



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET

Slavica D. Stevanović

**TVRDOĆA VODE ZA PIĆE
KAO FAKTOR RIZIKA ZA
ISHEMIJSKU BOLEST SRCA**

Doktorska disertacija

NIŠ, 2015.



UNIVERSITY OF NIS
FACULTY OF MEDICINE

Slavica D. Stevanovic

**HARDNESS OF DRINKING WATER
AS A RISK FACTOR FOR
ISCHEMIC HEART DISEASE**

Doctoral dissertation

NIS, 2015.

Mentor:

Prof. dr Maja D. Nikolić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Članovi Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Dušica B. Stojanović, predsednik, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Prof. dr Maja D. Nikolić, mentor i član, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Prof. dr Marina Ž. Deljanin-Ilić, član, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Prof. dr Lazar N. Todorović, član, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Prof. dr Nenad V. Živković, član, Univerzitet u Nišu, Fakultet zaštite na radu

Datum odbrane: _____

Iskrenu zahvalnost upućujem

Prof. dr Maji Nikolić, mentoru ovog rada, za dragocene savete i stručnu pomoć, doslednost u naučnoj misli i slobodu koja je bila dozvoljena mojoj ideji

Prof. dr Dušici Stojanović, na korisnim sugestijama vezanim za metodologiju rada i učinjenu čast da predsedava Komisijom

Ass. dr Miodragu Đorđeviću, na zalagnju i velikoj pomoći u statističkoj obradi podataka

Prof. dr Marini Deljanin-Ilić, na stručnoj podršci i izdvojenom vremenu koje je posvetila ovom radu

Ass. dr Nataši Rančić, za stručne savete u epidemiološkom dizajniranju istraživanja

Prof. dr Nenadu Živkoviću, na ukazanom poverenju i podršci tokom istraživačkog rada

Prof. dr Lazaru Todoroviću, na pažnji i iskazanom interesovanju za temu istraživanja

Kolegama u JKP „Naissus” u Nišu za nesebičnu pomoć u realizaciji ovog rada i pozitivnu radnu atmosferu

Svim ispitanicima, bez čijeg dobrovoljnog pristanka ne bi bilo moguće sprovesti istraživanje do kraja

Svojoj porodici, za toleranciju, toplinu i bezrezervnu podršku!

Slavica Stevanović, 2015.

TVRDOĆA VODE ZA PIĆE KAO FAKTOR RIZIKA ZA ISHEMIJSKU BOLEST SRCA

REZIME

Rasprostranjenost ishemijske bolesti srca (IBS), razlikuje se između populacija različitih zemalja. Takođe, i između populacija u jednoj istoj zemlji postoje geografske varijacije u incidenciji ishemijske bolesti srca.

Ukoliko izuzmemo nepromenljive faktore rizika za kardiovaskularne bolesti, glavni promenljivi faktori rizika-pušenje duvana, povišen krvni pritisak, povećane vrednosti holesterola (ukupnog i LDL) u serumu, diabetes mellitus, nisu do sada adekvatno objasnili geografske varijacije u oboljevanju od ishemijske bolesti srca. Postojanje oblasti sa visokim rizikom za IBS, posebno za akutni infarkt miokarda, ukazuje na činjenicu da su najverovatnije i ekološki faktori uključeni u patogenezu kardiovaskularnih bolesti, te je neophodno sagledati ih sa posebnim oprezom. U poslednjih pet decenija gomilaju se epidemiološki podaci o zaštitnom efektu visokih vrednosti tvrdoće vode i Ca i Mg iz vode za piće na morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti.

Cilj istraživanja bio je utvrđivanje međuzavisnosti između tvrdoće vode za piće, kao rizik faktora i oboljevanja od ishemijske bolesti srca.

Istraživanje predstavlja epidemiološko-ekološku (korelaciona) studiju, u okviru koje je urađena prospektivna analitička (anamnestička) studija manjeg obima.

Istraživanje se bazira na analizama tvrdoće vode i sadržaja Ca i Mg u vodi za piće niškog vodovodnog sistema (NIVOS). Kao izvor podataka o oboljevanju od ishemijske bolesti srca na teritoriji Nišavskog okruga korišćen je deo Nacionalnog populacionog registra za akutni koronarni sindrom (REAKS), koji se odnosi na Nišavski okrug. Izračunate su sirove i standardizovane stope incidencije (specifične po polu i uzrastu) u teritorijalnim jedinicama Nišavskog okruga formiranim na osnovu različitih vrednosti tvrdoće vode za piće i dat prostorni raspored (mapa) prosečnih ukupnih sirovih stopa incidencije od IBS u posmatranom periodu 2010-2012.

U okviru anamnestičke studije, metodom intervjua, korišćenjem originalnog struktuiranog epidemiološkog upitnika prikupljene su informacije o unosu vode za piće i faktorima rizika za ishemijsku bolest srca (pušenje, fizička aktivnost, nasledno opterećenje za bolesti srca i diabetes) kod 200 ispitanika sa teritorijalnih jedinica u kojima su najviše i najniže vrednosti tvrdoće vode za piće i sadržaja Ca i Mg. Za određivanje prosečnog dnevnog

energetskog unosa (koji obuhvata dnevni unos masti, proteina i ugljenih hidrata), kao i unosa Mg i Ca kod ispitanika, korišćen je validovan semikvantitativni Upitnik o učestalosti unosa namirnica u prethodnih godinu dana, Food Frequency Qestionaire (FFQ). Ispitivanje stanja ishranjenosti ispitanika izvršeno je merenjem antropometrijskih parametara (telesna visina, telesna masa) standardnim procedurama i određen indeks telesne mase (ITM) kao količnik telesne mase izražen u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima (kg/m^2).

Uvidom u medicinsku dokumentaciju ispitanika prikupljeni su podaci o vrednostima triglicerida, ukupnog i LDL-holesterola u serumu, kao i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska.

Istraživanje je pokazalo da osobe koje više od 10 godina konzumiraju meku i srednje meku vodu za piće (područje Niške Banje) imaju statistički značajno veću stopu incidencije od ishemijske bolesti srca u odnosu na osobe istog pola i uzrasta koje konzumiraju tvrdu vodu za piće (stanovnici sela priključenih na Moravski vodovod-deo sistema NIVOS).

Iako je dnevni unos vode za piće kod ispitanika u proseku bio manji od 2 l, anamnestičkom studijom je utvrđena negativna korelacija između Ca i Mg iz vode piće i njene tvrdoće sa IBS i faktorima rizika za IBS: povišene vrednosti triglicerida, ukupnog i LDL holesterola, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska.

Istraživanjem su kao faktori rizika za ishemijsku bolest srca potvrđeni i nizak unos Ca i Mg putem hrane i poznati faktori rizika za kardiovaskularne bolesti: nasledna predispozicija za bolesti srca, pušenje i unos masti.

Binarnom logističkom regresionom analizom dokazano je da najveći uticaj na nastanak IBS od svih ispitivanih faktora rizika imaju Mg iz vode (ekvivalentno Ca iz vode - protektivni faktor, $p = 0,000$), Mg iz hrane (protektivni faktor, $p = 0,000$) i masti (faktor rizika, $p = 0,000$).

Sa aspekta prevencije IBS neophodno unositi dnevno najmanje 75 mg Ca i 7 mg Mg vodom i 802 mg Ca i 260 mg Mg hranom, što je utvrđeno ROC analizom.

Rezultati ovog istraživanja upućuju na zaključak da bi stepen tvrdoće vode za piće u centralnim vodovodnim sistemima trebalo povećati na optimalnih 18⁰dH- 20⁰dH i novom zakonskom regulativom uvrstiti tvrdoću, Ca i Mg u osnovni pregled vode za piće, čime bi se uticalo na smanjenje ukupnog morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti.

Ključne reči: tvrdoća vode za piće, kalcijum, magnezijum, ishemijska bolest srca

Naučna oblast: Medicinske nauke

Uža naučna oblast: Higijena

UDK: 614.777

HARDNESS OF DRINKING WATER AS A RISK FACTOR FOR ISCHEMIC HEART DISEASE

ABSTRACT

Prevalence of the ischemic heart disease (IHD) differs between populations of different countries. Also, amongst the population in a single country there are geographical variations in the incidence of IHD.

If we exclude the unchanging risk factors for cardiovascular disease, a major changeable risk factors such a smoking, high blood pressure, increased cholesterol levels (total and LDL), diabetes mellitus, have so far not adequately explained the geographical variation in incidence of IHD. The existence of areas with high risk for IHD, especially for acute myocardial infarction, indicate that is very likely that environmental factors are also involved in the pathogenesis of the cardiovascular disease, and it is necessary to consider them carefully. In the last five decades epidemiological data have been accumulating on the protective effect of high values of hardness and Ca and Mg from drinking water on morbidity and mortality from cardiovascular disease.

The aim of the study was to determine the interdependence between of hardness of drinking water, as well the risk factor and morbidity from ischemic heart disease.

The study presents an epidemiological and ecological (correlation) study, within which a prospective analytical (anamnestic) small-scale study was performed.

The research is based on the analyses of water hardness and the content of Ca and Mg in the drinking water of the Nis water supply system (NIVOS). As a source of data for IHD in the territory of Nis district, the relevant section of the National population register of acute coronary syndrome (REAKS) referring to the Nis district was used. The crude and standardized incidence rates (per specific gender and age) in the territorial units of Nis district formed on the basis of different hardness values of drinking water were calculated. A spatial distribution (map) of the average total crude incidence rate of IHD in the reporting period 2010-2012 was produced as well.

As part of the anamnestic study, through interviews and using the original structured epidemiological questionnaire, information has been collected on how to enter drinking water and risk factors for IHD (smoking, physical activity, hereditary burden of heart disease and diabetes) in 200 subjects with territorial units in which the highest and lowest values of the hardness of drinking water and the contents of Ca and Mg. To determine the average daily energy intake (which includes the daily intake of fat, protein and carbohydrates), as well as

the intake of Mg and Ca in patients, we used the validated semi-quantitative questionnaire on the frequency of food intake in the previous year, Food Frequency Questionnaire (FFQ). Testing of the nutritional status of subjects was carried out by measuring the anthropometric parameters (height, weight) using standard procedures to determine body mass index (BMI) as the ratio of body weight in kilograms by height squared in meters (kg / m^2).

Having reviewed the medical records of patients, data was collected on blood cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol levels, and systolic and diastolic blood pressure.

Research has shown that subjects who consumed soft and medium soft water for drinking (area Niska Banja) for over 10 years had a significantly higher incidence rate of IHD compared to people of the same sex and age who consume hard drinking water (villagers connected to the Moravian-part of the water supply system NIVOS).

Although the daily intake of drinking water in the subjects was on average less than 2 l, using an amnesic study it was found that a negative correlation between Ca and Mg from drinking water and its hardness with IHD and risk factors for IHD existed: elevated triglycerides, total and LDL cholesterol, systolic and diastolic blood pressure.

This survey also confirmed low intake of Ca and Mg in the food as risk factors for IHD as well as known risk factors for cardiovascular disease: a hereditary predisposition to heart disease, smoking and fat intake. Using a binary logistic regression analysis it was shown that the greatest influence on the occurrence of IHD, out of all investigated risk factors, is due to the magnesium from water (equivalent to Ca from the water - a protective factor, $p = 0.000$), magnesium from food (protective factor, $p = 0.000$) and fat (factor risk, $p = 0.000$).

From the aspect of prevention of IHD, the ROC analysis determined that it is necessary to add per day for at least 75 mg of Ca and Mg 7 mg though drinking water and 802 mg of calcium and 260 mg of Mg though food intake.

The results of this study suggest that the degree of hardness of drinking water in the central water supply systems should increase to the optimal 18⁰dH- 20⁰dH. Legislating water hardness, Ca and Mg in the regular assessments of drinking water would lead to an overall reduction of morbidity and mortality from cardiovascular disease.

Keywords: hardness of drinking water, calcium, magnesium, ischemic heart disease

Scientific field: Medical Sciences

Specific scientific field: Hygiene

UDK: 614.777

SADRŽAJ

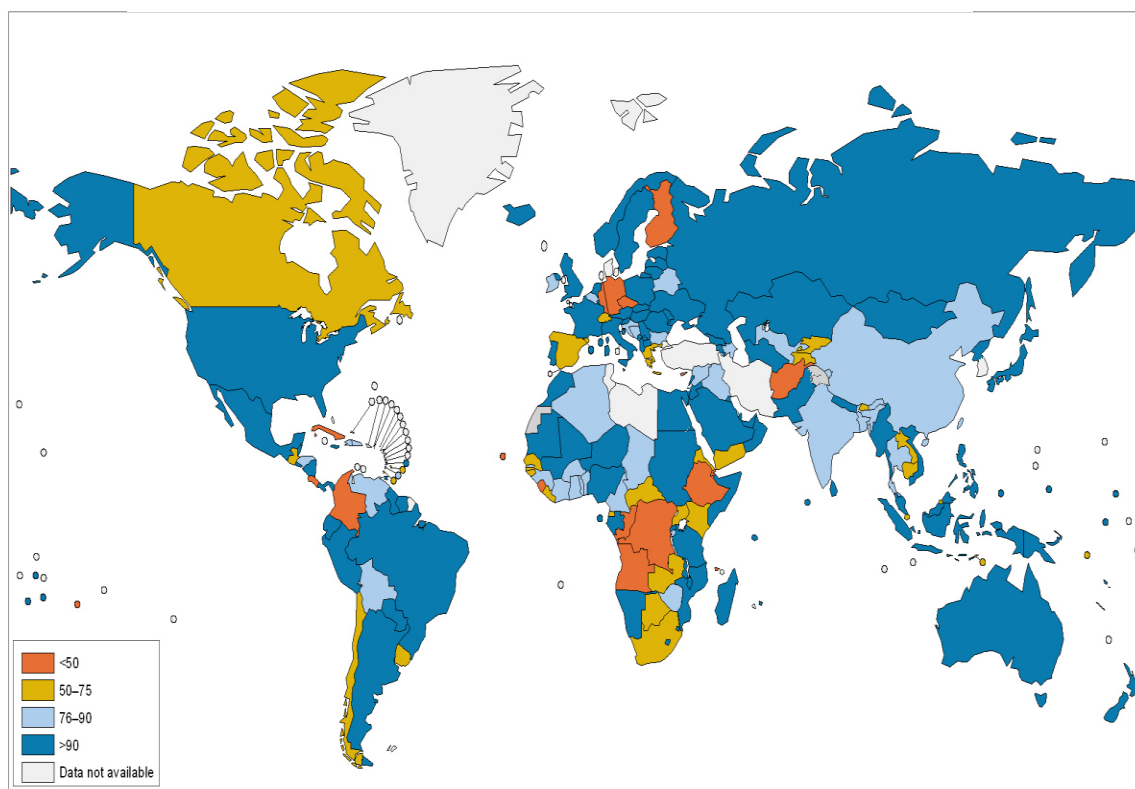
1.	UVOD.....	1
1.1	TVRDOĆA VODE ZA PIĆE - OSNOVNE NAPOMENE.....	8
1.2	UNOS KALCIJUMA I MAGNEZIJUMA I KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....	11
1.2.1	Kalcijum i kardiovaskularne bolesti.....	11
1.2.2	Magnezijum i kardiovaskularne bolesti	14
1.3	NIŠKI SISTEM VODOSNABDEVANJA (NIVOS).....	19
1.4	JAVNO ZDRAVSTVENI ZNAČAJ VODE ZA PIĆE.....	25
1.5	EPIDEMIOLOŠKE STUDIJE O POVEZANOSTI TVRDOĆE VODE I KARDIOVASKULARNIH BOLESTI.....	27
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	34
3.	HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	35
4.	METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA I ISPITANICI.....	36
4.1	METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA.....	36
4.1.1	Ispitivanje tvrdoće vode sistema NIVOS.....	36
4.1.2.	Metodologija istraživanja epidemiološko –ekološke (korelacione) studije.....	40
4.1.3.	Ispitivanje oboljevanja od ishemijske bolesti srca: analitička (anamnestička) studija	41
4.2	STATISTIČKA ANALIZA REZULTATA.....	43
5.	REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	45
5.1	REZULTATI HEMIJSKE ANALIZE VODE ZA PIĆE NIŠKOG VODOVODNOG SISTEMA.....	45
5.2	REZULTATI EKOLOŠKE (KORELACIONE) STUDIJE.....	60
5.3	REZULTATI ANALITIČKE (ANAMNESTIČKE) STUDIJE.....	76
5.3.1.	Karakteristike ispitivanog uzorka.....	76
5.3.2	Razlike u prosečnim vrednostima faktora rizika	83
5.3.3	Udeo vode za piće i hrane u preporučenom dnevnom unosu za Ca i Mg.....	85
5.3.4	Rezultati ispitivanja statističke značajnosti razlike u vrednostima faktora rizika za IBS kod ispitanika iz oblasti sa različitom tvrdoćom vode i koncentracijom Ca i Mg u vodi za piće	87
5.3.6	Rezultati binarne logističke regresione analize.....	93
5.3.7	Određivanje najnižih protektivnih dnevnih količina Ca i Mg iz vode i hrane za nastanak IBS	94
6.	DISKUSIJA	95
6.1	DISKUSIJA REZULTATA KOJI SE ODNOSI NA TVRDOĆU VODE ZA PIĆE	95
6.2	DISKUSIJA REZULTATA EKOLOŠKE STUDIJE.....	98
6.3	DISKUSIJA REZULTATA ANAMNESTIČKE STUDIJE	102
6.3.1	Ukupan uzorak i faktori rizika za IBS.....	102
6.3.2	Diskusija rezultata binarne logističke regresione analize i ROC analize	109
7.	ZAKLJUČAK	111
8.	LITERATURA.....	112
9.	PRILOG.....	130

1. UVOD

U uslovima velikog pritiska na životnu sredinu, zbog sve većeg rasta ljudske populacije, ispitivanje povezanosti između ekosistema i ljudskog zdravlja i blagostanja postaje sve značajnije. Zdravlje pojedinca i populacije uopšte u velikoj meri oslikava mnogobrojne fizičke, hemijske i biološke procese iz čovekove okoline koji deluju pojedinačno ili zbirno, posredno ili neposredno.

Voda kao životni uslov opstanka na planeti, i sama je >> životna sredina <<, ali u odnosu na zahteve vrlo nepostojana i kolebljiva. Čovek se neprestano bori, bilo za vodu, bilo protiv nje i sam je ugrožava nedovoljno pažljivim odnosom prema prirodnim resursima. U tom kontekstu, pristup zdravstveno bezbednoj vodi za piće, kao i promovisanje održivog razvoja u korišćenju vodnih resursa su imperativ razvoja savremenog društva. Odgovarajuće upravljanje kvalitetom vode za piće doprinosi dostizanju svih osam Milenijumskih ciljeva razvoja, koje je usvojila generalna skupština Ujedinjenih nacija 2000. godine (1), a posebno sedmog cilja-obezbeđenje održivosti životne sredine (2). Pokazatelji kvaliteta vode za piće mogu se koristiti za praćenje napretka u pomenutim ciljevima koje bi trebalo postići do 2015. godine, kao i za prikaz trendova kvaliteta vode za piće u vremenu i prostoru (3). Osim toga, snabdevanje stanovništva ispravnom vodom za piće je preduslov života i zdravlja (4), a nezamenljiva uloga vode za piće u javnom zdravlju prepoznata je mnogo godina unazad. Prema Svetskoj Zdravstvenoj Organizaciji (SZO), vodosnabdevanje i kvalitet vode za piće su među osnovnim pokazateljima globalnog zdravlja (5).

Procenjuje se da oko 17% svetske populacije koristi vodu iz nezaštićenih i udaljenih izvora, 32% od nekog oblika zaštićenih izvora i 51% se snabdeva centralizovanim sistemima, te se može reci da skoro 900 miliona ljudi nema pristup bezbednom vodosnabdevanju, što stvara uslove za nepoželjne zdravstvene posledice (6) (slika br.1).



Slika br. 1. Procenat populacije koja koristi zdravstveno bezbedna izvorišta vode za piće (%), 2008 (adaptirano prema SZO, 2010.)

Prvi dokument SZO koji se posebno bavi kvalitetom vode za piće, sa aspekta zaštite zdravlja, bio je objavljen davne 1958, kao Međunarodni standardi za vodu za piće (International Standards for Drinking-water), a 1963. i 1971. godine je revidiran pod istim naslovom. Prvo izdanje *Smernice za kvalitet vode za piće (Guidelines for Drinking-water Quality -GDWQ)*, izašlo je 1984. godine, objavljeno u tri toma: Preporuke, Zdravstveni kriterijumi i druge informacije od značaja i Nadzor i kontrola zaliha u zajednici. Od tada do danas ove preporuke SZO podležu procesu kontinuirane revizije. Dok su prva izdanja pružila informacije o sveukupnim zdravstvenim kriterijumima vode za piće, novija izdanja sadrže samostalne monografije za svaku hemijsku supstancu ili potencijalnog zagađivača u vodi, pripremljenu od strane vodeće institucije sa aspekta procene rizika za ljudsko zdravlje od kontinuirane izloženosti datoj supstanci.

U Evropskoj Uniji Okvirna Direktiva Evropske Unije o vodama (*Water Framework Directive* 2000/60/EC) je zakonski instrument u oblasti voda i pravni okvir za zaštitu, očuvanje i unapređenje kvaliteta svih vodnih resursa.

Najvažnija Direktiva Evropske unije o *kvalitetu vode za piće* je *Direktiva 98/83/EC o kvalitetu vode namenjenju za ljudsku potrošnju* koja definiše bitne odrednice za ispunjenje zdravstvenih zahteva u kvalitetu vode za piće (7).

Politika kvaliteta evropskih zemalja u oblasti zaštite i poboljšanja kvaliteta vode za piće ima za cilj da se voda namenjena za ljudsku potrošnju može doživotno konzumirati bez zdravstvenih posledica, što uslovljava visok nivo zdravstvene zaštite. Glavi stubovi politike su:

- Obezbediti kontrolu kvaliteta vode za piće koja će se bazirati na standardima zasnovanim na najnovijim naučnim dostignućima
- Osigurati efikasno i efektivno praćenje (monitoring) i procenu kvaliteta vode za piće
- Obezbediti potrošačima adekvatnu i blagovremenu informaciju
- Omogućiti doprinos šire društvene zajednice implementaciji politike upravljanja vodama, očuvanju i unapređenju kvaliteta vodnih resursa.

Ono što je posebno značajno u okviru Direktive EU je uključenost javnog mnjenja. Potrošači moraju biti adekvatno i na odgovarajući način informisani o kvalitetu vode, o odstupanjima svake vrste i merama koje se sprovode od strane kompetentnih institucija u ovoj oblasti. Kao značajne mere u prevenciji oboljenja izazvanih konzumiranjem higijenski neispravne vode, su edukacija potrošača, zatim nadzor nad proizvodnjom i distribucijom vode, otkrivanje potencijalnih zagađivača, te snabdevanje stanovništva higijenski ispravnom vodom za piće.

Pristup zdravstveno bezbednoj vodi za piće u zemljama istočne i zapadne Evrope je sličan kod gradskog stanovništva. Međutim oko 35,7% stanovnika ruralnih oblasti u zemljama centralne i istočne Evrope nema 100% pristup bezbednoj vodi za piće, dok je taj procenat kod seoskog stanovništva zapadne Evrope znatno manji -18,7% (8).

U našoj zemlji kvalitet vode za piće regulisan je Pravilnikom o higijenskoj ispravnosti vode za piće (u daljem tekstu Pravilnik) (9), koji je donet na osnovu Smernica SZO iz 1984. i Smernica Evropske zajednice (EZ) iz 1986. godine. Upoređivanjem vrednosti maksimalno dozvoljenih koncentracija između Pravilnika i Direktive 98/83/EC utvrđeno je da naš Pravilnik ima strožije definisane vrednosti u pogledu nekih parametara. Vrednosti svih parametara trebalo bi ponovo kritički razmotriti i usvojiti one vrednosti koje obezbeđuju bolji kvalitet vode za piće.

Na području Republike Srbije redovno se vrši kontrola zdravstvene ispravnosti vode za piće koju distribuiraju gradski vodovodni sistemi, dok se kontrola drugih oblika vodosnabdevanja (malih, seoskih vodovoda i individualnih vodnih objekata - bunara, izvora, cisterni) neredovno sprovodi. Zdravstveni aspekt vode za piće procenjuje se prvenstveno na osnovu fizičko-hemijskih i bakterioloških parametara.

Prema poslednjim podacima Republičkog Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” u 2013. na području Srbije nije registrovana ni jedna hidrična epidemija, a od 153 kontrolisanih vodovoda, 18,30% su sa higijenski neispravnom vodom, od toga samo 3,26% u centralnoj Srbiji, a 15,03% u Vojvodini (10).

Sve veći zahtevi u pogledu kvaliteta vode za piće s jedne, i sve zagađeniji resursi s druge strane, uslovljavaju intenzivnija istraživanja u ovoj oblasti, naročito poslednjih decenija. Situacija je kompleksnija tim pre, što se sve brojniji hemijski i mikrobiološki kontaminanti vode nalaze zajedno sa brojnim organskim i neorganskim supstancama čiji sadržaj u vodi za piće ne predstavlja opasnost po zdravlje.

Tokom evolucije, jednoćelijski i kasnije i složeniji organizmi, imali su sastav unutrašnje sredine identičan sadržaju minerala u okeanima. Adekvatna homeostaza joda, magnezijuma, kalcijuma i kalijuma tj. ravnoteža između unosa minerala hranom i vodom i izlučivanja preko bubrega, od suštinskog je značaja za život. Važan faktor koji određuje izlučivanje pomenutih minerala su kiselo-bazni uslovi u organizmu, tako da povećanje kiselosti dovodi do povećanja urinarne ekskrecije kalcijuma i magnezijuma (11). Povećano izlučivanje minerala urinom, može biti sprečeno unosom „tvrde” vode za piće, koja sadrži dovoljne količine hidrokarbonata (rastvorene soli kalcijuma i magnezijuma) koji utiču na smanjenje kiselosti i samim tim na smanjenje urinarne ekskrecije minerala.

Prva studija koja je ukazala na odnos između hemijskog kvaliteta vode za piće i apopleksije rađena je u Japanu (12) i dokazala blisku povezanost između iznenadne smrti uzrokovane vaskularnim poremećajima i kiselosti („meka” voda) rečnih voda koje su se koristile za vodosnabdevanje u različitim delovima Japana.

Iako su mnogi faktori rizika otkriveni, kardiovaskularne bolesti (KVO) su i dalje glavni uzrok umiranja u mnogim razvijenim zemljama (posebno poslednjih 50 godina), kao i u zemljama u tranziciji. Svaki deseti stanovnik planete, a u razvijenim zemljama svaki četvrti boluje od neke kardiovaskularne bolesti. Prema prognozama za 2030. godinu, više od 23 miliona ljudi u svetu umreće od neke bolesti srca (13).

Visoka incidencija kardiovaskularnih bolesti zabeležena je i na području Srbije (tabela br.1).

Tabela br.1. Vodeći uzroci umiranja u 2012. godini

Vodeći uzroci umiranja	Broj	Učešće
Bolesti sistema krvotoka	54972	53.7%
Zloćudni tumori	21269	20.8%
Nedefinisani simptomi iznaci	4631	4.5%
Povrede i trovanja	3285	3.2%
Bolesti sistema za disanje	4975	4.9%
Ostali uzroci umiranja	13268	13.0%
Ukupno	102400	100.0%

Izvor: publikacija Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut, 2013 (14)

Najrasprostranjenija kardiovaskularna bolest je ishemijska bolest srca (IBS) (MKB10:I20–25), koja nastaje kao posledica ateroskleroze u koronarnim arterijama i predstavlja značajan uzrok invalidnosti, gubitka radne sposobnosti, prevremene smrtnosti (u Evropi dva miliona umire svake godine) i sve većih cena zdravstvenih usluga, posebno u zemljama sa niskim prirodnim priraštajem u kojima dominira starije stanovništvo.

U našoj zemlji tokom 2007. godine dnevno je od ishemijske bolesti srca umiralo 35 stanovnika (15). Veoma izraženo opterećenje ishemijskom bolešću srca u Srbiji, mereno DALY-jem (Disability Adjustend Life Years) koja uključuje morbiditetnu i mortalitetnu komponentu bolesti bilo je veće je kod muškaraca nego kod žena i raslo je sa godinama života kod osoba istog pola (16).

Kao najteži oblik ishemijske bolesti srca, akutni koronarni sindrom (AKS) jedan je od najčešćih uzroka iznenadne smrti u razvijenim delovima sveta, a poslednjih nekoliko decenija i u zemljama u razvoju (17, 18). U našoj zemlji, stope mortaliteta od akutnog koronarnog sindroma su više u Vojvodini, dok su u centralnoj Srbiji nešto niže u odnosu na republički prosek (19).

AKS podrazumeva grupu različitih kliničkih stanja i može se ispoljiti kao nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda ili kao iznenadna srčana smrt (20). Prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB10) šifra akutnog infarkta miokarda je I21, ponovljenog akutnog infarkta miokarda I22 i nestabilne anginepektoris I20.0 (21).

Dosadašnja istraživanja u svetu (22-24) i kod nas (25) obezbedila su dragocene kliničke, ali ne i epidemološke podatke o učestalosti akutnog koronarnog sindroma u populaciji.

Rasprostranjenost ishemijske bolesti srca, posebno AKS razlikuje se između populacija različitih zemalja (26, 27). Takođe, i između populacija u jednoj istoj zemlji postoje geografske varijacije u incidenciji ishemijske bolesti srca (28).

Ukoliko izuzmemo nepromenljive faktore rizika za kardiovaskularne bolesti (uzrast, pol, nasledna predispozicija, etničke karakteristike), glavni promenljivi faktori rizika-pušenje duvana, povišen krvni pritisak, povećane vrednosti holesterola (ukupnog i LDL) u serumu, diabetes mellitus, nisu do sada adekvatno objasnili geografske varijacije u oboljevanju od ishemijske bolesti srca (29-31).

Postojanje oblasti sa visokim rizikom za IBS, posebno za akutni infarkt miokarda (AMI), ukazuje na činjenicu da su najverovatnije i ekološki faktori uključeni u patogenezu kardiovaskularnih bolesti, te je neophodno sagledati ih sa posebnim oprezom (32).

U poslednjih pet decenija gomilaju se epidemiološki podaci o zaštitnom efektu visokih vrednosti tvrdoće vode i Ca i Mg iz vode za piće na morbiditet i mortalitet od KVO.

Mnoštvo različitih zemalja sugerise i opravdava integrisani program laboratorijskih i epidemioloških istraživanja sa ciljem odbacivanja ili potvrđivanja tvrdoća vode - KVO hipoteze. Iako je zdravstveni uticaj tvrdoće vode direktno dokazan sredinom prošlog veka (12), kasnije rađena sporadična istraživanja sa različitom metodologijom još uvek su bez sigurnih dokaza koji se odnose na kardiovaskularne bolesti.

Različit dizajn studija onemogućava adekvatniju komparaciju njihovih, veoma često kontradiktornih rezultata, kao i izvođenje zaključka primenjivog na svakom teritorijalnom nivou. Mnoge ekološke studije u svojim zaključcima ukazuju na obrnutu (protektivnu) vezu između tvrdoće vode i oboljevanja od KVO (33). Sa druge strane, razne analitičke studije su pokazale smanjenje oboljevanja od KVO sa povećanjem sadržaja magnezijuma u vodi za pice, dok je ta povezanost sa tvrdoćom vode i kalcijumom ili slaba ili neznačajna (34).

U ovom trenutku ne postoji dovoljno dokaza koji bi ukazali na minimum koncentracija Ca i Mg u vodi za pice koje mogu imati protektivno dejstvo na kardiovaskularni sistem. Ako je samo deo nalaza o korisnim efektima tvrdoće vode, kalcijuma (Ca) i magnezijuma (Mg) na smanjenje rizika od ishemijske bolesti srca istinit, a većina postojećih studija podržava takvo mišljenje (33), moguće zakonske regulatorne mere koje se odnose na minimalni sadržaj Ca i Mg u vodi za pice mogu biti od veće koristi za javno zdravlje, nego maksimalne vrednosti za neke zagađivače, čije je ograničavanje svakako opravdano.

Iz svega pomenutog proizilazi jedno značajno pitanje: Koliko jaki treba da budu epidemiološki i drugi dokazi pre nego što društvo deluje u smislu smanjenja potencijalnog rizika po javno zdravlje, odnosno koliko još dokaza treba da bi se potvrdilo da je takav rizik zaista realan? Ovakva odluka veoma često nije samo pitanje javnog zdravlja, već i drugih relevantnih društvenih subjekata. Postoji rastući konsenzus među epidemiolozima, da epidemiološki dokazi, zajedno sa kliničkim sugerisu da bi nove smernice o kvalitetu vode za pice, sa aspekta tvrdoće i sadržja Ca i Mg, trebalo da budu donete.

Pouzdanost se može zaključiti da predmet studija koje se bave proučavanjem faktora rizika za kardiovaskularne bolesti, treba da bude ispitivanje protektivnog dejstva tvrdoće vode i posebno magnezijuma i iz vode za pice, radi kompletnije slike o morbiditetu i mortalitetu od IBS za određeno područje.

1.1 TVRDOĆA VODE ZA PIĆE - OSNOVNE NAPOMENE

Minerali prisutni u vodi imaju različite zdravstvene uticaje, od blagotvornih do toksičnih (35, 36). Dok se toksična i kancerogena dejstva vezuju za „teške” metale, kao što su Pb, As, Cd, Ni, Hg i dr. (37), mnogi rastvoreni minerali u vodi za piće pored lekovitih svojstava imaju i druge korisne efekte na zdravlje konzumenata (38).

Pojedini parametri kvaliteta vode za piće zavise od mineralizacije, a jedan od važnijih jeste tvrdoća vode.

Hemijski, tvrdoća se definiše kao zbir koncentracija polivalentnih katjona rastvorenih u vodi, prvenstveno kalcijuma i magnezijuma, ali i drugih katjona kao što su aluminijum, barijum, gvožđe, mangan, stroncijum i cink, iako je njihov doprinos ukupnoj tvrdoći obično zanemarljiv (39).

Tip anjona u solima koje grade gore pomenuti katjoni određuje dve vrste tvrdoće: karbonatnu i nekarbonatnu (tabela br.2).

Tabela br.2. Komponente tvrdoće vode

Jedinjenja karbonatne tvrdoće	Nedinjenja nekarbonatne tvrdoće
Kalcijum karbonat (CaCO_3)	Kalcijum sulfat (CaSO_4)
Magnezijum karbonat (MgCO_3)	Magnezijum sulfat (MgSO_4)
Kalcijum bikarbonat [$\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$]	Kalcijum hlorid (CaCl_2)
Magnezijum bikarbonat [$\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$]	Magnezijum hlorid (MgCl_2)
Kalcijum hidroksid [$\text{Ca}(\text{OH})_2$]	
Magnezijum hidroksid [$\text{Mg}(\text{OH})_2$]	

Karbonatna tvrdoća predstavlja sadržaj kalcijumovih i magnezijumovih soli koje čine alkalitet vode. Alkalitet je kapacitet vode da neutrališe kiseline i potiče od karbonata, bikarbonata, hidroksida, a ponekad i od borata, silikata i fosfata (40). Ukoliko je krečnjak odgovoran za alkalitet i tvrdoću, njihove vrednosti će biti slične, ako ne identične. Upravo zbog toga se termini alkalitet i tvrdoća često koriste kao sinonimi (39). Međutim, ukoliko

alkalitet potiče od natrijum-karbonata (NaHCO_3), moguća je pojava niske tvrdoće, a visokog alkaliteta, jer jednovalentni katjoni, kao što je Na^+ ne utiču na tvrdoću vode.

Karbonatna tvrdoća se naziva i prolazna, jer se pri dužem zagrevanju (kuvanje) vode uklanja, usled izdvajanja teško rastvornih karbonata (41).

Nekarbonatna tvrdoća predstavlja sadržaj Ca i Mg jona u ravnoteži sa svim drugim anjonima u vodi. Ona se ne može ukloniti kuvanjem, tako da je poznata i pod nazivom stalna tvrdoća. U suštini, svaka tvrdoća koja je veća od alkalnosti vode, predstavlja nekarbonatnu tvrdoću.

Ukupna tvrdoća predstavlja zbir prolazne i stalne tvrdoće i izražava se kao sadržaj CaCO_3 (u mg) na litar vode ili u stepenima (najčešće nemačkim: 1 $^\circ\text{dH}$ -10mg CaO u 1l vode) (40).

Prema stepenu tvrdoće, voda može biti:

- veoma meka: 0-4 $^\circ\text{dH}$
- meka: 4-8 $^\circ\text{dH}$
- srednje meka (neznatno tvrda): 8-12 $^\circ\text{dH}$
- umereno tvrda: 12-18 $^\circ\text{dH}$
- tvrda: 18-30 $^\circ\text{dH}$
- veoma tvrda: >30 $^\circ\text{dH}$

Tvrdoća vode je najčešće povezana sa mogućnošću vode da taloži sapune. Kad tvrdoća raste, potrebno je više sapuna da bi se postigao isti nivo čišćenja, usled interakcije jona sa sapunima (39). Tvrde vode često stvaraju primetan depozit od taloga (nerastvorljivi metali, sapuni ili soli) - kamenac, uslovljavajući primedbe potrošača. Sa druge strane, kod niske tvrdoće vode postoji mogućnost od korozije, usled povećanja kiselosti (aciditeta) vode. Aciditet prirodnih voda potiče od ugljene kiseline (H_2CO_3), a ponekad i od huminskih kiselina (40). Većina prirodnih voda se smatra alkalnim, mada mogu da sadrže i slobodnu ugljenu kiselinu.

Smernice SZO uvrstile su tvrdoću vode za piće u grupu parametara koji mogu izazvati primedbe potrošača, upravo zbog gore pomenutih osobina (kamenac-tvrda voda, korozija-meke vode). Direktiva EU o kvalitetu vode namenjena za ljudsku potrošnju, 98/83/EC, ne prepoznaje ovaj parametar kao značajan u smislu rizika po zdravlje, tako da ne

propisuje potrebu kontinuiranog praćenja vrednosti tvrdoće, niti je određena maksimalno dozvoljena vrednost. Ona ne postavlja bilo kakav zahtev ni za nivoe Ca i Mg u vodi (osim donje granice za pH 6,5, koja zahteva indirektno određeni nivo rastvorene čvrste materije); sa druge strane, to ne sprečava članice EU da sprovedu takav zahtev, ukoliko je to potrebno, kroz svoje zakonodavstvo. Ako Direktiva 98/83 EC sadrži opšta uputstva u vezi npr. dezinfekcije vode i nus proizvoda: „gde je to moguće, bez ugrožavanja dezinfekcije, države članice bi trebalo da se zalažu za što nižu vrednost”, zašto se ne bi moga dati opšta uputstva da voda za piće treba da sadrži određene minimalne koncentracije Ca i Mg i da države članice moraju nastojati da dostignu taj nivo?

Tvrdoća vode prema našem Pravilniku (9) je parametar koji nije obuhvaćen osnovnim pregledom vode za piće i za njega takođe ne postoji maksimalno dozvoljena vrednost. Predviđeno je da se tvrdoća vode za piće određuje kod ispitivanja kvaliteta vode prilikom odabira novih izvorišta (novih zahvata vode).

Tvrdoća vode se ne menja uobičajenim postupcima prečišćavanja vode i zavisi jedino od geološkog sastava oblasti u kojima su izvorišta vodosnabdevanja. Najčešći izvori tvrdoće vode su krečnjak (od koga potiče Ca) i dolomit (izvor Mg). Joni kalcijuma i magnezijuma, koje voda spira prolazeći kroz slojeve zemlje dospevaju u vodu iz sedimentnih stena, tj. iz minerala koji ih sadrže. Magnezijum je obično manje zastupljen u vodi od kalcijuma, što je lako razumeti, jer se magnezijum u zemljinoj kori nalazi u mnogo manjim količinama u poređenju sa kalcijumom.

Kada je tvrdoća vode prouzrokovana krečnjakom, niska vrednost kalcijum-karbonatne tvrdoće je ponekad, ali ne uvek, pouzdan parametar da je koncentracija kalcijuma niska, jer CaCO_3 vrednost obično reflektuje smešu slobodnog kalcijuma i magnezijuma pri čemu je kalcijum predominantna dvovalentna so (39).

Generalno, podzemne vode imaju značajno veću vrednost tvrdoće (42) u odnosu na površinske, mada i neke površinske vode mogu imati visoke koncentracije Ca i Mg jona. Koncentracije kalcijuma do i preko 100 mg/l (43) su uobičajene u prirodnim podzemnim vodama, dok je magnezijum prisutan obično u nižim koncentracijama - od zanemarljivih do 50 mg/l, retko iznad 100 mg/l.

Interesantno je napomenuti da visoke koncentracije kalcijuma i magnezijuma blokiraju toksične efekte bakra i cinka. Samim tim bakar i cink su mnogo toksičniji za živi svet u mekim vodama, sa niskom vrednošću ukupnog alkaliteta (40). Osim toga, od alkalnosti i tvrdoće zavisi i prisustvo pojedinih organizama unutar vodenih sistema.

1.2 UNOS KALCIJUMA I MAGNEZIJUMA I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

1.2.1 Kalcijum i kardiovaskularne bolesti

Postoji osnovana pretpostavka da je proces evolucije živog sveta, koji se odvijao u okruženju bogatom kalcijumom, spontano nametnuo ovom elementu da bude osnovni gradivni mineral neophodan za odvijanje mnogih fizioloških procesa.

Kalcijum (Ca) se u organizmu čoveka nalazi u velikim količinama (1,5-2%), a od toga 99% u skeletu, kostiima i zubima u obliku hidroksiapatita (44). Ostatak od 1% kalcijuma nalazi se u telesnim tečnostima i mekim tkivima, delimično u obliku jona, delimično vezan za belančevine plazme.

Jon Ca^{2+} ima važnu ulogu u koagulaciji krvi, permeabilnosti ćelijskih membrana, osetljivosti srca, nadražljivosti mišićnih i nervnih ćelija. Mnoge enzimske reakcije se takođe ne mogu odvijati bez jona kalcijuma (44).

Poremećaj ravnoteže kalcijuma može nastati usled nedovoljnog unosa samog minerala ili zbog poremećaja fizioloških mehanizama odgovornih za njegovu homeostazu. Ukoliko se kalcijum apsorbuje više od potreba, kod zdravih ljudi višak se izlučuje preko bubrega. Rizik od hiperkalcijemije postoji kod osoba koje imaju metaboličku alkalozu i bubrežnu insuficijenciju (40).

Iako kalcijum može uticati na smanjenu resorpciju Fe, Zn, Mg i P u crevima, istraživanja pokazuju da su deficiti pomenutih minerala retki kod osoba koje imaju veći nutritivni unos Ca od preporučenih dnevnih vrednosti.

Neadekvatan unos Ca povezan je sa povećanim rizicima od osteoporoze (45), nefrolitijaze (46), kolorektalnog carcinoma (47), hipertenzije i moždanog udara, bolesti koronarnih arterija, insulinske rezistencije, gojaznosti (44).

Klinička i eksperimentalna istraživanja u proteklom decenijama najviše su ispitivala povezanost unosa kalcijuma i povišenog krvnog pritiska, koji je i faktor rizika za IBS. Prospektivna studija sprovedena kod Japanskog stanovništva na Havajima pokazala je negativnu korelaciju između unosa kalcijuma i visine sistolnog krvnog pritiska (48), dok su rezultati druge studije pokazali da ova povezanost postoji samo kod žena (49).

Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju da kod hipertenzivnih osoba postoje određeni poremećaji u metabolizmu Ca, ali nisu uspjeli da pokažu da li je to uzrok ili posledica hipertenzije (50).

Uprkos velikom značaju elektrolita u sagledavanju multifaktorijskog porekla hipertenzije, samo u nekim studijama je adekvatan unos kalcijuma povezan sa smanjenim rizikom od povišenog krvnog pritiska i to bez jasne identifikacije mehanizma delovanja. Jedan od mogućih mehanizama je da hipokalcemija inhibira aktivnost Ca-ATP-aze, što dovodi do povećanja slobodnog intracelularnog Ca i kontrakcije vaskularnih glatkih mišića (51).

Postoje studije koje su dokazale negativnu korelaciju između Ca iz vode za piće i visine holesterola u serumu (ukupnog i LDL), ukazujući da visoki sadržaj Ca u vodi utiče na smanjenje nivoa ukupnog i LDL holesterola u serumu (52), a time posredno i na hipertenziju. I povećani nutritivni unos Ca može dovesti do smanjenja serumskih lipida, verovatno formiranjem nerastvorljivih sapuna u crevima (53).

Hrana je sa oko 80% glavni izvor unosa kalcijuma u organizam čoveka. Međutim od ukupnog unosa hranom, resorbuje se samo 10-30%.

Mleko i mlečni proizvodi su najbogatiji izvori Ca i učestvuju sa oko 50 % od ukupnog nutritivnog unosa (tabela br.3). Neke biljne namirnice, kao što su mahunarke, zeleno lisnato povrće i brokoli, takođe predstavljaju izvore Ca, ali sa nižim sadržajem i manje bioiskoristljivosti, posebno ako je količina oksalata i fitata visoka. Step en usvojenosti Ca od strane organizma zavisi i od odnosa kalcijum/fosfor i ukoliko je manji od 2:1, dolazi do vezivanja P za Ca (54).

Preporučeni dnevni unos Ca hranom je oko 1000 mg dnevno, pri čemu se potrebe za ovim elementom razlikuju prema uzrastu i fiziološkom stanju. Zbog navika u ishrani stanovnika većine zemalja, mnogi ljudi ne uspevaju da dobiju preporučeni dnevni unos iz svojih dijeta.

Tabela br. 3. Izvori Ca u namirnicama

Namirnica	Ca(mg/100g)
Integralni hleb	80
Jogurt, kiselo mleko	125
Mleko	198
Sir posniji, kravljji, kozji	430
Sirevi masni	360
Kačkavalj	830
Brokoli	97
Zelena salata	53
Spanać	78
Pasulj	135
Grašak	142
Lešnik	150
Orah	131
Badem	240
Suvo grožđe, suve šljive, suve smokve	186

Izvor: Tablice sastava namirnica (55)

Udeo vode u ukupnom dnevnom unosu Ca iznosi 5-20% (56), obzirom da koncentracije Ca u vodi za piće variraju u zavisnosti od izvorišta vodosnabdevanja. Maksimalno dozvoljena koncentracija Ca u vodi za piće, u našoj zemlji je 200 mg/l (9).

Voda za piće bogata u mineralnom sadržaju ovog elementa može pružiti značajan doprinos unosu Ca kod populacija ili populacionih podgrupa koji imaju neadekvatan unos putem hrane. Meta-analiza studija objavljena u periodu 1966-1998, pokazuje da je apsorpcija Ca iz mineralne vode statistički značajno veća nego iz mlečnih proizvoda (57).

Na tabeli br.4 date su vrednosti Ca u nekim mineralnim vodama sa područja Srbije.

Tabela br. 4. Sadržaj Ca u nekim mineralnim vodama sa područja Srbije

Vrsta mineralne vode	Ca(mg/l)
'Mivela"	25,1
'Heba"	63,4
'Knjaz Miloš"	106,0
'Duboka"	268,35

1.2.2 Magnezijum i kardiovaskularne bolesti

Magnezijum je četvrti najzastupljeniji katjon u ljudskom organizmu i drugi najznačajniji intracelularni katjon (58). Ljudski organizam može uskladištiti oko 25g Mg, od toga 65% u kostima, 34% u unutarćelijskom prostoru i samo jedan mali, promenljivi deo (oko 1%) u serumu.

Glavni regulatori u održavanju metaboličke ravnoteže magnezijuma su gastrointestinalni trakt i bubrezi (44).

Mg je kritičan element za pravilno funkcionisanje ljudskog organizma, posebno za kardiovaskularni sistem. Kao kofaktor u više od 300 enzimskih sistema u humanim ćelijama, Mg ima glavnu, odlučujuću poziciju u normalnoj miokardnoj fiziologiji. Male promene u ekstracelularnoj i/ ili intracelularnoj koncentraciji Mg dovode do sekundarnih promena u koncentracijama kalijuma, natrijuma i kalcijuma i mogu imati značajan efekat na srčanu ekscitabilnost i vaskularni tonus (59, 60). Deficit Mg povlači za sobom inicijaciju i propagaciju slobodnih radikala oštećujući miokardno tkivo kroz oksidaciju mioglobina koji je esencijalni za intracelularni transport i uskladištenje kiseonika (61-63).

Deficit magnezijuma u organizmu može se javiti čak i kada su u serumu normalne vrednosti, a manjkavost može biti specifična za određeni organ. Istraživanjima je utvrđeno da 6.9-11% hospitalizovanih pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima i 65% bolesnika u jedinicama intenzivne nege imaju nedostatak Mg (64).

Niski nivoi Mg dovode se u vezu i sa različitim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti i aterogenezu kao što su povećanje nivoa C-reaktivnog proteina, sinteza citokina, azotnih oksida i medijatora inflamacije, kao i adhezija molekula na mikrovaskularnim endotelnim ćelijama (65, 66).

Nedostatak Mg kod pacova uzrokuje hiperlipidemiju, aterogenetske naslage na koronarnim arterijama koje evoluiraju i razvijaju se u endotelijalne lezije prethodeći aterosklerozi (67). Ulogu magnezijuma u hipertenzivnoj vaskularnoj bolesti, vaskularnoj bolesti u dijabetesu, insulinskoj rezistenciji i aterosklerozi istraživači su pokušali da objasne time da nedostatak Mg uslovljava ubrzani transport LDL čestica kroz endotelne ćelije što dovodi do njihove akumulacije i indukcije procesa ateroskleroze (68).

Studije povezuju deficit Mg sa i razvojem dijabetesa tip 2, hipertenzijom i ishemijskom bolešću srca u opštoj populaciji i to sa prvim stepenom u patogenezi ove bolesti utičući na prenos impulsa i druge fiziološke procese koji su poremećeni kod osoba sa IBS (69).

Postoje autori koji smatraju da je potencijalni korisni efekat Mg iz vode za piće na ishemijsku bolest srca posredovan kroz smanjenje hipertenzije, jer su vazokonstriktorna dejstva angiotenzina, serotoninina i acetilholina izraženija u slučaju deficita Mg (70-73). Neke in vitro studije su pokazale da magnezijum sprečava oslobađanje kateholamina iz srži nadbubrega i adrenergičkih nervnih završetaka i dovodi do koronarne vazodilatacije (74, 75).

Povećan unos magnezijuma retko može izazvati hipermagnezijemiju kod osoba sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Laksativno dejstvo magnezijum sulfata iz vode može se javiti kod doza većih od 250 mg/l, iako podaci sugerišu da se ljudski organizam prilagođava i ovim nivoima. Laksativno dejstvo uglavnom je vezano za uzimanje suplemenata magnezijuma, a ne za nutritivni unos.

Hrana je sa oko 80% glavni izvor unosa magnezijuma u organizam čoveka. Od ukupnog unosa hranom, resorbuje se samo 30-40%, jer je većina magnezijumovih soli u formi nerastvorljivih jedinjenja.

Namirnice bogate u magnezijumu (leguminoze, cela zrna, zeleno lisnato povrće, suvo voće, orasi, bademi, ribe...) iako su dostupne svima, ne konzumiraju se u dovoljnim količinama, uprkos tome što mnoge studije ističu kardioprotektivnu ulogu Mg iz ovih

namirnica (76-78) i ukazuju na obrnutu međuzavisnost između unosa magnezijuma putem namirnica i incidencije kardiovaskularnih bolesti (79) (tabela br.5).

Tabela br. 5. Izvori Mg u namirnicama

Namirnica	Mg (mg/100g)
Integralni hleb	75
Tunjevina, sardine u ulju	70
Zelena salata	40
Spanać	80
Pasulj	170
Grašak	170
Boranija	170
Lešnik	163
Orah	158
Badem	264
Suvo grožđe, suve šljive, suve smokve	42

Izvor: Tablice sastava namirnica (55)

Životinje koje imaju dijetu deficitarnu u Mg razvijaju veće infarkte nego kontrolisane životinje (80).

Potrošnja rafinirane hrane, siromašne u magnezijumu, značajno utiče na smanjenje unosa Mg, tako da evropsko stanovništvo uglavnom konzumira magnezijum ispod preporučenog dnevnog unosa (320 i 420 mg/dan za žene i muškarce) (81).

Određeni ljudi mogu biti pod rizikom od razvoja deficita Mg, kao što su trudnice, starije osobe, dijabetičari, alkoholičari ili bolesnici sa srčanim oboljenjima ili hipertenzijom koji uzimaju diuretike (82). Fizički ili fiziološki stres takođe uključuje nedostatak Mg i povećanu potrebu za dijetalnim unosom.

Udeo vode za piće u ukupnom dnevnom unosu Mg iznosi 5-20% obzirom da koncentracije Mg u vodi variraju u zavisnosti od porekla vode, tj. izvorišta vodosnabdevanja (56).

Prema našem zakonodavstvu, maksimalno dozvoljena koncentracija Mg u vodi za piće je 50 mg/l (9).

Posmatrajući našu dijetu koja je jedva adekvatna u Mg, nameće se zaključak da taj relativno mali unos Mg putem vode za piće može biti od presudne važnosti, s obzirom da 1-2 l vode dnevno može povećati dnevni unos oko 20-40% (83).

Istraživanja pokazuju da procenjeni dnevni unos magnezijuma iz vode za piće iznosi od oko 2,3 mg do 52,1 mg u oblastima sa mekom i tvrdom vodom, respektivno, za odraslu osobu koja pije oko 2 l vode dnevno (84).

Na tabeli br.6 date su vrednosti Mg u nekim mineralnim vodama sa područja Srbije.

Tabela br. 6. Sadržaj Mg u nekim mineralnim vodama sa područja Srbije

Vrsta mineralne vode	Mg(mg/l)
'Mivela"	343,0
'Heba"	13,4
'Knjaz Miloš"	60,0
'Duboka"	23,41

Sugerisano je da Mg iz vode predstavlja suplementni izvor Mg visoke biološke vrednosti (85). Eksperimentalna pilot studija (86) koristeći urinarne analize otkriva da se Mg iz vode apsorbuje oko 30% bolje i brže nego dijetalni Mg. Naime, Mg u vodi je hidratizirani jon, za razliku od Mg u hrani koji je vezan u različitim jedinjenjima, što otežava njegovu bioiskoristljivost. Nadmoć vode za piće u populacionim studijama ogleda se i u tome da je unakrsni rizik ispod 1.0 uprkos činjenici da je doza Mg koja potiče iz vode za piće veoma mala u poređenju sa običnim dijetalnim unosom.

Oralni suplementi iako dostupni, različita im je apsorpcija i biološka iskoristljivost.

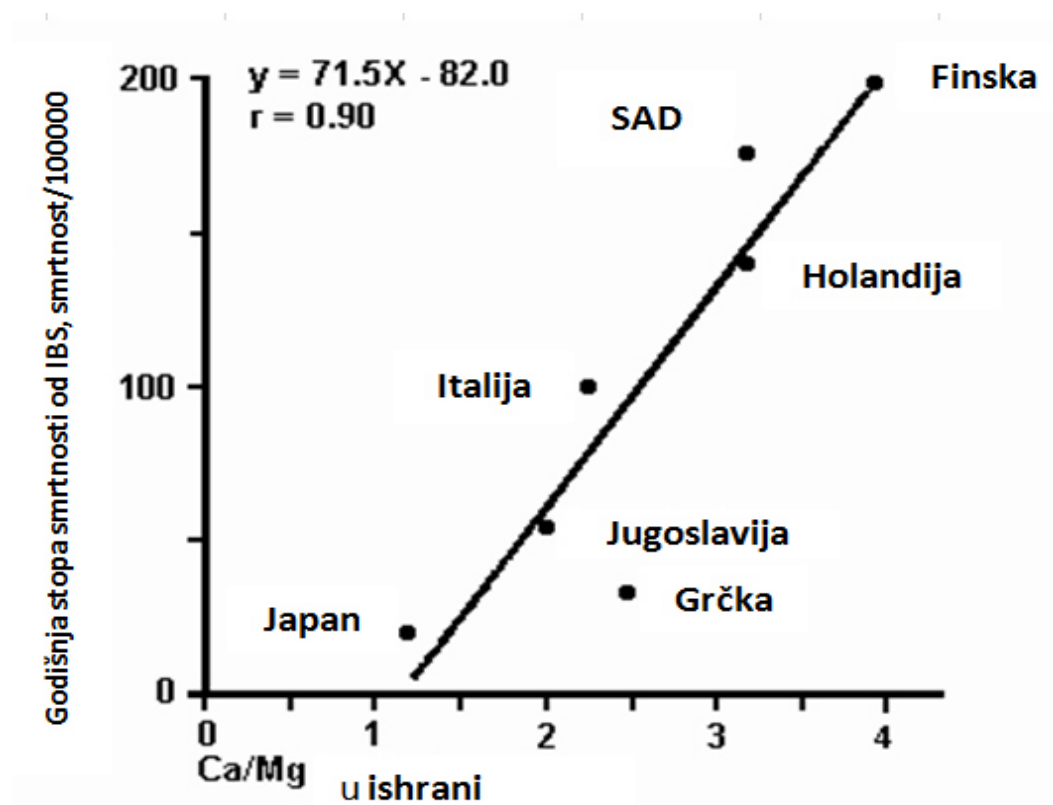
Pojedine studije potvrđuju smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti usled povećanog unosa magnezijuma putem vode za piće (87).

Studija rađena u Finskoj ističe značajnu protektivnu ulogu Mg u vodi za piće na rizik od akutnog infarkta miokarda i pokazuje da porast koncentracije Mg za 1mg/l smanjuje rizik za 4,9% (88).

Sa zdravstvenog aspekta, osim zastupljenosti kalcijuma i magnezijuma u vodi i hrani, važnu ulogu igra i odnos kalcijuma prema magnezijumu.

Proučavanjem odnosa Ca prema Mg u vodi za piće i incidence AMI dokazano je da visok odnos Ca:Mg može predstavljati rizik za nastanak akutnog infarkta miokarda i to tako da jedna jedinica porasta u odnosu Ca:Mg u vodi za piće, povećava rizik od AMI za 3,1% (88).

Istraživanja su pokazala da postoji veoma značajna pozitivna korelacija između stope smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti i procenjenjenog odnosa kalcijuma prema magnezijumu u prosečnoj ishrani stanovnika evropskih zemalja (89, 90) (grafikon br.1).



Grafikon br.1. Odnos između smrtnosti od IBS i procenjenog odnosa Ca prema Mg u ishrani u različitim zemljama Evropske unije. Podaci su adaptirali Keys (89) i Varo (90).

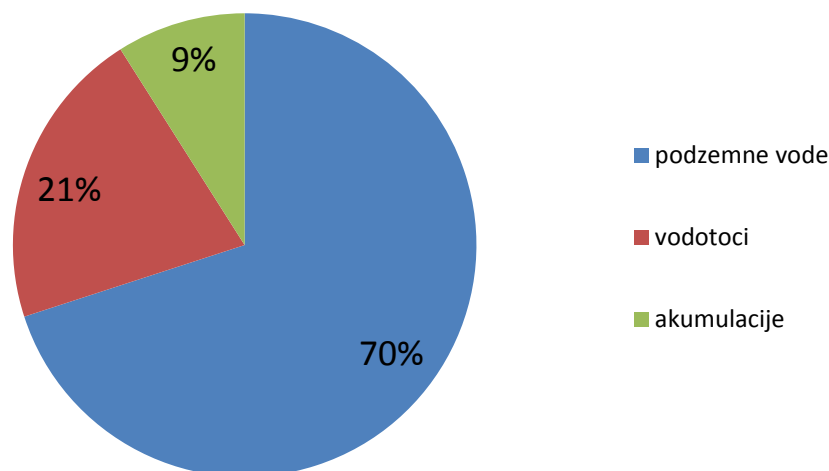
1.3 NIŠKI SISTEM VODOSNABDEVANJA (NIVOS)

Pravilan izbor i zaštita izvorišta vode su od najveće važnosti za snabdevanje zdravstveno ispravnom vodom za piće (91). Pre izbora novog izvorišta vode namenjene za ljudsku upotrebu, važno je osigurati da je kvalitet vode zadovoljavajući ili da se ona odgovarajućim postupcima može dovesti do kvaliteta vode za piće, kao i da je izdašnost izvorišta dovoljna za kontinuirano snabdevanje uzimajući u obzir dnevne i sezonske varijacije i predviđeni rast potrošnje u narednom periodu.

Generalno, podzemne vode su najpouzdaniji izvor vode za piće jer i u uslovima široko rasprostranjene upotrebe hemijskih đubriva i intenzivne urbanizacije naselja koja se šire zahvatajući i zone sanitarne zaštite izvorišta, antropogeni uticaji imaju mali uticaj na kvalitet podzemne izvorske vode (92).

U severnoj Evropi, eksploatacija podzemnih voda se značajno proširila u poslednja dva veka. U današnje vreme značajan deo zapadne i centralne Evrope dobija vodu za piće iz podzemnih voda. Stanovnici Italije, Islanda, Austrije, Danske i Litvanije konzumiraju blizu 90% vode sa izvorišta podzemnih voda, dok je taj procenat kod stanovnika Francuske, Švedske i Finske blizu 50%, slično Nemačkoj i Holandiji (50-79%). U Engleskoj su izvorišta podzemne vode zastupljena od 30-35%, dok je u Norveškoj taj procenat najmanji - oko 15% (93).

Procenjuje se da podzemne vode obezbeđuju oko 70% potreba za vodom u Srbiji (slika 2).



Grafikon br. 2. Zastupljenost podzemnih i površinskih (vodotoci, akumulacije) voda u vodosnabdevanju Srbije (izvor: Republički zavod za statistiku, 2004) (94).

Vodosnabdevanje grada Niša se ostvaruje preko četiri posebna vodovodna sistema koji su funkcionalno međuzavisni:

- **Vodovodni sistem STUDENA**- prirodna karstna izvorišta podzemne vode sa slivnog područja Suve planine (slika br. 2a i 2b). Nalazi se 17 km istočno od Niša, ispod brda Gradac. Kaptirano je sa tri kaptažna objekta (izvorišta 1, 2 i 3) sa kojih voda dolazi u sabirni bazen i odatle distribuira do potrošača. Od 1961. godine je u sistemu za vodosnabdevanje grada Niša.

Krečnjaci gornje jure su glavni rezervoari podzemnih voda, čija je intenzivna ispucalost i karstifikacija uslovala dobru izdašnost izvorišta Studena, koja se kreće od 240 l/s do 413 l/s. Prosečna godišnja izdašnost izvorišta iznosi oko 295 l/s, s tim što polovina izdašnosti potiče od izvorišta br.1.

- **Vodovodni sistem MEDIANA**- izvorište podzemne vode (slika br.3) istočno od Niša, između reke Nišave i Bulevara Svetog Cara Konstantina. Prostire se na oko 250 ha i snabdeva grad sa 400 do 600 l/s vode za piće preko dve crpne stanice: CS Mediana 1 i CS Mediana 2. Glavni provodnici podzemnih voda su aluvijalni šljunkovi male debljine. Eksploatacija ovog izvorišta počela je davne 1937. godine, a danas podrazumeva i sistem za veštačko prihranjivanje prečišćenom vodom sa reke Nišave .

- **Vodovodni sistem LJUBERAĐA-NIŠ**- niz karstnih prirodnih izvora podzemne vode (Krupac, Mokra, Divljana, Ljuberađa), kapaciteta 800-1450 l/s.

Izvorište Ljuberađa (slika br.4) predstavlja razbijeno karstno izvorište i čine ga niz pojedinačnih izvora u dolini reke Lužnice, uzvodno od sela Ljuberađa na dužini od oko 500 m. U periodu od 1981. do 1984. kaptirano je 5 izvora i uključeno u sistem vodosnabdevanja grada Niša.

Podzemne vode, dobrog kvaliteta, ističu iz karstifikovanih krečnjaka donje krede, sa izdašnošću između 450 l/s i 5500 l/s.

Izvorište Divljana (slika br.5) nalazi se na levoj obali Koritničke reke, nasuprot sela Divljana, u neposrednoj blizini puta Bela Palanka-Babušnica. Od 1984. godine je u sistemu vodosnabdevanja grada Niša.

Glavni rezervoari podzemnih voda su karbonatne naslage (krečnjaci) donje krede iz kojih izbija izvorište kapaciteta od minimalnih 45 - 60 l/s do maksimalnih 1500 l/s.

Izvorište Mokra (slika br.6) koje se nalazi se u neposrednoj blizini sela Mokra u podnožju Suve planine, u suštini predstavlja izvorište Mokranjske reke, leve pritoke reke Koritnice. U sistemu vodosnabdevanja grada Niša je od 1984. godine.

U litološkom pogledu skoro celo slivno područje izvorišta je izgrađeno od karbonatnih stena - krečnjaka i dolomita donje krede. Prosečna višegodišnja izdašnost iznosi 310 l/s.

Izvorište Krupac (slika br.7) izbija iz stenske mase kod sela Krupac, na mestu gde se strane Svrljiških planina strmo spuštaju u Belopalanačku kotlinu. U periodu od 1981. do 1984. godine izvorište je kaptirano i priključeno u sistem vodosnabdevanja grada Niša.

Tipično je karstno izvorište, u čijoj sabirnoj oblasti preovlađuju kretacejski krečnjaci i spada u red najizdašnijih karstnih izvorišta istočne Srbije. Istovremeno se karakteriše velikim oscilacijama izdašnosti, koja se kreće od minimalne, oko 35 l/s, do maksimalne, i preko 10000 l/s.

Voda sa ovog izvorišta, kao i sa izvorišta Ljuberađa, Mokra i Divljana, dovodi se do **rezervoara Vinik** i odatle distribuira do potrošača.

- **MORAVSKI SISTEM vodosnabdevanja- Pešter i Toplik** - karstni prirodni izvori podzemne vode i **bunari Miljkovac B-1 i B-2**, prosečnog kapaciteta oko 35 l/s (slika br.8). Nalaze se 14 km severno od Niša, na levoj strani Toponičke reke i koriste za vodosnabdevanje moravskih sela, ali su povezani i sa distributivnom mrežom grada Niša. Izvorišta su kaptirana 1975. i 1976. godine, a bunari 1994. i 1995. godine. Podzemne vode dobre izdašnosti i kvaliteta ističu iz karstifikovanih jurskih i krednih i krečnjaka, a prema dosadašnjim podacima izdašnost izvorišta Toplik kreće se od 20-80 l/s, izvorišta Pešter od 10-25 l/s i bunara 20 l/s.

Navedeni sistemi vodosnabdevanja sa izvorištima, rezervoarima i odgovarajućom distributivnom mrežom, predstavljaju NIški VOdovodni Sistem (NIVOS), koji snabdeva vodom za pice više od 300.000 potrošača i veoma razgranatu nišku industriju, sa količinom od oko 40 miliona m³ godišnje. Funkcionisanje sistema je pouzdano i stabilno, a prisutan je visok nivo monitoringa zdravstvene ispravnosti i kvaliteta vode.

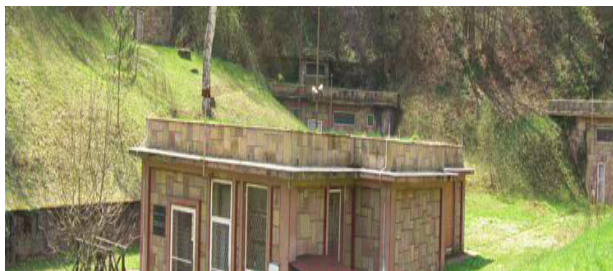
Proces obezbeđivanja zdravstveno bezbedne vode za pice zasniva se na realizaciji koncepta kontinuirane kontrole kvaliteta vode u svim delovima proizvodnog procesa, počev od izvorišta, rezervoara, prekidnih komora, do krajnjih tačaka distributivne mreže.

Voda sa svih izvorišta sistema NIVOS pre upuštanja u distributivni sistem dezinfikuje se gasnim hlorom i kao higijenski ispravna u skladu sa Pravilnikom o higijenskoj ispravnosti vode za pice (9) distribuira do potrošača. Dezinfekcija hlorom ne utiče na vrednosti tvrdoće, kalcijuma i magnezijuma, već jedino na mikrobiološki kvalitet vode i ima funkciju završne zaštite, odnosno zaštite od sekundarne kontaminacije.

Zdravstvena ispravnost vode za pice sistema NIVOS utvrđuje se sistematskim monitoringom kvaliteta vode koji podrazumeva vršenje osnovnih i periodičnih pregleda uzoraka vode u skladu sa Pravilnikom o higijenskoj ispravnosti vode za pice (9). Sistematski monitoring obavlja Sektor sanitarne kontrole sa laboratorijom JKP „Naissus” i Institut za javno zdravlje u Nišu, kao ovlašćena zdravstvena ustanova. Dodatne kontrole vode vrše se u Gradskom institutu za javno zdravlje u Beogradu, Institutu za biološka istraživanja „Siniša Stanković” u Beogradu i u Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika (Odsek za radijacionu dijagnostiku) u Nišu.

Godišnji izveštaji o kvalitetu vode sistema NIVOS pokazuju da je voda za piće zdravstveno ispravna, odgovarajućeg zahtevanog kvaliteta koji garantuje bezbednost vodosnabdevanja jer zadovoljava estetske kriterijume, ne sadži hemijske supstance niti mikroorganizme u količini koja može predstavljati opasnost po zdravlje ljudi (95). Sve dosadašnje analize ukazuju da zahvaćena voda sa izvorišta ne pokazuje značajne oscilacije u vrednostima kako organoleptičkih tako i fizičko-hemijskih parametara, što upućuje na zaključak da su podzemne vode zatvorenih izvorišta zaštićene od spoljašnjih uticaja, te ne zahtevaju nikakav proces prečišćavanja, osim obavezne dezinfekcije, tj. hlorisanja (95). U vodi nema hemijskih indikatora fekalnog zagađenja vode, teških metala, pesticida, mineralnih ulja, fenola, azotnih i fosfornih jedinjenja. Nizak sadržaj organskih materija, omogućava bezbednu dezinfekciju, bez opasnosti od nusprodukata.

U 2014. godini potrošačima je distribuirano 97.84% higijenski ispravne vode po Pravilniku (9), pri čemu je fizičko-hemijska ispravnost prečišćene i dezinfikovane vode bila 99,04% (0,96% uzoraka sa blago povećanom mutnoćom), a mikrobiološka 98,79%, što vodu NIVOS-a svrstava u grupu voda visokog kvaliteta, bez organskih i neorganskih polutanata koji mogu ugroziti zdravlje potrošača (95).



Slika br. 2a. Izvorište Studena-sabirna komora



Slika br. 2b. Izv. Studena-unutrašnjost kaptaza



Slika br.3. Izvorište Mediana



Slika br.4. Izvorište Ljuberađa



Slika br.5. Izvorište Divlja



Slika br.6. Izvorište Mokra



Slika br. 7. Izvorište Krupac



Slika br.8. Prikaz okoline izvorišta Toplik i bunara B-2 Miljkovac

1.4 JAVNO ZDRAVSTVENI ZNAČAJ VODE ZA PIĆE

Prihvatljivost vode za piće zavisi od njene tvrdoće, tj. od zastupljenosti minerala rastvorenih u vodi, koji u različitom stepenu utiču na ukus vode (35). Izvestan minimalni sadržaj minerala, od kojih su najvažnije soli Ca i Mg je od suštinske važnosti za prijatan i osvežavajući ukus vode. Bez obzira na zdravstvenu bezbednost vode za piće, ukoliko je ukus neprihvatljiv, potrošači traže alternativne izvore vode za piće, što predstavlja značajan problem širom sveta (96). Kupovina uređaja za tretman vode u domaćinstvu, kao i intenzivan porast potrošnje flaširane vode, svakako su načini da se poboljša sopstveno zdravlje. Pod napornim uslovima rada, kada organizam zahteva veći unos vode, zapremina unete vode za piće je u pozitivnoj korelaciji sa ukusom vode (97). Israživači su dokazali da su ukus vode i hidratacija u tesnoj vezi sa morbiditetom ne samo kardiovaskularnih, već i drugih bolesti (35).

Kao odgovor na povećanje globalne i lokalne nestašice vode, sve je veća upotreba „reciklirane” vode, kišnice, demineralizovane i desalinizovane vode. Demineralizovana voda je bez ukusa i proizvođači demineralizovane flaširane vode često dodaju minerale da bi obezbedili bolju prihvatljivost od strane potrošača (98). Sa druge strane, neke flaširane mineralne vode imaju izuzetno visoke koncentracije mineralnih materija što ih čini pogodnim za specifične grupe konzumenata, ali se ne bi mogle smatrati prihvatljivim za širu populaciju, odnosno za javno vodosnabdevanje. Uprkos tome, voda sa veoma visokom tvrdoćom može značajno da doprinese ukupnom nutritivnom unosu Ca i Mg (99), naročito kod osoba sa niskim unosom ovih esencijalnih minerala putem hrane.

Potrošači treba da budu informisani o vrednostima tvrdoće i mineralnom sastavu njihove vode za piće, posebno Ca i Mg, naročito u uslovima kada je mineralni sastav izmenjen korišćenjem uređaja koji mogu izvršiti demineralizaciju vode ili eksploatacijom izvorišta površinske vode koja sadrže manji procenat ovih elemenata (98). Javno zdravstvenim delovanjem potrebno je uticati na populacije kako bi se korišćenjem alternativnih izvora vode, flaširane vode bogate Mg i Ca ili dodavanjem ovih elemenata u vodu, postigle koncentracije karakteristične za uobičajeno vodosnabdevanje (40).

Prirodni sastojci vode za piće, netoksični pri uobičajenim koncentracijama, iako su intenzivno proučavani godinama nisu dovoljno sagledani u zakonskoj regulativi. Pored toga, ovo pitanje je u tesnoj vezi sa drugim slabim tačkama trenutnog regulatornog pristupa definisanju kvaliteta vode za piće. Insistiranjem na odsustvu nepoželjnih supstanci, ne možemo zasigurno tvrditi da li je voda za piće zaista dobra i korisna po zdravlje. Shodno tome, destilovana voda ili druga čista tečnost pripremljena bilo kojim postupcima, sigurno ispunjava kriterijume o odsustvu zagađujućih materija, ali ipak takva voda nije predstavnik pijaće vode, a kamoli dobre vode za piće.

Koncentracije Ca i Mg i drugih rastvorenih materija u vodi kojima su izloženi potrošači, mogu poslužiti kao osnova za upravljanje tretmanom i javnozdravstvenim monitoringom vode za piće. Modifikacija koncentracije kalcijuma i magnezijuma u vodi za piće iz zdravstvenih razloga treba da bude u skladu sa tehničkim zahtevima u smislu obezbeđenja pogodne vode za distribuciju i bez negativnih efekata na dezinfekciju, koja je obavezna po našem zakonodavstvu. Na osnovu lokalnih okolnosti i specifičnosti evidentiranih nedostataka, lokalne vlasti i rukovodstva javnih preduzeća za proizvodnju i distribuciju vode u koordinaciji sa autoritetima iz oblasti javnog zdravlja, a uz korišćenje najnovijih saznanja, mogu modifikovati konačni sastav vode za piće sa aspekta adekvatnog unosa mineralnih materija i time uticati na pojavu i ishod masovnih nezaraznih bolesti (40).

Pristup primenjen u Velikoj Britaniji, može se uzeti kao primer upravljanja javnozdravstvenim monitoringom vode za piće: „Pogled na doslednost epidemioloških dokaza o obrnutoj vezi između tvrdoće vode i kardiovaskularnog mortaliteta, ukazuje da je pametno ne preduzimati omekšavanje vode za piće” (zaključilo je Ministarstvo zdravlja Velike Britanije) (100).

1.5 EPIDEMIOLOŠKE STUDIJE O POVEZANOSTI TVRDOĆE VODE I KARDIOVASKULANIH BOLESTI

Povezanost tvrdoće vode sa morbiditetom i mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti, naučnici su počeli da ispituju još šezdesetih godina prošlog veka. Studije su u početku mahom bile ekološke i razmatrale su izloženost populacije tvrdoj vodi izraženu kroz mortalitetnu statistiku. Većina studija ukazivala je na zaštitni efekat tvrdoće vode na kardiovaskularni mortalitet, jer je udarna relacija stope smrtnosti bila viša u oblastima sa mekom vodom, u odnosu na oblasti sa tvrdom vodom. U studijama koje su uključivale veoma velike geografske oblasti dokazan je niži kardiovaskularni mortalitet sa povećanjem tvrdoće vode za piće, dok u manjim regionima ovakav odnos često nije bio potvrđen (101). Jedna od takvih studija rađena je u Kanadi i pokazala je obrnutu zavisnost kardiovaskularnog mortaliteta (na nivou cele zemlje) od vrednosti tvrdoće vode, međutim kada su analizirani podaci za pojedine provincije, ovakav odnos utvrđen je samo za Kvebek i Ontario (102). U Ontariju je ispitivana smrtnost od ishemijske bolesti srca i utvrđena je skoro dva puta veća stopa smrtnosti u oblasti sa mekom vodom u odnosu na oblast sa tvrdom vodom. Pokušaj da se pronade neki dokaz da je ta ekscesivna stopa smrtnosti bila povezana sa jakim (oštrim) zimama u severnoj oblasti (sa mekom vodom) ili sa socioekonomskim statusom, nije rezultovala statistički značajnim potvrđivanjem ovih pretpostavki, te se tvrdoća vode izdvojila kao odlučujući faktor.

Schroeder je još 1960. godine u SAD (103, 104) u svojim istraživanjima dokazao da su niski nivoi Ca i Mg u mekoj vodi u korelaciji sa kardiovaskularnim bolestima, posebno hipertenzijom, kod muškaraca bele rase, starosti od 45 do 64 godine.

Shaper i saradnici (105) su takođe pronašli signifikantnu vezu između mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti i tvrdoće vode.

Bitno u ovim ranim studijama je da je da su Ca i Mg još uvek sagledavani sa oprezom, mada su mnogi od ispitivanih uzoraka vode imali visoku koncentraciju ovih minerala, posebno Mg. Naime, Mg je ustanovljen kao „supstanca“ u krvi i tkivu koja pokazuje varijacije u koncentraciji u zavisnosti od njene koncentracije u lokalnoj vodi za piće.

U kasnim 1970-tim, pitanje optimalnog sastava vode za piće, naročito ako je dobijena desalinizacijom, bilo je u centru pažnje SZO. SZO je istakla značaj mineralnog sastava vode za piće i upozorila na upotrebu katjona Na u tretmanu omekšavanja vode za piće (106). Međunarodna grupa stručnjaka koja se sastala 1975, pod okriljem Evropske komisije, takođe je zaključila: „Iako još nije bilo moguće uspostaviti odnos uzroka i posledice, postojanje povezanosti tvrdoće vode i mortaliteta od KVO ne može se odbaciti” (107).

U studijama ovog perioda (do 1980. godine) snaga asocijacije bila je izražena kroz relativni rizik, a ne kao regresioni koeficijent. Asocijacija je bila slabog ranga i kretala se u intervalu od 1,07 do 1,42 (108) (tabela br. 7).

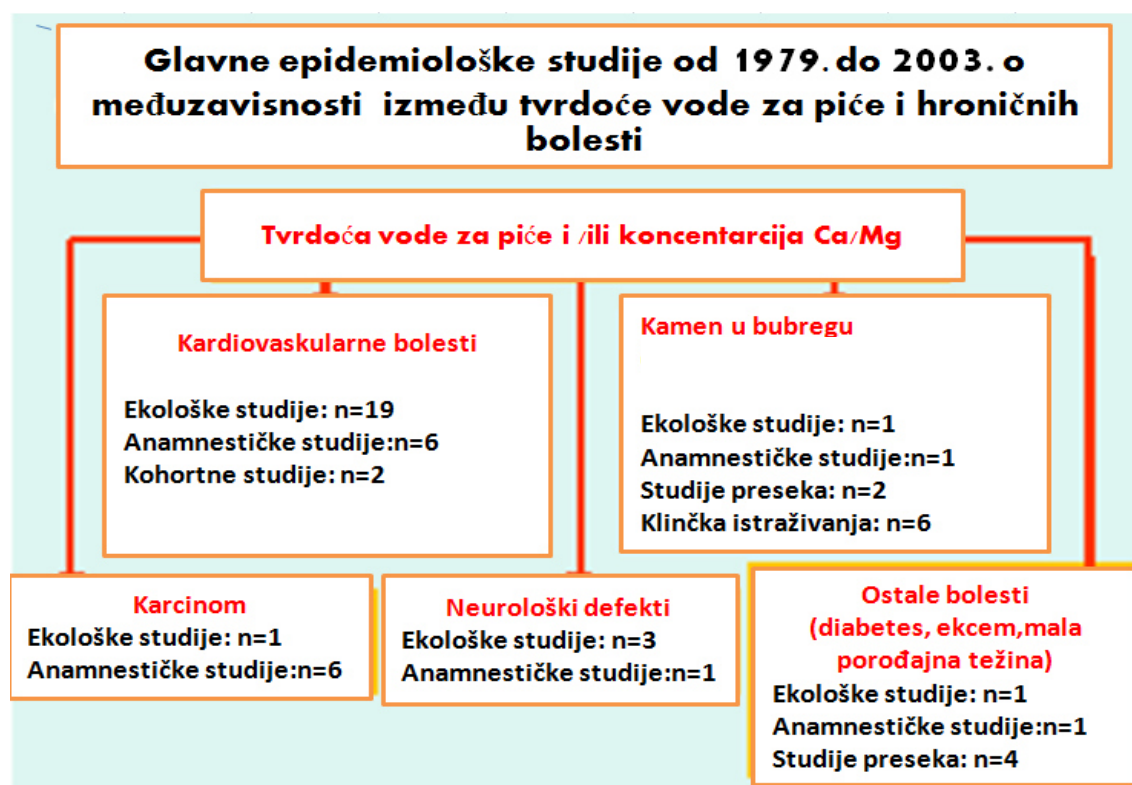
Tabela br. 7. Prikaz rezultata istraživanja nekih ranih studija-relativni rizik umiranja od specifičnih uzroka povezanih sa tvrdoćom vode

Područje	Uzrok smrti	Pol/uzrast	RR (relativni rizik)
USA	KVO	Muškarci/45-64	1,25
Engleska-Wels	KVO	Muškarci/45-64	1,19
Kanada	Srčani udar	Muškarci/35-64	1,15
	Arteriosklerotične srčane bolesti	Muškarci/35-64	1,07
	Druge cirkulatorne bolesti	Muškarci/35-64	1,10
Kolorado	Hipertenzivna bolest	Muškarci	1,30
	Arteriosklerotične srčane bolesti	Muškarci	1,19
	Srčani udar	Muškarci	1,11
	Druge cirkulatorne bolesti	Muškarci	1,42
Ontario, Kanada	Ishemijska bolest srca	Muškarci i žene/35-74	1,14

Adaptirano iz studije Comstock-a, 1979 (108)

Istraživanja u periodu do 1980. godine imala su zajednički zaključak: postoji inverzna (protektivna) asocijacija između tvrdoće vode i mortaliteta i morbiditeta od KVO i ona je indirektna ili direktna pod određenim uslovima.

Ono što je bilo izazov za objavljivanje novih studija (devedesetih godina prošlog veka), jeste kritika postojećih (109). Nehomogenost populacije (nestandardizovanje po polu i uzrastu), zanemarivanje drugih faktora rizika za pojavu KVO kao i potreba za merenjem nivoa kalcijuma (Engleska i Vels) i magnezijuma (USA) kao osnovnih činitelja tvrdoće vode, rezultovalo je novim epidemiološkim studijama, ne samo ekološkim, već i analitičkim (grafikon br.3).



Grafikon br. 3. Povezanost tvrdoće vode sa kardiovaskularnim i drugim oboljenjima (preuzeto iz Pregleda WHO iz 2004.g.) (110)

Kako je kalcijum (Ca) prisutan u većim količinama u vodi i tvrdoća vode uglavnom zavisi od njegove koncentracije, u ranijim istraživanjima je favorizovan kao verovatno glavni zaštitni element tvrdoće vode u oblastima sa niskim rizikom za IBS. Karppanen i saradnici su (111) među prvima ukazali na značaj visokih koncentracija Ca. Međutim, iako je Ca značajan za prenos nervnih impulsa i permeabilnost ćelijskog zida, kao i za aktivaciju nekih enzima i mišićne kontrakcije, samo mali broj istraživanja su potvrdila obrnutu korelaciju između unosa Ca i ishemijske bolesti srca.

Dalja istraživanja su pokazala da je razlika u nivou serumskog Ca kod ispitanika sa i bez ishemijske bolesti bila neznatna, dok je od većeg značaja bila koncentracija Mg, koji je pretežno intracelularni jon i znatno zastupljeniji u srčanom mišiću od Ca (112).

Pronalazak Heggteit-a da je miokard bio siromašan u magnezijumu (manja koncentracija magnezijuma u miocitima) kod osoba umrlih od infarkta miokarda potpomogao je ideju da je Mg u odnosu na Ca verovatniji protektivni faktor tvrdoće za ishemijsku bolest srca (113). Eisenberg, je u svom istraživanju dokazao da je Mg znatno korisniji protiv kardiovaskularnih bolesti, a da Ca ima samo pomoćni efekat (114).

I rezultati brojnih ekoloških studija (tabeli br.8) ukazali su na činjenicu da je Mg u odnosu na Ca verovatniji protektivni faktor tvrdoće za ishemijsku bolest srca.

Tabela br 8. Rezultati različitih ekoloških studija o uticaju Mg iz vode za piće na rizik od kardiovaskularnih oboljenja

Autor i godina	Lokacija	Ispitivana populacija	Rezultat (oboljenje ili smrt)	Mg (mg/l)	Ispitivani period (god.)	RR*	p vrednost ili 95% CI*	Atributivni rizik#
Ekološke studije								
Luoma i sar, 1973.	Finska	30 muškaraca (24-74 god.)	Prevalencija IBS morbiditet	5,8 11	“nekoliko”	7,82	^	0,87
Allwright i sar, 1974.	Los Angeles	n=244544, svih godišta \$	Morbiditet IBS	5 18	2	1,03	NS*	0,03
Leary i sar, 1983.	Juzna Afrika	Muškarci bele rase	Morbiditet IBS	1 45	1	5	P<0,02	0,8
Teidge, 1990.	Istočna Nemačka	n=105000, muškarci žene starosti>40 god.	Incidenca MI*	2,9 5,8	10	1,61	P<0,05	0,38
Rylander i sar, 1991.	Švedska	n=805655, muškarci i žene svih godišta	IBS morbiditet	1,0 15,0	10	1,41	P<0,02	0,29

* RR, relativni rizik; CI, interval poverenja; IBS, ishemijska bolest srca, NS, nesignifikantno; AMI, akutni infarkt miokarda.

Atributivni rizik= (incidencija eksponiranih - incidencija neekspoziranih) / incidencija eksponiranih = (relativni rizik-1) / relativni rizik

^ Trend IBS prevalencije sa povećanjem Mg iz vode za piće nije jednolik

\$ Populacije standardizovane po polu, starosti, rasi, socioekonomskom statusu i dohotku i ustaljenoj mineralnoj koncentraciji

Anderson i saradnici su kasnije potvrdili da je mikoard stanovnika gradova sa mekom vodom 7% siromašniji u Mg u odnosu na stanovnike oblasti sa tvrdom vodom za piće (115). Međutim, nije bilo razlike u sadržaju Mg u dijafragmi i grudnom mišiću. Druge studije su pokazale zavisnost između koncentracije Mg u vodi i sadržaja Mg u skeletnim mišićima i koronarnim arterijama (116).

Većina studija koje su proučavale individualno izlaganje, takođe su potvrdile obrnutu korelaciju između nivoa Mg u vodi za piće i rizika od razvoja KVO, kao npr. ogromna kohortna studija rađena u Finskoj (117) (tabela br.9).

Tabela br 9. Rezultati različitih kohortnih i anamnestičkih studija o uticaju Mg iz vode za piće na rizik od kardiovaskularnih oboljenja

Autor i godina	Lokacija	Ispitivana populacija	Rezultat (oboljenje ili smrt)	Mg (mg/l)	Ispitivani period (god.)	RR *	p vrednost ili 95% CI*	Atributivni rizik#
Kohortne studije								
Punsar i Karvonen 1979.	Finska	Muškarci od 40-69 g.						
		Istočna Finska	IBS	3,1	15	1,57	P<0,001	0,36
		Zapadna Finska	Mortalitet	13,1				
		Istočna Finska	Inenadna srčana smrt	3,1		1,5	NS	0,33
		Zapadna Finska		13,1				
Anamnestičke studije								
Luoma i sar, 1983.	Finska	Muškarci od 30-64 g.	Prvi AMI	<1,2 >3,0	2	4,67 1,63	1,3-25,32 0,62-4,52	0,65
Rubenowitz i sar, 1996.	Švedska	Muškarci od 50-69 g.	Mortalitet od AMI	<3,5 >9,8	8	1,51 1,00	P<0,05	0,34

* RR, relativni rizik; CI, interval poverenja; IBS, ishemijska bolest srca, NS, nesignifikantno; AMI, akutni infarkt miokarda.

Atributivni rizik= (incidencija eksponiranih - incidencija neekspoziranih) / incidencija eksponiranih = (relativni rizik-1) / relativni rizik

^ Trend IBS prevalencije sa povećanjem Mg iz vode za piće nije jednak

\$ Populacije standardizovane po polu, starosti, rasi, socioekonomskom statusu i dohotku i ustaljenoj mineralnoj koncentraciji

Anamnestičke (case-control) studije su ispitivale vezu Ca i Mg iz vode za piće sa mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti u Švedskoj, Tajvanu i Finskoj. Sve su ukazale na obrnutu vezu između nivoa Mg u tvrdoj vodi i mortaliteta od akutnog infarkta miokarda, šloga i hipertenzije (tabela br.9).

Luoma (118) je uradio retrospektivnu bolničku studiju baziranu na populacionim razlikama između finških muškaraca uzrasta od 34–64 godine kojima su ispitivani efekti Mg i fluorida na IBS. Ova studija je pokazala značajno povećani procenjeni rizik za niske magnezijumske koncentracije. Istraživanje nije uključivalo ljude ispod 50 god. i ljude koji koriste sadašnji izvor vode u periodu manjem od 6 god.

Rubenowitz i sar. su utvrdili da izloženost koncentracijama Mg i Ca u vodi za piće većim od 9,8 mg/l i 70 mg/l, respektivno, dovodi do značajno manjeg rizika od smrti od akutnog infarkta miokarda kod žena (119) i muškaraca (120).

Rosenlund (121) je u velikoj švedskoj populacionoj studiji tokom perioda 1991- 1994. godine ispitivao vezu između rizika od AIM i prosečnog dnevnog unosa vode za piće i dokazao statistički značajnu inverznu vezu između koncentracije Mg u vodi za piće i rizika od AIM.

Treba napomenuti, da bez obzira na različit dizajn studija koje su proučavale udruženost tvrdoće vode i kardiovaskularnih bolesti, postoje i studije koje nisu potvrdile inverzni odnos između tvrdoće vode za piće i IBS. Nedavna velika studija u Holandiji nije pronašla nikakvu opštu povezanost između tvrdoće vode, kalcijuma i magnezijuma i ishemijske bolesti srca, međutim dokazano je protektivno dejstvo Mg iz vode kod muškaraca u grupi najveće ekspozicije, dok je suprotan efekat dokazan za žene (122).

U našoj zemlji takođe postoje studije o protektivnim nivoima ova dva katjona u vodi. Istraživanje sprovedeno u 65 opština u Srbiji o koncentraciji Ca i Mg i stope smrtnosti od KVO u 1998. godini, pokazalo je da oblasti sa vodom za piće bogatom u Mg (52-68 mg/l) i siromašnom u Ca (3,5-12,4 mg/l) imaju veoma nisku stopu smrtnosti od KVO, dok oblasti siromašne u Mg (manje od 20mg/l) i bogate u Ca (više od 80 mg/l) imaju visoku stopu smrtnosti od ovih oboljenja (123). Manje detaljna studija o zdravlju seljaka koji su pili vodu sa izvora koji je imao veoma visok sadržaj Mg (350 mg/l) i nizak Ca (24 mg/l) pokazala je da

je njihovo zdravstveno stanje bolje u odnosu na stanovnike okolnih četiri sela, koji nisu konzumirali tu vodu (124).

Iako je proteklih decenija pruženo dovoljno dokaza da je tvrdoća vode, posebno magnezijum iz vode za piće značajan u sprečavanju i lečenju ishemijske bolesti srca, direktnog dokaza još uvek nema. Najviše studija je razmaralo niže koncentracije Mg i Ca iz vode za piće i to u nivou od oko 10% od ukupnog dnevnog unosa. Otuda težnja za daljim finansiranjem agencija koje će dati prioritet ispitivanju sa ciljem da se utvrdi da li postoji nepovoljan efekat magnezijuma i kalcijuma na subgrupu populacije, kako bi se očigledna korist u razvoju kardiovaskularnih oboljenja mogla dobiti od što manjih doza. Štaviše, istraživanja idu u tom smeru da se odredi koje se hemijske forme Ca i Mg najbolje apsorbuju i imaju najveći efekat.

Mnogi autori smatraju dosadašnje dokaze preliminarnim, ali obećavajućim, uz potrebu da se na ovom problemu još uvek radi (125).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Predmet ovog istraživanja bio je uticaj tvrdoće vode za piće na ishemijsku bolest srca.

Cilj istraživanja je bio utvrđivanje međuzavisnosti između tvrdoće vode za piće, kao rizik faktora i oboljevanja od ishemijske bolesti srca.

Posebni ciljevi istraživanja bili su:

- Određivanje vrednosti tvrdoće vode i koncentracije Mg i Ca u vodi za piće u različitim oblastima na području Nišavskog okruga;
- Utvrđivanje učestalosti incidencije ishemijske bolesti srca kod stanovništva koje živi u ispitivanim oblastima i formiranje prostorne raspodele ishemijske bolesti srca u odnosu na tvrdoću vode, kao i na sadržaj Mg i Ca u vodi za piće;
- Procena rizika oboljevanja od ishemijske bolesti srca kod pojedinaca koji godinama konzumiraju meku i srednje meku vodu (do 12 °dH) utvrđivanjem korelacije između različitih vrednosti tvrdoće, Ca i Mg u vodi za piće i drugih faktora rizika za ishemijsku bolest srca;
- Određivanje udela Mg i Ca iz vode za piće u ukupnom nutritivnom unosu ispitanika;
- Određivanje najnižih protektivnih nivoa tvrdoće, Mg i Ca u vodi za piće.

Sa javnozdravstvenog aspekta, cilj istraživanja bio je postavljanje osnova za intervencije u javnom zdravlju u smislu promene ponašanja stanovništva vezane za unos magnezijuma i kalcijuma putem vode za piće visoke tvrdoće, čime bi se posredno uticalo na smanjenje troškova lečenja od ishemijske bolesti srca, angažovanje kadrova i na smanjenje ukupnog morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti.

Na lokalnom nivou, cilj istraživanja bio je davanje preporuka javnim preduzećima za proizvodnju vode u smislu modifikacije koncentracije kalcijuma i magnezijuma u vodi za piće, čime bi se stvorili uslovi za upravljanje zdravstvenim rizikom od ishemijske bolesti srca na našem području i uticalo na smanjenje oboljevanja od masovnih nezaznih bolesti.

3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

U ovom istraživanju postavljene su sledeće hipoteze:

- Na području Nišavskog okruga, voda koju stanovništvo konzumira razlikuje se u pogledu tvrdoće.
- Različite vrednosti tvrdoće i sadržaja Mg i Ca u vodi za piće su od značajnog uticaja na razlike u incidenciji ishemijske bolesti srca posredovano kroz uticaj na vrednosti holesterola, trigliceridija i LDL-holesterola u serumu, kao i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska.
- Udeo Mg i Ca iz vode za piće u celokupnom nutritivnom unosu obrnuto je srazmeran incidenciji ishemijske bolesti srca.
- Višegodišnja izloženost (10 god. i više) mekoj vodi, kao i niskim koncentracijama Mg i Ca u vodi za piće, može se smatrati nezavisnim ekološkim rizik faktorom za nastajanje ishemijske bolesti srca.

4. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA I ISPITANICI

4.1 METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je urađeno u Nišu, kao epidemiološko-ekološka (korelaciona) studija, nakon koje je urađena prospektivna analitička (anamnestička) studija manjeg obima.

Ekološka studija urađena je u periodu od decembra 2013. do maja 2014. godine, dok je analitička studija urađena od juna do decembra 2014. godine.

4.1.1 Ispitivanje tvrdoće vode sistema NIVOS

Istraživanje se bazira na analizama tvrdoće vode i sadržaja Ca i Mg u vodi za piće sistema NIVOS u periodu od januara 2010. do decembra 2013. godine i to na mernim mestima koja su reprezentativna za četiri celine Niškog vodovodnog sistema: rezervoar Vinik - merno mesto rezervoar Vinik; izvorište Studena - merno mesto: sabirni bazen; izvorište Mediana - merna mesta: CS Mediana 1 i CS Mediana 2; Moravski vodovod - merna mesta: Toplik, Pešter i Bunar Miljkovac.

Laboratorijske procedure za uzorkovanje vode za piće, analitičke metode i kontrola kvaliteta merenja su standardizovane prema srpskim, američkim i Environmental Protection Agency (EPA) standardima (126, 127, 128,129).

Određivanje vrednosti tvrdoće i koncentracije Mg i Ca u vodi za piće izvršene su titrimetrijskom metodom sa EDTA: EPA.130.2:1982 (126) i EPA 215.2:1978 (127), na sledeći način:

- a) Određivanje sadržaja kalcijuma

Dodati 2.0 ml 1M NaOH ili zapreminu dovoljnu da se postigne pH 12 -13 u 50 ml uzorka. Mešati i dodati 0.1 - 0.2 g indikatora murexida. Boja rastvora je pink. Odmah titrovati uz kontinuirano mešanje standardizovanim rastvorom EDTA, dok pink boja ne pređe u ljubičastu. Ovo je završna tačka titracije. Titrovati odmah po dodatku indikatora, zbog toga što je nestabilan u alkalnim uslovima. Proveriti završnu tačku titracije dodatkom još malo indikatora kako bi bili sigurni da se neće dogoditi dodatne promene boje. Olakšati uočavanje završne tačke titracije pripremom slepe probe koja sadrži 50 ml destilovane vode sa 2.0 ml 1M NaOH i murexid, i titrovati sa EDTA (zadovoljavajući utrošak je 0.05 - 0.1 ml) do trajne boje, koja će poslužiti za poređenje.

Sadržaj kalcijuma izražen kao mg/l Ca:

$$mgCa/l = \frac{1000ml}{50ml} * mlEDTA_{murexid} * F_{EDTA} * 0.4008$$

$$mgCa/l = 20 * mlEDTA_{murexid} * F_{EDTA} * 0.4008 \text{ mg}$$

gde je:

20 - koeficijent zbog proračuna na 1 l

$mlEDTA_{murexid}$ - utrošena zapremina EDTA za titraciju uz murexid

$$F_{EDTA} - \text{faktor titranta EDTA (broj blizak 1.00)} \quad F_{EDTA} = \frac{C_{EDTmol/lA}}{0.01mol/l}$$

0.4008 - koeficijent izveden iz stehiometrijskog odnosa u kompleksometriji gde 1 ml 0.01 M EDTA odgovara ekvivalentnoj masi od 0.4008 mg Ca ili 0.5608 mg CaO.

Sadržaj kalcijuma izražen kao mg/l CaO:

$$mg \text{ CaO/l} = mg \text{ Ca/l} \cdot 1,4$$

gde je:

1,4 - koeficijent odnosa ekvivalentne mase $CaO/Ca = 56.08/40.08 = 1,4$

Sadržaj kalcijuma izražen kao nemački stepeni tvrdoće °dH

$$^{\circ}dH = \frac{mgCaO/l}{10}$$

gde je:

$^{\circ}\text{dH}$ - tvrdoća u nemačkim stepenima; 1 nemački stepen odgovara 10 mg CaO

b) Određivanje sadržaja magnezijuma i ukupne tvrdoće Magnezijum se može odrediti iz razlike ukupne tvrdoće i sadržaja kalcijuma.

Metoda za određivanje ukupne tvrdoće (EPA.130.2) izvod iz reference: Odmeriti normalnim sudom od 50 ml uzorak ili alikvot razblažen do 50 ml u sud po Erlenmayeru. Dodati 2-2.5 ml puferskog rastvora i malu kašičicu indikatora eriohromcrno T i promešati. Rastvor će biti boje crvenog vina. Uzorak titrovati odmah dok crvena boja postepeno ne iščezne. Rastvor će postati pink, a u nastavku titracije rastvor će postati jasno plav. Ako je zapremina utrošenog EDTA iznad 25 ml, ponoviti titraciju sa manjim količinama uzoraka ili aproksimativnim razblaženjem.

Proračun:

Sadržaj magnezijuma izražen kao mg/l Mg

$$\text{mg Mg/l} = 20 * (ml\text{EDTA}_{EHCT} - ml\text{EDTA}_{murexid}) * F_{EDTA} * 0.2432\text{mg}$$

gde je:

20 - koeficijent zbog proračuna na 1 l

$ml\text{EDTA}_{EHCT}$ – utrošena zapremina EDTA za titraciju uz eriohromcrno T

$ml\text{EDTA}_{MUREXID}$ – utrošena zapremina EDTA za titraciju uz murexid

$$F_{EDTA} - \text{faktor titranta EDTA (broj blizak 1.00)} \quad F_{EDTA} = \frac{C_{EDTmol/lA}}{0.01mol/l}$$

0.2432 - koeficijent izveden iz stehiometrijskog odnosa u kompleksometriji gde 1 ml 0.01 M EDTA odgovara ekvivalentnoj masi od 0.2432mg Mg ili 0.4032 mg MgO.

Sadržaj magnezijuma izražen kao mg/l MgO

$$\text{mg MgO/l} = \text{mg Mg/l} \cdot 1.7$$

gde je:

1.7 - koeficijent odnosa ekvivalentne mase $\text{MgO/Mg} = 40.32/24.32 = 1.7$

Sadržaj magnezijuma izražen kao nemački stepeni tvrdoće °dH

$$^{\circ}dH = \frac{mgMgO/l}{7.19}$$

gde je:

°dH - tvrdoća u nemačkim stepenima; 1 nemački stepen odgovara 7.19 mg MgO

Stalna tvrdoća ST °dH

Uzeti 100 ml uzorka i upariti na 50 ml (bikarbonati prelaze u karbonate i vezuju zemnoalkalne metale) kada se ohladi, uzorak se vrati na prvobitnu zapreminu dopunjavanjem prokuvanom destilovanom vodom. Uzorak se filtrira (karbonati zaostaju na filtru, a soli stalne tvrdoće u filtratu. Doda se 2 ml 1M NaOH i murexid kao indikator i titruje sa 0.01 M EDTA (isti postupak kao za određivanje Ca).

Računsko određivanje ukupne tvrdoće

$$UT^{\circ}dH = Ca^{\circ}dH + Mg^{\circ}dH$$

UT[°]dH - ukupna tvrdoća u nemačkim stepenima

$$Ca^{\circ}dH = \frac{mlEDTA_{murexid} * F_{EDTA} * 0.4008 * 20 * 1.4}{10}$$

$$Mg^{\circ}dH = \frac{mlEDTA(ehct-murexid) * F_{EDTA} * 0.2432 * 20 * 1.7}{7.19}$$

$$KT^{\circ}dH = UT^{\circ}dH - ST^{\circ}dH$$

$$ST^{\circ}dH = mlEDTA * F_{EDTA} * 0.4008 * 1.4$$

KT[°]dH - karbonatna (prolazna) tvrdoća

ST[°]dH - nekarbonatna (stalna) tvrdoća

Laboratorijske analize vode za piće izvršene su u Sektoru sanitarne kontrole sa laboratorijom JKP "Naissus", Niš.

4.1.2 Metodologija istraživanja epidemiološko –ekološke (korelacione) studije

Kao najvažniji izvor podataka o obolevanju od ishemijske bolesti srca na teritoriji Nišavskog okruga korišćen je deo Nacionalnog populacionog registra za akutni koronarni sindrom (REAKS), koji se odnosi na Nišavski okrug, a predstavlja sastavni deo baze podataka o obolelim osobama koje su obrađene u Odseku za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti Instituta za javno zdravlje Niš.

Izračunavanje incidencije ishemijske bolesti srca izvršeno je na populacionom nivou u teritorijalnim jedinicama Nišavskog okruga koje se snabdevaju vodom za piće iz sistema NIVOS.

Formiranje teritorijalnih jedinica podrazumevalo je utvrđivanje geografskih oblasti sa različitom tvrdoćom vode za piće, koja potiče sa različitih izvorišta NIVOS-a. U okviru tih oblasti formirane su manje teritorijalne jedinice sa ciljem utvrđivanja razlika u oboljevanju između manjih geografskih oblasti, kao i između gradskih i seoskih naselja.

Za svaku teritorijalnu jedinicu su izračunate sirove i standardizovane stope incidencije na 100000 stanovnika za 2010, 2011. i 2012. godinu. Kao imenilac za izračunavanje stopa incidencije za 2011. godinu korišćen je broj stanovnika prema popisu iz 2011, a za 2010. i 2012. procenjen broj stanovnika Srbije (130). Standardizovane stope dobijene su metodom direktne standardizacije, gde je kao standardna populacija korišćena populacija sveta. Stope incidencije (ukupne i specifične po polu) računane su za sledeće uzraste: 0-49, 50-69 i 70 i više godina.

Urađena je prostorna raspodela (mapa) prosečnih sirovih stopa incidencije od IBS za ukupnu populaciju u posmatranom trogodišnjem periodu u odnosu na formirane teritorijalne jedinice, odnosno, tvrdoću vode za piće i sadržaj Ca i Mg.

4.1.3 Ispitivanje oboljevanja od ishemijske bolesti srca: analitička (anamnestička) studija

Analitička studija imala je za cilj da uključujući i druge faktore rizika potvrdi hipotezu o negativnoj korelaciji između vrednosti tvrdoće vode za piće i oboljevanja od IBS.

Kao najvažniji izvor podataka o obolelim osobama od ishemijske bolesti srca korišćen je deo Nacionalnog populacionog registra za akutni koronarni sindrom, koji se odnosi na Nišavski okrug, a predstavlja sastavni deo baze podataka o obolelim osobama koje su obrađene u Odseku za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti Instituta za javno zdravlje Niš i to za period od januara 2010. do aprila 2013. godine.

Rezultati ekološke studije uticali su na izbor ispitanika za analitičku studiju.

Osnovni uzorak istraživanja obuhvatio je 200 ispitanika, oba pola, sa područja Nišavskog okruga sagledanim u prethodno pomenutoj korelacionoj studiji i u kojima je ispitivanjem tvrdoće vode sistema NIVOS ustanovljena najmanja i najveća vrednost.

Ispitanici su grupisani na sledeći način:

Grupu obolelih od ishemijske bolesti srca i izloženih rizik faktoru- mekoj i srednje mekoj vodi za piće (do 12 °dH)- 60 ispitanika sa područja Niške Banje i okolnih naselja priključenih na vodovodni sistem Studena.

Grupu zdravih (kontrolna grupa) i izloženih rizik faktoru-mekoj i srednje mekoj vodi za piće (do 12 °dH) - 60 ispitanika sa područja Niške Banje i okolnih naselja priključenih na vodovodni sistem Studena.

Grupu obolelih od ishemijske bolesti srca i izloženih protektivnom faktoru-tvrdoj vodi za piće-20 ispitanika sa područja sela priključenih na Moravski sistem vodosnabdevanja.

Grupu zdravih (kontrolna grupa) i izloženih protektivnom faktoru- tvrdoj vodi za piće-60 ispitanika sa područja sela priključenih na Moravski sistem vodosnabdevanja.

Grupu obolelih činili su pacijenti, izabrani metodom slučajnog uzorka iz baze podataka Instituta za javno zdravlje Niš, sa dijagnozom akutnog infarkta miokarda i nestabilne angine pectoris.

Kontrolnu grupu činile su osobe koje nemaju dijagnostikovanu ishemijsku bolest srca, kao ni postavljenu dijagnozu drugih kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa, mečovani po polu

i uzrastu (± 3 godine) sa ispitanicima iz grupe obolelih i koji konzumiraju vodu sa istog izvorišta vodosnabdevanja kao i oboleli. Među kontrolama nije bilo toksikomana, psihijatrijskih bolesnika, niti pacijenata sa karcinomom. 5% kontrolnih ispitanika bilo sa oboljenjima žučne kese, 15% sa oboljenjima koštano-zglobnog sistema, dok su ostali bili zdravi ili imali neznajne zdravstvene probleme (glavobolja, hroničan umor).

Iz istraživanja su bili isključeni ispitanici koji žive manje od 10 godina na datoj adresi kao i oni koji koriste svoj bunar ili flaširanu vodu za piće, pri čemu je isključeno 6 ispitanika sa područja Moravskog vodovoda koji u svom dvorištu imaju bunar i koriste i tu vodu za piće i dva ispitanika sa područja Niške Banje koji konzumiraju više od 11 dnevno flaširane vode.

Ispitanici su prethodno upoznati sa ciljevima istraživanja i samo je zanemarljiv procenat kontrolnih ispitanika (manje od 2%) odbio da učestvuje u istraživanju. Naime, od početnog broja od 212 ispitanika, 8 je isključeno, a 4 odbilo da učestvuje u istraživanju.

Metodom intervjuja, korišćenjem originalnog struktuiranog epidemiološkog upitnika prikupljene su informacije u o unosu vode za piće i faktorima rizika za ishemijsku bolest srca (pušenje, fizička aktivnost, nasledno opterećenje za bolesti srca i diabetes). Prisustvo, tj. odsustvo fizičke aktivnosti procenjivano je subjektivno, od strane ispitanika.

Za određivanje prosečnog dnevnog energetskeg unosa (koji obuhvata dnevni unos masti, proteina i ugljenih hidrata), kao i unosa Mg i Ca kod ispitanika, korišćen je validovan semikvantitativni Upitnik o učestalosti unosa namirnica u prethodnih godinu dana, Food Frequency Questionnaire (FFQ) (131, 132). Namirnice su podeljene po grupama prema piramidi ishrane. Za svaku namirnicu određena je adekvatna veličina porcije koja je uobičajena za ishranu na našem podneblju (komad, parče, šaka, 1 šolja, 1 čaša) i ispitanici su izjavljivali koliko često nedeljno ili dnevno konzumiraju određenu namirnicu u prethodnih godinu dana. Konzumacija kod obolelih odnosila se na period od godinu dana pre postavljanja dijagnoze. Prosečan dnevni unos masti, belančevina i ugljenih hidrata, kao i Ca i Mg, izračunat je uz pomoć tablica sastava hrane (55, 133).

Unos Ca i Mg putem vode za piće izračunat je na osnovu prosečnog dnevnog unosa vode i prosečne koncentracije Ca i Mg u vodi za piće koju ispitanik konzumira.

Ispitivanje stanja ishranjenosti ispitanika izvršeno je merenjem antropometrijskih parametara (telesna visina, telesna masa) standardnim procedurama. Telesna masa merena je

pokretnom medicinskom vagom sa tačnošću $\pm 500\text{g}$, a telesna visina visinomerom koji je moguće fiksirati za zid sa tačnošću $\pm 0,5\text{cm}$. Osobe sa izrazito značajnim promenama telesne mase u poslednjih godinu dana (više od 5kg) nisu bile obuhvaćene istraživanjem.

Indeks telesne mase (ITM) određivan je kao količnik telesne mase izražen u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima (kg/m^2). Osobama sa prekomernom telesnom težinom uzimani su ispitanici čije su vrednosti bile veće ili jednake $25 \text{ kg}/\text{m}^2$, dok su gojazni ispitanici imali vrednosti ITM veće ili jednake $30 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Uvidom u medicinsku dokumentaciju ispitanika prikupljeni su podaci o vrednostima holesterola, triglicerida i LDL- holesterola u serumu, kao i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Laboratorijske analize obavljene su u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Niš, Biohemijskoj laboratoriji Doma zdravlja Niš i Laboratoriji hematologiju i biohemiju Zavoda za zdravstvenu zaštitu radnika Niš. Koloroenzimatskom metodom određivani su holesterol i trigliceridi, a LDL holesterol je izračunavan indirektno prema formuli Friedealda. Za 45% ispitanika nije bilo podataka od vrednostima LDL holesterola. Lipidni status interpretiran je prema preporukama Odbora za lipide Endokrinološke sekcije Srpskog lekarskog društva. Za normalne vrednosti ukupnog holesterola uzimane su vrednosti do $5,2 \text{ mmol}/\text{l}$, za LDL holesterol do $3,4 \text{ mmol}/\text{l}$, a za trigliceride do $1,7 \text{ mmol}/\text{l}$.

4.2 STATISTIČKA ANALIZA REZULTATA

Iz podataka dobijenih epidemiološkim upitnikom i FFQ, nakon izračunavanja prosečnog dnevnog unosa Ca, Mg (putem vode i hrane), ugljenih hidrata, masti i proteina, kao i od rezultata laboratorijskih analiza i merenja formirana je baza podataka.

Statistička analiza rezultata istraživanja vršena je metodama deskriptivne i analitičke statistike uz pomoć statističkog paketa SPSS.

Ispitivanje homogenosti ispitivanog uzorka izvršeno je t-testom i χ^2 testom.

Razlike među grupama ispitanika analizirane su pomoću opšteg modela ANOVA i Kruskal-Wallis-ovim testom, t testom za nezavisne uzorke, Mann Whitneyevim U testom i z testom za proporcije dva nezavisna uzorka.

Za utvrđivanje povezanosti korišćena je korelaciona analiza i u okviru nje Pearson-ov koeficijent linearne korelacije.

Uz pomoć modela logističke regresione analize procenjena je važnost mogućih faktora rizika za ishemijsku bolest srca ($p < 0.05$).

Izračunat je unakrsni rizik (OR) i odgovarajući 95% interval pouzdanosti (CI).

Korišćenjem ROC analize određene su minimalne protektivne vrednosti kod ispitanika.

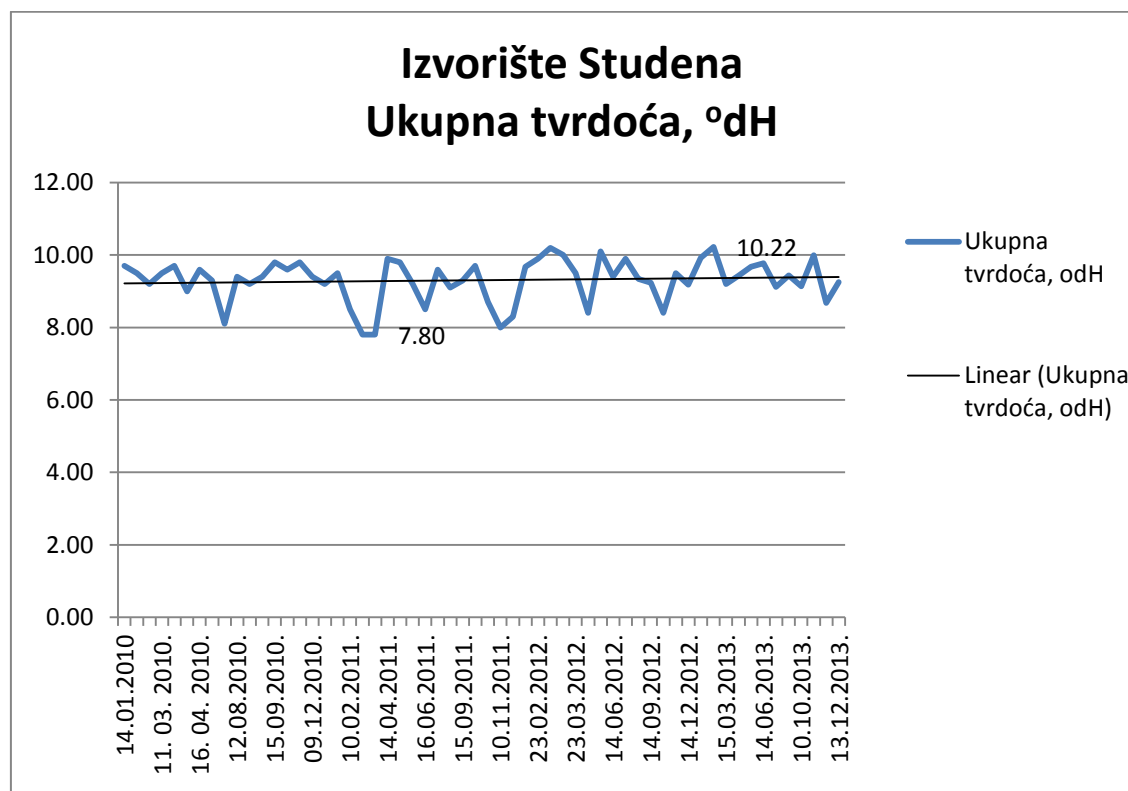
5. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

5.1 REZULTATI HEMIJSKE ANALIZE VODE ZA PIĆE NIŠKOG VODOVODNOG SISTEMA

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da različiti delovi sistema NIVOS imaju različite vrednosti tvrdoće vode, što zavisi od izvorišta vodosnabdevanja, a povezano je sa različitim koncentracijama minerala (kalcijuma i magnezijuma) koji utiču na tvrdoću vode za piće.

Najniža vrednost tvrdoće vode, kao i koncentracija Ca i Mg zabeležene su u izvorištu Studena.

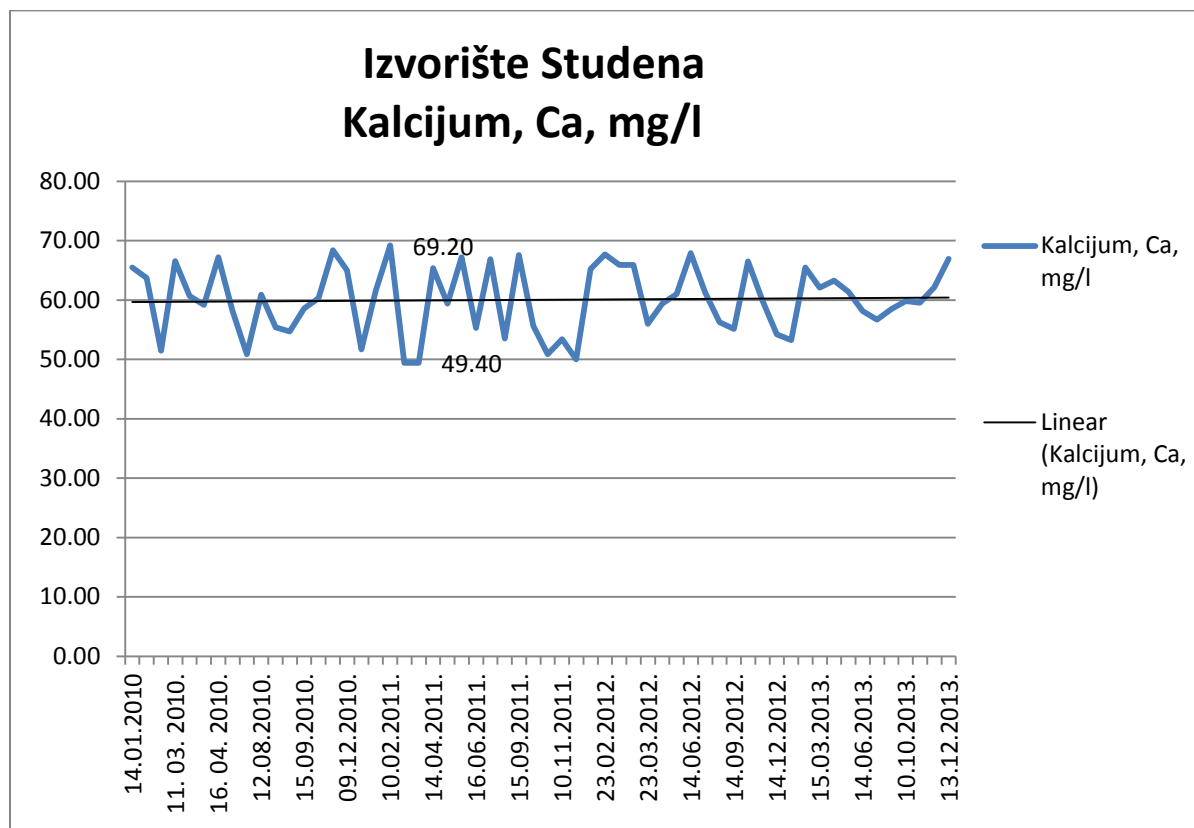
Ukupna tvrdoća vode za piće izvorišta Studena, izražena u $^{\circ}\text{dH}$ u ispitivanom trogodišnjem periodu od 2010-2013. godine, kretala se u intervalu između 8 i 10 $^{\circ}\text{dH}$ i nije pokazivala značajne oscilacije u vremenu (grafikon br.4).



Grafikon br. 4. Vrednosti tvrdoće vode za piće izvorišta Studena, u periodu 2010-2013.

Minimalna vrednost tvrdoće vode izvorišta Studena u ispitivanom periodu izmerena je marta 2011. godine i iznosila 7,80 °dH, dok je maksimalna od 10,22 °dH zabeležena dve godine kasnije. Obe vrednosti su veoma bliske srednjoj od 9,30 °dH, te se može reći da je voda na ovom izvorištu **srednje meka (neznatno tvrda)**.

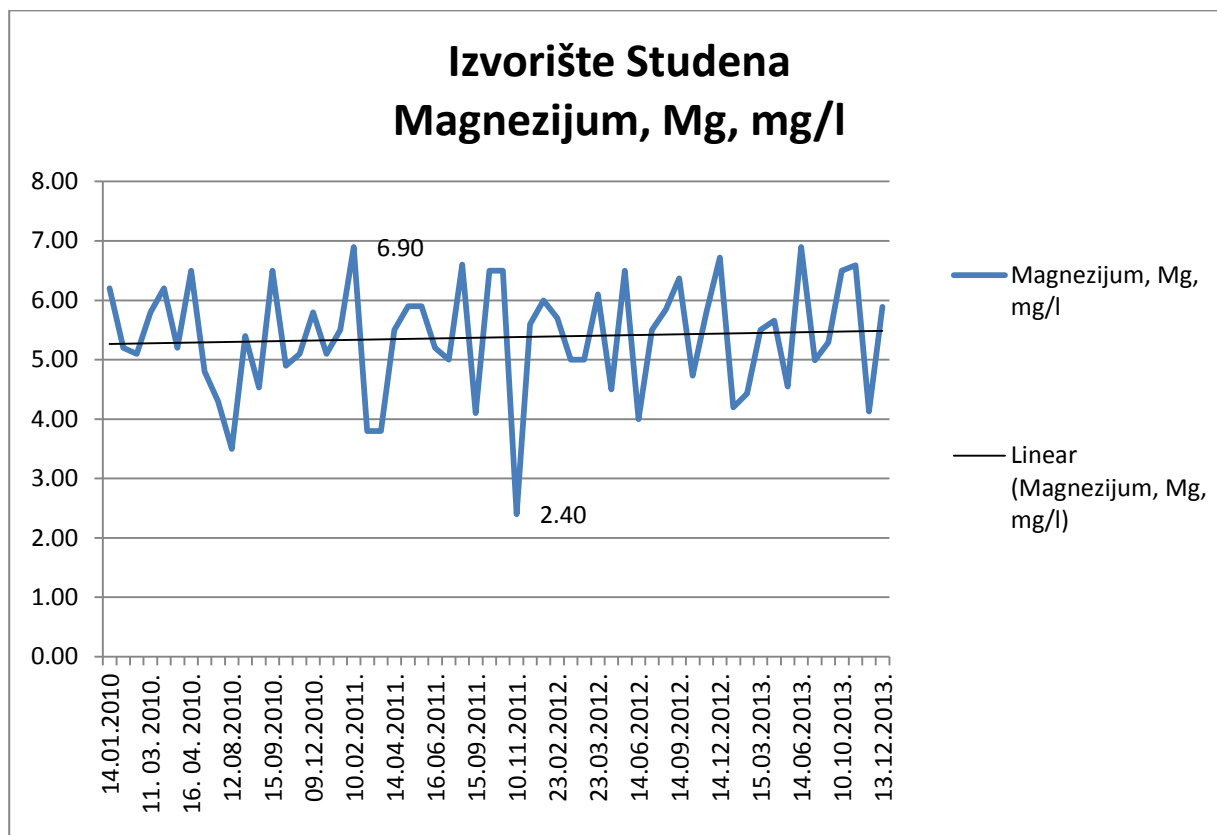
U istom periodu sadržaj kalcijuma u ispitivanim uzorcima izvorišta Studena kretao se u intervalu od 50-70 mg/l, bez velikih oscilacija u vrednostima (grafikon br.5).



Grafikon br. 5. Vrednosti kalcijuma u vodi za piće izvorišta Studena, u periodu 2010-2013.

Najniža koncentracija Ca od 49,40 mg/l u posmatranom periodu, izmerena je marta 2011, kada je zabeležena i najniža vrednost tvrdoće vode, dok je maksimalna od 69,20 mg/l utvrđena mesec dana ranije i nije mnogo odstupala od srednje vrednosti od 60,05 mg/l .

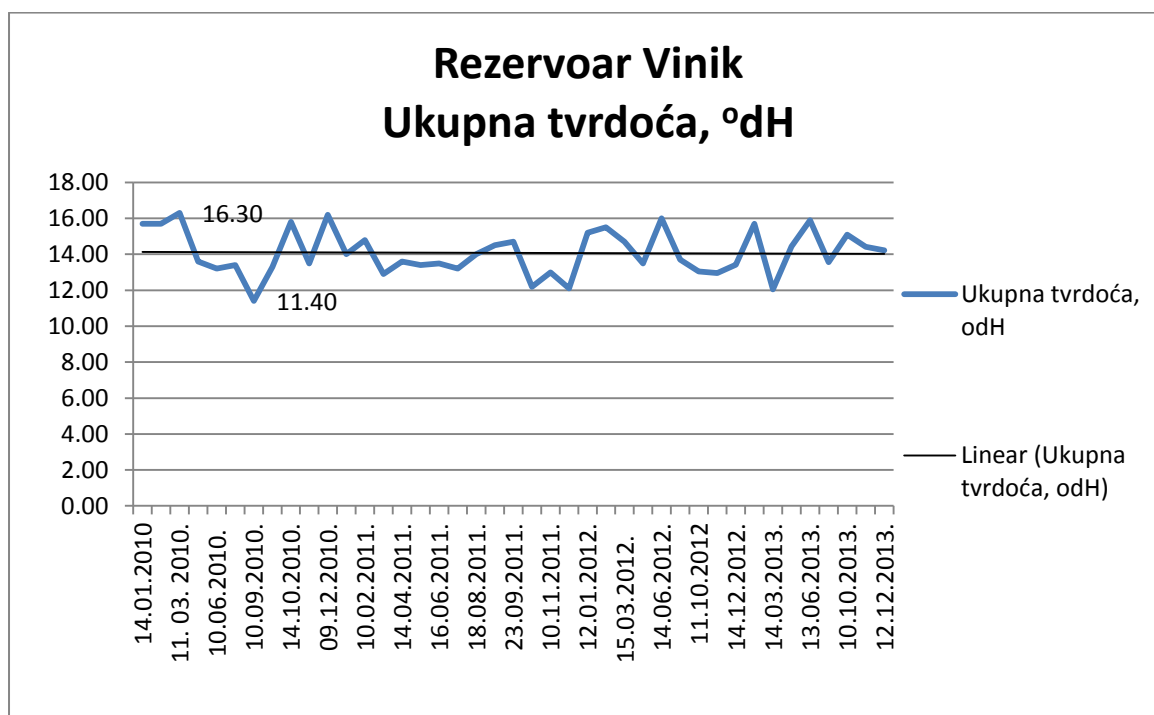
I koncentracije Mg u uzorcima vode sa izvorišta Studena u pokazale su konstatne vrednosti u vremenu, koje su se nalazile u intervalu od 2-7 mg/l (grafikon br.6).



Grafikon br.6. Vrednosti magnezijuma u vodi za piće izvorišta Studena, u periodu 2010-2013.

Posmatrajući grafikon uočava se da je najveće odstupanje od srednje vrednosti za Mg (5,37 mg/l) u izvorištu Studena predstavljala minimalna vrednost od 2,40 mg/l, utvrđena novembra 2011. Maksimalana vrednost od 6,90 mg/l izmerena je februara 2011. i jula 2013. godine.

Ispitivani uzorci vode sa rezervoara Vinik (voda sa izvorišta Ljuberađa, Mokra, Divljana i Krupac) u posmatranom periodu imali su minimalne oscilacije u vrednostima tvrdoće, koje su se kretale u intervalu od 11-16 °dH (grafikon br.7).

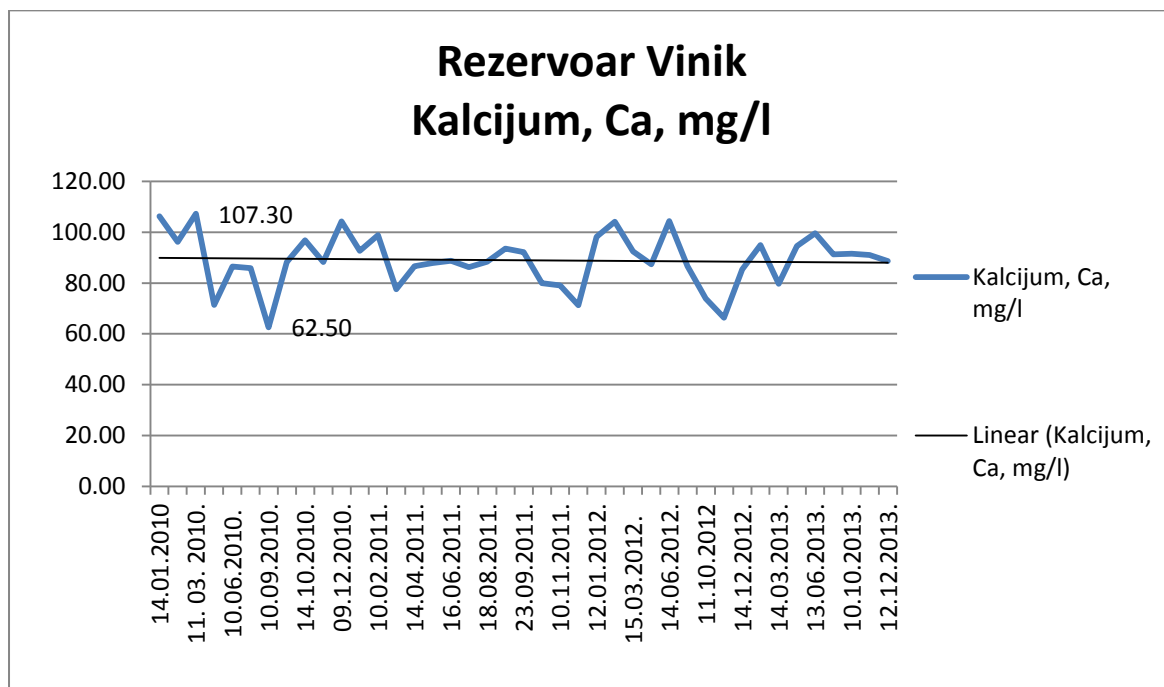


Grafikon br. 7. Vrednosti tvrdoće vode za piće sa rezervoara Vinik, u periodu 2010-2013.

Minimalana vrednost tvrdoće vode sa rezervoara Vinik iznosila je 11,40 °dH, a maksimalna 16,30 °dH, dok je srednja vrednost bila 14,08 °dH. Obe vrednosti, i minimalana, i maksimalana, zabeležene su u 2010. godini.

Na osnovu ovih vrednosti tvrdoće, voda sa rezervoara Vinik, odnosno izvorišta Ljuberađa, Mokra, Divljana i Krupac pripada grupi **umereno tvrdih voda**.

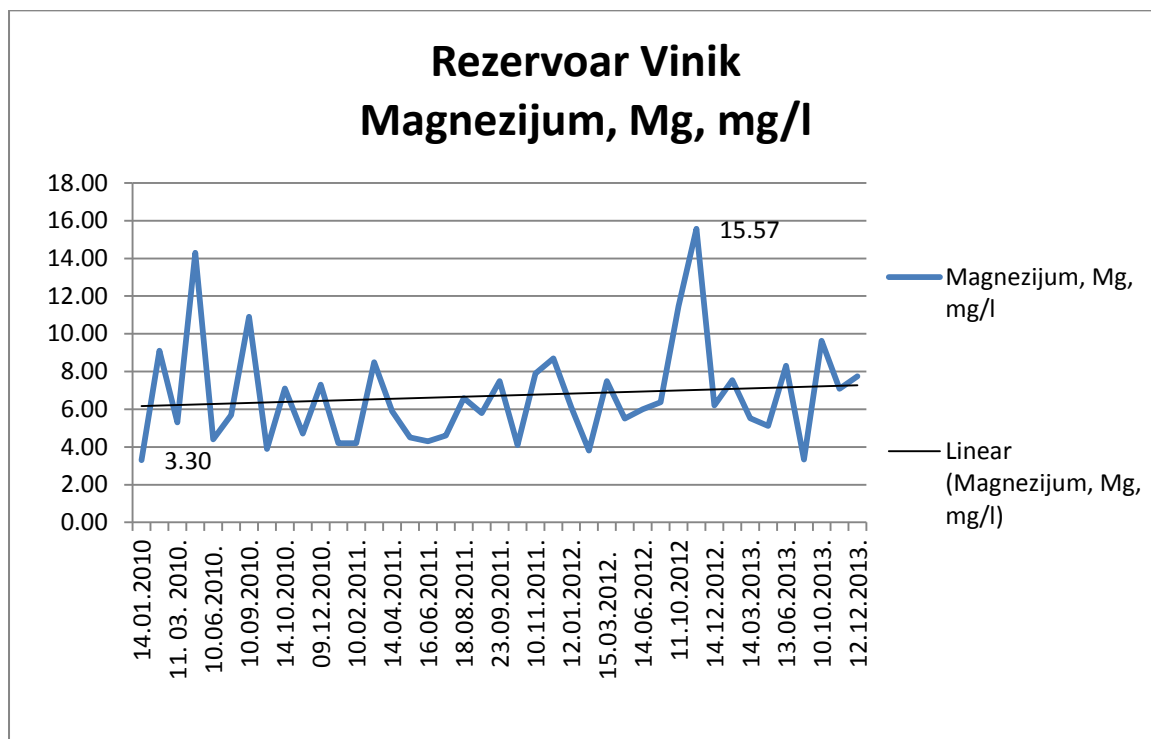
U ispitivanom periodu vrednosti Ca u uzorcima vode sa rezervoara Vinik bile su u rasponu od 60-100 mg/l (grafikon br.8).



Grafikon br.8. Vrednosti kalcijuma u vodi za piće sa rezervoara Vinik, u periodu 2010-2013.

Na grafikonu br. 8 uočavamo da je maksimalan sadržaj Ca u vodi sa rezervoara Vinik bio marta 2010. (kad i najveća tvrdoće vode) i iznosio 107.30 mg/l, dok je minimalna vrednost od 62,50 mg/l izmerena u jesen iste godine. Srednja vrednost sadržaja Ca iznosila je 88,93 mg/l.

Vrednosti koncentracije Mg u vodi sa rezervoara Vinik, u posmatranom trogodišnjem periodu, prikazane su na grafikonu br. 9.

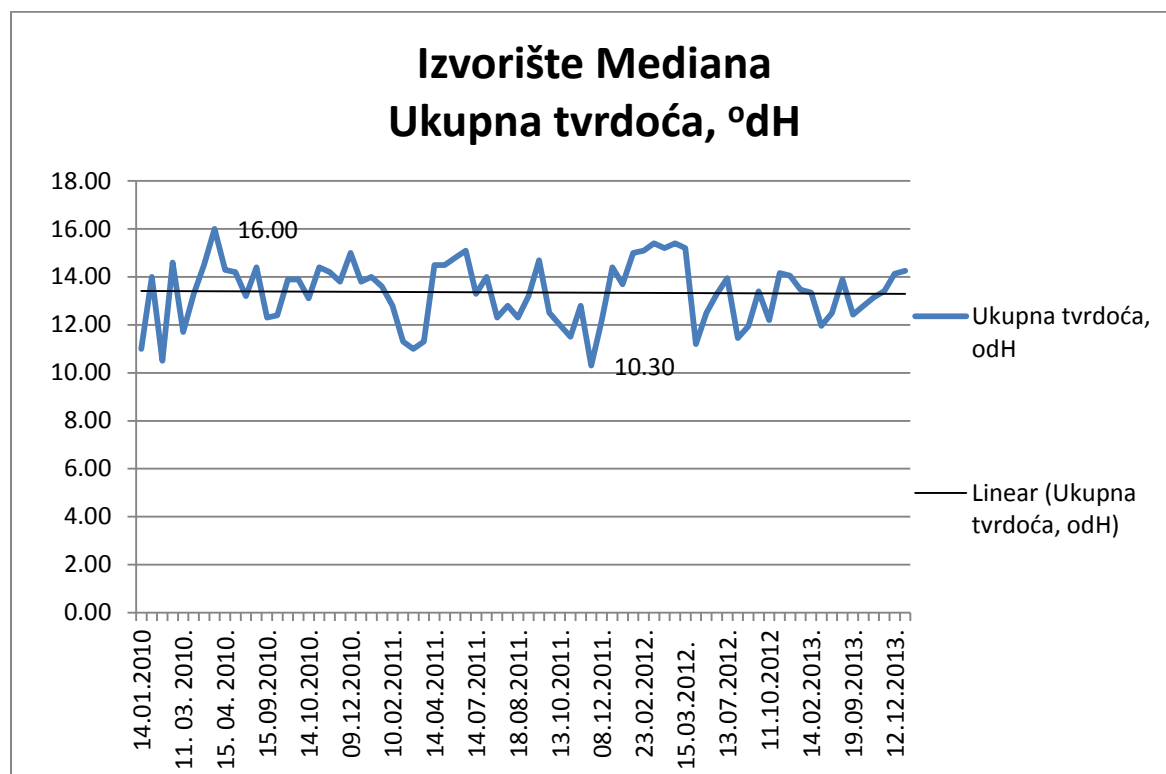


Grafikon br. 9. Vrednosti magnezijuma u vodi za piće sa rezervoara Vinik, u periodu 2010-2013.

Najveća koncentracija Mg (15,57 mg/l) izmerena je novembra 2012. godine, a najmanja (3,30mg/l) početkom 2010. godine. Srednja vrednost sadržaja Mg u vodi sa rezervoara Vinik iznosila je 6,72 mg/l.

Rezultati ispitivanja u posmatranom periodu pokazuju da je i voda sa izvorišta Ljuberađa, Divljana, Mokra i Krupac ujednačenih vrednosti tvrdoće, kalcijuma i magnezijuma.

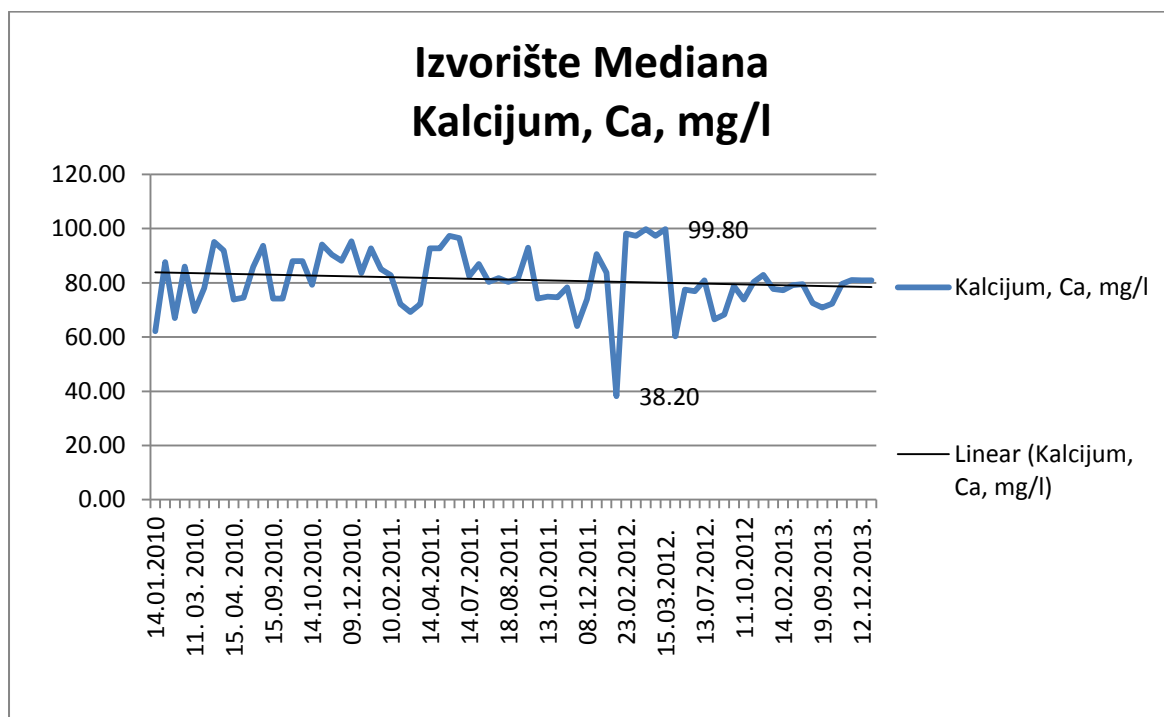
Izvorište Mediana, iako ne pripada karstim izvorištima već se nalazi u aluvionu reke Nišave, po svom kvalitetu vode sa aspekta tvrdoće, sličnih je karakteristika kao voda sa rezervoara Vinik, obzirom da su vrednosti tvrdoće u intervalu od 10-16 °dH (grafikon br.10), što i vodu sa ovog izvorišta svrstava u grupu **umereno tvrdih voda**.



Grafikon br. 10. Vrednosti tvrdoće vode za piće izvorišta Mediana, u periodu 2010-2013.

U posmatranom periodu minimalna vrednost tvrdoće vode od 10,30 °dH izmerena je krajem 2011, a maksimalna od 16 °dH početkom ispitivanog perioda. Srednja vrednost tvrdoće vode izvorišta Mediana iznosila je 13,35 °dH.

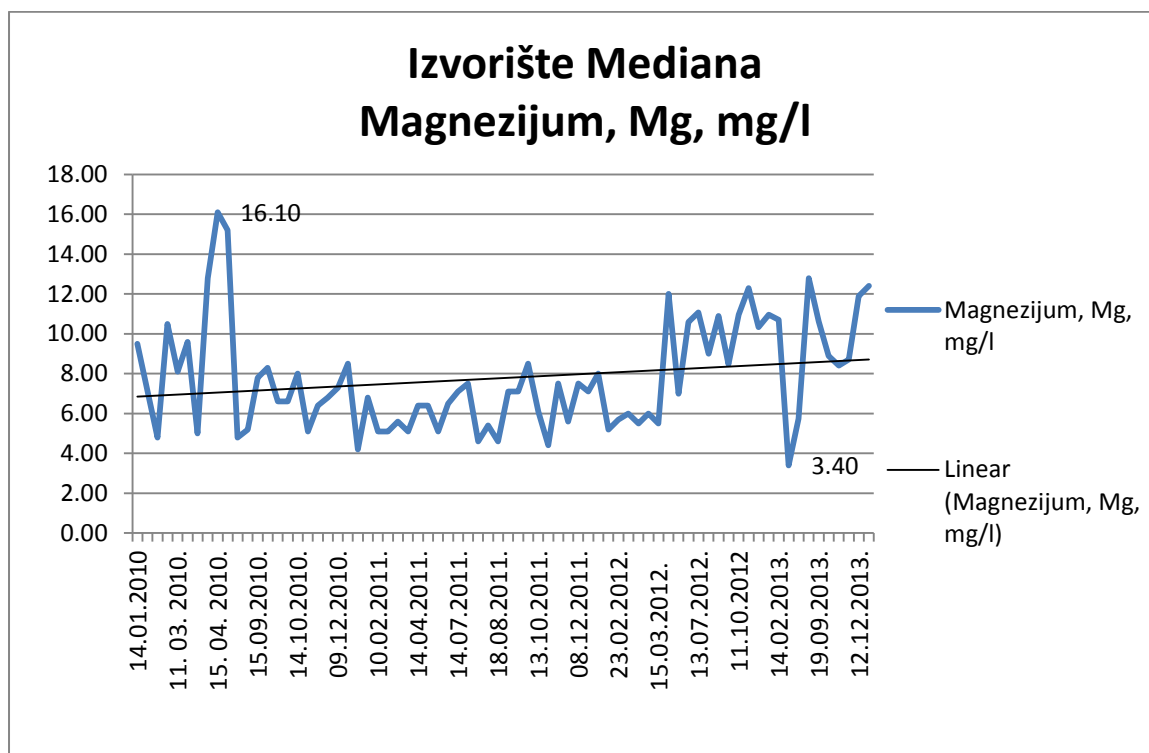
Posmatrajući vrednosti Ca u uzorcima vode sa ovog izvorišta (grafikon br.11) zapažaju se ujednačene vrednosti ovog parametra, oko 80 mg/l, s tim da su minimalna i maksimalna vrednost izmerene u kratkom vremenskom periodu.



Grafikon br.11. Vrednosti kalcijuma u vodi za piće izvorišta Mediana, u periodu 2010-2013.

Naime, minimalna vrednost od 38,20 mg/l izmerena je februara 2012, a maksimalna od 99,80 mg/l već marta iste godine. Srednja vrednost sadržaja Ca u izvorištu Mediana iznosila je 81,14 mg/l.

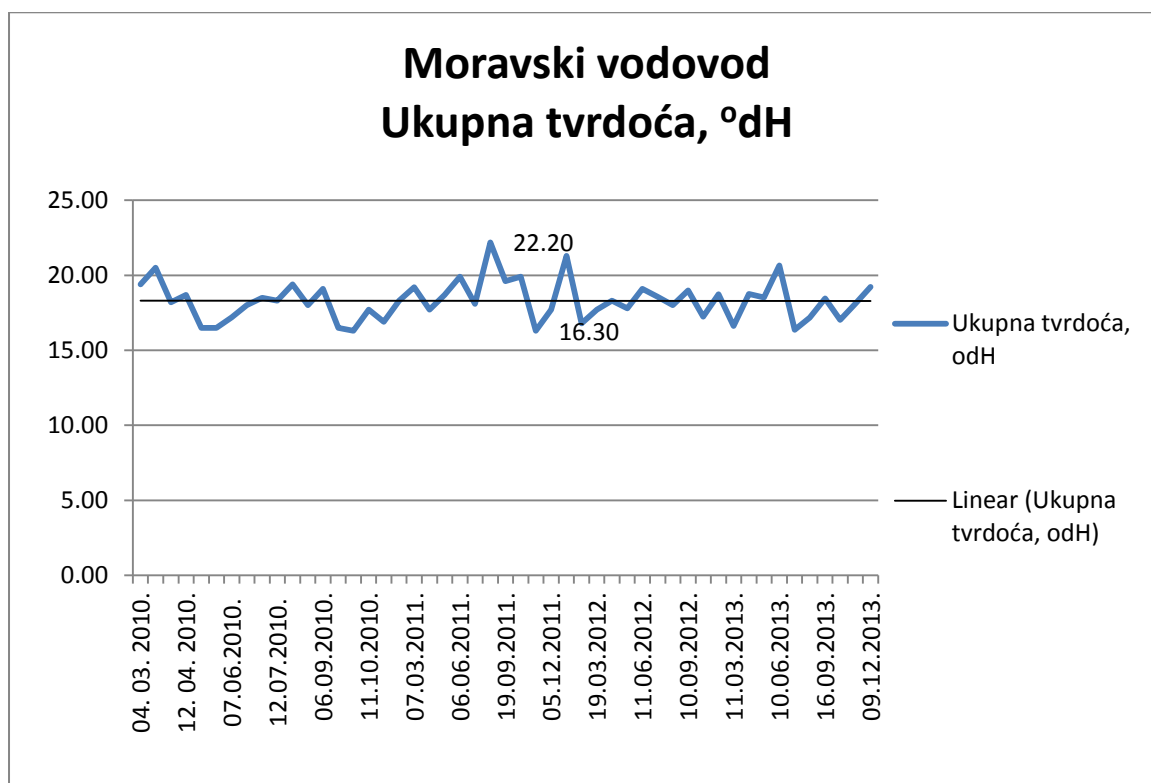
Što se tiče vrednosti Mg u izvoru Mediana, interesantno je da su maksimalna i minimalna vrednost izmerene na početku i kraju ispitivanog perioda, a da su koncentracije Mg između bile ujednačenijih vrednosti (grafikon br.12).



Grafikon br. 12. Vrednosti magnezijuma u vodi za piće izvorišta Mediana, u periodu 2010-2013.

Pomenute vrednosti kretale su se oko srednje od 7,78 mg/l, dok je minimalna iznosila 3,40 mg/l, a maksimalna 16,10 mg/l.

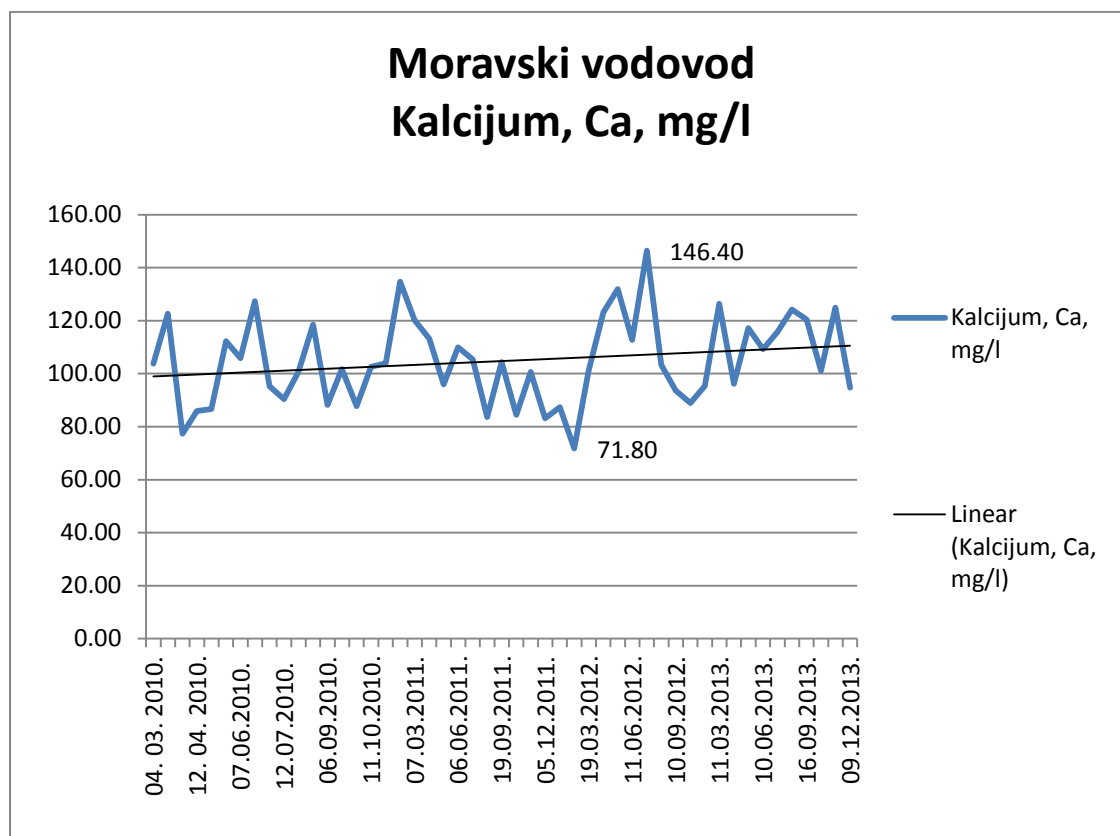
Rezultati ovog istraživanja su pokazali da izvorišta Toplik, Pešter i Bunar Miljkovac, koji u okviru sistema NIVOS čine posebnu celinu pod nazivom Moravski vodovod, imaju vodu najveće tvrdoće čije su se vrednosti u posmatranom periodu kretale između 16 °dH i 22 °dH (grafikon br.13).



Grafikon br. 13. Vrednosti tvrdoće vode za piće sa Moravskog vodovoda, u periodu 2010-2013.

Minimalna vrednost ukupne tvrdoće vode sa Moravskog vodovoda iznosila je 16,30 °dH, a maksimalna 22,20 °dH, što je i najveća izmerena vrednost u ispitivanom periodu. Srednja vrednost tvrdoće od 18,30 °dH svrstava vodu sa Moravskih izvorišta u grupu **tvrdih voda**.

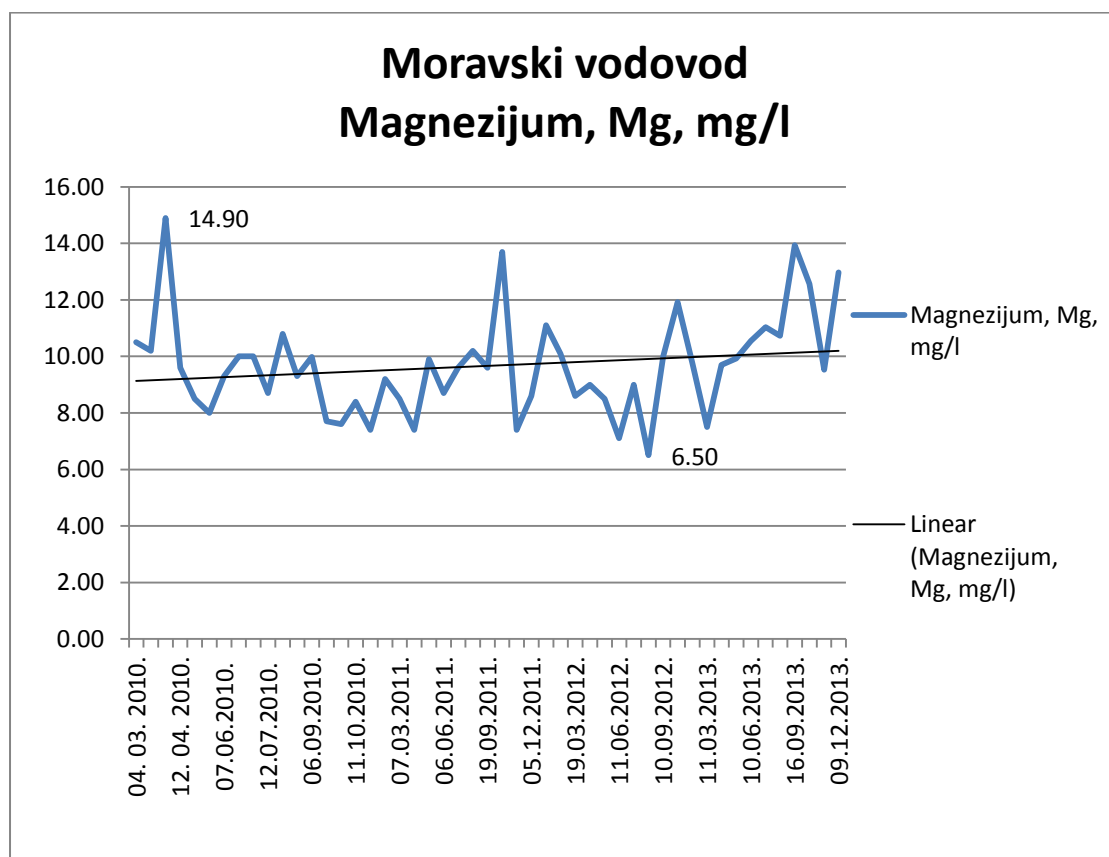
Koncentracije Ca u uzorcima sa Moravskog vodovoda takođe su najveće u posmatranom periodu (grafikon br.14).



Grafikon br. 14. Vrednosti kalcijuma u vodi za piće sa Moravskog vodovoda ,u periodu 2010-2013.

Pomenute vrednosti za Ca kretale su se od minimalne 71,80 mg/l, do maksimalne 146,40 mg/l izmerene septembra 2012. godine (najveća utvrđena vrednost za Ca), dok je prosečan sadržaj Ca u vodama izvorišta Toplik, Pešter i Bunar Miljkovac bio 104,75 mg/l.

Na osnovu dobijenih vrednosti za Mg u ispitivanim uzorcima vode sa moravskih izvorišta uočava se da je i prosečan sadržaj Mg bio najveći u ispitivanom periodu i kretao se oko 10 mg/l (grafikon br. 15).



Grafikon br.15. Vrednosti magnezijuma u vodi za piće sa Moravskog vodovoda, u periodu 2010-2013.

Minimalna vrednost za Mg u uzorcima sa Moravskog vodovoda bila je 6,50 mg/l, a maksimalna 14,90 mg/l, izmerena početkom ispitivanog perioda.

Srednja vrednost od 9,67 mg/l za Mg najveća je u sistemu NIVOS.

Razlike u srednjim vrednostima tvrdoće vode, kao i koncentracijama Ca i Mg u vodi za piće između četiri celine sistema NIVOS ispitivane su analizom varijanse (ANOVA). Utvrđeno je postojanje statistički značajnih razlika sva tri parametra ($p=0,000$) (tabela br.10).

Tabela br. 10. Razlike u tvrdoći vode, Ca i Mg između različitih izvorišta sistema NIVOS

		Broj ispitivanih uzoraka	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maximum	F	p
tvrdoća vode	Studena	58	9,3047	0,58561	7,8	10,22	545,16	0,000
	Moravski vodovod	49	18,3014	1,32165	16,3	22,2		
	Vinik	41	14,0837	1,24842	11,4	16,3		
	Mediana	74	13,3536	1,2979	10,3	16		
Ca	Studena	58	60,0526	5,67642	49,4	69,2	145,56	0,000
	Moravski vodovod	49	104,752	16,31579	71,8	146,4		
	Vinik	41	88,9276	10,48634	62,5	107,3		
	Mediana	74	81,1353	10,85274	38,2	99,8		
Mg	Studena	58	5,3714	0,96568	2,4	6,90	35,92	0,000
	Moravski vodovod	49	9,6671	1,79231	6,5	14,9		
	Vinik	41	6,7222	2,73718	3,3	15,57		
	Mediana	74	7,7778	2,71901	3,4	16,1		

Na tabeli uočavamo da tvrdoća vode Moravskog vodovoda (izvorišta: Toplik, Pešter i Bunar Miljkovac) ima najviše vrednosti u okviru sistema NIVOS, a da su u vodi izvorišta Studena izmerene najniže vrednosti ovog parametra.

U ispitivanim uzorcima vode sa izvorišta Toplik, Pešter i Bunar Miljkovac su utvrđene i najviše koncentracije Ca i Mg, koje uzrokuju i najvišu vrednost tvrdoće vode u sistemu vodosnabdevanja grada Niša.

Dobijeni rezultati ispitivanja tvrdoće i koncentracija Ca i Mg u uzorcima vode sa rezervoara Vinik (izvorišta Ljuberada, Mokra, Divljana, Krupac) i izvorišta Mediana pokazuju da se vrednosti ovih parametara nalaze između najnižih vrednosti vezanih za izvorište Studena i najviših vrednosti izmerenih u vodi izvorišta Toplik, Pešter i Bunar Miljkovac (Moravski vodovod).

5.2 REZULTATI EKOLOŠKE (KORELACIONE) STUDIJE

Rezultati dobijeni u ekološkoj (korelacionoj) studiji predstavljeni su izračunatim sirovim i standardizovanim stopama incidencije od ishemijske bolesti srca, specifične po polu i uzrastu u formiranim teritorijalnim jedinicama Nišavskog okruga. Posebne teritorijalne jedinice su sledeće:

1. **Niš (bez sela):** - snabdevanje vodom sa rezervoara Vinik, izvorišta Studena i izvorišta Mediana. U okviru ovog područja posebno su posmatrane četiri gradske opštine:
-Opština Palilula- snabdevanje vodom sa rezervoara Vinik, izvorišta Studena i izvorišta Mediana
-Opština Medijana - snabdevanje vodom sa rezervoara Vinik i izvorišta Mediana
-Opština Crveni Krst -snabdevanje vodom sa rezervoara Vinik
-Opština Pantelej - snabdevanje vodom sa rezervoara Vinik i izvorišta Mediana
2. **Sela Niša (van sistema Studena-Niš i sistema Moravskog vodovoda): 9. maj, Bujanj, G. Međurovo, D. Međurovo, Medoševac, Popovac, Čamurlija, Krušce, Lalinac, Čokot, D. Vrežina, G. Vrežina, D. Matejevac, G. Matejevac, Knez selo, G. Komren, D. Komren-** snabdevanje vodom sa rezervoara Vinik i izvorišta Mediana
3. **Niška Banja sa selima** priključenim na sistem Studena -Niš (**Jelašnica, D. Studena, G. Studena, Čukljenik, Gabrovac, Nikola Tesla, Prva Kutina, Suvi Do, Brzi Brod, Pasi Poljana**)-snabdevanje vodom sa izvorišta Studena. U okviru ove celine posebno je posmatrana opština Niška Banja:
-Niška Banja (bez sela)-snabdevanje vodom sa izvorišta Studena
4. **Sela Moravskog vodovoda (Miljkovac, Paljina, Berčinac, G. Toponica, D. Toponica, D. Trnava, Mezgraja, Vrtište, Trupale i Supovac)** - snabdevanje vodom sa izvorišta Moravskog vodovoda.

Sirove stope incidencije (broj novoobolelih u toku jedne godine/100000 stanovnika odgovarajuće grupe) i standardizovane specifične stope po polu i uzrastu za 2010, 2011, 2012. godinu prikazane su na tabelama br: 11-19.

Tabela br. 11. Broj novoobolelih od ishemijske bolesti srca (akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pectoris) i stope incidencije (sirove i standardizovane) na teritoriji Niša (bez sela)

Niš (bez sela)												
godina		broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije
		ukupno		do 49 godina			50-69 godina			70 i više godina		
2010.	ukupno	373	207.71	29	26.07	20.86	172	360.63	57.70	172	831.67	33.27
	muški	231	268.26	23	41.76	33.41	118	535.26	85.64	90	1001.64	40.07
	ženski	142	151.93	6	10.67	8.54	54	210.54	33.69	82	701.09	28.04
2011.	ukupno	312	170.34	33	29.10	23.28	156	320.67	51.31	123	583.08	23.32
	muški	184	209.49	28	49.84	39.87	102	453.62	72.58	54	589.20	23.57
	ženski	128	134.27	5	8.74	6.99	54	206.41	33.03	69	578.37	23.13
2012.	ukupno	306	167.31	27	23.84	19.07	170	349.67	55.95	108	512.74	20.51
	muški	206	234.88	26	46.35	37.08	120	534.47	85.52	59	644.72	25.79
	ženski	100	54.68	1	1.75	1.40	50	191.41	30.63	49	411.35	16.45

U teritorijalnoj jedinici Niš u posmatranom trogodišnjem periodu bilo je 991 novoobolelih (621 muškarac i 370 žena) (tabela br. 11). Prosečna godišnja sirova stopa incidencije bila je najmanja 2012. godine (167,31), a najveća 2010. godine (207,71). U svim uzrastnim grupama muškarci su obolevali više od žena, a najmanje obolelih bilo je u uzrastu do 49 godina. Najviše novoobolelih od IBS na 100000 stanovnika bilo je 2010. godine u populaciji starijoj od 70 godina-sirova stopa incidencije 1001,64. Posmatrajući standardizovane stope incidencije, uočava se da su najveće vrednosti kod muške populacije između 50-69 godina.

Tabela br. 12. Broj novoobolelih od ishemijske bolesti srca (akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pectoris) i stope incidencije (sirove i standardizovane) na teritoriji opštine Medijana (bez sela)

Opština Medijana (bez sela)												
godina		broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije
		ukupno		do 49 godina			50-69 godina			70 i više godina		
2010.	ukupno	188	224.35	15	30.27	24.22	82	348.03	5.68	89	377.74	15.11
	muški	116	296.00	14	58.04	46.43	53	500.25	80.04	48	453.07	18.12
	ženski	72	161.40	1	3.93	3.14	29	180.60	28.90	41	255.33	10.21
2011.	ukupno	149	183.21	18	37.44	29.95	76	332.37	53.18	55	240.53	9.62
	muški	87	228.74	15	64.08	51.26	52	505.73	80.92	20	194.51	7.78
	ženski	62	143.21	3	12.16	9.73	24	154.00	24.64	35	224.59	8.98
2012.	ukupno	162	199.65	8	16.68	13.34	95	416.42	66.63	59	258.62	10.34
	muški	104	274.06	7	29.70	23.76	66	643.38	102.94	31	302.19	12.09
	ženski	58	134.27	1	4.06	3.25	29	186.51	29.84	28	180.08	7.20

U opštini Medijana, najbrojnijoj Niškoj opštini u posmatranom trogodišnjem periodu bilo je 307 novoobolelih muškaraca i 192 žene. Prosečna godišnja sirova stopa incidencije bila je najmanja 2011. godine (183,21), a najveća 2010. godine (224,35) i to veća od prosečne na nivou grada Niša (207,71). Najmanje obolelih bilo je u populaciji do 49 godina. Muškarci su obolevali više od žena u svim uzrastnim grupama, osim kod starijih od 70 godina u 2011, kada je sirova i standardizovana stopa incidencije bila veća kod žena. Broj novoobolelih na 100.000 stanovnika u 2010. bio najveći kod starijih iznad 70, a u 2011. i 2012 kod osoba između 50-69 godina (tabela br.12). Posmatrajući standardizovane stope incidencije, uočava se da su najveće vrednosti kod muške populacije između 50-69 godina.

Tabela br. 13. Broj novoobolelih od ishemijske bolesti srca (akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pectoris) i stope incidencije (sirove i standardizovane) na teritoriji opštine Palilula (bez sela)

Opština Palilula (bez sela)												
godina		broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije
		ukupno		do 49 godina			50-69 godina			70 i više godina		
2010.	ukupno	102	186.18	8	22.93	18.34	41	290.87	46.54	53	916.05	36.64
	muški	60	223.25	5	28.50	22.80	32	478.27	76.52	23	881.95	35.28
	ženski	42	150.30	3	17.28	13.82	9	121.56	19.45	30	944.05	37.76
2011.	ukupno	97	177.67	8	23.00	18.40	42	298.97	47.84	47	815.12	32.60
	muški	53	197.88	7	40.04	32.03	23	344.93	55.19	23	884.96	35.40
	ženski	44	158.00	1	5.78	4.62	19	257.45	41.19	24	757.81	30.31
2012.	ukupno	81	148.37	11	31.62	25.30	44	313.24	50.12	26	450.97	18.04
	muški	55	205.64	11	62.94	50.35	29	434.95	69.59	11	423.28	16.93
	ženski	26	93.37	0	0.00	0.00	15	203.27	32.52	15	473.68	18.95

Opština Palilula, koja najvećim delom dobija vodu za piće sa izvorišta Studena, imala je najveći broj novoobolelih od IBS u 2010. godini (102), dok je u 2011 obolelo 97, a u 2012. 81 osoba (tabela br.13). I u ovoj opštini, u svim uzrastnim grupama, više su obolevali muškarci, osim u 2010. kada je obolelo više žena starijih od 70 godina. Prosečna godišnja sirova stopa incidencije bila je najmanja u uzrastu do 49 godina, a najveća kod starijih preko 70 (od 916.05 u 2010. do 450.97 u 2012. godini). Standardizovane stope incidencije, imale su najveće vrednosti kod muške populacije između 50-69 godina.

Tabela br. 14. Broj novoobolelih od ishemijske bolesti srca (akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pectoris) i stope incidencije (sirove i standardizovane) na teritoriji opštine Crveni Krst (bez sela)

Opština Crveni Krst (bez sela)												
godina		broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije
		ukupno		do 49 godina			50-69 godina			70 i više godina		
2010.	ukupno	30	227.73	2	22.67	18.14	18	572.92	91.67	10	821.17	32.85
	muški	17	259.72	1	22.24	17.79	11	725.78	116.1	5	935.09	37.40
	ženski	13	196.15	1	23.15	18.52	7	430.47	68.88	5	731.98	29.28
2011.	ukupno	20	159.80	3	70.24	56.19	10	335.01	53.60	7	605.01	24.20
	muški	12	192.96	3	73.12	58.50	7	486.11	77.78	2	393.70	15.75
	ženski	8	127.04	0	0.00	0.00	3	194.17	31.07	5	770.42	30.82
2012.	ukupno	17	136.26	5	59.90	47.92	6	201.65	32.26	6	520.24	20.81
	muški	13	209.71	5	117.44	93.95	4	278.67	44.59	4	789.92	31.60
	ženski	4	63.72	0	0.00	0.00	2	129.86	20.78	2	309.16	12.37

U opštini Crveni krst 2010. godine, zabeležena je veća ukupna sirova stopa incidencije (227.73) u odnosu na grad Niš (207,71) i opštinu Mediana (224,35). Najveći broj novoobolelih na 100000 bili su muškaraci iznad 70 godina i to 2010. i 2012, a u 2011. žene starije od 70 godina. I u ovoj opštini standardizovane stope incidencije, imale su najveće vrednosti kod muške populacije između 50-69 godina. Najmanje novoobolelih bilo je u populaciji do 49. godina, i to kod osoba ženskog pola (tabela br.14).

Tabela br. 15. Broj novoobolelih od ishemijske bolesti srca (akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pectoris) i stope incidencije (sirove i standardizovane) na teritoriji opštine Pantelej (bez sela)

Opština Pantelej (bez sela)												
godina		broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije
		ukupno		do 49 godina			50-69 godina			70 i više godina		
2010.	ukupno	53	179.72	4	21.23	16.98	29	390.31	62.45	20	620.71	24.83
	muški	38	265.83	3	31.16	24.93	21	603.70	96.59	14	960.66	38.43
	ženski	15	98.72	1	10.55	8.44	8	202.45	32.39	6	339.99	13.60
2011.	ukupno	46	132.47	4	18.03	14.42	28	320.04	51.21	14	369.00	14.76
	muški	32	190.11	3	27.22	21.78	20	488.28	78.12	9	237.22	9.49
	ženski	14	78.25	1	8.96	7.17	8	171.93	27.51	5	240.62	9.62
2012.	ukupno	46	132.61	3	13.53	10.82	25	286.06	45.77	18	474.95	19.00
	muški	34	202.22	3	27.25	21.80	21	513.23	82.12	10	583.39	23.34
	ženski	12	67.14	0	0.00	0.00	4	86.06	13.77	8	385.41	15.42

Opština Pantelej, u ispitivanom periodu, pokazala je u 2011. i 2012. najniže stope incidencije u odnosu na grad Niš i druge gradske opštine (tabela br.15). Najveći broj novoobolelih na 100000 bio je u populaciji iznad 70 godina, a najmanje u populaciji do 49 godina. U svim uzrastnim grupama više su oboljevali muškarci, osim u 2011. godini kada je sirova stopa incidencije bila nešto veća kod žena starijih od 70 godina u odnosu na muškarce istog uzrasta. Standardizovane stope incidencije, imale su i u ovoj opštini najveće vrednosti kod muške populacije između 50-69 godina.

Tabela br. 16. Broj novoobolelih od ishemijske bolesti srca (akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pectoris) i stope incidencije (sirove i standardizovane) na teritoriji sela Niša

Sela Niša priključena na sistem NIVOS (bez sistema Studena –Niš i sistema Moravskog vodovoda)												
godina		broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije
		ukupno		do 49 godina			50-69 godina			70 i više godina		
2010.	ukupno	47	144.97	5	25.05	20.04	25	284.38	45.50	17	463.51	18.54
	muški	32	196.17	4	39.34	31.47	20	445.22	71.24	8	483.69	19.35
	ženski	15	93.13	1	10.21	8.17	5	146.91	23.51	9	446.93	17.88
2011.	ukupno	39	117.94	1	4.91	3.93	21	243.19	38.91	17	454.42	18.18
	muški	23	138.23	1	9.64	7.71	12	261.89	41.90	10	592.77	23.71
	ženski	16	97.38	0	0.00	0.00	9	205.25	32.84	7	340.80	13.63
2012.	ukupno	45	136.28	1	4.92	3.94	21	243.55	38.97	23	615.73	24.63
	muški	25	150.48	1	9.65	7.72	11	240.43	38.47	13	771.76	30.87
	ženski	20	121.91	0	0.00	0.00	10	228.39	36.54	10	487.58	19.50

U selima Niša koja se snabdevaju vodom sa rezervoara Vinik i izvorišta Mediana broj novobolelih u ispitivanom periodu bio je 131, od toga 80 muškaraca i 51 žena. Muškarci su u svim uzrastnim grupama više oboljevali, a najmanje obolelih bilo je do 49 godina (tabela br.16). Najveće vrednosti standardizovanih stopa bile su kod muškaraca između 50-69 godina, dok je najveći broj obolelih na 100.000 bio u najstarijoj posmatranoj populaciji (ukune sirove stope incidencije od 454,42 do 615,73).

Tabela br. 17. Broj novoobolelih od ishemijske bolesti srca (akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pectoris) i stope incidencije (sirove i standardizovane) na teritoriji opštine Niška Banja sa selima priključenim na sistem Studena-Niš

Niška Banja sa selima na sistem Studena -Niš												
godina		broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije
		ukupno		do 49 godina			50-69 godina			70 i više godina		
2010.	ukupno	46	198.80	6	42.70	34.16	21	333.27	53.32	19	613.48	24.54
	muški	24	207.51	3	42.19	33.75	10	313.01	50.08	11	853.57	34.14
	ženski	22	190.09	3	43.04	34.43	11	354.11	56.66	8	534.56	21.38
2011.	ukupno	41	184.15	3	22.19	17.75	17	280.39	44.86	21	783.58	31.34
	muški	25	224.66	3	43.85	35.08	12	390.37	62.46	10	806.45	32.26
	ženski	16	143.68	0	0.00	0.00	5	167.28	26.76	11	763.89	30.56
2012.	ukupno	32	144.43	4	29.72	23.78	15	248.61	39.78	13	487.44	19.50
	muški	20	180.61	3	44.06	35.25	11	359.59	57.53	6	486.24	19.45
	ženski	12	108.29	1	14.98	11.98	4	134.48	21.52	7	488.49	19.54

U teritorijalnoj jedinici Niška Banja sa selima priključenim na vodu sa izvorišta Studena (najmekša voda u sistemu NIVOS) ukupne godišnje sirove stope incidencije u ispitivanom periodu kretale su se od 198.80 u 2010. godini do 144,43 u 2012. godini (tabela br. 17). Najmanje novoobolelih bilo je u uzrastu do 49 godina, a najviše su oboljevali muškarci stariji od 70 godina. Standardizovane stope incidencije, imale su i u ovoj opštini najveće vrednosti u populaciji između 50-69 godina, i to 2010. u ženskoj, a 2011. i 2012. u muškoj populaciji.

Tabela br. 18. Broj novoobolelih od ishemijske bolesti srca (akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pectoris) i stope incidencije(sirove i standardizovane) na teritoriji opštine Niška Banja bez okolnih sela

Niška Banja (bez sela)												
godina		broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije
		ukupno		do 49 godina			50-69 godina			70 i više godina		
2010.	ukupno	8	175.75	2	77.28	61.82	4	307.16	49.15	2	302.10	12.08
	muški	3	131.03	1	75.41	60.33	1	152.97	24.48	1	332.89	13.32
	ženski	5	220.99	1	79.26	63.41	3	462.60	74.02	1	283.75	11.35
2011.	ukupno	11	251.14	1	40.16	32.13	4	319.23	51.08	6	941.91	37.68
	muški	6	272.36	1	78.37	62.70	4	635.93	101.75	1	335.57	13.42
	ženski	5	229.67	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00	5	1474.92	59.00
2012.	ukupno	11	252.37	1	40.36	32.20	5	401.00	64.16	5	788.78	31.55
	muški	5	228.07	0	0.00	0.00	4	639.05	102.25	1	337.21	13.49
	ženski	6	276.96	1	82.77	66.22	1	161.05	25.77	4	1185.72	47.43

U opštini Niška Banja (vodosnabdevanje sa izvorišta Studena), bez pripadajućih sela, zabeležena je najveća ukupna sirova stopa incidencije od 252.37 (tabela br. 18). Najmanje novoobolelih bilo je u uzrastu do 49 godina, s tim što su u tom uzrastu 2010. i 2012. više oboljevale žene. U 2010. je sirova stopla incidencije bila veća kod žena između 50-69 godina, a 2011. i 2012. broj novoobolelih na 100000 bio je najveći kod žena starijih od 70 godina, kada su zabeležene i najveće sirove stope incidencije u istraživanju i to 1474,92 i 1185,94, dok su najviše standardizovane stope incidencije bile u populaciji muškaraca starosti između 50-69 godina u 2011. i 2012. godini.

Tabela br. 19. Broj novoobolelih od ishemijske bolesti srca (akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pectoris) i stope incidencije(sirove i standardizovane) na teritoriji sela priključenih na sistem Moravskog vodovoda

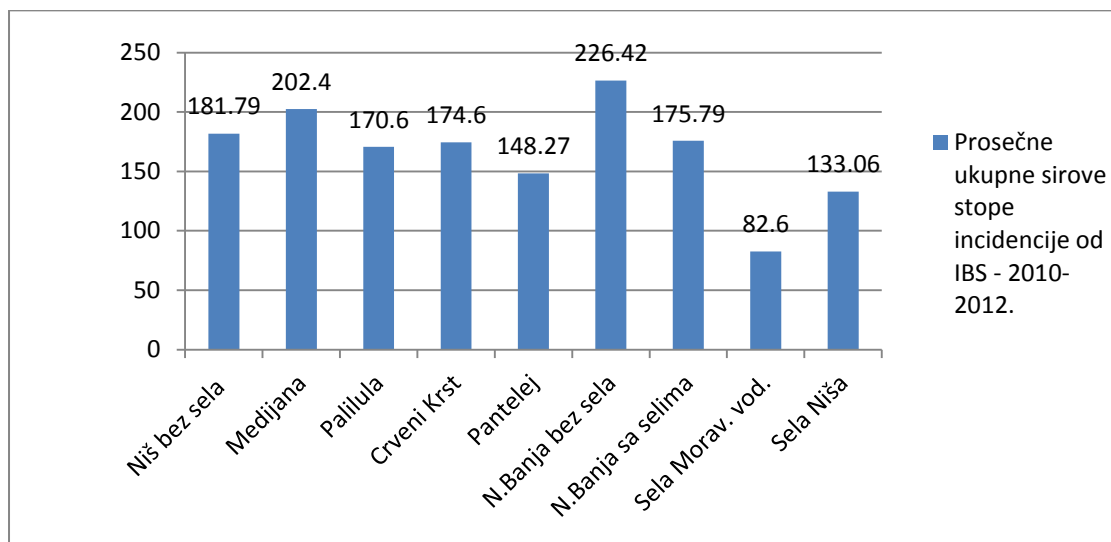
Sela priključena na Moravski vodovod												
godina		broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije	broj novoobolelih	sirova stopa incidencije	standardizovana stopa incidencije
		ukupno		do 49 godina			50-69 godina			70 i više godina		
2010.	ukupno	6	84.54	0	0.00	0.00	2	89.20	14.27	4	370.77	14.83
	muški	3	82.34	0	0.00	0.00	1	86.21	13.79	2	427.00	17.08
	ženski	3	86.88	0	0.00	0.00	1	92.43	14.79	2	327.62	13.10
2011.	ukupno	8	118.64	0	0.00	0.00	4	187.79	30.05	4	390.24	15.61
	muški	6	173.31	0	0.00	0.00	2	181.49	29.04	4	898.87	35.95
	ženski	2	60.96	0	0.00	0.00	2	194.55	31.13	0	0.00	0.00
2012.	ukupno	3	44.63	0	0.00	0.00	2	94.20	15.07	1	97.87	3.91
	muški	3	86.93	0	0.00	0.00	2	182.07	29.13	1	225.44	9.02
	ženski	0	0.00	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00	0	0.00	0.00

U selima priključenim na Moravski vodovod (voda najveće tvrdoće u sistemu NIVOS), u ispitivanom periodu nije bilo obolelih do 49 godina, a zabeležene su i najniže ukupne godišnje sirove stope incidencije u ispitivanom periodu - 44,63 (tabela br. 19). U uzrastnim grupama od 50-69 i preko 70 godina starosti u 2012. više su oboljevali muškarci u odnosu na žensku populaciju, dok je u 2010. i 2011. obolelo više žena starosti od 50-69 godina, a više muškaraca starijih od 70 godina. Najviša standardizovana stopa incidencije bila je 2011. u populaciji muškaraca starijih od 70 godina.

Tabela br. 20. Prostorna raspodela prosečnih sirovih stopa incidencije od IBS u Nišavskom okrugu (2010-2012)

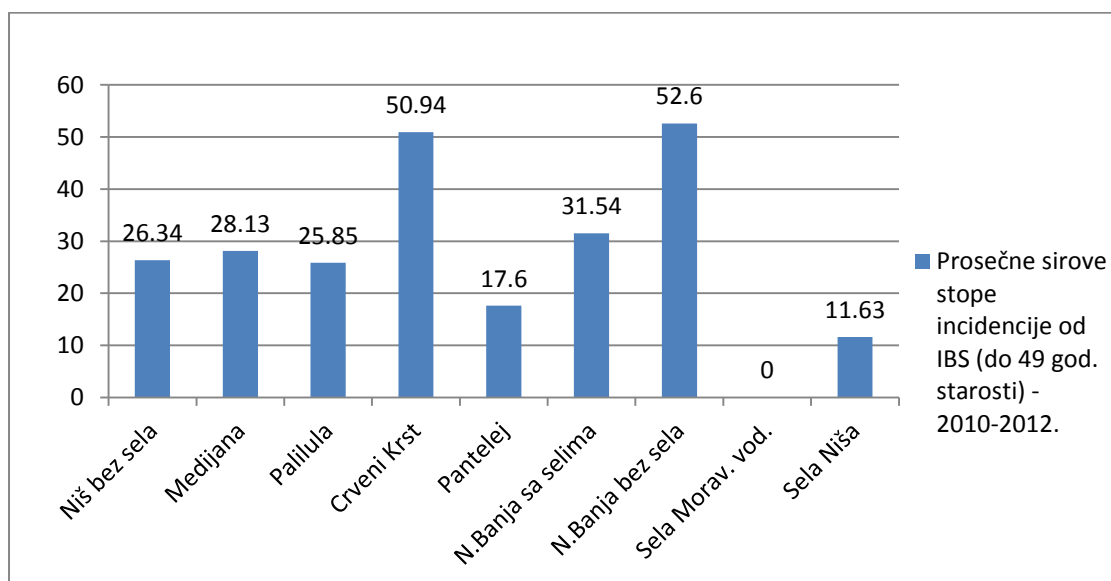
Teritorijalna jedinica		Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum
prosečna sirova stopa incidencije od IBS (ukupna)	Niš bez sela	181,79	20,24	167,31	207,71
	Medijana	202,40	24,42	183,21	224,35
	Palilula	170,74	20,09	148,37	186,18
	N.Banja sa selima	175,79	31,86	144,43	198,80
	N.Banja bez sela	226,42	39,54	175,75	252,37
	Sela Moravskog vod.	82,60	37,32	44,63	118,64
	Sela Niša	133,06	12,59	117,94	144,97
	Crveni Krst	174,60	54,38	136,26	227,73
	Pantelej	148,27	11,64	132,47	179,72
Total		169,07	48,33	44,63	252,37
prosečna sirova stopa incidencije od IBS (do 49 godina)	Niš bez sela	26,34	2,69	23,84	29,10
	Medijana	28,13	10,67	16,68	37,44
	Palilula	25,85	4,98	22,93	31,62
	N.Banja sa selima	31,54	11,30	22,19	42,70
	N.Banja bez sela	52,60	23,19	40,16	77,28
	Sela Moravskog vod.	0,00	0,00	0,00	0,00
	Sela Niša	11,63	11,34	4,91	25,05
	Crveni Krst	50,94	24,30	22,67	70,24
	Pantelej	17,60	2,60	13,53	21,23
Total		30,58	19,89	0,00	77,28
prosečna sirova stopa incidencije od IBS (50 do 69 godina)	Niš bez sela	343,66	17,92	320,67	360,63
	Medijana	365,61	42,47	332,37	416,42
	Palilula	301,03	10,87	290,87	313,24
	N.Banja sa selima	287,42	50,39	248,61	333,27
	N.Banja bez sela	342,46	46,08	307,16	401,00
	Sela Moravskog vod.	123,73	54,21	89,20	187,79
	Sela Niša	257,04	20,56	243,19	284,38
	Crveni Krst	369,86	204,69	201,65	572,92
	Pantelej	332,14	23,79	286,06	390,31
Total		302,55	97,74	89,20	572,92
prosečna sirova stopa incidencije od IBS (preko 70 godina)	Niš bez sela	642,50	158,67	512,74	831,67
	Medijana	292,30	81,27	240,53	377,74
	Palilula	727,38	245,88	450,97	916,05
	N.Banja sa selima	628,17	149,27	487,44	783,58
	N.Banja bez sela	677,60	326,79	302,10	941,91
	Sela Moravskog vod.	286,29	168,98	97,87	390,24
	Sela Niša	511,22	92,60	454,42	615,73
	Crveni Krst	648,81	179,92	520,24	821,17
	Pantelej	488,22	80,53	369,00	620,71
Total		544,72	218,93	97,87	941,91

Posmatrajući prostornu raspodelu prosečnih godišnjih sirovih stopa incidencije od IBS u posmatranom periodu, uočava se da su u svim teritorijalnim jedinicama Nišavskog okruga najviše stope kod ispitanika iznad 70 godina starosti (tabela br. 20).



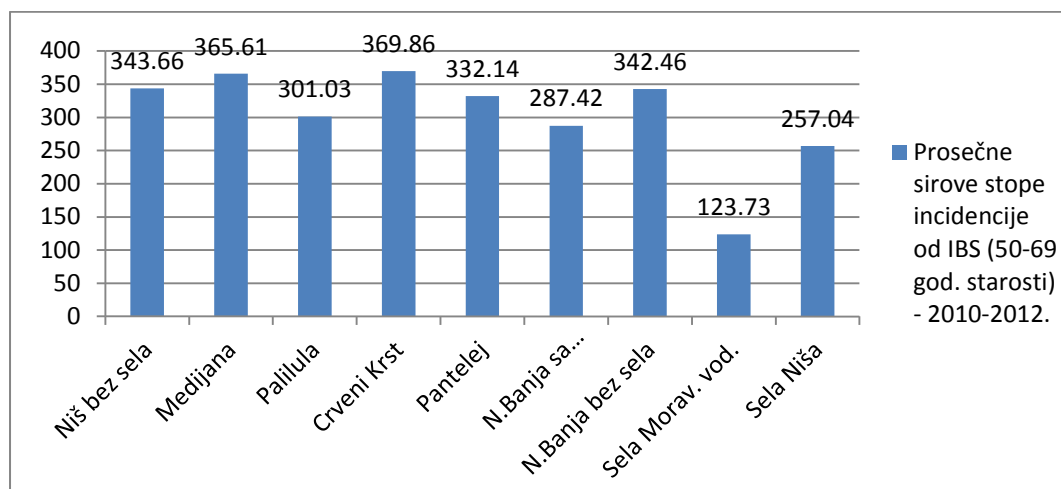
Grafikon br. 16. Prosečne ukupne sirove stope incidencije od IBS kod ispitanika svih uzrasta (2010-2012)

Najveće prosečne sirove stope incidencije IBS u posmatranom trogodišnjem periodu bile su na području Niške Banje (grafikon br. 16), posebno u populaciji do 49 godina (grafikon br. 17).



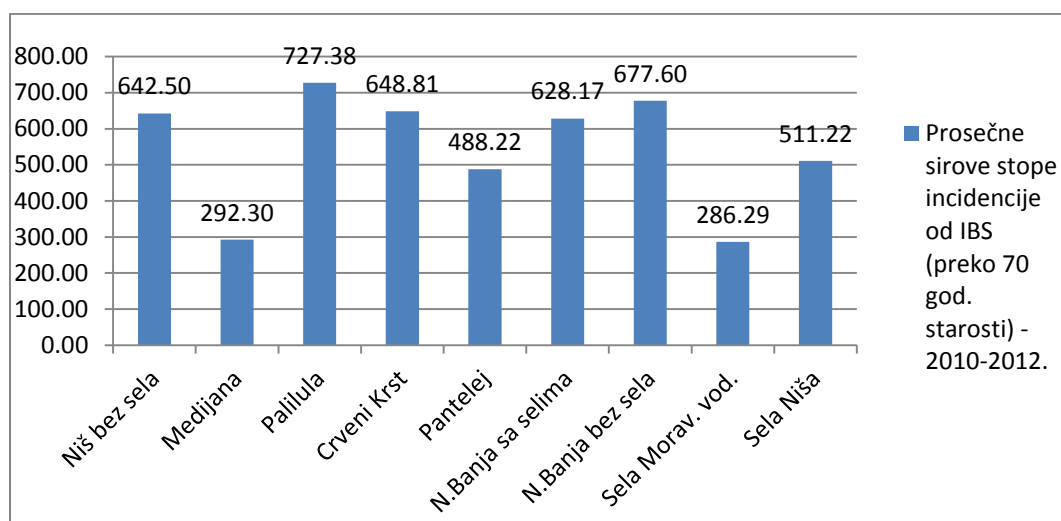
Grafikon br. 17. Prosečne sirove stope incidencije od IBS kod ispitanika do 49 godina (2010-2012)

U uzrastim grupama 50-69 godina i iznad 70 godina pojedine gradske opštine (Medijana, Crveni Krst, Palilula) su imale visoku stopu incidencije od IBS, što je uticalo na povećanje prosečnih sirovih stopa incidencije grada Niša (343,66 i 642,5), koje se približavaju prosečnim sirovim stopama incidencije od IBS u Niškoj Banji (342,46 i 677,60) (graf. br. 18 i 19).



Grafikon br. 18. Prosečne sirove stope incidencije od IBS kod ispitanika od 50 do 69 godina (2010-2012)

U posmatranim periodu 2010-2012, najmanje su oboljevalji stanovnici sela priključenih na Moravski vodovod i to svih uzrastnih grupa (grafikon br. 17, 18 i 19).



Grafikon br. 19. Prosečne sirove stope incidencije od IBS kod ispitanika preko 70 godina (2010-2012)

Na tabeli br. 21 su prikazane prosečne standardizovane stope incidencije od IBS u svim uzrastim grupama u ispitivanom periodu.

Tabela br. 21. Prosečne standardizovane stope incidencije od IBS u različitim teritorijalnim jedinicama Nišavskog okruga (2010-2012)

Godine	Teritorijalna jedinica	Prosečna standardizovana stopa incidencije 2010-2012.
do 49 godina	Niš bez sela	21,07
	Medijana	22,74
	Palilula	20,68
	NB sa selima	25,23
	NB bez sela	42,05
	Sela Moravskog vodovoda	0,00
	Sela Niša	9,30
	Crveni Krst	40,75
	Pantelej	14,07
50 do 69 godina	Niš bez sela	54,99
	Medijana	41,83
	Palilula	48,17
	NB sa selima	45,99
	NB bez sela	54,80
	Sela Moravskog vodovoda	19,80
	Sela Niša	41,13
	Crveni Krst	59,18
	Pantelej	53,14
preko 70 godina	Niš bez sela	25,70
	Medijana	11,69
	Palilula	29,09
	NB sa selima	25,13
	NB bez sela	27,10
	Sela Moravskog vodovoda	11,45
	Sela Niša	20,45
	Crveni Krst	25,95
	Pantelej	19,53

Tabela br. 21 pokazuje da su i prosečne standardizovane stope incidencije od ishemijske bolesti srca najmanje u selima priključenim na Moravski sistem vodosnabdevanja, dok su u na području Niške Banje utvrđene najviše standardizovane stope oboljevanja od IBS i da su one veće i od prosečnih stopa za grad Niš u svim uzrastnim grupama (izuzev populacije 50-69 godina, kada su ove vrednosti gotovo identične). Prosečne standardizovane stope su pokazale najveće vrednosti u populaciji od 50-69 godina.

Razlike u stopama incidencije od IBS između teritorijalnih jedinica Nišavskog okruga koje se snabdevaju vodom za piće različite tvrdoće testirane su Kruskal-Wallisovim testom. Na osnovu statističke značajnosti primenjenog testa, zaključujemo da se incidencija značajno razlikuje i kada se posmatra ceo uzorak ($p=0,017$), i kada se posmatraju ispitanici do 49 godina starosti ($p=0,016$), i kada se posmatraju ispitanici od 50 do 69 godina starosti ($p=0,028$). U slučaju poduzorka ispitanika preko 70 godina nema statistički značajnih razlika u oboljevanju od IBS ($p=0,079$) (tabela br. 22).

Tabela br. 22. Razlike u stopama incidencije od IBS (2010-2012) u teritorijalnim jedinicama Nišavskog okruga različitih uzrastnih grupa

	incidencija	do 49 god.	do 69 god.	preko 70 god.
χ^2	18,583	18,840	17,175	14,125
Stepen slobode	8	8	8	8
p	,017	,016	,028	,079

Rezultati ekološke studije pokazali su da su u oblastima gde je voda za piće najmanje tvrdoće, kao što je oblast Niške Banje i okolnih sela koja se snabdevaju vodom sa izvorišta Studena, najčešće izračunate najviše stope incidencije od ishemijske bolesti srca, dok je najmanje obolelih u odnosu na broj stanovnika bilo u selima priključenim na Moravski vodovod gde je voda za piće sa najvećim vrednostima tvrdoće i najvišim koncentracijama kalcijuma i magnezijuma.

Razlike u stopama incidencije u ovim teritorijalnim jedinicama proveravane su Mann Whitneyevim testom i z-testom za proporciju svake od posmatranih godina (tabela br. 23a i 23b).

Tabela br. 23a. Razlike u stopma incidencije od IBS

	Niška Banja sa selima		Sela Moravskog vodovoda		z-test
godina	broj novoobolelih	Sirova stopa incidencije (broj novoobolelih/100000)	broj novoobolelih	Sirova stopa incidencije (broj novoobolelih/100000)	sig
2010	46	198,80	6	84,54	0,000
2011	41	184,15	8	118,64	0,000
2012	32	144,43	3	44,63	0,000

Tabela br. 23b. Razlike u stopma incidencije od IBS

	Teritorijalna jedinica	Prosečni rang	Suma rangova	p
Stopa incidencije	Niška Banja sa selima	5,00	15,00	0,05
	Sela Moravskog vodovoda	2,00	6,00	

Mann Whitney U test

Na osnovu pomenutih testova, zaključujemo da je u Niškoj Banji sa pripadajućim selima značajno viša stopa incidencije od IBS, nego u selima priključenim na Moravski vodovod.

5.3 REZULTATI ANALITIČKE (ANAMNESTIČKE) STUDIJE

5.3.1 Karakteristike ispitivanog uzorka

Grupu obolelih i izloženih rizik faktoru činili su ispitanici iz Niške Banje i okolnih naselja i sela (Jelašnica, D. Studena, G. Studena, Čukljenik, Gabrovac, Nikola Tesla, Prva Kutina, Suvi Do, Brzi Brod, Pasi Poljana) koji žive na toj lokaciji namanje 10 godina i snabdevaju se vodom iz sistema Studena-Niš (voda sa najmanjom tvrdoćom u okviru sistema NIVOS).

Dijagnozu akutnog infarkta miokarda imalo je 90% ispitanika, dok je 10% bilo sa dijagnozom nestabilne angine pectoris. U ovoj grupi bilo je 50% žena i 50% muškaraca starosti od 33 do 84 godine (tabela br. 24).

Kontrolnu grupe činile su osobe koje nemaju dijagnostikovanu ishemijsku bolst srca, kao ni postavljenu dijagnozu drugih kardiovaskularnih bolesti, diabetesa niti karcinoma, mečovani po polu i uzrastu (± 3 godine) sa ispitanicima iz grupe obolelih; žive na istom području kao i oboleli i konzumiraju vodu najmanje 10 godina sa istog izvorišta vodosnabdevanja (izv.Studena). I u ovoj grupi je bilo 50% žena i 50% muškaraca, starosti od 36 do 83 godine (tabela br. 24).

Tabela br. 24. Starosna struktura ispitanika na području Niške Banje

NIŠKA BANJA								
godine	oboleli				kontrole			
	pol				pol			
	muški		ženski		muški		ženski	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
do 49	6	10,00	3	5,00	6	10,00	2	3,33
50-70	14	23,33	9	15,00	14	23,33	11	18,33
preko 70	10	16,67	18	30,00	10	16,67	17	28,33
ukupno	30	50,00	30	50,00	30	50,00	30	50,00

Grupu obolelih i izloženih protektivnom faktoru činili su ispitanici sa moravskih sela (Miljkovac, Paljina, Berčinac, G.Toponoca, D. Toponica, D. Trnava, Mezgraja, Tupale, Vrtište, Supovac) koji takođe žive na toj adresi najmanje 10 godina i priključeni su na sistem Moravskog vodovoda (sistem sa najvećom tvrdoćom vode u okviru sistema NIVOS). Ispitanici sa dijagnozom akutnog infarkta miokarda činili su 95,24%, dok je nestabilnu angina pectoris imalo 4,76% ispitanika. U ovoj grupi bilo je 70% muškaraca i 30% žena, starosti od 55 do 83 godine (nije bilo mladih sa dijagnozom ishemijske bolesti od 2010-2013).

Kontrolnu grupe činile su osobe koje nemaju dijagnostikovanu ishemijsku bolst srca, kao ni postavljenu dijagnozu drugih kardiovaskularnih bolesti, diabetesa niti karcinoma, mečovani po polu i uzrastu (± 3 godine) sa ispitanicima iz grupa obolelih; žive na istom području moravskih sela, kao i oboleli i konzumiraju vodu najmanje 10 godina sa istog izvorišta vodosnabdevanja. U kontrolnoj grupi bilo je 71,67% muškaraca i 28,33% žena starosti od 35do 84 godine (ispitivane su i mlađe osobe od 55 godina zbog upoređivanja sa ispitanicima sa područja Niške Banje) (tabela br. 25).

Tabela br. 25. Starosna struktura ispitanika na području sela priključenih na Moravski vodovod

Sela priključena na Moravski vodovod								
godine	oboleli				kontrole			
	pol				pol			
	muški		ženski		muški		ženski	
	broj	%	broj	%	broj	%	broj	%
do 49	0	0,00	0	0,00	5	8,33	1	1,67
50-70	8	40,00	4	20,00	22	36,67	11	18,33
preko 70	6	30,00	2	10,00	16	26,67	5	8,33
ukupno	14	70,00	6	30,00	43	71,67	17	28,33

Karakteristike ispitivanog uzorka ispitanika date su na tabelama br. 26 i 27.

Tabela br. 26a. Karakteristike ispitivanog uzorka

Karakteristike ispitanika	IBS	Broj ispitanika	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
starost (godine)	bez IBS	120	35,00	84,00	65,31	11,70
	sa IBS	80	33,00	84,00	65,19	11,56
visina (cm)	bez IBS	120	156,00	190,00	167,97	6,73
	sa IBS	80	147,00	186,00	167,98	7,72
masa (kg)	bez IBS	120	50,00	102,00	72,97	10,25
	sa IBS	80	50,00	110,00	77,35	10,58
indeks telesne mase (kg/m ²)	bez IBS	120	18,69	39,06	25,79	2,91
	sa IBS	80	21,26	37,80	27,31	3,24
pušenje-broj cigareta	bez IBS	120	0,00	40,00	4,17	9,53
	sa IBS	80	0,00	60,00	10,01	13,86
pušački staž	bez IBS	120	0,00	30,00	2,93	6,81
	sa IBS	80	0,00	45,00	11,80	14,84
sistolni krvni pritisak	bez IBS	120	90,00	140,00	127,00	9,90
	sa IBS	80	110,00	210,00	155,38	24,18
dijastolni krvni pritisak	bez IBS	120	60,00	90,00	78,88	7,43
	sa IBS	80	70,00	140,00	92,25	13,24
trigliceridi mmol/l	bez IBS	120	0,70	2,29	1,22	0,38
	sa IBS	80	0,57	8,60	2,10	1,52
ukupni holesterol mmo/l	bez IBS	120	3,20	6,90	4,89	0,64
	sa IBS	80	3,20	10,00	5,96	1,27
LDL holesterol mmol/l	bez IBS	15	0,70	4,70	2,07	1,58
	sa IBS	75	1,80	7,70	3,69	1,46

Tabela br. 26b. Karakteristike ispitivanog uzorka

Karakteristike ispitanika	IBS	Broj ispitanika	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
Ca iz hrane (mg)	bez IBS	120	614,47	1164,00	901,03	113,53
	sa IBS	80	464,40	1340,16	831,74	147,83
Mg iz hrane (mg)	bez IBS	120	168,24	369,97	274,88	37,56
	sa IBS	80	115,00	313,02	217,06	50,29
Ca iz unete vode (mg)	bez IBS	120	30,03	213,74	95,73	40,72
	sa IBS	80	18,02	209,50	66,84	30,04
Mg iz unete vode (mg)	bez IBS	120	2,69	19,34	8,72	3,79
	sa IBS	80	1,61	19,34	6,05	2,79
ugljeni hidrati (g)	bez IBS	120	106,16	403,27	257,46	66,80
	sa IBS	80	137,46	480,57	305,86	69,83
masti (g)	bez IBS	120	59,54	174,06	110,54	20,37
	sa IBS	80	75,02	187,26	128,81	27,35
belančevine (g)	bez IBS	120	57,26	146,80	92,26	15,31
	sa IBS	80	50,24	108,20	75,45	14,03

Tabela br. 27a. Karakteristike ispitivanog uzorka prema mestu boravka (teritorijalnoj jedinici)

Karakteristike ispitanika	Teritorijalna jedinica	Broj ispitanika	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
starost(godine)	Niška Banja	120	33,00	84,00	64,78	12,00
	Sela Morav.vod.	80	35,00	84,00	65,99	11,06
visina (cm)	Niška Banja	120	147,00	190,00	167,14	7,67
	Sela Morav.vod.	80	156,00	184,00	169,21	6,06
masa (kg)	Niška Banja	120	50,00	110,00	73,83	10,73
	Sela Morav.vod.	80	54,00	105,00	76,06	10,27
indeks telesne mase (kg/m ²)	Niška Banja	120	18,69	39,06	26,39	3,29
	Sela Morav.vod.	80	19,27	34,29	26,42	2,90
pušenje-broj cigareta	Niška Banja	120	0,00	40,00	6,18	11,16
	Sela Morav.vod.	80	0,00	60,00	7,00	12,72
pušački staž	Niška Banja	120	0,00	40,00	6,65	11,49
	Sela Morav.vod.	80	0,00	45,00	6,23	11,78
sistolni krvni pritisak	Niška Banja	120	90,00	210,00	140,88	23,97
	Sela Morav.vod.	80	110,00	200,00	134,56	18,21
dijastolni krvni pritisak	Niška Banja	120	60,00	140,00	85,50	13,15
	Sela Morav.vod.	80	65,00	120,00	82,31	10,03
trigliceridi mmol/l	Niška Banja	120	0,57	8,60	1,72	1,29
	Sela Morav.vod.	80	0,63	5,10	1,35	0,64
ukupni holsterol mmo/l	Niška Banja	120	3,20	10,00	5,41	1,11
	Sela Morav.vod.	80	3,90	9,11	5,18	1,01
LDL holesterol mmol/l	Niška Banja	62	1,96	7,70	3,06	1,65
	Sela Morav.vod.	28	0,70	5,80	2,18	1,69

Tabela br. 27b. Karakteristike ispitivanog uzorka prema mestu boravka (teritorijalnoj jedinici)

Karakteristike ispitanika	Teritorijalna jedinica	Broj ispitanika	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
Ca iz hrane (mg)	Niška Banja	120	464,40	1340,16	857,86	137,55
	Sela Morav.vod.	80	621,44	1164,00	896,49	121,57
Mg iz hrane (mg)	Niška Banja	120	115,00	369,97	244,40	56,40
	Sela Morav.vod.	80	128,36	327,70	262,77	41,12
Ca iz unete vode (mg)	Niška Banja	120	18,02	120,10	61,46	21,94
	Sela Morav.vod.	80	52,38	213,74	118,24	34,97
Mg iz unete vode (mg)	Niška Banja	120	1,61	10,74	5,50	1,97
	Sela Morav.vod.	80	4,83	19,34	10,89	3,20
ugljeni hidrati (g)	Niška Banja	120	106,16	480,57	282,46	79,49
	Sela Morav.vod.	80	129,16	402,15	268,35	58,17
masti (g)	Niška Banja	120	59,54	187,26	116,65	27,03
	Sela Morav.vod.	80	76,16	174,06	119,65	21,67
belančevine (g)	Niška Banja	120	50,24	146,80	83,39	17,79
	Sela Morav.vod.	80	58,27	125,25	88,76	15,08

Ispitivanje homogenosti ispitivanog uzorka izvršeno je t-testom i χ^2 testom, a rezultati testova prikazani su tabelarno (tabele br. 28 i 29).

Tabela br. 28. Statistička značajnost razlike srednjih vrednosti indeksa telesne mase, starosti, telesne visine i telesne mase između ispitanika u Niškoj Banji i u selima priključenih na Moravski vodovod

Karakteristike ispitanika	Teritorijalna jedinica	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	p
Starost (godine)	Niška Banja	120	64,78	12,00	0,471
	Sela Morav.vod.	80	65,99	11,06	
Telesna visina (cm)	Niška Banja	120	167,14	7,67	0,044
	Sela Morav.vod.	80	169,21	6,06	
Telesna masa (kg)	Niška Banja	120	73,83	10,73	0,143
	Sela Morav.vod.	80	76,06	10,27	
Indeks telesne mase (kg/m ²)	Niška Banja	120	26,39	3,29	0,948
	Sela Morav.vod.	80	26,42	2,90	

Na osnovu t-testa zaključujemo da nema značajnih razlika između ispitanika iz posmatranih teritorijalnih jedinica u godinama života, telesnoj masi i indeksu telesne mase, te ovi faktori ne mogu uticati na razlike u incidenci oboljevanja od IBS. Ispitivane grupe su se statistički razlikovale jedino u visini ($p=0,044$), što svakako ne može uticati na razlike u incidenciji IBS u posmatranim teritorijalnim jedinicama (tabela br. 28).

Razlike u odnosu polova između grupe obolelih i zdravih u Niškoj Banji i u moravskim selima date su na tabeli br. 29.

Tabela br. 29. Razlike u odnosu polova između grupe obolelih i grupe zdravih ispitanika

	pol		ukupno
	m	ž	
OBOLELI ne	76	44	120
da	44	36	80
ukupno	120	80	200

p=0,239

Na osnovu χ^2 testa možemo da zaključimo da nema statistički značajne razlike u odnosu polova između grupe obolelih i grupe zdravih ispitanika (p=0,239) u celokupnom posmatranom uzorku.

Razlike u odnosu polova u grupi obolelih i zdravih u Niškoj Banji i u selima Moravskog vodovoda date su na tabeli br. 30 i 31.

Tabela br. 30. Razlike u odnosu polova u grupi obolelih i grupi zdravih u Niškoj Banji

	pol		ukupno
	m	ž	
OBOLELI ne	30	30	60
da	30	30	60
ukupno	60	60	120

Mesto: Niška Banja

p=1,000

Tabela br. 31. Razlike u odnosu polova u grupi obolelih i grupi zdravih u selima priključenim na Moravski vodovod

	pol		ukupno
	m	ž	
OBOLELI ne	46	14	60
da	14	6	20
ukupno	60	20	80

Mesto: sela Moravskog vodovoda

p=0,551

Na osnovu χ^2 testa zaključujemo da se odnos muškaraca i žena ne razlikuje između grupe obolelih i grupe zdravih ispitanika, niti u Niškoj Banji (tabela br. 30), niti u selima Moravskog vodovoda (tabela br. 31).

χ^2 testom je ispitivana homogenost ispitivanog uzorka u odnosu na naslednu predispoziciju za bolesti srca i diabetes, kao i za fizičku aktivnost.

Tabela br. 32. Razlike u naslednoj predispoziciji za bolesti srca u porodici po teritorijalnoj jedinici

		Bolest srca u porodici		ukupno
		ne	da	
mesto	Niška Banja	77	43	120
	Sela Morav.vod.	51	29	80
ukupno		128	72	200

p=0,535

Nije dokazana statistički značajna razlika u zastupljenosti bolesti srca u porodici u dve posmatrane teritorijalne jedinice (tabela br. 32).

Tabela br. 33. Razlike u naslednoj predispoziciji diabetes u porodici po teritorijalnoj jedinici

		Diabetes u porodici		ukupno
		ne	da	
mesto	Niška Banja	91	29	120
	Sela Morav.vod.	68	12	80
ukupno		159	41	200

p=0,242

Ispitivane grupe su bile homogene i po zastupljenosti diabetesa u porodici (tabela br. 33), te nasledne bolesti ne mogu uticati na razlike u incidenciji.

Tabela br. 34. Razlike u fizičkoj aktivnosti ispitanika po teritorijalnoj jedinici

		fizička aktivnost		ukupno
		ne	da	
mesto	Niška Banja	65	54	119
	Sela Morav.vod.	50	30	80
ukupno		115	84	199

p=0,270

Na osnovu χ^2 testa zaključujemo da je zastupljenost ispitanika koji se bave fizičkom aktivnošću u posmatranim teritorijalnim jedinicama ujednačen (tabela br. 34).

5.3.2 Razlike u prosečnim vrednostima faktora rizika

Statistikom t-testa je proveravano je da li se prosečne vrednosti faktora rizika razlikuju kod ispitanika iz Niške Banje i ispitanika iz sela priključenih na Moravski vodovod (tabela br. 35).

Tabela br. 35. Statistička značajnost razlike prosečnih vrednosti faktora rizika za IBS kod ispitanika

	Teritorijalna jedinica	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	p
Ca iz hrane (mg)	Niška Banja	120	857,8552	137,54795	0,043
	Sela Morav. vod.	80	896,4925	121,57004	
Mg iz hrane (mg)	Niška Banja	120	244,4049	56,39729	0,008
	Sela Morav. vod.	80	262,7715	41,11719	
Ca iz unete vode (mg)	Niška Banja	120	61,46050	21,939770	0,000
	Sela Morav. vod.	80	118,23769	34,974137	
Mg iz unete vode (mg)	Niška Banja	120	5,49778	1,968314	0,000
	Sela Morav. vod.	80	10,89106	3,199826	
pušenje-broj cigareta	Niška Banja	120	6,18	11,16	0,629
	Sela Morav. vod.	80	7,00	12,72	
pušački staž	Niška Banja	120	6,65	11,49	0,800
	Sela Morav. vod.	80	6,23	11,78	
ugljeni hidrati (g)	Niška Banja	120	282,46	79,49	0,175
	Sela Morav. vod.	80	268,35	58,17	
masti (g)	Niška Banja	120	116,65	27,03	0,407
	Sela Morav. vod.	80	119,65	21,67	
belančevine (g)	Niška Banja	120	83,39	17,79	0,027
	Sela Morav. vod.	80	88,76	15,07	

Na osnovu značajnosti t-testa možemo da zaključimo da su faktori rizika: broj cigareta, pušački staž, ugljeni hidrati i masti ujednačeno zastupljeni i u selima Moravskog vodovoda i u Niškoj Banji. Time je njihov uticaj na razliku u incidencijama u ove dve oblasti minimalan.

Ca i Mg iz vode i hrane i belančevine predstavljaju faktore koji značajno utiču na razliku u incidencijama. Posebno je izražena statistička značajnost razlike u unosu Mg i Ca preko vode ($p = 0,000$).

Razlike u faktorima rizika između bolesnih i zdravih ispitanika, ispitivane su t-testom u okviru svake teritorijalne jedinice (tabela br. 36 i 37).

Tabela br. 36. Razlike u faktorima rizika između bolesnih i zdravih ispitanika sa područja Niške Banje

IBS		Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	p
Ca iz hrane (mg)	ne	60	888.6528	110.49667	0,014
	da	60	827.0575	154.98672	
Mg iz hrane (mg)	ne	60	275.3882	44.28320	0,000
	da	60	213.4217	50.01751	
Ca iz unete vode (mg)	ne	60	66.45533	22.273768	0,012
	da	60	56.46567	20.591317	
Mg iz unete vode (mg)	ne	60	5.93767	1.997340	0,014
	da	60	5.05790	1.852367	

Na osnovu značajnosti t-testa, zaključujemo da su koncentracije Ca i Mg unete putem vode i hrane značajno veće kod zdravih ispitanika i u Niskoj Banji (tabela br. 36) i u selima priključenim na Moravski vodovod (tabela br. 37).

Tabela br. 37. Razlike u faktorima rizika između bolesnih i zdravih ispitanika sa područja Moravskog vodovoda

IBS		Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	p
Ca iz hrane (mg)	ne	60	913.4007	116.08402	0,030
	da	20	845.7680	126.46939	
Mg iz hrane (mg)	ne	60	274.3770	29.74050	0,001
	da	20	227.9550	50.80866	
Ca iz unete vode (mg)	ne	60	125.00225	33.238101	0,002
	da	20	97.94400	32.821915	
Mg iz unete vode (mg)	ne	60	11.50775	3.037093	0,002
	da	20	9.04100	3.020866	

5.3.3 Udeo vode za piće i hrane u preporučenom dnevnom unosu za Ca i Mg

Kod svih ispitanika izračunat je udeo vode i hrane u prosečnom dnevnom unosu Ca i Mg kod obolelih (tabela br. 38) i kod kontrolnih ispitanika (tabela br. 39).

Tabela br. 38. Udeo Ca i Mg iz vode i hrane u prosečnom dnevnom unosu kod obolelih ispitanika

NIŠKA BANJA								SELA MORAVSKOG VODOVODA							
Ca				Mg				Ca				Mg			
iz hrane		iz vode		iz hrane		iz vode		iz hrane		iz vode		iz hrane		iz vode	
mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
827,1	93,6	56,5	6,4	213,4	97,7	5,1	2,3	845,7	89,6	97,9	10,4	227,9	96,2	9,0	3,8

Tabela br. 39. Udeo Ca i Mg iz vode i hrane u prosečnom dnevnom unos kod kontrolnih ispitanika

NIŠKA BANJA								SELA MORAVSKOG VODOVODA							
Ca				Mg				Ca				Mg			
iz hrane		iz vode		iz hrane		iz vode		iz hrane		iz vode		iz hrane		iz vode	
mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
888,7	93,0	66,5	7,0	275,4	97,9	5,9	2,1	913,4	88,0	125,0	12,0	274,3	96,0	11,5	4,0

Znajući prosečne koncentracije Ca i Mg u litru vode u ispitivanim oblastima (navedeno u prethodnim rezultatima), uočavamo da su svi ispitanici u proseku unosili manje od 2 l vode dnevno, s tim što su zdravi ispitanici unosili više od bolesnih (tabela br. 38 i 39).

Razlike u udelu vode i hrane u preporučenom dnevnom unosu (PDU) za Ca (1000 mg) i Mg (350 mg) između ispitanika sa područja Moravskog vodovoda i ispitanika iz Niške Banje ispitivane su t-testom (tabela br. 40).

Tabela br. 40. Razlike u udelu vode i hrane u PDU za Ca i Mg kod ispitanika sa različitih teritorijalnih jedinica

Udeo u PDU	Teritorijalna jedinica	Br. ispitanika	Srednja vrednost %	Standardna devijacija	p
Ca iz hrane	Niška Banja	120	85,7855	13,75479	0,043
	Sela Morav.vod.	80	89,6492	12,15700	
Ca iz vode	Niška Banja	120	6,1460	2,19398	0,000
	Sela Morav.vod.	80	11,8238	3,49741	
Mg iz hrane	Niška Banja	120	69,8300	16,11351	0,013
	Sela Morav.vod.	80	75,0776	11,74777	
Mg iz vode	Niška Banja	120	1,5708	,56238	0,000
	Sela Morav.vod.	80	3,1117	,91424	

Na osnovu značajnosti t-testa zaključujemo da je u selima Moravskog vodovoda (oblast sa manjom incidencijom oboljevanja) statistički značajno veći udeo vode i hrane u PDU za Ca i Mg u odnosu na Nišku Banju (oblast sa većom incidencijom).

Iako je unos vode kod ispitanika, u proseku, bio manji od 2 l, znatno veća značajnost razike bila je u unosu Ca i Mg putem vode za piće ($p=0,000$) u odnosu na unos ovih minerala hranom ($p=0,013$ i $p=0,043$) (tabela br. 40).

5.3.4 Rezultati ispitivanja statističke značajnosti razlike u vrednostima faktora rizika za IBS kod ispitanika iz oblasti sa različitom tvrdoćom vode i koncentracijom Ca i Mg u vodi za piće

U istraživanju je procenjivan uticaj različitih vrednosti tvrdoće vode za piće i Mg i Ca iz vode na druge značajne faktore rizika za ishemijsku bolest srca (tabela br. 41), kao što su:

- ukupni holesterol u serumu
- LDL holesterol u serumu
- trigliceridi u serumu
- sistolni krvni pritisak
- dijastolni krvni pritisak.

Tabela br. 41. Uticaj tvrdoće vode, Ca i Mg na razlike u vrednostima faktora rizika za IBS kod ispitanika

	Teritorijalna jedinica	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	p
trigliceridi mmol/l	Niška Banja	120	1,7192	1,29262	0,019
	Sela Morav.vod.	80	1,3521	,63643	
ukupni holesterol mmo/l	Niška Banja	120	5,4114	1,11063	0,145
	Sela Morav.vod.	80	5,1846	1,01314	
LDL hol. mmol/l	Niška Banja	62	3,0551	1,65210	0,000
	Sela Morav.vod.	28	2,1780	1,69408	
sistolni krvni pritisak	Niška Banja	120	140,88	23,972	0,047
	Sela Morav.vod.	80	134,56	18,215	
dijastolni krvni pritisak	Niška Banja	120	85,50	13,148	0,054
	Sela Morav.vod.	80	82,31	10,030	

Značajne razlike kod ispitanika iz posmatranih oblasti postoje u vrednostima triglicerida, LDL holesterola i sistolnom krvnom pritisku. Svi parametri su značajno veći kod ispitanika koji su iz oblasti sa mekom vodom (Niška Banja). Ukupan holesterol i dijastolni krvni pritisak nisu pokazali statistički značajne razlike.

Analizom varijanse (ANOVA) upoređivani su unosi Ca i Mg iz vode i hrane kod ispitanika sa povišenim i niskim vrednostima triglicerida, ukupnog holesterola i LDL holesterola (tabele 42-44).

Tabela br. 42. Razlike u prosečnim vrednostima faktora rizika u odnosu na granične vrednosti triglicerida

Faktor rizika	Trigliceridi mmol/l	Br. ispita-nika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum	F	p
Ca iz hrane (mg)	≤1,7	7	845,42	88,92	698,25	963,25	0,32	0,572
	>1,7	193	874,32	133,81	464,40	1340,16		
Mg iz hrane (mg)	≤1,7	7	233,86	41,34	174,58	274,38	0,87	0,351
	>1,7	193	252,40	51,82	115,00	369,97		
Ca iz unete vode (mg)	≤1,7	7	77,29	48,18	30,03	157,13	0,22	0,639
	>1,7	193	84,42	39,16	18,02	213,74		
Mg iz unete vode (mg)	≤1,7	7	7,02	4,48	2,69	14,48	0,21	0,642
	>1,7	193	7,68	3,64	1,61	19,34		

ANOVA testom je utvrđeno da vrednosti Ca i Mg iz vode i hrane nisu imali uticaja na vrednost triglicerida kod ispitanika (tabela 42).

Tabela br. 43. Razlike u prosečnim vrednostima faktora rizika u odnosu na granične vrednosti ukupnog holesterola u serumu

Faktor rizika	Ukupni holesterol mmol/l	Br. isp.	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum	F	p
Ca iz hrane (mg)	≤5,2	118	879,55	115,34	464,40	1120,74	0,64	0,425
	>5,2	82	864,33	154,07	564,21	1340,16		
Mg iz hrane (mg)	≤5,2	118	266,42	44,36	115,00	369,97	26,27	0
	>5,2	82	230,65	53,99	115,60	327,70		
Ca iz unete vode (mg)	≤5,2	118	91,06	39,53	24,02	209,50	9,16	0,003
	>5,2	82	74,26	37,22	18,02	213,74		
Mg iz unete vode (mg)	≤5,2	118	8,30	3,68	2,15	19,30	9,33	0,003
	>5,2	82	6,73	3,45	1,61	19,34		

Ispitanici sa povišenim ukupnim holesterolom (iznad 5,2 mmol/l) imali su statistički manji unos Mg vodom i hranom i Ca vodom. Ca iz hrane nije značajno uticao na vrednosti ukupnog holesterola u serumu (tabela br. 43).

Tabela br. 44. Razlike u prosečnim vrednostima faktora rizika u odnosu na granične vrednosti LDL holesterola u serumu

Faktor rizika	LDL holesterol mmol/l	Br. isp.	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Minimum	Maksimum	F	p
Ca iz hrane (mg)	≤3,4	58	879,18	117,11	464,40	1139,85	0,28	0,599
	>3,4	32	868,48	159,80	564,21	1340,16		
Mg iz hrane (mg)	≤3,4	58	262,13	47,48	115,00	369,97	13,63	0
	>3,4	32	234,09	53,34	115,60	327,70		
Ca iz unete vode (mg)	≤3,4	58	88,81	38,78	24,02	209,50	3,71	0,056
	>3,4	32	77,24	39,75	18,02	213,74		
Mg iz unete vode (mg)	≤3,4	58	8,10	3,61	2,15	19,30	3,98	0,047
	>3,4	32	6,98	3,69	1,61	19,34		

Analizirajući razlike u prosečnim vrednostima faktora rizika u odnosu na granične vrednosti LDL holesterola u serumu utvrđeno je da je značajna razlika postojala u vrednostima Mg iz vode i hrane i Ca iz vode. Ispitanici sa značajno većim unosom Mg i Ca vodom i značajno većim unosom Mg hranom imali vrednosti LDL holesterola manje od 3,4 mmol/l (tabela br. 44). Ca iz hrane nije značajno uticao na vrednosti LDL holesterola kod ispitanika u ovom istraživanju.

5.3.5 Rezultati ispitivanja povezanosti svih ispitivanih faktora rizika za nastanak IBS

Za utvrđivanje povezanosti između svih ispitivanih faktora rizika, uključujući i nepormenljive (starost i pol) korišćena je korelaciona analiza i u okviru nje Pearson-ov koeficijent linearne korelacije, a dobijeni rezultati su prikazani na tabelama br. 45a i 45b.

Tabela br. 45a. Povezanost između različitih faktora rizika za IBS

		starost (godine)	ITM (kg/m ²)	pol	bolest srca u porodici	diabetes u porodici	fizička aktivnost	pušenje- broj cigareta	pušački staž
IBS	Pearson	-,005	,238**	,083	,430**	,151*	-,090	,244**	,376**
	R p	,943	,001	,241	,000	,033	,204	,001	,000
Sistolni krvni pritisak	Pearson	,067	,328**	,092	,362**	,187**	,110	,188**	,250**
	R p	,344	,000	,197	,000	,008	,122	,008	,000
Dijastolni krvni pritisak	Pearson	,008	,274**	,040	,312**	,131	,056	,233**	,273**
	R p	,914	,000	,575	,000	,064	,430	,001	,000
trigliceridi mmol/l	Pearson	-,262**	,283**	-,075	,312**	,140*	-,078	,288**	,306**
	R p	,000	,000	,289	,000	,048	,275	,000	,000
ukupni holesterol mmo/l	Pearson	-,010	,369**	,060	,268**	,204**	-,100	,178*	,188**
	R p	,883	,000	,395	,000	,004	,162	,012	,008
LDL hol. mmol/l	Pearson	-,098	,331**	-,013	,202**	,169*	-,029	,098	,147*
	R p	,174	,000	,853	,005	,018	,692	,171	,040

* manja statistička značajnost

**veća statistička značajnost

Tabela br. 45b. Povezanost različitih faktora rizika za IBS

		Ca iz hrane (mg)	Mg iz hrane (mg)	Ca iz unete vode (mg)	Mg iz unete vode (mg)	tvrdća vode °dH	ugljeni hidrati (g)	masti (g)	belančevi ne (g)
IBS	Pearson R p	-,257** ,000	-,551** ,000	-,360** ,000	-,358** ,000	-,250** ,000	,331** ,000	,359** ,000	-,488** ,000
Sistolni krvni pritisak	Pearson R p	-,271** ,000	-,410** ,000	-,256** ,000	-,254** ,000	-,141* ,047	,370** ,000	,263** ,000	-,398** ,000
Dijastolni krvni pritisak	Pearson R p	-,231** ,001	-,340** ,000	-,264** ,000	-,262** ,000	-,130 ,067	,317** ,000	,253** ,000	-,328** ,000
trigliceridi mmol/l	Pearson R p	,050 ,485	-,072 ,311	-,196** ,005	-,196** ,005	-,165* ,019	,325** ,000	,206** ,003	-,243** ,001
ukupni holesterol mmo/l	Pearson R p	-,023 ,746	-,224** ,001	-,160* ,024	-,158* ,025	-,104 ,145	,334** ,000	,172* ,015	-,219** ,002
LDL hol. mmol/l	Pearson R p	-,012 ,868	-,191** ,008	-,188** ,008	-,191** ,008	-,251** ,000	,289** ,000	,244** ,001	-,179* ,012

* manja statistička značajnost

**veća statistička značajnost

Na osnovu korelacione analize, možemo zaključiti da:

- Ca i Mg iz vode, su u negativnoj korelaciji sa posmatranim faktorima rizika. Manje vrednosti Ca i Mg mogu da budu uzrok pojave IBS i povišenih vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, ukupnog i LDL holesterola, dok je tvrdća u negativnoj korelaciji sa IBS, sistolnim krvnim pritiskom, trigliceridima i LDL holesterolom.
- Ca i Mg iz hrane su u negativnoj korelaciji sa IBS i sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom, dok su bez uticaja na vrednosti triglicerida. Ca iz hrane ne utiče ni na vrednosti ukupnog i LDL holesterola.
- ITM je u pozitivnoj korelaciji sa posmatranim faktorima rizika. Ispitanici sa višim vrednostima ITM imaju veće šanse da obole od IBS i veće šanse da imaju povišene vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, ukupnog i LDL holesterola.

8. Nasledna predispozicija za bolesti srca i diabetes je takođe u pozitivnoj korelaciji sa posmatranim faktorima rizika. Ispitanici koji su imali pomenute bolesti u porodici imaju veće šanse da obole od IBS i veće šanse da imaju povišene vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, ukupnog i LDL holesterola, s tim što je diabetes u porodici bez uticaja na dijastoli krvni pritisak.
9. Veći broj cigareta i duži pušački staž prouzrokuju veći rizik za oboljevanje od IBS i utiču na povećanje vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida i ukupnog i LDL holesterola u serumu (broj cigareta ne utiče na vrednosti LDL holesterola, već samo pušački staž).
10. Ugljeni hidrati i masti su u pozitivnoj korelaciji sa svim posmatranim faktorima rizika, za razliku od belančevine koje su u negativnoj korelaciji sa vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida, ukupnog i LDL holesterola.
11. Pol i fizička aktivnost nisu pokazali značajnu korelaciju sa oboljevanjem od IBS i vrednostima posmatranih faktora rizika, kao ni broj godina ispitanika, gde je obrnuta korelacija utvrđena samo za vrednosti triglicerida.

5.3.6 Rezultati binarne logističke regresione analize

Od svih faktora rizika za IBS koji su posmatrani u ovom istraživanju, binarnom logističkom regresionom analizom dobijen je prediktivni model u kome su se kao prediktori za nastanak IBS izdvojili:

- Mg iz vode (ekvivalentno Ca iz vode),
- Mg iz hrane
- masti
- bolest srca u porodici
- pušački staž
- belančevine.

S obzirom na to da su vrednosti za Mg i Ca iz vode računati na osnovu broja popijenih čaša, ova dva merenja su u idealnoj korelaciji, tako da imaju podjednak uticaj na pojavu IBS. U prediktivnom modelu može da učestvuje samo jedan od ova dva faktora.

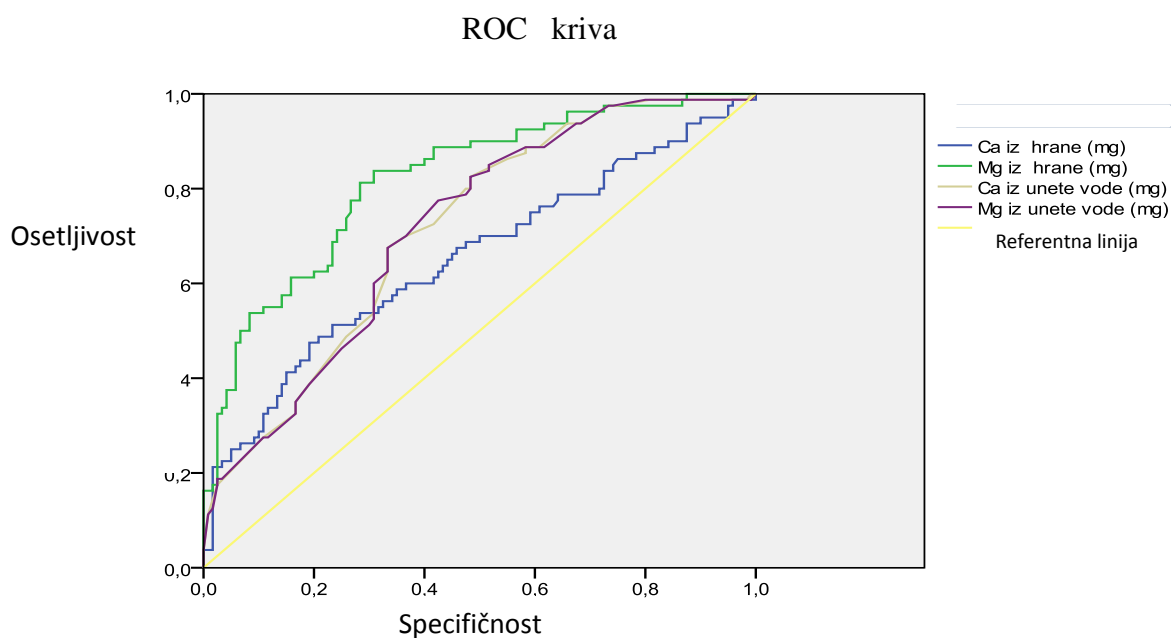
Rezultati binarne logističke regresione analize dati su na tabeli br. 46 gde uočavamo da najveći uticaj na dobijanje IBS od svih ispitivanih faktora rizika imaju **Mg iz vode** (ekvivalentno Ca iz vode), **Mg iz hrane i masti (p = 0,000)**.

Tabela br. 46. Prediktivni model različitih faktora rizika za IBS (binarna logistička regresija)

Prediktori	B	Standardna greška	Wald	Stepen slobode	p	Exp(B) [OR]	Donja granica 95%CI	Gornja granica 95%CI
Bolest srca u porodici	1,928	,599	10,373	1	,001	6,873	2,149	22,554
Pušački staž	,088	,028	9,630	1	,002	1,092	1,033	1,154
Mg iz hrane mg	-,033	,007	21,315	1	,000	,967	,954	,981
Ca iz unete vode mg	-,040	,010	15,911	1	,000	,961	0,942	0,980
Mg iz unete vode mg	-,430	,108	15,814	1	,000	,650	,526	,804
Masti g	,057	,014	16,052	1	,000	1,058	1,030	1,088
Belančevine g	-,060	,020	9,482	1	,002	,942	,906	,978
Konstanta	6,004	2,082	8,319	1	,004	404,934		

5.3.6 Određivanje najnižih protektivnih dnevnih količina Ca i Mg iz vode i hrane za nastanak IBS

Protektivna količina Mg i Ca iz vode i iz hrane za nastanak IBS određena je na osnovu ROC analize (grafikon br. 20 i tabela br. 47).



Grafikon br. 20. Protektivna količina Mg i Ca iz vode i hrane za IBS

Tabela br. 47. Protektivna količina Mg i Ca iz vode i hrane za IBS

Rezultati testa	Površina ispod krive	Standardna greška	p	Granična vrednost (IBS pozitivan ako je $\leq$)
Ca iz hrane (mg)	,653	,041	,000	802,86
Mg iz hrane (mg)	,820	,030	,000	260,33
Ca iz unete vode (mg)	,715	,036	,000	75,7
Mg iz unete vode (mg)	,716	,036	,000	6,87

Istraživanjem je pokazano da je kod ispitanika minimalna dnevna protektivna količina Ca iz hrane za IBS bila 802,86 mg, a iz vode 75,7 mg, dok su za Mg minimalne protektivne dnevne količine iz hrane iznosile 260,33 mg, a iz vode 6,87 mg.

6. DISKUSIJA

6.1 DISKUSIJA REZULTATA KOJI SE ODNOSI NA TVRDOĆU VODE ZA PIĆE

Prvi nacrt o tvrdoći vode za piće u vidu dokumenta koji je uticao na razvoj smernica SZO za kvalitet vode za piće sa aspekta tvrdoće vode i zaštite zdravlja, pripremio je Dr Joseph Cotruvo iz Vašingtona, SAD. Mnogobrojni stručnjaci u okviru radnih grupa, dugi niz godina radili su na izlasku četvrtog izdanja 2011. godine u kome se sagledavaju svi aspekti uticaja tvrdoće vode na ljudsko zdravlje (40).

Voda za piće koja sadrži umerene količine minerala (do 172 mg/l Ca) može imati značajne povoljne efekte na zdravlje (134), zato što je bioraspoloživost minerala iz vode, bolja nego iz hrane (135). Studija koja se bavila upoređivanjem apsorpcije Ca iz vode bogate ovim elementom (476 mg/l) sa apsorpcijom Ca iz mleka devet dojlja, zaključila je da takve mineralne vode predstavljaju odlične izvore Ca (136). Apsorpcija minerala iz vode proučavana je i na životinjskim modelima, pri čemu je dokazano da je bioraspoloživost Mg iz vode slična bioraspoloživosti Mg iz soli koje se koriste u terapiji i dijetetskoj suplementaciji (137). Studija rađena pre desetak godina kod osoba sa niskim intracelularnim koncentracijama Mg, dokazala je da je moguće povećati intracelularne koncentracije Mg do nivoa koji postoji kod zdravih ukoliko svakodnevno, tokom dve nedelje, piju 1 l mineralne vode bogate Mg (Mg 110 mg/l) (138).

Uloga tvrdoće vode za piće je široko istraživana i procenjivana dugi niz godina u studijama koje su razmatrale regionalne razlike u kardiovaskularnim bolestima u zavisnosti od vrednosti tvrdoće lokalne vode za piće (139,140). Pre nekoliko decenija, Crawford, Gardner i Morris su pokazali da su promene u kardiovaskularnoj smrtnosti između 1951. i 1961. godine bile povezane sa promenama u tvrdoći vode (141). Posle kritičkih razmatranja pomenute studije i nakon izmena i dopuna podataka i metoda, njen opšti zaključak je potvrđen. U studiji koja je ukazala na promene u tvrdoći vode za piće u delovima Engleske i

Velsa između 1961. i 1971. godine, utvrđeno je značajano smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta sa povećanjem tvrdoće vode, kod muškaraca, ali ne i kod žena (142).

Studija u Finskoj dokazala je da povećanje tvrdoće vode za 1⁰dH smanjuje rizik od akutnog infarkta miokarda za 1% (143).

Geografske, regionalne distribucije vrednosti tvrdoće vode razlikuju se ne samo između zemalja, već i unutar jedne zemlje, ukazujući na značaj geomorfoloških karakteristika zemljišta sa kojih su izvorište vode, koje uslovljavaju visoku varijabilnost u mineralnom sadržaju vode (144). Sadržaj magnezijuma i kalcijuma u podzemnim vodama Srbije varira u veoma širokom opsegu u zavisnosti od posmatranog područja i posledica je veoma složene geološke građe Srbije (145). Ovo najbolje potvrđuju primeri rejon Karpato-balkanida, sa dominantnim rasprostranjenjem karstifikovanih stenskih masa i rejon Vardarske zone sa dominantnim rasprostranjenjem ofiolita, ali i znatno složenijom građom (145).

Mernjem tvrdoće vode u brojnim vodovodima u Srbiji utvrđeno je da se tvrdoća vode kreće od 5,67⁰dH u Ivanjici do 25,98⁰dH i 26⁰dH u Požarevcu i Kraljevu, dok većina gradova, među kojima je i Niš, ima vodu umerene tvrdoće, između 11-14⁰dH (146).

Naše istraživanje, pokazalo je da postoji veći raspon u vrednostima tvrdoće Niškog vodovodnog sistema (NIVOS) i to od prosečne vrednosti tvrdoće vode izvorišta Studena od 9,30⁰dH (min 7,80⁰dH) - **srednje meka voda** do tvrdoće vode moravskih izvorišta od 18,30⁰dH (max 22,20⁰dH) - **tvrdi voda**, dok ostala izvorišta kojima se najvećim delom snabdeva grad Niš imaju prosečne vrednosti tvrdoće vode od 13-14⁰dH (min 10,30⁰dH - max 16,30⁰dH) i pripadaju grupi **umereno tvrdih voda** (12-18⁰dH). U vodama niškog vodovodnog sistema koncentracije Ca i Mg, u posmatranom periodu, merene na različitim mestima uzorkovanja, skoro da se ne menjaju tokom vremena i njihova vrednost zavisi isključivo od izvorišta vodosnabdevanja, a teritorijalna distribucija Ca i Mg slična je distribuciji tvrdoće vode. Ovi rezultati merenja tvrdoće vode i sadržaja Ca i Mg u skladu su sa rezultatima merenja ovih parametara više od deset godina unazad u laboratoriji JKP „Naissus” (95).

Tako stanovnici Niške Banje i okolnih mesta koja se snabdevaju vodom sa izvorišta čija je voda najmanje tvrdoće (Studena) sa jednim litrom vode unesu u organizam prosečno 60,05 mg Ca i 5,37 mg Mg, za razliku od stanovnika sela priključenih na Moravski vodovod,

koji u jednom litru, prosečno, imaju skoro duplo više ovih minerala- Ca 104,75 mg/l, a Mg 9,67 mg/l. Ovakve vrednosti Mg (oko 10 mg/l) i Ca (>70 mg/l) u vodi za piće Moravskog vodovoda, po rezultatima studija rađenih u svetu, jesu vrednosti koje mogu biti od značaja u prevenciji ishemijske bolesti srca (119, 120). Na osnovu rezultata studije koja je rađena u Švedskoj, verovatnoća da se infarkt preživi, odnosno 7,6% manji rizik od smrti od akutnog infarkta miokarda (95% CI = 2,1-13,1) dokazan je kod ispitanika u 18 Švedskih opština, starosti 50-74 godine koji su konzumirali vodu sa više od 8,3 mg/l Mg. U pomenutoj studiji gde je veliki broj ispitanika imao niži unos magnezijuma od preporučenog, ispitanici sa najnižim unosom (157 mg Mg dnevno), koristili su vodu za piće sa 3,5 mg/l Mg, što znači da ukoliko su unosili 2 l vode dnevno imali bi 4,5% dodatak unosu putem hrane. Ako bi umesto toga konzumirali vodu sa 40 mg/l Mg, dodatak bi bio 50%, a ukupni dnevni unos oko 240 mg (141).

Nišlije, najvećim delom snabdevajući se vodom sa izvorišta Ljuberada, Mokra, Divljana, Krupac i Mediana unose sa jednim litrom vode prosečno 80-90 mg Ca i 6-8 mg Mg. Ukoliko uzmemo preporuku SZO od optimalnih 2 l vode dnevno, zaključujemo da će u tom slučaju Nišlije unositi vodom 17% od PDU (preporučeni dnevni unos) Ca i oko 4 % od PDU Mg, stanovnici sela priključenih na Moravski vodovod oko 21% od PDU Ca i oko 6% od PDU Mg, a stanovnici Niške Banje oko 11% PDU Ca i oko 3% PDU Mg.

Tvrda voda nema štetnih efekata po zdravlje ljudi, zaključak je sa sastanka SZO održanog 21-22. januara 2008. godine u Ženevi. Kozísek, šef Nacionalnog referentnog Centra za vodu za piće u Pragu, Češka, predložio je na tom sastanku, da se nivo Ca i Mg u vodi za piće dovede do vrednosti od 40-80 mg/l i 20-30 mg/l, respektivno, obzirom da dosadašnja istraživanja pokazuju da ove vrednosti mogu delovati preventivno na kardiovaskularni sistem (147). Dosadašnji rezultati istraživanja bi mogli rezultovati donošenjem zakona na nivou država, kojim bi države bile obavezne da tamo gde su niski sadržaji Ca i Mg u vodi za piće, izvrše modifikaciju do optimalnih preventivnih vrednosti za KVO. Međutim, mehanizmi i tehnička rešenja kojima tvrda voda može uticati na smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti i dalje su predmet rasprave. Na konstataciju da meka voda ima opipljive prednosti koje se odnose na manje stvaranje kamenca u aparatima, cevima i na drugim površinama, kao i da zahteva manju upotrebu sapuna prilikom pranja, Kozísek dodaje: „Ako su zdravstveni i

tehnički aspekti u suprotnosti, treba odlučiti šta je važnije za društvo"(148). I u našoj zemlji, novi propisi u kontroli kvaliteta vode svakako će doprineti poboljšanju zdravlja (149).

6.2. DISKUSIJA REZULTATA EKOLOŠKE STUDIJE

Ekološke epidemiološke studije su među prvima (šezdesetih godina prošlog veka) ukazale na protektivnu ulogu minerala iz vode za piće na kardiovaskularne bolesti-infarkt miokarda, hipertenziju, srčane aritmije. Jedna od prvih studija rađena je u Kanadi i ispitivala smrtnost od kardiovaskularnih bolesti među muškarcima starosti 35-64 godina u 516 kanadskih opština, u odnosu na 14 karakterističnih parametara kvaliteta vode lokalnog vodosnabdevanja, uzimajući u obzir i lokalne indekse socio-ekonomskog statusa i klimatskih uslova. Rezultati studije su pokazali da postoji obrnuta zavisnost između kardiovaskularne smrtnosti i tvrdoće vode, pri čemu je smrtnost bila manja od 15-30 % u zavisnosti od geografskog područja i stepena tvrdoće vode (150). Studija rađena u Švedskoj (151) demonstrirala je negativnu povezanost tvrdoće vode i mortaliteta od ishemijske bolesti srca, analizirajući srednju vrednost tvrdoće vode, a ne nivoe minerala i to u oblastima u kojima se hemijski sastav vode za piće nije menjao tokom ispitivanog perioda.

Nekoliko studija rađenih u SAD (152, 153) i u Engleskoj (154) dokazale su obrnute korelacije između stope smrtnosti od hipertenzije i IBS i koncentracije Ca i Mg u vodi za piće. Među najpoznatijim studijama tog perioda bila je ona u kojoj je Schroeder, pokazao negativnu povezanost između mortaliteta od KVO kod muškaraca starosti 45-64 godine i tvrdoće vode u 163 najvećih gradova SAD, saževši svoje rezultate u ubedljivu izreku „Meka voda, tvrde arterije” (152).

Druga istraživanja u SAD (155) prikazuju takođe obrnutu, ali statistički neznačajnu korelaciju između koncentracije Mg u vodi i IBS mortaliteta.

Ekološka studija rađena u Francuskoj, u periodu 1988-1992 godine, kada su stope smrtnosti od KVO su bile veće u francuskoj populaciji Puy de Dôme u odnosu na ostali deo Francuske (za mušku populaciju 335.7 nasuprot 287,9 na 100.000 osoba / godišnje, a za žensku populaciju 354.8 nasuprot 327.3 na 100.000 osoba / godišnje), pokazala je statistički

manju stopu smrtnosti od ishemijske bolesti srca u ruralnom području u odnosu na gradsko u kojem je tvrdoća vode za piće bila veća (156).

Vezu između kardioprotektivnih supstanci u vodi za piće, kao što su Ca i Mg i geografskih varijacija u oboljevanju od ishemijske bolesti srca najviše su proučavali Finski naučnici (157, 158). Istraživanja sprovedena u toj zemlji pokazala su, da su geografske razlike u nivoima geohemijskih jedinjenja tokom dužeg vremenskog perioda zanemarljive i da postoji stabilnost vodenih i zemljišnih mineralnih kompozicija (159). U ekološkoj studiji (160) koja je rađena u Finskoj i ispitivala relacije između koncentracije Mg i F vodi za piće i prevalencije kardiovaskularnih oboljenja, utvrđeno je da različite koncentracije magnezijuma u vodi za piće prouzrokuju velike varijacije u prevalenciji ishemijske bolesti srca, s obzirom na vrednost relativnog rizika od 7,82.

Allwright i sar. (161) su posmatrali tri stambene zone Los Angelesa u kojima su ispitivali međuzavisnost između mortaliteta od IBS i različitih nivoa tvrdoće vode za piće u odnosu na starost, pol i socijalni status. Srednje vrednosti Mg u vodi za piće, koje se nisu menjale u prethodnih 10 godina bile su u istom razmeru sa srednjim vrednostima Ca koje su izmerene u istim zonama. Kada su te zone upoređivane nađene su promene u mortalitetu od IBS u zavisnosti od koncentracije Mg i Ca u vodi, mada je 85% od ispitivane populacije bilo izloženo nivoima Mg koji su izmereni u svakoj od tih oblasti. Ova studija je pokazala nesignifikantno smanjenje IBS mortaliteta sa promenama nivoa Mg u vodi, verovatno zbog stalnog kretanja ispitanika iz jedne u drugu zonu.

Nivoi IBS smrtnosti u Južnoj Africi pokazali su negativnu zavisnost ($p < 0.02$) sa nivoima Mg u vodi za piće (162). Interesantno je da kod crnaca nije pronađena takva veza.

Teidge (163) je radio studiju od 10 godina u oblasti Istočne Nemačke. Incidencije infarkta miokarda u oblastima sa tvrdom vodom upoređivane su sa incidencijama u oblastima sa mekom vodom. Koncentracije Mg bile su 2-48 mg/l, a srednje vrednosti koncentracije Mg varirale su 2,9-5,8mg/l. Pad od 38% u incidenciji infarkta miokarda od 322 obolelih na 100000 ljudi na 206 obolelih bio je povezan sa povećanjem koncentracije Mg.

I druge studije potvrđuju da nizak nivo Mg u vodi za piće predstavlja rizik faktor za infarkt miokarda, naročito kod muškaraca (164). Rylander (165) je istraživao Mg u vodi za piće u Švedskoj i utvrdio promene u koncentraciji Mg pri čemu su niski nivoi Mg

prouzrokovali značajne razlike u incidenciji KVS mortaliteta. U istraživanje su bila uključena samo naselja koja su bez promena u hemijskom sastavu vode za piće minimum 20 godina. Podaci o smrti u desetogodišnjem periodu za IBS i cerebrovaskularne bolesti u 27 opština bili su standardizovani za uzrastnu grupu i povezani sa podacima za mortalitet za celu zemlju. Poređenje sa očekivanim brojem smrtnih slučajeva pokazalo je pad u relativnom riziku od 1.1 sa 1 mg/l Mg na 0,78 sa 15 mg/l Mg. Studija je pokazala negativnu korelaciju između Mg u vodi za piće i IBS smrtnosti. Negativna korelacija bila je naročito izražena kod muškaraca ($p < 0.01$).

Rezultati ovog istraživanja su u skladu sa rezultatima mnogih studija u kojima je inverzan odnos između tvrdoće vode i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta potvrđen kada su posmarane velike geografske oblasti tj. velike populacije (166, 167), dok obrnuta zavisnost često nije dokazana kada su posmatrane manje geografske oblasti (102).

U našem istraživanju, posmatrajući veće geografske oblasti Nišavskog okruga formirane kao odvojene celine sa različitom tvrdoćom vode za piće, utvrđena je obrnuta zavisnost između prosečnih vrednosti tvrdoće vode (i koncentracije elemenata koji je čine) i incidencije ishemijske bolesti srca:

Niška Banja - tvrdoća vode **9,30⁰dH** (Mg 5,37mg/l, Ca 60,05mg/l)- ukupna sirova stopa incidencije **226,42**

Niš - tvrdoća vode **9,30 - 14,08⁰dH** (Mg 5,37- 7,78 mg/l, Ca 60,05-88,93 mg/l)- ukupna sirova stopa incidencije **181,79**

Sela Moravskog vodovoda - tvrdoća vode **18,30⁰dH** (Mg 9,67 mg/l, Ca 104,75 mg/l) ukupna sirova stopa incidencije **82,60**.

Istraživanje je potvrdilo pretpostavku da su najveće stope incidencije od IBS u oblastima Nišavskog okruga gde je voda za piće najmekša i sa najmanjom koncentracijom Ca i Mg (Niška Banja) i obrnuto (sela priključena na Moravski vodovod). Mann Whitney U testom i z-testom je potvrđeno da su razlike u stopama incidenije IBS između ove dve oblasti statistički značajne, za svaku posmatranu godinu. Kruskal-Wallisovim testom kod populacije starosti do 49 i 50-69 godina i u celokupnoj posmatranoj populaciji, utvrđena je značajna razlika u oboljevanju od IBS u odnosu na vrednosti tvrdoće vode.

U našem istraživanju, u nekim manjim geografskim područjima, kao što su gradske opštine Mediana, Palilula i Crveni Krst, iako je voda umereno tvrda, sirove stope incidencije su približne ili veće u odnosu na Nišku Banju gde je voda srednje meka, što je naročito uzrađeno za populaciju stariju od 50 godina. Obzirom da se radi o gradskoj populaciji, nameće se zaključak da na pojavu IBS imaju uticaj i mnogi „urbani” faktori rizika, koji nisu obuhvaćeni ovim istraživanjem (stres, buka...), a čiji je uticaj na pojavu kardiovaskularnih bolesti pokazan u drugim studijama (168, 169). Ovu tvrdnju potkrepljuju i rezultati našeg istraživanja koji se odnose na ispitanike iz seoskih i gradskih oblasti Niške Banje, a pri tome se snabdevaju vodom sa istog izvorišta. Naime mnogo su veće prosečne ukupne sirove stope incidencije kod ispitanika sa teritorije Niške Banje bez sela (226,42) u odnosu na oblast Niške Banje sa okolnim selima (175,79).

Uzrastno-specifične stope incidencije kod osoba do 69 godina starosti veće kod muškaraca nego kod žena u svim teritorijalnim jedinicama - izuzetak je područje Niške Banje u 2010. godini i populacija sela Moravskog vodovoda od 50-69 godina u 2010. i 2011. god.

Najviše standardizovane stope incidencije bile su kod muškaraca starosti 50-69 godina, dok su sirove uzrasto-specifične stope incidencije kod oba pola najviše kod osoba starijih od 70 godina. U svim uzrastnim grupama, dokazana je statistički značajna razlika u oboljevanju od IBS u odnosu na tvrdoću vode, osim kod starijih preko 70 godina. Ovo je razumljivo, imajući u vidu da su aterosklerotične promene koronarnih arterija u osnovi ishemijske bolesti srca. Poznato je da pored starosti, u patogenezi ateroskleroze učestvuju brojni faktori rizika, međutim ukoliko osoba nema ni jedan faktor rizika, 60% koronarnih arterija će biti prekriveno aterosklerotičnim pločama u 85. godini, ako osoba puši to će se desiti u 65. godini, ako ima arterijsku hipertenziju u 52. godini, a ukoliko ima diabetes u 42. godini (146). Zbog pojave ishemijske bolesti srca kod muškaraca pre 45. godine i žena pre 55. neophodno je blagovremeno otkrivanje, praćenje ("tracking") i suzbijanje prekursora i faktora rizika za kardiovaskularne bolesti još od dečjeg uzrasta (146).

Kod populacije iznad 70 godina starosti veća stopa oboljevanja kod žena utvrđena je u većem broju teritorijalnih jedinica: opština Niška Banja u 2011. i 2012. godini (dve najveće stope incidencije u ovom istraživanju: 1474,92 i 1179,94), opština Pantelej i Crveni Krst u 2011. i opština Palilula u 2010. i 2012. godini.

Slična ekološka studija rađena pre desetak godina u Finskoj ispitala je uticaj Ca, Mg, Al, Cu, F, Fe, Zn i nitrata u lokalnim podzemnim vodama na prostorne varijacije u incidenciji akutnog infarkata miokarda među muškarcima i ženama od 35-74 godine i to među seoskim stanovništvom u periodu 1991-2003. Na osnovu podataka za 67755 muškaraca i 25450 žena, koji su dobiveni iz Finskog registra o kardiovaskularnim bolestima, korišćenjem Bayesian modela, dokazano je da je prirast nivoa Mg u lokalnim podzemnim vodama za 1mg/l udružen je sa 2% (95% HDR-0.0391,-0.0028) smanjenjem incidencije AMI kod seoskog stanovništva. Visoka učestalost AMI u istočnoj Finskoj povezana je sa „mekim” podzemnim vodama, siromašnim u Mg. Povezanost za druge minerale nije utvrđena (170).

Na osnovu laboratorijskih analiza vode za piće koje vrši laboratorija JKP „Naissus” Niš u okviru redovnog sistema monitoring kvaliteta vode za piće sistema NIVOS, unazad više od dvadeset godina, u uzorcima vode sa različitih izvorišta, osim razlika u nivou Ca i Mg, nije utvrđena značajna razlika u koncentraciji drugih minerala, odnosno prisustvo drugih minerala ili nije dokazano (Cu, Zn, Pb, Cd, Hg, Ni) ili je u zanemarljivim količinama (Na, K, Al, Fe, Mn, Cr) koje nisu različite između pojedinih izvorišta (95). Takođe vrednosti nitrata ne variraju značajno između izvorišta, te su u ovom istraživanju sagledavane samo vrednosti tvrdoće vode i sadržaja Ca i Mg.

6.3 DISKUSIJA REZULTATA ANAMNESTIČKE STUDIJE

6.3.1 Ukupan uzorak i faktori rizika za IBS

Nekoliko anamnestičkih studija je još od devedesetih godina prošlog veka ukazalo na negativnu asocijaciju između kardiovaskularnog moratliteta i elemenata koji čine tvrdoću vode za piće, prvenstveno magnezijuma (119-121). Iako ova asocijacija nije nužno pokazivala uzročnost, ona je u skladu sa dobro poznatim efektima magnezijuma na kardiovaskularni sistem. Studija koja je proučavala varijacije u incidenciji ishemijske bolesti srca između britanskih gradova, uzimajući u obzir sve poznate faktore rizika, u zaključku

navodi da se veći deo razlika u incidenciji odnosi na već poznate faktore rizika, dok je preostali neobjašnjivi deo razlika najverovatnije povezan sa faktorima životne sredine ili sa kombinovanim efektom širokog spektra manjih faktora rizika (171).

I Britanska regionalna studija o srcu, rađena među muškarcima starosti od 40-59 godina u gradovima Velike Britanije, u kojoj je takođe stavljen akcenat na poznate faktore rizika za kardiovaskularne bolesti (starost, indeks telesne mase, povišen krvni pritisak pušenje, povišen ukupan i LDL holesterol u serumu, alkohol, fizička aktivnost) u zaključku navodi da su ovi faktori rizika objasnili samo deo geografskih varijacija u oboljevanju od KVO i da su neki „urbani” faktori ostali nepoznati i nejasni (172). Prva faza ove studije pokazala je da je efekat tvrdoće vode na kardiovaskularni morbiditet nelinearan, tj. da je maksimalni efekat u opsegu od veoma meke do umereno tvrde vode. Naime, procenat obolelih je 10-15% bio veći u oblastima sa mekom vodom u odnosu na oblasti sa umereno tvrdom vodom (do 18 °dH), dok povećanje tvrdoće do opsega veoma tvrde vode (30 °dH i više) nije u toj meri uticalo na smanjenje morbiditeta od KVO (173).

Rezultati ove anamnestičke studije odnose se na procenu uticaja različitih vrednosti tvrdoće vode i sadržaja Mg i Ca na oboljevanje od IBS uzimajući u obzir i uticaj drugih poznatih faktora rizika za IBS, kao i njihovu međusobnu povezanost i interakcije.

U okviru ove anamnestičke studije, ukupan uzorak pretežno je obuhvatio ispitanike muškog pola i to 58,5%, a nešto manje žena 41,5%, što je u skladu sa podacima o strukturi oboljevanja od ove bolesti ne samo u Niškom regionu, već i u celoj zemlji (19). Grupe (oboleli - kontrole) su bile homogene prema polu i prema uzrastu, a najviše ispitanika bilo je uzrasta preko 50 godina.

Iako su rezultati ovog istraživanja pokazali da ispitanici Nišavskog regiona unose u proseku manje od 2 l vode dnevno, dokazan je statistički značajno veći udeo vode u preporučenom dnevnom unosu (PDU) Ca i Mg kod ispitanika iz sela priključenih na moravska izvorišta (oblast sa najmanjom incidencijom IBS) u odnosu na ispitanike iz Niške Banje (oblast sa najvećom incidencijom IBS). Schimatschek u svojoj studiji navodi da i relativno nizak unos Mg i Ca vodom za piće može biti od značaja za sprečavanje Mg i Ca nedostataka (174), što je i ovo istraživanje potvrdilo, obzirom da su evidentirane posledice na zdravlje i pri prosečnom unosu vode manjem od 2 l.

Durlach (175) je više puta naglasio tzv. kvalitativni značaj elemenata, naročito Mg iz vode za piće. Naime, njegova veća bioraspoloživost u poređenju sa Mg iz hrane nije samo zbog veće gastrointestinalne resorpcije, već i zbog njegove veće upotrebe usled biološke prednosti oblika Mg u vodi (heksahidratizirani jon) (176). Sa druge strane, dokazano je da meka vode može značajno da smanji sadržaj različitih elemenata (uključujući Mg i Ca) u hrani ako se koristi za kuvanje povrća, mesa i žitarica (177). Nasuprot tome, ukoliko se koristi za kuvanje, tvrda voda smanjuje gubitak elemenata, odnosno sadržaj Ca i Mg u pripremljenoj hrani. Dakle, u oblastima gde se za vodosnabdevanje koristi meka voda, moramo uzeti u obzir ne samo niži unos magnezijuma i kalcijuma iz vode za piće, već i manji unos Mg i Ca iz hrane zbog kuvanja u mekoj vodi. Svi ovi aspekti doprinose boljem razumevanju korisnih efekata na zdravlje „relativno niskog unosa” Mg i Ca putem vode za piće. U svakom slučaju, zaštitno dejstvo Mg i Ca iz vode za piće ne može biti linearno (kvantitativno) proporcionalno učešću vode za piće u ukupnom nutritivnom unosu.

Statistikom t-testa, u ovom istraživanju je dokazano da unos Ca i Mg preko vode predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika koji utiče na razlike u incidencijama IBS između posmatranih oblasti Niškog regiona ($p=0,000$). Značaj unosa ovih minerala putem vode za piće u prevenciji IBS potvrđen je u brojnim studijama (178), što je napomenuto više puta u ovom istraživanju. Na osnovu značajnosti t-testa, zaključeno je da su koncentracije Ca i Mg značajno veće kod zdravih ispitanika.

Istraživanje je obuhvatilo i unos Ca i Mg putem hrane kod obolelih i zdravih ispitanika. Prediktivni model binarne logističke analize uvrstio je, pored unosa Mg i Ca vodom ($p=0,000$) i unos magnezijuma hranom ($p=0,000$) među najvažnije faktore u nastanku ishemijske bolesti srca. Podaci iz literature potvrđuju ovu konstataciju navodeći da pacijenti sa ishemijskom bolešću srca mnogo ređe unose namirnice bogate u Mg, kao što su mahunarke, cela zrna žitarica, orašasti plodovi (179-185). I studija rađena u Nišu je pokazala obrnutu korelaciju između nutritivnog unosa magnezijuma i rizika od koronarne bolesti srca (186). Meta analiza prospektivnih studija o uticaju cirkulišućeg i dijetalnog Mg na rizik od KVO potvrdila je značaj namirnica bogatih u Mg u prevenciji KVO oboljenja, posebno ishemijske bolesti srca, naglašavajući obrnutu nelinearnu povezanost između dijetalnog unosa Mg i smrtnosti od IBS (187).

Među lipidnim frakcijama, nivo ukupnog i LDL holestrola ima najvažniju ulogu u razvoju ateroskleroze, a samim tim u nastanku IBS. Ova tvrdnja rezultat je brojnih kliničkih i epidemioloških ispitivanja (146). SZO je preporučila ishranu sa smanjenim unosom zasićenih i polinezasićenih masti i holesterola sa ciljem smanjenja nivoa LDL holesterola u serumu i preveniranja nastanka IBS (188). U ovom istraživanju, iako nije bilo podataka o visini LDL holesterola kod svih ispitanika, istraživanje je potvrdilo značajne razlike u vrednostima LDL holesterola između ispitanika koji su iz oblasti sa vodom za piće manje tvrdoće (Niška Banja) u odnosu na ispitanike sa područja Moravskog vodovoda (tvrda voda). Analizom varijanse (ANOVA) utvrđeno je da su vrednosti ukupnog i LDL holesterola u serumu u negativnoj korelaciji sa unosom Mg i Ca vodom i Mg hranom, dok Ca iz hrane nije značajno uticao na ove vrednosti. Korelaciona analiza je potvrdila negativnu korelaciju između unosa ovih minerala vodom i vrednosti ukupnog i LDL holesterola.

Vrednosti triglicerida u ovom istraživanju su takođe bile različite između posmatranih grupa, odnosno značajno veće kod ispitanika sa područja koje se snabdeva vodom sa izvorišta Studena. Uprkos tome što su diskutabilni mehanizmi delovanja triglicerida na IBS, prema mnogim autorima trigliceridi igraju značajnu ulogu u razvoju ateroskleroze (189, 190). Aterogeni efekat hipertrigliceridemije najverovatnije se ostvaruje indirektnim delovanjem na aterogenezu i trombogenezu. Dokazano je da nivo triglicerida u krvi preko 2,6 mmol/l povećava rizik za oboljevanje od IBS (191). Prema mnogim autorima, snižavanjem serumskih triglicerida smanjuje se rizik oboljevanja od ishemijske bolesti srca (192). U ovom istraživanju, korelacionom analizom pokazana je negativna povezanost između unosa Ca i Mg vodom i vrednosti triglicerida. Ova analiza potvrdila je i poznatu činjenicu da na vrednosti triglicerida utiče i gojaznost, tj. osobe sa povećanim ITM imaju i veće vrednosti triglicerida. Dosadašnja epidemiološka istraživanja kod nas i u svetu čvrsto su dokazala da je gojaznost, naročito abdominalnog tipa (193) važan i nezavistan faktor rizika za IBS i da deluje i indirektno preko doprinosećih faktora rizika kao što su hipertenzija, povišen nivo ukupnog i LDL-holesterola, triglicerida (194, 195). I studija iz Niša, koja je ispitivala faktore rizika za KVO kod studenata završnih godina studije, pokazala je da je neophodno insistirati prvenstveno na smanjenju gojaznosti, cigareta i alkohola, kao i na povećanju fizičke aktivnosti studenata u cilju sprečavanja kardiovaskularnih bolesti (196).

Hipertenzija predstavlja jedan od glavnih faktora rizika u nastanku IBS (197, 198). Ona dovodi do ateroskleroze krvnih sudova, njihovog suženja i smanjenja protoka usled čega stradaju najviše oni organi čija dobra funkcija podrazumeva dobro stanje cirkulacije, a to je pre svega srce. U ovom istraživanju je sagledavana sa oprezom, posebno zbog regulisanja iste lekovima, tako da su uzimane vrednosti pre početka terapije. Utvrđena je značajna razlika u sistolnom krvnom pritisku kod ispitivanih populacija, dok se dijastolni krvni pritisak nije značajno razlikovao u posmatranim geografskim područjima. Korelacionom analizom utvrđeno je da na povišene vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska značajno utiče smanjeni unos Mg i Ca vodom i hranom i povećani unos ugljenih hidrata i masti. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima mnogih studija koje su pokazale da je veći unos magnezijuma i kalcijuma povezan sa nižim krvnim pritiskom (199).

Međuzavisnost između tvrdoće vode, odnosno koncentracije Ca i Mg u vodi za piće i drugih posmatranih faktora rizika, kao što su vrednosti ukupnog holesterola, triglicerida i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ispitivana je u mnogim studijama. Studija izvedena u tri grada Srbije sa različitom tvrdoćom vode za piće, pokazala je da je u mestima sa tvrdoćom vode iznad 20 °dH (Požarevac) gde je koncentracija Mg visoka (veća od 42mg/l) postoji značajno manji dijastolni pritisak kod ispitanika u odnosu na mesta (Grocka) gde je tvrdoća vode oko 11,15 °dH, a sadržaj Mg u vodi oko 11 mg/l. Serum Mg je bio najviši kod ispitanika iz Požarevca, a nakon prilagođavanja za starost, pol, ITM, samo su ukupni holesterol i srednji nivoi Mg u serumu bili zavisni prediktori dijastolnog krvnog pritiska u svim ispitivanim opštinama (200).

Od ostalih faktora rizika za IBS, u ovom istraživanju je ispitivan i unos ugljenih hidrata, masti i belančevina kod ispitanika. Prediktivni model binarne logističke regresione analize izdvojio je masti kao jedan od najvažnijih rizik faktora za nastanak IBS. Ovakvi rezultati potvrđuju obilje dokaza o ulozi masti, posebno zasićenih, u nastanku ateroskleroze koja u 95% slučajeva prethodi nastanku akutnog koronarnog sindroma. Naime, povišeni nivo holesterola koji je u pozitivnoj korelaciji sa korišćenjem masti životinjskog porekla, jedan je od najvažnijih faktora u nastanku ateroskleroze.

Iako ne postoje ubedljivi dokazi da je ukupan unos ugljenih hidrata nezavistan faktor rizika za IBS (201, 202) pouzdano se zna da ishrana bogata u ugljenim hidratima (više od 75% energetskeg unosa), a siromašna u mastima povećava nivo triglicerida i smanjuje nivo HDL holesterola, što zajedno povećava rizik oboljevanja od IBS (203, 204). Osim toga unos ugljenih hidrata može nepovoljno uticati na razvoj IBS, posredno uticajem na insulinsku rezistenciju i diabetes mellitus (205, 206, 207). U ovom istraživanju nije bili statistički značajne razlike u unosu ugljenih hidrata, između obolelih sa različitim geografskih područja koji su koristili vodu različite tvrdoće. Istraživanjem korelacije sa drugim faktorima rizika pokazano je da povećan unos ugljenih hidrata može uticati na povećanje vrednosti sistolnog i dijastolnog krvog pritiska, triglicerida, ukupnog i LDL holesterola. Sa druge strane, binarna logistička regresiona analiza izdvojila je unos belančevina kao faktor rizika koji je u negativnoj korelaciji sa nastankom IBS, dok količina ugljenih hidrata nije prikazana kao faktor rizika od značaja za razvoj ove bolesti. I druga istraživanja potvrdila su ovakve rezultate, naglašavajući da rizik faktor za razvoj IBS nije količina ugljenih hidrata, već glikemijsko opterećenje ishranom (207).

Nasledna predispozicija za bolesti srca i diabetes u ovom istraživanju nije bila od uticaja na razlike u stopi incidencije između dva ispitivana geografska područja. Kontrolni ispitanici, u okviru svake grupe, su u značajno manjem broju imali pozitivnu porodičnu anamnezu za ove bolesti, jer je binarnom logističkom regresionom analizom utvrđeno da nasledna predispozicija predstavlja važan prediktivni faktor u nastanku IBS. I mnoge epidemiološke studije su pokazale da se ateroskleroza i koronarna bolest češće javljaju u nekim porodicama. U studiji 20000 blizanaca u Švedskoj (208) dokazano je da uticaj genetskih faktora slabi sa uzrastom. Mada genetska predispozicija nije od presudnog značaja, važno je preduzeti rane mere prevencije ove bolesti kod osoba koje je imaju.

Od faktora rizika za IBS u ovom istraživanju je sagledana i navika pušenja (broj cigareta i pušački staž), obzirom da su mnoge epidemiološke anamnestičke, ali i kliničke studije pokazale da je rizik od dobijanja akutnog infarkta miokarda mnogo veći kod pušača u odnosu na nepušače i da je u pozitivnoj korelaciji sa pušačkim stažem i brojem cigareta dnevno (više od 21) (196, 209). Iako nije tačno razjašnjen mehanizam kojim pušenje povećava rizik za nastanak KVB, ipak postoji nekoliko objašnjenja. Nikotin, glavni sastojak

duvanskog dima, odgovoran je za nastajanje kardiovaskularnog efekta: povećanog vaskularnog tonusa i arterijskog spazma kao i povećanog nivoa kateholamina. Jedna cigareta sadrži oko 20 mg nikotina, a kardiovaskularni efekat je u direktnoj korelaciji sa dozom inhaliranog nikotina. U duvanskom dimu se nalazi i ugljen monoksid i to čak 30 hiljada puta više nego u spoljašnjem vazduhu. On remeti metabolizam vaskularnih ćelija i povećava nivo karboksihemoglobina u krvi. Kiseonični slobodni radikali oštećuju endotel, što u slučaju hiperholesterolemije može da ubrza nastajanje ateromatoznih promena. Osim toga, pušenje ima značaja i za pojavu dodatnog trombotskog fenomena. Ovo drugo dejstvo može biti čak značajnije, jer prestanak pušenja vodi bržem smanjenju rizika od ponovne pojave koronarne opstrukcije. U našem istraživanju statistikom t-testa utvrđena je ujednačena zastupljenost ovog faktora rizika kod obolelih u obe posmatrane oblasti, tako da nije mogao značajno uticati na geografske razlike u oboljevanju. U odnosu na kontrolne grupe oboleli ispitanici su imali znatno zastupljeniji ovaj faktor rizika, što je potvrđeno i binarnom logističkom regresionom analizom, gde se pušački staž izdvojio kao značajan prediktivni faktor nastanka IBS.

Ispitanici u ovom istraživanju sa različitih teritorijalnih jedinica, nisu se značajno razlikovali u fizičkoj aktivnosti, tako da i ovaj faktor rizika nije mogao uticati na razlike u oboljevanju. Kako je fizička aktivnost u ovom istraživanju procenjivana subjektivno, prema oceni samih ispitanika, neka dalja istraživanja o intenzitetu fizičke aktivnosti i uticaju na nastanak IBS će detaljnije objasniti ovu interrelaciju, obzirom da mnoge studije navode značaj umerene fizičke aktivnosti u prevenciji masovnih nezaraznih bolesti (210).

6.3.2 Diskusija rezultata binarne logističke regresione analiza i ROC analize

Binarnom logističkom regresionom analizom, kao glavni kardioprotektivni faktori izdvojili su se povećani unos Mg iz vode (ekvivalentno Ca iz vode), Mg iz hrane i belančevine, dok su kao glavni faktori rizika za IBS prediktivnim modelom izdvojeni povećan unos masti, bolest srca u porodici i veći pušački staž.

Mnoga istraživanja rađena u svetu i kod nas potvrdila su značaj visokih koncentracija Mg i Ca iz vode i hrane u prevenciji ishemijske bolesti srca (211). U prospektivnoj kohortnoj studiji u kojoj je relativno dugo (12 godina) praćen veliki broj ispitanika sa IBS, potvrđena je inverzna povezanost između unosa magnezijuma i rizika od IBS. Negativna korelacija utvrđena je ne samo za magnezijum iz vode i hrane, već i za suplemente magnezijuma (212). I druga kohortna studija na 13922 muškaraca i žena koji su praćeni 4 do 7 godina potvrdila je zaštitni efekat magnezijuma (213).

ROC analizom utvrđene minimalne dnevne protektivne količine Mg i Ca iz vode za piće (više od 7 mg Mg i više od 70 mg Ca) u skladu su sa rezultatima mnogih istraživanja (119, 120, 147) i mogu poslužiti za donošenje konačnog zaključka o minimalnim koncentracijama ovih minerala u vodi za piće u cilju prevencije IBS. Najnovija istraživanja pokazuju da voda za piće koja sadrži umerene do visoke nivoe Mg (10-100mg/l) može potencijalno da spreči 4.5 miliona smrtnih slučajeva od bolesti srca, širom sveta, godišnje (214). Ovaj potencijalni broj izračunat je na osnovu globalne smrtnosti iz 2010. godine, u kombinaciji sa nedavnom kvantifikacijom obrnute asocijacije između magnezijuma iz vode i bolesti srca. Ovo je od posebnog značaja u oblastima u kojima preovladava nedovoljan unos magnezijuma hranom.

Iako je u mnogim studijama favorizovan Mg, kao glavni zaštitni element tvrde vode za KVO, u svojoj najnovijoj studiji Rylander ipak zaključuje da se Mg i Ca moraju uzeti u obzir zajedno, jer je analiza mnogih epidemioloških i eksperimentalnih studija pokazala da je rizik od smrti od KVO bio povezan sa i sa sadržajem Mg i sa sadržajem Ca (215). Potencijalne

efikasne mere u smislu modifikacije koncentracije ovih minerala u vodi za piće (čak i ako bi smanjenje smrtnosti od KVO bilo za jedan mali procenat; da ne govorimo o hipotetičkih 30% o kojima govore pojedine studije), mogle bi spasiti hiljade ljudskih života (216). Takav neverovatan broj značio bi neuporedivo veću efikasnost u odnosu na bilo koju meru vezanu za hemijski kvalitet vode za piće (npr. smanjenje neke toksične materije ispod graničnih vrednosti).

7. ZAKLJUČAK

Polazeći od postavljenih ciljeva i hipoteza, a na osnovu dobijenih rezultata, može se zaključiti:

1. Voda za piće Niškog vodovodnog sistema razlikuje se u pogledu tvrdoće i vrednosti Ca i Mg u zavisnosti od izvorišta vodosnabdevanja, što može uticati na zdravlje stanovništva.
2. Osobe koje više od 10 godina konzumiraju vodu za piće niže tvrdoće imaju statistički značajno veću stopu incidencije od ishemijske bolesti srca u odnosu na osobe istog pola i uzrasta koje konzumiraju vodu sa višim vrednostima tvrdoće.
3. Unos Mg i Ca vodom za piće obrnuto je srazmeran incidenciji ishemijske bolesti srca.
4. Iako je dnevni unos vode za piće bio manji od 2 l, posledice na zdravlje su evidentirane kod ispitivanog stanovništva
5. Nizak nivo Ca i Mg u vodi za piće predstavlja nezavistan faktor od značajnog uticaja na povećanje vrednosti ukupnog holesterola, trigliceridija i LDL-holesterola u serumu, kao i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, što posredno povećava rizik od IBS.
6. Istraživanjem su kao faktori rizika za ishemijsku bolest srca potvrđeni i nizak unos Ca i Mg putem hrane i poznati faktori rizika za kardiovaskularne bolesti: nasledna predispozicija za bolesti srca, pušenje i unos masti.
7. Sa aspekta prevencije IBS neophodno je unositi dnevno najmanje 75 mg Ca i 7 mg Mg vodom i 802 mg Ca i 260 mg Mg hranom.
8. Rezultati ovog istraživanja upućuju na to da bi stepen tvrdoće vode za piće u centralnim vodovodnim sistemima trebalo povećati na optimalnih 18⁰dH- 20⁰dH i novom zakonskom regulativom uvrstiti tvrdoću, Ca i Mg u osnovni pregled vode za piće.

8. LITERATURA

1. WHO. Health and the Millennium Development Goals. WHO: Geneva, 2005.
http://www.who.int/hdp/publications/mdg_en.pdf
2. Water Quality for Ecosystem and Human Health, 2nd Edition. UNEP Global Environment Monitoring System (GEMS)/ Water Programme with International Institute PAS-European Regional Centre for Ecohydrology u/a UNESCO IAP Water Programme. 2008: 2.
3. Tomperi J, Juuso E, Eteläniemi M, et al. Drinking water quality monitoring using trend analysis. J Water Health 2014; 12(2): 230-41.
4. Pejanović S, Živković N, Takić Lj. Monitoring zdravstvene ispravnosti vode za piće. Vodoprivreda 2009; 41(4-6):185-192.
5. UN-Water Global Annual Assessment of Sanitation and Drinking Water (GLAAS) WHO/UNICEF website: (Accessed 02 March 2009).
http://www.who.int/water_sanitation_health/glaas/en/
6. UNICEF/WHO. Progress on Drinking Water and Sanitation: Special Focus on Sanitation. 2008.
7. Direktive Evropske Unije o vodama, Udruženje za tehnologiju vode i sanitarno inženjerstvo, Beograd, 2005.
8. Gulis G, Kross BC. Drinking water, mortality, and life expectancy: an assessment of the east-west mortality gap in Europe. Cent Eur J Public Health 1999; 7(4): 191-6.
9. Pravilnik o higijenskoj ispravnosti vode za piće (Sl.list SRJ 42/98).
10. Zdravstvena ispravnost vode za piće iz centralnih vodovodnih sistema u Republici Srbiji za 2013. godinu (šestomesečni izveštaj za period 01.01-30.06.2013), Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, Beograd, 2013.
11. Rylander R. Drinking water constituents and disease. J Nutr 2008; 138(2): 423S-425S.

12. Kobayashi J. Geographical relationship between the chemical nature of river water and death rate from apoplexy. *Ber. Ohara Inst* 1957; 11: 12-21.
13. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
14. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji, Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji 2012. Izveštaj br.7. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, Beograd, 2013.
15. Janković S. Gudelj Rakić J, Miljuš D, i sar. Evropska strategija za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaraznih oboljenja, Strategija za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti Republike Srbije, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2008.
16. Zdravlje stanovnika Srbije, analitička studija 1997-2007. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, Beograd, 2008.
17. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23: 1809-40.
18. Hadsai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of acute coronary syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23:1190-201.
19. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji 2012. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, Beograd, 2013.
20. Vasiljević Z. Akutni koronarni sindrom: patofiziološki mehanizam, klasifikacija i klinički oblici: *Acta Clinica* 2006; 6(1): 29-36.
21. Međunarodna statistička klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Deseta revizija, Knjiga 1, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, Beograd 2010.
22. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST segment-elevation myocardial infarction: findings from the GRACE. *Lancet* 2002; 359: 373-77.

23. Characteristics, treatment and outcome of patients with ACS in Europe and Mediterranean basin in 2004. Euro Heart Survey ASC II. *Eur Heart J* 2006; 27(19): 2285-93.
24. Fox KAA, Anderson FA, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007; 93: 177-182.
25. Vasiljević Z, Mickovski-Katalina N, Panić G, i sar. Klinička obeležja, lečenje i smrtnost bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom u Srbiji od 2002. do 2005. godine: analiza podataka Nacionalnog registra za akutni koronarni sindrom. *Srp Arh Celok Lek* 2007; 135(11-12): 645-58.
26. Thom TJ, Epstein FH, Feldman JJ, et al. Total mortality and mortality from heart disease, cancer, and stroke from 1950 to 1987 in 27 countries: highlights oftrends and their inter relationships among causes of death. Washington, DC: US DHHS PHS, National Institutes of Health, NIH Publication 1992: 92–3088.
27. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates and case fatality in 38 populations from 21 countries in 4 continents. *Circulation* 1994; 90: 583–612.
28. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Role of known risk factors in explaining the difference in the risk of coronary heart disease between eastern and southwestern Finland. *Ann Med* 1998; 50: 481–7.
29. Puddu PE, Terradura Vagnarelli O, Mancini M, et al. Typical and atypical coronary heart disease deaths and their different relationships with risk factors. The Gubbio residential cohort study. *Int J Cardiol* 2014; 173(2): 300-4.
30. Menotti A1, Puddu PE, Lanti M, et al. Epidemiology of typical coronary heart disease versus heart disease of uncertain etiology (atypical) fatalities and their relationships with classic coronary risk factors. *Int J Cardiol* 2013; 168(4): 3963-7.
31. Menotti A1, Lanti M, Nedeljkovic S, et al. The relationship of age, blood pressure, serum cholesterol and smoking habits with the risk of typical and atypical coronary heart disease death in the European cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Cardiol* 2006; 106 (2): 157-63.

32. Karvonen M, Moltchanova E, Viik-Kajander M, et al. Regional inequality in the risk of acute myocardial infarction in Finland: a case study of 35- to 74- year-old men. *Heart Drug* 2002; 2: 51–60.
33. Calderon R, Hunter P. Epidemiological studies and the association of cardiovascular disease risks with water hardness. Calcium and Magnesium in Drinking-water. Public health significance, WHO 2009: 110-44.
34. Kousa A, Havulinna AS, Puustinen N, et al. Mg and Ca in groundwater and the incidence of acute coronary syndrome: Application of a Bayesian spatial method in medical geology. Calcium and Magnesium in Groundwater: Occurrence and Significance for Human Health, 153. 2014.
35. Whelton AJ, Dietrich AM, Burlingame GA, et al. Minerals in drinking water: impacts on taste and importance to consumer health. *Water Sci Technol* 2007; 55(5): 283-91.
36. Tarver T. "Just add water": regulating and protecting the most common ingredient. *J Food Sci* 2008; 73 (1): R1-13.
37. Kavcar P, Sofuoglu A, Sofuoglu SC. A health risk assessment for exposure to trace metals via drinking water ingestion pathway. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212 (2): 216-27.
38. WHO. The Potential Health Benefits of Bottled Water. 2005.
39. Wilson PC. Water Quality Notes: Alkalinity and Hardness. Institute of Food and Agricultural Sciences, University of Florida. 2013. <http://edis.ifas.ufl.edu/ss540>
40. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/hardness.pdf
41. Kvalitet vode-laboratorijski priručnik. Građevinski fakultet. Odsek za hidrotehniku i vodno-ekološko inženjerstvo. Univerzitet u Beogradu. Beograd, 2010.
42. Prepas EE, Pinel-Alloul B, Chambers PA, et al. Lime treatment and its effects on the chemistry and biota of hard water eutrophic lakes. *Freshw Biol* 2001; 46: 1049–60.
43. Sjors, H. and Gunnarsson, U. Calcium and pH in north and central Swedish mire waters. *J. Ecol.* 2002; 90: 650–57.

44. Cotruvo J, Bartram J. Calcium and Magnesium in Drinking-water: Public health significance. Geneva: World Health Organization; 2009.
45. Nordin BC, Morris HA, Need AG, et al. Osteoporosis and calcium. Aust N Z J Med 1991; 21(2): 275-9.
46. Schwartz BF, Schenkman NS, Bruce JE, et al. Calcium nephrolithiasis: effect of water hardness on urinary electrolytes. Urology 2002; 60: 23-7.
47. Garland C, Barrett-Connor E, Rossof AH, et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. The Lancet 1985; 325 (8424): 307-9.
48. Reed D, Gree D, Sono R, et al. Diet, blood pressure and multilinearity, Hypertension 1985; 7: 405-10.
49. Johnson NE, Smith IL, Freudenheim JL. Effects on Blood Pressure of Calcium Supplementation of Women. Am J Clin Nutr 1985; 42:12-17.
50. Stazzullo P, Siani A, Gugliemi S, et al. Controlled trial of longterm, oral calcium supplementation in essential hypertension. Hypertension 1986; 8: 1084-8.
51. McCarron DA. Is Calcium More Important Than Sodium in the Pathogenesis of Essential Hypertension? Hypertension 1985; 7: 607-27.
52. Nerbrand C, Agréus L, Lenner RA, et al. The influence of calcium and magnesium in drinking water and diet on cardiovascular risk factors in individuals living in hard and soft water areas with differences in cardiovascular mortality. BMC Public Health 2003; 3:21.
53. Yacowitz H, Fleischman A.I, Bierenbaum M.L. Effects of oral calcium upon serum lipids in man. Br Med J 1965; 1: 1352-54.
54. Rajković MB. Inorganic substances in drinking water and their influence on the human body. Hemijska industrija, 2003; 57(1): 24-34.
55. Carnovae E, Marletta L. Tabelle di composizione de gli Alimenti. Rome, Italy: Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione 2000.
56. WHO. Trace elements in human nutrition: report of a WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series, No. 532) 1973.

57. Böhmer H, Müller H, Resch KL. Calcium supplementation with calcium rich-mineral waters: a systematic review and meta-analysis of its bioavailability. *Osteoporos Int* 2000; 11: 938-43.
58. Altura, BM, Altura, BT. Magnesium in cardiovascular biology. *Sci Amer (Science and Medicine)* 1995: 28–37.
59. Touyz MR. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Molecular Aspects of Medicine* 2003; 24:107.
60. Altura BM, Zhang A, Altura BT. Magnesium, hypertensive, vascular diseases, atherogenesis, subcellular compartmentation of Ca^{2+} and Mg^{2+} and vascular contractility. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 323-36.
61. Freedman AM, Atrakchi AH, Cassidy MM, et al. Magnesium deficiency-induced cardiomyopathy: protection by vitamin E. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 1102-6.
62. Kramer JH, Misik V, Weglicki WB. Magnesium deficiency potentiates free radical production associated with post-inchemic injury to rat hearts vitamin E affords protection. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 713-23.
63. Weglicki WB, Bloom S, Cassidy MM. Antioxidant sand the cardiomyopathy of Mg deficiency. *Am J Cardiovascpathol* 1992; 4: 210-15.
64. Klein M. Magnesium therapy in cardiovascular disease. *Cardiovasc Rev Rep* 1994; 15(10): 9-56.
65. Bernardini D, Nasulewic A, Mazur A, et al. Magnesium and microvascular endothelial cells: a role in inflammation and angiogenesis. *Front Biosci* 2005; 10: 1177–182.
66. Altura BM, Altura BT. Magnesium: Forgotten Mineral in Cardiovascular Biology and Atherogenesis. *New Perspectives in Magnesium Research Nutrition and Health* 2007; 7: 239-60.
67. Arsenian MA. Magnesium and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 35:271-310.
68. Kris-Etherton PM, Hu FB. The Role of Tree Nuts and Peanuts in the Prevention of Coronary Heart Disease: Multiple Potential Mechanisms. *J Nutr* 2008; 138(9): 1746S-1751S.

69. Rubenowitz E, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water and magnesium status measured an oral loading test. *Scand J Clin LabInvest* 1998; 58(5): 423-8.
70. Chakraborti S, Chakraborti T, Mandal M, et al. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Mol Cell Biochem* 2002; 238(1–2): 163–79.
71. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, et al. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999; 12(1 Pt 1): 84–92.
72. Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18(9): 1177–91.
73. Sontia B, Touyz MR. Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458: 33.
74. Arar C, Colak A, Alagol A, et al. The use of esmolol and magnesium to prevent haemodynamic responses to extubation after coronary arterygrafting. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 826-31.
75. Delva P, Pastori C, Degan M. Catecholamine-induced Regulation in Vitro and ex Vivo of Intralymphocyte Ionized Magnesium. *J Membrane Biol* 2004; 199:163-71.
76. Flightand PC. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:1145-59.
77. Nikolic M, Nikic D, Petrovic B. Fruit and vegetable intake and the risk for developing coronary heart disease. *Cent Eur J Public Health* 2008; 16: 17-20.
78. Maillot M, Vieux F, Ferguson EF, et al. To meet nutrient recommendations, most French adults need to expand their habitual food repertoire. *J Nutr* 2009; 139(9): 1721-7.
79. Bo S, Pisu E. Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 50-6.
80. Haverkramp W, Hindricks G, Keteller T. Prophylactic antiarrhythmic and antifibrillatory effects ofintravenous magnesium sulphate during acute myocardial ischemia. *Eur Heart J* 1988; 9: 228.
81. Lowik MR, Groot EH, Binnerts WT. Magnesium and public health:the impact of drinking water. In: Trace substances in environmental health, XVI:proceedings of the University

- of Missouri's 16th Annual Conference on Trace Substances in Environmental Health. Columbia, MO: University of Missouri-Columbia, 1982: 189-95.
82. Davidovic M, Trailov D, Milosevic D, et al. Magnesium, Aging, and the Elderly Patient. *Scientific World Journal* 2004; 4: 544-50.
83. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. I. Clinical aspects. II. Experimental aspects. *Magnesium* 1985; 4: 226-71.
84. Marier JR, Neri LC. Quantifying the role of magnesium in the interrelationship between human mortality/morbidity and water hardness. *Magnesium* 1985; 4: 53-9.
85. Theophanides T, Angiboust J-F, Polissiou M, et al. Possible role of water structure in biological magnesium systems. *Magn Res* 1990; 1: 5-13.
86. Binnerts WT, Lowik MR, Groot EM. On the importance of Mg in drinking water. In: Bratter P, Schramel P, eds. *Trace element analytical chemistry in medicine and biology*. Vol 2. Proceedings of the Second International Workshop, Neuherberg, Federal Republic of Germany, April 1982. New York, NY: W de Gruyter, 1983: 287-93.
87. Monarca S, Donato F, Zebrini I. Review of epidemiological studies on drinking water hardness and cardiovascular diseases. *Eur J Cardiovasc Prev* 2006;13(4): 495-506.
88. Kousa A et al. Calcium: magnesium ratio in local groundwater and incidence of acute myocardial infarction among males in rural Finland. *Environmental health perspectives* 2006; 114(5): 730-734.
89. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41(1):186-195.
90. Varo P. Mineral element balance and coronary heart disease. *Int J Vit Nutr Res* 1974; 44: 267-73.
91. Veljković N, Jovičić M. Indikatori održivog korišćenja podzemnih voda Srbije. *Voda i sanitarna tehnika* 2007; 37(6): 27-37.
92. Ako AA, Shimada J, Hosono T, et al. Spring water quality and usability in the Mount Cameroon area revealed by hydrogeochemistry. *Environ Geochem Health* 2012; 34(5):615-39.
93. Reimann C, Banks D. Setting action levels for drinking water: are we protecting our health or our economy (or our backs!)? *Sci Total Environ* 2004; 332:13-21.
94. Godišnji izveštaj o javnom vodovodu VOD-2V, Republički zavod za statistiku, 2004.

95. Godišnji izveštaji o higijenskoj ispravnosti vode za piće sistema NIVOS za 2004-2014. JKP,, Naissus'' Niš, 2005- 2015.
96. Levallois P, Grondin J, Gingras S. Evaluation of consumer attitudes on taste and tap water alternatives in Quebec. *Wat Sci Tech* 1999; 40 (6): 135-9.
97. Szlyk PC, Sils IV, Francesconi RP, et al. Palatability of Drinking Water: Effects of Voluntary Dehydration. Usariem, HRD. Natick, MA USA, 1998.
98. Bertinato J, Taylor J. Mineral concentrations in bottled water products: implications for Canadians' mineral intakes. *Can J Diet Pract Res* 2013;74(1):46-50.
99. Galan P, Arnaud MJ, Czernichow S, et al. Contribution of mineral waters to dietary calcium and magnesium intake in a French adult population. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1658-62.
100. Nutritional Aspects of Cardiovascular Disease. Department of Health Report on Health and Social Subjects N^o 46. London, 1994.
101. Lake, I. R, Swift, L, Catling, et al. Effect of water hardness on cardiovascular mortality: an ecological time series approach. *J Public Health*, 2009. 121.
102. Neri LC, Hewitt D, Schreiber GB. Can epidemiology elucidate the water story? *Amer J Epidemiol* 1974; 99(2):75-88.
103. Schroeder HA. Relations between mortality from cardiovascular disease and treated water supplies. *J.A.M.A.* 1960: 172: 1902-8.
104. Schroeder HA. Relations between hardness of water and death rates from certain chronic and degenerative diseases in the United States. *J Chronic Dis* 1960; 12: 586-91.
105. Shaper AG, Packham RF, Pocock SJ. The British Regional Heart Study: cardiovascular mortality and water quality. *J Environ Pathol Toxicol* 1980; 4: 89-111.
106. WHO. How trace elements in water contribute to health. *WHO Chronicle* 32: 382-5. 1978.
107. Amavis R, Smeets J, Hunter WJ. Hardness of drinking water and public health: Proceedings of the European Scientific Colloquium on Hardness of Drinking Water and Public Health, Luxembourg, May 1975.

108. Comstock, G. The association of water hardness and cardiovascular diseases: An epidemiological review and critique. In: *Geochemistry of Water in Relation to Cardiovascular Disease*. Washington, DC: National Academy of Sciences, 1979; 48-68.
109. Comstock, G.W. The epidemiologic perspective: water hardness and cardiovascular disease. *J Env Pathol Toxicol* 1980; 4: 9-25.
110. Nutrient minerals in drinking-water and potential health consequences of long-term consumption of demineralized and remineralized and altered mineral content drinking-waters. Rolling revision of the WHO Guidelines for Drinking-Water Quality: Consensus of the Meeting. WHO. 2004
111. Karppanen H. Ischaemic heart disease: an epidemiological perspective with special reference electrolytes. *Drugs* 1984; 28 (1): 17-27.
112. Nebrand C, Svardsudd K, Ek J. Cardiovascular mortality and morbidity in seven counties in Sweden in relation to water hardness and geological settings. *Eur heart J* 1992; 13: 721-7.
113. Heggveit HA, Tanser P, Hunt B. Magnesium content of normal and ischemic human heart. *Proceedings of the 7th international Congress of Clinical Pathology, Montreal*, 1969:53.
114. Eisenberg MJ. Magnesium deficiency and sudden death. *Am. Heart J.* 1992;124:544-9.
115. Anderson TW, Neri LC, Schreiber GB, Talbot FDF, Zdrojewski A. Ischemic Heart Disease, Water Hardness and Myocardial Magnesium, *Can Med Assoc J* 1975; 113:199–203.
116. Landin K, Bonevik H, Rylander R, Sandström B. Skeletal Muscle Magnesium and Drinking Water Magnesium Level. *Magnes Bull* 1989; 11:177–9.
117. Punsar S, Karvonen MJ. Drinking water quality and sudden death: observations from West and East Finland. *Cardiology* 1979; 64:24-34.
118. Luoma H, Aromaa A, Helminen S. Risk of myocardial infarction in Finnish men in relation to fluoride, magnesium and calcium concentration in drinking water. *Acta Med Scand* 1983; 213: 171-6.
119. Rubenowitz E, Axelsson, G, Rylander R. Magnesium and calcium in drinking water and death from acute myocardial infarction in women. *Epidemiology* 1999; 10(1): 31-6.

120. Rubenowitz E, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water and death from acute myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 456-62.
121. Rosenlund M, Berglund N, Hallqvist J, et al. Drinking water hardness and myocardial infarction in the Stockholm heart epidemiology program (SHEEP). *Epidemiology* 2002; 13 (4) S 192, 628.
122. Leurs LJ, Schouten LJ, Mons MN, et al. Relationship between tap water hardness, magnesium, and calcium concentration and mortality due to ischemic heart disease or stroke in the Netherlands. *Environ Health Perspect* 2010; 118(3): 414–20.
123. Maksimović ZJ, Jovanović T, Ršumović M i sar. Magnesium and calcium in drinking water and cardiovascular mortality in Serbia. *Serbian Acad. Sci. Art, Belgrade, Yugoslavia*, 1998: 2-3.
124. Jovanović T, Maksimović ZJ. Magnesium in some mineral waters from Serbia and their influence on health. *Sch. of Med. Inst. Physiol, Belgrade, Yugoslavia*, 1998: 8-9.
125. Momeni M, Gharedaghi Z, Amin M et al. Does water hardness have preventive effect on cardiovascular disease? *Int J Prev Med* 2014; 5(2):159-63.
126. USEPA 130.2 Approved for NPDES. Editorial Revision 1982.
127. USEPA 215.2 Approved for NPDES. Editorial Revision 1978.
128. Pravilnik o načinu uzimanja uzoraka i metodama za laboratorijsku analizu vode za piće (Sl. list SFRJ 33/87).
129. Standardne metod za ispitivanje higijenske ispravnosti. Voda za piće. Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu. NIP Privredni pregled. Beograd. 1990.
130. Procene stanovništva Republike Srbije prema polu, starosti i tipu naselja 2008-2012, Republički zavod za statistiku, Beograd, 2013.
131. Pietinen P, Hartman AM, Happa E, et al. Reproducibility and validity of dietary assessment instruments. A self- administered food use questionnaire with a portion size picture booklet. *Am J Epidemiol* 1988; 128(3): 655-66.
132. Jain M, McLaughlin J. Validity of nutrient estimates by food frequency questionnaires based either on exact frequencies or categories. *Ann Epidemiol* 2000; 10(6):354-60.
133. Jokić N, Dimić M, Pavlica M. Tablice hemijskog sastava prehrambenih proizvoda. Zavod za ekonomiku domaćinstva Srbije, Beograd, 1999.

134. Guillemant J, Le HT, Accarie C, et al. Mineral water as a source of dietary calcium (acute effects on parathyroid function and bone resorption in young men). *Am J Clin Nutr* 2000;71:999–1002.
135. Halpern GM, van de Water J, Delabroise AM, et al. Comparative uptake of calcium from milk and a calcium-rich mineral water in lactose intolerant adults (implications for treatment of osteoporosis). *Am J Prev Med* 1991; 6: 379–83
136. Couzy F, Kastenmayer P, Vigo M, et al. Calcium bioavailability from a calcium- and sulfate-rich mineral water, compared with milk, in young adult women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1239-44.
137. Berthelot A, Laurant P, Robin S, et al. Evaluation of the absorption and balance of magnesium from mineral water in rats. In: Halpern J, Durlach J editor. *Current Research in Magnesium*. London: John Libbey & Co Ltd; 1996: 149-5.
138. Thomas J, Mulct JM. Seville S, et al. Free and total magnesium in lymphocytes of migraine patients. Effect of magnesium-rich mineral water intake. *Clin Chim Acta* 2000;295:63-75.
139. Rubenowitz-Lundin, E, Kevin M. H. "Water hardness and health effects." *Essentials of Medical Geology*. Springer Netherlands 2013: 337-50.
140. Sengupta P. Potential health impacts of hard water. *Int J Prev Med* 2013; 4(8), 866-75.
141. Crawford MD, Gardner MJ, Morris JN. Water hardness, rainfall, and cardiovascular mortality. *Lancet* 1972 Jun 24;1(7765):1396-7.
142. Lacey RF, Shaper AG. Changes in water hardness and cardiovascular death rates. *Int J Epidemiol* 1984;13(1):18-24.
143. Kousa A, Moltchanova E, Viik-Kajander M, et al. Geochemistry of ground water and the incidence of acute myocardial infarction in Finland. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58(2):136-9.
144. Liu YL, Luo KL, Lin XX, et al. Regional distribution of longevity population and chemical characteristics of natural water in Xinjiang, China. *Sci Total Environ* 2014 ;473-474: 54-62.
145. Milosavljević J, Andrijašević J, Todorović M. Distribution of magnesium in groundwater of Serbia *Geološki anali Balkanskog apoluostrva* 2013; 74: 83-90.

146. Nedeljković IS. Jugoslovenska studija prekratora ateroskleroze kod skolske dece Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta CIBID, Beograd, 2006.
147. Rubenowitz E, Molin I, Axelsson G, et al. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology* 2000;11(4): 416-21.
148. Burton A. Hard data for hard water. *Environ Health Perspect* 2008;116: A114
149. Kristoforović-Ilić M. Water quality: legislation--our country and European Union. *Srp Arh Celok Lek* 2006;134(2):150-6.
150. Neri LC, Mandel JS, Hewitt D. Relation between mortality and water hardness in Canada. *Lancet* 1972; 1:931-4.
151. Bjorck G, Bostrom H, Widstrom A. On the relationship between water and death rates in cardiovascular disease. *Acta Med Scand* 1965;178:239-52.
152. Schroeder HA. Municipal drinking water and cardiovascular death rates. *JAMA* 1966; 195:81-5.
153. Schroeder HA, Kraemer LA. Cardiovascular mortality, municipal water and corrosion. *Arch Environ health* 1974; 28: 303-11.
154. Shaper AG, Elford J. Regional variations in coronary heart disease in Great Britain: risk factors and change in environment. In: Marmot MG, Elliott P, eds. *Coronary heart disease epidemiology: from aetiology to public health*. New York, NY: Oxford University Press, 1992:127-39.
155. Lindemann RD, Assenzo JR. Correlation between water hardness and cardiovascular death in Oklahoma counties. *Am J public health* 1964; 54:1071-7.
156. Sauvant MP, Pepin D. Geographic variation of the mortality from cardiovascular disease and drinking water in a French small area (Puy de Dome). *Environ Res* 2000; 84 (3): 219-27.
157. Karppanen H, Pennanen R, Passinen L. Minerals, coronary heart disease and sudden coronary death. *Adv Cardiol* 1978; 25:9-24
158. Kousa A, Nikkarinen M. Geochemical environment in areas of low and high coronary heart disease mortality. In: *Special Paper 23* (Autio S, ed). Espoo, Finland: Geological Survey of Finland 1997:137-148.

159. Tarvainen T, Lahermo P, Haataja T, et al. Chemical composition of well water in Finland-main results of the "one thousand well" project. In: Special Paper 31 (Autio S, ed). Espoo, Finland: Geological Survey of Finland 2001: 57-76.
160. Luoma H, Helminen SK, Ranta H. Relationship between the fluoride and magnesium concentrations in drinking water and some components in serum related to cardiovascular diseases in men from four rural districts in Finland. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 32: 217-24.
161. Alwright SP, Coulson A, Detels R. Mortality and water hardness in tree matched communities in Los Angeles. *Lancet* 1974; 2: 860-4.
162. Leary WP. Content of magnesium ion drinking water and death from ischaemic heart disease in white South Africans. *Magnesium* 1986; 5:150-3.
163. Teitge JE. Incidence of myocardial infarct and the mineral content of drinking water and the mineral content of drinking water. *Z Gesamte Inn Med* 1990; 45:478-85
164. Rylander R. Environmental magnesium deficiency as a cardiovascular risk factor, *J Cardiovasc Risk* 1996; 3(1): 4-10.
165. Rylander R, Bonevik H, Rubenowitz E. Magnesium and calcium in drinking water and cardiovascular mortality. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:91-4.
166. Sauvant MP, Pepin D. Drinking water and cardiovascular disease. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:1311-25.
167. Monarca, S, Kozisek, F, Craun, et al. Drinking water hardness and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(6): 735-6.
168. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9(6): 360-70.
169. Babisch W, Ising H, Gallacher JE. Health status as a potential effect modifier of the relation between noise annoyance and incidence of ischaemic heart disease. *Occup Environ Med* 2003;60:739-45.
170. Kousa A, Havulinna SA, Moltchanova E, et al. Magnesium in well water and the spatial variation of acute myocardial infarction incidence in rural Finland. *Applied Geochemistry* 2008; 23: 632.

171. Morris RW1, Whincup PH, Lampe FC, et al. Geographic variation in incidence of coronary heart disease in Britain: the contribution of established risk factors. *Heart* 2001; 86(3): 277-83.
172. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, et al. British Regional Heart Study: cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283(6285): 179-86.
173. Pocock SJ, Shaper AG, Cook DG, Packham RF, Lacey RF, Powell, et al. British Regional Heart Study: Geographic Variations in Cardiovascular Mortality, and Role of Water Quality, *Br Med J* 1980; 280:1243-9.
174. Schimatschek HF. Calcium and magnesium occurrence, significance and analysis. (in German). In: Grohmann A, Hässelbarth U, Schwerdtfeger W. (eds.) *Die Trinkwasserverordnung*. 4th ed. Erich Schmidt Verlag, Berlin 2003; 511-15.
175. Durlach, J. Recommended dietary amounts of magnesium: Mg RDA. *Magnes Res* 1989; 2: 195-203.
176. Theophanides T, Angiboust JF, Polissiou M, et al. Possible role of water structure in biological magnesium systems. *Magnes Res* 1990; 3: 5-13.
177. Durlach J. The importance of magnesium in water. In: Durlach J. (ed). *Magnesium in Clinical Practice*. London, John Libbey & Co Ltd 1988; 221-2.
178. Rosenlund M, Berglind N, Hallqvist J et al. Daily intake of magnesium and calcium from drinking water in relation to myocardial infarction. *Epidemiology* 2005; 16(4) 570-76.
179. Houston MC, Harper KJ. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10:3-11.
180. Sabate J, Wien M. Nuts, blood lipids and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19:131-6.
181. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998; 317:1341-5.
182. Abbott RD, Ando F, Masaki, et al. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). *Am J Cardiol* 2003; 92: 665-9.

183. Teragawa H, Kato M, Yamagat T, et al. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Chest* 2000; 118:1690–95.
184. Kris-Etherton MP, Hu BF, Ros E, et al. The Role of Tree Nuts and Peanuts in the Prevention of Coronary Heart Disease: Multiple Potential Mechanisms. *J Nut* 2008; 138: 1746S-1751S.
185. Albert CM, Gaziano JM, Willett WC, et al. Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1382-7.
186. Stevanović S, Nikolić M, Stanković A. Dietary magnesium intake and coronary heart disease risk: A study from Serbia. *Official Publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton Bosnia and Herzegovina* 2011; 8(2): 203-8.
187. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu J HY, de Oliveira Otto MC, Chiuve SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2013;98:160–73.
188. AHA dietary guidelines revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2296-311.
189. Austin MA. Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999;13F-6F.
190. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 213-9.
191. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 86:943-9.
192. Rubins HB, Robins SJ. Conclusions from the VA-HIT Study. *Am J Cardiol* 2000; 86:543-4.
193. Rexrode KM, CareyVJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280:1843-8.
194. Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary heart disease. *ADV Inter Med* 2000; 45:391-418.

195. Stanković S. Uticaj modifikacije faktora rizika na redukciju arterijskog krvnog pritiska (doktorska disertacija). Niš: Medicinski fakultet, 2002.
196. Stojanović, D, Višnjić A, Mitrović V, Stojanović M. Risk factors for the occurrence of cardiovascular system diseases in students. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(6): 453-8.
197. Mac Mahon S, Peto R, Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *The Lancet* 1990; 335(8692): 765-74.
198. Peto R, Collins R, Mac Mahon, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *The Lancet* 1990; 335(8693): 827-38.
199. Resnick LM, Oparil S, Chait A, et al: Factors affecting blood pressure responses to diet: the Vanguard study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 956-65.
200. Rasic-Milutinović Z, Peruničić-Peković G, Jovanović D i sar. Blood pressure and drinking water's magnesium level in some Serbian Municipalities. *Metals and Related Substances in Drinking Water. Proceedings of the 4th International Conference, METEAU, Kristianstad, Sweden* 2010.
201. Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4:454-61.
202. Willett WC, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76: 274S-80S.
203. Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. The effects of low-fat, high-carbohydrate diets on plasma lipoproteins, weight loss, and heart disease risk reduction. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7(6):421-7.
204. Katan MB. Are there good and bad carbohydrates for HDL cholesterol? *Lancet* 1999; 353:1029-30.
205. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1455-61.

206. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs Jr DR, et al: Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 921–30.
207. Nikolić M. Glikemijski indeks namirnica i glikemijsko opterećenje kao faktori rizika za ishemijsku bolest srca (doktorska disertacija). Niš: Medicinski fakultet, 2004.
208. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF. et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994; 330:1041-6.
209. Ratkov I, Šipetić S, Matanović D i sar. Navike kao faktor rizika za nastanak primarnog nefatalnog infarkta miokarda. *Medicinska istraživanja* 2008; 42(2): 5-9.
210. Petrović-Oggiano G, Damjanov V, Gurinović M, Glibetić, M. Physical activity in prevention and reduction of cardiovascular risk. *Med Pregl* 2010; 63(3-4): 200-7.
211. Arcand J, Floras V, Ahmed M, et al. Nutritional inadequacies in patients with stable heart failure. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1909-13.
212. Al-Delaimy, Wael K, et al. Magnesium intake and risk of coronary heart disease among men. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(1): 63-70.
213. Liao F, Folsom AR, Brancati FL: Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *AM Heart J* 1998; 136: 480-90.
214. Rosanoff A. The high heart health value of drinking-water magnesium. *Med Hypotheses*. 2013; 81(6): 1063-5.
215. Rylander R. Magnesium in drinking water - a case for prevention? *J Water Health*. 2014;12(1): 34-40.
216. Marx A, Neutra RR. Magnesium in drinking water and ischemic heart disease. *Epidemiol Rev* 1997;19: 258-72.

9. PRILOG

I Epidemiološki upitnik

II Upitnik o učestalosti unosa namirnica u prethodnih godinu dana, Food Frequency Qestionnaire (FFQ)

III Mapa- prostorni raspored prosečnih ukupnih sirova stopa incidencije od ishemijske bolesti srca u periodu od 2010-2012. u teritorijalnim jednicama Nišavskog okruga koje se razlikuju po tvrdoći vode za piće, a priključene su na NIški VOdovodni Sistem (NIVOS)

Prilog I

Broj ankete: _____

EPIDEMIOLOŠKI UPITNIK

OPŠTI PODACI

1. Broj telefona _____
2. Područje Niškog regiona:
Niš (opština _____/selo _____),
Niška Banja /selo _____,
sela Moravskog vodovoda (selo _____)
3. Pol: muško/_/ žensko/_/
4. Godina rođenja / _/ _/ _/ _/

SOCIJALNO STANJE

5. Zanimanje

6. Zaposlenost: DA NE
7. Bračno stanje: neoženjen/neudata/_/ oženjen/udata/_/
 a. razveden/razvedena/_/ udovac/udovica/_/ vanbračna
 zajednica/_/

PORODIČNA ISTORIJA

8. Da li je u vašoj porodici bilo obolelih od dijabetesa: DA NE
9. Ako DA, navesti srodstvo

10. Da li je u vašoj porodici bilo obolelih od kardiovaskularnih bolesti: DA NE
11. Ako DA, navesti vrstu _____ i srodstvo

12. Da li je u vašoj porodici bilo obolelih od drugih hroničnih bolesti: DA NE
13. Ako DA, navesti vrstu _____ i srodstvo

LIČNA ISTORIJA

14. Da li bolujete od diabetes mellitusa: DA NE
15. Ako DA, navedite uzrast u kom ste se razboleli: /_/_/
16. Da li ste bolovali ili bolujete od kardiovaskularnih bolesti:
- a. DA NE
17. Ako DA, navedite vrstu _____ i uzrast u kom ste se razboleli: /_/_/
18. Da li ste pre sadašnje bolesti bolovali ili bolujete od bilo koje druge hronične bolesti: DA NE
19. Ako DA, navedite vrstu _____ i uzrast u kom ste se razboleli: /_/_/

PODACI O NAVIKAMA

20. Da li ste: pušač/_/ bivši pušač/_/ nepušač/_/
21. Koliko dugo pušite (ili ste pušili) (godine): /_/_/
22. Koliko ste cigareta pušili dnevno u proseku: /_/_/
23. Ako ste bivši pušač, koliko dugo ne pušite (godine): /_/_/
24. Da li pijete kafu: DA NE
25. Ako DA, koliko šoljica prosečno dnevno: /_/_/
26. Da li pijete čaj DA NE
27. Ako DA, navesti: svakodnevno/_ - br. šoljica_____/ povremeno/_/
28. Koliko čaša vode iz gradskog vodovoda dnevno popijete /_/_/
29. Da li se bavite ili ste se bavili nekim sportom: DA NE
30. Da li upražnjavate neku vrstu rekreacije: DA NE

Datum popunjavanja upitnika:

/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Upitnik popunio:

Prilog II NAMIRNICE KOJE NAJČEŠĆE KORISTITE

Naredna pitanja se odnose na hranu koju ste najčešće jeli tokom **POSLEDNJIH GODINU DANA**

Obeležite u koloni koliko često ste, u proseku, jeli sledeće namirnice.

Obeležite svoje uobičajene porcije kao male, srednje li velike.

- mala porcija je oko pola (1/2) srednje porcije ili manje
- velika porcija je oko jedne i po (1½) srednje porcije ili više

PRIMER: ova osoba jede špagete sa mesom svake subote. Obično pojede oko 1½ šolju.

ŠPAGETE, LAZANJE I DRUGA TESTA SA MESOM I PARADAJZOM

KOLIKO ČESTO JEDETE OVE NAMIRNICE

→ **KOLIČINA**

Nikad Ili manje Od 1 u mesec dana	1 u mesec dana	2-3 u mesec dana	1 u 7dana	2 u 7dana	3-4 7dana	5-6 7dana	1 na dan	2+ na dan	Srednja Porcija	M	S	V
☐	☐	☐	☒	☐	☐	☐	☐	☐	1 šolja	☐	☐	☒

1. ŽITARICE, HLEB, PROIZVODI OD ŽITARICA

	Nikad, ispod 1 u mesec dana	1 u mesec dana	2-3 u mesec dana	1 u 7dana	2 u 7dana	3-4 u 7dana	5-6 u 7dana	1 na dan	2+ na dan	Srednja Porcija	M	S	V
Hladne žitarice	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 šolja	☐	☐	☐
Kuvane žitarice	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 šolja	☐	☐	☐
Mleko u žitarice	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	½ šolja	☐	☐	☐
Beli hleb	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	2parčeta, 1srednji	☐	☐	☐
Crni hleb	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	2parčeta, 1srednji	☐	☐	☐
Proja	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	2parčeta, 1srednji	☐	☐	☐
Pirinač, proso, heljda	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¾ šolje	☐	☐	☐
Testenina sa jajima	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¾ šolje	☐	☐	☐
Integralna testenina	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¾ šolje	☐	☐	☐
Čips običan	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	2 šake 1 kesica	☐	☐	☐
Kokice obične	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	4 šake	☐	☐	☐
Krekeri dijet	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	6 srednjih	☐	☐	☐
Krekeri obični	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	6 srednjih	☐	☐	☐
Kikiriki i semenke	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¼ šolje	☐	☐	☐
Orasi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¼ šolje	☐	☐	☐
Lešnici	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¼ šolje	☐	☐	☐
Badem	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¼ šolje	☐	☐	☐

2.MESO, RIBA, JAJA

KOLIKO ČESTO JEDETE OVE NAMIRNICE

→ KOLIČINA

	Nikad, ispod 1 u mesec dana	1 u mesec dana	2-3 u mesec dana	1 u 7dana	2 u 7dana	3-4 u 7dana	5-6 u 7dana	1 na dan	2+ na dan	Srednja porcija	M	S	V
Jaja	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	2 kom.	☐	☐	☐
Slanina i kobasice	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	3 kaiša 2 kom.	☐	☐	☐
Obične viršle	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 viršla 60 gr	☐	☐	☐
Šunka, čuretina	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	2 parčeta	☐	☐	☐
Salame	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	2 parčeta	☐	☐	☐
Tunjevina Sardine	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1konz.	☐	☐	☐
Gov. pras. jagnjetina	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	120 gr	☐	☐	☐
Mleveno meso	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	90 gr	☐	☐	☐
Jetra	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	120 gr	☐	☐	☐
Pržena piletina	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 veliki komad	☐	☐	☐
Živina pečena, kuvana	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1veći komad, 2manja	☐	☐	☐
Riba pržena	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	90 gr, 1sendvič	☐	☐	☐
Školjke i rakovi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	90 gr, 1 šolja	☐	☐	☐
Bela riba, kuv. ,peč.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	120 gr	☐	☐	☐
Plava riba kuv. peč.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	120 gr	☐	☐	☐

3.MLEKO I MLEČNI PROIZVODI

KOLIKO ČESTO JEDETE OVE NAMIRNICE

→ KOLIČINA

	Nikad, ispod 1 u mesec dana	1 u mesec dana	2-3 u mesec dana	1 u 7dana	2 u 7dana	3-4 u 7dana	5-6 u 7dana	1 na dan	2+ na dan	Srednja Porcija	M	S	V
SIR, punomasni	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	½ šolje	☐	☐	☐
Sir, mladi	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	½ šolje	☐	☐	☐
Mleko, 2.8%mm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 šolja	☐	☐	☐
Mleko, light	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 šolja	☐	☐	☐
Polumasni sir	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 parče ¼ šolje	☐	☐	☐
Kačkavalj	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 parče ¼ šolje	☐	☐	☐
Jogurti-light	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 šolja	☐	☐	☐
Jogurt-2.8%mm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 šolja	☐	☐	☐

4.POVRĆE

KOLIKO ČESTO JEDETE SLEDEĆE NAMIRNICE

→ KOLIČINA

Obeležite povrće u salati, jelu, sendviču i dinstano.

	Nikad, ispod 1 u mesec dana	1 u mesec dana	2-3 u mesec dana	1 u 7dana	2 u 7dana	3-4 u 7dana	5-6 u 7dana	1 na dan	2+ na dan	Srednja Porcija	M	S	V
Zelena salata	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 šolja	☐	☐	☐
Pečurke	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 šolja	☐	☐	☐
Svež paradajz	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 srednji	☐	☐	☐
šargarepa	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	½ šolje	☐	☐	☐
Paprike	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¼ šolje	☐	☐	☐
Papričice	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¼ šolje	☐	☐	☐
Brokoli	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1/2šolje	☐	☐	☐
Karfiol	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1/2šolje	☐	☐	☐
Grašak	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1/2šolje	☐	☐	☐
Boraniya	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1/2šolje	☐	☐	☐
Pasulj	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1/2šolje	☐	☐	☐
Kukuruz	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1/2šolje	☐	☐	☐
Tikvice	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1/2šolje	☐	☐	☐
Tikve	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1/2šolje	☐	☐	☐
Spanać	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1/2šolje	☐	☐	☐
Crni luk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¼ šolje	☐	☐	☐
Beli luk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 češanj	☐	☐	☐
Pomfrit	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¾ šolje	☐	☐	☐
Krompir: kuvan,pečen	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1srednji ili¾šolje	☐	☐	☐
Salatamešana	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1/2šolje	☐	☐	☐

4a. VOĆE

KOLIKO ČESTO JEDETE SLEDEĆE NAMIRNICE

→

KOLIČINA

	Nikad, ispod 1 u mesec dana	1 u mesec dana	2-3 u mesec dana	1 u 7dana	2 u 7dana	3-4 u 7dana	5-6 u 7dana	1 na dan	2+ na dan	Srednja Porcija	M	S	V
Jabuke i kruške	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 srednja, ½ šolje	☐	☐	☐
Banane	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 srednja	☐	☐	☐
Breskve	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 srednja	☐	☐	☐
Kajsije	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	2 srednje	☐	☐	☐
Suvo grožđe,suve šljive,suve smokve	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1/4 šolje	☐	☐	☐
Narandže i grejpfrut	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 naran. ½ grejpa	☐	☐	☐
Jagode i kupine, trešnje	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	½ šolje.	☐	☐	☐
Dinja, lubenica	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¼ dinje, 1 srednje parče	☐	☐	☐
Šljive	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	2 srednje	☐	☐	☐
Grožđe	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 srednja	☐	☐	☐

5.MASTI

KOLIKO ČESTO JEDETE SLEDEĆE NAMIRNICE

→

KOLIČINA

	Nikad, ispod 1 u mesec dana	1 u mesec dana	2-3 u mesec dana	1 u 7dana	2 u 7dana	3-4 u 7dana	5-6 u 7dana	1 na dan	2+ na dan	Srednja Porcija	M	S	V
Ulje	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1kaf.k	☐	☐	☐
Mast	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1kaf.k	☐	☐	☐
Kajmak	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1kaf.k	☐	☐	☐
Maslac	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1kaf.k	☐	☐	☐
Margarin	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1kaf.k	☐	☐	☐

5a. SLATKIŠI

KOLIKO ČESTO JEDETE SLEDEĆE NAMIRNICE

→

KOLIČINA

	Nikad, ispod 1 u mesec dana	1 u mesec dana	2-3 u mesec dana	1 u 7dana	2 u 7dana	3-4 u 7dana	5-6 u 7dana	1 na dan	2+ na dan	Srednja Porcija	M	S	V
Sladoled i milkšejk	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 kugla	☐	☐	☐
Puding	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	¾ šolje	☐	☐	☐
Krofna, pita	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 srednje parče	☐	☐	☐
Keksi i torte	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	2 srednja, 1 parče	☐	☐	☐
Čokolade	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	1 red ili 2 komada	☐	☐	☐
Bombone	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	4 komada	☐	☐	☐

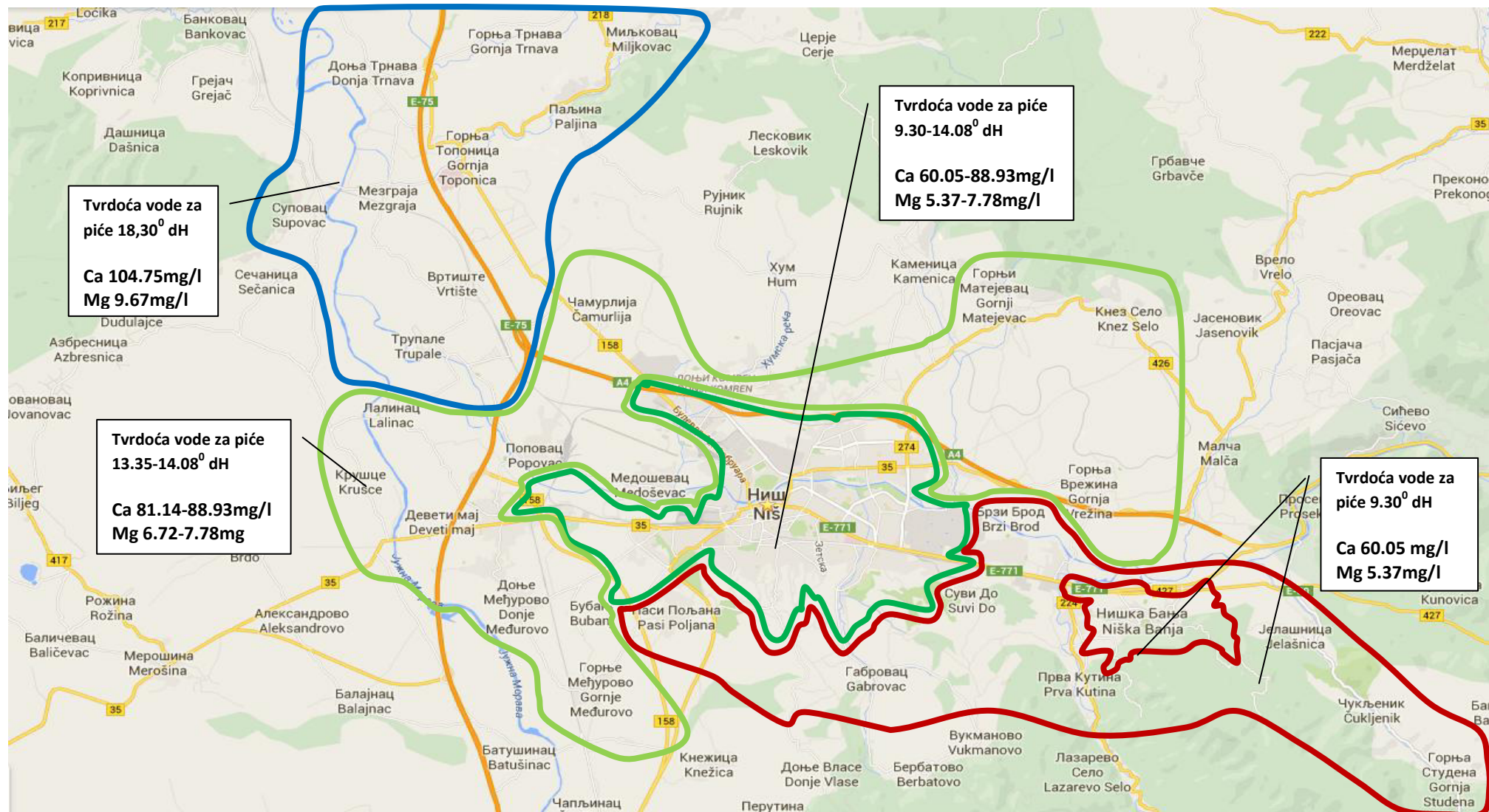
KOLIKO ČESTO JEDETE OVE NAMIRNICE

→

	Nikad, ispod 1 u mesec dana	1 u mesec dana	1 u 7 dana	2-4 u 7 dana	5-6 u 7 dana	1 na dan	2-3 na dan	4-5 na dan	6+ na dan	Srednja Porcija	M	S	V
Topla čokolada i sl.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 šolja	○	○	○
Kafa	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 šolja	○	○	○
Čaj	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 šolja	○	○	○
Mleko i šlag za kafu	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 kašičica	○	○	○
Paradajz sok i sl.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	¾ šolje	○	○	○
Narandža i grejp đus	○	○	○	○	○	○	○	○	○	¾ čaše	○	○	○
Drugi 100% sokovi	○	○	○	○	○	○	○	○	○	¾ čaše	○	○	○
Sokovi obogaćeni vit.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 čaša	○	○	○
Zamene za obroke	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 šolja	○	○	○
Dijet sokovi	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 limenka	○	○	○
Sokovi obični	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 limenka	○	○	○
Voda sa slavine (gradski vodovod)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 čaša	○	○	○
Pivo	○	○	○	○	○	○	○	○	○	flaša	○	○	○
Crno vino	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 čaša	○	○	○
Belo i roze vino	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 čaša	○	○	○
Mešani napici	○	○	○	○	○	○	○	○	○	1 čaša	○	○	○

ODGOVORITE NA TRI VAŽNA PITANJA!

[illegible]



- - Prosečna ukupna sirova stopa incidencije od IBS: 175,79-226,42
- - Prosečna ukupna sirova stopa incidencije od IBS: 181.79
- - Prosečna ukupna sirova stopa incidencije od IBS: 133.06
- - Prosečna ukupna sirova stopa incidencije od IBS: 82.6

Prilog III - Prostorni raspored prosečnih ukupnih sirovih stopa incidencije od ishemijske bolesti srca (IBS) u periodu od 2010-2012. u teritorijalnim jednicama Nišavskog okruga koje se razlikuju po tvrdoći vode za piće, a priključene su na NIški VOdovodni Sistem (NIVOS)

BIOGRAFIJA AUTORA

Slavica Stevanović rođena je 15. jula 1970. godine u Vranju. Živi u Nišu, gde je nakon završetka srednje škole „Svetozar Marković” kao nosilac diplome Vuk Karadžić, upisala Medicinski fakultet -odsek medicina i zauzela prvo mesto na rang listi upisanih.

22.05.1995. godine završila je Medicinski fakultet u Nišu sa prosečnom ocenom 9,50, a nakon pripravničkog staža od godinu dana, položila stručni ispit.

1996. godine dr Slavica Stevanović zaposlila se je u laboratoriji JKP "Naissus" Niš i iste godine upisala magistarske i specijalističke studije na Medicinskom fakultetu u Nišu. Specijalizaciju iz higijene završila je 2001. godine sa ocenom odličan, a 03. jula 2003. godine odbranila magistarsku tezu pod nazivom " Procena zdravstvenog rizika od aerozagađenja kod stanovništva koje živi uz prometne raskrsnice" i stekla akademsko zvanje magistra medicinskih nauka - oblast higijena.

Oktobra 2008. godine dr Stevanović je upisala doktorske akademske studije iz oblasti javnog zdravlja na Medicinskom fakultetu u Nišu, a školske 2009/10 i 2010/11. na istom fakultetu volonterski izvodila vežbe na predmetu Higijena sa medicinskom ekologijom.

U periodu od 2010-2013. godine honorarano je radila u srednjoj medicinskoj školi „Dr Milenko Hadžić” u Nišu.

Dr Slavica Stevanović je bila učesnik većeg broja međunarodnih i domaćih kurseva, kongresa i kontinuiranih medicinskih edukacija. Decembra 2010. je pohađala je stručno usavršavanje u Italiji (Bari) u okviru podprojekta MRAIN „Monitoring and rehabilitation of polluted areas to supply of drinking water for the Town of Nis” koji je kao deo projekta FPA pod nazivom „PRIMA“ realizovala Regionalna agencija za zaštitu životne sredine ARPA Puglia iz Barija sa svojim partnerima.

U toku svog dosadašnjeg rada, dr Slavica Stevanović objavila je veći broj naučnih i stručnih radova iz oblasti higijene sa medicinskom ekologijom, te je svoja dalja istraživanja usmerila u pom pravcu.

Govori engleski i ruski jezik. Udata je i ima dvoje dece.



Прилог 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

ТВРДОЋА ВОДЕ ЗА ПИЋЕ КАО ФАКТОР РИЗИКА
ЗА ИСХЕМИЈСКУ БОЛЕСТ СРЦА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација, ни 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, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

У Нишу, 09.02.2015.

Аутор дисертације: СЛАВИЦА СТЕВАНОВИЋ

Потпис докторанда:

Славица Стевановић



Прилог 2.

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Име и презиме аутора: СЛАВИЦА СТЕВАНОВИЋ
Студијски програм: ЈАВНО ЗДРАВЉЕ
Наслов рада: ТВРДОЋА ВОДЕ ЗА ПИЋЕ КАО ФАКТОР РИЗИКА
ЗА ИСКЕМИЧСКУ БОЛЕСТ СРЦА
Ментор: ПРОФ. ДР МАЈА НИКОЛИЋ

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације истоветна електронској верзији, коју сам предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 09. 02. 2015.

Аутор дисертације: СЛАВИЦА СТЕВАНОВИЋ

Потпис докторанда:

Славица Стевановић



Прилог 3.

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Тврдоћа воде за пиће као фактор ризика
за исхемијску болест срца

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити 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 подвучете само једну од шест понуђених лиценци; кратак опис лиценци је у наставку текста).

У Нишу, 09.02.2015.

Аутор дисертације: СЛАВИЦА СТЕВАНОВИЋ

Потпис докторанда:

Славица Стевановић