања здравља становништва у 2003. и 2004. години (National Health and Nutrition Examination Survey) није показала да изложеност арсену, средње ниским концентрацијама, може да повећа ризик од дијабетеса тип 2 (Steinmaus et al., 2009). У наведеној студији велики део измерених концентрација арсена у урину припада органском арсену, углавном као последица конзумирања рибе и морских плодова.

Поређење резултата овог истраживања и наведених студија није једноставно спровести услед различитих методолошких приступа у студијама. Прво, ово истраживање базирано је на подацима из националног регистра дијабетеса, што је много прецизније него студија пресека. Сличан приступ примењен је и на Тајвану, где је студија била базирана на подацима из националне базе података здравственог осигурања (Wang et al., 2003). Друге студије спроведене су на националним репрезентативним узорцима (Chen et al., 2010; Kim & Lee, 2011; Navas-Acien et al., 2008; Steinmaus et al., 2009) или на мањим узорцима (Coronado-Gonzalez et al., 2007; Lai et al., 1994; Rahman et al., 1998; Wang et al., 2007). Друго, дијагностички критеријум за дијабетес тип 2 у овом истраживању био је базиран на нивоу глукозе у крви наше и тесту толеранције на глукозу. Ти критеријуми били су примењени и на Тајвану (Lai et al., 1994), Бангладешу, Мексику (Rahman et al., 1998) и Кореји (Kim & Lee, 2011), док су друге студије користиле податке из упитника о присуству дијабетеса код испитаника или коришћењу лекова за ову болест (Chen et al., 2010; Navas-Acien et al., 2008; Steinmaus et al., 2009). Оба дијагностичка критеријума применили су Rahman и сарадници (1998), Coronado-Gonzalez и сарадници (2007), Kim и Lee (2011), и Wang и сарадници (2003).

Треће могуће објашњење може се односити на различите опште карактеристике испитиваних популациа у поменутих студијама. Оболели од дијабетеса тип 2 имају већи индекс телесне масе у овом истраживању, у студији спроведеној у Мексику (Coronado-Gonzalez et al., 2007) и у Сједињеним

Америчким Државама (Navas-Acien et al., 2008; Steinmaus et al., 2009), него оболели у Бангладешу (Chen et al., 2010; Rahman et al., 1998).

Фактори ризика за настанак дијабетеса тип 2 и компликација ове болести, нису били униформно дистрибуирани у испитиваним популацијама. Позитивна породична анамнеза дијабетеса и прекомерна тежина били су заступљенији у изложеној популацији оболелих од дијабетеса тип 2, општине Зрењанин, док су неизложени оболели од дијабетеса у централној Србији имали у већој мери заступљен централни тип гојазности.

Процењено је да се допринос генетског фактора за појаву дијабетеса тип 2 креће у распону 25% до 40% (Kaprio et al., 1992; Poulsen et al., 1999). У недавним студијама идентификовано је 40 независних појединачних полиморфизама нуклеотида (енгл. single-nucleotide polymorphisms, SNPs) повезаних са овом болешћу (de Miguel-Yanes et al., 2011). Међутим, наследност дијабетеса тип 2 не зависи само од генетских фактора, већ у много већој мери може бити посредована другим факторима, као што су заједнички фактори животне средине које породице деле (Bassy et al., 2011).

У овом истраживању већу учесталост позитивне породичне анамнезе има изложена популација, што поред других фактора ризика (навике у исхрани, физичка активност, гестацијски дијабетес) може бити последица и изложености предака арсену из воде за пиће живећи на истој територији. Такође, већа учесталост централног типа гојазности код неизложених као снажан фактор ризика за појаву дијабетеса тип 2 (Wei et al., 1997), иде у прилог хипотези да изложеност арсену може бити фактор ризик за појаву дијабетеса тип 2.

Предмет ове студије није било испитивање патофизиолошких механизма, који леже у основи повезаности арсена и ове болести. Међутим, у свету су спроведена *in vitro* и *in vivo* истраживања на животињским ћелијским културама, углавном панкреаса и адипоцита пацова, са циљем да објасне механизме којим арсен утиче на поремећај метаболизма глукозе и развоја дијабетеса. На нивоу панкреаса, неоргански арсен (натријум-арсенит) смањује транскрипцију (40%) и секрецију инсулина у култури β -ћелија панкреаса пацова (Diaz-Villaseñor et al., 2006), што одговара моделу, да инсулинска резинстенција сама по себи није довољна за развој дијабетеса тип 2 (Diaz-Villaseñor et al., 2007).

Други могући механизам токсичности арсена је оксидативни стрес, који доводи до поремећаја равнотеже између антиоксидативних ензима и цитотоксичних ефеката арсена (Goering et al., 1999; Sun et al., 2006). Садржај антиоксидативних ензима у ткиву може бити главни фактор који одређује његову осетљивост на цитотоксична дејства (Tiedge et al., 1997). У присуству арсена очекује се смањење експресије и активности ензима каталазе, који учествује у антиоксидативним процесима у β -ћелијама панкреаса. Такође, након третирања ћелија панкреаса пацова у *in vivo* условима са 1,7 mg/kg натријум-арсенита, на сваких 12 сати током 90 дана, активност панкреасног ензима тиоредоксин редуктазе (део регулаторног механизма за успостављање редокс статуса ћелије) се смањује, док се ниво укупног глутатиона и пероксидације липида повећава, указујући на присуство оштећења изазваних стресом и оксидацијом (Izquierdo-Vega et al., 2006). Са друге стране, оксидативни стрес има улогу у настанку инсулинске резистенције (Fridlyand & Philipson, 2006; Houstis et al., 2006).

На ћелије периферних ткива, арсен делује на инсулинску осетљивост мењајући експресију гена одговорних за инсулинску резистенцију (за факторе транскрипције, адипокине и учеснике сигналног пута фосфатидилинозитол-3-хидроксид (PI(3)K)-серотонин/треонин-киназа (Akt)) (Saltiel & Kahn, 2001). Такође делује на ћелијски циклус мењајући га од диференцијације ка пролиферацији (Trouba et al., 2000), утичући на експресију регулатора ћелијског циклуса, фактора транскрипције и молекула укључених у пренос сигнала. У јетри арсен ремети процес глуконеогенезе (Kaltreider et al., 2001; Szincz & Forth, 1988). Чињеница да арсен имитира улогу инсулина, када је у питању ћелијска пролиферација, не значи да он има такву улогу и у метаболизму глукозе. Наиме, у већини студија, арсен показује антагонистичко дејство инсулину (Diaz-Villaseñor et al., 2006).

На основу података из наведених експерименталних студија може се закључити да је могући механизам, којим арсен повећава ризик за настанак дијабетеса тип 2, ометање генске експресије или активације, како на нивоу бета ћелија панкреаса, тако и на нивоу периферних ткива. Као резултат свега тога јављају се: (1) поремећај глуконеогенезе у јетри, (2) синергистички ефектом на смањење синтезе и секреције инсулина и индукцијом оксидативног стреса у β -

ћелијама панкреаса, (3) поремећај у ћелијском циклусу (пролиферација и диференција), транскрипцији и преносу сигнала у адипоцитима и мишићним ћелијама и (4) инсулинска резистенција периферних ткива, односно индукција цитокина као што су TNF- α и IL-6 од стране адипоцита и/или лимфоцита, инхибиција Akt активације, који смањује померање транспортера глукозе GLUT4 до ћелијске мембране (Diaz-Villaseñor et al., 2007).

5.4 УТИЦАЈ АРСЕНА НА УСПЕШНОСТ ПОСТИЗАЊА ДОБРЕ ГЛУКОРЕГУЛАЦИЈЕ

Развој и прогресија компликација дијабетеса зависи од степена успешности регулисања гликемије код оболелих од дијабетеса (Colwell, 1994). Одређивање гликозилираног хемоглобина (HbA_{1c}) у крви прихваћено је као "златни стандард" за процену успешности гликорегулације. Његова вредност пружа информације о просечној концентрацији глукозе у крви током последња 2-3 месеца (American Diabetes Association, 2001; Matz et al., 2000). Код оболелих од дијабетеса повишен ниво гликозилираног хемоглобина у крви је јак фактор ризика за појаву ретинопатије и нефропатије, као и повећан морталитет (Nelson et al., 1993; Sievers et al., 1999). Процењено је да се за сваки проценат смањења у вредности гликозилираног хемоглобина, смањује ризик за појаву микроваскуларних компликација за 35% (Shichiri et al., 2000; UKPDS Group, 1998). Према препорукама Међународне Федерације за дијабетес (International Diabetes Federation) циљ је да се терапијом успостави ниво гликозилираног хемоглобина испод 6,5% (European Diabetes Policy Group, 1999). Гликозилација ткивних протеина је добро познати патофизиолошки механизам за развој компликација дијабетеса (Friedman, 1999). Бројни фактори утичу на контролу гликемије као што су исхрана (Jiaqiong et al., 2007), старост, дужина трајања болести, примењена терапија (Hu et al., 1999), адекватно спровођење терапије од стране пацијента, социоекономски статус (O'Connor et al., 1987) и др.

Иако су неизложени испитаници у овом истраживању имали значајно веће просечне вредности глукозе у крви у тренутку истраживања (8,62 mmol/L) у односу на изложене (8,13 mmol/L), њихове просечне вредности гликозилираног хемоглобина са последње контроле (изложени 7,10% и неизложени 7,01%) се нису значајно разликовале. Такође, се нису разликовале ни преваленције лоше регулисане гликемије (вредности хемоглобина A1c изнад препоручених вредности од 6,5%) у обе испитиване групе. Међутим, у моделу мултиваријантне логистичке регресије као најјачи предиктори ризика за лошу глукорегулацију издвојили су се терапија инсулином, као маркер немогућности успостављања добре глукорегулације, и укупна изложеност арсену у току трајања болести поред подешавања за пол, старост и дужину трајања болести, који су се као значајни параметри издвојили моделом униваријантне логистичке регресије. Особе оболеле од дијабетеса тип 2 које су на инсулинској терапији имају 6 пута већи ризик за лоше контролисану гликемију, док унос од 574 mg арсена преко воде за пиће за време трајања болести носи три пута већи ризик да вредности хемоглобина A1c буду веће од 6,5%.

Са једне стране ефикасност терапије инсулином у контроли гликемије је добро позната (Bethel & Feinglas, 2005; Garvey et al., 1985) и има за циљ да сведе ниво гликемије у крви у нормалне оквире. Додатно, инсулинска терапија смањује глукозну токсичност, као и липотоксичност смањујући липолизу, затим смањује оксидативни стрес и поправља ендотелну дисфункцију и на крају побољшава инсулинску сензитивност (Andrews et al., 1984; Riddle, 2002). Са друге стране терапија инсулином се у нашој студији неочекивано издвојила као фактор ризика за лошу регулацију гликемије. Појава да у присуству арсена примена инсулина повећава ризик за лошу регулацију гликемије, може да укаже на могући утицај арсена на ефикасност инсулинске терапије. Са друге стране свега једна четвртина оболелих у нашој студији користи сам инсулин или у комбинацији са оралним хипогликемицима, те се добијени резултат не може применити на остале. У објављеној доступној литератури само је једна студија пресека (Gribble et al., 2012) испитивала утицај арсена на контролу гликемије, али не и на ефикасност инсулинске терапије. Потребно је спровести додатна истраживања како би се

тестирао хипотеза да је примена инсулина, као индиректан параметар лоше глукорегулације, потенцирана арсеном.

Подаци о врсти терапије, коју су оболели испитаници обе групе наше студије користили у циљу достизања нормалних вредности гликемије у крви, омогућили су индиректну процену тежине обољења заједно са учесталом компликацијом, које су значајно више биле заступљене код оболелих изложених концентрацијама арсена већим од 10 $\mu\text{g/L}$. Највећи проценат оболелих (67%) био је на терапији оралним хипогликемицима, 14,3% на инсулинској терапији, 11,2 на комбинованој терапији, а 7,3% испитаника регулисало је дијетотерапијом ниво шећера у крви. Просечна дужина трајања дијабетеса била је 8 година (распон 1-33 године, медијана 6 година). Они који су били изложени повишеним концентрацијама арсена у води за пиће били су чешће на терапији оралним хипогликемицима и на комбинованој терапији инсулином са оралном хипогликемицима у односу на неизложене. Међу оралним хипогликемицима код обе групе оболелих најчешће су употребљавани деривати бигванида (метформин) са око 66,5%, док су деривати сулфониуреје (глибенкламид, глипизид, глимепирид и хлорпропрамид) били на последњем месту са 8,9%. Комбиновану терапију користило је 24,6%. Оболели испитаници обе групе, који су користили инсулинску терапију нису се разликовали у броју јединица и врсти инсулина који су примењивали. Најчешће примењиван инсулин био је комбиновани инсулин са 61,6%, за њим следи краткоделујући са 24,7%. Већа учесталост коришћења медикаментозне и комбиноване инсулинске терапије и присуство већег броја компликација код оболелих који су били изложени концентрацијама арсена у води за пиће већим од 10 $\mu\text{g/L}$ у односу на оболеле који су конзумирали воду са концентрацијама арсена $\leq 10 \mu\text{g/L}$, подржавају хипотезу да арсен може утицати на појаву теже форме дијабетеса тип 2.

У студији спроведеној у Шведској, најчешће преписивани хипогликемици били су, супротно нашим резултатима, деривати сулфониуреје са 52%, праћени метформином са 36% и комбинованом оралном терапијом са 11%. Међутим, вероватноћа за увођењем инсулина за контролу гликемије била је мања код оних који су иницијално били на терапији метформином у односу на деривате сулфониуреје (Ringborg et al., 2010).

У америчкој лонгитудиналној студији (Strong Heart Study) медијана трајања дијабетеса износила је 11,3 године, након којих је на терапији инсулином било 33% пацијената, 37% користило је оралне хипогликемике, док је свега 4% било на комбинованој терапији. Чак 26% учесника студије је дијетотерапијом регулисала гликемију. Није уочена значајна разлика у концентрацији гликозилираног хемоглобина (9,1% на почетку студије и 9,0% након 4 године), иако је дошло до промена у врсти терапије (Hu et al., 1999). Учесталост примене одређене врсте терапије за регулацију гликемије у нашој студији као и просечна вредност гликозилираног хемоглобина (око 7%) разликују се од резултата америчке студије. Разлог томе може бити краће трајање дијабетеса у нашој студији (медијана трајања дијабетеса 6 година), различит систем здравствене заштите, придржавање прописаних режима терапије, изложеност арсену. Осим примене одређене врсте терапије и третмана преписане од стране лекара, на гликорегулацију утиче и сама усклађеност, придржавање и поштовање терапије и режима исхране од стране пацијента, као и њихов социоекономски статус и стил живота (O'Connor et al., 1987), што додатно отежава и ограничава процену успешности гликорегулације као последицу примене одређене врсте терапије.

У наведеној студији аутора Hu и сарадника (1999) примећено је да посебно лоше регулисан дијабетес имају оболели из Аризоне и то на терапији инсулином или комбинованом са оралним хипогликемичима, где је присутана изложеност арсену у води за пиће, те је испитивање даље усмерено на повезаност изложености ниским концентрацијама арсена у води за пиће (Аризона: 10-61 $\mu\text{g/L}$; јужна и северна Дакота 1-21 $\mu\text{g/L}$; Оклахома: $< 10 \mu\text{g/L}$) и преваленције дијабетеса. Тада је по први пут испитиван његов утицај на контролу гликемије код оболелих од дијабетеса тип 2, мерењем концентрације хемоглобина A1c код 3925 испитаника. Резултати поменуте студије показују повезаност изложености арсену са лоше контролисаним дијабетесом, односно са вредностима хемоглобина A1c $\geq 8\%$. Однос преваленција дијабетеса за групе, чији је хемоглобин A1c износио $\geq 8\%$ и $\leq 8\%$, био је 1,32 (95% интервал поверења 1,23-1,42) након подешавања за узраст, пол, образовање, конзумирање алкохола, пушење и индекс телесне масе (Gribble et al., 2012). Обзиром да је ова студија била наставак студије из 1999. године (Hu et al., 1999), где је главни закључак био да је у Аризони

шећерна болест лоше контролисана без обзира на примену и промену терапије, ова студија је сугерисала да је изложеност арсену повезана са лошом регулацијом гликемије и појавом теже форме обољења (Gribble et al., 2012), што подржава резултате наше студије.

Jensen и Hansen (1998) су испитивали вредности гликозилираног хемоглобина код хроничне професионалне изложености већим концентрацијама арсена у односу на контролну групу неизложених. Радници на препарацији и импрегнацији дрвета су имали значајно виши ниво гликозилираног хемоглобина у крви (5,4%) у поређењу са контролном групом (4,4%). Међу изложеним радницима није било оболелих од дијабетеса тип 2, док је биомаркер изложености арсену била његова концентрација у урину.

Две студије, једна у Сједињеним Америчким Државама (Navas-Acien et al., 2008), а друга у Мексику (Del Razo et al., 2011) објавиле су повезаност између изложености арсену и гликозилираног хемоглобина, али при томе не узимајући у обзир тежину обољења и употребу лекова.

Студија у Сједињеним Америчким Државама обухватила је узорак из опште популације 788 испитаника старијих од 20 година, методом случајног избора, а у склопу истраживања здравственог стања становништва (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES 2003-2004). Мерењем укупног арсена и његових органских метаболита у урину показало се да су оболели од дијабетеса тип 2 имали 26% (95% интервал поверења 2,0%-56,0%) веће вредности укупног арсена у урини од оних код којих овболење није било присутно. Такође, са повећањем арсена у урину растао је и ниво гликозилираног хемоглобина (подаци нису приказани). Међутим, у овој студији коришћен је арсен у урину као биомаркер изожености, који због своје брзе елиминације урином не рефлектује изложеност у дужем временском периоду (Navas-Acien et al., 2008).

Студија у Мексику обухватила је 258 испитаника (25 оболелих од дијабетеса тип 2 и 233 здравих) оба пола из области Зимапан и Лагунера, где се концентрација арсена у води за пиће сличне као код нас и крећу се од 3 $\mu\text{g/L}$ до 215 $\mu\text{g/L}$. Нађена је повезаност нивоа гликозилираног хемоглобина и концентрације неорганског арсена у води за пиће ($\beta=0,193$; 95% интервал поверења 0,018-0,369; $p=0,03$), али не и са вредностима арсена у урину. Средња

вредност гликозилираног хемоглобина код оболелих од дијабетеса тип 2 износила је око 9% (Del Razo et al., 2011), док је у нашој студији она била нижа и износила 7%. У наведеној мексичкој студији нема података о дужини трајања болести, нити о употреби лекова за контролу гликемије.

Обе наведене студије поредиле су вредности гликозилираног хемоглобина код оболелих у односу на здраве, који имају нормалне вредности овог параметра, за разлику од наше студије где су параметри контроле дијабетеса упоређивани међу оболелима од шећерне болести који су се разликовали у односу на конзумиране концентрације арсена у води за пиће.

У студији у Бангладешу, која је користила присуство гликозурије и повишених вредности гликозилираног хемоглобина као дијагностички критеријум за присуство дијабетеса, али не и за контролу гликемије, није нађена повезаност између изложености арсену из воде за пиће и дијабетеса тип 2 (Chen, 2010).

У најновијим истраживањима аутора Del Razo и сарадника (2011) и Gribble и сарадника (2012) испитиван је утицај арсена на инсулинску резистенцију, мерењем индекса HOMA-IR (индекс инсулинске резистенције, engl. homeostasis model assessment-insulin resistance), који директно зависи од концентрације инсулина у крви и нивоа глукозе. Резултати су указали на негативну повезаност нивоа неорганског арсена у води за пиће, укупног арсена и тровалентних метаболита у урину са концентрацијом инсулина у крви и HOMA-IR (Del Razo et al., 2011). Такође, повезаност индекса инсулинске резистенције и нивоа арсена у урину није нађена ни код особа код којих дијабетес тип 2 није био присутан (Gribble et al., 2012). Овакви резултати сугеришу да је могуће да арсен делује на смањење секреторне функције β ћелија панкреаса, али не и на појаву инсулинске резистенције и хиперинсулинемије типичну за стање преддијабетеса.

Обзиром да су обе наведене студије по дизајну студије пресека није било могуће утврдити смер повезаности арсена са дијабетесом и успешношћу његове контроле. Потребне су додатне проспективне студије, које би испитале и објасниле улогу арсена у настанку и току болести, односно, глукозну контролу, као и смер те повезаности; да ли лоше контролисан дијабетес утиче на метаболизам и екскрецију арсена или арсен утиче на лошу контролу дијабетеса.

5.5 УТИЦАЈ АРСЕНА НА ПОЈАВУ ХРОНИЧНИХ КОМПЛИКАЦИЈА ДИЈАБЕТЕСА ТИП 2

Овим истраживањем показано је да излагање арсену из воде за пиће у концентрацијама преко 10 $\mu\text{g/L}$ може довести до чешће појаве већег броја хроничних компликација код оболелих од дијабетеса тип 2. Уочена је чешћа појава макроваскуларних компликација посебно акутног инфаркта миокарда и цереброваскуларног инсулта, али и чешћа појава полинеуропатије.

Познато је да сам дијабетес и хипергликемија, као и присуство осталих фактора ризика као што су старост, гојазност, централни тип гојазности, проценат масти у телу, пушење, повећан укупан холестерол, LDL холестерол и триглицериди, снижен HDL холестерол, смањена физичка активност, присуство хипертензије, или навике у исхрани, представљају значајне и већ доказане факторе ризика за појву макроваскуларних и микроваскуларних компликација дијабетеса тип 2 (Mohan et al., 2009). Међутим, контролом наведених фактора ризика у овом истраживању показано је да су оболели изложени и неизложени испитаници били упоредиви у односу на наведене факторе ризика изузев пушења и хипертензије, које је било заступњеније код изложених оболелих. Уочена је и ранија појава хипертензије (у просеку 4 године) са изложеношћу арсену.

Студије пресека спроведене у областима са високим (Тајван и Бангладеш) и ниским садржајем (Сједињене Америчке Државе) арсена у води за пиће показале су дозно зависни однос између изложености арсену и ризика за појаву хипертензије. Наиме, међу 898 испитаника из југозападног дела Тајвана, преваленција хипертензије расла је значајно са порастом величине кумулативне изложености арсену са 5% код неизложених, преко 12,8% код изложености од 6,4 до 10,8 мг арсена по години, па све до 29% код оних који су годишње уносили више од 18,5 мг арсена. У студији су контролисани и остали фактори ризика: пол, старост, индекс телесне масе, протеинурија и ниво триглицерида у крви, док је хипертензија била дефинисана као систолни притисак ≥ 160 mmHg, дијастолни притисак ≥ 95 mmHg, или као коришћење антихипертензивне терапије (Chen et al.,

1995). Rahman и аутори (1999a,b) приказали су сличне резултате код 1481 изложених и 114 неизложених становника Бангладеша. Преваленција хипертензије, уз контролу година старости, пола и индекса телесне масе, код неизложених становника је била 7,9%, док је код изложених са кумулативним уносом већим од 10 mg арсена по години износила 22,9%. Хипертензивни статус био је дефинисан систолним притиском ≥ 140 mmHg или дијастолним притиском ≥ 90 mmHg, а кумулативни унос рачунат из садашње концентрације арсена у води и података о дужини коришћења бунарске воде.

У обе студије однос шанси оболевања са порастом кумулативне изложености арсену показивао је статистички значајан дозно-зависни однос. Чак и при знатно нижим концентрацијама арсена у води за пиће какве су забележене у Винконсију у Сједињеним Америчким Државама однос шанси оболевања од хипертензије био је значајно већи (1,7; 95% интервал поверења 1,1-2,5) за изложеност већу од 10 $\mu\text{g/L}$ у односу на референтни ниво < 2 $\mu\text{g/L}$ и ниво од 2 до 10 $\mu\text{g/L}$ (1,2; 95% интервал поверења 0,8-1,6) (Zierold et al., 2004). Иако су контролисани пол, старост и индекс телесне масе, подаци о присуству хипертензије нису били базирани на мерењима, већ су добијени упитником.

Након примењене мултиваријантне логистичке регресије за појаву акутног инфаркта миокарда као најјачи предиктори у овој студији издвојили су се: старост, трајање болести и изложеност арсену; за хроничну срчану инсуфицијенцију: старост и изложеност арсену; док се као најјачи предиктор за појаву цереброваскуларног инсульта једино издвојила изложеност арсену из воде за пиће. Изложеност повећаним концентрацијама арсена из воде за пиће носила је 4 до 5 пута већи ризик за појаву наведених макроваскуларних компликација. Хронична изложеност арсену из воде за пиће у концентрацији већој од 10 $\mu\text{g/L}$ није се показала као значајан предиктор за појаву ангине пекторис.

Већа преваленција макроваскуларних и микроваскуларних компликација дијабетеса забележена је код оболелих од дијабетеса тип 2 у ендемској регији Тајвана, (арсен у води за пиће > 350 $\mu\text{g/L}$) у поређењу са неендемским делом. Наиме, преваленција макроваскуларних компликација код оболелих од инсулин независног дијабетеса (исхемисјка болест срца, цереброваскуларне болести и болести периферних крвних судова) у ендемској регији била је скоро дупло већа

(25,3%), у односу на преваленцију код оболелих особа у неендемској (13,7%) области, након подешавања за пол и узраст. Што се тиче микроваскуларних компликација, у истој студији резултати су показали око 3 пута већу преваленцију нефропатије, неуропатије и ретинопатије (20,0%) у ендемској регији у односу на неендемску (6,0%) (Wang et al., 2003).

Негативан утицај хроничне изложености арсену из воде за пиће у концентрацијама $>100 \mu\text{g/L}$ на кардиоваскуларни систем подржан је многим експерименталним истраживањима (Simeonova & Luster, 2004; Soucy et al., 2005; States et al., 2009) и епидемиолошким студијама (Jovanovic et al., 2012; Tseng, 2008; Wang et al., 2007; Yuan et al., 2007).

Показана је и повезаност са коронарном и цереброваскуларном болешћу, као и са субклиничким маркерима атеросклерозе (Chen et al., 1996; Chiou et al., 1997; Wang et al., 2002; Wu et al., 1989). Појачан инфламаторни одговор и оксидативни стрес у крвним судовима наводе се као могући механизми утицаја арсена на појаву атеросклерозе (Bunderson et al., 2004; Simeonova & Luster, 2004; States et al., 2009).

Арсен такође може подстаћи атеросклерозу модификујући метаболизам холестерола, односно његовог транспорта, супресијом рецептора X ($\beta\text{LXR}\beta$) у јетри и експресије холестерил естар транспортног протеина-1 (CEPT-1) (Cheng et al., 2011). Недавно спроведена студија на култури ћелија срчаног мишића указује на потенцијалну повезаност хроничне изложености арсену са оксидативним стресом, инфламаторним одговором и поремећајем функције јонских канала. Наведени процеси могу имати заједничку улога за развој дијабетеса, кардиоваскуларних и малигних болести (Mo et al., 2011).

Моделу мултиваријантне логистичке регресије за процену ризика за појаву микроваскуларних компликација узели су обзир оне факторе ризика који су се униваријантном логистичком регресијом показали као значајни. То су за појаву дијабетесног стопала били: старост, пол, неуспех у успостављању добре глукорегулације и дневни унос арсена током живота из воде за пиће. Као ризици за појаву дијабетесног стопала у овој студији су се издвојили неуспех у успостављању добре глукорегулације и дневни унос арсена током живота из воде за пиће у концентрацији већој од $181 \mu\text{g/дан}$.

За појаву ретинопатије модел је обухватио: пол, старост, трајање дијабетеса, неуспех у успостављању добре глукорегулације и дневни унос арсена током живота из воде за пиће. Као ризици за појаву ретинопатије у овој студији су се извојили неуспех у успостављању добре глукорегулације, дневи унис арсена током живота из воде за пиће и старост испитаника. Обојели од дијабетеса тип 2, који су током живота дневно уносили воду са концентрацијом арсена већом од 181,00 $\mu\text{g}/\text{дан}$ имали су 6 пута већи ризик да им се као компликација јави дијабетесно стопало и 2 пута већи ризик да се појави ретинопатија.

За појаву полинеуропатије модел је обухватио: пол, старост, трајање дијабетеса, неуспех у успостављању добре глукорегулације, гликозилирани хемоглобин и дневни унос арсена из воде за пиће. Дневни унос арсена већи од 181 $\mu\text{g}/\text{дан}$ 4 пута повећава ризик за појаву неуропатије, док трајање дијабетеса дуже од 6 година и неуспех у успостављању добре глукорегулације 4 пута повећавају ризик за појаву ове микроваскуларне компликације. Овим факторима придружује се и вредност гликозилираног хемоглобина већа од 6,5%, која повећава ризик за појаву неуропатије 2,5 пута. Изложеност арсену из воде за пиће у концентрацији већој од 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ није се показала као значајан предиктор за појаву нефропатије у моделу који је обухватио: старост, пол, дужину трајања дијабетеса, терапију инсулином, гликозилирани хемоглобин и изложеност арсену преко 10 $\mu\text{g}/\text{L}$. Као најачи предиктори за појаву нефропатије издвојила се само концентрација гликозилираног хемоглобина већа од 6,5%. У овом истраживању терапија инсулином извојила се као снажан предиктор за појаву већине микроваскуларних компликација. Ако се узме у обзир да примена инсулинске терапије индиректно указује на тежи степен оболења дијабетеса тип 2, може се сматрати да је присуство теже форме овог оболења снажан независни фактор ризика за појаву микроваскуларних компликација у овој студији.

Прва студија која је испитивала дозно-зависни утицај ингестије арсена на преваленцију микроваскуларних болести, посебно бубрега и нервног система, спроведена је на Тајвану 2005. године. Она је показала дозно-зависно повећање преваленције микроваскуларних болести са изложеношћу арсену путем воде за пиће преко 300 $\mu\text{g}/\text{L}$, које је даље било додатно повећано код испитаника који су у исто време имали и дијабетес (Chiou et al., 2005). Ово истраживање указује да

постоји виши праг концентрације арсена у води за појаву неуропатије ($\geq 600 \mu\text{g/L}$) код здравих у односу на нижи праг ($\geq 300 \mu\text{g/L}$) код оболелих од дијабетеса. Резултати наше студије указују на могућност да и знатно ниже концентрације арсена у пијаћој води (око $100 \mu\text{g/L}$) могу повећати ризик за појаву дијабетесне неуропатије, дијабетесног стопала и ретинопатије. Већ је раније наведено да је изложеност арсену повезана са повећаним ризиком оболевања од дијабетеса тип 2 (Navas-Acien et al., 2008; Tsenget al., 2002; Wang et al., 2003). Део механизма за настанак микроваскуларних компликација дијабетеса може бити последица атеросклерозе повезане са ингестијом арсена, а делимично последица хипергликемијског статуса, тако да дуготрајна хипергликемија уз истовремену изложеност арсену може убрзати развој атеросклерозе и повећати ризик за појаву микроваскуларних компликација дијабетеса (Chiou et al., 2005). Томе се могу додати налази студије процене микроваскуларне циркулације код клинички нормалне коже особа хронично изложених арсену, код којих је нађен смањен капиларни проток и пропустљивост у односу на контролну групу неизложених (Yu et al., 2002). Потребно је спровести даља истраживања, која би утврдила да ли је утицај арсена на појаву микроваскуларних компликација директан (на крвни суд) или индиректан преко утицаја на метаболичку контролу, односно глукорегулацију или висину крвног притиска.

5.6 ПРЕДЛОГ МЕРА

У граду Зрењанину постоји забрана употребе воде за пиће и припрему намирница од 2004. године, решењем санитарне инспекције. Такође, у Зрењанину је постављено неколико еко-чесама са уграђеним филтерима за смањење концентрације арсена у води. Међутим, део становништва и даље користи воду за пиће и припрему намирница са чесама у својим становима, обзиром да куповина флаширане воде из финансијских разлога није свима доступна. То су показали и резултати овог истраживања. Ниједан водовод на територији општине Зрењанин не поседује техничко-технолошке третмане за уклањање арсена из воде.

У циљу заштите здравља становништва неопходно је на већ постојеће системе водоснабдевања уградити адекватне техничко-технолошке третмане који би sveli концентрације арсена у границе дозвољене правилником или прикључити становништво на изворишта површинске воде изградњом регионалних система водоснабдевања, што је предвиђено документом „Водопривредна основа Републике Србије“ (Министарство пољопривреде, шумарства и водопривреде Републике Србије, 2001).

6 ЗАКЉУЧАК

На основу постављених циљева, радних хипотеза и изнетих резултата могу се извести следећи закључци овог истраживања:

- Постоји значајна повезаност између концентрације арсена у коси и концентрације арсена у води за пиће.
- Мерење арсена у коси је подобан биомаркер за дуготрајну изложеност арсену у води за пиће.
- Величина изложености арсену зависи и од начина употребе воде. Значајно је већа када се вода са концентрацијама арсена већим од 10 µg/L употребљава за пиће, кување и припрему напитака него када се она употребљава само за кување и припрему напитака.
- Изложеност арсену у води за пиће у концентрацијама већим од 10 µg/L један ипо пута повећава ризик за појаву дијабетеса тип 2 код оба пола.
- Изложеност повећаним концентрацијама арсена у води за пиће доприноси ранијој појави инсулин независног дијабетеса.
- Изложеност повећаним концентрацијама арсена повећава ризик за чешћу појаву макроваскуларних и микроваскуларних компликација дијабетеса тип 2.
- Оболели од дијабетеса тип 2 који су изложени повећаним концентрацијама арсена из воде за пиће у дужем временском периоду имају повећан ризик за појаву макроваскуларних компликација и то: акутног инфаркта миокарда, хроничне срчане инсуфицијенције и цереброваскуларног инсулта.
- Оболели од дијабетеса тип 2 који су изложени повећаним концентрацијама арсена из воде за пиће у дужем временском периоду имају повећан ризик за појаву микроваскуларних компликација и то: дијабетесног стопала, ретинопатије и полинеуропатије.
- Изложеност повећаним концентрацијама арсена у води за пиће повећава ризик за лошу гликорегулацију и појаву теже форме обољења.

7 ЛІТЕРАТУРА

Ackerman AH, Creed PA, Parks AN, Fricke MW, Schwegel CA, Creed JT, Heitkemper DT, Belal NP, 2005. Comparison of a chemical and enzymatic extraction of arsenic from rice and an assessment of the arsenic absorption from contaminated water by cooked rice. *Environ Sci Technol*, 39(14):5241-5246.

Ahsan H, Chen Y, Parvez F, Zablotska L, Argos M, Hussain I, Momotaj H, Levy D, Cheng Z, Slavkovich V, Van Geen A, Howe GR, Graziano JH. 2006. Arsenic exposure from drinking water and risk of premalignant skin lesions in Bangladesh: baseline results from the Health Effects of Arsenic Longitudinal Study. *Am J Epidemiol*, 163(12):1138-1148.

Alvarado S, Guédez M, Lué-Merú MP, Nelson G, Alvaro A, Jesús AC, Gyula Z. 2008. Arsenic removal from waters by bioremediation with the aquatic plants Water Hyacinth (*Eichhornia crassipes*) and Lesser Duckweed (*Lemna minor*). *Bioresour Technol*, 99(17):8436-8440.

American Diabetes Association. 2001. Postprandial blood glucose. Reviews / Commentaries / Position Statements Consensus Statement. *Diabetes Care*, 24:775-778.

Andrews WJ, Vasques B, Nagulesparan M, Klimes I, Foley J, Unger R, Reaven GM. 1984. Insulin therapy in obese, non-insulin dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal. *Diabetes*, 33(7):634-642.

Angerera J, Ewersb U, Wilhelm M. 2007. Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health*, 210(3-4):201-228.

Aposhian BH, Zakharyan RA, Avram MD, Sampayo-Reyes A, Wollenberg ML. 2004. A review of the enzymology of arsenic metabolism and a new potential role of hydrogen peroxide in the detoxication of the trivalent arsenic species. *Toxicol Appl Pharmacol*, 198(3):327-335.

Argos M, Karla T, Rathouz PJ, Chen Y, Pierce B, Parvez F, Islam T, Ahmed A, Rakibuz-Zaman M, Hasan R, Sarwar G, Slavkovich V, van Geen A, Graziano J, Ahsan H. 2010. Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh (HEALS): a prospective cohort study. *Lancet*, 376(9737):252-258.

ASTDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 1997. Arsenic. Atlanta, GA: Toxicological Profile Public Health Services, US Department of Health and Human Services.

ASTDR. 2000. Arsenic Toxicological Profile (Update). Atlanta, GA: Public Health Services, US Department of Health and Human Services.

ASTDR. 2007. Toxicological profile for arsenic. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service.

Astolfi E, Besuschio SC, Fernandez JC, Guerra C, Maccagno A. 1982. Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico. Talleres Graficos de La Cooperativa Gral. Belgrano, Buenos Aires.

Bethel MA, Feinglas MN. 2005. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. *J Am Board Fam Pract*, 18(3):199-204

Bland JM, Altman DG. 2000. Statistics notes. The odds ratio. *BMJ*, 320(7247):1468.

Boquist L, Boquist S, Ericsson I. 1988. Structural h-cell changes and transient hyperglycemia in mice treated with compounds inducing inhibited citric acid cycle enzyme activity. *Diabetes*, 37(1):89-98.

Brandhuber P, Amy G. 1998. Alternative methods for membrane filtration of arsenic from drinking water. *Desalination*, 117:1-10.

British Geological Survey/DPHE. 2001. Arsenic contamination of groundwater in Bangladesh, Vol. 2, Final report, BGS Technical Report WC/00/19.

Bruce KD, Byrne CD. 2009. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorders. *Postgrad Med J*, 85(1009):614-621.

Bunderson M, Brooks DM, Walker DL, Rosenfeld ME, Coffin JD, Beall HD. 2004. Arsenic exposure exacerbates atherosclerotic plaque formation and increases nitrotyrosine and leukotriene biosynthesis. *Toxicol Appl Pharmacol*, 201(1):32-39.

Calderon RL, Hudgens E, Le XC, Schreinemachers D, Thomas DJ. 1999. Excretion of arsenic in urine as a function of exposure to arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect*, 107(8):663-667.

Ćavar S, Klapac T, Jurišić Grubešić R, Valek M. 2005. High exposure to arsenic from drinking water at several localities in eastern Croatia. *Sci Total Environ*, 339(1-3):277-282.

Chen CJ, Chiou HY, Chiang MH, Lin LJ, Tai TY. 1996. Dose-response relationship between ischaemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16(4):504-510.

Chen Y, Ahsan H, Slavkovich V, Peltier GL, Gluskin RT, Parvez F, Liu X, Graziano JH. 2010. No association between arsenic exposure from drinking water and diabetes mellitus: a cross-sectional study in Bangladesh. *Environ Health Perspect*, 118(9):1299-1305.

Chen Y, Ahsan H. 2004. Cancer burden from arsenic in drinking water in Bangladesh. *Am J Public Health*, 94(5):741-744.

Chen Y, Hall M, Graziano JH, Slavkovich V, Van Geen A, Parvez F, Ahsan H. 2007. A prospective study of blood selenium levels and the risk of arsenic-related premalignant skin lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(2):207-213.

Cheng TJ, Chuu JJ, Chang CY, Tsai WC, Chen KJ, Guo HR. 2011. Atherosclerosis induced by arsenic in drinking water in rats through altering lipid metabolism. *Toxicol Appl Pharmacol*, 256(2):146-153.

Chiou HY, Hsueh YM, Hsieh LL, Hsu LI, Hsu YH, Hsieh FI, Wei ML, Chen HC, Yang HT, Leu LC, Chu TH, Chen-Wu C, Yang MH, Chen CJ. 1997. Arsenic methylation capacity, body retention and null genotypes of glutathione S-transferase M1 and T1 among current arsenic exposed residents in Taiwan. *Mutat Res*, 386(3):197-207.

Chiou HY, Huang WI, Hsu CL, Chang SF, Hsu YH, Chen CJ. 1997. Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke*, 28(9):1717-1723.

Chwirka JD, Colvin C, Gomez JD, Mueller PA. 2004. Arsenic removal from drinking water using the coagulation/microfiltration process. *J Am Water Works Assoc*, 96:106-114.

- Colwell JA.** 1994. DCCT findings: applicability and implications for NIDDM. *Diabetes Reviews*, 2:277-291.
- Concha G,** Nermell B, Vahter M. 2006. Spatial and temporal variations in arsenic exposure via drinking-water in northern Argentina. *J Health Popul Nutr*, 24(3):317-326.
- Concha G,** Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. 1998a. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci*, 44(2):185-190.
- Concha G,** Vogler G, Nermell B, Vahter M. 1998b. Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *Int Arch Occup Environ Health*, 71(1):42-46.
- Coronado-Gonzalez JA,** Del Razo LM, Garcia-Vargas G, Sanmiguel-Salazar F, Escobedo-de la Pena J. 2007. Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes mellitus in Mexico. *Environ Res*, 104(3):383-392.
- Csanaky I,** Nemeti B, Gregus Z. 2003. Dose-dependent biotransformation of arsenite in rats – not S-adenosylmethionine depletion impairs arsenic methylation at high dose. *Toxicology*, 183(1-3):77-91.
- Cullen WR,** McBride BC, Manji H, Pickett AW, Reglinski J. 1989. The metabolism of methylarsine oxide and sulfide. *Appl Organomet Chem*, 3:71-78.
- Cullen WR,** Reimer KJ. 1989. Arsenic speciation in the environment. *Chem Rev*, 89:713-764.
- Dahl L,** Molin M, Amlund H, Meltzer HM, Julshamn K, Alexander J, Sloth JJ. 2010. Stability of arsenic compounds in seafood samples during processing and storage by freezing. *Food Chem*, 123:720-727.
- Dangić A.** 1994. Geochemical systems and processes and water quality. International conference on Water quality, Čačak, Proceedings. Belgrade: Assoc Water Technology and Sanitary Engineering, pp. 353-360.
- Dangić A.** 2007. Arsenic in surface- and groundwater in central parts of the Balkan Peninsula (SE Europe). In: Bhattacharya P, Mukherjee ABB, Bundschuh J, Zevenhoven R, Loeppert RH. (Eds.), *Arsenic in Soil and Groundwater Environment—Biogeochemical Interactions, Health Effects and Remediation. Trace Metals and other Contaminants in the Environment*, vol. 9, pp. 207-236.

de Miguel-Yanes JM, Shrader P, Pencina MJ, Pencina MJ, Fox CS, Manning AK, Grant RW, Dupuis J, Florez JC, D'Agostino RB Sr, Cupples LA, Meigs JB; MAGIC Investigators; DIAGRAM+ Investigators. 2011. Genetic risk reclassification for Type 2 diabetes by age below or above 50 years using 40 Type 2 diabetes risk single nucleotide polymorphisms. *Diabetes Care*, 34(1):121-125.

Del Razo LM, García-Vargas GG, Valenzuela OL, Castellanos EH, Sánchez-Peña LC, Currier JM, Drobná Z, Loomis D, Stýblo M. 2011. Exposure to arsenic in drinking water is associated with increased prevalence of diabetes: a cross-sectional study in the Zimapán and Lagunera regions in Mexico. *Environ Health*, 10:73.

Devesa B, Adair BM, Liu J, Waalkes MP, Diwan BA, Styblo M, Thomas DJ. 2006. Arsenicals in maternal and fetal mouse tissues after gestational exposure to arsenite. *Toxicology*, 224(1-2):147-155.

Diaz OP, Leyton I, Munoz O, Nunez N, Devesa B, Suner MA, Velez D, Montoro R. 2004. Contribution of water, bread, and vegetables (raw and cooked) to dietary intake of inorganic arsenic in a rural village of Northern Chile. *J Agr Food Chem*, 52(6):1773-1779.

Diaz-Villaseñor A, Burns AL, Hiriart M, Cebrian ME, Ostrosky-Wegman P. 2007. Arsenic-induced alteration in the expression of genes related to type 2 diabetes mellitus. *Toxicol Appl Pharmacol*, 225(2):123-133.

Diaz-Villaseñor A, Sanchez-Soto MC, Cebrian ME, Ostrosky-Wegman P, Hiriart M. 2006. Sodium arsenite impairs insulin secretion and transcription in pancreatic beta-cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 214(1):30-34.

Djarmati D, Vasiljević M., Vraštanović G. 1995. The dam Brestovac water quality. Proceedings of the first regional symposium Chemistry and the Environment. Vrnjačka Banja: Serbian Chemical Society, pp. 219-222.

Dodbiba G, Nukaya T, Kamioka Y, Tanimura Y, Fujita T. 2009. Removal of arsenic from wastewater using iron compound: comparing two different types of adsorbents in the context of LCA. *Resources Conservation and Recycling*, 53(12):688-697.

Dragišić B. 1992. Hydrogeology of copper deposits of Eastern Serbia. Belgrade: FMG, University of Belgrade.

Drobna Z, Jaspers I, Thomas DJ, Styblo M. 2003. Differential activation of AP-1 in human bladder epithelial cells by inorganic and methylated arsenicals. *FASEB J*, 17(1):67-69.

Durnin JV, Womersley J. 1974. Body fat assessment from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged 16-72 years. *Br J Nutr*, 32(1):77-97.

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). 2009. Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA Journal*. 7(10):1351. [199 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1351. Dostupno na: www.efsa.europa.eu.

Ershow AG, Brown LM, Cantor KP. 1991. Intake of tapwater and total water by pregnant and lactating women. *Am J Public Health*, 81(3):328-334.

Ershow AG, Cantor KP. 1989. Total water and tap water intake in the United States: population-based estimates of quantities and sources. Bethesda, MD, USA: Federation of American Societies for Experimental Biology, Life Sciences Office.

European Diabetes Policy Group. 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 16:716-730.

Fängström B, Moore S, Nermell B, Kuenstl L, Goessler W, Grandér M, Kabir I, Palm B, Arifeen SE, Vahter M. 2008. Breast-feeding protects against arsenic exposure in bangladeshi infants. *Environ Health Perspect*, 116(7):963-969.

Feinglass EJ. 1973. Arsenic intoxication from well water in the United States. *N Engl J Med*, 288:828-830.

Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavljevic B, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. 2000. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology*, 11(6):673-679.

Fischer LM, daCosta KA, Kwock L, Stewart PW, Lu TS, Stabler SP, Allen RH, Zeisel SH. 2007. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am J Clin Nutr*, 85(5):1275-1285.

Francesconi KA, Kuehnelt D. 2004. Determination of arsenic species: A critical review of methods and applications, 2000-2003. *Analyst*, 129(5):373-395.

Fridlyand LE, Philipson LH. 2006. Reactive species and early manifestation of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 8(2):136-145.

Friedman EA. 1999. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*, 22(Suppl. 2):B65-71.

Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. 1985. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 34(3):634-642.

Gault AG, Rowland HA, Charnock JM, Wogelius RA, Gomez-Morilla I, Bong S, Leng M, Samreth S, Sampson ML, Polya DA. 2008. Arsenic in hair and nails of individuals exposed to arsenic-rich groundwaters in Kandal province, Cambodia. *Sci Total Environ*, 393(1):168-176.

Gebel TW, Suchenwirth RH, Bolten C, Dunkelberg HH. 1998. Human biomonitoring of arsenic and antimony in case of an elevated geogenic exposure. *Environ Health Perspect*, 106(1):33-39.

Goering PL, Aposhian HV, Mass MJ, Cebrian M, Beck BD, Waalkes MP. 1999. The enigma of arsenic carcinogenesis: role of metabolism. *Toxicol Sci*, 49(1):5-14.

Goodman A, Gilman LS. 1980. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th edition, Gilman AG, Goodman AL, Gilman A (Eds). London: MacMillan.

Gregus Z, Nemeti B. 2002. Purine nucleoside phosphorylase as a cytosolic arsenate reductase. *Toxicol Sci*, 70(1):13-19.

Gribble MO, Howard BB, Umans JG, Shara NM, Francesconi KA, Goessler W, Crainiceanu CM, Silbergeld EK, Guallar E, Navas-Acien A. 2012. Arsenic exposure, diabetes prevalence, and diabetes control in the Strong Heart Study. *Am J Epidemiol*, 176(10):865-874.

Gu Z, Fang J, Deng B. 2005. Preparation and evaluation of GAC-based iron containing adsorbents for arsenic removal. *Environ Sci Technol*, 39(10):3833-3843.

Hall M, Gamble M, Slavkovich V, Liu X, Levy D, Cheng Z, Van Geen A, Yunus M, Rahman M, Pilsner JR, Graziano J. 2007. Determinants of arsenic metabolism: blood arsenic metabolites, plasma folate, cobalamin, and homocysteine concentrations in maternal-newborn pairs. *Environ Health Perspect*, 115(10):1503-1509.

Han B, Runnells T, Zimbron J, Wickramasinghe R. 2002. Arsenic removal from drinking water by flocculation and microfiltration. *Desalination*, 145:293-298.

Hansen HR, Raab A, Jaspars M, Milne BF, Feldmann J. 2004. Sulfur-containing arsenical mistaken for dimethylarsinous acid [DMA(III)] and identified as a natural metabolite in urine: Major implications for studies on arsenic metabolism and toxicity. *Chem Res Toxicol*, 17(8):1086-1091.

Heck JE, Andrew AS, Onega T, Rigas JR, Jackson BP, Karagas MR, Duell EJ. 2009. Lung cancer in a U.S. population with low to moderate arsenic exposure. *Environ Health Perspect*, 117(11):1718-1723.

Hernandez A, Marcos R. 2008. Genetic variations associated with interindividual sensitivity in the response to arsenic exposure. *Pharmacogenomics*, 9(8):1113-1132.

Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Kalman DA, Moore LE, Smith AH. 1996. Arsenic methylation patterns before and after changing from high to lower concentrations of arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect*, 104(11):1200-1207.

Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. 1998. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol*, 27(4):561-569.

Hough LR, Fletcher T, Leonardi GS, Goessler W, Gnagnarella P, Clemens F, Gurzau E, Koppova K, Rudnai P, Kumar R, Vahter M. 2010. Lifetime exposure to arsenic in residential drinking water in Central Europe. *Int Arch Occup Environ Health*, 83(5):471-481.

Houstis N, Rosen ED, Lander ES. 2006. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, 440(7086):944-948.

Hu D, Henderson JA, Welty TK, Lee ET, Jablonski KA, Magee MF, Robbins DC, Howard BB. 1999. Glycemic control in diabetic American Indians – longitudinal data from the Strong Heart Study. *Diabetes Care*, 22(11):1802-1807.

Huang CP, Fu PL. 1984. Treatment of arsenic (V) containing water by the activated carbon process. *J Water Pollut Control Fed*, 56:233-242.

Hughes MF, Devesa B, Adair BM, Styblo M, Kenyon EM, Thomas DJ. 2005. Tissue dosimetry, metabolism and excretion of pentavalent and trivalent monomethylated arsenic in mice after oral administration. *Toxicol Appl Pharmacol*, 208(2):186-187.

Hughes MF. 2002. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett*, 133(1):1-16.

Hughes MF. 2006. Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environ Health Perspect*, 114(11):1790-1796.

Institut za javno zdravlje Srbije (IZJZS). 2002-2007. Izveštaj o zdravstvenoj ispravnosti vode za piće centralnih vodovodnih sistema u Republici Srbiji, Beograd: Institut za javno zdravlje Republike Srbije.

Institut za javno zdravlje Srbije (IZJZS). 2007-2011. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji. Beograd: Publikum.

International Agency for Research and Cancer (IARC). 2004. Volume 84. Some drinking-water disinfectant and contaminants, including arsenic. Lyon: International Agency for Research and Cancer.

Izquierdo-Vega JA, Soto CA, Sanchez-Pena LC, De Vizcaya-Ruiz A, Del Razo LM. 2006. Diabetogenic effects and pancreatic oxidative damage in rats subchronically exposed to arsenite. *Toxicol Lett*, 160(2):135-142.

Jensen GE, Hansen ML. 1998. Occupational arsenic exposure and glycosylated haemoglobin. *Analyst*, 123(1):77-80.

Jones CJ, Hudson BC, McGugan PJ. 1977. The removal of arsenic (V) from acidic solution. *J Hazard Mater*, 2:333-345.

Jovanović BM, Vukašinović-Pešić BL, Rajaković LjV. 2011. Enhanced arsenic sorption by hydrated iron (III) oxide-coated materials-mechanism and performances. *Water Environ Res*, 83(6):498-506.

Jovanović BM. 2011. Razvoj metoda postupaka za uklanjanje arsena iz vode za piće. Doktorska disertacija. Beograd: Građevinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Jovanović D, Jakovljević B, Rašić-Milutinović Z, Paunović K, Peković G, Knežević T. 2011. Arsenic occurrence in drinking water supply systems in ten municipalities in Vojvodina Region, Serbia. *Environ Res*, 111(2):315-318.

Jovanovic DD, Paunovic K, Manojlovic DD, Jakovljevic B, Rasic-Milutinovic Z, Dojcinovic BP. 2012. Arsenic in drinking water and acute coronary syndrome in Zrenjanin municipality, Serbia. *Environ Res*, 117:75-82.

Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, Sansom L, Naidu R. 2006. *In vivo* assessment of arsenic bioavailability in rice and its significance for human health risk assessment. *Environ Health Perspect*, 114(12):1826-1831.

Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofe A, Kuchel T, Sansom L, Naidu R. 2008. Application of an *in vivo* swine model for the determination of arsenic bioavailability in hydroponically-grown vegetables. *Chemosphere*, 71(10):1963-1969.

Kaltreider RC, Davis AM, Lariviere JP, Hamilton JW. 2001. Arsenic alters the function of the glucocorticoid receptor as a transcription factor. *Environ Health Perspect*, 109(3):245-251.

Kang M, Kawasaki M, Tamada S, Kamei T, Magara Y. 2000. Effect of pH on the removal of arsenic and antimony using reverse osmosis membranes. *Desalination*, 131:293-298.

Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, Stengård J, Kesäniemi YA. 1992. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia*, 35(11):1060-1167.

Karagas MR, Morris JS, Weiss JE, Spate B, Baskett C, Greenberg ER. 1996. Toenail samples as an indicator of drinking water arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5(10):849-852.

Karagas MR, Tosteson TD, Blum J, Klaue B, Weiss JE, Stannard B, Spate V, Morris JS. 2000. Measurement of low levels of arsenic exposure: A comparison of water and toenail concentrations. *Am J Epidemiol*, 152(1):84-90.

Kenyon EM, Hughes MF, Adair BM, Highfill JH, Crecelius EA, Clewell HJ, Yager JW. 2008. Tissue distribution and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites in C57BL6 mice following subchronic exposure to arsenate in drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol*, 232(3):448-455.

Kile ML, Houseman EA, Rodrigues E, Smith TJ, Quamruzzaman Q, Rahman M, Mahiuddin G, Su L, Christiani DC. 2005. Toenail arsenic concentrations, GSTT1 gene polymorphisms, and arsenic exposure from drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(10):2419-2426.

Kim Y, Lee BK. 2011. Association between urinary arsenic and diabetes mellitus in the Korean general population according to KNHANES 2008. *Sci Total Environ*, 409(19):4054-4062.

Korngold E, Belayev N, Aronov L. 2001. Removal of arsenic from drinking water by anion exchangers. *Desalination*, 141:81-84.

Kozul CD, Ely KH, Enelow RI, Hamilton JW. 2009. Low-dose arsenic compromises the immune response to influenza a infection in vivo. *Environ Health Perspect*, 117(9):1441-1447.

Kristoforović-Ilić MJ, Bjelanović JM, Ilić MP, Vidović MM. 2009. Arsenic contamination in environment in the region of Vojvodina. *Cent Eur J Public Health*, 17(3):152-157.

Kurttio P, Komulainen H, Hakala E, Kahelin H, Pekkanen J. 1998. Urinary excretion of arsenic species after exposure to arsenic present in drinking water. *Arch Environ Contam Toxicol*, 34(3):297-305.

Lai MS, Hsueh YM, Chen CJ, Shyu MP, Chen SY, Kuo TL, Wu MM, Tai TY. 1994. Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, 139(5):484-492.

Lindberg AL, Ekstrom EC, Nermell B, Rahman M, Lonnerdal B, Persson LA, Vahter M. 2008a. Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in Bangladesh. *Environ Res*, 106(1):110-120.

Lindberg AL, Goessler W, Gurzau E, Koppova K, Rudnai P, Kumar R, Fletcher T, Leonardi G, Slotova K, Gheorghiu, E, Vahter M. 2006. Arsenic exposure in Hungary, Romania and Slovakia. *J Environ Monit*, 8(1):203-208.

Lindberg AL, Kumar R, Goessler W, Thirumaran R, Gurzau E, Koppova K, Rudnai P, Leonardi G, Fletcher T, Vahter M. 2007. Metabolism of low-dose inorganic arsenic in a central European population: influence of sex and genetic polymorphisms. *Environ Health Perspect*, 15(7):1081-1086.

Lindberg AL, Rahman M, Persson LA, Vahter M. 2008b. The risk of arsenic induced skin lesions in Bangladeshi men and women is affected by arsenic metabolism and the age at first exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 230(1):9-16.

Lindgren A, Danielsson BRG, Dencker L, Vahter M. 1984. Embryotoxicity of arsenite and arsenate - distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic-cells *in vitro*. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 54(4):311-320.

Liu Z, Shen J, Carbrey JM, Mukhopadhyay R, Agre P, Rosen BP. 2002. Arsenite transport by mammalian aquaglyceroporins AQP7 and AQP9. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 99, 6053-6058.

Longnecker MP, Daniels JL. 2001. Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environ Health Perspect*, 109(suppl 6):871-876.

Lowney YW, Ruby MV, Wester RC, Schoof RA, Holm SE, Hui XY, Barbadillo S, Maibach HI. 2005. Percutaneous absorption of arsenic from environmental media. *Toxicol Ind Health*, 21(1-2):1-14.

Ma LQ, Komar KM, Tu C, Zhang W, Cai Y, Kennelley ED. 2001. A fern that hyperaccumulates arsenic. *Nature*, 409(6820):579-579.

Maksimović Z, Dangić A. 1973. Mercury mine at Mount Avala – a source of environmental pollution by mercury and arsenic, *Ann Geol Penins Balk*, 38:349-358.

Maksimović Z, Ršumović M. 1998. The problems of heavy metal concentrations in sediments and waters of the Danube River Basin. *Ann Geol Penins Balk*, 52:409-428.

Mandal BK, Ogra Y, Anzai K, Suzuki KT. 2004. Speciation of arsenic in biological samples. *Toxicol Appl Pharmacol*, 198(3):307-318.

Mandal BK, Suzuki KT. 2002. Arsenic round the world: a review. *Talanta*, 58(1):201-235.

Marano KM, Naufal ZS, Kathman SJ, Bodnar JA, Borgerding MF, Garner CD, Wilson CL. 2012. Arsenic exposure and tobacco consumption: biomarkers and risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*, 64(2):225-232.

Marchiset-Ferlay N, Savanovitch C, Sauviant-Rochat M-P. 2012. What is the best biomarker to assess arsenic exposure via drinking water? *Environ Int*, 39(1):150-171.

Marcos R, Martinez V, Hernandez A, Creus A, Sekaran C, Tokunaga H, Quinteros D. 2006. Metabolic profile in workers occupationally exposed to arsenic: role of GST polymorphisms. *J Occup Environ Med*, 48(3):334-341.

Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, Liaw J, Smith AH. 2007. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst*, 99(12):920-928.

Matić I, Vujasinović S, Dangić A. 2002. The pollution of the Danube, deposits and alluvial groundwater, as a consequence of the Danube retardation caused by the construction of the Iron Gate dam. Beograd: University of Belgrade, Faculty of Mining and Geology.

Matz R. 2000. The target for good glycemic control should be an HbA(1C) concentration of less than 0.07. *West J Med*, 173(2):179-180.

McClintock TR, Chen Y, Bundschuh J, Oliver JT, Navoni J, Olmos B, Lepori EB, Ahsan H, Parvez F. 2012. Arsenic exposure in Latin America: Biomarkers, risk assessments and related health effects. *Sci Total Environ*, 429:76-91.

Medrano MJ, Boix R, Pastor-Barriuso R, Palua M, Damian J, Ramis R, Del Barrio JL, Navas-Acien A. 2010. Arsenic in public water supplies and cardiovascular mortality in Spain. Proceedings from the International Congress, Arsenic from Nature to Humans N^o2, Valencia, ESPAGNE (21/05/2008). *Environ Res*, 110(5).

Meza MM, Kopplin MJ, Burgess JL, Gandolfi AJ. 2004. Arsenic drinking water exposure and urinary excretion among adults in the Yaqui Balley, Sonora, Mexico. *Environ Res*, 96(2):119-126.

Ministarstvo za rad, zdravstvo i socijalnu politiku. 1998. Pravilnik o higijenskoj ispravnosti vode za piće. Službeni list SRJ broj 42.

Ministarstvo životne sredine i prostornog planiranja. 2009. Izveštaj o kvalitetu životne sredine u Republici Srbiji u 2008 godini. Beograd: Republika Srbija, Ministarstvo životne sredine i prostornog planiranja, Agencija za zaštitu životne sredine.

Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede Republike Srbije, Institut za vodoprivredu "Jaroslav Černi". 2001. Vodoprivredna osnova Republike Srbije. Beograd: Republika Srbija, Ministarstvo poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede Republike Srbije.

Mo J, Xia Y, Wade TJ, DeMarini DM, Davidson M, Mumford J. 2011. Altered gene expression by low-dose arsenic exposure in humans and cultured cardiomyocytes: assessment by real-time PCR arrays. *Int J Environ Res Public Health*, 8(6):2090-2108.

Mohan V, Radhika G, Sathya RM, Tamil SR, Ganesan A, Sudha V. 2009. Dietary carbohydrates, glycaemic load, food groups and newly detected type 2 diabetes among urban Asian Indian population in Chennai, India (Chennai Urban Rural Epidemiology Study 59). *Br J Nutr*, 102(10):1498-1506.

Mohana D, Pittman CU Jr. 2007. Arsenic removal from water/wastewater using adsorbents – a critical review. *J Hazard Mater*, 142(1-2):1-53.

Mondal D, Banerjee M, Kundu M, Banerjee N, Bhattacharya U, Giri AK, Ganguli B, Sen Roy S, Polya DA. 2010. Comparison of drinking water, raw rice and cooking of rice as arsenic exposure routes in three contrasting areas of West Bengal, India. *Environ Geochem Health*, 32(6):463-477.

National Institute of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. 2003. The seventh report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Bethesda (MD): NIH Publication No. 03-5233.

National Research Council (NRC). 1999. Arsenic in drinking water. Washington: National Academy Press.

National Research Council (NRC). 2001. Arsenic in drinking water – 2001 update. Washington (DC): National Academy Press.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar E. 2008. Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. *JAMA*, 300(7):814-822.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar E. 2009. Rejoinder: Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes: updated findings from the National Health Nutrition and Examination Survey, 2003-2006. *Epidemiology*, 20(6):816-820.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Streeter RA, Clark JM, Burke TA, Guallar E. 2006. Arsenic exposure and type 2 diabetes: a systematic review of the experimental and epidemiological evidence. *Environ Health Perspect*, 114(5):641-648.

Nazimek-Siewniak B, Moczulski D, Grzeszczak W. 2002. Risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes Results of longitudinal study design. *J Diabetes Complicat*, 16(4):271-276.

Nelson RG, Knowler WC, McCance DR, Sievers ML, Pettitt DJ, Charles MA, Hanson RL, Liu QZ, Bennett PH. 1993. Determinants of end-stage renal disease in Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and proteinuria. *Diabetologia*, 36(10):1087-1093.

Nguyen TV, Rahman A, Vigneswaran S, Ngo HH, Kandasamy J, Nguyen DT, Do TA, Nguyen TK. 2009. Arsenic removal by iron oxide coated sponge: treatment and waste management. *Water Sci Technol*, 60(6):1489-1495.

O'Connor PJ, Fragneto R, Coulehan J, Crabtree BF. 1987. Metabolic control in noninsulin- dependent diabetes mellitus: factors associated with patient outcomes. *Diabetes Care*, 10(6):697-701.

Oremland RS, Stolz JF. 2003. The ecology of arsenic. *Science*, 300:939-944.

Paul DS, Hernández-Zavala A, Walton FS, Adair BM, Dedina J, Matoušek T, Stýblo M. 2007. Examination of the effects of arsenic on glucose homeostasis in cell culture and animal studies: development of a mouse model for arsenic-induced diabetes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 222(3):305-314.

Paul DS, Walton FS, Jesse Saunders R, Stybio M. 2011. Characterization of the impaired glucose homeostasis produced in C57BL/6 Mice by Chronic exposure to arsenic and high-fat diet. *Environ Health Perspect*, 119(8):1104-1109.

Petrick JS, Ayala-Fierro F, Cullen WR, Carter DE, Vasken Aposhian H. 2000. Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 163(2):203-207.

Pokrajinski sekretarijat za zaštitu životne sredine i održivi razvoj Izvršnog veća Vojvodine. 2005-2006. „Izveštaj o kvalitetu vode“. Dostupno na: http://www.eko.vojvodina.gov.rs/index.php?q=2005-2006_voda.

Pokrajinski sekretarijat za zaštitu životne sredine i održivi razvoj Izvršnog veća Vojvodine. 2008. Izveštaj „Monitoring arsena u vodi bunara za vodosnabdevanje stanovništva južnog Banata“. Dostupno na: <http://www.eko.vojvodina.gov.rs/index.php?q=node/377>.

Popović L, Krstić B. 1994. Quality of the Crni Timok river, the future water resource for regional water supply. International conference on water quality, Čačak. Proceedings. Belgrade: Assoc Water Technology Sanitary Engineering, pp. 125-132.

Pott WA, Benjamin SA, Yang RS. 2001. Pharmacokinetics, metabolism, and carcinogenicity of arsenic. *Rev Environ Contam Toxicol*, 169:165-214.

Poulsen P, Kyvik KO, Baag A, Beck-Nielsen H. 1999. Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance – a population-based twin study. *Diabetologia*, 42(2):139-145.

Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Axelson O. 1998. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol*, 148(2):198-203.

Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Chowdhury IA, Faruquee MH, Axelson O. 1999. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension*, 33(1):74-78.

Rahman M, Vahter M, Wahed MA, Sohel N, Yunus M, Streatfield PK, El Arifeen S, Bhuiya A, Zaman K, Chowdhury AM, Ekström EC, Persson LA. 2006. Prevalence of arsenic exposure and skin lesions. A population based survey in Matlab, Bangladesh. *J Epidemiol Community Health*, 60(3):242-248.

Rahman MM, Sengupta MK, Ahamed S, Chowdhury UK, Lodh D, Hossain A, Das B, Roy N, Saha KC, Palit SK, Chakraborti D. 2005. Arsenic contamination of groundwater and its health impact on residents in a village in West Bengal, India. *Bull World Health Organ*, 83(1):49-57.

Rajaković LjV, Mitrović M, Stevanović S, Dimitrijević S. 1993. Comparative study of arsenic removal from drinking water (precipitation, sorption and membrane extraction treatments). *J Serb Chem Soc*, 58:131-143.

Rajaković LjV. 1992. The sorption of arsenic onto activated carbon impregnated with metallic silver and copper. *Sep Sci Technol*, 27:1423-1433.

Raml R, Raber G, Rumpler A, Bauernhofer T, Goessler W, Francesconi KA. 2009. Individual variability in the human metabolism of an arsenic-containing carbohydrate, 2', 3'-dihydroxypropyl 5-deoxy-5-dimethylarsinoyl-β-D-ribose, a naturally occurring arsenical in seafood. *Chem Res Toxicol*, 22(9):1534-1540.

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Srpsko lekarsko društvo. 2005. Prevencija tipa 2 dijabetesa – Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. EAR, Beograd: Srpsko lekarsko društvo.

Richter PA, Bishop EE, Wang J, Swahn MH. 2009. Tobacco smoke exposure and levels of urinary metals in the US youth and adult population: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Int J Environ Res Public Health*, 6:1930-1946.

Riddle MC. 2002. The underuse of insulin therapy in North America. *Diabetes Metab Res Rev*, 18(Suppl 3):S42-S49.

Ringborg A, Lindgren P, Yin DD, Martinell M, Ståhlhammar J. 2010. Time to insulin treatment and factors associated with insulin prescription in Swedish patients with type 2 diabetes *Diabetes Metab*, 36(3):198-203.

Roseberry AM, Burmaster DE. 1992. Lognormal distribution for water intake by children and adults. *Risk Anal*, 12(1):99-104.

Saitúa H, Campderrós M, Cerutti S, Pérez A. 2005. Padilla effect of operating conditions in removal of arsenic from water by nanofiltration membrane. *Desalination*, 172:173-180.

Saltiel AR, Kahn CR. 2001. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865):799-806.

Sams R 2nd, Wolf DC, Ramasamy S, Ohanian E, Chen J, Lowit A. 2007. Workshop overview: Arsenic research and risk assessment. *Toxicol Appl Pharmacol*, 222(3):245-251.

Sato Y, Kang M, Kamei T, Magara Y. 2002. Performance of nanofiltration for arsenic removal. *Water Res*, 36(13):3371-3377.

Schläwicke Engström K, Broberg K, Concha G, Nermell B, Warholm M, Vahter M. 2007. Genetic polymorphisms influencing arsenic metabolism: evidence from Argentina. *Environ Health Perspect*, 115(4):599-605.

Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. 2009. Oral exposure to inorganic arsenic: evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol*, 39(4):271-298.

Sengupta MK, Hossain MA, Mukherjee A, Ahamed S, Das B, Nayak B, Pal A, Chakraborti D. 2006. Arsenic burden of cooked rice: Traditional and modern methods. *Food Chem Toxicol*, 44(11):1823-1829.

Sheskin DJ. 2004. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 3rd ed. Boca Raton: Chapman & Hall /CRC.

Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. 2000. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*, 23(Suppl 2):B21-B29.

Shraim A, Cui X, Li S, Ng JC, Wang J, Jin Y, Liu Y, Guo L, Li D, Wang S, Zhang R, Hirano S. 2003. Arsenic speciation in the urine and hair of individuals exposed to airborne arsenic through coal-burning in Guizhou, PR China. *Toxicol Lett*, 137(1-2):35-48.

Sievers ML, Bennett PH, Nelson RG. 1999. Effect of glycemia on mortality in Pima Indians with type 2 diabetes. *Diabetes*, 48(4):896-902.

Simeonova PP, Luster MI. 2000. Mechanisms of arsenic carcinogenicity: genetic or epigenetic mechanisms? *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 19(3):281-286.

Simeonova PP, Luster MI. 2004. Arsenic and atherosclerosis. *Toxicol Appl Pharmacol*, 198(3):444-449.

Simonič M. 2009. Removal of inorganic As⁵⁺ from a small drinking water system. *J Serb Chem Soc*, 74:85-92.

Smedley PL, Zhan M, Zhang G, Luo Z. 2003. Mobilisation of arsenic and other trace elements in fluvio-lacustrine aquifers of the Huhhot Basin, Inner Mongolia. *Appl Geochem*, 18(9):1453-1477.

Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. 1998. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol*, 147(7):660-669.

Soucy NV, Mayka D, Klei LR, Nemeč AA, Bauer JA, Barchowsky A. 2005. Neovascularization and angiogenic gene expression following chronic arsenic exposure in mice. *Cardiovasc Toxicol*, 5(1):9-41.

States JC, Srivastava S, Chen Y, Barchowsky A. 2009. Arsenic and cardiovascular disease. *Toxicol Sci*, 107(2):312-323.

Steinmaus C, Moore LE, Shipp M, Kalman, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Bates MN, Zheng S, Wiencke JK, Smith AH. 2007. Genetic polymorphisms in MTHFR 677 and 1298, GSTM1 and T1, and metabolism of arsenic. *J Toxicol Environ Health A*, 70(2):159-170.

Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN, Smith AH. 2003. Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the Western United States. *Am J Epidemiol*, 158(12):1193-1201.

Steinmaus C, Yuan Y, Liaw J, Smith AH. 2009. Low-level population exposure to inorganic arsenic in the United States and diabetes mellitus: a reanalysis. *Epidemiology*, 20(6):807-815.

Styblo M, Del Razo LM, Bega L, Germolec DR, LeCluyse EL, Hamilton GA, Reed W, Wang C, Cullen WR, Thomas DJ. 2000. Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells. *Arch Toxicol*, 74(6):289-299.

Styblo M, Bega L, Germolec DR, Luster MI, Del Razo LM, Wang C, Cullen WR, Thomas DJ. 1999. Metabolism and toxicity of arsenicals in cultured cells. In: Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL. (Eds.). *Arsenic exposure and health effects*. New York: Elsevier, pp. 311-323.

Sun G, Xu Y, Li X, Jin Y, Li B, Sun X. 2007. Urinary arsenic metabolites in children and adults exposed to arsenic in drinking water in Inner Mongolia, China. *Environ Health Perspect*, 115(4):648-652.

Sun X, Li B, Li X, Wang Y, Xu Y, Jin Y, Piao F, Sun G. 2006. Effects of sodium arsenite on catalase activity, gene and protein expression in HaCaT cells. *Toxicol In Vitro*, 20(7):1139-1144.

Swan SH, Waller K. 1998. Disinfection by-products and adverse pregnancy outcomes: what is the agent and how should it be measured? *Epidemiology*, 9(5):479-481.

Szinicz L, Forth W. 1988. Effect of As₂O₃ on gluconeogenesis. *Arch Toxicol*, 61(6):444-449.

Thomas DJ, Styblo M, Lin S. 2001. The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol*, 176(2):127-144.

Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S. 1997. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes*, 46(11):1733-1742.

Trouba KJ, Wauson EM, Vorce RL. 2000. Sodium arsenite inhibits terminal differentiation of murine C3H 10T1/2 preadipocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 168(1):25-35.

Tseng CH, Tai TY, Chong CK, Tseng CP, Lai MS, Lin BJ, Chiou HY, Hsueh YM, Hsu KH, Chen CJ. 2000. Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus: a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environ Health Perspect*, 108(9):847-851.

Tseng CH. 2004. The potential biological mechanisms of arsenic-induced diabetes mellitus. *Toxicol Appl Pharmacol*, 197(2):67-83.

Tseng CH. 2007. Arsenic methylation, urinary arsenic metabolites and human diseases: current perspective. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 25(1):1-22.

Tseng CH. 2008. Cardiovascular disease in arsenic-exposed subjects living in the arseniasis-hyperendemic areas in Taiwan. *Atherosclerosis*, 199(1):12-18.

Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Kurumatani N, Mino Y, Ogawa T, Kishi Y, Aoyama H. 1995. Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol*, 141(3):198-209.

Uchino T, Roychowdhury T, Ando M, Tokunaga H. 2006. Intake of arsenic from water, food composites and excretion through urine, hair from a studied population in West Bengal, India. *Food Chem Toxicol*, 44(4):455-461.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131):837-853.

United States Department of Agriculture (USDA). 1995. Food and nutrient intakes by individuals in the United States, 1 day, 1989-91. United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service, NFS Report No. 91-2.

United States Environmental Protection Agency (USEPA). 2000. Estimated per capita water ingestion in the United States. Washington, DC, USA: Office of Science and Technology, Office of Water.

US Environmental Protection Agency (EPA). 1987. The Risk Assessment Guidelines of 1986. EPA/600/8-87/04. Washington, DC: Office of Health and Environmental Assessment, US EPA.

US Environmental Protection Agency (EPA). 2006. EPA Chemical Profiles: Arsine. US Environmental Protection Agency.

Vahter M, Akesson A, Liden C, Ceccatelli S, Berglund M. 2007. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ Res*, 104(1):85-95.

Vahter M, Marafante E, Dencker L. 1983. Metabolism of arsenobetaine in mice, rats and rabbits. *Sci Total Environ*, 30:197-211.

Vahter M. 1999. Methylation of inorganic arsenic in different mammalian species and population groups. *Sci Prog*, 82(Pt 1):69-88.

Vahter M. 2002. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology*, 181:211-217.

Vahter ME, Li L, Nermell B, Rahman A, Arifeen SE, Rahman M, Persson LA, Ekström EC. 2006. Arsenic exposure in pregnancy: A population-based study in Matlab, Bangladesh. *J Health Popul Nutr*, 24(2):236-245.

Van Halem D, Bakker SA, Amy GL, Van Dijk JC. 2009. Arsenic in drinking water: not just a problem for Bangladesh. *Drink Water Eng Sci Discuss*, 2:51-64.

Varsanyi I, Kovacs LO. 2006. Arsenic, iron and organic matter in sediments and groundwater in the Pannonian Basin, Hungary. *Appl Geochem*, 21(6):949-963.

Vassy JL, Shrader P, Jonsson A, Fox CS, Lyssenko B, Isomaa B, Groop L, Meigs JB, Franks PW. 2011. Association between parental history of diabetes and type 2 diabetes genetic risk scores in the PPP-Botnia and Framingham Offspring Studies. *Diabetes Res Clin Pract*, 93(2):e76-e79.

Villa-Bellosta R, Sorribas B. 2008. Role of rat sodium/phosphate cotransporters in the cell membrane transport of arsenate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 232(1):125-134.

Vukašinović-Pešić VL, Đikanović M, Blagojević NZ, Rajaković LjV. 2005. Source, characteristics and distribution of arsenic in the environment. *Chem Ind Chem Eng Q*, 11(1):44-48.

Wang CH, Hsiao CK, Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Chen SY, Hsueh YM, Wu MM, Chen CJ. 2007. A review of the epidemiologic literature on the role of environmental arsenic exposure and cardiovascular diseases. *Toxicol Appl Pharmacol*, 222(3):315-326.

Wang CH, Jeng JS, Yip PK, Chen CL, Hsu LI, Hsueh YM, Chiou HY, Wu MM, Chen CJ. 2002. Biological gradient between long-term arsenic exposure and carotid atherosclerosis. *Circulation*, 105(15):1804-1809.

Wang L, Condit WE, Chen ASC. 2004. Technology selection and system design, USEPA removal technology demonstration program round 1, EPA-600/R-05-001. Cincinnati, Ohio: US Environmental Protection Agency, Water Supply and Water Resources Division National Risk Management Research Laboratory.

Wang SL, Chang FH, Liou SH, Wang HJ, Li WF, Hsieh DP. 2007. Inorganic arsenic exposure and its relation to metabolic syndrome in an industrial area of Taiwan. *Environ Int*, 33(6):805-811.

Wang SL, Chiou JM, Chen CJ, Tseng CH, Chou WL, Wang CC, Wu TN, Chang LW. 2003. Prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related vascular diseases in southwestern arseniasis-endemic and nonendemic areas in Taiwan. *Environ Health Perspect*, 111(2):155-159.

Waypa JJ, Elimelech M, Hering JG. 1997. Arsenic removal by RO and NF membranes. *J Am Water Works Assoc*, 89:102-114.

WHO. 1997. Guidelines for drinking water quality. B. 3. Surveillance and control of community supplies. 2d ed. Geneva: World Health Organization, p. 238.

WHO. 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization.

WHO. 2001. United Nations synthesis report on arsenic in drinking water, Geneva: World Health Organization.

WHO/IPSC. 2001. Environmental Health Criteria 224. Arsenic and arsenic compounds (second edition). Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (WHO). 2001. Arsenic in drinking water. WHO Fact Sheet No 210. Geneva: World Health Organization.

Wu MM, Kuo TL, Hwang YH, Chen CJ. 1989. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol*, 130(6):1123-1132.

Yang JK, Song KH, Kim BK, Hong SC, Cho DE, Chang YY. 2007. Arsenic removal by iron and manganese coated sand. *Water Sci Technol*, 56(7):161-169.

Yong JW, Tan SN, Ng YF, Low KK, Peh SF, Chua JC, Lim AA. 2010. Arsenic hyperaccumulation by *Pteris vittata* and *Pityrogramma calomelanos*: a comparative study of uptake efficiency in arsenic treated soils and waters. *Water Sci Technol*, 61(12):3041-3049.

Yu HS, Lee CH, Chen GS. 2002. Peripheral vascular diseases resulting from chronic arsenical poisoning. *J Dermatol*, 29(3):123-130.

Yuan T, Luo QF, Hu JY, Ong SL, Ng WJ. 2003. A study on arsenic removal from household drinking water. *J Environ Sci Health Part A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 38(9):1731-1744.

Yuan Y, Marshall G, Ferreccio C, Steinmaus C, Selvin S, Liaw J, Bates MN, Smith AH. 2007. Acute myocardial infarction mortality in comparison with lung and bladder cancer mortality in arsenic-exposed region II of Chile from 1950 to 2000. *Am J Epidemiol*, 166(12):1381-1391.

Zierold KM, Knobeloch L, Anderson H. 2004. Prevalence of chronic diseases in adults exposed to arsenic-contaminated drinking water. *Am J Public Health*, 94(11):1936-1937.

Zouboulis A, Katsoyiannis I. 2002. Removal of arsenates from contaminated water by coagulation–direct filtration. *Sep Sci Technol*, 37:2859-2873.

БИОГРАФИЈА

Драгана Јовановић је рођена 17.05.1973. године у Београду. Основну школу "Филип Вишњић" и средњу школу, Шесту београдску гимназију завршила је у Београду са одличним успехом. Медицински факултет у Београду уписала је 1992. године, а завршила га 1999. године са просечном оценом 8,71.

Магистарску тезу под насловом "Гојазност као фактор ризика за појаву атеросклеротских промена на коронарним крвним судовима" одбранила је 2004. године. Специјалистички испит из хигијене положила је 2005. године на катедри за Хигијену, Медицинског факултета, Универзитета у Београду.

Од 2000. године ради у Институту за јавно здравље Србије "Др Милан Јовановић Батут", прво као лекар на специјализацији у Центру за воде, а од 2005. године као самостални стручни сарадник након положеног специјалистичког испита.

Од 2008. до 2010. године учествовала је у "COST" Акцији Европске Уније (European Cooperation in Science and Technology) пројекту под називом "Метали и друге супстанце у води за пиће" (Metals and related substances in drinking water) као члан радне групе.

У досадашњем истраживачком раду др Драгана Јовановић објавила је 4 рада у међународним научним часописима (индексирани у Current Contents-у), 6 радова у зборницима радова са међународних конгреса и 5 радова у реномираним домаћим часописима. Коаутор је међународне публикације Међународног удружења за воде (International Water Association) "Контрола корозије система за водоснабдевање" ("Internal Corrosion Control of Water Supply Systems-Code of Practice") и едитор публикације у припреми "Водич добре праксе у контроли арсена у води за пиће" ("Best Practice Guide on the Control on Arsenic in Drinking Water").

Члан је Српског лекарског друштва и председник подружнице Института за јавно здравље Србије. Такође је члан Међународног удружења за воде (International Water Association).

8 ПРИЛОГ

UPITNIK

Opšti podaci

šifra:

1	Ime i Prezime		
2	Matični broj		
3	Adresa stanovanja telefon kontakt		
4	Koliko godina živite na toj adresi?		
5	Ako ste se selili navedite mesta gde ste živeli i broj godina koje ste proveli u tom mestu	mesto _____ _____	koliko godina _____ _____
6	Pol (zaokružite)	MUŠKI	ŽENSKI
7	Godina rođenja (upišite)		
8	Školska sprema (zaokruži)	a) osnovna b) srednja c) viša d) visoka	
9	Zanimanje		
10	Šta koristite od terapije za šećernu bolest?	a) insulin b)	
11	Da li imate još neke bolesti? navedite		
12	Kad je dijabetes dijagnostikovao?		
13	Komplikacije dijabetesa (iz kartona)	kada je dijagnostikovano	
	hipertenzija		
	angina pectoris		
	akutni infarkt miokarda		
	hronična srčana insuficijencija		
	moždani udar		
	dijabetesno stopalo		
	retinopatija		
	nefropatija		
	neuropatija		

PORODIČNA ANAMNEZA

14 Zaokružite rođaka koji ima šećernu bolest						
1. otac	2. majka	3. brat	4. sestra	5. sin	6. ćerka	7. nema niko od njih
15 Da li ste imali povećan šećer u trudnoći? DA NE						

STIL ŽIVOTA I PUŠAČKE NAVIKE

16	Da li ste pušač?	DA	NE	BIVŠI	
17	Sa koliko godina ste počeli da pušite?	_____ godina			
18	Da li i sada pušite?	+ DA	+ NE		
19	Koliko godina pušite ili ste pušili i koliko cigareta dnevno?	_____ broj godina _____ broj cigareta dnevno			
20	Da li ste izloženi duvanskom dimu u vašoj kući i koliko sati dnevno? (zaokružite i dopišite)	+ DA	_____ broj sati	+ NE	
21	Da li ste izloženi ili ste bili izloženi duvanskom dimu na poslu i koliko sati dnevno? (zaokružite i dopišite)	+ DA	_____ broj sati	+ NE	
22 Koliko ste puta nedeljno pre bolesti imali neku redovnu fizičku aktivnost da se bar malo zaduvate i oznojite?					
NIKADA 2 x NEDELJNO 3x NEDELJNO SVAKODNEVNO					
23. Koliko minuta je trajala fizička aktivnost?					
24. Koliko ste se dugo (godina ili meseci) bavili redovnom fizičkom aktivnošću?					

NAVIKE U ISHRANI PRE BOLESTI

24. Da li se vaša ishrana razlikovala pre bolesti i sada?
Ako jeste u čemu se razlikovala navedite?

25. Koliko često u ishrani ste koristili sledeće namirnice:
tokom cele godine

Retko, nikad (0)	1-3x mesečno (1)	1-3x nedeljno (2)	4-7x nedeljno (3)	svaki dan (4)
samo u sezoni				
1-3x mesečno (5)	1-3x nedeljno (6)	4-7x nedeljno (7)	svaki dan (8)	više puta dnevno (9)

<i>namirnica</i>	<i>kol.</i>	<i>f</i>
mlečni proizvodi punomasni		
mlečni proizvodi obrano mleko		
svinjsko meso		
živinsko		
juneće,teleće,goveđe		
riba morska		
riba rečna		
slanina		
prerađevine		
zeleno lisnato povrće		
krompir		
hleb beli		
peciva, testenine		
sveže voće		
banane		
kolači, slatkiši		
suncokretovo ulje		
svinjska mast		
žestoka alkoholna pića		
pivo		
vino		
kafa		
čaj		
voda		
cedevita, sirupi, domaći sok		

26. Kako najčešće pripremate meso?

dinstam pržim pečem bez masnoće pečem sa dodatom masnoćom

27. Kako najčešće pripremate povrće?

dinstam pržim pečem bez masnoće pečem sa dodatom masnoćom

28. Da li ste pre bolesti doživeli nešto od navedenog:

- a) gubitak bliskog člana porodice
- b) gubitak posla
- c) selidbu
- d) velike finansijske poteškoće
- e) razvod
- f) drugo navedite _____

KONZUMIRANJE VODE

29. Koji je glavni izvor vodosnabdevanja u vašoj kući? Popunite odvojeno za vodu koju koristite za kuvanje, piće i pravljenje napitaka? Koliko dugo?	Voda za kuvanje (na primer krompira, pasulja, supe) i koliko dugo?	Voda za piće i koliko dugo?	Voda za pravljenje napitaka (na primer kafe, čaja, cedevite, sirupa) i koliko dugo?
	a) voda iz vodovoda _____ b) bunara _____ c) izvora, javne česme _____ d) flaširana voda _____	a) voda iz vodovoda _____ b) bunara _____ c) izvora, javne česme _____ d) flaširana voda _____	a) voda iz vodovoda _____ b) bunara _____ c) izvora, javne česme _____ d) flaširana voda _____
30. Koliko vode koristite za kuvanje dnevno? _____ Koliko članova porodice _____			
31.	Ako koristite flaširanu vodu koliko litara kupujete nedeljno?	_____ litara	
32.	Ako koristite flaširanu vodu navedite razlog?		
33.	Da li dobijate obaveštenja o kvalitetu vode sa česme i od koga?	+ da + ne obaveštenja dobijam od _____	

PODACI O TEŽINI

BIOHEMIJSKI PARAMETRI

Telesna visina		Glukoza	
Telesna težina		HbA1C	
Obim struka		Holesterol uk.	
Obim kukova		HDL	
Težina sa 20god.		LDL	
Koliko puta variranje u težini više od 7 kg		Trigliceridi	
Max težina		Urea	
		Kreatinin	
		Krvni pritisak	

Прилог 1

Изјава о ауторству

Потписани-а Драгана Јовановић

број уписа _____

Изјављујем

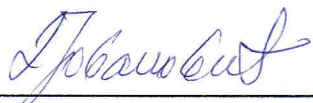
да је докторска дисертација под насловом

ПОВЕЗАНОСТ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ АРСЕНА У ВОДИ ЗА ПИЋЕ СА ПОЈАВОМ
ДИЈАБЕТЕСА ТИП 2

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 10.6.2013. године



Прилог 2

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Драгана Јовановић

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада ПОВЕЗАНОСТ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ АРСЕНА У ВОДИ ЗА ПИЋЕ СА
ПОЈАВОМ ДИЈАБЕТЕСА ТИП 2

Ментор Проф.др. Бранко Јаковљевић

Потписани Драгана Јовановић

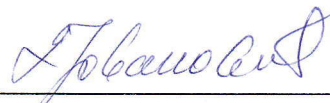
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 10.6.2013. године



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ПОВЕЗАНОСТ КОНЦЕНТРАЦИЈЕ АРСЕНА У ВОДИ ЗА ПИЋЕ СА ПОЈАВОМ
ДИЈАБЕТЕСА ТИП 2

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

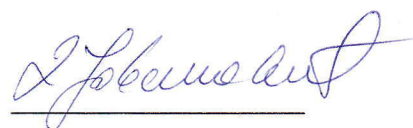
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 10.6.2013. године



1. **Ауторство** - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство - некомерцијално – без прераде.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прераде.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство - делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.