

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Isidora S. Vuj i

**FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK  
PRIMARNOG NEFATALNOG INFARKTA  
MIOKARDA U BEOGRADSKOJ  
POPULACIJI**

Doktorska disertacija

Beograd, 2014

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Isidora S. Vujcic

**RISK FACTORS FOR PRIMARY  
NONFATAL MYOCARDIAL  
INFARCTION IN BELGRADE  
POPULATION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

**mentor: prof. dr Sandra Šipeti -Gruji i ,**

**Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu**

**lanovi komisije za odbranu doktorske disertacije:**

**1. prof. dr Bosiljka Vujisi -Teši , predsednik komisije**

**Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

**2. prof. dr Vesna Bjegovi**

**Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

**3. prof. dr Hristina Vlajinac, profesor u penziji**

**Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

**4. prof. dr Dejana Vukovi**

**Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

**5. prof. dr Milena Ili**

**Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu**

**datum odbrane:\_\_\_\_\_**

## SAŽETAK

**Uvod:** Procenjuje se da ishemijske bolesti srca (IBS) uzrokuju oko 7 miliona smrtnih ishoda godišnje širom sveta. Poslednjih nekoliko decenija mortalitet od IBS opada u mnogim zemljama. Smatra se da su konvencionalni faktori rizika odgovorni za nastanak 75% kardiovaskularnih bolesti (KVB). Sama ki život je povezan sa pove anim rizikom za nastanak akutnog koronarnog sindroma (AKS) u opštoj populaciji, ali ne postoje konzistentni nalazi kada je u pitanju njegov uticaj na preživljavanje nakon akutnog infarkta miokarda (AIM).

**Ciljevi:** Ispitivanje trendova mortaliteta svih IBS i infarkta miokarda (IM) u populaciji Beograda u dvadesetjednogodišnjem periodu od 1990 do 2010. godine, identifikacija potencijalnih faktora rizika za nastanak akutnog nefatalnog IM, identifikacija faktora koji mogu da preveniraju nastanak ovog oboljenja, analiza trogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja pacijenata sa AIM u zavisnosti od sprovedenih mera rehabilitacije i dužine boravka u bolnici i procena uticaja sama kog života i drugih faktora na dugoro no preživljavanje pacijenata sa AIM.

**Materijal i metode:** U deskriptivnoj studiji podaci o mortalitetu od svih IBS i IM dobijeni su iz nepublikovanog materijala Gradskog zavoda za statistiku u Beogradu. Podatke o populaciji dobili smo na osnovu projekcija populacije za svaku godinu pojedina no iz Republi kog zavoda za statistiku. U analizi podataka smo izra unavali specifi ne stope mortaliteta po uzrastu i polu za IBS i IM, a zatim smo ih standardizovali direktnom metodom koriste i Evropsku populaciju. Joinpoint regresionu analizu smo upotreбили za procenu godišnje procentualne promene (GPP) u mortalitetu i za identifikaciju trenutka u vremenu kada su se odigrale zna ajne promene u trendu. Studija slu ajeva i kontrola je izvedena u Beogradu u periodu od 2002 do 2006. godine. Grupu obolelih od primarnog nefatalnog infarkta miokarda inilo je 154 osoba, uzrasta od 35 do 82 godine, koje su u periodu 2002-2006. godine prvi put hospitalizovane u Urgentnom centru Klini kog Centra Srbije u Beogradu, u koronarnoj jedinici. Kontrolnu grupu inilo je 308 pacijenata koji su u istom periodu le eni u Institutu za Reumatologiju, Prvoj hirurškoj klinici i Specijalnoj ortopedskoj bolnici na Banjici. Oboleli i kontrole su individualno me ovani po polu, uzrastu (+/- 2 godine) i mestu stalnog boravka (urbane/ruralne opštine Beograda). 135 pacijenata odabranih u

studiji služe i kontrola je dalje praćeno do septembra 2011. godine. U analizi preživljavanja korišćena je Kaplan-Majerova kriva i Koksov regresioni model.

**Rezultati:** U posmatranom periodu od 1990 do 2010. godine stope mortaliteta od IBS znaćajno su opale kod muškaraca (GPP  $-0,5\%$ , nije detektovan joinpoint), dok kod žena nije bilo znaćajnih promena, ali je zabeležen konstantni blagi porast mortaliteta (GPP  $+0,4\%$ , nije detektovan joinpoint). Znaćajno opadanje mortaliteta od IBS zapaćeno je kod muškaraca u uzrasnim grupama: 35-44, 55-64 i 65-74 godine, kao i kod žena u uzrasnoj grupi 55-64 godine. Znaćajan porast mortaliteta od IBS uoćen je kod muškaraca u uzrasnoj grupi  $\geq 85$  godina i kod žena u uzrasnim grupama 75-84 i  $\geq 85$  godina. Trendovi standardizovanih stopa mortaliteta za IM, bili su slični kod muškaraca i žena sa znaćajnim opadanjem mortaliteta nakon sredine devedesetih godina prošlog veka. Znaćajno opadanje mortaliteta od IM zapaćeno je u skoro svim uzrasnim grupama izuzev u dve najstarije ( $75-84$  i  $\geq 85$  godina) u ženskoj populaciji. Prema rezultatima kondicionalne multivarijantne logistićke regresione analize nezavisni faktori rizika za IM su bili: broj popušeni h cigareta na dan (unakrsni odnos - UO=1,05; 95% interval poverenja 95% IP 1,01-1,09), konzumiranje suhomesnatih proizvoda više od dva puta nedeljno (UO=2,74; 95% IP 1,18-6,41), konzumiranje punomasnih mlećnih proizvoda više od jednom dnevno (UO=6,63; 95% IP 2,70-16,24), prekomerna upotreba alkohola u ishrani (UO=2,60; 95% IP 1,13-5,99), snićeene vrednosti HDL-holesterola (UO=35,42; 95% IP 3,71-337,78), prisustvo IM u porodnoj anamnezi (UO=5,04; 95% IP 1,65-15,37), stres na poslu (UO=4,92; 95% IP 1,32-18,32) i finansijski stres (UO=3,54; 95% IP 1,16-10,80). Nezavisni protektivni faktori su bili: konzumiranje ribe ešće od dva puta nedeljno (UO=0,24; 95% IP 0,10-0,60) i konzumiranje svežećeg povrća ešće od jednom dnevno (UO=0,25; 95% IP 0,11-0,61). Pacijenti sa IM praćeni su u proseku 77 meseci. Prosećan uzrast ispitanika iznosio je 57,82 godine (standardna devijacija - SD 10,8) a jednu četvrtinu su činile žene. Prema rezultatima Koksove regresione analize koja je raćena po stratumima braćnog stanja, a u koji su bile ukljućene sledeće varijable: samaćki život, pol, uzrast, obrazovanje, gojaznost, pušenje, hiperlipidemija, hipertenzija, šećerna bolest, prethodno kardiovaskularno ili neko drugo oboljenje u lićnoj anamnezi ispitanika, trombolitićka terapija i lokalizacija IM, nezavisni prediktori mortaliteta nakon IM bili su: samaćki život sa hazardnim odnosom (HO) 7,60 (95% IP

1,99–29,08), šeerna bolest (HO 3,31; 95% IP 1,33-8,23), sadašnje pušenje (HO 2,82; 95% IP 1,03-7,71) i stariji uzrast (HO 1,13; 95% IP 1,06-1,19).

**Zaključci:** Stope mortaliteta od IBS i IM su pokazale različito kretanje tokom posmatranog perioda, naročito kod žena, stoga je neophodno dalje praćenje trenda. Rezultati koji se odnose na prisutne faktore rizika i protektivne faktore su uglavnom u skladu sa rezultatima drugih studija i mogu biti od pomoći u planiranju strategije za prevenciju IBS u Srbiji. Pacijenti koji su živeli sami imali su viši dugoročni mortalitet od svih uzroka smrti nakon preležanog IM.

**KLJUČNE REČI:** infarkt miokarda, ishemijske bolesti srca, trend, joinpoint regresiona analiza, mortalitet, studija slučajeva i kontrola, faktori rizika, sama ki život, prognoza, analiza preživljavanja

**naučna oblast: medicina; uža naučna oblast: epidemiologija**

## ABSTRACT

**Background:** Coronary heart disease (CHD) causes an estimated 7 million deaths worldwide each year. In the last few decades, mortality from CHD has been decreasing in many countries. It is estimated that conventional risk factors are responsible for 75% cardiovascular disease (CVD) occurrence. Living alone has been associated with higher risk of acute coronary syndrome in general population, but there are no consistent findings about its effect on prognosis after acute myocardial infarction (AMI).

**Aims:** To analyze trends in mortality from coronary heart diseases and myocardial infarction (MI) in Belgrade during the twenty-one-year period from 1990 to 2010, to identify which one among possible risk factors are independently related to first nonfatal MI in our population, to identify potential protective factors for this disease, to analyze three and five years free survival of patients after AMI regarding to rehabilitation programme and duration of hospitalisation and to assess the impact of living alone and other risk factors at baseline on long-term survival after AMI.

**Material and methods:** In descriptive study mortality data for CHD and MI were obtained from the Municipal Institute of Statistics in Belgrade. We used projected Belgrade population figures, which were extracted from unpublished data from the Statistical Office of the Republic of Serbia, as the denominator for each year. In data analysis we calculated age- and sex-specific mortality rates for CHD and MI, and then standardize them using the direct method, according to the European Standard population. Joinpoint regression analysis was used to estimate annual percent changes (APCs) in mortality and to identify points in time where significant changes in trend occur. Case-control study was conducted in Belgrade during the period 2002-2006. Case group comprised of 154 subjects 35-82 years old who were hospitalized because of first nonfatal MI at the Coronary care unit-Clinical Centre of Serbia, Belgrade. Control group consisted of 308 persons chosen among patients treated during the same period at the Institute of Rheumatology, Institute for Gastroenterology, and Clinic for Orthopedics, Belgrade, Serbia. Cases and controls were individually matched by sex, age (+/- 2 years) and place of residence (urban/rural communities of Belgrade). 135 patients recruited in the case-control study were followed until September 2011.

Survival time was estimated using the Kaplan–Meier method and Cox regression analysis.

**Results:** Trends in CHD mortality rates showed significant decline in men during the period studied (APC  $-0.5\%$ , no joinpoints detected), but no significant change among women (APC  $+0.4\%$ , no joinpoints detected). While we observed significant declines in CHD mortality in men aged 35-44, 55-64 and 65-74 and women aged 55–64, there was a significant increase in mortality in men aged 85 and women aged 75–84 and 85. Trends in MI mortality rates showed similar patterns in both genders, with a significant decline from the mid-1990s. Significant decline in MI mortality was observed in almost all age groups, except the two oldest (75-84 and 85) in women population. According to the conditional multivariate logistic regression analysis risk factors for MI occurrence were: numbers of cigarettes smoked per day (odds ratio - OR=1.05; 95% Confidence interval – 95% CI 1.01-1.09), consumption of processed meat more than two times per week (OR=2.74; 95% CI 1.18-6.41), consumption of full fat dairy products more than one time per day (OR=6.63; 95% CI 2.70-16.24), extensive consumption of spices (OR=2.60; 95% CI 1.13-5.99), low levels of HDL cholesterol (OR=35.42; 95% CI 3.71-337.78), MI in family history (OR=5.04; 95% CI 1.65-15.37), stress at work (OR=4.92; 95% CI 1.32-18.32) and financial stress (OR=3.54; 95% CI 1.16-10.80). Consumption of fish (OR=0.24; 95% CI 0.10-0.60) more than 2 times per week and daily consumption of fresh vegetables (OR=0.25; 95% CI 0.11-0.61), significantly decreased the risk of disease. Patients with myocardial infarction were followed up for a median of 77 months. The mean age of participants was 57.82 years (Standard deviation - SD  $\pm$  10.8), and one quarter of them were women. According to the multivariate Cox regression analysis stratified on marital status, the model in which were included living alone, age, gender, education, obesity, smoking, hyperlipidaemia, hypertension, diabetes mellitus, previous cardiovascular and other disease, thrombolytic therapy and localisation of myocardial infarction, the following variables were found to be independent predictors of death after AMI: living alone, with a hazard ratio (HR) of 7.60 (95% CI 1.99–29.08), diabetes mellitus (HR 3.31; 95% CI 1.33-8.23), current smoking (HR 2.82; 95% CI 1.03-7.71) and older age (HR 1.13; 95% CI 1.06-1.19).



**Conclusions:** Given that CHD and MI mortality trends showed different patterns during the period studied, especially in women, our results imply that further observation of trend is needed. The results regarding risk factors and protective factors are mainly in accordance with other studies results and can be of help in development of strategy for coronary heart disease prevention in Serbia. Patients who live alone have higher long-term all-cause mortality following acute myocardial infarction.

**KEY WORDS:** myocardial infarction, coronary heart diseases, trend, joinpoint regression, mortality, case-control study, risk factors, living alone, prognosis, survival analysis

**scientific area: medicine; narrow area of expertise: epidemiology**

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD.....   | 1  |
| 1.1. Istorijat IM.....   | 1  |
| 1.2. Patologija IM.....  | 2  |
| 1.3. Patofiziologija IM.....                                   | 3  |
| 1.3.1. Uticaj faktora rizika na pojavu i razvoj plakova.....   | 4  |
| 1.4. Klinička slika IM.....                                    | 5  |
| 1.5. Dijagnoza IM.....   | 5  |
| 1.5.1. Kardiospecifični biomarkeri.....                        | 5  |
| 1.5.2. EKG nalaz.....  | 6  |
| 1.6. Definicija IM.....  | 7  |
| 1.7. Terapija IM.....  | 9  |
| 1.7.1. Terapija STEMI.....                                     | 9  |
| 1.7.2. Terapija NSTEMI.....                                    | 10 |
| 1.8. Prognoza IM.....  | 10 |
| 1.9. Deskriptivna epidemiologija IM i IBS.....                 | 13 |
| 1.9.1. Geografska distribucija IM i IBS.....                   | 13 |
| 1.9.1.1. Incidencija i prevalencija IM.....                    | 13 |
| 1.9.1.2. Mortalitet od IM i IBS.....                           | 15 |
| 1.9.2. Trend.....  | 19 |
| 1.9.3. Demografske karakteristike obolelih i umrlih od IM..... | 20 |
| 1.9.3.1. Uzrast.....   | 20 |
| 1.9.3.2. Pol.....  | 21 |
| 1.9.3.3. Socioekonomske i etničke razlike.....                 | 21 |

|  |    |
|--|----|
| 1.10. Faktori rizika.....  | 22 |
| 1.10.1. Celoživotni rizik za nastanak KVB.....   | 24 |
| 1.10.2. Pušenje.....   | 24 |
| 1.10.3. Povišene vrednosti ukupnog i LDL holesterola i snižene vrednosti<br>HDL holesterola..... | 25 |
| 1.10.4. Hipertenzija.....  | 26 |
| 1.10.5. Dijabetes melitus.....   | 27 |
| 1.10.6. Gojaznost.....   | 27 |
| 1.10.7. Fizi ka neaktivnost.....   | 28 |
| 1.10.8. Ishrana.....   | 29 |
| 1.10.8.1. Alkohol.....   | 30 |
| 1.10.9. Psihosocijalni faktori.....  | 31 |
| 1.10.10. Nasledni faktori.....   | 31 |
| 1.11. Prevencija.....  | 32 |
| 1.11.1. Primordijalna prevencija.....  | 32 |
| 1.11.2. Primarna prevencija.....   | 33 |
| 1.11.2.1. Procena rizika u primarnoj prevenciji.....   | 33 |
| 1.11.3. Sekundarna prevencija KVB.....   | 35 |
| 1.11.4. Tercijarna prevencija KVB.....   | 35 |
| 2. RADNE HIPOTEZE.....   | 36 |
| 3. CILJEVI.....  | 37 |
| 4. MATERIJAL I METODE.....   | 38 |
| 4.1. Vrsta studije.....  | 38 |

|   |    |
|---|----|
| 4.2. Deskriptivna studija.....  | 38 |
| 4.2.1. Prikupljanje podataka.....   | 38 |
| 4.2.2. Analiza podataka.....  | 38 |
| 4.3. Studija slušajeva i kontrola.....  | 39 |
| 4.3.1. Selekcija ispitanika.....  | 39 |
| 4.3.2. Instrument merenja – upitnik.....  | 40 |
| 4.3.3. Statistička analiza.....   | 42 |
| 4.4. Studija preživljavanja.....  | 43 |
| 4.4.1. Selekcija ispitanika.....  | 43 |
| 4.4.2. Instrument merenja – upitnik.....  | 43 |
| 4.4.3. Praćenje ispitanika.....   | 43 |
| 4.4.4. Statistička analiza.....   | 44 |
| 5. REZULTATI.....   | 46 |
| 5.1. Kretanje umiranja od IM i IBS.....   | 46 |
| 5.2. Faktori rizika za primarni nefatalni IM.....   | 54 |
| 5.2.1. Demografske karakteristike obolelih od primarnog IM i kontrola.....  | 54 |
| 5.2.2. Navike obolelih od primarnog IM i kontrola.....  | 55 |
| 5.2.3. Fizička aktivnost i gojaznost obolelih od primarnog IM i kontrola.....   | 60 |
| 5.2.4. Ishrana obolelih od primarnog IM i kontrola.....   | 62 |
| 5.2.5. Psihosocijalni stres kod obolelih od IM i kontrola.....  | 65 |
| 5.2.6. Lična i porodična anamneza obolelih od IM i kontrola.....  | 68 |
| 5.3. Preživljavanje pacijenata obolelih od IM.....  | 75 |
| 5.3.1. Trogodišnje i petogodišnje preživljavanje pacijenata sa IM u odnosu<br>na sprovedene mere rehabilitacije i dužinu boravka u bolnici..... | 75 |

|  |     |
|--|-----|
| 5.3.2. Preživljavanje obolelih pacijenata od IM u odnosu na to da li žive sami ili u porodici i druge prisutne faktore rizika..... | 76  |
| 6. DISKUSIJA.....  | 81  |
| 6.1. Mortalitet od IM i IBS u populaciji Beograda.....   | 81  |
| 6.2. Navike i IM.....  | 84  |
| 6.3. Gojaznost, fizi ka aktivnost i IM.....  | 87  |
| 6.4. Ishrana i IM.....   | 89  |
| 6.5. Psihosocijalni stres i IM.....  | 90  |
| 6.6. Li na i porodi na anamneza i IM.....  | 93  |
| 6.7. Sama ki život i IM.....   | 95  |
| 7. ZAKLJU CI.....  | 99  |
| 8. LITERATURA.....   | 101 |
| 9. SPISAK SKRA ENICA.....  | 128 |
| 10. BIOGRAFIJA.....  | 130 |

## 1. UVOD

Infarkt miokarda (IM) je glavni uzrok obolevanja i umiranja ljudi širom sveta. Procenjuje se da više od 3 miliona ljudi godišnje ima IM sa elevacijom ST segmenta (STEMI), a više od 4 miliona ljudi IM bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) (White and Chew, 2008). Iako je stopa mortaliteta od IM opala za 30% u poslednjoj deceniji, pojava oboljenja još uvek može da dovede do smrtnog ishoda. Procenjuje se da se dva od tri IM dogode bez ikakvog upozorenja i simptoma, kao i da je jedna trećina primarnih IM fatalna. Osim toga 20% pacijenata umire izvan bolnice usled IM, a 13% u roku od 24 do 48h od hospitalizacije (Grover and Dutta, 2009). I pored visoke učestalosti ovog oboljenja smatra se da se 80% slučajeva može prevenirati redukcijom odgovarajućih faktora rizika. Oko dve trećine redukcije morbiditeta i mortaliteta uslovljeno je smanjenjem faktora rizika (75% kod muškaraca i 66% kod žena), a jedna trećina boljim lečenjem i preživljavanjem ovih pacijenata (SZO, 2011). U mnogim razvijenim zemljama broj obolelih i umrlih od IM opada već nekoliko decenija, dok se u zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza i dalje beleži izrazit porast. I pored povoljnog trenda i obolevanja i umiranja od IM u pojedinim zemljama, smatra se da će IM i dalje biti vodeći zdravstveni problem usled starenja populacije.

### 1.1. Istorijat IM

Povezanost kliničke slike i patoloških promena kod koronarnih bolesti, prvi put je zabeležena od strane Bonetusa 1700. godine, i to kod jednog pesnika srednjih godina sa prekomernom telesnom težinom koji je umro nekoliko minuta nakon poremećaja u disanju. Njegova autopsija je pokazala kalcifikovane i zapušene koronarne arterije (Malach and Imperato, 2006). I mnogi drugi izveštaji o fatalnoj bolesti gde su otkrivene kalcifikovane koronarne arterije bile u korelaciji sa odgovarajućim kliničkim simptomima, pojavili su se u 17. i 18. veku. Patolog Ludvig Hektoen je 1879. godine zaključio da je IM uzrokovan koronarnom trombozom, nakon sklerotičnih promena u arterijama (Nabel and Braunwald, 2012). Na osnovu eksperimenata na životinjama u kojima je koronarna arterija podvezivana, i ograničenih postmortalnih istraživanja na ljudima koronarna tromboza je smatrana za fatalno stanje (Braunwald, 1988). German Krehl je 1901. godine zaključio da koronarna tromboza ne uzrokuje uvek iznenadnu smrt i da može da se komplikuje formiranjem ventrikularne aneurizme i rupturom

miokarda. Ovo mišljenje su kasnije potvrdili Obrastov, Strazhesko i Herrick, koji su opisali kliničke karakteristike akutnog IM i razlike u tim karakteristikama između IM i angine pektoris (Braunwald, 1988; Saramento-Leite et al, 2001). Tako je zapaženo da se IM može preživeti pažnja je usmerena na njegovo lečenje. James Herrick (1912) je ustanovio važnost mirovanja nakon preležanog IM i to je bilo jedino terapijsko sredstvo do sredine 20. veka. Pacijenti su ostajali u krevetu do 6 nedelja i bilo im je zabranjeno da se kreću, čak i da jedu u toku prve nedelje. Herrick je takođe zaslužan i za uvođenje elektrokardiografije koja je i danas važno dijagnostičko sredstvo. Narednih nekoliko godina objavljeni su rezultati par studija koje su pratile pacijente sa IM i njihov nalet lečenja (Wearn, 1923; Parkinson and Bedford, 1928). Sredinom 20 veka IM se već smatra glavnim uzrokom smrti u razvijenim zemljama i velikim javno zdravstvenim problemom. U to vreme, zbog duboke venske tromboze i plućne embolije koje se javljaju zbog dugog ležanja, Bernard Lown dozvoljava pacijentima da napuste krevet, kao i da sede na stolicama i da se šetaju mnogo ranije nego što je to bilo preporučeno, tako da je vreme oporavka skraćeno, a vraćanje dnevnim aktivnostima ubrzano (Saramento-Leite et al, 2001).

Takođe, zapažaju se i pionirski radovi u preventivnoj kardiologiji. Uvedena Framingamska studija započeta 1948. godine, u kojoj su učestvovali stanovnici grada Framingama u Masačusetsu, prvi put uvodi termin faktori rizika i ukazuje da su hipertenzija i povišene vrednosti holesterola povezane sa nastankom IM (Kannel et al, 1961). Sa identifikacijom tih i drugih faktora rizika uveden je koncept prevencije koronarne bolesti srca i njenih komplikacija. Veliki broj multicentričnih kliničkih studija ubrzo je pokazao efikasnost i primarne i sekundarne prevencije, uključujući i redukciju faktora rizika i njihovo farmakološko lečenje.

## **1.2. Patologija IM**

IM predstavlja smrt miokardnih ćelija usled produžene ishemije. ćelijska smrt se patološki ispoljava kao koagulaciona nekroza ili miofibrilarna degeneracija, koje se obično razvijaju usled onkoze ili apoptoze ćelija (ESC/ACC, 2000). Nakon ishemije miokarda ćelijska smrt se ne javlja odmah, već nakon izvesnog vremena od 20-ak minuta ili kraće (Jenning and Ganote, 1974). Potrebno je nekoliko sati da bi nekroza miokarda mogla da se detektuje makroskopski ili mikroskopski. Kompletna nekroza

svih zahva enih miokardnih elija razvija se u toku 2 do 4 sata ili duže u zavisnosti od kolateralne cirkulacije, perzistentne ili intermitentne okluzije koronarnih arterija, osetljivosti miocita na ishemiju, prethodnog stanja miokarda i/ili individualnog zahteva za kiseonikom i hranljivim materijama (Thygesen et al, 2012).

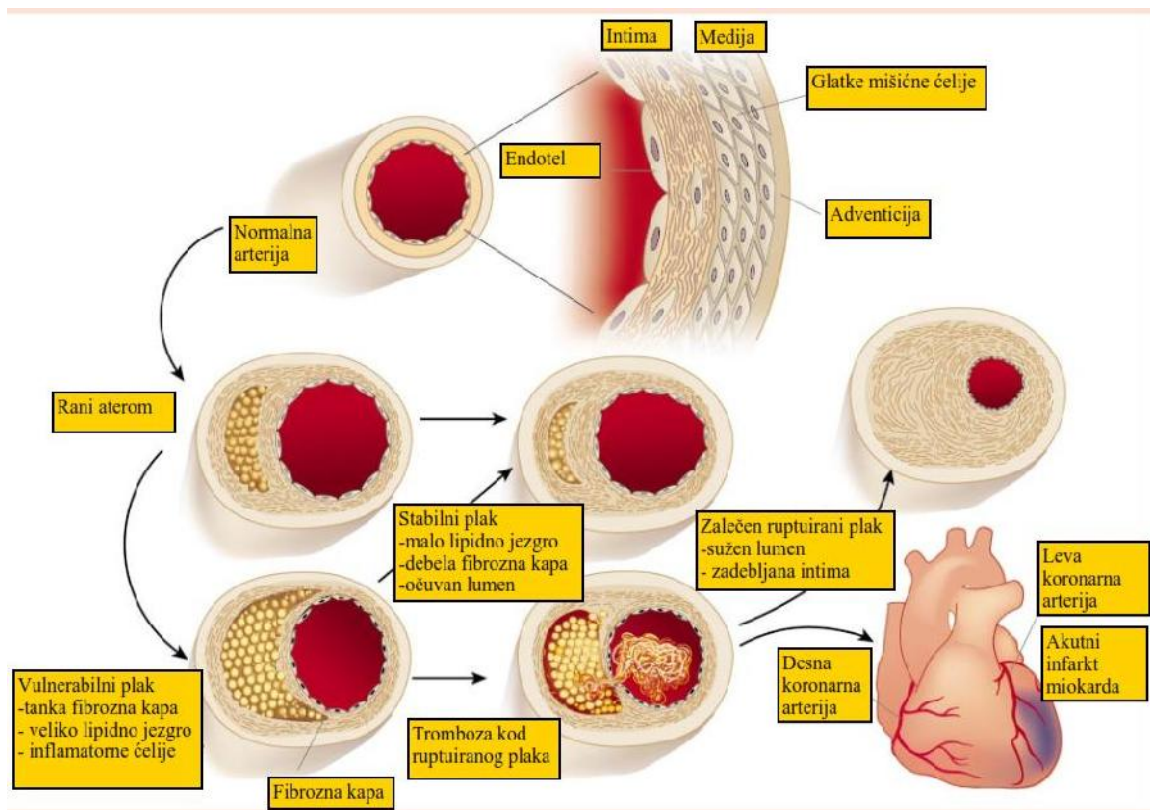
IM se obi no klasifikuje po veli ini i može biti: mikroskopski (fokalna nekroza), mali (<10% miokarda leve komore), srednji (10-30% miokarda leve komore) i veliki (>30% miokarda leve komore). Prema lokalizaciji deli se na: prednji, lateralni, donji i zadnji ili septalni (ESC/ACC, 2000). Prema patološkim promenama razlikuju se akutni, u fazi oporavka i izle eni infarkt miokarda (ESC/ACC, 2000). Ako je period izme u nastanka infarkta i smrti kratak polimorfonuklearnih leukocita e biti jako malo ili ih uopšte ne e biti. Prisustvo mononukleara i fibroblasta, u odsustvu polimorfonuklearnih leukocita karakteriše infarkt u fazi oporavka, dok se izle eni infarkt manifestuje ožiljnim tkivom bez elijske infiltracije. Ceo proces do formiranja ožiljnog tkiva traje pet do šest nedelja ili duže. Kod velikog transmuralnog infarkta, slojevi nekroti nih miocita mogu se uo avati i duže od dva meseca (Pasotti and Abustini, 2006).

### **1.3. Patofiziologija IM**

Koronarna ateroskleroza je naj eš i uzrok ishemijske bolesti srca (IBS), a disrupcija plaka sa konsekutivnom trombozom je glavni uzrok akutnog koronarnog sindroma, uklju uju i i IM (Zhou et al, 1999). Pojava tromboze pre svega zavisi od strukture plaka i njegove morfologije i može nastati na tri na ina, njegovom rupturom, superficijalnom erozijom, ili pojavom kalcifikovanih nodulusa (Virmani et al, 2006). Veli ina plaka nije toliko važna, jer veliki plakovi stimulišu kolateralnu cirkulaciju u poststenotnom segmentu (Shah, 2003). Kod rupture plaka tromboza nastaje na taj na in što trombociti iz krvi dolaze u dodir sa visoko trobmbogenim nekroti nim jezgrom nakon pucanja tanke fibrozne kape. Vulnerabilni plakovi, odnosno plakovi skloni rupturi imaju slede e karakteristike: veliko lipidno jezgro koje obuhvata >40% volumena plaka, tanku fibroznu kapu oskudnu u glatkim miši nim elijama i kolagenu, adventiciju prožetu elijama inflamacije i krvnim sudovima i pokazuju tendenciju vaskularnog remodelovanja (Shah, 2003; Falk, 2006). Ovaj na in nastanka koronarne tromboze je naj eš i i javlja se u 70 do 80% slu ajeva. Kod erozije plaka nekroti no jezgro ne dolazi u kontakt sa lumenom krvnog suda zbog vrste fibrozne kape (Slika 1).



Mesta erozije su lišena endotelnih elija, i bogata su proteoglikanima i glatkim mišićnim elijama. Precizan mehanizam nastanka tromboze u ovom slučaju nije razjašnjen. Ovaj vid oštećenja plaka javlja se u 20-40% slučajeva. U teškim i najtežim slučajevima aterosklerotični plak je kalcifikovan u velikoj mjeri, sa okolnom fibrozom, u prisustvu ili odsustvu nekrotičnog jezgra.



Slika 1. Šematski prikaz aterosklerotskog procesa (Libby, 2002).

### 1.3.1. Uticaj faktora rizika na pojavu i razvoj plakova

Ruptura vulnerabilnog plaka može da se pojavi iznenada bez nekog oiglednog razloga, ali može biti provocirana faktorima kao što su: ekstremna fizička aktivnost, teška emocionalna trauma, seksualna aktivnost, upotreba droga, izloženost hladnoći, ili akutnoj infekciji (Shah, 2003; Willich, 1999; Mittleman et al, 2001). Višak visceralnog abdominalnog masnog tkiva je povezan sa progresijom koronarnog nekalcifikovanog, ali ne i kalcifikovanog plaka (Ima et al, 2012). Povišen odnos ukupnog holesterola u odnosu na (High-density lipoprotein – lipoprotein velike gustine) HDL holesterol je značajno povezan sa prisustvom vulnerabilnih plakova kod oba pola (Burke et al, 1997;

Burke et al, 1998). Erozijska plakova je naročito česta kod mladih osoba, pušača i žena (Burke et al, 1998). Plakovi kod žena u premenopauzi imaju relativno malo nekrotičnog jezgra i kalcifikate, u poređenju sa ženama u postmenopauzi i muškarcima (Burke et al, 1997).

Modifikacija faktora rizika može indukovati regresiju plakova i obrnuti proces remodelovanja sa malim promenama u težini stenozе, ili može uticati na sastav plakova bez promena u njegovoj veličini, što predstavlja njegovu stabilizaciju (Shah, 2003).

#### **1.4. Klinička slika IM**

Klinički simptomi ishemije mogu biti sledeći: bol ili nelagodnost u grudima, gornjim ekstremitetima, mandibuli ili epigastriumu u naporu ili u fazi mirovanja, ili prisustvo dispneje ili umora (ESC/ACC, 2000). Prisustvo simptoma kod IM traje minimum 20 minuta. Nelagodnost ili bol može da se javi u centralnom ili levom delu grudnog koša i da se onda širi u ruke, vilicu, leđa i ramena (ESC/ACC, 2000). Bol je difuzan-nije lokalizovan, nije oštar, a i ne zavisi od pokreta tela, ne pogoršava se pri dubokom inspiriraju i može biti praćen znojenjem, nauzejom ili sinkopom (Thygesen et al, 2012). Atipične simptome ima 20% pacijenata sa IM, a nekroza miokarda može da se javi i bez ikakvih simptoma najčešće kod žena, dijabetičara, postoperativnih pacijenata i starijih osoba. Ponekad IM može da se detektuje i retrospektivno, razvojem komplikacija kao što su srčana insuficijencija, mitralna regurgitacija ili periferna embolija muralnim trombom (Welch et al, 2012).

#### **1.5. Dijagnoza IM**

Dijagnoza IM se zasniva na specifičnim simptomima i znacima bolesti, elevaciji kardiospecifičnih enzima i/ili EKG nalazu.

##### **1.5.1. Kardiospecifični biomarkeri**

Vrednosti kardiospecifičnih biomarkera su u direktnoj vezi sa veličinom nekroze. Oštećeni kardiomiociti ispuštaju nekoliko proteina u cirkulaciju kao što su: mioglobin, kreatin kinaza (CK) i njen MB izoenzim (CK-MB), troponin I i T, aspartat aminotransferaza i laktat dehidrogenaza. Univerzalna definicija IM poseban akcent stavlja na povišene vrednosti troponina T i I koji su visoko specifični za tkivo miokarda

i nalaz ovih biomarkera ima veliku kliničku senzitivnost (Jaffe, 2008). Povišene vrednosti troponina mogu se detektovati 2-4 sata nakon pojave simptoma i mogu perzistirati 7-14 dana, zato uzorke krvi za merenje troponina treba uzeti po prijemu, i ponovo nakon 3-6 sati. Ukoliko nije moguće utvrditi vrednosti troponina najbolja alternativa je određivanje vrednosti CK-MB (Welch et al, 2012).

### 1.5.2. EKG nalaz

EKG nalaz je veoma bitan za postavljanje dijagnoze IM i treba ga uraditi što hitnije, npr. 10 minuta nakon pojave kliničkih manifestacija. Kod pacijenata sa prvim negativnim nalazom treba uraditi seriju ponovnih EKG nalaza u intervalima od 15 do 30 min ili, ukoliko je moguće, kontinuirano, u toku 12h. EKG nalazi koji upućuju na ishemiju/nekrozu su sledeći: ST elevacija/depresija i duboki Q zubac. Prisustvo dubokog abnormalnog Q zupca na EKG-u ukazuje na prisustvo nekrotične zone i inertan miokard koji nije sposoban da se depolarizuje (Velasco et Rojas, 2013). Pojedine studije su pokazale da asimptomatični pacijenti sa pojavom Q zupca na EKG-u imaju 9-37% svih nefatalnih IM i imaju znatno viši mortalitet (Chaitman et al, 2009; Burgess et al, 2010). Na osnovu elevacije ST segmenta razlikuju se IM sa elevacijom (STEMI) i bez elevacije (NSTEMI). NSTEMI se obično javlja kada postoji poremećaj u odnosu na snabdevanje/potražnju i postoji kod pacijenata koji već imaju bolest koronarnih arterija (Bailey et al, 2003). STEMI je povezan sa trombogenom okluzijom glavnih koronarnih arterija (Manari, 2009). Na osnovu patoloških, kliničkih i prognostičkih razlika IM se razvrstava u 5 kategorija (Tabela 1).

Tabela 1. Klinička klasifikacija različitih tipova IM

|   |
|---|
| <b>Tip 1. Spontani infarkt miokarda</b>   |
| Spontani IM nastaje usled rupture, ulceracije, fisure, erozije ili disekcije aterosklerotičnog plaka sa konsekutivnom trombozom jedne ili više koronarnih arterija, koja dovodi do redukcije protoka krvi ili tromboembolije i dovodi do nekroze miocita. Pacijent može imati prethodnu tešku bolest koronarnih arterija, ali može biti i bez prethodnog oboljenja. |
| <b>Tip 2. Infarkt miokarda nastao sekundarno usled ishemijskog disbalansa</b>   |
| U slučajevima ozlede miokarda sa nekrozom kada stanja nezavisna od bolesti  |

koronarnih arterija doprinose disbalansu izme u miokardnog zahteva i/ili snabdevenja kiseonikom kao što su: disfunkcija endotela, spazam koronarnih arterija, embolija koronarnih arterija, tahibradi-aritmije, anemija, respiratorni zastoj, hipotenzija i hipertenzija sa ili bez hipertrofije leve komore.

Tip 3. IM koji dovodi do smrti kada su kardiospecifi ni biomarkeri nedostupni

Kardijalna smrt sa simptomima miokardne ishemije i novim ishemi nim EKG promenama ili blokom leve grane, ali je smrt nastala pre nego što su se mogli uzeti uzorci krvi, pre nego što su vrednosti kardiospecifi nih biomarkera mogle da porastu, ili u retkim slu ajevima kada vrednosti biomarkera nisu ni odre ivane.

Tip 4a: MI povezan sa perkutanom koronarnom intervencijom (PKI)

Tip 4b: IM povezan sa trombozom stenta

Tip 5: IM povezan sa operacijom aortokoronarnim graftom

## 1.6. Definicija IM

Ranijih godina, definicija slu ajeva obolelih od IM u epidemiološkim i eksperimentalnim studijama zasnivale su se na kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije iz 1959. godine i amer kog kardiološkog udruženja iz 1964. godine (Luepker et al, 2003). Ona je kasnije modifikovana u MONICA (Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) studiji ra enoj u 21-oj zemlji sveta (Tunstall-Pedoe et al, 1994) tako da se mogla upotrebiti u razli itim populacijama. Definicija IM se zasnivala na klini koj slici, EKG promenama i/ili elevaciji kardiospecifi nih biomarkera. Napredak u dijagnosti kim procedurama, terapijskim intervencijama i promene u na inu ispoljavanja bolesti zahtevali su reevaluaciju definicije slu ajeva akutne koronarne bolesti srca (KBS) (Luepker et al, 2003). Razvoj novih osetljivijih i specifi njih biomarkera, kao i dijagnosti kih tehnika omogu ili su otkrivanje veoma malih sr anih ošte enja ili nekroza, koji ranije ne bi bili klasifikovani kao IM (ESC/ACC, 2000). Zbog svega navedenog, 2000. godine prva radna grupa za IM predstavlja novu definiciju za ovo obljenje (ESC/ACC, 2000), a ona je revedirana od strane druge globalne radne grupe 2007. godine što je dovelo do formulacije Univerzalne definicije IM (Thygesen et al, 2007). Tre a radna grupa nastavlja sa reevaluacijom definicije i to dovodi do formulacije Tre e univerzalne definicije za IM (Tabela2) (Thygesen et al, 2012).

Tabela 2. Univerzalna definicija IM iz 2007. godine

| Kriterijumi za postavljanje dijagnoze akutnog infarkta miokarda:   |
|--|
| <p>Termin akutni IM treba upotrebljavati kada postoje dokazi za nekrozu miokarda kod bolesnika koji se prezentuje sa znacima akutne ishemije miokarda. Pod ovim uslovima bilo koji od slede ih kriterijuma je dovoljan za dijagnozu IM:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Detekcija porasta i/ili pada sr anih biomarkera (pre svega troponina) sa najmanje jednom vrednosti iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL) i sa najmanje jednim od navedenog:<ul style="list-style-type: none"><li>- simptomi ishemije,</li><li>- novonastala ili pretpostavljena novonastala zna ajna promena ST-segmenta-T-talasa ili novonastali blok leve grane,</li><li>- razvoj patološkog Q zupca na EKG-u,</li><li>- imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poreme aj regionalne pokretljivosti,</li><li>- identifikacija intrakoronarnog tromba angiografijom ili na autopsiji.</li></ul></li><li>- Sr ana smrt sa simptomima koji upu uju na ishemiju miokarda i pretpostavljene novonastale ishemijske promene ili novonastali blok leve grane, pri emu je smrt nastala pre nego što su dobijene vrednosti biomarkera ili pre nego što je registrovan porast vrednosti sr anih biomarkera.<ul style="list-style-type: none"><li>- IM u vezi sa perkutanom koronarnom intervencijom se definiše porastom vrednosti troponina (&gt;5 puta iznad 99. percentila URL) kod pacijenata sa normalnim po etnim vrednostima ( 99.og percentila URL) ili pove anje vrednosti troponina više od 20 % ukoliko su po etne vrednosti bile povišene, ili su stabilne ili u padu. Dodatno, potrebno je da budu prisutni simptomi koji upu uju na ishemiju miokarda ili novonastale promene u EKGu ili angiografski nalaz koji govori u prilog proceduralnih komplikacija ili imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poreme aj regionalne pokretljivosti.</li></ul></li><li>- Tromboza stenta u vezi sa IM otkrivena koronarnom angiografijom ili autopsijom uz prisutne znake ishemije miokarda i porast i/ili pad vrednosti sr anih biomarkera sa najmanje jednom vrednsoti iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL).</li><li>- IM u vezi sa koronarnim arterijskim by pass graftom se definiše kao povišenje</li></ul> |

vrednosti sr anih biomarkera (> 10 puta iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL) kod pacijenata sa normalnim po etnim vrednostima troponina ( 99. percentila URL). Dodatno, potrebno je da budu prisutni novonastali patološki Q zupci ili novonastali blok leve grane ili angiografski dokumentovana novonastala okluzija grafta ili native koronarne arterije ili imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poreme aj regionalne pokretljivosti zida sr ane komore.

#### Kriterijumi za prethodni IM:

Bilo koji od slede ih kriterijuma je dovoljan za postavljanje dijagnoze prethodnog IM:

- patoloski Q zubci sa simptoma ili bez njih u odsustvu neishemijskih uzroka,
- imidžing dokazi za regionalni gubitak vijabilnog miokarda koji je istanjen i ne kontrahuje se, u odsustvu neishemijskih uzroka,
- registrovanje znakova prethodnog IM patološkim analizama.

Precizna definicija IM je važna ne samo zbog terapije obolelog ve i za sve tipove epidemioloških istraživanja (deskriptivne, analiti ke i eksperimentalne studije) (Luepker et al, 2003). Tako e, treba imati u vidu da je jedna etvrtina nefatalnog IM sa atipnim simptomima ili bez simptoma (Norris, 2000). Veliki broj infarkta miokarda dogodi se izvan bolnice i to predstavlja veliki izazov za nadzor oboljenja, jer su podaci sa autopsije relativno retki.

## 1.7. Terapija IM

Terapijske mogu nosti u le enju pacijenata sa IM su se zna ajno poboljšale poslednjih 25 godina (White and Chew, 2008). Terapijski pristupi zavise od vrste IM (Tabela 1), i zahtevaju le enje anemije i hipotenzije kod tipa 2, ili antitromboti nu terapiju i reperfuziju ili revaskularizaciju kod tipa 1.

### 1.7.1. Terapija STEMI

Terapijske procedure kod pacijenata sa STEMI IM uklju uju: 1) inicijalno le enje koje podrazumeva procenu hemodinamskog stanja i stabilizaciju uz smanjenje bola i obuhvata davanje kiseonika, aspirina, nitroglicerina i opioda, 2) rapidnu reperfuziju za uspostavljanje koronarnog protoka, 3) dodatnu terapiju i 4)

intrahospitalnu negu (Welch et al, 2012). Rapidna reperfuzija je najvažnija procedura u le enju STEMI pacijenata, i zato brzo treba odlu iti izme u perkutane koronarne intervencije (PKI) ili tromboliti ke terapije streptokinazom, tkivnim aktivatorom plazminogena ili tenekteplazom. Uspešna reperfuzija je prisutna kod 95% pacijenata tretiranih PKI u pore enju sa 54% pacijenata tretiranih tromboliti kom terapijom i zato joj treba dati prednost kad god je to mogu e. Dodatna terapija se odnosi na antikoagulantnu terapiju iji je cilj da smanji rizik od ponovne i stent tromboze. U tu svrhu se daju antitrombocitni lekovi: klopido grel, prasugrel, abciksimab, tirofiban, epifibatide, i antikoagulacioni lekovi: heparin, bivalirudin, fondaparinux koji deluju razli itim mehanizmima. U cilju prevencije rekurentne ishemije i aritmija daju se beta blokatori. Intrahospitalna nega podrazumeva pra enje komplikacija, primenu terapije, odgovaraju u rehabilitaciju i promene u na inu života koje mogu poboljšati dugoro ni ishod. U ovoj fazi klju na je sekundarna prevencija oboljenja, uklju uju i terapiju statinima kao najvažniju.

### 1.7.2. Terapija NSTEMI

NSTEMI je obi no uzrokovan parcijalnom okluzijom koronarnih arterija i zbog toga tromboliza nema efekta ili je ak štetna, dok je reperfuzija PKI od koristi ali se ne mora hitno uraditi, kao kod STEMI. Ostale terapijske procedure su veoma sli ne kao kod STEMI. Kod pacijenata sa ovom vrstom infarkta klju na je procena rizika smrtnog ishoda, jer je ovo veoma heterogena grupa oboljenja sa razli itim ishodima. U slu ajevima ve eg rizika neophodan je agresivni terapijski pristup, uklju uju i angiografiju i PKI. Nalaz inicijalnog EKG-a i biomarkera je fundamentalan za procenu rizika, i uklju eni su u validirane modele za njegovu predikciju kao što su TIMI rizik skor (Thrombolysis in myocardial infarction) (Antman et al, 2000) i GRACE rizik model (Global Registry of Acute Coronary Events) (Granger et al, 2003).

### 1.8. Prognoza infarkta miokarda

Osobe koje prežive IM imaju 1,5 do 15 puta ve i rizik za smrtni ishod, ponovni infarkt, sr anu insuficijenciju, aritmije, anginu pectoris i šlog (Roger et al, 2012). Poslednjih nekoliko decenija dramati ni napredak terapijskih procedura u le enju hospitalizovanih bolesnika sa IM uslovio je redukciju intrahospitalnih komplikacija i

smanjenje kratkoročnog mortaliteta (Nguyen et al, 2011). Opservaciona studija rađena na 190.000 ispitanika sa STEMI pokazala je da kašnjenje sa PKI svakih 30 minuta povećava rizik od smrtnog ishoda za 10% (Pinto et al, 2006), naročito kod osoba mlađih od 65 godina, u periodu od dva sata nakon pojave simptoma i pacijenata sa IM prednjeg zida. Takođe, osobe kod kojih su simptomi bili prisutni 12-24 sata i kod kojih je u tom intervalu urađena PKI su znatno manje umirali nakon 12 meseci (Gierlotka et al, 2011). Fibrinolitička terapija znatno redukuje mortalitet od IM ukoliko se da u prvih 2 sata od pojave simptoma (Welch et al, 2012). U periodu od 1990 do 1999. intrahospitalni mortalitet od IM u SAD opao je sa 11,2% na 9,4%. Mortalitet raste na svakih 30 minuta koji prođe pre nego što se pacijent sa STEMI prepozna i leči. I pored opadanja mortaliteta od IM, nekoliko grupa, uključujući i starije osobe, žene (naročito mlađe) i pacijente sa multiplim komorbiditetima, ostaje pod povećanim rizikom za negativne ishode nakon hospitalizacije (Nguyen et al, 2011). Žene imaju znatno lošiju intrahospitalnu i dugoročnu prognozu, i skoro dva puta veći kratkoročni mortalitet i sklonije su komplikacijama, kao što su krvarenje, šok i srčana insuficijencija (Papakonsantinou, 2013). Komplikacija oboljenja, pojavom atrijske fibrilacije (Angeli et al, 2012; Schmitt et al, 2009) ili kardiogenog šoka (Goldberg et al, 2009), znatno pogoršava prognozu oboljenja. Veliki prognostički značaj za IM imaju TIMI i GRACE riziko skorovi. Pacijenti sa višim skorovima imaju znatno viši i kratkoročni i dugoročni mortalitet (Damman et al, 2013; Kozieradzka, 2007; Koonsiripaiboon and Tunqsubutra, 2013). TIMI skor rizika se koristi za predviđanje rizika kako kod bolesnika sa NSTEMI, tako i bolesnika sa STEMI, a sastoji se od 7 indikatora od kojih svaki nosi po jedan poen: starost  $\geq 65$  godina,  $\geq 3$  faktora rizika za koronarnu bolest, upotreba aspirina u poslednjih sedam dana, postojeća koronarna bolest (stenoza  $\geq 50\%$ ),  $>1$  epizoda angine u mirovanju u prethodna 24 sata, devijacija ST segmenta na prijemu  $\geq 0,5$  mm i povišene vrednosti srčanih markera. Na osnovu TIMI skor rizika može da se predvidi smrtni ishod, rekurentni IM ili teška rekurentna ishemija koja zahteva urgentnu revaskularizaciju u periodu od 14 dana. Pacijenti sa skorom  $<3$  imaju mali rizik, sa skorom od 3 ili 4 umereni rizik, a oni koji imaju skor  $\geq 5$  imaju visok rizik.

GRACE skor rizika koristi slične karakteristike za procenu intrahospitalnog mortaliteta i mortaliteta nakon 6 meseci. Devet faktora nezavisno jedan od drugog predviđaju pojavu smrtnog ishoda: godine starosti, razvoj ili prethodna pojava srčane



insuficijencije, vaskularna bolest perifernih arterija, sistolni pritisak, Killip klasa na prijemu, inicijalna koncentracija kreatinina u serumu, inicijalna elevacija kardiospecifičnih biomarkera, srčani zastoj na prijemu i elevacija ST segmenta (Granger et al, 2003).

MONICA studija ukazuje da se i na osnovu simptoma IM mogu predvideti kratkoročni i dugoročni mortalitet (Kirchberger et al, 2012). Pacijenti koji su doživeli strah od smrti, dijforezu ili nauzeju imali su značajno niži rizik umiranja u roku od 28 dana, dok je prisustvo sinkope bilo povezano sa povećanim rizikom. Smanjen dugoročni mortalitet je primećen kod osoba sa bolom u gornjem abdomenu, dok su dispneja i odsustvo simptoma u grudnom košu povezani sa mortalitetom.

Na prognozu oboljenja mogu uticati i navike ispitanika. Termin „pušački paradoks” uveden je pre više od 25 godina kada je utrađeno da pušači imaju manji mortalitet nakon preležanog IM u odnosu na nepušače, ali su nalazi studija nekonzistentni. Prema sistematskom pregledu ovaj paradoks je utrađeno u ranijim studijama u pretrombolitičkoj i trombolitičkoj eri, dok se u savremenim studijama ne utrađuje (Aune et al, 2011). To se može pripisati mlađem uzrastu, nižem komorbiditetu, agresivnijim terapijskim procedurama i nižem rizikoprofilu pušača. Katayama i sar. (2008) utrađuju da su stope mortaliteta od IM nakon 6 meseci značajno više kod pušača u odnosu na nepušače i smatraju da je to zbog toga što su oštećenja mikrovaskularne funkcije manja nakon PKI usled inflamacije indukovane pušenjem. Osobe koje žive same i/ili neoženjene/neudate imaju povećan rizik da obole od IM i imaju lošiju prognozu kod oba pola i nezavisno od uzrasta (Lammintausta et al, 2013).

Dugoročno preživljavanje nakon IM je poboljšano poslednje tri decenije (Briffa, 2009; Bata, 2006). Veliku ulogu u dugoročnom preživljavanju imaju terapijske procedure, ali i sekundarna prevencija (Smolina, 2012). U Olmsted studiji letalitet od IM nakon 30 dana korigovan u odnosu na uzrast i pol opao je za 56% u periodu od 1987-2006 (Roger, 2010). U periodu nakon godinu dana posle preležanog IM u uzrastu 45 godina umire 19% muškaraca i 26% žena, u uzrastu od 45-64 godina 5% muškaraca i 9% žena, dok u uzrastu 65 umire 25% muškaraca i 30% žena. Kada se posmatra petogodišnje preživljavanje, u uzrastu 45 godina umire 36% muškaraca i 47% žena, u uzrastu 45-64 11% muškaraca i 18% žena, a u uzrastu 65 46% muškaraca i 53% žena. Prosečno preživljavanje nakon prvog IM u uzrastu 55-64 godine je 17

godina za muškarce i 13,3 godine za žene, u uzrastu 65-74 je 9,3 godine za muškarce i 8,8 godina za žene i u uzrastu 75 godina je 3,2 godine i za muškarce i za žene (Roger et al, 2012).

## 1.9. Deskriptivna epidemiologija IM i IBS

Deskriptivna epidemiologija obuhvata ispitivanje uestalosti i distribucije oboljenja u odnosu na karakteristike obolelih i umrlih, i u odnosu na vreme i mesto pojave bolesti.

### 1.9.1. Geografska distribucija IM i IBS

Dve najvažnije ishemijske bolesti srca sa aspekta obolevanja i umiranja su: akutni infarkt miokarda i angina pektoris (Gaziano et al, 2006). Po ev od 1990. godine, od ishemijskih bolesti srca je umrlo više ljudi nego od bilo koje druge bolesti (Petersen et al, 2000). IBS su vode i uzrok smrti u svim regionima sveta, osim u afri kom i zapadnopacifi kom regionu (SZO, 2004). Preko 80% svih smrtnih ishoda od kardiovaskularnih bolesti (KVB) je u zemljama u razvoju, i podjednako esto se javljaju kod muškaraca i žena. Procenjuje se da e do 2015. godine oko 20 miliona ljudi umreti od KVB i to pretežno od akutnog infarkta miokarda i šloga (Mackay and Mensah, 2004). Optere enje društva IBS na globalnom nivou, iskazano pomo u DALY-ja (*Dissability adjusted life years*-godine života korigovane u odnosu na nesposobnost), poraslo je za 29% u periodu od 1990. godine kada su se IBS nalazile na etvrtom mestu, do 2010. kada izbijaju na prvo mesto (Murray et al, 2012). IBS su glavni uzrok prevremenog mortaliteta i nalaze se na prvom mestu kada se posmatraju godine izgubljenog života zbog prevremene smrti - YLL (*years of life lost*-godine izgubljenog života) (Lozano et al, 2012). U populaciji Srbije je optere enje IBS za muškarce na prvom, a za žene na drugom mestu posle cerebrovaskularnih oboljenja (Atanaskovi - Markovi i sar, 2003).

#### 1.9.1.1. Incidencija i prevalencija IM

Za sagledavanje stopa incidencije nj eš e se koriste podaci MONICA studije, iako je ra ena pre više od jednu deceniju. Najviše stope za muškarce bile su u Velikoj Britaniji, Finskoj i Poljskoj, a najniže u Švajcarskoj, Španiji i Kini. Za žene najviše stope bile su u Velikoj Britaniji, Poljskoj i Rusiji, a najniže u Španiji, Italiji, Kini i

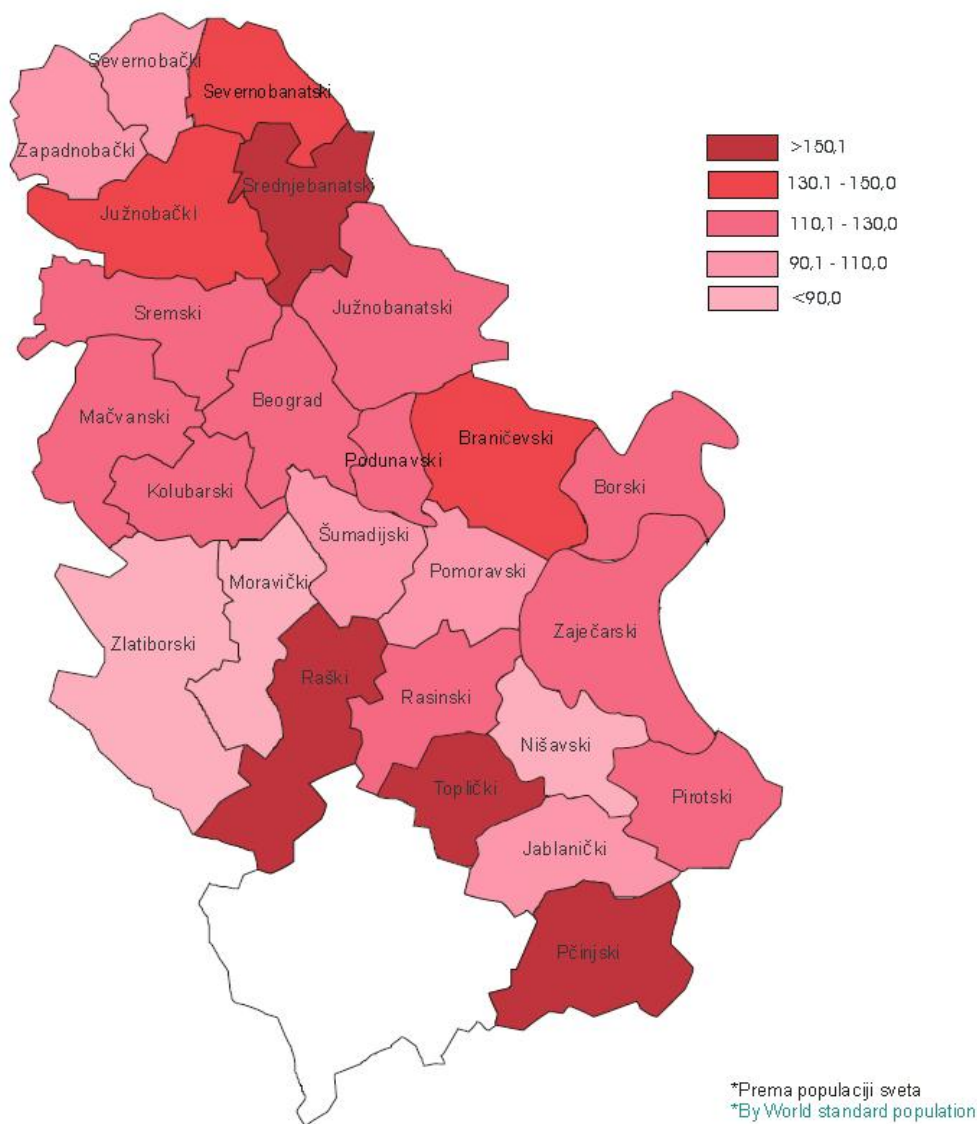
Francuskoj (Tunstall-Pedoe et al, 1994). U ovoj studiji u estvovala je i Srbija (Novi Sad) i prema visini stopa nalazila se u gornjoj trećini kada se posmatra ženska, a nešto iznad sredine kada se posmatra muška populacija.

Novija studija je prikazala procenu obolelih od IM po regionima i prema njoj najviše standardizovane stope incidencije u 2010. godini kod osoba starijih od 30 godina su bile u Istočnoj Evropi (5,8/1000), Centralnoj Aziji (5,4/1000), Severnoj Africi/Bliskom Istoku (4,4/1000) i u Centralnoj Evropi (4,0/1000), a najniže u Azijsko-pacifičkom regionu (1,6/1000), Istočnoj (2,2/1000) i Jugoistočnoj Aziji (2,8/1000). Ubedljivo najviše stope zabeležene su kod muškaraca i žena Istočne Evrope (8,3/1000) i (4,1/1000), a najniže kod muškaraca i žena Azijsko-pacifičkog regiona (2,2 i 1,1/1000) (Forouzanfar et al, 2012). Procenjuje se da u SAD-u godišnje ima 610.000 novih i 325.000 rekurentnih slučajeva IM (Roger et al, 2012), i da u proseku svake 34 sekunde jedan Amerikanac oboli od IM. Procenjuje se da se pored tog broja javi još 195.000 primarnih IM bez ikakvih simptoma. To znači da je oko 21% primarnih i ponovnih IM tiho, bez kliničkog ispoljavanja.

Kada se posmatra naša zemlja, prema podacima registra za akutni koronarni sindrom (AKS) najviše standardizovane stope incidencije od AKS (>180,1/100.000) zabeležene su u Severnobanatskom, Srednjobanatskom, Zaječarskom, Raškom i Topličkom okrugu, a najniže (<120,0/100.000) u Zlatiborskom, Moravičkom, Nišavskom i Jablaničkom. Najviše standardizovane stope incidencije za IM (>150,1/100.000) beleže se u Srednjobanatskom, Raškom, Topličkom i Pčinjskom okrugu, a najniže (<90,0/100.000) u Nišavskom, Zlatiborskom i Moravičkom (RAKSS, 2010) (slika 2).

O prevalenciji IM ne postoji puno podataka. Opadanje stopa mortaliteta IM zbog boljeg preživljavanja pacijenata i demografske promene mogu da dovedu do povećanja prevalencije oboljenja, dok kontrola faktora rizika i smanjenje stopa incidencije mogu dovesti do opadanja prevalencije (De Backer, 2009). Preživljavanje nakon IM je poboljšano u razvijenim zemljama. Ovaj trend poboljšanog preživljavanja uslovio je povećanje prevalencije IM u mnogim razvijenim zemljama uprkos smanjenju stopa incidencije. Prema podacima NHANES (National health and Nutrition Examination Survey-disease and risk factor prevalence and nutrition statistics) u periodu 2005-2008.

ukupna prevalencija IM u SAD iznosila je 3,1% kod osoba starijih od 20 godina. Kod muškaraca prevalencija IM je 4,3%, a kod žena 2,2% (Roger et al, 2012).

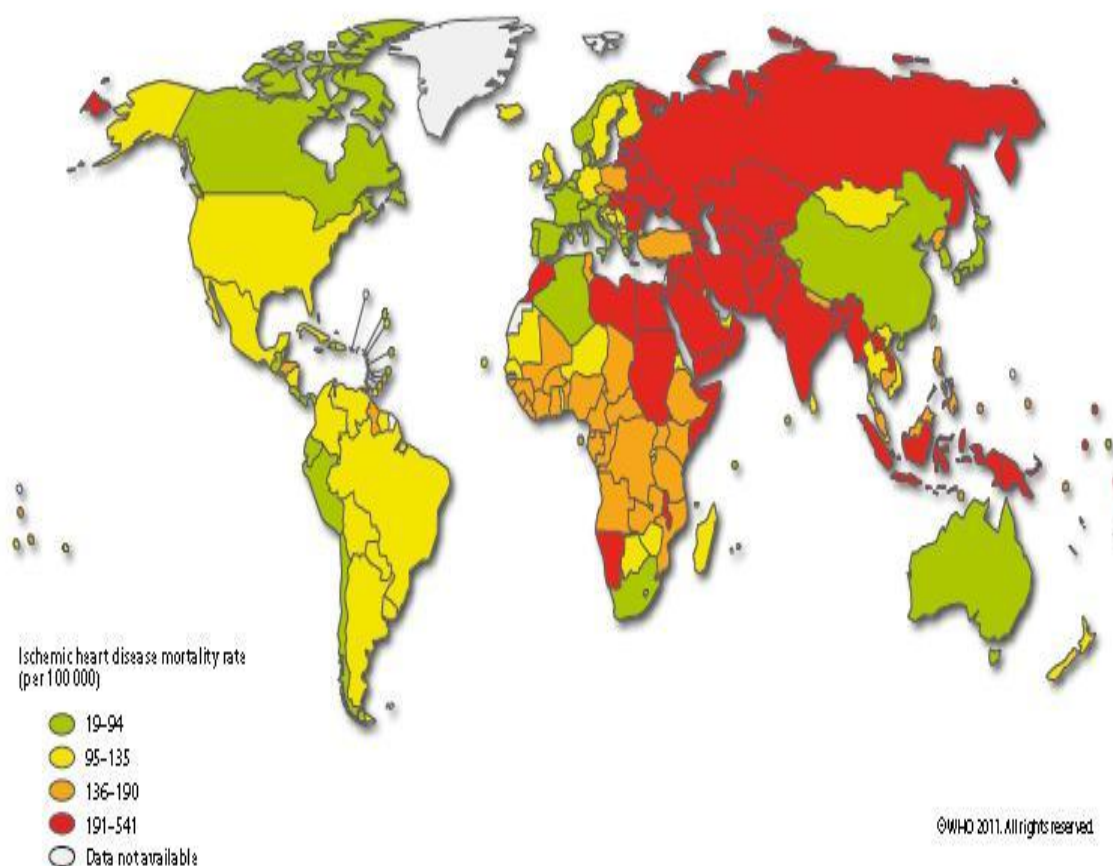


Slika 2. Standardizovane stope incidencije (populacija sveta) od akutnog IM na 100.000 stanovnika po okruzima, Srbija, 2010. godina (RAKSS, 2010)

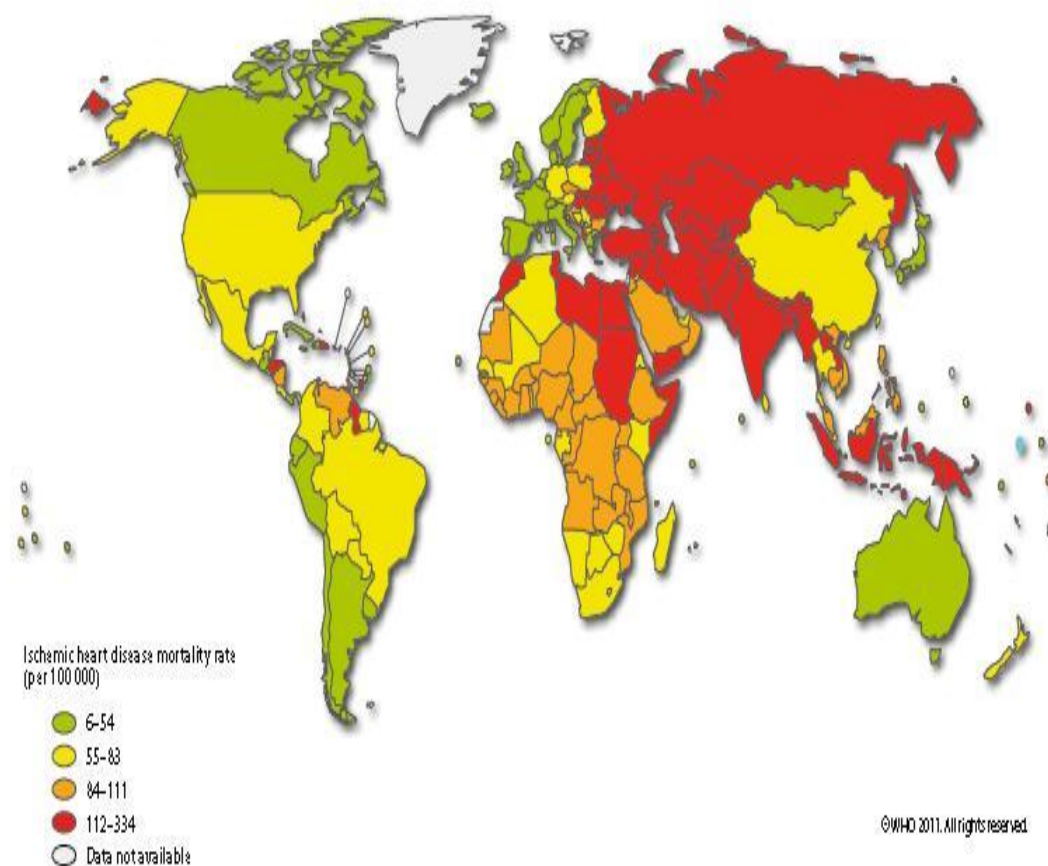
#### 1.9.1.2. Mortalitet od IM i IBS

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) procenjuje da danas u svetu godišnje od ishemijskih bolesti srca (IBS) umire oko 7,6 miliona ljudi što predstavlja oko 12,2% ukupnog mortaliteta (SZO, 2004). IBS su naj eš i uzrok umiranja u Evropi uzrokuju i 1,8 miliona smrtnih ishoda svake godine. Svaka peta žena (22%) i svaki peti muškarac

(21%) umire od ovih bolesti (Townsend et al, 2012). U SAD-u svaka šesta osoba je umrla od ishemijske bolesti srca u 2008. godini (Roger et al, 2012). Broj umrlih od IM iznosio je 133.958. Kod muškaraca uzrasta 35-74 godina najviše standardizovane stope mortaliteta za IBS beleže se u Ruskoj federaciji (639/100.000), Ma arskoj (356/100.000) i Rumuniji (336/100.000), a najniže u Japanu (57/100.000), Koreji (56/100.000) i Kini (64/100.000) (slika 3). Kod žena istog uzrasta najviše stope mortaliteta zabeležene su u Ruskoj federaciji 230/100.000), Rumuniji (152/100.000) i Ma arskoj (142/100.000), a najniže u Japanu (19/100.000), Francuskoj (20/100.000) i Koreji (23/100.000) (AHA, 2004; SZO, 2011) (slika 4).



Slika 3. Stope mortaliteta od IBS (na 100.000 stanovnika) za muškarce, mapa sveta (SZO, 2011).

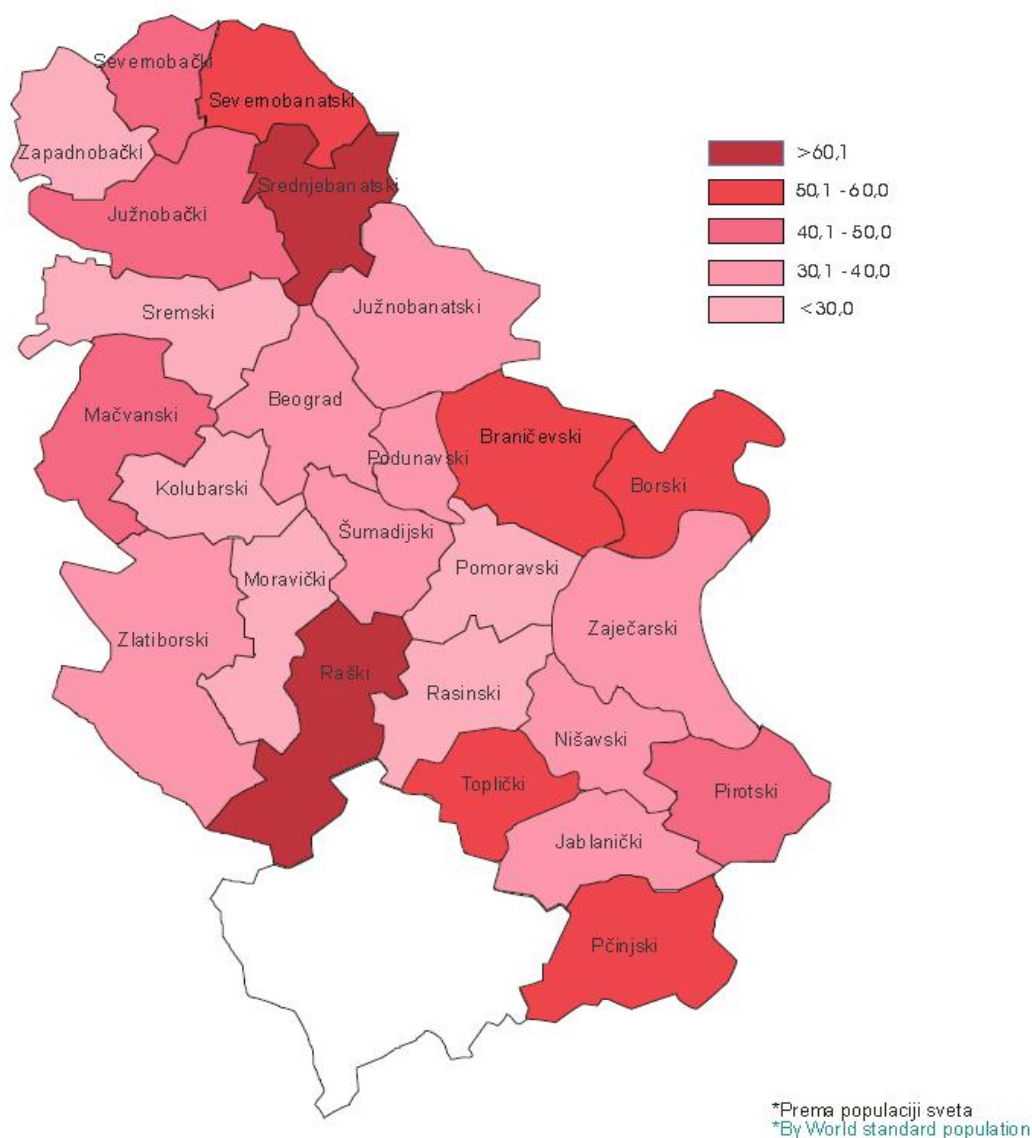


Slika 4. Stope mortaliteta od IBS (na 100.000 stanovnika) za žene, mapa sveta (SZO, 2011).

Prema podacima prikazanim na slikama 3 i 4 stope mortaliteta od IBS za Srbiju su slične stopama koje se zapažaju u Nemačkoj, Finskoj, SAD-u, i znatno su niže nego stope u našim susednim zemljama kao što su Rumunija, Mađarska i Bugarska. Smatra se da ovakva situacija u našoj zemlji ne odgovara pravom stanju. Zapravo, prema podacima registra za koronarnu bolest srca koji se u Srbiji vodi od 2006. godine, umrli od IBS u našoj zemlji čine 21,4% - 23,4% umrlih od svih KVB, dok 41,4% - 43,6% čine umrli od drugih bolesti srca (RAKSS, 2006-2010). U Srbiji je IBS u strukturi umiranja od svih KVB je nerealno nisko u poređenju sa njenom zastupljenošću u svetu (43%) i može se pretpostaviti da je rezultat grešaka u dijagnostici uzroka smrti. Iz tih razloga i stope mortaliteta od IBS u našoj zemlji imaju male vrednosti (IZJZS, 2008). I pored visoke zastupljenosti drugih bolesti srca, Srbija se prema podacima SZO nalazi u grupi zemalja sa relativno visokim rizikom umiranja od koronarne bolesti i kod muškaraca i

kod žena u uzrastu od 40 do 49 godina (Vuk evi i Deni 2002), pa se i u preporukama Evropskog kardiološkog udruženja za prevenciju KVB, naša zemlja ubraja u zemlje sa visokim rizikom.

Prema podacima registra za 2010. godinu u Srbiji najviše standardizovane stope mortaliteta od akutnog koronarnog sindroma i IM (>60,1/100.000) zabeležene su u Srednjobanatskom i Raškom okrugu, a najniže (<30/100.00) u Moravi kom i Pomoravskom okrugu (RAKSS, 2010) (slika 5).



Slika 5. Standardizovane stope mortaliteta (populacija sveta) od akutnog IM na 100.000 stanovnika po okruzima, Srbija, 2010. godina (RAKSS, 2010).

### 1.9.2. Trend

Rezultati MONICA studije pokazuju da je došlo do opadanja incidencije od IM u Severnoj i Zapadnoj Evropi. Trend opadanja bio je najveći u Finskoj za 6,5% godišnje kod muškaraca i 5,1% kod žena, dok u zemljama istočne Evrope postoji trend porasta (Tunstall-Pedoe et al, 1999). U Hrvatskoj je u periodu 1979-2001. došlo do opadanja stopa incidencije od IM, a najizrazitije opadanje, za 68,6% kod muškaraca i 62,8% kod žena, zapaženo je u periodu 1993-2001. godine (Heim et al, 2005). Geografska rasprostranjenost i kretanje stopa incidencije poklapaju se sa stopama mortaliteta. U Japanu je došlo do porasta stopa incidencije od IM za 3,6 puta, odnosno kretale su se od 7,4/100.000 u 1979. godini do 27/100.000 u 2008. godini (Takii et al, 2010). I pored toga incidencija od IBS je još uvek oko tri do četiri puta niža nego u SAD-u (Gersh et al, 2010).

Ispitivanjem trenda mortaliteta od IBS širom sveta uočena su tri scenarija: 1) porast i pad trenda gde stope mortaliteta prvo rastu, dostižu pik i zatim značajno opadaju, 2) rastu i trend gde stope konstantno rastu ukazuju i na nadolazeću epidemiju, i 3) ravan trend gde stope mortaliteta ostaju relativno niske i stabilne. Prvi scenario se najviše zapaža u razvijenim zemljama zapadne i severne Evrope, kao i u SAD-u i Australiji. U ovim zemljama IBS su dostigle pik šesdesetih ili sedamdesetih godina prošlog veka i od tada su naglo opale, u proseku za oko 50%. Rastu i trendu je najuočljiviji u zemljama istočne Evrope i bivšeg Sovjetskog Saveza, gde stope mortaliteta nastavljaju da rastu neverovatnom brzinom i gde su zabeležene najviše stope mortaliteta ikada. Treći scenario zapaža se u Japanu i nekim zemljama Mediterana (IMCP, 2010). Iako ova tri scenarija mogu da se primene na većinu područja problem postoji kada su u pitanju nerazvijene zemlje i zemlje u razvoju, kako zbog nedostatka podataka o trendu mortaliteta, tako i zbog znatnih razlika između zemalja unutar regiona. Najbolji podaci iz ovih zemalja stižu iz Latinske Amerike gde se u nekim zemljama zapaža opadanje trenda naročito u Argentini, Brazilu, Kolumbiji i Kubi, dok u Meksiku stope mortaliteta rastu i preko 90% u periodu od 1970-2000. godine.

U Evropskoj Uniji mortalitet od IBS kod muškaraca je opao za 33%. Stope mortaliteta opale su sa vrednosti od 139/100.000 u periodu 1985-1989. na 93/100.000 u periodu 2000-2004. godine (Levi et al, 2009). Kod žena je smrtnost opala za 27%, odnosno vrednosti mortaliteta su opale sa 61/100.000 na 44/100.000. Nicols i sar.



(2013) ukazuju da je, u periodu 1980-2009. godine, najveće opadanje stopa mortaliteta, prisutno u Danskoj, Malti, Holandiji, Švedskoj i Velikoj Britaniji, i to kod oba pola. Izuzetak od značajnog opadanja mortaliteta kod muškaraca uočen je u Maarskoj, Letoniji, Litvaniji i Poljskoj, dok se u Rumuniji beleži porast umiranja. Kod žena nije bilo značajnih promena u mortalitetu u Grčkoj, Maarskoj, Litvaniji, Poljskoj, Rumuniji i Slovačkoj. U ostalim zemljama zabeležen je trend opadanja. U Hrvatskoj je u periodu 1997-2006. godine došlo do porasta umiranja od IBS za 0,6% godišnje kod osoba starijih od 18 godina (Milanovic et al, 2009). U periodu 1990-1999. na teritoriji Srbije (bez Kosova i Metohije) umiranje od IBS povećalo se za skoro 50%.

Na ovakav trend u svetu najviše utiče distribucija faktora rizika i mogućnost njihove prevencije u pojedinim zemljama, kao i dostupnost lečenja. Redukcija faktora rizika u estvuje u smanjenju mortaliteta sa 75% kod muškaraca i 66% kod žena, a ostatak opadanja je rezultat odgovarajućeg lečenja i poboljšanog preživljavanja četiri nedelje nakon bolesti (SZO, 2011). Analiza trenda stopa incidencije i mortaliteta, kao i ishoda (intra-hospitalnog mortaliteta, mortaliteta u prvih 30 dana kao i mortaliteta nakon 30 dana) IM je važna jer pruža uvid u celokupnu situaciju oboljenja što je od značaja za njegovu prevenciju i lečenje (Roger et al, 2007; Roger 2010). Opadanje trenda mortaliteta sa stabilnom incidencijom najverovatnije ukazuje na efikasnost mera sekundarne prevencije i lečenja, dok opadanje stopa incidencije ukazuje na efikasnost mera primarne prevencije.

### **1.9.3. Demografske karakteristike obolelih i umrlih od infarkta miokarda**

#### **1.9.3.1. Uzrast**

Uzrasno specifične stope od kardiovaskularnih bolesti su više u zemljama u razvoju, i značajno veći procenat smrtnih ishoda se dogodi u mlađem uzrastu nego u razvijenim zemljama. Prema podacima SZO muškarci i žene u razvijenim zemljama dožive IM u starijem životnom dobu i umiru mnogo kasnije nego u nerazvijenim zemljama. U Japanu, Australiji, Francuskoj i Švedskoj prosečan uzrast kada se javlja smrtni ishod usled IBS je 85 godina za žene i 77 godina za muškarce. Muškarci u tim zemljama dožive IM više od jednu deceniju pre smrtnog ishoda. U manje razvijenim zemljama IM se javlja u mnogo mlađem uzrastu. Tu spadaju mnoge zemlje Srednjeg

istoka. U tre oj grupi zemalja IM se javlja u skoro istom uzrastu kada i smrtni ishod. U ovoj grupi su Malezija, Niakragva, Kina i Jamajka. Brazil i Južna Afrika tako e spadaju u ovu grupu, ali je ishod u tim zemljama mnogo gori (IMCP, 2010). U poslednjih nekoliko godina bilo je izveštaja da je opadanje mortaliteta od IBS sporije u mla im uzrasnim grupama u razvijenim zemljama. Detaljni izveštaji iz Velike Britanije i USA ukazuju da u uzrastu ispod 55 godina, stope mortaliteta prestaju da opadaju i da su ak porasle i to, po prvi put u poslednje dve decenije (Peeters et al, 2011). Prose an uzrast kada se u Srbiji javlja akutni koronarni sindrom je  $65\pm 12$  godina. Podaci iz SAD-a su sli ni jer prose an uzrast kod prvog IM je 64,5 kod muškaraca i 70,3 kod žena.

#### 1.9.3.2. Pol

Poznato je da muškarci eš e obolevaju od IM ranije u životu, i da su žene relativno zašti ene do perioda menopauze zahvaljuju i protektivnom dejstvu estrogena. U INTERHEART studiji je uo eno da žene u proseku prvi akutni infarkt miokarda dobijaju devet godina kasnije od muškaraca, a razlog za to je i ve a ekspozicija faktorima rizika u mla em uzrastu kod muškaraca nego kod žena (Anand et al, 2008). Žensko srce je generalno manje osetljivo na akutno ishemijsko ošte enje kao i aritmije koje nastaju usled toga, i otpornije je na stres indukovanu hipertrofiju i sr anu insuficijenciju. Ipak ukoliko se IM javi kod žena u mla em uzrastu ima veoma lošu prognozu. Novija istraživanja upu uju na to da i testosteron može poboljšati postishemijski ishod, miokardijalnu funkciju i preživljavanje nakon IM (Bell et al, 2013). U muškoj populaciji je zapaženo izrazito opadanje u estalosti primarnog i rekurentnog IM, kao i letaliteta i mortaliteta od IM, dok je kod žena to opadanje mnogo slabije. Razlozi za to mogu biti: problemi postavljanja dijagnoze kod žena zbog eš ih atipih simptoma, duže odlaganje do pružanja medicinske pomo i, javljanje bolesti u kasnijem uzrastu i re e tipične EKG promene (Lundblad et al, 2008). Prema podacima registra za AKS u Srbiji je 2010. u koronarnim jedinicama le eno 14.898 osoba, od ega su 62,2% bili muškarci, a 37,8% žene.

#### 1.9.3.3. Socioekonomske i etni ke razlike

Niži socioekonomski status (SES) je povezan sa višim mortalitetom i kra im preživljavanjem nakon IM. Neke studije isti u da je nisko obrazovanje povezano sa

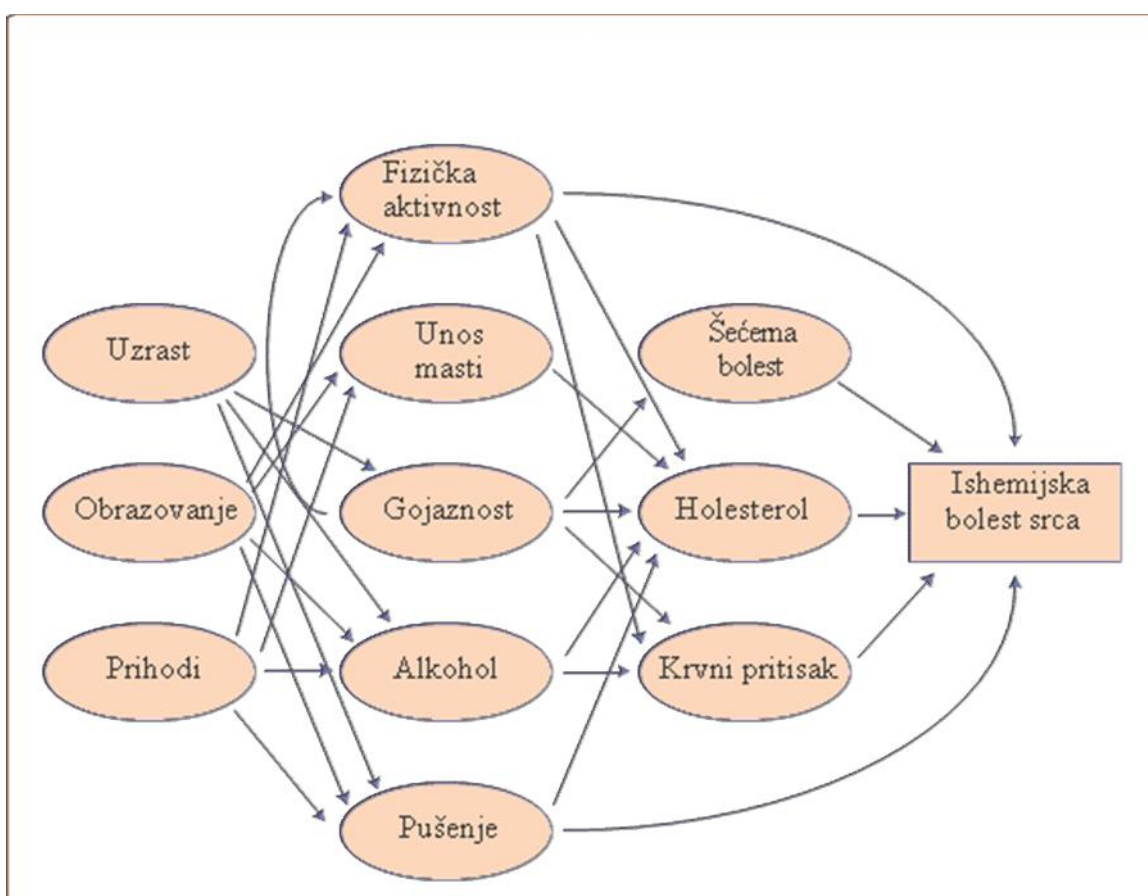
ve im rizikom od IM, naročito kod žena (Guo et al, 2012; Rosengren et al, 2009). Kraće preživljavanje kod pacijenata sa nižim SES-om može se objasniti slabijim oporavkom funkcionalnog kapaciteta miokarda kod ovih pacijenata iz nekoliko razloga: pacijenti sa nižim SES-om imaju slabiju dostupnost merama sekundarne i tercijarne prevencije, češće prisutne faktore rizika, manje su svesni sopstvenog zdravstvenog stanja, imaju slabiju socijalnu podršku u smislu podržavanja zdravog načina života, imaju više komorbiditeta u ličnoj anamnezi, a nisu ni u mogućnosti da obezbede pristojan način života (Alter et al, 2013). Viši mortalitet, pored nekih od navedenih stavki, može se objasniti i kašnjenjem ili slabijom dostupnošću medicinske pomoći kod pacijenata sa nižim SES-om (Fournier et al, 2013).

Stanovnici Amerike crne rase imaju najviše stope incidencije i mortaliteta od IM, dok se kod starosedelaca i doseljenika iz Azije i Latinske Amerike beleže niže stope nego kod belaca (Roger et al, 2012).

#### **1.10. Faktori rizika**

Do sada su izvedene brojne epidemiološke studije koje su se bavile ispitivanjem faktora rizika za nastajanje različitih KVB uključujući i infarkt miokarda (Yusuf et al 2004, Anand et al, 2008). Mogu se razlikovati četiri grupe faktora povezanih sa KVB: 1) glavni promenljivi faktori rizika: pušenje, povišene vrednosti LDL holestrola, snižene vrednosti HDL holesterola, hipertenzija, dijabetes melitus, koji su nezavisno povezani sa nastankom oboljenja; 2) ostali promenljivi ili predisponirajućih faktori rizika: gojaznost, fizička neaktivnost, neadekvatna ishrana, psihosocijalni faktori, za koje je dokazano da su uzorno povezani sa KVB, ali ne i da je ova veza nezavisna u odnosu na druge faktore rizika; 3) nepromenljivi faktori rizika: uzrast, pol, porodična anamneza, rasa; 4) markeri rizika: povišene vrednosti homocisteina, C-reaktivnog proteina i fibrinogena koji su povezani sa KVB ali nema dokaza da je ta veza kauzalna (Slika 6) (Yusuf et al, 2001; Mackay and Mensah, 2004). Prema SZO faktori rizika se dele u tri grupe: faktori rizika vezani za ponašanje (pušenje, fizička neaktivnost, nezdrava ishrana, alkohol), metabolički faktori rizika (hipertenzija, dijabetes, hiperholesterolemija, gojaznost) i ostali faktori rizika (siromaštvo i nivo obrazovanja, uzrast, pol, genetska predispozicija, psihološki faktori i ostali, kao što je homocistein) (SZO, 2011).

Velika INTERHEART studija (globalna anamnestička studija) koja je rađena u 52 zemlje sveta ističe da je za nastanak 90,4% akutnih infarkta miokarda odgovorno slede ih 9 nezavisnih faktora rizika: pet i više puta veći nivo apolipoproteina B u odnosu na apolipoprotein A1, pušenje, prisustvo dijabetesa i hipertenzije u ličnoj anamnezi, abdominalni tip gojaznosti, veći broj stresnih događaja, nedovoljno konzumiranje voća i povrća, fizička neaktivnost i konzumiranje alkohola (Yusuf et al, 2004). Prema rezultatima ove studije različiti faktori rizika su odgovorni za nastajanje akutnog infarkta miokarda u različitim delovima sveta. U Africi faktori koji su najjače povezani sa nastankom akutnog infarkta miokarda su dijabetes i hipertenzija (Steyn et al, 2005), a u Južnoj Americi abdominalna gojaznost i pušenje (Lanas et al, 2007). U Hrvatskoj, koja je takođe učestvovala u INTERHEART studiji, najvažniji faktori rizika bili su sadašnje pušenje, dijabetes, povišen ApoB/Apo A-1 odnos, abdominalna gojaznost i hipertenzija, dok je konzumiranje alkohola delovalo protektivno (Carevic et al, 2007).



Slika 6. Faktori rizika za nastanak IBS (SZO, 2004).

### 1.10.1. Celoživotni rizik za nastanak KVB

Prema ovoj teoriji KVB bolesti nastaju kao rezultat nagomilavanja faktora rizika tokom života. Rizik za nastanak KVB počinje da se akumulira u toku fetalnog života, i nastavlja se tokom detinjstva, adolescencije i u odraslom dobu. Ekspozicija faktorima rizika čak i pre rođenja može uticati na rizik za nastanak KVB. Rezultati studije koja je proučavala efekat siromaštva i gladi tokom Drugog svetskog rata na potomke tadašnjih trudnica pokazuju da su potomci oboleževali od IBS u mnogo malom uzrastu (Painter et al, 2006). Zbog toga faktori rizika mogu i moraju da se preveniraju u svim životnim dobima.

### 1.10.2. Pušenje

Pušenje je jedan od glavnih uzroka IM na svetskom nivou i odgovorno je za nastajanje IM kod 46,3% muškaraca i kod 15,4% žena. Pušači imaju skoro 3 puta veći rizik za IM u odnosu na osobe koje nikada nisu pušile, a rizik raste za 5,6% sa svakom dodatno popušenom cigaretom dnevno (Teo et al, 2006). Najveći rizik zapažen je kod mladih ljudi. Nakon prestanka pušenja rizik za pojavu IM smanjuje se za jednu trećinu nakon tri godine, ali čak i nakon 20 godina teški pušači i dalje imaju veći rizik u odnosu na nepušače. Redukcija rizika zavisi od dužine pušačkog staža, i broja popušanih cigareta na dan, i čak može tokom vremena opasti na vrednosti slične onima kod nepušača (Gritz et al, 2007). Prestanak pušenja smanjuje stopu rekurentnog IM u periodu od godinu dana i smanjuje rizik od nastanka iznenadne srčane smrti kod pacijenata sa IBS. Zabrana pušenja na javnim mestima u Montani u periodu od šest meseci smanjila je incidenciju akutnog IM za 60% (Ambrose and Barua, 2004). Pušenje kod muškaraca najčešće dovodi do rupture plaka, a kod žena do erozije. Takođe, može dovesti do vazospazma kao i do povećanja otpora u koronarnim arterijama, što dovodi do smanjenja koronarnog protoka. Pušenje dovodi do disfunkcije trombohemostatskog mehanizma, što uslovljava inicijaciju i/ili propagaciju formiranja tromba i ograničava njegovo efektivno razlaganje. Trombociti pušača pokazuju spontanu agregaciju, a kada se trombociti nepušača izlože serumu pušača pokazuju hiperkoagulabilnost. Pušenje može smanjiti dostupnost (Azot-monoksida - Nitric oxide) NO iz trombocita i smanjiti osetljivost trombocita na egzogeni NO, što dovodi do njihove povećane aktivacije i

adhezije. Pušenje dovodi do izmena antitrombotičkih i protrombotičkih faktora (pušači imaju više vrednosti fibrinogena), kao i do izmena u fibrinolizi.

Prevalencija pušača u Srbiji zabeležena 2000. godine kod muškaraca (48%) je bila među najvišima u Evropi, dok je prevalencija pušača kod žena (34%) bila najviša u Evropi (MZRS, 2006). U 2006. godini došlo je do smanjenja prevalencije pušača za 9,8% kod muškaraca i 3,8% kod žena. U Srbiji je u 2006. godini 61,7% odraslog stanovništva bilo izloženo duvanskom dimu u sopstvenoj kući, a 44,9% na radnom mestu što je manje nego u 2000. godini (65,7% odnosno 55,4%). Izloženost duvanskom dimu u sopstvenoj kući bila je veća kod žena (62,1%), a na radnom mestu kod muškaraca (49%). Stanovništvo Srbije je bilo izloženo duvanskom dimu na radnom mestu tri do četiri puta više nego stanovništvo u Finskoj, Francuskoj ili Velikoj Britaniji (IZJZS, 2008).

### 1.10.3. Povišene vrednosti ukupnog i LDL holesterola i snižene vrednosti HDL holesterola

Koncentracije ukupnog i (Low-density lipoprotein - lipoprotein male gustine) LDL- holesterola u serumu se koriste u kliničkoj praksi kao glavni laboratorijski nalazi za procenu rizika od IM u opštoj populaciji, kao i za odabir terapije i predviđanje prognoze kod pacijenata (Sigdel et al, 2012). Lipoproteini male gustine (LDL) prenose holesterol do perifernih tkiva gde uestvuju u izgradnji ćelijske membrane. Većina ekstrahepatičnih ćelija nije u stanju da metaboliše višak holesterola, koji ima važnu ulogu u aterogenezi jer se akumulira u zidovima arterija i dovodi do stvaranja plaka (Barter, 2005). Lipoproteini velike gustine (HDL) se smatraju dobrim frakcijama holesterola, jer imaju mogućnost da otklone višak holesterola iz perifernih ćelija, uključujući i one iz aterosklerotskog plaka i da ih vrate u jetru. Takođe, oni poseduju brojne antioksidante (glavni proteini HDL-a apo A-I i apo A-II, i drugi proteini kao paraoksonaza sprečavaju oksidaciju LDL holesterola koji predstavlja osnovu za formiranje ateromatoznog fibrolipidnog plaka) i antinflamatorna svojstva (inhibiraju ekspresiju adhezionih molekula u endotelijalnim ćelijama i na taj način smanjuju ulazak monocita iz cirkulacije u zidove arterija) (Barter et al, 2004). Podaci upućuju da sa svakim porastom vrednosti HDL-holesterola za 1mg/dl rizik od IBS opada za 2-3% (Gotto, 2002). INTERHEART studija je uočila da su abnormalne vrednosti lipida

najvažniji faktor rizika za IM u svim regionima u svetu (Yusuf et al, 2004). Povišene vrednosti holesterola su tre i vode i faktor rizika za mortalitet u svetu, nakon hipertenzije i pušenja (Lopez et al, 2006). Statini veoma efikasno snižavaju vrednosti LDL-holesterola, u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, a samim tim i rizik od IM. Me utim, pošto su i vrednosti triglicerida i HDL-holesterola nezavisni faktori rizika preporuke za terapiju su slede e: primarni cilj je snižavanje LDL-a, sekundarni snižavanje vrednosti triglicerida <150 mg/dl, i poslednji koji se odnosi na pove anje vrednosti HDL-holesterola još uvek nije precizno definisan iako se zna da su vrednosti <40 mg/dl rizik za nastanak bolesti. Visok nivo holesterola u krvi u Srbiji je važan faktor rizika za IBS: 7% od ukupnog optere enja društva boleš u koji se pripisuje IBS kod muške populacije i 5,4% kod ženske populacije povezano je sa visokim nivoom holesterola u krvi (Atanskovi -Markovi i sar. 2003).

#### 1.10.4. Hipertenzija

U razvijenim zemljama sveta hipertenzija (HTA) je naju ustaliji promenljivi faktor rizika, i javlja se kod 20-50% odrasle populacije u tim zemljama (Hasan et al, 2011). Prevalencija hipertenzije raste sa godinama starosti i kod osoba starijih od 50 godina ona iznosi više od 50% u ovim zemljama (Cifkova, 2009). Sa svakih 20 mm-Hg pove anja sistolnog i 10 mm-Hg pove anja dijastolnog pritiska, rizik za umiranje od IBS se udvostru ava. HTA uti e na nastanak IM na dva na ina: preko zajedni kih faktora rizika za obe bolesti kao što su: genetska predispozicija, insulinska rezistencija, hiperreaktivnost simpati kog nervnog sistema, vazoaktivne supstance i preko faktora koji su specifi ni za HTA kao što je mehani ki stres na krvne sudove koji dovodi do endotelijalne disfunkcije, progresije ateroskleroze i rupture plaka (Rakugi et al, 1996). Hipertenzija je u 47% slu ajeva povezana sa nastankom IBS (Lawes et al, 2008). Regioni sveta sa visokom prose nim sistolnim krvnim pritiskom su Isto na Evropa i Afrika, dok se najniže vrednosti zapažaju u Jugoisto noj Aziji i Zapadnom Pacifiku (Cifkova, 2009). Kod muškaraca najviša prevalencija u svetu zapaža se u Latinskoj Americi i Karibima, a kod žena u zemljama isto nog bloka (Kearney et al, 2005). Svest o problemu hipertenzije i neophodnosti njenog le enja je porasla u ve ini razvijenih zemalja, ali je le enje i dalje slabo, jer manje od 25% osoba kontroliše HTA u razvijenim, a ak manje od 10% u zemlajma u razvoju (Cifkova, 2009). U Srbiji 2006.

godine 46,5% odraslog stanovništva je imalo HTA, i taj procenat je veći u odnosu na 2000. godinu kada je 44,5% odraslih imalo HTA. Najveće prosečne vrednosti sistolnog krvnog pritiska su u istočnoj Srbiji dok su najniže u Beogradu, gde su značajno niže i prosečne vrednosti dijastolnog krvnog pritiska. U Srbiji je u 2006. godini antihipertenzivne lekove uzimalo 24,1% odraslog stanovništva, što je značajno više nego u 2000. godini (21,0%). Svaka druga osoba sa HTA (51,3%) je u 2006. godini uzimala antihipertenzivne lekove, pri čemu je u odnosu na podatke iz 2000. godine (46,5%) došlo do porasta lečenja hipertenzivne bolesti (MZRS, 2007).

#### 1.10.5. Dijabetes melitus

Dijabetičari imaju dva do četiri puta veći rizik da obole ili umru od IBS u odnosu na osobe koje nemaju dijabetes, a nalazi sa autopsije su pokazali da su patološke ishemijske promene kod njih mnogo ekstenzivnije (Hayat et al, 2004). KVB su vodeći uzroci obolevanja i umiranja kod ovih osoba, i 80% smrtnih ishoda kod dijabetičara uzrokovano je IBS. Rizik za nastanak KVB kod dijabetičara je veći kod žena i kod mlađih osoba (IMCP, 2010). Takođe, kod dijabetičara se mnogo češće javlja tiha ishemija i IM sa atipičnim simptomima ili bez simptoma. Kod dijabetičara su prisutne brojne metaboličke promene uključujući i hiperglikemiju i hiperlipidemiju, koje dovode do ubrzanja procesa ateroskleroze. Osobe sa dijabetesom tipa 2 imaju rizik za nastanak IM, kao osobe bez dijabetesa koje su već imale IM. Prognoza nakon IM kod dijabetičara je znatno lošija. Broj osoba sa dijabetesom u svetu je u stalnom porastu, i prema podacima iz SAD-a to je razlog povećanja mortaliteta od IBS za 10% (Roger et al, 2012). Zemlje sa najvećim brojem obolelih od dijabetesa su: Indija, Kina, SAD i Ruska Federacija. U Republici Srbiji od dijabetesa boluje približno 600.000 osoba ili 8,2% populacije. Broj osoba sa tipom 2 je mnogostruko veći (95%) u odnosu na osobe sa tipom jedan dijabetesa (Sicree et al, 2003).

#### 1.10.6. Gojaznost

Prekomerna telesna težina i gojaznost značajno povećavaju rizik od IBS. Abdominalna ili centralna gojaznost merena odnosom kuka i struka ili obimom struka je povezana sa nastankom IBS nezavisno od indeksa telesne mase (ITM) i drugih faktora rizika (IMCP, 2010). Kod osoba sa gojaznošću osim izmena metaboličkog profila usled



prekomerne akumulacije masnog tkiva dolazi do promena u kardijalnoj strukturi i funkciji (Poirier et al, 2006). Masno tkivo se nagomilava između vlakana i dovodi do degeneracije miocita i kardijalne disfunkcije. Mali agregati i trake adipoznog tkiva odvajaju miokardne elije uzrokuju i atrofiju indukovanu njihovim pritiskom. Prema drugoj teoriji slobodne masne kiseline deluju lipotoksično na srce i uzrokuju apoptozu kardiomiocita. Takođe, gojaznost dovodi do srčanog opterećenja i uzrokuje hipertenziju (Lavie et al, 2009). Prema rezultatima sistematskog pregleda 19 prospektivnih studija, u koji je bilo uključeno oko 1,5 miliona ispitanika, najniži rizik za nastanak IBS bio je kod osoba sa ITM u rasponu 20-24,9 kg/m<sup>2</sup>, dok je kod osoba sa nižim i višim vrednostima ITM rizik za pojavu bolesti rastao u vidu U krive (Berrington et al, 2010). Kada se posmatra preživljavanje pacijenata sa već prisutnim KVB, brojne studije su ukazale na paradoksalnu situaciju da gojazne osobe imaju bolju prognozu u poređenju sa osobama koje nisu gojazne (Hastie et al, 2010). Prevalencija gojaznih je najveća u Americi, a najmanja u Jugoistočnoj Aziji. Prema podacima INTERHEART studije između vrednosti ITM i pojave IM uočena je slaba povezanost, koja je značajno snižena nakon kontrole odnosa kuka i struka, a povezanost je nestala nakon kontrole ostalih faktora rizika (Yusuf et al, 2005). Odnos kuka i struka, kao i obim kukova i obim struka bili su značajno povezani sa nastankom IM čak i nakon kontrole ostalih faktora rizika. U Srbiji je u 2006. godini svaka peta osoba bila gojazna (18,3%), a svaka treća je bila sa predgojaznošću (36,2%). U odnosu na 2000. godinu su prosečne vrednosti ITM povećane sa 26,0 na 26,7 kg/m<sup>2</sup> (MZRS, 2007).

#### 1.10.7. Fizička neaktivnost

Veliki broj opservacionih studija ističe da regularna fizička aktivnost u slobodno vreme smanjuje obolenje i umiranje od KVB i IBS (Fransson et al, 2004). Većina studija je uočila vezu doza-efekat, odnosno snižavanje rizika sa povećanjem fizičke aktivnosti. Fizička aktivnost doprinosi smanjenju IBS za 20-30%. Posebno se ističe da nije potrebna intenzivna fizička aktivnost da bi se ispoljili efekti na zdravlje, jer je čak uočeno da nakon intenzivnog naprezanja raste rizik za nastanak IM i iznenadne srčane smrti. Različite vrste fizičke aktivnosti mogu imati različite efekte na nastanak KVB, tako da šetnja, penjanje uz stepenice, vožnja bicikla deluju protektivno, dok intenzivna fizička aktivnost u kući može dovesti do pojave oboljenja (Gong et al, 2013). Fizička

aktivnost dovodi do snižavanja krvnog pritiska, poboljšanja lipidnog profila i metabolizma glukoze, smanjenja insulinske rezistencije, i redukcije vrednosti C reaktivnog proteina - CRP-a. Tako e, ona dovodi do smanjenja telesne težine i rizika od depresije. Osobe koje redovno vežbaju imaju bolji kvalitet života i manji rizik od prevremene smrti. Procenjuje se da je 4-17% IM kod muškaraca povezano sa fizi kim naprezanjem, dok je taj procenat niži kod žena (Goodman et al, 2013). Preporuke Evropskog kardiološkog udruženja za sprovo enje fizi ke aktivnosti kod aktivnih zdravih osoba su: upražnjavanje aktivnosti umerenog intenziteta 2,5-5 sati nedeljno, ili upražnjavanje intenzivne fizi ke aktivnosti 1-2,5 sati nedeljno ili kombinacija prethodne dve aktivnosti, dok zdrave osobe sa sedenternim na inom života i prisutnim faktorima rizika treba ohrabriti da zapo nu fizi ku aktivnost niskog intenziteta (Perk et al, 2012). Fizi ku aktivnost treba sprovoditi najmanje 4-5 puta nedeljno, najmanje 10 minuta u kontinuitetu i treba je ponavljati više puta dnevno. U Srbiji, prema podacima za 2006. godinu, dve tre ine stanovništva slobodno vreme provodi pretežno na sedenteran na in (MZRS, 2007), a 25,5% odraslog stanovništva vežba više od 3 puta nedeljno što je znatno više nego 2000. godine (13,7%). Kada se radi o fizi kim aktivnostima na radnom mestu, 31,1% zaposlenih se bavi sedenternim tipom posla, a taj procenat je najve i u Beogradu (44,4%).

#### 1.10.8. Ishrana

Brojne epidemiološke studije su ukazale na zna aj pojedinih vrsta hrane u nastanku KVB. Konzumiranje mesa, naro ito crvenog i suhomesnatih proizvoda, predstavlja faktor rizika za nastanak IM (Kontogianni et al, 2008). Crveno meso je bogato zasi enim mastima za koje se zna da pove avaju vrednosti holesterola. Tako e, sadrži arahidonsku kiselinu, prekursor proinflamatornih eikosanoida kao što je tromboksan A<sub>2</sub>, koji pove avaju agregaciju trombocita. Meso sadrži i gvož e koje dovodi do oksidacije LDL-a. Mast iz mle nih proizvoda tako e, pove ava vrednosti zasi enih masti i vrednosti holesterola (Gibson et al, 2009). Konzumiranje ribe ima protektivno dejstvo, zahvaljuju i prisustvu polinezasi enih omega 3 masnih kiselina koje smanjuju insulinsku rezistenciju, snižavaju krvni pritisak i nivo triglicerida u plazmi, a tako e deluju i antiinflamatorno (Wennberg, 2011). Vo e i povr e sadrže brojne protektivne faktore kao što su: kalijum, folati, vitamini, vlakna i druga fenolna

jedinjenja (Dauchet et al, 2006). Nerafinisane cerealije ili cerealije od celog zrna tako e deluju kardioprotektivno zahvaljuju i prisustvu folata, magnezijuma, vlakana, kao i vitamina B6 i E (Flight and Clifton, 2006). Dugo vremena je u fokusu nutritivnih istraživanja bila procena uticaja pojedinih nutrijenata, a takav pristup može da podceni udeo pojedinih namirnica u razvoju KVB (Sasazuki, 2001). U INTERHEART studiji uo ena su tri glavna na ina ishrane: orijentalni sa visokim unosom soje i tofu sira, zapadni sa visokim unosom slanih grickalica, pržene hrane, jaja i mesa i zdrav sa visokim unosom vo a i povr a (Iqbal et al, 2008). Kada posmatramo našu zemlju, prema podacima studije iz 2006. godine koja je ispitivala zdravlje stanovnika Srbije (MZRS, 2007), 42,6% stanovništva svakodnevno konzumira mleko i mle ne proizvode, a najredovnije ih konzumiraju stanovnici Beograda. Žitarice konzumira 62,2% stanovništva manje od jednom nedeljno, pri emu je taj procenat zna ajno ve i me u siromašnima. Svakodnevno sveže povr e je u 2006. godini konzumiralo 54,8% odraslog stanovništva, a sveže vo e 44,0%, što je zna ajno više u odnosu na 2000. godinu kada je to inilo 42,5% odnosno 34,4% stanovništva. U Beogradu polovina odraslog stanovništva svakodnevno jede sveže vo e. Beli hleb konzumira 57,2% stanovništva, a 14,8% crni, ražani ili sli ne vrste hleba. Životinjske masti za pripremanje hrane koristi 1/3 stanovništva, najmanje u Beogradu (14,2%). Koriš enje životinjske masti za pripremu obroka smanjeno je u 2006. godini na 33,8% u odnosu na 2000. godinu kada je koriš eno od strane 40,5% populacije. Pri izboru na ina ishrane 19,9% stanovništva nikad nije razmišljalo o uticaju ishrane na zdravlje (RSMZ, 2010).

#### 1.10.8.1. Alkohol

Konzumiranje alkohola može imati i korisne, ali i štetne efekte na metabolizam, lipidni profil, koagulaciju krvi i fibrinolizu, krvni pritisak i vaskularni tonus u zavisnosti od koli ine i vrste alkoholnih pi a koja se unose (Biyik and Ergene, 2007). Umereno i slabo konzumiranje alkohola smanjuje rizik od nastanka IBS, dok prekomeran unos dovodi do nastanka HTA, moždanog udara i IBS. Prekomerno unošenje alkohola pove ava rizik za smrtni ishod uklju uju i i smrt usled KVB. Uloga alkohola u nastanku IBS izgleda da zavisi i od toga kada se alkohol konzumira u odnosu na uzimanje hrane. Augustin i sar. (2004) isti u da regularno konzumiranje alkohola za vreme obroka smanjuje rizik od IM, dok konzumiranje alkohola izme u obroka nije bilo

povezano sa nastankom oboljenja. Od svih alkoholnih pića izdvaja se vino jer deluje protektivno zbog prisutnih flavonoida. Umereno konzumiranje alkohola dovodi do povećanja vrednosti HDL-a i lipoproteina (a) i smanjenja insulinske rezistencije (Biyik and Ergene, 2007). Takođe, pokazuje hipoglikemijsko i hipoinsulinsko dejstvo kada se unosi zajedno sa hranom. Pojedini istraživači ukazuju da veza između unosa alkohola i CVB ima oblik 'J' krive, sa najnižim stopama oboljenja u grupi koja umereno i slabo konzumira alkohol (Beilin and Puddey, 2006). Na osnovu rezultata meta-analize optimalan unos alkohola je 20 g/dan za muškarce i 10 g/dan za žene (Corrao et al, 2004).

#### 1.10.9. Psihosocijalni faktori

Rastu i dokazi iz brojnih epidemioloških studija upućuju da prisustvo psihosocijalnog stresa povećava rizik za nastanak IBS (Dimsdale, 2008). Hronični stresovi kao što su stres na poslu, konflikti u porodici, odsustvo socijalne podrške, ljutnja, neprijateljstvo i teret brige o drugim osobama utiču na pojavu KVB nezavisno od ostalih faktora rizika (Von Känel, 2008). Stres dovodi do nastanka IBS na dva načina: 1) direktnom neuroendokrinom aktivacijom i aktivacijom trombocita, i 2) preko nezdravih životnih navika kao što su pušenje, neadekvatna ishrana i sedentarni način života (Rozanski et al, 2005). Akutni psihološki stresovi kao što je smrt drage osobe (Mostofsky, 2012) ili stres prilikom elementarnih nepogoda kao što su zemljotresi, takođe dovode do nastanka IBS (Rozanski et al, 2005). Akutni stres dovodi do ruptуре plaka i nastanka tromboze usled hemodinamskih promena koje se javljaju u koronarnim arterijama (Muller et al, 1994). Osobe koje pripadaju tipu A ličnosti imaju povećan rizik da obolevaju od IBS. To su jako dinamične, ambiciozne, kompetitivne osobe, brzog temperamenta i stalno u žurbi (Everson-Rose and Lewis, 2005). Veći rizik od IBS imaju i osobe sa lošijim socio-ekonomskim statusom (Agyemang et al, 2014). Takođe, simptomi depresije mogu doprineti povećanju rizika za obolevanje ali i umiranje od IBS (Larsen and Lewis, 2013; Khawaja et al, 2009).

#### 1.10.10. Nasledni faktori

Pozitivna porodična anamneza za IBS je povezana sa većom prevalencijom i težim oblikom oboljenja kod ovih osoba (Otaki et al, 2013). Prema rezultatima

INTERHEART studije u pore enju sa osobama koje nemaju pozitivnu porodi nu anamnezu, prisustvo IM kod jednog ili oba roditelja zna ajno pove ava rizik za nastanak oboljenja i to naro ito ako su imali IM u mla em uzrastu. Prisustvo IM kod jednog roditelja u uzrastu iznad 50 godina pove ava rizik za nastanak oboljenja 1,67 puta, prisustvo IM kod jednog roditelja u uzrastu ispod 50 godina pove ava rizik 2,36 puta, prisustvo IM kod oba roditelja starijih od 50 godina pove ava rizik 2,90 puta, prisustvo IM kod oba roditelja od kojih je jedan stariji od 50 godina 3,26 puta i prisustvo IM kod oba roditelja sa prevremenim IM pove ava rizik 6,56 puta (Chow et al, 2011). Novija istraživanja ukazuju na pojedine gene koji su odgovorni za nastanak oboljenja. Dve varijante gena na leukotrijenskom putu (ALOX5AP i LTA4) se dovode u vezu sa nastankom IM. Tako e, pro-infalamatorni citokin limfotoksin- (LTA) i njegov ligand galectin-2 (LGALS 2) su identifikovani kao predisponiraju i geni za IM (Topol et al, 2006).

### **1.11. Prevencija IM**

Prevencija KVB predstavlja organizovani skup aktivnosti na populacionom ili individualnom nivou, sa ciljem eradikacije, eliminacije ili smanjenja u estalosti KVB i nesposobnosti nastale usled njihovog prisustva (ESC 2012).

Prevencija je veoma važna jer se više od  $\frac{3}{4}$  celokupnog mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti može prevenirati adekvatnim promenama u na inu života (Perk et al, 2012). Postoje etiri nivoa prevencije: primordijalna, primarna, sekundarna i tercijsarna.

#### **1.11.1 Primordijalna prevencija**

Cilj primordijalne prevencije je spre avanje nastanka i uspostavljanja sredinskih, ekonomskih, socijalnih i biheviornalnih uslova, za koje se zna da pove avaju rizik obolevanja (SZO, 1982). Suština je da se u one sredine gde ne postoje neki faktori rizika za nastanak KVB, kao što je na primer nepravilna ishrana, oni i ne unesu. Nažalost, danas su mogu nosti za primordijalnu prevenciju dosta ograni ene, jer su mnogi faktori rizika prisutni u ve ini zemalja, ali primordijalna prevencija može biti efikasna kod mladih osoba kod kojih se nezdrave navike još uvek nisu formirale.

### 1.11.2. Primarna prevencija

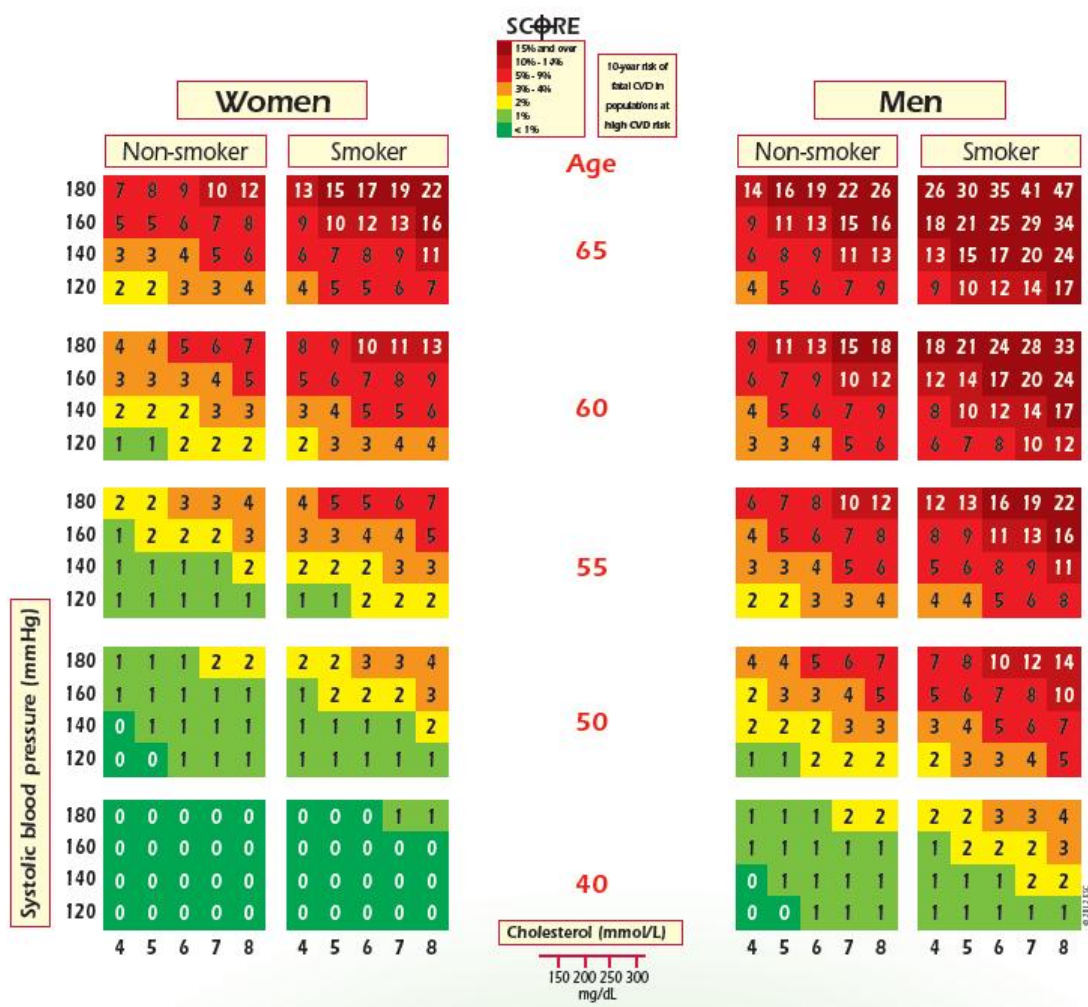
Cilj primarne prevencije je smanjenje incidencije bolesti, tj. ona obuhvata postupke koje treba sprovesti kako do bolesti ne bi došlo. Suština primarne prevencije je otklanjanje ili modifikacija faktora rizika koji dovode do KVB u sredinama u kojima su ti faktori ve prisutni. Postoje dva pristupa u primarnoj prevenciji prema engleskom epidemiology Geoffrey Rose-u: orijentacija na opštu populaciju i orijentacija na osobe pod visokim rizikom (Rose, 1985). Mere primarne prevencije pri orijentaciji na opštu polulaciju obuhvataju izmenu na ina života i sredinskih faktora, i obi no se regulišu na nivou države i intervencijama u društvenoj zajednici, pri emu zdravstveno obrazovanje ima izuzetno veliki zna aj. Me u faktorima rizika koji se mogu modifikovati na populacionom nivou najzna ajniji su pušenje, nepravilna ishrana i fizi ka neaktivnost. Prednost ovog pristupa je taj što pruža velike koristi itavoj zajednici, dok pojedinci mogu imati veoma malo koristi. Ipak ovaj pristup ima fundamentalni zna aj za smanjenje KVB u zajednici, jer na primer, najve i broj obolelih od KVB potie iz velike grupe ljudi kod kojih je krvni pritisak samo blago povišen, a ne iz male grupe ljudi sa vrlo visokim krvnim pritiskom (Wood et al, 1998). Dugo se verovalo da je orijentacija na opštu populaciju mnogo efikasniji pristup, ali sa širokom upotrebom statina, antihipertenzivnih lekova i zabranama pušenja efektivnost orijentacije na osobe pod visokim rizikom je porasla (Manuel et al, 2006). Danas se smatra da se najve i preventivni efekat može posti i kada se ova dva pristupa kombinuju.

#### 1.11.2.1. Procena rizika u primarnoj prevenciji

Identifikacija faktora rizika koji doprinose nastanku KVB je jedan od glavnih dostignu a epidemiologije u 20 veku. Idu i korak dalje, istraživa i su bili u mogu nosti da konstruišu multifaktorijalne algoritme za procenu individualnog rizika namenjene klini arima (Pencina et al, 2009). Vodi i za prevenciju KVB zasnivaju se na specijalnim tablicama (SCORE-Systematic COronary Risk Evaluation) za procenu rizika posebno za zemlje sa visokim i zemlje sa niskim rizikom i dobro su prihva ene širom Evrope. Podela na primarnu i sekundarnu prevenciju je arbitrarna imaju i u vidu da je ateroskleroza kontinuirani proces. Uo ena su etiri nivoa prioriteta za prevenciju KVB bolesti: pacijenti sa razvijenom boleš u, osobe bez simptoma ali sa visokim rizikom za

mortalitet od KVB, ro aci prvog stepena pacijenata koji su oboleli od prevremenih KVB u mla em uzrastu i ostale osobe u rutinskoj klini koj praksi.

Klini ari u severnoj Americi obi no koriste framingamski riziko skor, koje je predložilo ameri ko kardiološko udruženje 2010. godine. Evropski klini ari koriste SCORE tablice, koje procenjuju desetogodišnji rizik od prvog fatalnog ateroskleroti nog ishoda (Slika 7).



Slika 7. SCORE tablica: desetogodišnji rizik nastanka fatalnog kardiovaskularnog oboljenja u zemljama sa visokim rizikom zasnovan na slede im faktorima rizika: uzrast, pol, pušenje, sistolni krvni pritisak i ukupni holesterol.

### 1.11.3. Sekundarna prevencija

Sekundarnu prevenciju ine mere koje su na raspolaganju i pojedincima i populaciji radi otkrivanja oboljenja i brzog i uspešnog intervenisanja, odnosno mere usmerene protiv progresije ili recidiva bolesti kod osoba sa klinički utvrđenim oboljenjem. Sekundarna prevencija IM obuhvata davanje antiagregacione terapije, beta blokatora, statina i inhibitora angiotenzina u toku same hospitalizacije, i posle nakon otpusta pacijenta. Pušenje treba prekinuti odmah i za stalno i nastaviti sa savetovanjem. Tako e, treba zapoeti ahtihipertenzivnu terapiju sa ciljem smanjenja pritiska na 140/90 mm Hg i redukciju telesne težine do nivoa 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> uz umerenu fizičku aktivnost 30-60 minuta dnevno. Uz to se savetuje vakcinacija protiv gripa svake godine i skrining na dijabetes.

Prema podacima Registra za AKS iz 2010. godine 53,7% ispitanika je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu, 19,5% je bilo gojazno, 37,6% je bilo fizički neaktivno, 31,7% je bilo izloženo stresu, 32,1% je pušilo, 50,7% je imalo dislipidemiju, 73,4% povišen krvni pritisak i 28,1% šeernu bolest, što ukazuje na to da su neka ili mnoga oboljenja od IM mogla biti prevenirana redukcijom odgovarajućih faktora rizika. Preporuke Evropskog udruženja kardiologa iz 2007. godine za zdrav život su: bez pušenja (ni aktivno ni pasivno), adekvatna fizička aktivnost najmanje 3 km šetnje dnevno, 5 obroka dnevno sa voćem i povrćem (najmanje 400-600 gr), krvni pritisak ispod 140/90 mm Hg, vrednosti ukupnog holesterola ispod 5 mmol/l i vrednosti LDL-holesterola ispod 3 mmol/L, bez gojaznosti, šeerne bolesti i stresa.

### 1.11.4. Tercijarna prevencija

Cilj tercijarne prevencije je ograničavanje nesposobnosti i rehabilitacija osoba kod kojih je patološki proces već odmakao. Ona podrazumeva lečenje i smanjenje komplikacija kod ovih bolesnika.



## **2. RADNE HIPOTEZE**

U našoj zemlji poslednjih godina došlo je do opadanja stopa mortaliteta od IM i IBS.

Najčešći faktori rizika za IM u našoj sredini su pušenje, neadekvatna ishrana, hiperlipidemija, šećerna bolest, povišen krvni pritisak, pozitivna porodna anamneza i gojaznost.

Preživljavanje nakon preležanog IM kod rehabilitovanih pacijenata je kraće kod osoba koje žive same.

### 3. CILJEVI

Imaju i u vidu sve pomenute činjenice vezane za učestalost i rasprostranjenost IM, etiologiju i tok oboljenja, ciljevi ovog istraživanja bili su sledeći:

1. Analiza trenda mortaliteta infarkta miokarda, kao i svih ishemijskih bolesti srca u Beogradu u dvadesetjednogodišnjem periodu pomoću joinpoint regresione analize.
2. Identifikacija potencijalnih faktora rizika za nastanak akutnog nefatalnog infarkta miokarda.
3. Utvrđivanje faktora koji mogu da preveniraju nastanak ovog oboljenja.
4. Analiza trogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja pacijenata sa IM u zavisnosti od sprovedenih mera rehabilitacije i dužine boravka u bolnici.
5. Analiza preživljavanja rehabilitovanih pacijenata sa IM u zavisnosti od toga da li žive sami ili ne, i ostalih prisutnih faktora rizika.

## **4. MATERIJAL I METODE**

### **4.1. Vrsta studije**

U cilju sagledavanja celokupne epidemiološke situacije IM na teritoriji Beograda ova teza se sastoji iz tri dela. U prvom delu, koji predstavlja deskriptivnu studiju, analizirali smo kretanje umiranja od akutnog infarkta miokarda kao i od svih IBS na području Beograda za poslednjih dvadeset godina. U drugom delu, identifikovali smo faktore rizika, kao i protektivne faktore, za nastanak ovog oboljenja koristeći studiju slučajeva i kontrola (anamnestička studija), dok smo u trećem delu ispitivali dugoročno preživljavanje ovih pacijenata u odnosu na samu život i ostale prisutne faktore rizika.

### **4.2. Deskriptivna studija**

Deskriptivnom studijom analizirali smo trend mortaliteta IM i svih IBS u periodu od 1990 do 2010. godine.

#### **4.2.1. Prikupljanje podataka**

Podaci o mortalitetu od svih IBS (šifre 410-414 po devetoj, i I20-I25 po desetoj reviziji Meunarodne klasifikacije bolesti, povreda i uzroka smrti - MBK), kao i IM (šifra 410, IX revizija MBK i šifra I21-I22 X revizija MBK) dobijeni su iz nepublikovanog materijala Gradskog zavoda za statistiku u Beogradu. Stope mortaliteta (na 100.000 stanovnika) računane su u odnosu na populaciju Beograda, za koju su korišćene vrednosti projekcija populacije za svaku godinu pojedinačno dobijeni iz Republičkog zavoda za statistiku.

#### **4.2.2. Analiza podataka**

U analizi podataka izračunavali smo specifične stope mortaliteta u odnosu na uzrast i pol. Uzrasno specifične stope računane su u intervalima od po deset godina počevši od 35 godine, a osobe 85 godina činile su najstariju uzrasnu grupu. Stope mortaliteta su standardizovane direktnom metodom standardizacije, a kao standard korišćena je populacija Evrope (Ahmad et al, 2001). Za procenu trenda mortaliteta korišćena je joinpoint regresiona analiza (Joinpoint Regression Program, Version 4.0.4 May 2013; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research

Program, National Cancer Institute), po metodi predloženoj od strane Kima i saradnika (2000). To je automatizovan i objektivan proces koji omogućava izbegavanje pristrasnosti usled arbitrarnog odabira perioda posmatranja. Pomoću joinpoint regresione analize procenjivali smo prosečnu godišnju procentualnu promenu trenda i identifikovali periode u vremenu kada su se značajne promene dešavale. Za svaku procenu trenda maksimum je bio tri joinpointa, a za svaki segment godišnja procentualna promena računata je pomoću log-linearnog modela. Za svaku procentualnu godišnju promenu računati su 95% intervali poverenja, i pomoću njih je utvrđeno da li je promena u svakom segmentu značajno različita od nule (nula označava da nije bilo promena u trendu).

### **4.3. Studija slučaja i kontrola**

Studija slučaja i kontrola je rađena u cilju ispitivanja povezanosti potencijalnih faktora rizika, kao i protektivnih faktora sa pojavom IM specifičnih za našu populaciju.

#### **4.3.1. Selekcija ispitanika**

Grupu obolelih od primarnog infarkta miokarda činile su 154 osobe, uzrasta od 36 do 82 godine, koje su u periodu 2002-2006. godine prvi put hospitalizovane u Urgentnom centru Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, u koronarnoj jedinici. Dijagnoza oboljenja postavljena je od strane kardiologa na osnovu kriterijuma Svetske zdravstvene organizacije koji obuhvataju prisustvo karakterističnih kliničkih manifestacija u grudnom košu, uz elevaciju kardiospecifičnih enzima ili karakteristične promene na EKG-u (Tunstall-Pedoe, 1994). Iz studije su bile isključene osobe koje su već imale IM u ličnoj anamnezi, ili neko hronično oboljenje koje je moglo uticati na faktore rizika (tumori, sistemske bolesti vezivnog tkiva i autoimuna oboljenja), kao i osobe koje nisu bile u stanju da odgovaraju na pitanja usled fizičke ili mentalne nesposobnosti.

Za svakog bolesnika odabrane su po dve kontrole (308 kontrola), među osobama koje su u istom periodu ležale od reumatskih (gonartroza, koksartroza, spondilitis), gastrointestinalnih oboljenja (ingvinalna hernija, apendicitis, hemoroidi, holecistitis) i lakših povreda (zatvoreni i otvoreni prelomi ruku, nogu, rebara) u Beogradu i to u

Institutu za Reumatologiju, Prvoj hirurškoj klinici i Specijalnoj ortopedskoj bolnici na Banjici. Kriterijumi za isklju ivanje iz studije bili su identit etni kao kod bolesnika.

Oboleli i kontrole su individualno me ovani po polu, uzrastu (+/- 2 godine) i mestu stanovanja (urbane/ruralne opštine Beograda).

Svi pacijenti dali su pristanak za u eš e u studiji, nakon što su detaljno upoznati sa ciljevima i svrhom istraživanja. Eti ki komitet, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu odobrio je istraživanje (broj: 440/IX-2).

#### 4.3.2. Instrument merenja - upitnik

Podaci od obolelih i kontrola prikupljeni su odgovaraju im anketnim upitnikom, koji su popunjavala dva obu ena anketara u razgovoru sa ispitanicima. Oboleli su anketirani u periodu od 7 dana nakon postavljanja dijagnoze i to u Urgentnom centru Klini kog Centra Srbije u Beogradu.

Anketnim upitnikom su bila obuhva ena pitanja koja su se odnosila na demografske karakteristike ispitanika (uzrast, pol, mesto stanovanja, nacionalna i verska pripadnost, školska sprema, zanimanje, bra no stanje), navike (pušenje, konzumiranje alkohola, kafe i aja), fizi ku aktivnost (u estalost, vrsta i intenzitet fizi ke aktivnosti na poslu i u slobodno vreme), na in ishrane (broj obroka dnevno, vrsta i koli ina masti koja se koristi u ishrani, konzumiranje pojedinih grupa namirnica, upotreba za ina), prisustvo stresnih doga aja u prethodnih 12 meseci (smrtni doga aji, stres na poslu, stres u porodici, finansijski stres), antropometrijske karakteristike (telesna težina, telesna visina, obim struka i kuka), li nu i porodi nu anamnezu.

Ispitanici su bili klasifikovani kao sadašnji puša i ukoliko su pušili barem jednu cigaretu svakog dana poslednjih dvanaest meseci, a kao bivši puša i ukoliko je od prestanka pušenja prošlo najmanje godinu dana. Podaci o konzumiranju kafe, aja i alkohola odnosili su se na unošenje bilo koje koli ine ovih napitaka, pa su na osnovu odgovora ispitanici podeljeni u kategorije, u zavisnosti od u estlosti njihovog konzumiranja.

Podaci o ishrani prikupljeni su pomo u modifikovanog Willet-ovog upitnika kojim se meri u estalost konzumiranja pojedinih vrsta namirnica (Willet et al, 1985; Willet et al, 1987). Upitnik smo modifikovali da odgovara našoj populaciji i uobi ajenim navikama ishrane u našoj zemlji. Našim upitnikom ispitivali smo

u estalosti konzumiranja 134 namirnica (dnevno, nedeljno, mese no, godišnje), koje smo na osnovu srodnosti klasifikovali u petnaest grupa: crveno meso, suhomesnati proizvodi, belo meso, riba, sveže vo e, sveže povr e, kuvano povr e, ukiseljeno povr e (zimnica), punomasni mle ni proizvodi sa najmanje 2,8% mle ne masti, obrani mle ni proizvodi sa manje od 2,8% mle ne masti, rafinisane cerealije, nerafinisane cerealije, jaja, slatkiši i dodate masno e (tabela 3).

Tabela 3. Klasifikacija namirnica u grupe

| Grupa namirnica            | Opis  |
|----------------------------|---|
| Crveno meso                | svinjetina, jagnjetina, govedina, slanina, džigerica  |
| Suhomesnati proizvodi      | šunka, salama, parizer, mortadela, suve kobasice, viršle, pe enica, suvi vrat, pašteta  |
| Belo meso                  | piletina, uretina   |
| Riba                       | re na riba, morska riba, riba u konzervi  |
| Sveže vo e                 | limun, pomorandža, mandarina, grejpfrut, jabuka, kruška, breskva, kajsija, jagoda, malina, kupina, trešnja, višnja, banana, lubenica, dinja, grož e, šljiva |
| Sveže povr e               | zelena salata, kelj, kupus, spana , karfiol, šargarepe, krastavci, crni luk, beli luk, paprika, cvekla  |
| Kuvano povr e              | krompir, paradajz, pe urke, šargarepa, grašak, boranija, kupus, plavi patlidžan, paprika, beli luk, crni luk  |
| Ukiseljeno povr e          | kiseli kupus, paprika, karfiol, cvekla, kiseli krastavci  |
| Obrani mle ni proizvodi    | obrano mleko, jogurt sa manje masno e, posni sir  |
| Punomasni mle ni proizvodi | punomasno mleko i jogurt, sladoled, masni sir, topljeni sir, krem sir, kajmak   |
| Nerafinisane cerealije     | crni hleb i hleb od celog zrna  |
| Rafinisane cerealije       | beli hleb, pirina , makarone, špagete, pala inke  |
| Dodate masno e             | puter, margarin   |
| Slatkiši                   | okolada, kola i, keks, slatko pecivo, torte, krofne   |
| Jaja                       | kokošija jaja   |

Na osnovu uestalosti konzumiranja pojedinih namirnica ispitanici su podeljeni u grupe, pa je za pojedine namirnice konzumiranje procenjivano na nedeljnom, a za neke na dnevnom nivou.

Žena je u Srbiji tradicionalno odgovorna za pripremu jela zbog čega mnogi naši ispitanici (muškarci) nisu dovoljno poznavali svoje navike po pitanju ishrane. U cilju smanjenja informacione pristrasnosti, koja je česta u ovoj vrsti studije, mi smo anketirali njihove supruge i ostale članove porodice koji su se tu zatekli prilikom anketiranja bolesnika.

U našoj studiji koristili smo izmenjen Willetov upitnik o uestalosti konzumiranja hrane, ali koji nije validiran za našu populaciju. Procenjujemo da su podaci naše studije validini, jer su podaci o konzumiranju namirnica prikupljeni po grupama hrane, a za buduća i detaljnija istraživanja neophodna je validacija upitnika.

Podatke o stresnim događajima prikupili smo pomoću standardnog upitnika po Paykel-u (1971), a oni su se odnosili na prisustvo bilo kojeg psihosocijalnog stresa u poslednjih godinu dana u odnosu na momenat anketiranja. Ispitali smo uticaj pojedina nih stresnih događaja na nastanak oboljenja, ali i uticaj grupisanih stresnih događaja. Zbog relativno malog broja pojedinih individualnih stresnih događaja oni su klasifikovani u sledeće kategorije: stres na poslu, stres u porodici, smrtni ishodi i bolesti, finansijski stres i prisustvo bilo koje vrste stresa.

Stepen gojaznosti ispitanika određen je na osnovu indeksa telesne mase (ITM), i odnosa obima struka i kuka (WHO, 2004). Na osnovu ITM ispitanici su grupisani u pothranjene (ITM < 18,5), normalno uhranjene (ITM = 18,5 - 24,99), predgojazne (ITM = 25 - 29,99) i gojazne (ITM ≥ 30) (20). Na osnovu odnosa obima struka i kukova muškarci su smatrani gojaznim ako je on bio veći od 1, a kod žena ako je imao vrednost veći od 0,85 (20). Prisustvo oboljenja u ličnoj anamnezi (hipertenzija, šećerna bolest, vrednosti ukupnog holesterola, LDL-holesterola, triglicerida i HDL-holesterola) su konstatovane na osnovu medicinske dokumentacije ispitanika. Osobe su svrstavane u grupu dijabetičara ukoliko su im vrednosti glikemije našte bile > 7,0 mmol/L, ili ukoliko su uzimale terapiju za regulaciju dijabetesa. Hipertenziju su imale osobe čija je vrednost sistolnog krvnog pritiska bila veća od 140 mmHg, a dijastolnog veća od 90 mmHg ili ukoliko su pili antihipertenzivne lekove. Sledeće vrednosti su uzete kao granične

normalne vrednosti ukupnog holesterola, LDL i HDL-holesterola, kao i triglicerida: 5,2 mmol/L; 3,4 mmol/L; 1,0 mmol/L, odnosno 1,7 mmol/L.

#### 4.3.3. Statisti ka analiza

U statisti koj obradi prikupljenih podataka primenjeni su univarijantna (ULRA) i multivarijantna kondicionalna logisti ka regresiona analiza (MLRA). U multivarijantnu logisti ku regresionu analizu ušle su sve one varijable koje su prema rezultatima univarijantne logisti ke regresione analize bile povezane sa primarnim infarktom miokarda na nivou verovatno e 0,10. U kompjuterskoj obradi podataka koriš en je SPSS program verzija 15.

### 4.4. Studija preživljavanja

U ovom delu istraživanja pre eno je trogodišnje, petogodišnje kao i ukupno preživljavanje pacijenata nakon preležanog IM. Prose na dužina pra enja je iznosila 77 meseci.

#### 4.4.1. Selekcija ispitanika

Pacijenti sa IM koji su bili uklju eni u studiju slu ajeva i kontrola bili su po dijagnostikovanju bolesti pra eni najmanje 65 meseci. Ukupno je bilo pra eno 135 osoba koje su završile rehabilitacioni program u koronarnoj jedinici i ra unato je njihovo trogodišnje i petogodišnje preživljavanje u zavisnosti od mera sprovedene fizikalne terapije i dužine boravka u bolnici. Svi odabrani pacijenti su i dalje bili živi 30 dana nakon pojave IM, i uklju eni su deo studije koji je ispitivao uticaj sama kog života i drugih faktora rizika na preživljavanje. Ovi ispitanici su pra eni do prvog septembra 2011. godine, tako da je minimalni period pra enja bio 65 meseci.

#### 4.4.2. Instrument merenja - upitnik

Pored podataka koji su prikupljeni anketnim upitnikom za izvo enje studije slu ajeva i kontrola (uzrast, pol, puša ki status, bra no stanje i obrazovanje), ispitanici su detaljnije anketirani o vrsti, danu zapo injanja, dužini trajanja fizikalne terapije i dužini hospitalizacije. Dodatno anketiranje o tome da li pacijenti žive sami je obavljeno mesec dana nakon postavljanja dijagnoze na kontrolnom pregledu u bolnici kada su



ispitanici i uključeni u studiju. Ukoliko su pacijenti naveli podatak da ne žive sami pitani su sa koliko članova žive i u kakvom su odnosu sa njima. Pošto su pacijenti navodili da žive: samo sa supružnicima, supružnicima i decom ili u multigeneracijskim porodicama (supružnik-deca-roditelji ili supružnik-roditelji) i pošto niko od njih nije živeo sa prijateljima ili u nekoj drugoj vrsti zajednice mi smo ih podelili u dve grupe: pacijenti koji žive sami i pacijenti koji žive u porodici. Osim podataka koji su prethodno bili prikupljeni iz medicinske dokumentacije za studiju slušajeva i kontrola a odnosili se na prisustvo šećerne bolesti, povišenog krvnog pritiska i ukupnog holesterola, kao i ranijeg kardiovaskularnog ili nekog drugog oboljenja u ličnoj anamnezi ispitanika, prikupili smo podatke i o lokalizaciji IM i primljenoj trombolitičkoj terapiji. Svim pacijentima je računat ITM na osnovu telesne težine i telesne visine.

#### 4.4.3. Praćenje ispitanika

Praćenje ispitanika se obavljalo telefonskim putem na godinu dana u cilju utvrđivanja da li su pacijenti još uvek živi ili su umrli. Od 150 pacijenata koji su prvobitno bili uključeni u studiju, petnaest je izgubljeno zbog nemogućnosti stupanja u kontakt sa njima tako da se konačno na studijsku grupu sastojala od 135 pacijenata. Podaci o smrtnim ishodima pacijenata i datumu smrti dobijani su na osnovu iskaza njihovih članova porodice i računat telefonskim putem.

#### 4.4.4. Statistička analiza

Vreme preživljavanja je računat unato od momenta dijagnostikovanja IM do momenta nastanka smrtnog ishoda usled bilo kog oboljenja ili do momenta kada je studija završena ukoliko su pacijenti i dalje bili živi (1 septembar 2011). Preživljavanje je procenjivano na osnovu Kaplan-Maierove krive, a log-rank test je korišćen za određivanje značajnosti razlika. Univarijantni i multivarijantni Koksov regresioni model su korišćeni za izračunavanje hazardnog odnosa. Sve ispitivane varijable bile su uključene u multivarijantni Koksov regresioni model, bez obzira na statističku značajnost u univarijantnoj analizi. Povezanost između pojedinih varijabli ispitivana je Kramerovim V testom. Multivarijantna Koksova regresiona analiza urađena je po stratumima braćnog stanja. Ispunjenost uslova za primenu Koksovog regresionog modela ispitivana je pomoću testa koji se bazira na određivanju Shoenfeldovih

reziduala. Statisti ka obrada podataka izvršena je u SPSS komjuterskom programu (verzija 15). Tako e, je ra unato trogodišnje i petogodišnje preživljavanje pacijenata u odnosu na mere sprovedene fizikalne terapije i dužinu boravka u bolnici.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Kretanje umiranja od infarkta miokarda i ishemijske bolesti srca

U periodu od 1990. do 2010. godine, godišnje je od IBS umiralo prose no 1048 muškaraca i 765 žena. Prose na standardizovana stopa mortaliteta od IBS bila je ve a kod muškaraca (127,8 na 100.000) nego kod žena (68,4 na 100.000). Kada posmatramo umiranje od IM, prose ne standardizovane stope u navedenom periodu bile su 94,7 na 100.000 kod muškaraca i 45,9 na 100.000 kod žena. Pose no proporcionalno u eš e IM u svim IBS iznosilo je oko 75% u muškoj i oko 68% u ženskoj populaciji, iako je taj procenat po eo da opada poslednjih godina, naro ito kod žena (Tabela 4).

Tabela 4. Broj umrlih, nestandardizovane i standardizovane\* stope mortaliteta na (100.000) od ishemijske bolesti srca (IBS) i infarkta miokarda (IM) kod muškaraca i žena, Beograd, 1990-2010. godine

| Godine | MUŠKARCI    |       |       |             |       |       |
|--------|-------------|-------|-------|-------------|-------|-------|
|        | IBS         |       |       | IM          |       |       |
|        | Broj umrlih | NS    | SS    | Broj umrlih | NS    | SS    |
| 1990.  | 898         | 120,3 | 131,6 | 613         | 82,2  | 87,7  |
| 1991.  | 995         | 133,3 | 142,9 | 676         | 90,6  | 95,4  |
| 1992.  | 1005        | 134,2 | 142,9 | 770         | 102,8 | 106,0 |
| 1993.  | 910         | 121,1 | 126,6 | 792         | 105,4 | 108,7 |
| 1994.  | 912         | 121,0 | 123,5 | 778         | 103,2 | 104,0 |
| 1995.  | 971         | 128,4 | 127,7 | 821         | 108,6 | 105,8 |
| 1996.  | 1056        | 139,4 | 136,1 | 870         | 114,9 | 111,4 |
| 1997.  | 1129        | 149,5 | 144,5 | 929         | 123,0 | 116,3 |
| 1998.  | 1102        | 146,8 | 137,5 | 888         | 118,3 | 109,8 |
| 1999.  | 997         | 133,5 | 120,5 | 821         | 109,9 | 98,2  |
| 2000.  | 995         | 133,6 | 118,7 | 791         | 106,2 | 92,7  |
| 2001.  | 979         | 131,3 | 116,7 | 767         | 102,9 | 90,4  |

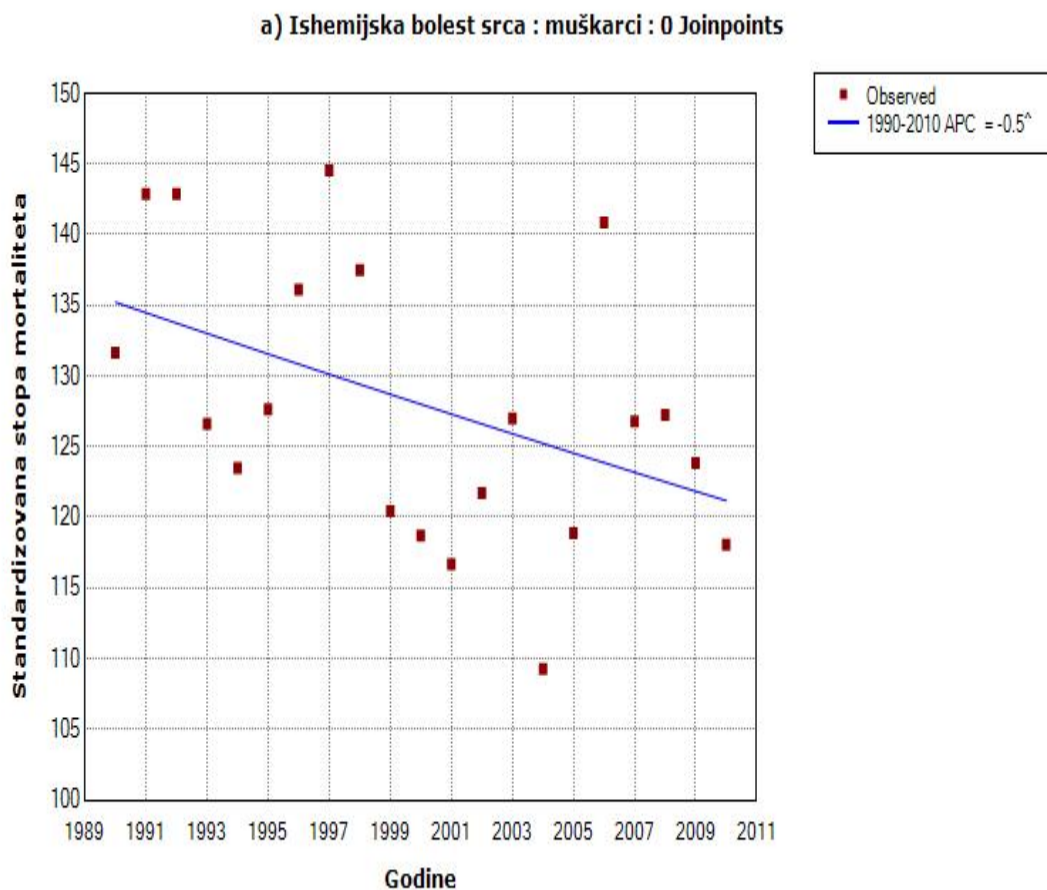
|        |      |       |       |     |       |       |
|--------|------|-------|-------|-----|-------|-------|
| 2002.  | 1019 | 136,1 | 121,7 | 833 | 111,2 | 99,0  |
| 2003.  | 1054 | 140,6 | 127,0 | 854 | 113,9 | 103,0 |
| 2004.  | 966  | 128,3 | 109,3 | 700 | 93,0  | 78,4  |
| 2005.  | 1058 | 140,0 | 118,9 | 720 | 95,3  | 79,5  |
| 2006.  | 1297 | 171,1 | 140,9 | 845 | 111,5 | 90,8  |
| 2007.  | 1158 | 152,1 | 126,8 | 729 | 95,7  | 78,9  |
| 2008.  | 1194 | 155,9 | 127,3 | 776 | 101,3 | 82,3  |
| 2009.  | 1178 | 153,1 | 123,8 | 750 | 97,5  | 78,5  |
| 2010.  | 1143 | 147,9 | 118,1 | 699 | 90,4  | 72,6  |
| Prosek | 1048 | 138,9 | 127,8 | 782 | 103,7 | 94,7  |
| ŽENE   |      |       |       |     |       |       |
| 1990.  | 547  | 67,8  | 63,3  | 350 | 43,4  | 39,4  |
| 1991.  | 596  | 73,9  | 69,5  | 359 | 44,5  | 40,6  |
| 1992.  | 545  | 67,2  | 62,7  | 390 | 48,1  | 43,6  |
| 1993.  | 570  | 70,0  | 61,7  | 461 | 56,6  | 49,6  |
| 1994.  | 620  | 75,9  | 66,5  | 482 | 59,0  | 50,8  |
| 1995.  | 653  | 79,6  | 67,2  | 521 | 63,5  | 53,1  |
| 1996.  | 762  | 92,6  | 76,1  | 630 | 76,6  | 62,3  |
| 1997.  | 766  | 93,1  | 74,6  | 580 | 70,5  | 56,0  |
| 1998.  | 776  | 94,3  | 73,5  | 576 | 70,0  | 54,0  |
| 1999.  | 728  | 88,6  | 66,5  | 524 | 63,8  | 47,6  |
| 2000.  | 725  | 88,3  | 64,5  | 532 | 64,8  | 47,1  |
| 2001.  | 704  | 85,4  | 62,4  | 524 | 63,5  | 45,8  |
| 2002.  | 777  | 93,7  | 69,2  | 589 | 71,0  | 51,7  |
| 2003.  | 810  | 97,4  | 71,1  | 625 | 75,1  | 54,1  |
| 2004.  | 674  | 80,6  | 55,5  | 438 | 52,4  | 35,8  |
| 2005.  | 791  | 94,1  | 64,5  | 484 | 57,6  | 38,8  |
| 2006.  | 1024 | 121,2 | 78,7  | 535 | 63,3  | 42,1  |
| 2007.  | 1029 | 121,1 | 77,3  | 560 | 65,9  | 41,7  |
| 2008.  | 980  | 114,5 | 72,3  | 549 | 64,2  | 40,7  |
| 2009.  | 998  | 115,9 | 70,3  | 495 | 57,5  | 35,4  |

|        |     |       |      |     |      |      |
|--------|-----|-------|------|-----|------|------|
| 2010.  | 986 | 113,8 | 69,1 | 490 | 56,6 | 34,7 |
| Prosek | 765 | 91,8  | 68,4 | 509 | 61,3 | 45,9 |

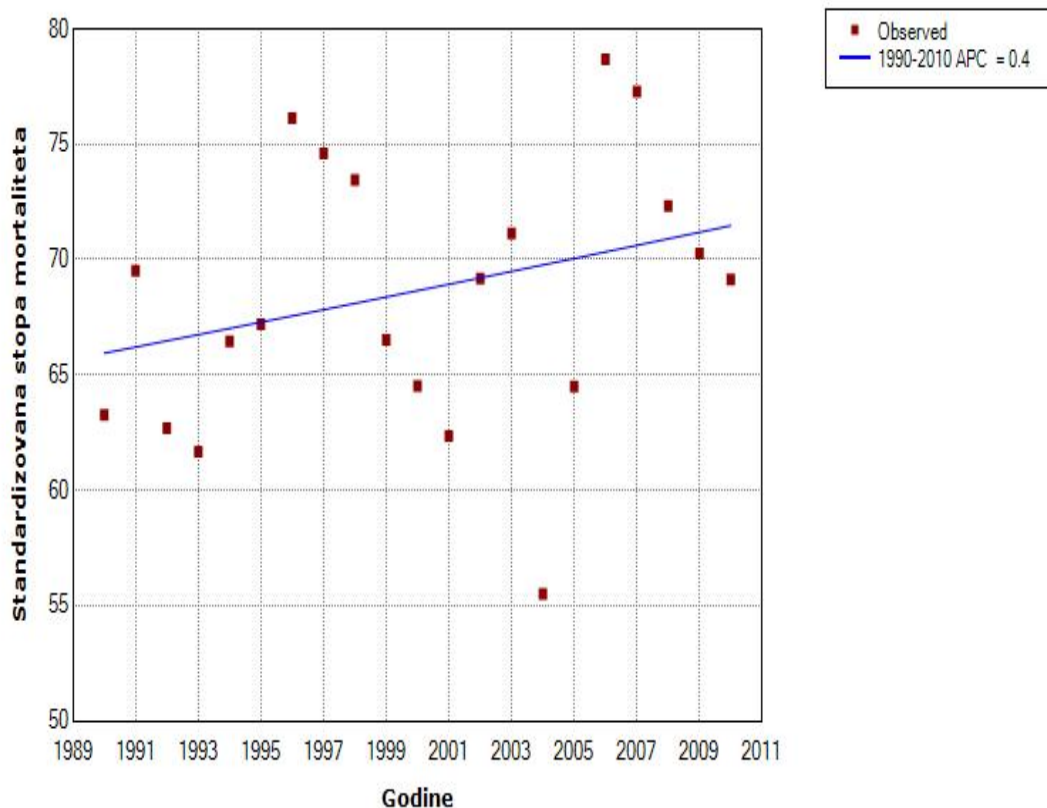
NS-nestandardizovane stope; SS-standardizovane stope; \*prema populaciji Evrope

U periodu od 1990 do 2010. godine došlo je do značajnog opadanja mortaliteta od IBS kod muškaraca (godišnja procentualna promena - GPP  $-0,5\%$ , nije detektovan joinpoint), dok kod žena nije bilo značajnih promena, zabeležen je konstantni blagi porast umiranja (GPP  $+0,4\%$ , nije detektovan joinpoint) (grafikon 1).

Grafikon 1. Opažajni (observed) i procenjeni (estimated) trendovi standardizovanih stopa mortaliteta za ishemijske bolesti srca kod muškaraca (a) i žena (b) u Beogradu, 1990-2010.



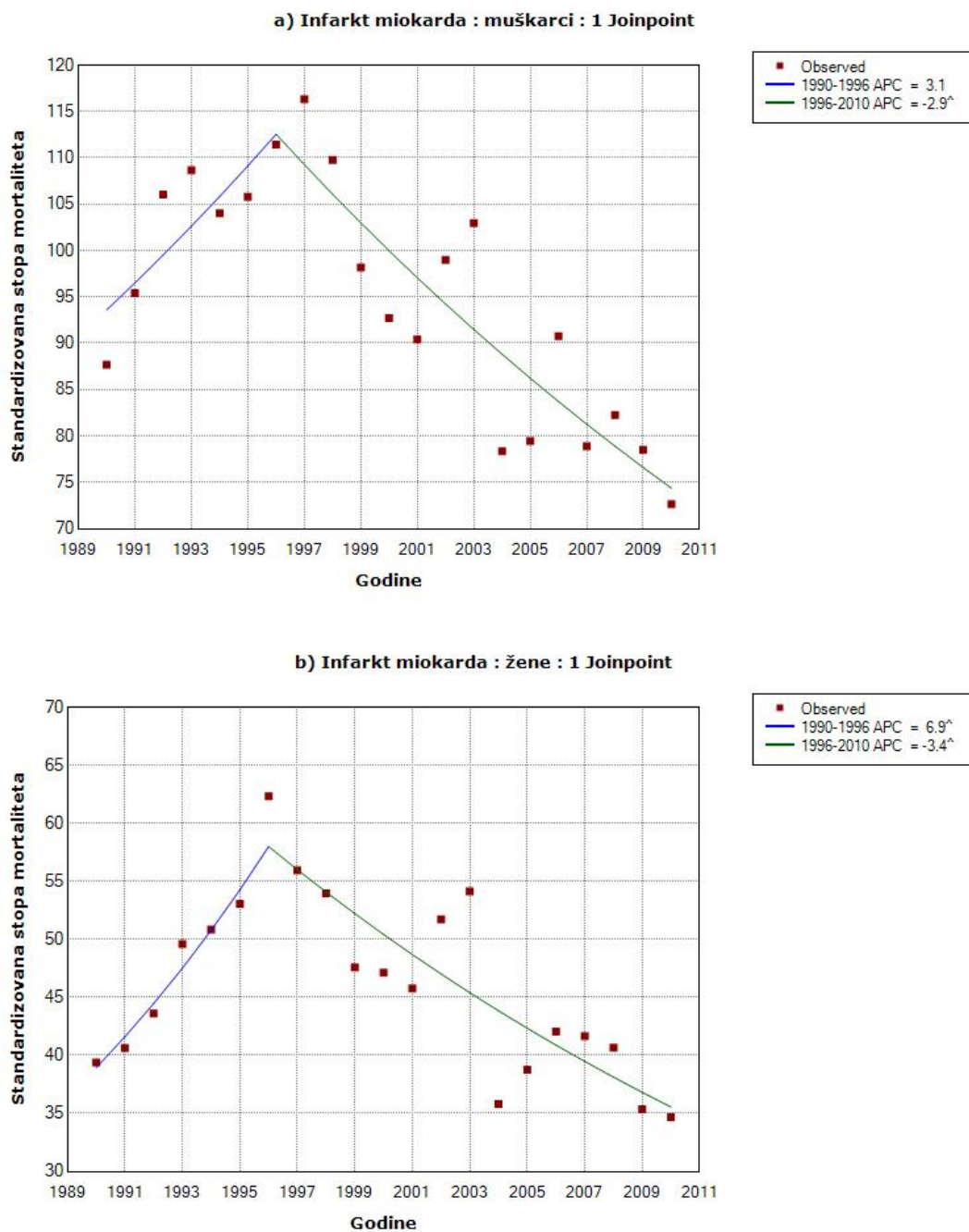
b) Ishemijska bolest srca : žene : 0 Joinpoints



APC-annual percent change (godišnja procentualna promena)

Trendovi standardizovanih stopa mortaliteta za IM, bili su slični kod muškaraca i žena (grafikon 2). Kod muškaraca je detektovan jedan joinpoint, sa porastom umiranja u periodu 1990-1996. godine koji nije bio značajan (GPP +3,1%; 95% IP - 95% interval poverenja: od -0,6 do 7,0) i značajnim padom umiranja u narednom periodu 1997-2010. godine (GPP -2,9%; 95% IP: od -3,8 do -2,0). U ženskoj populaciji, je takođe detektovan jedan joinpoint sa značajnim porastom umiranja u periodu 1990-1996. (GPP +6,9%; 95% IP: od 2,0 do 11,9) i značajnim padom u periodu koji je usledio (GPP -3,4%; 95% IP: od -4,5 do -2,3) (grafikon 2).

Grafikon 2. Opažajni (observed) i procenjeni (estimated) trendovi standardizovanih stopa mortaliteta za infarkt miokarda kod muškaraca (a) i žena (b) u Beogradu, 1990-2010.



APC-annual percent change (godišnja procentualna promena)

Značajan porast mortaliteta od svih IBS kod muškaraca zapažen je u uzrasnoj grupi 85 godina (GPP +1,7%, nije detektovan joinpoint). Porast mortaliteta zapažen u uzrasnoj grupi 75-84 godine nije bio statistički značajan. U svim ostalim uzrasnim grupama zapaženo je opadanje mortaliteta tokom celog perioda praćenja koje je bilo značajno za muškarce u uzrasnim grupama 35-44, 55-64 and 65-74 (-1,5%, -1,7% i -1,1%) i bez značajnosti za muškarce u uzrasnoj grupi 45-54 godina (Tabela 5a).

Kod žena, postoji značajan porast mortaliteta od svih IBS u najstarijim uzrasnim grupama (75-84 i 85) za ceo period posmatranja (GPP +1,2% i +3,3%), dok je kod žena uzrasta 55-64 godine zapaženo značajno opadanje mortaliteta od IBS (GPP -2,5%, nije detektovan joinpoint). Opadanje umiranja, ali bez značajnosti, od IBS je zapaženo kod žena uzrasta 35-44 i 65-74 godine nakon sredine devedesetih godina, kao i kod žena uzrasta 45-54 godine tokom celog posmatranog perioda, ali taj porast nije bio statistički značajan (Tabela 5b).

Tabela 5a. Trendovi uzrasno specifičnih stopa mortaliteta od ishemijskih bolesti srca prema rezultatima joinpoint regresione analize, muškarci, Beograd, 1990-2010. godine

| Uzrast          | Period    | GPP   | Niži 95% IP | Viši 95% IP |
|-----------------|-----------|-------|-------------|-------------|
| <b>MUŠKARCI</b> |           |       |             |             |
| 35-44           | 1990-2010 | -1,5* | -2,9        | -0,1        |
| 45-54           | 1990-2010 | -0,5  | -1,2        | 0,2         |
| 55-64           | 1990-2010 | -1,7* | -2,2        | -1,2        |
| 65-74           | 1990-2010 | -1,1* | -1,9        | -0,3        |
| 75-84           | 1990-2010 | 0,2   | -0,7        | 1,1         |
| 85              | 1990-2010 | 1,7*  | 0,5         | 2,8         |

GPP: godišnja procentualna promena; IP: interval poverenja; \*značajna promena u trendu



Tabela 5b. Trendovi uzrasno specifi nih stopa mortaliteta od ishemijskih bolesti srca prema rezultatima joinpoint regresione analize, žene, Beograd, 1990-2010. godine

| Uzrast | Period    | GPP   | Niži 95% IP | Viši 95% IP |
|--------|-----------|-------|-------------|-------------|
| 35–44  | 1990–1995 | 29,4  | –0,2        | 67,7        |
|        | 1995–2010 | –3,7  | –7,8        | 0,6         |
| 45–54  | 1990–2000 | –1,2  | –2,8        | 0,3         |
| 55–64  | 1990–2010 | –2,5* | –3,2        | –1,8        |
| 65–74  | 1990–1996 | 9,0*  | 4,4         | 13,7        |
|        | 1996–2001 | –5,4  | –11,3       | 0,8         |
|        | 2001–2010 | –0,7  | –2,7        | 1,4         |
| 75–84  | 1990–2010 | 1,2*  | 0,1         | 2,3         |
| 85     | 1990–2010 | 3,3*  | 2,1         | 4,6         |

GPP: godišnja procentualna promena; IP: interval poverenja; \*zna ajna promena u trendu

U ženskoj populaciji uo eno je opadanje stopa mortaliteta od IM skoro u svim uzrasnim grupama, osim u dve najstarije uzrasne grupe gde je zapažen porast umiranja, ali bez zna ajnosti. Kod muškaraca, zna ajno opadanje mortaliteta uo eno je u uzrasnim grupama 35–44 i 75–84 za ceo period posmatranja, kod onih uzrasta 45–54 po ev od 1993. godine, a 55–64 godine od 1995. godine i 65–74 godine od 1996. godine. Kod žena, opadanje umiranja od IM uo eno je od 1998. godine, odnosno od 1996. godine u uzrasnim grupama 55 do 64 i 65 do 74 godine. Kod žena 45–54 godine prisutno je zna ajno opadanje mortaliteta u toku celog posmatranog perioda (Tabela 6).

Tabela 6. Trendovi uzrasno specifi nih stopa mortaliteta od infarkta miokarda prema rezultatima joinpoint regresione analize, muškarci i žene, Beograd, 1990-2010. godine

| Uzrast          | Period    | GPP   | Niži 95% IP | Viši 95% IP |
|-----------------|-----------|-------|-------------|-------------|
| <b>MUŠKARCI</b> |           |       |             |             |
| 35–44           | 1990–2010 | –2,0* | –3,5        | –0,4        |
| 45–54           | 1990–1993 | 11,8  | –4,7        | 31,3        |
|                 | 1993–2010 | –1,5* | –2,5        | –0,5        |
| 55–64           | 1990–1995 | 3,6   | –1,4        | 8,9         |
|                 | 1995–2010 | –3,2* | –4,2        | –2,2        |
| 65–74           | 1990–1996 | 4,2*  | –0,5        | 9,2         |
|                 | 1996–2010 | –3,7* | –4,9        | –2,6        |
| 75–84           | 1990–2010 | –1,2* | –2,1        | –0,2        |
| 85+             | 1990–2010 | –1,6  | –3,8        | 0,5         |
| <b>ŽENE</b>     |           |       |             |             |
| 35–44           | 1990–1995 | 27,8  | –4,6        | 71,2        |
|                 | 1995–2010 | –3,6  | –8,2        | 1,3         |
| 45–54           | 1990–2010 | –1,7* | –3,1        | –0,2        |
| 55–64           | 1990–1998 | 0,0   | –3,1        | 3,3         |
|                 | 1998–2010 | –5,4* | –7,2        | –3,4        |
| 65–74           | 1990–1996 | 11,7* | 7,1         | 16,5        |
|                 | 1996–2010 | –5,3* | –6,3        | –4,3        |
| 75–84           | 1990–2010 | 0,9   | –2,0        | 0,3         |
| 85              | 1990–2010 | 1,0   | –0,9        | 3,0         |

GPP: godišnja procentualna promena; IP: interval poverenja; \*zna ajne promene u trendu

## 5.2. Faktori rizika za primarni nefatalni infarkt miokarda

### 5.2.1. Demografske karakteristike obolelih od primarnog infarkta miokarda i kontrola

Pregled osnovnih demografskih karakteristika obolelih od IM prikazan je na tabelama 7 i 8. Oboleli i kontrole se nisu značajno razlikovali po polu, uzrastu i mestu stanovanja, jer su bili mešoviti u odnosu na ove karakteristike. Prosečan uzrast obolelih od IM iznosio je 57,47 (SD±10,9), a kontrola 57,74 (SD±11,0). Jednu četvrtinu ispitanika činile su žene, a tri četvrtine muškarci.

Tabela 7. Pol, uzrast i mesto stanovanja obolelih od infarkta miokarda i kontrola

| Karakteristike         | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) |
|------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Pol:                   |                                |                                 |
| muški                  | 116 (75,3)                     | 232 (75,3)                      |
| ženski                 | 38 (24,7)                      | 76 (24,7)                       |
| Uzrast:                |                                |                                 |
| < 50                   | 39 (25,3)                      | 73 (23,6)                       |
| 50-59                  | 52 (33,8)                      | 109 (35,4)                      |
| 60-69                  | 36 (23,4)                      | 75 (24,4)                       |
| >70                    | 27 (17,5)                      | 51 (16,6)                       |
| Mesto stalnog boravka: |                                |                                 |
| urbano                 | 137 (89,0)                     | 274 (89,0)                      |
| ruralno                | 17 (11,0)                      | 34 (11,0)                       |

Većinu ispitanika u obe grupe činile su osobe srpske nacionalnosti (93,5% u grupi obolelih i 92,2% u kontrolnoj grupi). Većina ispitanika je takođe bila u bračnoj zajednici. Između obolelih i kontrola nije bilo značajne razlike ni u pogledu stepena obrazovanja i zanimanja (Tabela 8).

Tabela 8. Nacionalnost, bra no stanje, stepen obrazovanja, i zanimanje obolelih od infarkta miokarda i kontrola

| Karakteristike                                    | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | p<br>vrednost* |
|---|--------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Nacionalnost:                                     |                                |                                 |                |
| srpska  | 144 (93,5)                     | 284 (92,2)                      | 0,681          |
| druge**   | 10 (6,5)                       | 24 (7,8)                        |                |
| Bra no stanje:                                    |                                |                                 |                |
| neoženjen/neudata                                 | 5 (3,2)                        | 17 (5,5)                        | 0,147          |
| oženjen/udata                                     | 119 (77,3)                     | 244 (79,2)                      |                |
| razveden/razvedena                                | 7 (4,6)                        | 19 (6,2)                        |                |
| udovac/udovica                                    | 23 (14,9)                      | 28 (9,1)                        |                |
| Stepen obrazovanja:                               |                                |                                 |                |
| osnovna škola                                     | 12 (7,8)                       | 16 (5,2)                        | 0,700          |
| srednja škola                                     | 88 (57,1)                      | 200 (64,9)                      |                |
| viša i visoka škola                               | 54 (35,1)                      | 92 (29,9)                       |                |
| Zanimanje:  |                                |                                 |                |
| poljoprivrednici i ostali radnici                 | 85 (55,2)                      | 184 (59,7)                      | 0,446          |
| stru njaci, umetnici i administrativni službenici | 69 (44,8)                      | 124 (40,3)                      |                |

\*na osnovu kondicionalne univarijantne logisti ke regresione analize

\*\*Hrvati, Crnogorci, Makedonci, Vlasi, Šiptari, Albanci, Bugari, Nemci, Jugosloveni, Muslimani, Rumuni

### 5.2.2. Navike obolelih od primarnog infarkta miokarda i kontrola

Na tabeli 9 prikazane su puša ke navike ispitanika. Oboleli od IM su zna ajno eš e (59,1%) u pore enju sa kontrolama (34,1%) bili sadašnji puša i ( $p < 0,001$ ), i pušili su u proseku 33 cigarete dnevno, što je zna ajno više u pore enju sa kontrolama koje su pušile prose no 23 cigarete dnevno ( $< 0,001$ ). Tako e, zna ajno ve i procenat obolelih je pušio duže od 20 godina u pore enju sa kontrolama.

Oboleli i kontrole nisu se značajno razlikovali u odnosu na procenat bivših pušača, kao ni u broju popušanih cigareta na dan i dužini pušačkog staža.

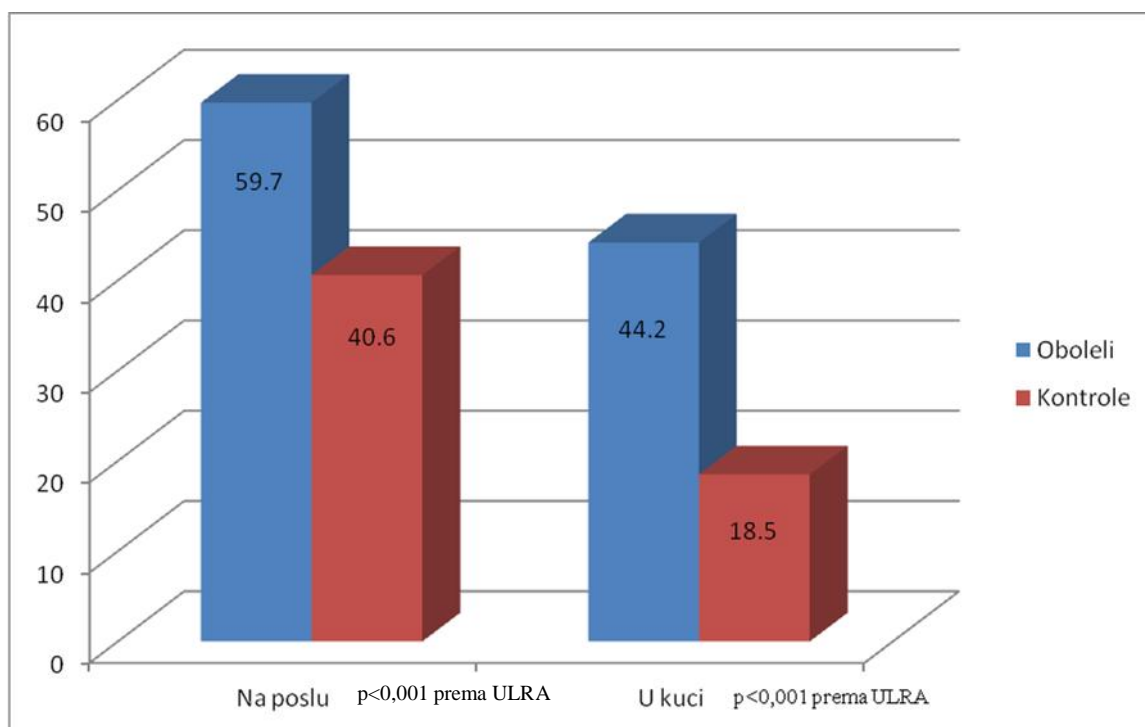
Tabela 9. Pušački status obolelih od infarkta miokarda i kontrola

| Karakteristike                           | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | p vrednost* |
|--|--------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Sadašnji pušač i:                        |                                |                                 |             |
| da                                       | 91 (59,1%)                     | 105 (34,1%)                     | <0,001      |
| ne                                       | 63 (40,9%)                     | 203 (65,9%)                     |             |
| Broj popušanih cigareta na dan<br>(x±SD) | 32,92 ± 17,41                  | 22,72 ± 11,54                   | <0,001      |
| Dužina pušačkog staža:                   |                                |                                 |             |
| 20 godina                                | 9 (9,9%)                       | 31 (29,5%)                      | 0,005       |
| <20 godina                               | 82 (90,1%)                     | 74 (70,5%)                      |             |
| Bivši pušač i:                           |                                |                                 |             |
| da                                       | 29 (46,0%)                     | 90 (42,9%)                      | 0,647       |
| ne                                       | 34 (54,0%)                     | 120 (57,1%)                     |             |
| Broj popušanih cigareta na dan<br>(x±SD) | 26,44 ± 15,72                  | 22,81 ± 17,75                   | 0,519       |
| Dužina pušačkog staža<br>(x±SD)          | 24,45 ± 11,04                  | 19,06 ± 11,62                   | 0,264       |

\* na osnovu kondicionalne univarijantne logističke regresione analize

Na grafikonu 3. prikazana je izloženost ispitanika pasivnom pušenju na poslu i u kući. Oboleli od IM su značajno češće bili izloženi pasivnom pušenju, kako na poslu tako i u kući, u poređenju sa kontrolama (p<0,001 za obe vrste izloženosti).

Grafikon 3. Distribucija obolelih od infarkta miokarda i kontrola prema izloženosti pasivnom pušenju na poslu i u kući



ULRA – kondicionalna univarijantna logistička regresiona analiza

Na tabeli 10. prikazana je distribucija obolelih od IM i kontrola u odnosu na konzumiranje kafe i čaja. Kafa je konzumirana od približno istog procenta ispitanika u grupi obolelih i kontrola (89,0% odnosno 85,4%). Ispitivane grupe se takođe nisu značajno razlikovale u dužini konzumiranja kafe. Međutim, u grupi obolelih značajno više ispitanika (29,2%) je konzumirao više od 4 šoljice kafe dnevno, u poređenju sa kontrolama gde je to činilo samo 12,5% ispitanika ( $p=0,003$ ).

Osim toga, oboleli i kontrole se nisu značajno razlikovali u odnosu na konzumiranje čaja, kao ni u odnosu na dužinu i učestalost njegovog konzumiranja.

Tabela 10. Distribucija obolelih od infarkta miokarda i kontrola u odnosu na konzumiranje kafe i aja

|   | Oboleli<br>broj (%) | Kontrole<br>broj (%) | p vrednost* |
|---|---------------------|----------------------|-------------|
| Kafa:                                       | 137 (89,0%)         | 263 (85,4%)          | 0,283       |
| Broj šoljica kafe/dan:                      |                     |                      |             |
| 1   | 29 (21,2%)          | 60 (22,8%)           | 0,003       |
| 2-3   | 68 (49,6%)          | 170 (64,6)           |             |
| 4+  | 40 (29,2%)          | 33 (12,5)            |             |
| Dužina konzumiranja kafe<br>(godine) (x±SD) | 30,62 ± 11,73       | 30,44 ± 11,72        | 0,866       |
| aj:   | 83 (55,8%)          | 172 (53,9%)          | 0,694       |
| Broj šolja aja/nedeljno:                    |                     |                      |             |
| <3  | 23 (27,7%)          | 33 (19,2%)           | 0,242       |
| 3-5   | 18 (21,7%)          | 33 (19,2%)           |             |
| >5  | 42 (50,6%)          | 106 (61,6%)          |             |
| Dužina konzumiranja (godine)<br>(x±SD)      | 22,36 ± 15,25       | 21,43 ± 15,92        | 0,662       |

\* na osnovu kondicionalne univarijantne logisti ke regresione analize

Na tabeli 11. prikazana je distribucija obolelih od IM i kontrola u odnosu na konzumiranje alkoholnih pi a. Alkoholna pi a je konzumirao zna ajno ve i procenat ispitanika u grupi obolelih nego u kontrolnoj grupi (47,4% prema 35,7%; p=0,012). Oboleli od infarkta miokarda su eš e konzumirali više od 2 alkoholna pi a dnevno nego ispitanici u kontrolnoj grupi i duže su pili alkoholna pi a (u proseku za oko 6 godina duže nego kontrole) mada te razlike nisu bile statisti ki zna ajne.

Tabela 11. Distribucija obolelih od infarkta miokarda i kontrola u odnosu na konzumiranje alkoholnih pića

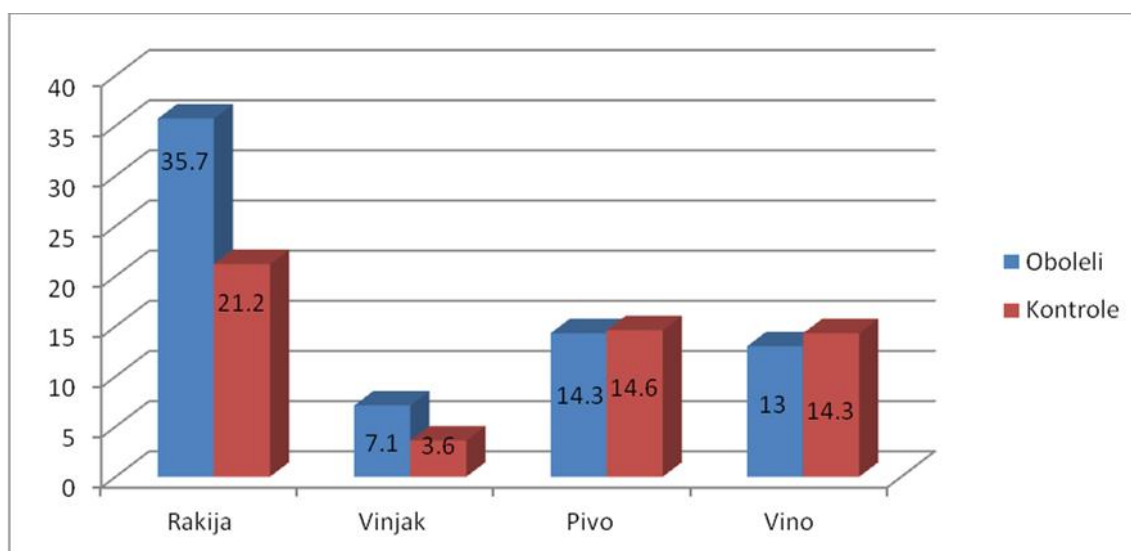
|  | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | p vredost* |
|--|--------------------------------|---------------------------------|------------|
| Alkoholna pića:**                                    |                                |                                 |            |
| da   | 73 (47,4)                      | 110 (35,7)                      | 0,012      |
| ne   | 81 (52,6)                      | 198 (64,3)                      |            |
| Količina konzumiranog alkohola/dan:                  |                                |                                 |            |
| 2 dnevno   | 65 (89,0)                      | 109 (99,1)                      | 0,187      |
| > 2 dnevno   | 8 (11,0)                       | 1 (0,9)                         |            |
| Dužina konzumiranja (godine)<br>( $\bar{x} \pm SD$ ) | 29,52 $\pm$ 11,82              | 23,38 $\pm$ 12,38               | 0,096      |

\* na osnovu kondicionalne univarijantne logističke regresione analize

\*\*rakija, vinjak, pivo, vino

Kada se posmatra konzumiranje pojedinih vrsta alkoholnih pića, najveći procenat ispitanika u obe grupe je konzumirao rakiju, zatim pivo i vino, a najmanje ispitanika je konzumiralo vinjak (grafikon 4). Jedino je rakiju pio značajno veći procenat obolelih, nego kontrola (35,7% prema 21,2%;  $p=0,001$ ).

Grafikon 4. Konzumiranje pojedinih vrsta alkoholnih pića obolelih od infarkta miokarda i kontrola





### 5.2.3. Fizi ka aktivnost i gojaznost obolelih od primarnog infarkta miokarda i kontrola

U cilju ispitivanja povezanosti fizi ke aktivnosti sa nastankom IM ispitanici su anketirani o fizi koj aktivnosti na poslu i fizi koj aktivnosti u slobodno vreme.

Fizi ka aktivnost na poslu kod obolelih od IM i kontrola prikazana je na tabeli 12. Oboleli su se zna ajno eš e bavili sedenternim poslovima u odnosu na kontrole (p=0,007), dok su se ispitanici u kontrolnoj grupi eš e bavili srednje teškim fizi kim poslovima u odnosu na obolele, ali razlika nije bila statisti ki zan ajna.

Tabela 12. Fizi ka aktivnost na poslu obolelih od infarkta miokarda i kontrola

|                        | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | p vrednost* |
|------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Sedentaran posao:      |                                |                                 |             |
| da                     | 76 (49,4)                      | 112 (36,4)                      | 0,007       |
| ne                     | 78 (50,6)                      | 196 (63,6)                      |             |
| Posao je:              |                                |                                 |             |
| bez fizi ke aktivnosti | 84 (54,5)                      | 139 (45,1)                      | 0,072       |
| fizi ki lak            | 21 (13,6)                      | 36 (11,7)                       |             |
| fizi ki srednje težak  | 24 (15,7)                      | 82 (26,6)                       |             |
| fizi ki težak          | 25 (16,2)                      | 51 (16,6)                       |             |

\* na osnovu kondicionalne univarijantne logisti ke regresione analize

Fizi ka aktivnost ispitanika u slobodno vreme prikazana je na tabeli 13. Izme u obolelih od IM i kontrola nije bilo zna ajne razlike u procentu ispitanika koji upražnjava ovaj vid fizi ke aktivnosti, kao ni u u estalosti i dužini njenog sprovo enja.

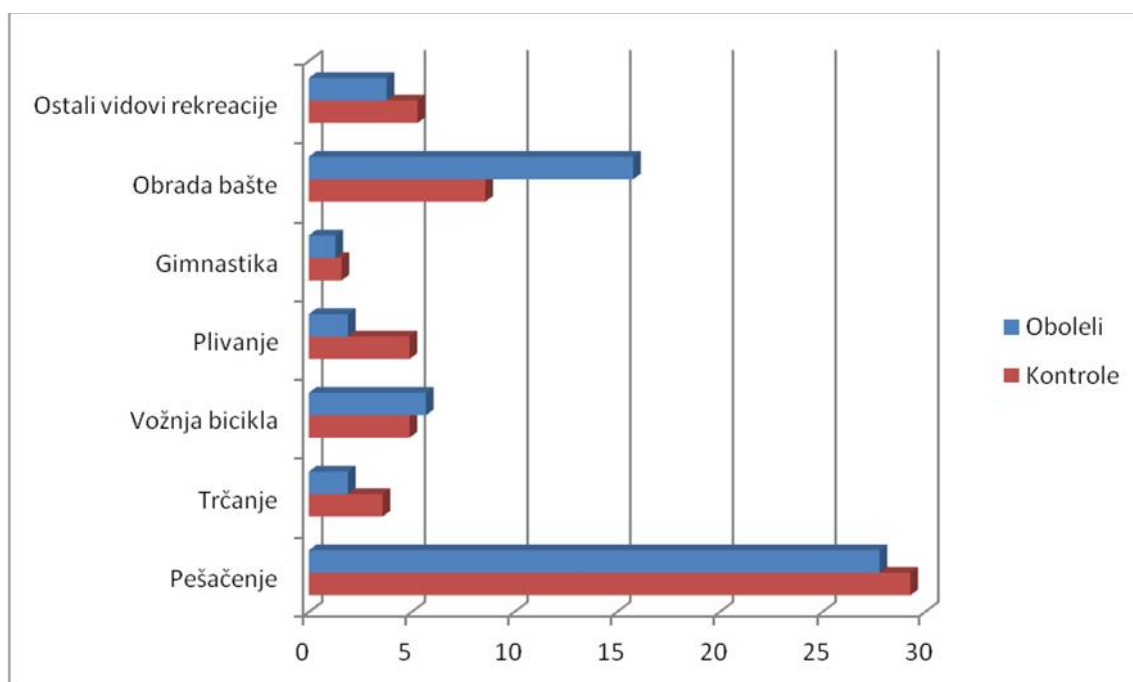
Tabela 13. Fizi ka aktivnost u slobodno vreme obolelih od infarkta miokarda i kontrola

|  | Oboleli<br>broj (%)    | Kontrole<br>broj (%)     | p vrednost* |
|--|------------------------|--------------------------|-------------|
| Fizi ka aktivnost u slobodno vreme:<br>da<br>ne                                | 70 (45,5)<br>84 (54,5) | 144 (46,8)<br>164 (53,2) | 0,795       |
| U estalost fizi ke aktivnosti:<br>1-2 puta nedeljno<br>više od 2 puta nedeljno | 17 (24,3)<br>53 (75,7) | 35 (24,3)<br>109 (75,7)  | 0,998       |
| Dužina fizi ke aktivnosti (godine)<br>( $\bar{x} \pm SD$ )                     | 8,68 $\pm$ 13,19       | 8,74 $\pm$ 12,34         | 0,965       |

\* na osnovu kondicionalne univarijantne logisti ke regresione analize

Na grafikonu 5. prikazana je vrsta fizi ke aktivnosti koju su ispitanici upražnjavali u slobodno vreme. Najve i broj ispitanika u obe grupe bavio se peša enjem, obradom bašte, vožnjom bicikla i plivanjem.

Grafikon 5. Vrsta fizi ke aktivnosti koju su oboleli od infarkta miokarda i kontrole sprovodili u slobodno vreme



Procena stepena gojaznosti obolelih od IM i njihovih kontrola vršena je na osnovu indeksa telesne mase i odnosa obima struka i kuka (tabela 14). Oboleli od IM su u značajno većem procentu bili gojazni (27,9%) u odnosu na kontrole (17,5%) kada se posmatra ITM ( $p=0,020$ ), dok značajne razlike između ispitanika nije bilo kada je procena gojaznosti vršena na osnovu odnosa obima kuka i struka.

Tabela 14. Procena stepena gojaznosti obolelih od infarkta miokarda i kontrola na osnovu indeksa telesne mase (ITM) i odnosa obima struka i kuka

|  | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | p vrednost* |
|--|--------------------------------|---------------------------------|-------------|
| ITM:                                       |                                |                                 |             |
| pothranjenost i normalna uhranjenost (<25) | 42 (27,3%)                     | 102 (33,1%)                     | 0,020       |
| predgojaznost (25-29,99)                   | 69 (44,8%)                     | 152 (49,4%)                     |             |
| gojaznost I, II i III stepena (≥ 30)       | 43 (27,9%)                     | 54 (17,5%)                      |             |
| Odnos obima struka i kuka:                 |                                |                                 |             |
| normalna uhranjenost**                     | 46 (29,9%)                     | 83 (26,9%)                      | 0,505       |
| gojaznost***                               | 108 (70,1%)                    | 225 (73,1%)                     |             |

\* na osnovu kondicionalne univarijantne logističke regresione analize

\*\* za muškarce = 1, a za žene = 0,85

\*\*\* za muškarce >1, a za žene >0,85

#### 5.2.4. Ishrana obolelih od primarnog infarkta miokarda i kontrola

Pojedine navike u ishrani obolelih od IM i kontrola prikazane su na tabeli 15, 16 i 17. Između ispitanika nije bilo značajne razlike u broju obroka koje imaju u toku dana (Tabela 15). Oko 50% ispitanika u obe grupe imalo je tri obroka dnevno. Najveći broj ispitanika u obe grupe je pripremao hranu na ulju, a zatim kombinovano na masti i ulju. Samo mali broj ispitanika u obe grupe je pripremao hranu na životinjskoj masti, a razlika nije bila statistički značajna. Oboleli od IM su značajno češće konzumirali jako zamašena jela, dok su kontrole konzumirale značajno češće normalno zamašena i posna jela. Masne delove mesa je konzumiralo 55,2% obolelih, što je

znatno više nego u kontrolnoj grupi gde je to činilo 30,5% ispitanika ( $p < 0,001$ ). Kožicu sa mesa, takođe je konzumirao značajno veći procenat obolelih nego kontrola (39,0% prema 26,0%;  $p = 0,003$ ).

Tabela 15. Opšte navike u ishrani obolelih od infarkta miokarda i kontrola

| Navike u ishrani                               | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | p<br>vrednost* |
|--|--------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Broj obroka u toku dana:                       |                                |                                 |                |
| 1  | 7 (4,5)                        | 8 (2,6)                         | 0,958          |
| 2  | 62 (40,3)                      | 127 (41,2)                      |                |
| 3  | 75 (48,7)                      | 161 (52,3)                      |                |
| 4+   | 10 (6,5)                       | 12 (3,9)                        |                |
| Pripremanje hrane na:                          |                                |                                 |                |
| životinjskoj masti                             | 5 (3,2)                        | 4 (1,3)                         | 0,408          |
| ulju   | 79 (51,3)                      | 157 (51,0)                      |                |
| životinjskoj masti i ulju                      | 70 (45,5)                      | 147 (47,7)                      |                |
| Vrsta jela:                                    |                                |                                 |                |
| jako zamašena jela                             | 46 (29,9)                      | 29 (9,4)                        | <0,001         |
| normalno zamašena                              | 98 (63,6)                      | 236 (76,6)                      |                |
| posna jela                                     | 10 (6,5)                       | 43 (14,0)                       |                |
| Masne delove mesa:                             |                                |                                 |                |
| ne jedem ili ih konzumiram što je moguće manje | 69 (44,8)                      | 214 (69,5)                      | <0,001         |
| jedan deo ili gotovo sve                       | 85 (55,2)                      | 94 (30,5)                       |                |
| Kožica sa mesa:                                |                                |                                 |                |
| nikad i ponekad                                | 94 (61,0%)                     | 228 (74,0%)                     | 0,003          |
| esto i uvek                                    | 60 (39,0%)                     | 80 (26,0%)                      |                |

\*na osnovu kondicionalne univarijantne logističke regresione analize

Prekomerna upotreba pojedinih začina u ishrani obolelih od IM i njihovih kontrola prikazana je na tabeli 16. Oboleli od IM, su značajno češće u poređenju sa kontrolama prekomerno upotrebljavali začine u ishrani ( $p < 0,001$ ) i to: so, biber, alevu

papriku, sir e, vegetu, ren i ljutu papriku. Peršun i celer su prekomerno konzumirale obe grupe ispitanika.

Tabela 16. Prekomerna upotreba pojedinih za ina u ishrani obolelih od infarkta miokarda i kontrola

| Vrsta za ina             | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | p vrednost* |
|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------|
| So                       | 45 (29,2)                      | 25 (8,1)                        | <0,001      |
| Biber                    | 37 (24,0)                      | 12 (3,9)                        | <0,001      |
| Aleva paprika            | 20 (13,0)                      | 6 (1,9)                         | <0,001      |
| Sir e                    | 12 (7,8)                       | 9 (2,9)                         | 0,023       |
| Celer                    | 5 (3,2)                        | 9 (2,9)                         | 0,850       |
| Peršun                   | 7 (4,5)                        | 13 (4,2)                        | 0,868       |
| Vegeta                   | 8 (11,7)                       | 8 (2,6)                         | <0,001      |
| Ren                      | 25 (16,2)                      | 17 (5,5)                        | <0,001      |
| Ljuta paprika            | 2 (33,8)                       | 23 (7,5)                        | <0,001      |
| Upotreba bilo kog za ina | 78 (50,6)                      | 64 (20,8)                       | <0,001      |

\*na osnovu kondicionalne univarijantne logisti ke regresione analize

Na tabeli 17. prikazana je u estalost konzumiranja pojedinih grupa namirnica od strane obolelih od IM i kontrola. Oboleli od IM su u pore enju sa kontrolama, zna ajno es e kozumirali jaja više od tri puta nedeljno, suhomesnate proizvode više od dva puta nedeljno i punomasne mle ne proizvode više od jednom dnevno. Kontrole su zna ajno eš e svakodnevno konzumirale sveže povr e, a više od dva puta nedeljno ribu i belo meso. Svakodnevno konzumiranje kuvanog i ukiseljenog povr a, svežeg vo a, obranih mle nih proizvoda, rafinisanih i nerafinisanih cerealija i konzumiranje putera, margarina, i crvenog mesa više od dva puta nedeljno i slatkiša viša od tri puta nedeljno nije se zna ajno razlikovalo izme u bolesnika i kontrola, kao ni izme u muškaraca i žena.

Tabela 17. Konzumiranje pojedinih grupa namirnica od strane obolelih od infarkta miokarda i kontrola

| Namirnice                  | Uestalost konzumiranja | Oboleli (n=154) broj (%) | Kontrola (n=308) broj (%) | p vrednost* |
|----------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------|
| Crveno meso                | >2 puta/N              | 72 (46,8)                | 124 (40,3)                | 0,169       |
| Belo meso                  | >2 puta/N              | 22 (14,3)                | 105 (34,4)                | <0,001      |
| Suhomesnati proizvodi      | >2 puta/N              | 107 (69,5)               | 167 (54,2)                | 0,002       |
| Riba                       | >2 puta/N              | 19 (12,3)                | 87 (28,2)                 | <0,001      |
| Sveže povrće               | >1 puta/D              | 37 (24,0)                | 144 (46,8)                | <0,001      |
| Ukiseljeno povrće          | >1 puta/D              | 25 (16,2)                | 61 (19,8)                 | 0,353       |
| Kuvano povrće              | >1 puta/D              | 31 (20,1)                | 74 (24,0)                 | 0,341       |
| Sveže voće                 | >1 puta/D              | 45 (29,2)                | 99 (32,1)                 | 0,518       |
| Punomasni mlečni proizvodi | >1 puta/D              | 96 (62,3)                | 69 (22,4)                 | <0,001      |
| Obrani mlečni proizvodi    | >1 puta/D              | 30 (19,5)                | 92 (29,9)                 | 0,018       |
| Puter/margarin             | >2 puta/N              | 72 (23,4)                | 28 (18,2)                 | 0,202       |
| Jaja                       | >3 puta/N              | 34 (22,1)                | 22 (7,1)                  | <0,001      |
| Nerafinisane cerealijske   | >1 puta/D              | 11 (7,1)                 | 35 (11,4)                 | 0,150       |
| Raфинisane cerealijske     | >1 puta/D              | 113 (73,4)               | 212 (68,8)                | 0,300       |
| Slatkiši                   | >3 puta/N              | 26 (16,9)                | 39 (12,7)                 | 0,204       |

D: dnevno; N:nedeljno; \*na osnovu kondicionalne univarijantne logističke regresione analize

#### 5.2.5. Psihosocijalni stres kod obolelih od IM i kontrola

Prisustvo psihosocijalnog stresa kod obolelih od IM i kontrola, određivano je na osnovu podataka o postojanju jednog ili više stresnih događaja u toku 12 meseci pre anketiranja. Kada se stresni događaji posmatraju pojedinačno, njih devet je znano bilo povezano sa nastankom IM i to: smrt bliskog prijatelja, smrt bliskog člana porodice, odlazak člana porodice u bolnicu, teška organska bolest, velike i manje finansijske teškoće, poslovni neuspeh, promene radnog vremena i promene uslova rada (tabela 18).

Oboleli od IM su već e navodili sve nabrojane pojedina ne stresne doga aje, osim teške organske bolesti koja je zna ajno već e bila zastupljena kod kontrola. Niko od ispitanika nije naveo prisustvo slede ih stresnih doga aja: spontan poba aj ili ra anje mrtvog deteta, neželjena trudno a, potak vanbra ne veze, gubitak vrednog li nog predmeta, podvrgnutost istrazi, zasnivanje braka deteta protiv njegove volje, raskidanje veridbe, selidba u drugu zemlju, prestanak zabavljanja posle najmanje tri meseca trajanja, selidba u drugi grad, bra no pomirenje posle napuštanja doma supružnika, ro enje deteta za majku, sopstvena veridba i željena trudno a.

Tabela 18. Individualni stresni doga aji prisutni kod obolelih od infarkta miokarda i kontrola

| Individualni stresni doga aji   | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | p vrednost* |
|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Smrt bliskog prijatelja         | 12 (7,8)                       | 1 (0,3)                         | 0,002       |
| Smrt bliskog lana porodice      | 26 (16,9)                      | 30 (9,7)                        | 0,026       |
| Poslovni neuspeh                | 6 (3,9)                        | 2 (0,6)                         | 0,028       |
| Odlazak lana porodice u bolnicu | 18 (11,7)                      | 18 (5,8)                        | 0,028       |
| Teška organska bolest           | 5 (3,2)                        | 27 (8,8)                        | 0,032       |
| Velike finansijske teško e      | 16 (10,4)                      | 4 (1,3)                         | <0,001      |
| Manje finansijske teško e       | 30 (19,5)                      | 17 (5,5)                        | 0,001       |
| Promene radnog vremena          | 16 (10,4)                      | 8 (2,6)                         | 0,001       |
| Promene uslova rada             | 12 (7,8)                       | 3 (1,9)                         | 0,001       |

\*na osnovu kondicionalne univarijantne logisti ke regresione analize

Zbog male izloženosti pojedinim vrstama stresa, stresni doga aji su grupisani u 4 kategorije/grupe: smrtni ishodi i bolesti, stresni doga aji u porodici, stresni doga aji na poslu i stres zbog finansijskih problema (tabela 19). Kategorija „smrtni ishodi i bolesti“ odnosila se se na: smrt deteta, smrt supružnika, smrt bliskog lana porodice, odlazak lana porodice u bolnicu zbog ozbiljne bolesti i tešku organsku bolest ispitanika koja je uzrokovala prijem u bolnicu ili mesec dana odsustvovanja sa posla. Kategorija „stresni doga aji na poslu“ obuhvatala je: poslovni neuspeh, otpuštanje sa posla,

prebacivanje na niže radno mesto, nezaposlenost mesec dana, prepirke sa šefom ili kolegama sa posla, promenu radnog vremena - mnogo prekomernog rada, dodatni posao, manje posla nego obično, promenu uslova rada - novi šef, novi odsek, reorganizacija i promenu vrste posla. Kategorija „stresni događaji u porodici“ odnosila se na: neverstvo supružnika, razvod, razdvajanje supružnika zbog svađe, eš e bra ne svađe, svađe sa roditeljima, svađe sa rođacima, odvajanje od supružnika, nova osoba u domu, dete odlazi od kuće (zbog studiranja, udaje), žena ostaje u drugom stanju, venčanje. Kategorija „stres zbog finansijskih problema“ se odnosila na: velike i manje finansijske teškoće, kao i uzimanje velike pozajmice. U poređenju sa kontrolama, oboleli od IM su značajno eš e navodili prisustvo stresa uopšte, kao i stresne događaje na poslu, finansijske probleme i prisustvo smrtnih ishoda i bolesti. Stres na poslu je navodio skoro tri puta veći procenat obolelih nego kontrola (24,0% odnosno 9,1%), dok je finansijski stres navodio četiri puta veći procenat obolelih nego kontrola (29,2% odnosno 7,1%). Stres u porodici je bio zastupljen približno podjednako u obe grupe ispitanika.

Tabela 19. Prisustvo psihosocijalnog stresa kod obolelih od infarkta miokarda i kontrola

| Grupe stresnih događaja                  | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | p vrednost* |
|--|--------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Smrti ishodi i bolesti <sup>1</sup>      | 55 (35,7)                      | 70 (22,7)                       | 0,003       |
| Stresni događaji u porodici <sup>2</sup> | 18 (11,7)                      | 50 (16,2)                       | 0,203       |
| Stresni događaji na poslu <sup>3</sup>   | 37 (24,0)                      | 28 (9,1)                        | < 0,001     |
| Finansijski problemi <sup>4</sup>        | 45 (29,2)                      | 22 (7,1)                        | < 0,001     |
| Prisustvo bilo koje vrste stresa         | 120 (77,9)                     | 161 (52,3)                      | < 0,001     |

<sup>1</sup>smrt deteta, smrt supružnika, smrt bliskog člana porodice, odlazak člana porodice u bolnicu, teška organska bolest; <sup>2</sup> neverstvo supružnika, razvod, razdvajanje supružnika zbog svađe, eš e bra ne svađe, svađe sa roditeljima, svađe sa rođacima, odvajanje od supružnika, nova osoba u domu, dete odlazi od kuće, žena ostaje u drugom stanju, venčanje; <sup>3</sup>poslovni neuspeh, otpuštanje sa posla, prebacivanje na niže radno mesto, nezaposlenost mesec dana, prepirke sa šefom ili kolegama sa posla, promenu radnog vremena, manje posla nego obično, promenu



uslova rada, promena vrste posla; <sup>4</sup>velike i manje finansijske teško e, uzimanje velike pozajmice; \*na osnovu kondicionalne univarijantne logisti ke regresione analize

Rizik za nastanak IM raste sa pove anjem broja stresnih doga aja (p za trend <0,001) i bio je najve i za one koji su imali etiri ili više stresnih doga aja u poslednjih 12 meseci (unakrsni odnos – UO=6,2) (Tabela 20). Prose an broj stresnih doga aja bio je zna ajno ve i kod obolelih od IM u pore enju sa kontrolama (1,29 odnosno 0,68; *t*-test=6,56; *p*<0,001). Tako e, zna ajno ve i procenat obolelih (31,8%) imao je više od jednog stresnog doga aja u poslednjih 12 meseci u pore enju sa kontrolama (12,7%).

Tabela 20. Broj individualnih stresnih doga aja kod obolelih od IM i kontrola

| Broj stresnih doga aja | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | UO (95% IP)       |
|------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 0                      | 34 (22,1)                      | 147 (47,7)                      | 1                 |
| 1                      | 71 (46,1)                      | 122 (39,6)                      | 1,30 (0,88-1,93)  |
| 2-3                    | 43 (27,9)                      | 37 (12,0)                       | 2,84 (1,74-4,64)  |
| 4                      | 6 (3,9)                        | 2 (0,7)                         | 6,20 (1,24-31,10) |

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja

#### 5.2.6. Li na i porodi na anamneza obolelih od infarkta miokarda i kontrola

Li na anamneza obolelih i kontrola je prikazana na tabeli 21. Oboleli su, u pore enju sa kontrolama, imali zna ajno više vrednosti i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, zna ajno eš e su obolevali od še erne bolesti i imali su zna ajno eš e povišene vrednosti ukupnog holesterola i LDL holesterola, kao i snižene vrednosti HDL holesterola. Prisustvo pojedinih oboljenja u li noj anamnezi obolelih i kontrola je bilo mnogo eš e kod obolelih od IM nego kod kontrola.

Tabela 21. Li na anamneza obolelih od infarkta miokarda i kontrola

| Li na anamneza                        | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | p<br>vrednost* |
|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Plazma HDL holestrol ( 1,0 mmol/L)    | 58 (37,9%)                     | 30 (9,7%)                       | <0,001         |
| Plazma LDL holesterol ( 3,4 mmol/L)   | 58 (37,9%)                     | 40 (13,0%)                      | <0,001         |
| Plazma ukupni holestrol ( 5,2 mmol/L) | 60 (39,0%)                     | 60 (19,5%)                      | <0,001         |
| Plazma trigliceridi ( 1,7 mmol/L)     | 61 (39,9%)                     | 51 (16,6%)                      | <0,001         |
|                                       | (x±SD)                         | (x±SD)                          |                |
| Sistolni krvni pritisak               | 136,10 ± 18,93                 | 129,25 ± 13,18                  | <0,001         |
| Dijastolni krvni pritisak             | 86,43 ± 11,07                  | 82,29 ± 8,61                    | <0,001         |
| Dijabetes melitus                     | 29 (18,8%)                     | 26 (8,4%)                       | 0,002          |

\*na osnovu kondicionalne univarijantne logisti ke regresione analize

Kada se posmatra prisustvo kardiovaskularnih oboljenja u porodi noj anamnezi, oboleli od IM su zna ajno eš e navodili prisustvo IM i svih kardiovaskularnih oboljenja kod svojih srodnika (tabela 22).

Tabela 22. Pozitivna porodi na anamneza za kardiovaskularne bolesti za obolele od infarkta miokarda i kontrole

| Porodi na anamneza                                       | Oboleli<br>(n=154)<br>broj (%) | Kontrole<br>(n=308)<br>broj (%) | p vrednost* |
|--|--------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Pozitivna porodi na anamneza za IM                       | 55 (35,7%)                     | 42 (13,6)                       | <0,001      |
| Pozitivna porodi na anamneza za kardiovaskularne bolesti | 99 (64,3)                      | 160 (51,9)                      | 0,012       |

\*na osnovu kondicionalne univarijantne logisti ke regresione analize

U cilju utvr ivanja nezavisne povezanosti ispitivanih faktora sa pojavom primarnog infarkta miokarada ura ena je kondicionalna multivarijantna logisti ka regresiona analiza (MLRA). U multivarijantnu logisti ku regresionu analizu bile su uklju ene sve one varijable koje su bile prema rezultatima univarijantne logisti ke

regresione analize (ULRA) povezane sa primarnim infarktom miokarda na nivou verovatno e 0,10. Koriš eno je nekoliko modela MLRA.

U prvi model kondicionalne MLRA (tabela 23) koji se odnosio na navike ispitanika bilo je uklju eno šest varijabli i to: sadašnji puša ki status (da/ne), broj popuš enih cigareta na dan, izloženost pasivnom pušenju na poslu i u ku i (da/ne), prose an broj konzumiranih š oljica kafe dnevno, i konzumiranje alkohola (da/ne). U model su bile uklju ene samo one varijable gde podatke imamo za sve ispitanike. Nezavisni faktori rizika za nastanak IM iz ove grupe su: broj popuš enih cigareta dnevno (UO=1,06; p<0,001) i izloženost pasivnom pušenju u ku i (UO=2,74; p<0,001).

Tabela 23. Faktori iz grupe navika (pušenje, konzumiranje kafe i alkohola) povezani sa infarktom miokarda prema rezultatima kondicionalne multivarijantne logisti ke regresione analize – I model

| Varijabla                                     | UO   | 95% IP    | p vrednost |
|---|------|-----------|------------|
| Prose an broj cigareta popuš enih u toku dana | 1,06 | 1,02-1,09 | <0,001     |
| Izloženost pasivnom pušenju u ku i            | 2,74 | 1,65-4,56 | <0,001     |

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja

U drugi model kondicionalne MLRA (tabela 24) koji se odnosio na fizi ku aktivnost i gojaznost ispitanika bile su uklju ene tri varijable: sedenteran posao, težina fizi ke aktivnosti na poslu i indeks telesne mase. ITM je dobijen kao jedini nezavisan faktor rizika za nastanak primarnog IM (UO=1,41; p=0,021).

Tabela 24. Faktori iz grupe fizi ke aktivnosti i gojaznosti povezani sa infarktom miokarda prema rezultatima kondicionalne multivarijantne logisti ke regresione analize – II model

| Varijabla           | UO   | 95% IP    | p vrednost |
|---------------------|------|-----------|------------|
| Indeks telesne mase | 1,41 | 1,05-1,89 | 0,021      |

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja

U tre i model kondicionalne MLRA (tabela 25) koji se odnosio na navike ispitanika u ishrani bilo je uklju eno 11 varijabli: vrsta jela, konzumiranje masnih delova mesa, konzumiranje kožice sa mesa, prekomerna upotreba za ina u ishrani,

konzumiranje belog mesa, suhomesnatih proizvoda i ribe više od dva puta nedeljno, svežeg povrća, punomasnih i obranih mlečnih proizvoda više od jednom dnevno i konzumiranje jaja više od tri puta nedeljno. Prema rezultatima kondicionalne MLRA nezavisni faktori rizika za nastanak IM su: konzumiranje vidljivih masti mesa (UO=2,54; p=0,011), prekomerno konzumiranje za inu u ishrani (UO=2,96; p=0,001), konzumiranje suhomesnatih proizvoda više od dva puta nedeljno (UO=2,34; p=0,011), konzumiranje punomasnih mlečnih proizvoda više od jednom dnevno (UO=7,37; p<0,001) i konzumiranje jaja više od tri puta nedeljno (UO=5,04; p=0,001). Konzumiranje ribe više od dva puta nedeljno (UO=0,33; p=0,003), svežeg povrća više od jednom dnevno (UO=0,22; p<0,001) i belog mesa više od dva puta nedeljno (UO=0,44; p=0,032) predstavljaju nezavisne protektivne faktore za nastanak IM.

Tabela 25. Faktori iz grupe navika u ishrani povezani sa infarktom miokarda prema rezultatima kondicionalne multivarijantne logističke regresione analize – III model

| Varijabla   | UO   | 95% IP     | p vrednost |
|---|------|------------|------------|
| Konzumiranje vidljivih masti mesa                   | 2,54 | 1,24-5,22  | 0,011      |
| Prekomerno konzumiranje za inu u ishrani            | 2,96 | 1,56-5,60  | 0,001      |
| Konzumiranje belog mesa >2/nedeljno                 | 0,44 | 0,20-0,93  | 0,032      |
| Konzumiranje suhomesnatih proizvoda >2/nedeljno     | 2,34 | 1,21-4,51  | 0,011      |
| Konzumiranje ribe >2/nedeljno                       | 0,33 | 0,16-0,68  | 0,003      |
| Konzumiranje svežeg povrća >1/dnevno                | 0,22 | 0,11-0,45  | <0,001     |
| Konzumiranje punomasnih mlečnih proizvoda >1/dnevno | 7,37 | 3,79-14,35 | <0,001     |
| Konzumiranje jaja >3/nedeljno                       | 5,04 | 1,97-12,88 | 0,001      |

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja

etvrti model kondicionalne MLRA koji se odnosio na prisustvo stresnih događaja u prethodnih 12 meseci rađen je iz dva dela (tabele 26a i 26b). U prvom delu ispitivana je nezavisna povezanost pojedinačnih stresnih događaja i tu je bilo uključeno devet varijabli: prisustvo smrtnih ishoda i bolesti, stres na poslu, finansijski stres, prisustvo bilo koje vrste stresa, smrt bliskog prijatelja, smrt bliskog člana porodice,

poslovni neuspeh, odlazak član porodice u bolnicu, teška organska bolest, velike i manje finansijske teško e, promena radnog vremena i uslova rada. Nezavisni faktori rizika za nastanak IM prema ovom modelu su: smrt bliskog prijatelja (UO=23,13; p=0,004), promena radnog vremena (UO=5,49; p=0,001), promena uslova rada (UO=17,14; p<0,001), velike finansijske teško e (UO=10,81; p<0,001) i manje finansijske teško e (UO=5,58; p<0,001).

Tabela 26a. Povezanost stresnih događaja sa infarktom miokarda prema rezultatima kondicionalne multivarijantne logističke regresione analize – IV model

| Pojedinačni stresni događaj | UO    | 95% IP      | p vrednost |
|-----------------------------|-------|-------------|------------|
| Smrt bliskog prijatelja     | 23,13 | 2,70-197,99 | 0,004      |
| Promena radnog vremena      | 5,49  | 1,94-15,51  | 0,001      |
| Promena uslova rada         | 17,14 | 3,55-82,71  | <0,001     |
| Velike finansijske teško e  | 10,81 | 2,93-39,89  | <0,001     |
| Manje finansijske teško e   | 5,58  | 2,48-12,55  | <0,001     |

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja

U drugom delu ispitivanja analizirana je nezavisna povezanost stresnih događaja, grupisanih u kategorije, sa pojavom IM. U ovaj model kondicionalne MLRA bile su uključene četiri varijable: stres na poslu, finansijski stres, prisustvo smrtnih ishoda i bolesti i prisustvo bilo koje vrste stresa. Prema dobijenim rezultatima samo su stres na poslu (UO=3,84; p<0,001) i finansijski stres (UO=4,62; p<0,001) statistički značajno nezavisno povezani sa nastankom IM.

Tabela 26b. Povezanost kategorija stresnih događaja sa infarktom miokarda prema rezultatima kondicionalne multivarijantne logističke regresione analize – IV model

| Kategorija stresnih događaja | UO   | 95% IP    | p vrednost |
|------------------------------|------|-----------|------------|
| Stres na poslu               | 3,84 | 1,84-8,01 | <0,001     |
| Finansijski stres            | 4,63 | 2,38-8,99 | <0,001     |

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja

U peti model kondicionalne MLRA (tabela 27) koji se odnosio na prisustvo oboljenja u li noj i porodi noj anamnezi ispitanika bilo je uklju eno svih devet varijabli: vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, prisustvo še erne bolesti u li noj anamnezi, povišene vrednosti ukupnog holesterola i LDL-holesterola i triglicerida, snižene vrednosti HDL-holesterola, i prisustvo kardiovaskularnih bolesti i IM u porodi noj anamnezi. Nezavisni, zna ajni faktori rizika za IM su: povišene vrednosti ukupnog holesterola (UO=8,17; p=0,030), snižene vrednosti HDL-holesterola (UO=28,84; p=0,001) i prisustvo IM u porodi noj anamnezi (UO=4,93; p<0,001).

Tabela 27. Povezanost oboljenja u li noj i porodi noj anamnezi sa infarktom miokarda prema rezultatima kondicionalne multivarijantne logisti ke regresione analize – V model

| Li na i porodi na anamneza             | UO    | 95% IP      | p vrednost* |
|--|-------|-------------|-------------|
| Povišene vrednosti ukupnog holesterola | 8,17  | 1,23-54,45  | 0,030       |
| Snižene vrenosti HDL-holesterola       | 28,84 | 3,84-216,46 | 0,001       |
| IM u porodi noj anamnezi               | 4,93  | 2,33-10,41  | <0,001      |

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja

U kona ni model kondicionalne MLRA, uklju ene su varijable, koje su prema rezultatima prethodnih analiza (pet modela), bile statisti ki zna ajno nezavisno povezane sa nastankom IM. Za stresne doga aje uzet je model u kome je ispitivana povezanost grupisanih stresnih doga aja (tabela 26b). Nezavisni faktori rizika za IM su bili (tabela 28): broj popušeni cigareta na dan (UO=1,05; p=0,003), konzumiranje suhomesnatih proizvoda više od dva puta nedeljno (UO=2,74; p=0,019), konzumiranje punomasnih mle nih proizvoda više od jednom dnevno (UO=6,63; p<0,001), prekomerna upotreba za ina u ishrani (UO=2,60; p=0,025), snižene vrednosti HDL-holesterola (UO=35,42; p=0,002), prisustvo IM u porodi noj anamnezi (UO=5,04; p=0,004), stres na poslu (UO=4,92; p=0,017) i finansijski stres (UO=3,54; p=0,026). Nezavisni protektivni faktori bili su: konzumiranje ribe eš e od dva puta nedeljno (UO=0,24; p=0,002), konzumiranje svežeg povr a eš e od jednom dnevno (UO=0,25; p=0,002).

Tabela 28. Faktori nezavisno povezani sa primarnim infarktom miokarda – rezultati kondicionalne multivarijantne logisti ke regresione analize – kona ni model

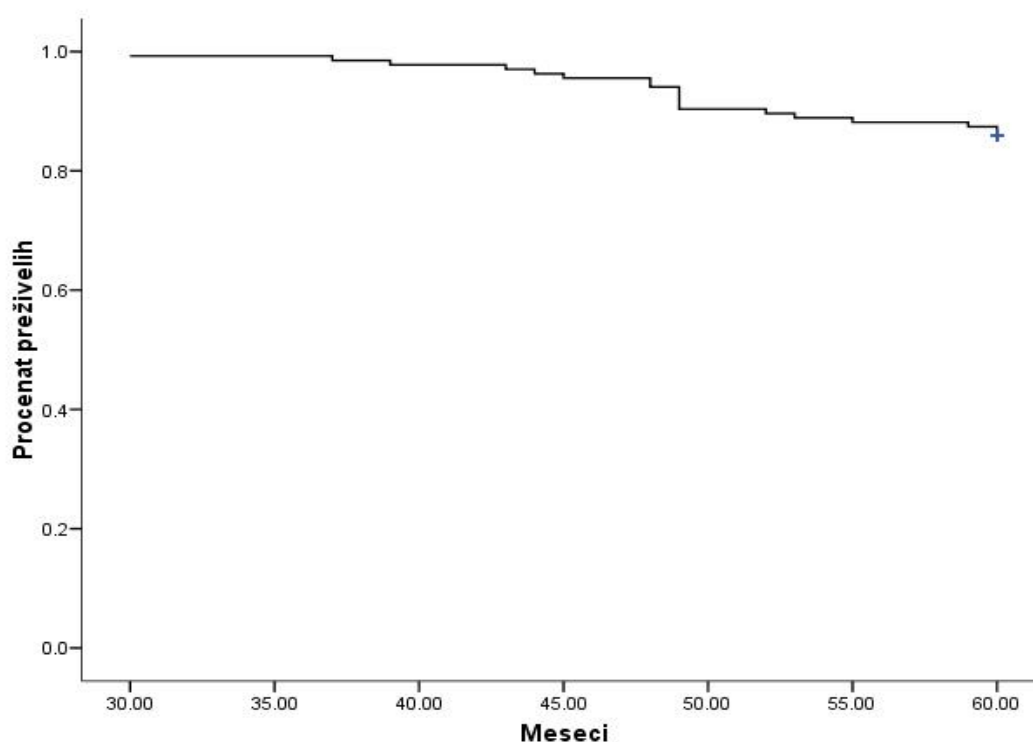
| Varijabla   | UO    | 95% IP      | p vrednost |
|---|-------|-------------|------------|
| Prose an broj popušenih cigareta na dan             | 1,05  | 1,01-1,09   | 0,003      |
| Konzumiranje suhomesnatih proizvoda >2/nedeljno     | 2,74  | 1,18-6,41   | 0,019      |
| Konzumiranje ribe >2/nedeljno                       | 0,24  | 0,10-0,60   | 0,002      |
| Konzumiranje svežeg povr a >1/dnevno                | 0,25  | 0,11-0,61   | 0,002      |
| Konzumiranje punomasnih mle nih proizvoda >1/dnevno | 6,63  | 2,70-16,24  | <0,001     |
| Prekomerna upotreba za ina u ishrani                | 2,60  | 1,13-5,99   | 0,025      |
| Snižene vrednosti HDL-holesterola                   | 35,42 | 3,71-337,78 | 0,002      |
| IM u porodici                                       | 5,04  | 1,65-15,37  | 0,004      |
| Stres na poslu                                      | 4,92  | 1,32-18,32  | 0,017      |
| Finansijski stres                                   | 3,54  | 1,16-10,80  | 0,026      |

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja

### 5.3. Preživljavanje pacijenata obolelih od IM

#### 5.3.1. Trogodišnje i petogodišnje preživljavanje pacijenata sa infarktom miokarda u odnosu na sprovedene mere rehabilitacije i dužinu boravka u bolnici

Nakon tri godine od 135 pacijenata umrlo je dve osobe, tako da je stopa preživljavanja iznosila 99%, dok je nakon pet godina umrlo 19 pacijenata i stopa preživljavanja je opala na 86% (grafikon 6).



Grafikon 6. Petogodišnje preživljavanje pacijenata sa infarktom miokarda

Dužina trajanja fizikalne terapije, dan njenog zapo injanja, vrsta sprovedene fizikalne terapije i dužina boravka u bolnici nisu zna ajno uticali na preživljavanje ovih pacijenata (Tabela 29).



Tabela 29. Petogodišnje preživljavanje pacijenata sa IM u odnosu na sprovedene mere rehabilitacije i dužinu boravka u bolnici – univarijantna Koksova regresiona analiza

|  | HO (95% CI)       | p vrednost |
|--|-------------------|------------|
| Dan zapo ete fizikalne terapije ( 3 vs posle 3 dana) | 1,58 (0,62-4,02)  | 0,335      |
| Dužina trajanja fizikalne terapije ( 10 vs >10 dana) | 0,35 (0,08-1,53)  | 0,164      |
| Vrsta fizikalne terapije (kompletna vs modifikovana) | 0,41 (0,14-1,23)  | 0,110      |
| Dužina hospitalizacije (<12 vs 12 dana)              | 1,61 (0,21-12,48) | 0,648      |

HO: hazardni odnos; IP: interval poverenja

### 5.3.2. Preživljavanje obolelih pacijenata od infarkta miokarda u odnosu na to da li žive sami ili u porodici i u odnosu na druge prisutne faktore rizika

Pacijente obolele od IM pratili smo do septembra 2011. godine u cilju ispitivanja njihovog preživljavanja. Osnovne karakteristike ovih bolesnika u vreme njihovog uklju ivanja u studiju prikazane su na tabeli 30. Prose an uzrast ispitanika iznosio je 57,82 (SD  $\pm$  10,8) godine, a 24,4% ispitanika inile su žene. 78,5% ispitanika bio je oženjen, i ve ina je imala završenu srednju školu (48,1%). Skoro tre ina ispitanika bila je gojazna, 38,5% ispitanika imalo je povišene vrednosti holesterola, 57,0% povišen krvni pritisak i 17,8% ispitanika imalo je še ernu bolest. Prisustvo prethodnog kardiovaskularnog oboljenja u li noj anamnezi navelo je 10,4% ispitanika, a prisustvo nekog drugog oboljenja 18,5%. Skoro polovina pacijenata (45,2%) imala je IM na prednjem zidu srca, a 44,4% je primilo tromboliti ku terapiju. Od 135 pacijenata, njih 13 (9,6%) je živelo samo u trenutku hospitalizacije. Pacijenti koji su živeli sami bili su stariji, eš e ženskog pola i razvedeni/udovci u odnosu na one koje su živeli sa nekim lanom porodice. Razlika izme u navedenih grupa nije bila zna ajna u odnosu na prisustvo tradicionalnih faktora rizika (še erne bolesti, hipertenzije, gojaznosti, hiperlipidemije i pušenja), klini kog stanja i primljene terapije.

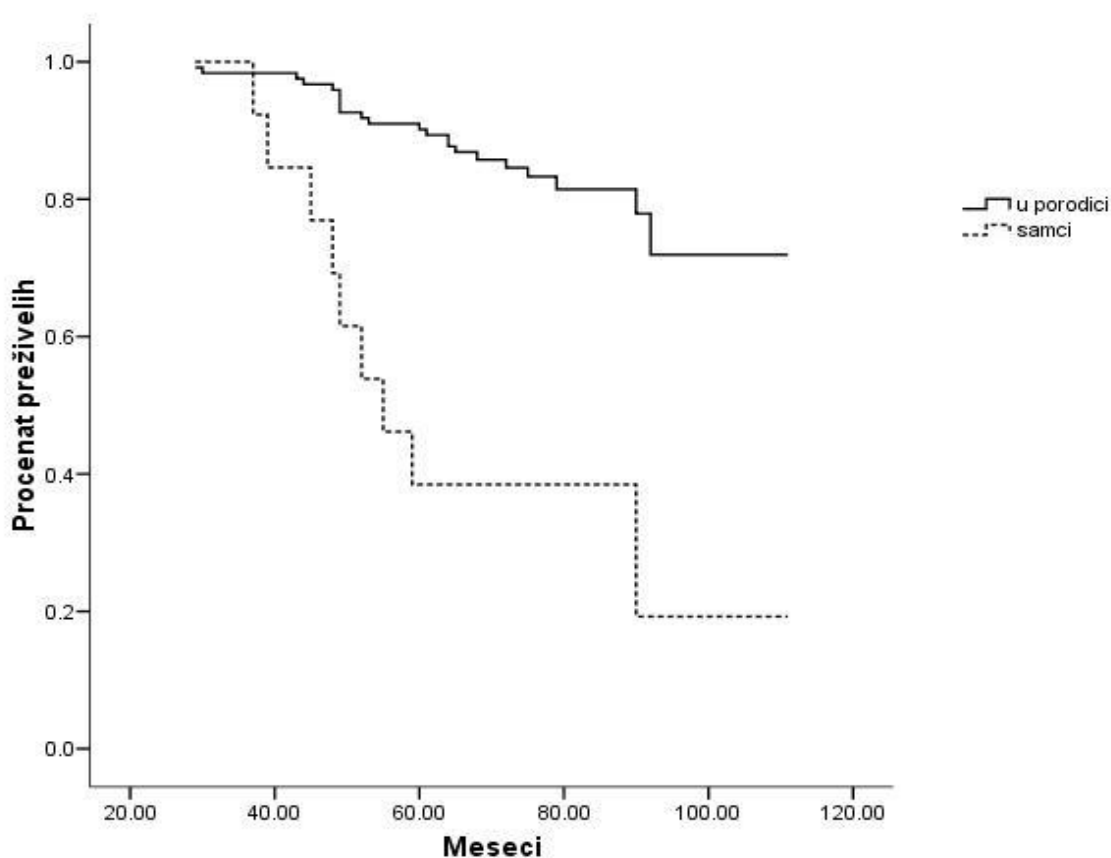
Tabela 30. Neke karakteristike 135 ispitanika sa infarktom miokarda u odnosu na to da li žive sami ili u porodici \*

| Karakteristike ispitanika na po etku studije               | Ukupno<br>n=135<br>broj (%) | Samci<br>n=13<br>broj (%) | U porodici<br>n=122<br>broj (%) | p vrednost** |
|--|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------|
| Uzrasne grupe  |                             |                           |                                 |              |
| 50   | 34 (25,2)                   | 0                         | 34 (27,9)                       | <0,001       |
| 50–59  | 45 (33,3)                   | 0                         | 45 (36,9)                       |              |
| 60–69  | 32 (23,7)                   | 4 (30,8)                  | 28 (23,0)                       |              |
| 70   | 24 (17,8)                   | 9 (69,2)                  | 15 (12,2)                       |              |
| Žene   | 33 (24,4)                   | 7 (53,8)                  | 26 (21,3)                       | 0,016        |
| Gojaznost  | 38 (28,1)                   | 2 (15,4)                  | 36 (29,5)                       | 0,351        |
| Sadašnji puša i  | 79 (58,5)                   | 5 (38,5)                  | 74 (60,7)                       | 0,146        |
| Hiperlipidemija  | 52 (38,5)                   | 6 (46,2)                  | 46 (37,7)                       | 0,562        |
| Hipertenzija   | 77 (57,0)                   | 10 (76,9)                 | 67 (54,9)                       | 0,151        |
| Še erna bolest   | 27 (17,8)                   | 3 (23,1)                  | 21 (17,2)                       | 0,701        |
| KVB u li noj anamnezi***                                   | 14 (10,4)                   | 2 (15,4)                  | 12 (9,8)                        | 0,626        |
| Oboljenje u li noj anamnezi koje nije kardiovaskularno**** | 25 (18,5)                   | 3 (23,1)                  | 22 (18,0)                       | 0,708        |
| Lokalizacija IM na prednjem zidu                           | 61 (45,2)                   | 6 (46,2)                  | 55 (45,1)                       | 0,941        |
| Tromboliti ka terapija                                     | 59 (44,4)                   | 6 (46,2)                  | 53 (44,2)                       | 0,891        |
| Bra ni status:   |                             |                           |                                 |              |
| Neoženjeni/neudate   | 3 (2,2)                     | 1 (7,7)                   | 2 (1,6)                         | <0,001       |
| Oženjeni/udate   | 106 (78,5)                  | 2 (15,4)                  | 104 (85,3)                      |              |
| Razvedeni/razvedene  | 26 (19,3)                   | 10 (76,9)                 | 16 (13,1)                       |              |
| Obrazovanje:   |                             |                           |                                 |              |
| Osnovna škola  | 24 (17,8)                   | 4 (30,7)                  | 20 (16,4)                       | 0,145        |
| Srednja škola  | 65 (48,1)                   | 3 (23,1)                  | 62 (50,8)                       |              |
| Više i visoko obrazovanje                                  | 46 (34,1)                   | 6 (46,2)                  | 40 (32,8)                       |              |

\* Na osnovu podataka uzetih u vreme uklju ivanja ispitanika u studiju; \*\*na osnovu <sup>2</sup> ili Fišerovog testa; \*\*\*angina pektoris, atrijalna fibrilacija, sr ana insuficijencija prisutni

bilo kada u li noj anamnezi pacijenta, \*\*\*\*maligni tumori, respiratorna oboljenja, hipertireoza, bubrežna oboljenja

U toku prose nog pra enja od 77 meseci, 31 pacijent (23%) je podlegao smrtnom ishodu. Pacijenti koji su žive li sami imali su zna ajno niže stope preživljavanja u odnosu na pacijente koji su žive li sa barem još jednim članom porodice (grafikon 7), tako da je mortalitet kod njih bio 5,65 puta ve i (95% IP: 2,59-12,34).



Grafikon 7. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja pacijenata sa infarktom miokarda u odnosu na to da li žive sami ili u porodici

Prema rezultatima univarijantnog Koksovog regresionog modela, kra e preživljavanje pacijenata sa IM uo eno je kod osoba starijeg uzrasta (HO - hazardni odnos: HO=1,08; 95% CI: 1,04-1,12), kod obolelih od še erne bolesti (HO=3,48; 95% CI: 1,68-7,19), kod razvedenih, udovaca i osoba koje nikada nisu stupile u bra nu

zajednicu (HO=2,38; 95% CI: 1,14-4,98), kao i kod ispitanika koji su živeli sami (HO=5,65; 95% CI: 2,59-12,34). Ostale ispitivane varijable (pol, gojaznost, sadašnje pušenje, povišen krvni pritisak, povišene vrednosti holesterola, prisustvo prethodnog kardiovaskularnog ili nekog drugog oboljenja u li noj anamnezi, lokalizacija IM na prednjem zidu, primanje tromboliti ke terapije) nisu bile zna ajno povezane sa ve im mortalitetom kod ispitanika (tabela 31).

Tabela 31. Prediktori dugoro nog mortaliteta od svih uzroka smrti kod pacijenata nakon preležanog infarkta miokarda- univarijantna Koksova regresiona analiza

| Variable                                     | Univarijantni Koksov regresioni model |            |
|--|---------------------------------------|------------|
|  | HO (95% IP)                           | p-vrednost |
| Uzrast (godine)                              | 1,08 (1,04-1,12)                      | <0,001     |
| Pol (žene vs muškarci)                       | 1,20 (0,55–2,61)                      | 0,650      |
| Gojaznost (da vs ne)                         | 1,05 (0,46–2,38)                      | 0,906      |
| Sadašnje pušenje (da vs ne)                  | 0,78 (0,38–1,59)                      | 0,499      |
| Hiperlipidemija (da vs ne)                   | 1,13 (0,55–2,31)                      | 0,739      |
| Hipertenzija (da vs ne)                      | 1,43 (0,68–2,99)                      | 0,336      |
| Še erna bolest (da vs ne)                    | 3,48 (1,68–7,19)                      | 0,002      |
| KVB oboljenje u li noj anamnezi (da vs ne)   | 2,15 (0,81–5,69)                      | 0,123      |
| Drugo oboljenje u li noj anamnezi (da vs ne) | 1,13 (0,46–2,75)                      | 0,795      |
| Lokalizacija MI (prednji vs donji)           | 1,32 (0,65–2,67)                      | 0,443      |
| Tromboliti ka terapija (da vs ne)            | 0,71 (0,34–1,46)                      | 0,350      |
| Bra nil status (ostalii vs oženjeni)         | 2,38 (1,14-4,98)                      | 0,021      |
| Obrazovanje (<12 vs >12 godina)              | 1,01 (0,48-2,10)                      | 0,988      |
| Sama ki život (yes vs no)                    | 5,65 (2,59-12,34)                     | <0,001     |

HO: hazardni odnos; IP: interval poverenja

U multivarijantni Koksov regresioni model uklju ene su sve varijable nezavisno od statisti ke zna ajnosti u univarijantnom modelu. Pošto je prema Cramerovom V testu uo ena zna ajna povezanost izme u sama kog života i bra nog stanja ( $p < 0,001$ ), multivarijantna Koksova regresiona analiza ura ena je po stratumima bra nog stanja.

Nije bilo dokaza da su narušeni uslovi za primenu Koskovog regresionog modela (nulta hipoteza za svaku pojedina nu varijablu i ceo model nije bila odba ena), što zna i da je hazardna funkcija bila konstatntna tokom vremena. Prema rezultatima multivarijantnog Koksovog regresionog modela (tabela 32) nezavisni prediktori mortaliteta nakon preležanog IM bili su: sama ki život (HO=7,60; 95% IP: 1,99-29,08), prisustvo še erne bolesti u li noj anamnezi ispitanika (HO=3,31; 95% IP: 1,33-8,23), sadašnji puša ki status (HO=2,82; 95% IP: 1,03-7,71) i stariji uzrast (HO=1,13; 95% IP: 1,06-1,19).

Tabela 32. Prediktori dugoro nog mortaliteta od svih uzroka smrti kod pacijenata nakon preležanog infarkta miokarda - Multivarijantna Koksova regresiona analiza

| Variable                                     | Multivarijantni Koksov regresioni model* |            |
|--|--|------------|
|  | HO (95% IP)                              | p-vrednost |
| Uzrast (godine)                              | 1,13 (1,06-1,19)                         | <0,001     |
| Pol (žene vs muškarci)                       | 0,40 (0,12-1,30)                         | 0,127      |
| Gojaznost (da vs ne)                         | 1,55 (0,55-4,32)                         | 0,405      |
| Sadašnje pušenje (da vs ne)                  | 2,82 (1,03-7,71)                         | 0,043      |
| Hiperlipidemija (da vs ne)                   | 0,70 (0,30-1,64)                         | 0,413      |
| Hipertenzija (da vs ne)                      | 0,81 (0,33-1,96)                         | 0,642      |
| Še erna bolest (da vs ne)                    | 3,31 (1,33-8,23)                         | 0,010      |
| KVB oboljenje u li noj anamnezi (da vs ne)   | 1,46 (0,41-5,16)                         | 0,554      |
| Drugo oboljenje u li noj anamnezi (da vs ne) | 1,39 (0,48-4,02)                         | 0,537      |
| Lokalizacija MI (prednji vs donji)           | 2,22 (0,98-5,01)                         | 0,055      |
| Tromboliti ka terapija (da vs ne)            | 0,76 (0,29-1,94)                         | 0,564      |
| Obrazovanje (<12 vs >12 godina)              | 0,72 (0,29-1,76)                         | 0,474      |
| Sama ki život (da vs ne)                     | 7,60 (1,99-29,08)                        | 0,003      |

HO: hazardni odnos; IP: interval poverenja; \*stratifikovan na bra ni status

## 6. DISKUSIJA

### 6.1. Mortalitet od infarkta miokarda i ishemijskog oboljenja srca u populaciji Beograda

U posmatrnom periodu 1990-2010. godine prose na standardizovana stopa mortaliteta od IBS u Beogradu iznosila je 127,8/100.000 kod muškaraca i 68,4% kod žena. U cilju upore ivanja ovih stopa sa stopama mortaliteta u drugim zemljama Evrope, izra unate su stope za osobe uzrasta 45-74 godine. U 2000. godini ove stope su iznosile 246/100.000 kod muškaraca i 124/100.000 kod žena. Sli ne stope mortaliteta kao u našoj zemlji zapažene su kod muškaraca u Nema koj, Švedskoj i Gr koj i kod žena u Poljskoj i Severnoj Irskoj (Müller-Nordhorn et al. 2008). U našim susednim zemljama stope mortaliteta na 100.000 stanovnika bile su zna ajno više kako u muškoj populaciji (Makedonija 328, Hrvatska 381, Bugarska 404, Rumunija 449, Ma arska 529), tako i u ženskoj (Hrvatska 136, Makedonija 145, Bugarska 157, Ma arska 202, Rumunija 209). Standardizovane stope mortaliteta od IM za osobe uzrasta 45-74 godine iznosile su 205/100.000 kod muškaraca i 91/100.000 kod žena u 2000. godini.

U dvadesetjednogodišnjem periodu, od 1990 do 2010. godine, došlo je do zna ajnog opadanja stopa mortaliteta od IM kod oba pola, nakon sredine devedesetih godina prošlog veka, što je u kontrastu sa porastom mortaliteta po etkom devedesetih godina koji je bio statisti ki zna ajan kod žena i bez zna ajnosti kod muškaraca. Stope mortaliteta od IBS kod muškaraca zna ajno su opale u navedenom periodu, dok je kod žena uo en spor konstantan porast tokom celog posmatranog perioda. U studiji Nichols i sar. (2013) koja je analizirala trendove mortaliteta od svih IBS tokom poslednje tri decenije u 26 zemalja lanica Evropske Unije, uo eno je zna ajno opadanje mortaliteta kod oba pola u skoro svim zemljama. Srednja prose na godišnja promena za sve uzrasne grupe u periodu 1980-2009. godine iznosila je -2,7% za muškarce i -2,4% za žene. Najizrazitije opadanje mortaliteta zapaženo je Danskoj, Malti, Holandiji, Švedskoj i Engleskoj. Trend mortaliteta sli an trendu u našoj zemlji zapažen je u Slova koj - zna ajno opadanje mortaliteta tokom celog perioda posmatranja (GPP -0,6%), ali znatno manje u pore enju sa ostalim zemljama. Opadanje mortaliteta, ali bez zna ajnosti zapaženo je kod muškaraca u Ma arskoj, Letoniji, Litvaniji i Poljskoj, kao i kod žena u Gr koj, Ma arskoj, Litvaniji, Poljskoj, Rumuniji i Slova koj, ali nije bilo statisti ki

zna ajno. Dinc i sar. (2013) su prou avali kretanje stopa mortaliteta od IBS u Turskoj u periodu 1988-2008. i uo ili su da su u, periodu 1988-1994, stope mortaliteta rasle za 2,9% godišnje kod muškaraca i za 2,0% kod žena, a zatim su po ele da opadaju. U muškoj populaciji stope su opadale za 1,7% godišnje u periodu 1994-2008, dok je kod žena zapaženo opadanje mortaliteta za 2,8% godišnje u periodu 1994-2000. i za 6,7% godišnje u periodu 2005-2008. Rezultati naše studije, ukazuju na opadanje stopa mortaliteta od IM, sa GPP od -2,9% kod muškaraca i -3,4 % kod žena i to nakon sredine devedesetih godina.

U ve ini zemalja zapadne Evrope stope mortaliteta od svih IBS po ele su da opadaju u kasnim sedamdesetim godinama, dok je opadanje u severnoj Americi zapo elo nešto ranije po etkom sedamdesetih godina dvadesteog veka. Opadanje je bilo ja e izraženo u nekim zemljama kao što su Finska i Holandija, u pore enju sa drugim zemljama (Nema ka, Irska i Portugal), i po elo je kasnije (Danska, Nema ka) (Levi et al, 2002). U zemljama Isto ne Evrope trendovi variraju, iako su uglavnom nepovoljni, naro ito do kraja devedesetih godina prošlog veka. U ve ini ovih zemalja, uklju uju i i naše susede (Bugarsku, Hrvatsku i Rumuniju), i naro ito Rusiju, stope mortaliteta konstantno rastu. Izuzetak su Poljska i eška, gde stope rastu do sredine devedesetih godina i nakon toga zna ajno opadaju. U Ma arskoj, stope mortaliteta od svih IBS se stabilizuju sredinom devedesetih godina, ali su veoma visoke. U nekim zemljama bivšeg Sovjetskog Saveza stope mortaliteta rastu i danas.

Rezultati naše studije, koji pokazuju zna ajno opadanje stopa mortaliteta od IM, bez zna ajnijih promena u trendu stopa mortaliteta od svih IBS kod žena mogu ukazati na to da stope mortaliteta od drugih IBS, kao što su angina pectoris, komplikacije koje nastaju nakon infarkta miokarda i druge akutne i hroni ne IBS, rastu. Prema podacima Registra za Akutni koronarni sindrom, koji se u našoj zemlji vodi po ev od 2006. godine, IBS su u 2011. godini bile na tre em mestu, kada se posmatra struktura umiranja od svih kardiovaskularnih bolesti (RAKS, 2011). Na prvom mestu u strukturi umiranja bile su druge bolesti scra koje su inile 41,7% celokupnog mortaliteta, a zatim su sledile cerebrovaskularne i ishemijske bolesti srca sa 29,4% i 22,6%. U Evropi smrtni ishodi usled IBS ine skoro polovinu svih smrtnih ishoda od KVB, dok je u Americi taj procenat još ve i (Nichols et al, 2012; Roger et al, 2012). Podaci iz Registra za akutni koronarni sindrom u periodu 2006-2010. ukazuju da je u proseku 54,2%

smrtnih ishoda od IBS (opseg 54,2%-60,8%) nastalo usled akutnog koronarnog sindroma koji uključuje nestabilnu anginu pektoris, akutni i ponovni IM, a ostalih 45,8% ine druge IBS (RAKS, 2006-2011). Ove razlike u stopama mortaliteta od IBS izme u naše zemlje i ostalog dela Evrope mogu da ukažu na greške u prijavljivanju uzroka smrti i loš kvalitet u prikupljanju podataka. Tako e, može da ukaže na sistemske probleme u kodiranju uzroka smrti, usled problema u šifriranju. Lekari mogu smrtne ishode usled nekih stanja kao što su sr ana insuficijencija, ventrikularne aritmije, generalizovana ateroskleroza, komplikacije sr anih bolesti, za koje postoje nedovoljno jasne šifre u 9. i 10. reviziji MKB, pogrešno klasifikovati kao smrt nastalu usled IBS (Lozano et al, 2001). Ove greške u kodiranju, su vrlo malo verovatne za IM jer su šifre jasno definisane i mogu se objektivno verifikovati (Moran et al, 2012). Prelazak sa IX na X reviziju MKB je tako e može biti jedan od potencijalnih uzroka grešaka u šifriranju. Griffiths i sar. (2004) su ispitivali uticaj uvo enja X revizije MKB na mortalitet od KVB u Engleskoj i Velsu, i ustanovili su da nije došlo do zna ajnih promena u stopama mortaliteta od IBS nakon njenog uvo enja, dok je broj smrtnih ishoda od IM opao za oko 10%. Uzimaju i ovo u obzir, možemo pretpostaviti da je uvo enje X revizije MKB moglo barem delimi no biti odgovorno i za opadanje mortaliteta od IM u Beogradskoj populaciji. Registar za Akutni koronarni sindrom, kojim se prikupljaju podaci o stopama incidencije i mortaliteta, može doprineti boljem prikupljanju podataka u budu nosti. Poslednjih godina, procentualno u eš e drugih oboljenja srca u strukturi smrtnosti od KVB se smanjuje, dok udeo IBS raste, ukazuju i na ve postoje i napredak u kodiranju uzroka smrti. Iako je razlika u trendovima izme u IBS i IM bila mnogo manje izražena u muškoj populaciji, ipak se jasno može uo iti na po etku ispitivanog perioda posmatranja.

U razvijenim zemljama sveta, stope mortaliteta od IBS su opale u svim uzrasnim grupama, uključujući i najstarije (Modig et al, 2013; Peeters et al, 2001). Ovo nije slučaj u našoj zemlji, gde se beleži zna ajan porast mortaliteta u najstarijim uzrasnim grupama i kod muškaraca, i kod žena. Porast mortaliteta u najstarijim uzrasnim grupama, može biti rezultat smanjene ekspozicije faktorima rizika (Reikvam et al, 2011). Prevalencija faktora rizika kao što su hipertenzija, dijabetes i hiperlipidemija, je zna ajno viša kod osoba starijih od 45 godina u pore enju sa mla im osobama (MZRS, 2007). Porast stopa mortaliteta može biti i rezultat bolje registracije i prijave oboljenja, naro ito kod



žena kod kojih su karakteristični znaci često odsutni. Tako je moguće da su kod mlađih osoba češće primenjivane invazivne procedure i hirurške intervencije, što je uslovalo opadanje mortaliteta u ovim uzrasnim grupama (Reikvam et al, 2011).

Značajan porast stopa mortaliteta od IM do sredine devedesetih godina prošlog veka može se objasniti teškom političkom i ekonomskom situacijom u našoj zemlji, uključujući i rekordnu hiperinflaciju u tom periodu. Ovakva situacija usledila je nakon raspada Socijalističke Federativne Republike Jugoslavije, što je bilo praćeno izbijanjem građanskog rata i velikim brojem izbeglica u našoj zemlji.

Opadanje mortaliteta od IM u narednom periodu, koje je prisutno u skoro svim uzrasnim grupama kod oba pola, može biti rezultat smanjene ekspozicije faktorima rizika (npr. prevalencija pušenja je smanjena za 6,8% u periodu 2000-2006), kao i boljeg lečenja hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije, ali i samog oboljenja što za posledicu ima duže preživljavanje ovih bolesnika.

U dvadesetjednogodišnjem periodu posmatranja, mogu se zapaziti različiti trendovi umiranja od IBS i IM, iako je IM najvažnije oboljenje iz ove grupe i u mnogim studijama se uzima kao reprezent umiranja od IBS. Ovakva struktura smrtnosti u našoj zemlji, verovatno je na greške u prijavljivanju uzroka smrti, nego na stvarnu epidemiološku situaciju.

## **6.2. Navike i infarkt miokarda**

Prema rezultatima naše studije od svih ispitivanih navika samo je prosečan broj popušanih cigareta na dan bio značajno povezan na nastanak IM nezavisno od drugih analiziranih faktora rizika.

Prema italijanskoj studiji rizik za pojavu IM je rastao sa brojem popušanih cigareta dnevno, tako da su osobe koje su pušile 25 ili više cigareta na dan imale 4,6 puta veći rizik za nastanak IM u odnosu na nepušače (Tavani et al, 2001). Prema rezultatima INTERHEART studije (Teo et al, 2006) osobe koje su pušile 1-9 cigareta dnevno imale su 1,63 puta veći rizik za nastanak oboljenja, 10-19 cigareta 2,59 puta veći rizik, dok je rizik bio najveći za one osobe koje su pušile više od 20 cigareta dnevno – 4,59. Slični rezultati dobijeni su kod muškaraca i žena. Prema rezultatima naše studije

oboleli od IM su pušili u proseku značajno više cigareta dnevno u poređenju sa kontrolama.

U našoj studiji oboleli od IM su značajno više bili sadašnji pušači i pušili su značajno duže u poređenju sa kontrolama, ali ta veza nije bila nezavisna od drugih faktora rizika. Prema studiji Tavani i sar. (2001) sadašnji pušači imali su 2,2 puta veći rizik da obole od IM u odnosu na nepušače, a osobe koje su pušile duže od 40 godina imale su 3 puta veći rizik za nastanak ovog oboljenja. Studija urađena u Danskoj je pokazala da pušenje samo tri do pet cigareta dnevno povećava rizik oboljevanja i umiranja od KVB i da muškarci imaju mnogo veći rizik u poređenju sa ženama (Prescott et al, 2002).

Ranije pušenje, u prošlosti, nije bilo značajno povezano sa nastankom IM u našoj studiji što je u korelaciji sa rezultatima drugih istraživanja (Tavani et al, 2001; Teo et al, 2006). Neke studije su pokazale da je rizik kod bivših pušača veoma sličan riziku kod nepušača, dok prema rezultatima nekih studija bivši pušači ipak imaju veći rizik u odnosu na osobe koje nikada nisu pušile.

U našoj studiji kontrolna grupa odabrana je iz bolničke populacije, među pacijentima koji su bili hospitalizovani i ležali zbog različitih oboljenja. Iako smo iz kontrolne grupe isključili ili pacijente sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva i ostalim oboljenjima koja bi mogla imati iste faktore rizika kao i KVB, moguće je ipak da je prevalencija pušenja u kontrolnoj grupi bila veća nego u opštoj populaciji i da je stoga efekat pušenja podcenjen.

Sve veći broj studija pokazuje da izloženost pasivnom pušenju takođe povećava rizik za nastanak IBS (Raupach et al, 2006; Law et al, 1997). Osobe koje žive u domaćinstvu sa supružnikom koji puši imaju za 30% veći rizik od nastanka kardiovaskularnog oboljenja (Law et al, 1997). Izloženost pasivnom pušenju na poslu takođe povećava rizik za 30% (Steenland, 1999). Studija koja je ispitala izloženost i aktivnom i pasivnom pušenju i pojavu IM kod 24.968 ispitanika, ističe da je izloženost pasivnom pušenju nezavisni faktor rizika za nastanak oboljenja, i da je ta veza jače izražena kod žena. Kod muškaraca uopšte efekat pasivnog pušenja mogao se objasniti time što su oni ujedno i aktivni pušači, dok je ta veza kod žena bila nezavisna od aktivnog pušenja. Žene koje su živjele u domaćinstvu sa pušačem 30 godina, nakon dvadesete godine imale su za 40% veći rizik za nastanak oboljenja (Iversen et al, 2013).

Prema rezultatima naše studije oboleli od IM su značajno češće bili izloženi pasivnom pušenju kako na poslu, tako i u kući, ali pasivno pušenje nije bilo nezavisno povezano sa IM.

Rezultati o uticaju konzumiranja kafe u nastanku IM su nekonzistentni. Tavani i sar. (2001) ističu da konzumiranje kafe do tri šoljice dnevno nije povezano sa nastankom oboljenja, dok unos kafe od 3 do 5 šoljica dnevno povećava rizik 1,5 puta, a više od šest šoljica dnevno 1,9 puta. Konzumiranje kafe bez kofeina i kofeina nije bilo značajno povezano sa nastankom oboljenja. Kada se posmatra kombinovani efekat pušenja i konzumiranja kafe, najveći rizik, 3,3 puta veći u poređenju sa nepuša, ima koji su pili do tri šoljice kafe dnevno, imali su pušači koji su unosili više od tri šoljice kafe dnevno. U nekim studijama je utrađeno da dugoročno konzumiranje kafe u umerenim količinama može da smanji rizik za pojavu dijabetesa tipa 2, koji je značajan faktor rizika za nastanak IM (Bøhn et al, 2012). Umereno konzumiranje kafe takođe može da smanji rizik za nastanak povišenog krvnog pritiska, gojaznosti i depresije, ali može dovesti do povećanja vrednosti lipida u serumu (O'Keefe et al, 2013). U našoj studiji oboleli od IM su značajno češće konzumirali kafu više od 4 šoljice dnevno, dok su kontrole u većem procentu konzumirale kafu umereno, 2 do 3 šoljice dnevno.

Rezultati epidemioloških studija ukazuju na protektivno dejstvo umerenog konzumiranja alkohola na pojavu KVB. Tavani i sar. (2001) zapažaju da je konzumiranje alkoholnih pića inverzno povezano sa nastankom nefatalnog IM nezavisno od vrste pića i da zavisi od dužine njegovog konzumiranja. Osobe koje su konzumirale alkohol 40 i više godina imale su za 60% manji rizik za nastanak oboljenja. Oni koji su regularno konzumirali alkoholna pića, jednu do tri čaše dnevno, imali su dva puta manji rizik da obole od IM. Schröder i sar. (2007) su utvrdili da je konzumiranje alkohola do 30 gr/dan bilo inverzno povezano sa nastankom nefatalnog IM nakon kontrole potencijalnih konfundirajućih faktora. Unos alkohola do 20 gr/dan uključujući i vino, pivo i rakiju, značajno smanjuje rizik za pojavu IM, dok veći unos alkohola značajno ne dovodi do redukcije rizika. U našoj studiji oboleli od IM su značajno češće u poređenju sa kontrolama konzumirali alkoholna pića, ali veza između konzumiranja alkohola i IM nije bila nezavisna. Od svih vrsta alkoholnih pića oboleli su značajno češće konzumirali jedino rakiju.

### 6.3. Gojaznost, fizi ka aktivnost i infarkt miokarda

U našoj studiji gojaznost merena na osnovu ITM bila je povezana sa nastankom IM, ali ta veza nije bila nezavisna. Prema rezultatima studije Thomsena i Nordestgaard (2014) prekomerna telesna težina i gojaznost su faktori rizika za nastanak IM i IBS nezavisno od prisustva metaboli kog sindroma. Mørkedal i sar. (2013) su ispitivali da li gojaznost u odsustvu metaboli kih abnormalnosti može biti relativno benigno stanje kada je u pitanju pojava akutnog IM i ustanovili su da ova vrsta gojaznosti nije dovela do pove anja rizika ak ni kod osoba sa gojaznoš u najtežeg stepena ili kod osoba kod kojih ona jako dugo traje. Brixner i sar. (2013) su ispitivali prisustvo pojedinih faktora rizika, kardiovaskularnih ishoda i bolni ke troškove kod osoba sa razli itim vrednostima ITM. Prisustvo faktora rizika kao što su: še erna bolest, povišen krvni pritisak i hiperlipidemija poraslo je sa 1,8% kod pacijenata sa ITM od 25 do 26,9kg/m<sup>2</sup>, na 11,4% kod pacijenata sa ITM 35 kg/m<sup>2</sup> u muškoj populaciji, odnosno sa 1,1% na 6,8% kod žena, dok je prevalencija kardiovaskularnih ishoda porasla od 0,1% kod osoba bez faktora rizika do 10,2% kod osoba sa multiplim faktorima rizika. Danska studija ra ena na mladim muškarcima, isti e da su gojazne osobe, u pore enju sa osobama normalne telesne težine, imale više od osam puta ve i rizik za še ernu bolest tipa 2, etiri puta ve i rizik za tromboemboliju i dva puta ve i rizik za povišeni krvni pritisak, IM ili smrtni ishod (Schmidt et al, 2013). Studija ra ena na ženama starosti pedeset i više godina ukazuje da svakim pove anjem ITM za 1kg/m<sup>2</sup> iznad vrednosti za normalnu uhranjenost, raste verovatno a za prisustvo komorbiditeta za 3% (de S Santos Machado et al, 2013). Japanska studija navodi da povezanost izme u gojaznosti i AIM zavisi od pola i uzrasta ispitanika (Oda et al, 2013).

U našoj studiji je zapažena zna ajna veza izme u obavljanja sedenternog posla i pojave IM, ali ta veza nije bila nezavisna od drugih faktora rizika. Fizi ka aktivnost u slobodno vreme nije bila povezana sa pojavom oboljenja.

Studija ra ena u Švedskoj pokazuje da je fizi ko vežbanje, šetnja i stajanje na poslu, kao i obavljanje ku nih poslova, povezano sa smanjenjem rizika za pojavu IM: relativni tizik (RR) se kretao od 0,31 do 0,90. Nasuprot tome, težak fizi ki rad i fizi ko optere nje na poslu bili su povezani sa ve im rizikom: RR se kretao u opsegu 1,10 - 1,57 (Fransson et al, 2004). Prema rezultatima meta-analize (Dahabreh and Paulus, 2011) epizodna fizi ka aktvnost je bila povezana sa pove anim rizikom za nastanak IM

(RR = 3,45). Regularna fizi ka aktivnost u slobodno vreme je povezana sa redukcijom rizika za pojavu IM kod mršavih, normalno uhranjenih osoba i osoba sa prekomernom telesnom težinom, ali ne i kod gojaznih osoba (Fransson et al, 2006). Gojazne osobe sa ITM  $30\text{kg/m}^2$  koje su bile fizi ki aktivne imale su skoro dva puta ve i rizik da obole od IM u pore enju sa osobama normalne telesne težine koje nisu bile fizi ki aktivne. Studija ra ena u Indiji pokazuje da je fizi ka aktivnost u slobodno vreme, koja uklju uje šetnju 35-40 minuta dnevno brzim hodom, protektivna za pojavu IM, dok je sedenteran na in života u slobodno vreme predstavljao faktor rizika za nastanak IBS (Rastogi et al, 2004). Osobe koje su provodile više od 3,6 sati dnevno u sedenternim aktivnostima, kao što je gledanje televizije, imale su 1,88 puta ve i rizik za IM u pore enju sa osobama koje su sedenterne aktivnosti u slobodno vreme sprovodile manje od 70 minuta. Velika INTERHEART studija slu ajeva i kontrola, ra ena na 10.043 ispitanika, ispitala je povezanost fizi ke aktivnoti na poslu i fizi ke aktivnosti u slobodno vreme sa pojavom IM (Held et al, 2012). Osobe koje su se bavile fizi ki lakim i srednje teškim poslovima imale su manji rizik od IM, dok je obavljanje teških fizi kih poslova predstavljalo faktor rizika u pore enju sa onima koji su obavljali sedenterne poslove. Kada se posmatra fizi ka aktivnost u slobodno vreme, uo ena je njena protektivna uloga bilo da je u pitanju aktivnost slabog intenziteta (joga, pecanje, lagana šetnja), umerenog (šetnja brzim hodom, vožnja bicikla, obrada bašte) ili jakog intenziteta (tr anje, plivanje). Osobe koje su posedovale i automobil i televizor – reprezentanti sedenternog na ina života, imale su najve i rizik za pojavu IM. Procenat osoba sa pretežno sedanternim na inom života, i na poslu i u slobodno vreme, bio je najve i u najsiromašnijim zemljama, postepeno je opadao u zemljama u tranziciji, a najmanji je bio u bogatim zemljama, gde je i najve i broj ispitanika upražnjavao intenzivnu fizi ku aktivnost u slobodno vreme. Težak fizi ki rad na poslu bio je povezan sa pove anim rizikom za nastanak IM kod muškaraca koji su u slobodno vreme obavljali fizi ku aktivnost slabog ili umerneg intenziteta, ali ne i kod muškaraca koji su u slobodno vreme upražnjavali fizi ku aktivnost jakog intenziteta (Holtermann et al, 2012). Kod žena, fizi ka aktivnost na poslu nije bila povezana sa pojavom IM.

#### 6.4. Ishrana i infarkt miokarda

Prema rezultatima naše studije konzumiranje suhomesnatih proizvoda i punomasnih mle nih proizvoda je zna ajno bilo povezano sa nastankom IM, nezavisno od ostalih FR. Konzumiranje svežeg povr a i ribe predstavljalo je protektivne faktore za nastanak oboljenja.

Mnoge epidemiološke studije ukazale su na povezanost izme u unosa mesa i pove anog rizika za nastanak IM (Kontogianni et al, 2008; Iqbal et al, 2008; Oliveira et al, 2011). Gramenzi i sar. (1990) su uo ili da su žene koje su konzumirale šunku i salamu više od dva puta nedeljno imale zna ajno ve i rizik za nastanak IM. Pove an rizik za nastanak oboljenja je uo en i kod žena koje su unosile velike koli ine crvenog mesa i suhomesnatih proizvoda (Sinha et al, 2009). Prema Bernsteinu i sar. (2010) pove an unos crvenog mesa i punomasnih mle nih proizvoda su zna ajno bili povezani sa nastankom IBS, dok je unos živinjskog mesa, ribe i oraha zna ajno snižavao rizik za nastanak oboljenja. Sistematski pregled literature i meta-analiza su pokazali da unos crvenog mesa nije povezan sa nastankom IBS, ali da unos suhomesnatih proizvoda jeste i da osobe koje konzumiraju suhomesnate proizvode imaju za 42% ve i rizik da obole od IBS u pore enju sa onima koji ih ne konzumiraju (Micha et al, 2010), što je u saglasnosti sa rezultatima naše studije. U našem istraživanju unos crevnog mesa nije bio povezan sa nastankom oboljenja, dok je konzumiranje suhomesnatih proizvoda više od dva puta nedeljno bilo zna ajno povezano, nezavisno od drugih faktora rizika, sa nastankom IM. U pore enju sa obolelima kontrole su zna ajno eš e konzumirale belo-živinjsko meso više od dva puta nedeljno ali ta veza nije bila nezavisna.

Oboleli od IM su u pore enju sa kontrolama zna ajno eš e konzumirali jaja više od tri puta nedeljno, ali ta veza nije bila nezavisna. Studija slu ajeva i kontrola ra ena u Pakistanu je pokazala da unošenje jaja šest ili ili više puta nedeljno pove ava rizik za pojavu IBS (Rafiqe et al, 2012).

O povezanosti izme u unosa punomasnih mle nih proizvoda (PMP) i pojave IM ne postoje konzistentni podaci, ali je poznato da su punomasni mle ni proizvodi bogati u zasi enim mastima. Veliki broj studija je pokazao da unos zasi enih masnih kiselina, kao što su laurinska, miristinska ili palmitinska, dovodi do pove anja koncentracije ukupnog holesterola i LDL-holesterola u serumu (Biong et al, 2006). Redovno konzumiranje hidrogenizovanih masti i punomasnog jogurta pove avalo je rizik za

nastanak IBS u Iranu (Amani et al, 2010). U studiji gde su bile uključene medicinske sestre ve i unos punomasnih mle nih proizvoda u pore enju sa obranim mle nim proizvodima, je bio povezan sa nastankom IBS u toku etrnaestogodišnjeg perioda pra enja, ali veza nije bila statisti ki zna ajna (Hu et al, 1999). Rezultati naše studije ukazuju da konzumiranje PMP više od jednom dnevno zna ajno pove avaju rizik za nastanak IM.

Riba se smatra zdravom hranom, pogotovo što sadrži polinezasi ene masne kiseline, iako i drugi nutrijenti kao što je selen tako e mogu delovati blagotvorno na ljudki organizam. Konzumiranje ribe jednom ili dva puta nedeljno smanjuje rizik za nastanak IBS u zapadnim zemljama i Kini (Iso et al, 2006). U populacijama gde se riba unosi u velikim koli inama, kao što je Japan, najve i unos ribe od 8 puta nedeljno u pore enju sa najnižim unosom od jednom nedeljno zna ajno smanjuje rizik od IBS, IM i iznenadne sr ane smrti (Iso et al, 2006). Meta-analiza kohortnih studija isti e da je konzumiranje ribe inverzno povezano sa pojavom fatalne IBS i da svaki dodatni unos ribe od 20 g na dan smanjuje rizik za 7% (He et al, 2004). Naša studija pokazuje da konzumiranje ribe eš e od dva puta nedeljno smanjuje rizik za nastanak IM.

Poznato je da je ishrana bogata u vo u i povr u povezana sa redukcijom rizika od IBS, ali još uvek nije precizno utvr en stepen te povezanosti. He i sar. (2007) isti u da unos vo a i povr a u ve im koli inama, više od pet porcija dnevno, dovodi do redukcije rizika za 17% u odnosu na one koji konzumiraju manje od tri porcije dnevno, dok unos vo a i povr a tri do pet puta dnevno smanjuje rizik u mnogo manjoj meri. Bendinelli i sar. (2011) ukazuju da unos lisnatog povr a smanjuje rizik za nastanak IBS, dok ta povezanost nije uo ena kada se posmatra konzumiranje vo a. U našoj studiji tako e nije uo ena povezanost izme u konzumiranja svežeg vo a i pojave IM, dok je svakodnevno konzumiranje povr a bazi zna ajno redukovalo rizik za nastanak oboljenja.

## **6.5. Psihosocijalni stres i IM**

Naša studija je pokazala da su stres na poslu, finansijski sters i stres uopšteno bili zna ajno eš e prisutni kod obolelih od IM nego kod kontrola. Oboli od IM su tako e eš e navodili prisustvo smrtnih ishoda i bolesti.

Stres na poslu je povezan sa povećanim rizikom za nastanak IBS (Eller et al, 2009; Kivimäki et al, 2012), ali ta povezanost nije nađena u svim studijama (Bunker et al, 2003). Povezanost loših uslova rada i KVB ispitivana je u mnogim studijama i odnosila se na fizičko opterećenje, buku, dugo radno vreme, rad u smenama i socijalne karakteristike posla kao što je položaj koji određeni posao obezbeđuje u društvu (Backe et al, 2012). Meta-analiza u koju je uključeno 7 kohortnih studija je pokazala da je rizik za nastanak koronarne bolesti srca bio najveći među ispitanicima koji su prijavili stres na poslu i loše životne navike kao i da su zdrave životne navike značajno redukovale rizik za nastanak oboljenja kod osoba koje su obavljale stresne poslove (Kivimäki et al, 2013). U INTERHEART studiji je, takođe, utvrđena pozitivna korelacija između stresa na poslu i pojave IM (Rosengren et al, 2004). Veliki psihološki zahtevi na poslu su faktor rizika za nastanak IBS prema kohortnoj studiji urađenoj u Danskoj (Netterstøm et al, 2006). Studija rađena u Japanu pokazuje da su osobe obolele od IM radile značajno više sati nedeljno pre nastanka oboljenja u poređenju sa zdravim radnicima (Fukuoka et al, 2005). U istom istraživanju, oni koji su bili izloženi akutnom stresnom događaju na poslu mesec dana pre pojave IM značajno češće su smatrali da je stres na poslu/iznemoglost uzrokovao pojavu bolesti nakon kontrole potencijalnih konfundirajućih faktora kao što su broj radnih sati nedeljno i uzrast. Osobe koje imaju duže radno vreme imaju veću verovatnoću da budu izložene velikim zahtevima i pritiscima na poslu, i imaju manje vremena za rekreaciju u slobodno vreme (Virtanen et al, 2012). Prema rezultatima našeg istraživanja, promene radnog vremena koje uključuju njegovo produženje, kao i promene u uslovima rada, imale su najveći uticaj na nastanak IM kada se posmatra izloženost stresu na poslu.

U Srbiji je mnogo kompanija i državnih ustanova prihvatilo zapadno radno vreme od 9 do 17 časova, umesto prethodnog radnog vremena od 7 ili 8 časova do 15 ili 16 časova (Ognjanov, 2006). Takođe, prekovremen rad je danas dosta čest u Srbiji. Proces vesternizacije je iniciran devedesetih godina prošlog veka, i danas je uslovio promene u radnom okruženju, promenama u radnom vremenu i većim zahtevima na poslu i promene u odnosima između zaposlenih i njihovih nadređenih.

Finansijski stres je takođe bio povezan sa nastankom IM prema rezultatima naše studije. Težak finansijski stres je bio mnogo češći kod obolelih od IM, u poređenju sa kontrolama, sa populacionim atributivnim rizikom od 11%, prema rezultatima



INTERHEART studije (Rosengren et al, 2004). Velike i manje finansijske teško e bile su povezane sa nastankom IM, nezavisno od drugih varijabli. Neke studije su pokazale da finansijski stres može uticati i na tok i ishod oboljenja. Shah i sar. (2012) su uo ili da je finansijski stres uticao na dugoro ne ishode bolesti povezane sa opštim i specifi nim zdravstvenim stanjem vezanim za IM, na ponovne prijeme u bolnicu kao i mortalitet od svih uzroka smrti.

Gubitak bliske osobe, može uticati na pojavu IM (Mostofsky et al, 2012) i drugih kardiovaskularnih bolesti, naro ito u prvim nedeljama ali i mesecima posle gubitka (Buckley et al. 2010). U MIOS studiji (Miocardial Infarction Onset Study) rizik za nastanak IM bio je zna ajno ve i u danima koji su usledili nakon smrti bliske osobe. Ovaj rizik je bio najve i u prva 24 sata i progresivno je opadao tokom vremena (Mostofsky et al, 2012). Pove an rizik za nastanak akutnog IM uo en je kod roditelja koji su izgubili dete, ali tek nakon 6 godina pra enja (Li et al, 2002). U našem istraživanju, rizik za nastanak IM je bio ve i kod osoba koje su izgubile lana porodice ili bliskog prijatelja.

Stres u porodici tako e, može biti povezan sa nastankom IM, uklju uju i konflikte unutar porodice, razvod i nasilje (Rosengren et al, 2004; Tao et al, 2011). Me utim, stresni doga aji u porodici nisu polkazali zna ajnu povezanost sa nastankom IM prema našim rezultatima. Jedan od razloga može biti taj, što su stresni doga aji vezani za smrtne ishode i bolesti izdvojeni u posebnu kategoriju, iako su povezani sa stresom u porodici. Ovi stresni doga aji su izdvojeni u posebnu kategoriju, jer se smatraju izuzetno teškim stresorima.

Rizik za nastanak IM raste sa brojem prisutnih stresnih doga aja. U našem istraživanju, prose an broj stresnih doga aja bio je ve i kod obolelih od IM u pore enju sa kontrolama, ukazuju i na važnost trajanja i dužinu stesa. Neki istraživa i, su ispitivali uticaj akumulirang stresa na nastanka IM, me utim nisu našli zna ajnu povezanost (Kornerup et al, 2010; Andersen et al, 2011).

Percepcija i definisanje stresa je subjektivan ose aj i zavisi od tipa li nosti i ponašanja osobe u stresnim situacijama. U našem istraživanju, nismo prikupljali podatke vezane za sposobnost osobe da se nosi sa stresom. Tako e, nismo prikupljali podatke vezane za prisustvo depresije, koja je zna ajno povezana sa nastankom IM prema rezultatima brojnih studija (ubaciti). Informaciona pristrasnost, koja se može

javiti u studijama služe i kontrola je redukovana na taj način što smo ispitivali povezanost samo onih stresnih događaja koji su se javili 12 meseci pre nastanka oboljenja, ali nemamo ta ta datum kada su se oni odigrali i koliko dugo su trajali. Naša studija, je raena na malom broju ispitanika, na šta ukazuju i široki rasponi intervala poverenja raunatih za unakrsne odnose, tako da budu a istraživanja treba nastaviti na ve em broju ispitanika.

#### **6.6. Li na i porodi na anamneza i infarkt miokarda**

Od svih oboljenja u li noj i porodi noj anamnezi, snižene vrednosti HDL-holesterola i IM u porodi noj anamnezi bili su povezani sa pojavom IM, nezavisno od drugih ispitivanih faktora u našoj studiji.

Protektivna uloga HDL-holesterola u nastanku IBS opisana je pre nekoliko decenija (Gordon et al, 1977; Gordon et al, 1989). Snižene vrednosti HDL-holesterola predstavljaju faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja, i pove anje njihove vrednosti može biti od koristi naro ito kod pacijenata sa vrlo niskim vrednostima (Bruckert and Hansel, 2007). Me utim, farmakološke intervencije u cilju pove anja HDL-holesterola nisu dale konzistentne rezultate kada je u pitanju redukcija rizika za nastanak IBS (Pérez-Méndez et al, 2014). Me u pacijentima sa IM 43% muškaraca i 44% žena imalo je normalne vrednosti HDL-holesterola. Schaffer i sar. (2013). su ispitivali uticaj HDL-holesterola na uсталost i težinu IBS kod 3.280 pacijenata predvi enih za koronarnu angiografiju. Prediktori nižih vrednosti HDL-holestereola (<32 mg/dl) bili su: muški pol, še erna bolest, bubrežna insuficijencija, više vrednosti LDL-holesterola, ukupnog holesterola, triglicerida i leukocita, stariji uzrast, prethodni IM, vrednosti hemoglobina, kao i terapija blokatorima receptora angiotenzina i statinima. Vrednosti HDL-holesterola bile su zna ajno inverzno povezane sa prevalencijom IBS, a vrednost <44 mg/dl bila je najbolji prediktor rizika za IBS. Neke studije su ukazale da je apo A-I, koji je transportni i glavni antiaterogeni protein u okviru HDL partikule, mnogo bolji u predikciji rizika za nastanak IBS (Walldius and Jungner, 2006), uklju uju i i INTERHEART studiju gde je kao jedan od devet najzna ajnih faktora rizika za IM dobijen povišen odnos Apo B/Apo A-I. Meta-analiza 8 eksperimentalnih studija je pokazala da me u pacijentima koji su bili na terapiji statinima, vrednosti HDL-holesterola i Apo A-I su zna ajno povezane sa redukcijom kardiovaskularnog rizika ak

i kod onih pacijenata sa veoma niskim vrednostima LDL-holesterola (Boekholdt et al, 2013). Povišene vrednosti Apo A-I su bile povezane sa smanjenjem rizika za pojavu kardiovaskularnih ishoda, ali ne i povišene vrednosti HDL-holesterola. Kod pacijenata sa niskim vrednostima HDL-holesterola treba tražiti uzroke njegove pojave i dati savet za promenu životnih navika koje mogu uticati na njegovu nisku vrednost kao što su: pušenje, fizička neaktivnost i gojaznost. Pacijente sa veoma niskim vrednostima HDL-holesterola treba poslati na dalja ispitivanja (Bruckert and Hansel, 2007).

Pojedine studije su pokazale da je pozitivna porodica na anamneza za IBS povezana sa većim rizikom za nastanak ovih oboljenja (Hawe et al, 2003; Sesso et al, 2001). Opšte je prihvaćeno da se ova povezanost može objasniti kombinovanim delovanjem poznatih faktora rizika i genetskim faktorima. Par velikih internacionalnih studija, uključujući i INTERHEART studiju, je istakao nezavisnu povezanost pozitivne porodice na anamneze sa nastankom IBS, u odnosu na druge faktore kao što su: životne navike, biološki, psihološki i genetski faktori rizika. Pozitivna porodica na anamneza za IM bila je povezana sa većim rizikom za nastanak ovog oboljenja nezavisno od utvrđenih faktora rizika i genetskih faktora i bila je uočena u svim regionima sveta (Chow et al, 2011). Hawe i sar. (2003) su kod muškaraca srednjih godina ispitivali uticaj pozitivne porodice na anamneze za IBS na pojavu ovih oboljenja, kao i u kojoj meri se ta veza može objasniti genetskim faktorima, a koliko drugim faktorima rizika. Osobe sa pozitivnom porodičnom anamnezom imale su 1,73 puta veći rizik za pojavu oboljenja u poređenju sa osobama bez pozitivne porodice na anamneze (PPA), nakon kontrole klasičnih faktora rizika. Kod ovih osoba sa PPA uočena je 2,3% niži faktor VIIc, 1,14% viši sistolni i 1,21% viši dijastolni krvni pritisak, a uočena je i interakcija između povišenog krvnog pritiska i PPA na povećanje rizika. Osobe sa PPA koje su uz to bile i pušačice imale su 3 puta veći rizik za pojavu oboljenja u poređenju sa nepušačicama bez PPA, što je veći rizik nego rizik kod pušačica, što ukazuje na kompleksne interakcije između genetskih i sredinskih faktora. Pojava IM kod oca u uzrastu ispod 60 godina, bila je povezana sa većim rizikom za pojavu oboljenja (Sesso, 2001). Kada se posmatra pojava IM kod majke značajna povezanost je, osim u mlađem uzrastu, zapažena i za uzrast 70-79 godina kod majki muškaraca i 60 godina kod majki žena, što ukazuje da pojava IM kod majke u bilo kom uzrastu može biti značajan faktor rizika za pojavu oboljenja. Studija rađena u Švedskoj pokazuje da su muškarci sa PPA za IM imali 2

puta ve i rizik za pojavu oboljenja ukoliko je od IM bolovao jedan njihov roditelj ili rođak, a 3,4 puta ve i ako je bilo više od 2 slučajeva IM u porodičnoj anamnezi (Leander et al, 2001). Žene sa PPA za IM imale su 2,1, odnosno 4,4 puta ve i rizik za pojavu oboljenja u zavisnosti od toga da li je jedan ili više članova porodice bolovao od IM. Kod žena je uočena sinergistička interakcija između PPA i sadašnjeg pušenja i vrednosti LDL i HDL-holesterola, a kod muškaraca između PPA i šećerne bolesti. Prema studiji Lloyd-Jones i sar. (2004) osobe sa prevremenom pojavom kardiovaskularnog oboljenja barem kod jednog roditelja (<55 kod oca i <65 kod majke), imale su 2,6 (muškarci) odnosno 2,3 (žene) ve i rizik da obole u poređenju sa osobama čiji roditelji nisu bolovali od kardiovaskularnih bolesti.

U našoj studiji ispitivali smo povezanost između pozitivne porodične anamneze i ostalih poznatih faktora rizika za nastanak IM, ali nismo ispitivali uticaj genetskih faktora (kao što su pojedinačni nukleotidni polimorfizmi na genima: APOE, AGT, LPA, LDLR, PPARG, PON2, APOC3, ISIG2 koji su bili značajno povezani sa pojavom IM u INTERHEART studiji) (Chow et al, 2011; Pare et al, 2007) koje bi trebalo uključiti u buduća istraživanja.

## **6.7. Sama ki život i infarkt miokarda**

Rezultati naše studije ukazuju na to da je sama ki život povezan sa veim mortalitetom od svih uzroka smrti kod pacijenata sa akutnim IM oba pola. Povezanost je nezavisna u odnosu na druge faktore rizika, ponašanja i navike, prisustvo komorbiditeta i soci-demografskih karakteristika pacijenata.

Nezavisna povezanost između sama kog života i nepovoljnog ishoda kod pacijenata nakon IM je tako uočena u nekoliko studija. Nielsen i sar. (2010) su došli do zaključka da sama ki život gotovo udvostručava rizik od nastanka smrtnih ishoda nakon IM. Schmaltz i sar. (2007) ukazuju na to da je sama ki život nezavisno povezan sa mortalitetom nakon IM, ali i da pokazuje značajnu interakciju sa polom pacijenata. Muškarci koji su živeli sami imali su najveći rizik da umru nakon bolesti, a zatim slede žene koje su živele same, muškarci koji su živeli sa drugima, a najbolja prognoza je uočena kod žena koje su živele sa drugima. U našem istraživanju zapaženi su slični rezultati mada nije bilo značajne razlike u preživljavanju između polova. Nasuprot

rezultatima prethodne studije, Norekval i sar. (2010) su uo ili da je viša stopa desetogodišnjeg mortaliteta nakon IM kod žena koje su živele same.

U kontrastu sa rezultatima naše studije, u nekim istraživanjima nije uo ena nezavisna povezanost izme u sama kog života i ishoda nakon IM. O'Shea i sar. (2002) su zaklju ili da nema zna ajne razlike u mortalitetu nakon 30 dana i nakon godinu dana od IM izme u osoba koje su živele same i osoba koje su živele sa drugima nakon kontrole potencijalnih konfauding faktora kao što su: uzrast, visina sistolnog krvnog pritiska, sr ana frekvencija, Killip klasa u momentu uklju ivanja u studiju, lokalizacija IM kao i pol, rasa i region u kome su živeli. Berkman i sar. (1992) su tako e našli da ne postoji zna ajna razlika u preživljavanju izme u samaca i osoba koje žive sa drugima kad su u pitanju stariji pacijenati, ali je nedostatak emocionalne podrške bio zna ajno povezan sa mortalitetom nakon 6 meseci posle IM, dok je studija Frasure-Smith i sar. (2000) pokazala da socijalna podrška ne uti e direktno na preživljavanje.

Razlike u dobijenim rezultatima izme u pojedinih studija mogu se objasniti koriš enjem razli ite metodologije, ali i razlikama u karakteristikama studijskih grupa. Studije su izvo ene u razli itom okruženju uklju uju i hospitalni uzorak (Fioretti et al, 1988) ili uzorak opšte populacije (Nielsen et al, 2006), a neke su ograni ene na posebne grupe ispitanika kao što su zaposleni pacijenti (Nielsen and Mard 2010) ili pacijenti nakon rehabilitacije (Fioretti et al, 1988). Neke studije su orjentisane na starije pacijente dok su druge fokusirane na mla e i zdravije pacijente. Neke studije su retrospektivne, i u njima se svi podaci dobijeni iz medicinske dokumentacije, uklju uju i i podatke o na inu i uslovima života ispitanika. Tako e, ne postoji precizna definicija socijalne podrške u nau noj zajednici (Mookadam et al, 2004).

Rezultati naše studije ukazuju na to da su še erna bolest i stariji uzrast nezavisni prediktori mortaliteta nakon preležanog IM, što je u saglasnosti sa rezultatima drugih studija. Gruppeta i sar. (2010) su došli do zaklju ka da su še erna bolest, prethodni IM i uzrast ispitanika nezavisni prediktori mortaliteta od svih uzroka smrti i od kardiovaskularnih bolesti nakon IM u periodu pra enja koji je trajao duže od 15 godina. Nielsen i Mard (2010) su uo ili da su nezavisni prediktori mortaliteta nakon IM: sama ki život, prisustvo še erne bolesti kod ispitanika, atrijalna fibrilacija i smanjena funkcija leve komore.

Pojedine studije su pokazale da i bra ni staus može da uti e na mortalitet nakon IM (Lammintausta et al, 2013; Gerward et al, 2010; Lund et al, 2002; Hadi Khafaji et al, 2012). Lammintausta i sar. (2013) isti u da je letalitet nakon 28 dana posle preležanog AKS bio 26% kod oženjenih muškaraca, 42% kod muškaraca koji su ranije bili u braku i 51% kod muškaraca koji se nikada nisu ženili. Kod žena letalitet je bio 20% kod udatih, 32% kod onih koje su ranije bile u braku i 43% kod onih koje se nikada nisu udavale. Prema rezultatima naše studije bra ni status je zna ajno bio povezan sa mortalitetom nakon IM u univarijantnoj Koksov regresionoj analizi, a tako e je uo ena i zna ajna korelacija izme u bra nog stanja i sama kog života. Lund i sar. (2002) su uo ili jaku povezanost izme u osoba koje su živele same i mortaliteta kod oba pola, dok zna ajna povezanost nije uo ena u odnosu na uzrast ispitanika. U našem istraživanju procenat žena koje žive same rastao je sa uzrastom, a opadao kod muškaraca. Jedno od objašnjenja za to može biti da su žene obi no mla e od svojih muževa i da u proseku žive duže od muškaraca, tako da ostaju same nakon smrti muža i odlaska dece od ku e. Zna ajan procenat muškaraca koji žive sami u mla em uzrastu može ukazivati na to da se oni žene i zasnivaju porodicu u kasnijem uzrastu nego žene. Sve navedeno ukazuje da osobe koje žive same ine jednu heterogenu grupu, da sama ki život ne mora biti povezan ni uslovljen bra im statusom, a razlozi zbog kojih osobe žive same su razli iti kod muškaraca i žena. Me utim, osobe koje žive same, i muškarci, i žene imaju lošiju prognozu nakon AIM.

Povezanost izme u sama kog života/socijalne podrške i lošijeg ishoda nakon preležanog IM može se objasniti psihološkim i biološkim mehanizmima kao i ponašanjem. Osobe koje žive same teže slede medicinske savete lekara jer nemaju ni socijalnu podršku, a ni finansijsku pomo od drugih (Bucholz et al, 2011). Ove osobe su pod pove anim rizikom za pojavu psihološkog stresa i depresije, koji su tako e povezani sa lošijim ishodom nakon preležane bolesti (Bucholz et al, 2011). Sama ki život može biti povezan sa nezdravim životnim navikama kao što su pušenje, neadekvatna ishrana i/ili fizi ka neaktivnost. U našem istraživanju, osobe koje su živele same su zna ajno eš e bile puša i u pore enju sa ispitanicima koji su živeli u porodici. Sama ki život, kao i druge vrste psihosocijalnog stresa može dovesti do aktivacije hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine i neuroendokinog sistema. Aktivnost simpati kog nervnog sistema i povišene koncentracije kateholamina mogu aktivirati

trombocite, makrofage, povećati ekspresiju inflamatornih molekula kao što je IL-6 i dovesti do poremećaja funkcije vaskularnog endotela, razvoja povišenog krvnog pritiska i intolerancije na glukozu koji mogu ubrzati proces ateroskleroze i usloviti lošiji ishod nakon kardiovaskularnog oboljenja (Strike and Steptoe, 2004).

Naša studija ima nekoliko ograničenja. Jedno od njih je i mali uzorak ispitanika, uključujući i mali broj ispitanika koji su živeli sami. Mali uzorak smanjuje snagu studije u analizi drugih faktora rizika i potencijalnih konfundirajućih faktora. Takođe, mali uzorak ne omogućava adekvatnu analizu efekta modifikacije koji mogu da imaju pol i druge varijable. Osobe koje žive same imaju slabiju i emocionalnu i funkcionalnu podršku nego oni koji žive sa najmanje još jednom osobom. Ipak, sama kućni život ne podrazumeva uvek slabu socijalnu podršku. Neke osobe su sposobne da razviju široku socijalnu mrežu iako žive same, dok neke dobijaju jako malo socijalne podrške od svog supruga, prijatelja ili rođaka sa kojima žive. Takođe postoji razlika između osoba koje žive same u gradskoj i seoskoj sredini. Stoga prikupljanje i uključivanje informacija koje se tiču na inače i uslova življenja ispitanika, kao i njihove socijalne mreže može poboljšati kvalitet buduće studije koje se bave ovom tematikom. Naše istraživanje je fokusirano na odabranu grupu pacijenata koja je imala bolju prognozu u poređenju sa pacijentima koji su bili u jako teškom stanju i koji su umirali neposredno nakon prijema u bolnicu, ili nisu bili u stanju da učestvuju u rehabilitacionom programu i stoga nije reprezentativna za populaciju pacijenata koja se hospitalizuje u Urgentnim centrima.

Da li osoba živi sama je karakteristika koja se može menjati tokom vremena, naročito tokom dugog perioda praćenja od 6-9 godina kao u našoj studiji. Osobe koje su živjele same na početku studije mogle su kasnije da žive sa rođacima ili prijateljima, dok su neke osobe koje su živjele u porodici mogle da izgube supružnike ili se razvedu i kasnije žive same. Ove izmene bi mogle da utiču na rezultate studije, pri čemu bi dovele do smanjenja rizika povezanog sa samim životom na početku istraživanja.

Rezultate koje smo dobili bi trebalo potvrditi u budućim studijama na većem broju ispitanika uzimajući u obzir i druga ograničenja ove studije.

## 7. ZAKLJU CI

### 1. U posmatranom periodu od 1990. do 2010. godine:

- stope mortaliteta od IBS zna ajno su opale kod muškaraca,
- u stopama mortaliteta od IBS kod žena nije bilo zna ajnih promena, zabeležen je konstantni blagi porast,
- zna ajno opadanje mortaliteta od IBS zapaženo je kod muškaraca u uzrasnim grupama: 35-44, 55-64 i 65-74 godine, kao i kod žena u uzrasnoj grupi 55-64 godine,
- zna ajan porast mortaliteta od IBS uoen je kod muškaraca u uzrasnoj grupi 85 godina i kod žena u uzrasnim grupama 75-84 i 85 godina,
- trendovi standardizovanih stopa mortaliteta za IM, bili su sli ni kod muškaraca i žena sa zna ajnim opadanjem mortaliteta nakon sredine devedesetih godina prošlog veka, i
- zna ajno opadanje mortaliteta od IM zapaženo je u skoro svim uzrasnim grupama izuzev u dve najstarije (75-84 i 85 godina) u ženskoj populaciji.

### 2. Nezavisni faktori rizika za nastank IM u beogradskoj populaciji su:

- broj popušenih cigareta na dan,
- konzumiranje suhomesnatih proizvoda više od dva puta nedeljno,
- konzumiranje punomasnih mle nih proizvoda više od jednom dnevno,
- prekomerna upotreba za ina u ishrani,
- snižene vrednosti HDL-holesterola,
- prisustvo IM u porodi noj anamnezi,
- stres na poslu, i
- stres usled finansijskih problema.

Nezavisni protektivni faktori za pojavu IM su:

- konzumiranje ribe eš e od dva puta nedeljno, i
- konzumiranje svežeg povr a eš e od jednom dnevno.



**3.** Nezavisni prediktori dugoročnog mortaliteta od svih uzroka smrti nakon preležanog IM su:

- sama ki život,
- šećerna bolest,
- sadašnji pušački status, i
- stariji uzrast.

## 8. LITERATURA

1. Agyemang C, van Oeffelen AA, Bots ML, Stronks K, Vaartjes I. Socioeconomic inequalities in acute myocardial infarction incidence in migrant groups: has the epidemic arrived? Analysis of nation-wide data. *Heart* 2014;100: 239-46.
2. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new who standard. World Health Organization 2001.
3. Alter DA, Franklin B, Ko DT, Austin PC, Lee DS, Oh PI, Stukel TA, Tu JV. Socioeconomic status, functional recovery and long-term mortality among patients surviving acute myocardial infarction. *PloS One* 2013;8:e65130.
4. Amani R, Noorzadeh M, Rahmanian S, Afzali N, Haghhighizadeh MH. Nutritional related cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease in IRAN: a case-control study. *Nutr J* 2010;9:70.
5. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
6. American Heart Association. International heart disease statistics. AHA 2004.
7. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S, Yusuf S; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *European Heart Journal* 2008;29:932–40.
8. Andersen I, Diderichsen F, Kornerup H, Prescott E, Rod NH. Major life events and the risk of ischaemic heart disease: does accumulation increase the risk? *Int J Epidemiol* 2011;40:904-13.
9. Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, Ramundo E, Poltronieri C, Mazzota G, Ambrosio G, Verdecchia P. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Cur Cardiol Rep* 2012;14:601-10.
10. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. *JAMA* 2000;284:835-42.
11. Atanaskovi -Markovi Z, Bjegovi V, Jankovi S, Kocev N, Laaser U, Marinkovic J, Markovi -Deni Lj, Pejcin-Stoki LJ, Penev G, Stanisavljevi D,

- Šantri -Mili evi M, Šauli A, Šipeti -Gruji i S, Terzi -Šupi Z, Vlajinac H. The burden of disease and injury in Serbia. Ministry of health of the Republic of Serbia, Belgrade, 2003.
12. Augustin LS, Gallus S, Tavani A, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and acute myocardial infarction: a benefit of alcohol consumed with meals? *Epidemiology* 2004;15:767-9.
  13. Aune E, Røislien J, Mathisen M, ThelleDS, Otterstad JE. The 'smoker paradox' in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Medicine* 2011;9:97.
  14. Backe EM, Seidler A, Latza U, Rossnagel K, Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health* 2012;85:67-79.
  15. Bailey D, Aude YW, Gordon P, Burt D. ST-segment elevation myocardial infarction, severe anemia and nonobstructive coronary disease: case report and brief comment. *Conn Med* 2003;67:3-5.
  16. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;15:764-72.
  17. Barter P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 2005;7:F4-F8.
  18. Bata IR, Gregor RD, Wolf HK, Brownell B. Trends in five-year survival of patients discharged after acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2006;22:399-404.
  19. Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol and hypertension: An update. *Hypertension* 2006;47:1035-8.
  20. Bell JR, Bernasochi GB, Varma U, Raaijmakers AJ, Delbridge LM. Sex and sex hormones in cardiac stress-Mechanistic insight. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;137:124-35.
  21. Bendinelli B, Masala G, Saieva C, Salvini S, Calonico C, Sacerdote C, Agnoli C, Grioni S, Frasca G, Mattiello A, Chiodini P, Tumino R, Vineis P, Palli D, Panico S. Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR study. *Am J Clin Nutr* 2011;93:275-83.

22. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992;117:1003-9.
23. Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Willett WC. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2010;122:876-83.
24. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211–9.
25. Biong AS, Veierød MB, Ringstad J, Thelle DS, Pedersen JI. Intake of milk fat, reflected in adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction: a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:236-44.
26. Biyik I, Ergene O. Alcohol and acute myocardial infarction. *J Int Med Res* 2007;35:46-51.
27. Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006;84:322–7;quiz 466-7.
28. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Hovingh GK, Mora S, Pedersen TR, Larosa JC, Welch KM, Amarenco P, Demicco DA, Tonkin AM, Sullivan DR, Kirby A, Colhoun HM, Hitman GA, Betteridge DJ, Durrington PN, Clearfield MB, Downs JR, Gotto AM Jr, Ridker PM, Kastelein JJ. Levels and changes of HDL cholesterol and apolipoprotein A-I in relation to risk of cardiovascular events among statin-treated patients: a meta-analysis. *Circulation* 2013;128:1504-12.
29. Bøhn SK, Ward NC, Hodgson JM, Croft KD. Effects of tea and coffee on cardiovascular disease risk. *Food Funct* 2012;3:575-91.
30. Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *Lancet* 1988;352:1771-4.

31. Briffa T, Hickling S, Knuiman M, Hobbs M, Hung J, Sanfilippo F, Jamrozik K, Thompson P. Long term survival after evidence based treatment of acute myocardial infarction and revascularisation: follow-up of population based Perth MONICA cohort 1984-2005. *BMJ* 2009;338:b36.
32. Brixner DI, Bron M, Bellows BK, Ye X, Yu J, Raparla S, Oderda GM. Evaluation of cardiovascular risk factors, events, and costs across four BMI categories. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1284-92.
33. Bruckert E, Hansel B. HDL-c is a powerful lipid predictor of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2007;61:1905-13.
34. Bucholz EM, Rathore SS, Gosch K, Schoenfeld A, Jones PG, Buchanan DM, Spertus JA, Krumholz HM. Effect of living alone on patient outcomes after hospitalisation for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;108:943-8.
35. Buckley T, McKinley S, Tofler G, Bartrop R. Cardiovascular risk in early bereavement: a literature review and proposed mechanisms. *Int J Nurs Stud* 2010; 47:229-38.
36. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD, Hickie IB, Hunt D, Jelinek, Oldenburg BF, Peach HG, Ruth D, Tennan CC, Tonkin AM. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. *Med J Aust* 2003;178:272-6.
37. Burgess DC, Hunt D, Zannino D, Williamson E, Davis TME, Laakso M, Kesäniemi YA, Zhang J, Sy RW, Lehto S, Mann S, Keech AC. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010;31:92-9.
38. Burke A, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
39. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998;97:2110-6.
40. Carevic V, Rumbolt M, Rumbolt Z; Interheart Investigators. Coronary heart diseases in Croatia and worldwide: Results of the Interheart study. *Acta Med Croatica* 2007;61:299-306.

41. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: Impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2529-40.
42. Chow CK, Islam S, Bautista L, Rumboldt Z, Yusufali A, Xie C, Anand SS, Engert JC, Rangarajan S, Yusuf S. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:619-27.
43. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613-9.
44. Dahabreh IJ, Paulus JK. Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1225-33.
45. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, Kikkert WJ, van de Hoef TP, Grundeken MJ, Harskamp RE, Henriques JP, Piek JJ, Tissen JG, de Winter . Short-and long-term prognostic value of the TIMI risk score after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2013;26:8-13.
46. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588-93.
47. De Backer GG. The global burden of coronary heart disease. *Medicographia* 2009;31:343-8.
48. de S Santos Machado V, Valadares AL, Costa-Paiva LH, Osis MJ, Sousa MH, Pinto-Neto AM. Aging, obesity, and multimorbidity in women 50 years or older: a population-based study. *Menopause* 2013;20:818-24.
49. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Goldan MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.

50. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, Hinnen ML. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315:417-23.
51. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1237– 46.
52. Dinç G, Sözmen K, Gerçeklio lu G, Arık H, Critchley J, Unal B. Decreasing trends in cardiovascular mortality in Turkey between 1988 and 2008. *BMC Public Health* 2013;13:896.
53. Eller NH, Netterstrom B, Gyntelberg F, Kristensen TS, Nielsen F, Steptoe A, Theorell T. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. *Cardiol Rev* 2009;17:83-97.
54. Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annual Review of Public Health* 2005;26:469-500.
55. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C7-12.
56. Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology; European Association of Echocardiography; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; European Heart Rhythm Association; Heart Failure Association; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; European Atherosclerosis Society; International Society of Behavioural Medicine; European Stroke Organisation; European Society of Hypertension; European Association for the Study of Diabetes; European Society of General Practice/Family Medicine; International Diabetes Federation Europe; European Heart Network. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:585-667.
57. Fioretti P, Baardman T, Deckers J, Salm E, Zwiers G, Kazemier M, Roelandt J. Social fate and long-term survival of patients with a recent myocardial infarction, after cardiac rehabilitation. *Eur Heart J* 1988;9 Suppl L:89-94.
58. Flight I, Clifton P. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:1145–59.

59. Forouzanfar MH, Moran AE, Flaxman AD, Roth G, Mensah GA, Ezzati M, Naghavi M, Murray CJL. Assessing the global burden of ischemic heart disease: part 2: Analytic methods and estimates of the global epidemiology of ischemic heart disease in 2010. *Glob Heart* 2012;7:331-42.
60. Fournier S, Muller O, Ludman AJ, Lauries N, Eeckhout E. Influence of socioeconomic factors on delays, management and outcome among patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13817.
61. Fransson E, de Faire U, Ahlbom A, Reuterwall C, Hallqvist J, Alfredsson L. The risk of acute myocardial infarction: Interactions of types of physical activity. *Epidemiology* 2004;15:573-82.
62. Fransson E, de Faire U, Ahlbom A, Reuterwall C, Hallqvist J, Alfredsson L. The effect of leisure-time physical activity on the risk of acute myocardial infarction depending on body mass index: a population-based case-control study. *BMC Public Health* 2006;6:296.
63. Frasure-Smith N, Lespérance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, Bourassa MG. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:1919-24.
64. Fukuoka Y, Dracup K, Froelicher ES, Ohno M, Hirayama H, Shiina H, Kobayashi F. Do Japanese workers who experience an acute myocardial infarction believe their prolonged working hours are a cause? *Int J Cardiol* 2005;100:29-35.
65. Gaziano T, Reddy KS, Paccaud F, Horton S. Cardiovascular Disease. In: Jamison D, et al, eds. *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2nd ed. New York: Oxford University Press and The World Bank, 2006: 645-62.
66. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J* 2010;31:642-8.
67. Gerward S, Tydén P, Engström G, Hedblad B. Marital status and occupation in relation to short-term case fatality after a first coronary event - a population based cohort. *BMC Public Health* 2010;10:235.
68. Gibson RA, Makrides M, Smithers LG, Voevodin M, Sinclair AJ. The effect of dairy foods on CHD: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2009;102:1267-75.



69. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodzinski J, Paczek P, Lekston A, Kalarus Z, Zembala M, Polonski L. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011;107:501-8.
70. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of management of and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population based perspective. *Circulation* 2009;119:1211-9.
71. Gong J, Campos H, Fiecas JM, McGarvey ST, Goldberg R, Richardson C, Baylin A. A case-control study of physical activity patterns and risk of non-fatal myocardial infarction. *BMC Public Health* 2013;13:122.
72. Goodman J, Thomas S, Burr JF. Cardiovascular risk of physical activity in apparently healthy individuals. *Can Fam Physician* 2013;59:46-9.
73. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-14.
74. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
75. Gotto AMJ. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144:S33-42.
76. Gramenzi A, Gentile A, Fasoli M, Negri E, Parazzini F, La Vecchia C. Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women. *BMJ* 1990;300:771-3.
77. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345-53.

78. Griffiths C, Brock A, Rooney C. The impact of introducing ICD-10 on trends in mortality from circulatory diseases in England and Wales. *Health Stat Q* 2004, 22:14–20.
79. Gritz ER, Vidrine DJ, Fingeret MC. Smoking cessation a critical component of medical management in chronic disease populations. *Am J Prev Med* 2007;33:S414-22.
80. Grover G, Dutta R. Survival analysis of acute myocardial infarction patients using non-parametric and parametric approaches. *EJASA* 2009;2:22-36.
81. Gruppetta M, Calleja N, Fava S. Long-term survival after acute myocardial infarction and relation to type 2 diabetes and other risk factors. *Clin Cardiol* 2010;33:424-9.
82. Guo J, Li W, Wang Y, Chen T, Teo K, Liu LS, Yusuf S; INTERHEART China study Investigators. Influence of socioeconomic status on acute myocardial infarction in the Chinese population: the INTERHEART China study. *Chin Med J* 2012;125:4214-20.
83. Hadi Khafaji HA, Al Habib K, Asaad N, et al. Marital status and outcome of patients presenting with acute coronary syndrome: an observational report. *Clin Cardiol* 2012;35:741-8.
84. Hasan ZN, Hussein MQ, Haji GF. Hypertension as a risk factor: is it different in ischemic stroke and acute myocardial infarction comparative cross-sectional study? *Int J Hypertens* 2011;2011:701029.
85. Herrick JB. Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59:2015-20.
86. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell AC, Oldroyd KG, Flapan AD, Jennings KP, Irving J, Eteiba H, Dominiczak AF, Pell JP. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:222-6.
87. Hawe E, Talmud PJ, Miller GJ, Humphries SE. Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study. *Ann Hum Genet* 2003;67:97–106.
88. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clinical Science* 2004;107:539-57.

89. He FJ, Nowson CA, Lucas M, MacGregor GA. Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *J Hum Hypertens* 2007;21:717-28.
90. He K, Song Y, Daviglius M, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-11.
91. Heim I, Jembrek-Gostovic M, Kern J, Jonke V, Svetina M. Trends in acute myocardial infarction mortality and morbidity from 1979 to 2001 in the City of Zagreb, Croatia. *Croat Med J* 2005;46:970-6.
92. Held C, Iqbal R, Lear SA, Rosengren A, Islam S, Mathew J, Yusuf S. Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2012; 33:452-66.
93. Holtermann A, Marott JL, Gyntelberg F, Søgaard K, Suadicani P, Mortensen OS, Prescott E, Schnohr P. Occupational and leisure time physical activity: risk of all-cause mortality and myocardial infarction in the Copenhagen City Heart Study. A prospective cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000556.
94. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 1999;70:1001-8.
95. Huang WY, Cai YZ, Zhang Y. Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: potential use for cancer prevention. *Nutr Cancer* 2010;62:1-20.
96. Ima A, Komatsu S, Ohara T, Kamata T, Yoshida J, Miyaji K, Takewa M, Kodama K. Visceral abdominal fat accumulation predicts the progression of noncalcified coronary plaque. *Atherosclerosis* 2012;222:524-9.
97. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovi Batut” Zdravlje stanovnika Srbije-Analiti ka studija 1997-2007. Beograd 2008.
98. Institut za javno zdravlje Srbije Dr Milan Jovanovi Batut”. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji 2006-2011: Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji. Institut za javno zdravlje Srbije Dr Milan Jovanovi Batut”: Beograd 2006-2012.

99. Institute of Medicine (US) Committee on Preventing the global epidemic of cardiovascular disease: Meeting the challenges in developing countries. Fuster V, Kelly BB, editors. Promoting cardiovascular health in the developing world: a critical challenge to achieve global health. Washington: National Academic Press; 2010. 2, Epidemiology of cardiovascular disease. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45688>
100. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, Islam S, Zhang X, Rangarajan S, Chifamba J, Al-Hinai A, Keltai M, Yusuf S. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation* 2008;118:1929-37.
101. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) study cohort I. *Circulation* 2006;113:195-202.
102. Iversen B, Jacobsen BK, Løchen ML. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol* 2013;28:659-67.
103. Jaffe AS. The clinical impact of the universal diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1485-8.
104. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 1974;35:156-72.
105. Kannel W, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six years follow-up experience. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
106. Katayama T, Iwasaki Y, Sakoda N, Yoshioka M. The etiology of 'smoker paradox' in acute myocardial infarction with special emphasis on the association with inflammation. *Int Heart J* 2008;49:13-24.
107. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
108. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P, Feinstein RE. Depression and Coronary Artery Disease: The Association, Mechanisms, and Therapeutic Implications. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6:38–51.

109. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335-51.
110. Kirchberger I, Heier M, Kuch B, von Scheidt W, Meisinger C. Presenting symptoms of myocardial infarction predict short- and long-term mortality: The MONICA/KORA Miocardial Infarction Registry. *Am Heart J* 2012;164:856-61.
111. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Ferrie JE, Geuskens GA, Goldberg M, Hamer M, Hooftman WE, Houtman IL, Joensuu M, Jokela M, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvonen A, Kumari M, Madsen IE, Marmot MG, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen SB, Väänänen A, Vahtera J, Virtanen M, Westerholm PJ, Westerlund H, Zins M, Steptoe A, Theorell T; IPD-Work Consortium. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;380:1491-7.
112. Kivimäki M, Nyberg ST, Fransson EI, Heikkilä K, Alfredsson L, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Ferrie JE, Goldberg M, Hamer M, Jokela M, Karasek R, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Nordin M, Oksanen T, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Siegrist J, Suominen SB, Theorell T, Vahtera J, Virtanen M, Westerholm PJ, Westerlund H, Zins M, Steptoe A, Singh-Manoux A, Batty GD; IPD-Work Consortium (2013). Associations of job strain and lifestyle risk factors with risk of coronary artery disease: a meta-analysis of individual participant data. *CMAJ* 2013;185:763-9.
113. Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. Relationship between meat intake and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:171-7.
114. Koonsiripaiboon E, Tungsubutra W. Validation of GRACE risk score to predict in-hospital mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2013;96:S139-45.
115. Kornerup H, Osler M, Boysen G, Barefoot J, Schnohr P, Prescott E. Major life events increase the risk of stroke but not of myocardial infarction: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:113-8.

116. Kozieradzka A, Kaminski K, Dobrzycki S, Nowak K, Musial W. TIMI Score accurately predicts risk of death in 30-day and one-year follow-up in STEMI patients treated with primary percutaneous coronary interventions. *Kardiol Pol* 2007;65:788-95.
117. Lammintausta A, Airaksinen JKE, Immonen-Räihä P, Torppa J, Kesäniemi AY, Ketonen M, Koukkunen H, Kärja-Koskenkari P, Lehto S, Salomaa V:FINAMI study group. Prognosis of acute coronary events is worse in patients living alone: the FINAMI myocardial infarction register. *Eur J Prev Cardiol* 2013. (Epub ahead of print).
118. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America The INTERHEART Latin American Study. *Circulation* 2007;115:1067-74.
119. Larsen KK, Christensen Bo, Søndergaard J, Vestergaard M. Depressive Symptoms and Risk of New Cardiovascular Events or Death in Patients with Myocardial Infarction: A Population-Based Longitudinal Study Examining Health Behaviors and Health Care Interventions. *PLoS One* 2013;8:e74393.
120. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease. Risk factor, paradox and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;121:119-25.
121. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973-80.
122. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
123. Leander K, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, de Faire U. Family history of coronary heart disease, a strong risk factor for myocardial infarction interacting with other cardiovascular risk factors: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Epidemiology* 2001;12:215-21.
124. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002;88:119-24.

125. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:333-50.
126. Li J, Hansen D, Mortensen PB, Olsen J. Myocardial Infarction in parents who lost a child: a nationwide prospective cohort study in Denmark. *Circulation* 2002;106:1634-9.
127. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
128. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, Wilson PW, O'Donnell CJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291:2204 –11.
129. Lopez AD, Mathers CD, Eszati M, Jamison DT, Murray CJL. Global burden of disease and risk factors. Washington, DC:World Bank;2006.
130. Lozano R, Murray CJL, Lopez AD, Satoh T. Miscoding and misclassification of ischaemic heart disease mortality. Geneva: World Health Organization; 2001.
131. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
132. Luepker R, Apple F, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, Goldberg R, Hand MM, Jaffe AS, Julian DG, Levy D, Manolio T, Mendis S, Mensah G, Pajak A, Prineas RJ, Reddy S, Roger VL, Rosamond WD, Shahar E, Sharrett AR, Sorlie P, Tunstall-Pedoe H. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies. *Circulation* 2003;108:2543-9.
133. Lund R, Due P, Modvig J, Holstein BE, Damsgaard MT, Andersen PK. Cohabitation and marital status as predictors of mortality--an eight year follow-up study. *Soc Sci Med* 2002;55:673-9.
134. Lundblad D, Holmgren L, Jansson JH, Näslund U, Eliasson M. Gender differences in trends of acute myocardial infarction events: The Northern Sweden MONICA study 1985-2004. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;25:8-17.
135. Malach M, Imperato PJ. Acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: then and now (1950-2005). *Prev Cardiol* 2006;9:228-34.

136. Manari A, Albiero R, Servi S. High-risk non-ST-segment elevation myocardial infarction versus ST-segment elevation myocardial infarction: same behavior and outcome? *J Cardiovasc Med* 2009;10:S13-6.
137. Manuel DG, Lim J, Tanuseputro P, Anderson GM, Alter DA, Laupacis A, Mustard CA. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *BMJ* 2006;332:659–62.
138. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010;121:2271-83.
139. Milanovi SM, Uhernik AI, Mihel S, Strnad M. Trends and regional disparities in ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Croatia, 1997–2006. *Coll Antropol* 2009;33:47–60.
140. Ministry of Health Republic of Serbia. National Health Survey Serbia-Key finding. Belgrade: Ministry of Health Republic of Serbia;2006.
141. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103:2805-9.
142. Modig K, Andersson T, Drefahl S, Ahlborn A. Age-specific trends in morbidity, mortality and case-fatality from cardiovascular disease, myocardial infarction and stroke in advanced age: evaluation in the Swedish population. *PLoS One* 2013;8:e64928.
143. Mookadam F, Arthur HM. Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview. *Arch Intern Med* 2004;164:1514-8.
144. Moran A, Odden MC. Trends in myocardial infarction mortality in Spain and the United States: a downhill or uphill race in the twenty-first century? *Rev Esp Cardiol* 2012;65:1069-71.
145. Mørkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE, Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals. The HUNT Study, Norway. *J Am Coll Cardiol* 2013; pii: S0735-1097:06481-4.



146. Mostofsky E, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH, Muller JE, Mittleman MA. Risk of Acute Myocardial Infarction After the Death of a Significant Person in One's Life. *Circulation* 2012;125:491-6.
147. Muller JE, Abdela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-13.
148. Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008;29:1316-26.
149. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Grainger R, Grant B, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen

B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laden F, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Levinson D, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mock C, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leòn FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiebe N, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, AlMazroa MA, Memish ZA.. Disability-adjusted years

- (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010; *Lancet* 2012;380:2197-223.
150. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012;366:54-63.
  151. Netterstrøm B, Kristensen TS, Sjøøl A. Psychological job demands increase the risk of ischaemic heart disease: a 14-year cohort study of employed Danish men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:414-20.
  152. Nguyen HL, Saczynski JS, Gore JM, Waring ME, Lessard D, Yarzebski J, Reed G, Spencer FA, Li SX, Goldberg RJ. Long-term trends in short-term outcomes in acute myocardial infarction. *Am J Med* 2011;124:939-46.
  153. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics 2012 edition. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis 2012.
  154. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J* 2013. [Epub ahead of print].
  155. Nielsen KM, Faergeman O, Larsen ML, Foldspang A. Danish singles have a twofold risk of acute coronary syndrome: data from a cohort of 138 290 persons. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:721-8.
  156. Nielsen FE, Mard S. Single-living is associated with increased risk of long-term mortality among employed patients with acute myocardial infarction. *Clin Epidemiol* 2010;2:91-8.
  157. Norekvål TM, Fridlund B, Rokne B, Segadal L, Wentzel-Larsen T, Nordrehaug JE. Patient-reported outcomes as predictors of 10-year survival in women after acute myocardial infarction. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:140.
  158. Norris RM. Coronary disease. The natural history of myocardial infarction. *Heart* 2000;83:726-30.
  159. Oda E, Goto M, Matsushita H, Takarada K, Tomita M, Saito A, Fuse K, Fujita S, Ikeda Y, Kitazawa H, Takahashi M, Sato M, Okabe M, Aizawa Y. The association between obesity and acute myocardial infarction is age- and gender-dependent in a Japanese population. *Heart Vessels* 2013;28:551-8.

160. Ognjanov G. Serbian Business Culture. In: Doing bussines with Serbia. Ed, M Terterov. GMB Publishing Ltd, 2<sup>nd</sup> ed. London, UK: 2006. pp. 31-7.
161. Oliveira A, Rodriguez-Artalejo F, Gaio R, Santos C. Major habitual dietary patterns are associated with acute myocardial infarction and cardiovascular risk markers in a Southern European population. *J Am Diet Assoc* 2011;111:241-50.
162. O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, DiNicolantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1043-51.
163. O'Shea JC, Wilcox RG, Skene AM, Stebbins AL, Granger CB, Armstrong PW, Bode C, Ardissino D, Emanuelsson H, Aylward PE, White HD, Sadowski Z, Topol EJ, Califf RM, Ohman EM. Comparison of outcomes of patients with myocardial infarction when living alone versus those not living alone. *Am J Cardiol* 2002;90:1374-7.
164. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Dey D, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines TC, Dunning A, Min JK. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013;15:1081-6.
165. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006;84:322-7;quiz 466-7.
166. Papakonstantinou NA, Stamou MI, Baikoussis NG, Goudevenos J, Apostolakis E. Sex differentiation with regard to coronary artery disease. *J Cardiol* 2013;62:4-11.
167. Pare G, Serre D, Brisson D, Anand SS, Montpetit A, Tremblay G, Engert JC, Hudson TJ, Gaudet D. Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet* 2007;80:673-82.
168. Parkinson J, Bedford E. Cardiac infarction and coronary thrombosis. *Lancet* 1928;i:4-11.

169. Pasotti M, Arbustini E. The pathology of myocardial infarction in the pre- and post-interventional era. *Heart* 2006;92:1552-6.
170. Paykel ES, Prusoff BA, Uhlenhuth EH. Scaling of life events. *Archives of general psychiatry* 1971; 25:340-7.
171. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease. The Framingham Heart study. *Circulation* 2009;119:3078-84.
172. Peeters A, Nusselder WJ, Stevenson C, Boyko EJ, Moon L, Tonkin A. Age-specific trends in cardiovascular mortality rates in the Netherlands between 1980 and 2009. *Eur J Epidemiol* 2001;26:369-73.
173. Peeters A, Nusselder WJ, Stevenson C, Boyko EJ, Moon L, Tonkin A. Age-specific trends in cardiovascular mortality rates in the Netherlands between 1980 and 2009. *Eur J Epidemiol* 2011;26:369-73.
174. Pérez-Méndez O, Pacheco HG, Martínez-Sánchez C, Franco M. HDL-cholesterol in coronary artery disease risk: Function or structure? *Clin Chim Acta* 2014; 429:111-22.
175. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
176. Petersen S, Peto V, Rayne M. European cardiovascular disease statistics 2005 (monograph in the Internet). London: British Heart Foundation, University of Oxford; 2000.
177. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JPJ, Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-25.

178. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:968-76.
179. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality, A 22 year follow up of 12,149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *JECH* 2002; 56:702-6.
180. Rafique R, Amjad N. Dietary predictors of early-onset ischaemic heart disease in a sample drawn from a Pakistani population. *Heart Asia* 2012;4:129-34.
181. Rakuqi H, Kamitani A, Nakamura Y, Ohishi M, Kamide K, Nataka Y, Takami S, Hiqaki J, Oqihara T. Links between hypertension and myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;132:213-21.
182. Rastogi T, Vaz M, Spiegelman D, Reddy KS, Bharathi AV, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A. Physical activity and risk of coronary heart disease in India. *Int J Epidemiol* 2004;33:759-67.
183. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006;27:386–92.
184. Reikvam A, Hagen TP. Changes in myocardial infarction mortality. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011,131:468-470.
185. Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am* 2007;91:537-52.
186. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus DM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffaria D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220.

187. Roger VL. Myocardial infarction outcomes: "the times, they are a-changin". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:568-70.
188. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32–8.
189. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, Blackett KN, Sitthi-amorn C, Sato H, Yusuf S; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953-62.
190. Rosengren A, Subramanian SV, Islam S, Chow CK, Avezum A, Kazmi K, Sliwa K, Zubaid M, Rangarajan S, Yusuf S; INTERHEART Investigators. Education and risk for acute myocardial infarction in 52 high, middle and low-income countries: INTERHEART case-control study. *Heart* 2009;95:2014-22.
191. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:637–51.
192. Saramento-Leite R, Krepsky AM, Gottschall CAM. Acute myocardial infarction. One century of history. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:602-10.
193. Sasazuki S; Fukuoka Heart Study Group. Case-control study of nonfatal myocardial infarction in relation to selected foods in Japanese men and women. *Jpn Circ J* 2001;65:200-6.
194. Schaffer A, Verdoia M, Barbieri L, Aprami TM, Suryapranata H, Marino P, De Luca G; on behalf of the Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). High-Density Lipoproteins and Coronary Artery Disease: A Single-Center Cohort Study. *Angiology* 2013. [Epub ahead of print].
195. Schmaltz HN, Southern D, Ghali WA, Jelinski SE, Parsons GA, King KM, Maxwell CJ. Living Alone, Patient Sex and Mortality After Acute Myocardial Infarction. *J Gen Intern Med* 2007;22:572-8.
196. Schmidt M, Johannesdottir SA, Lemeshow S, Lash TL, Ulrichsen SP, Bøtker HE, Sørensen HT. Obesity in young men, and individual and combined risks of type 2 diabetes, cardiovascular morbidity and death before 55 years of age: a Danish 33-year follow-up study. *BMJ Open* 2013;3. pii: e002698.

197. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038-45.
198. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001;104:393-8.
199. Shah PK. Mechanism of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15S-22S.
200. Shah SJ, Krumholz HM, Reid KJ, Rathore SS, Mandawat A, Spertus JA, Ross JS. Financial stress and outcomes after acute myocardial infarction. *PloS One* 2012;7:e47420.
201. Sicree R, Shaw JE, Zimmet PZ. The global burden of diabetes. In: Gan D, ed. *Diabetes Atlas*. 2<sup>nd</sup> ed. Brussels: International Diabetes Federation 2003.
202. Sigdel M, Yadav BK, Gyawali P, Regmi P, Baral S, Regmi SR, Jha B. Non-high density lipoprotein cholesterol versus low density lipoprotein cholesterol as discriminating factor for myocardial infarction. *BMC Res Notes* 2012;5:640.
203. Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, Leitzmann MF, Schatzkin A. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med* 2009;169:562-71.
204. Smolina K, Wright L, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England 2004-2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:532-40.
205. Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 6:859-63.
206. Steyn K, Sliwa K, Hawken S, Commerford P, Onen C, Damasceno A, Ounpuu S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Africa. Risk Factors Associated With Myocardial Infarction in Africa The INTERHEART Africa Study. *Circulation* 2005;112:3554-61.
207. Strike PC, Steptoe A. Psychosocial factors in the development of coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;46:337-47.



208. Tao XU, Wei LI, Teo K, Xing-yu W, Liu LS, Yusuf S. Association of psychological risk factors and acute myocardial infarction in China: the INTERHEART China study. *Chin Med J* 2011;124:2083-8.
209. Takii T, Yasuda S, Takahashi J, Ito K, Shiba N, Shirato K, Shimokawa H: on behalf of the MIYAGI-AMI Study Investigators. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J* 2010;74:93-100.
210. Tavani A, Bertuzzi M, Negri E, Sorbara L, La Vecchia C. Alcohol, smoking, coffee and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1131-7.
211. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz R, Rashed W, Freeman R, Jiang L, Zhang X, Yusuf S; INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368:647-58.
212. Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS, Murabito JM, Wolf PA, Hayes MK, Levy D, D'Agosino RB, Benjamin EJ. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham heart Study participants. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1944-50.
213. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
214. Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med* 2014;174:15-22.
215. Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/WHF. Task Force for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
216. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/AHA/WHT. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67.

217. Topol EJ, Smith J, Plow EF, Wang QK. Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. *Hum Mol Genet* 2006;15:R117-23.
218. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial Infarction and coronary deaths in the World Health Organisation MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612.
219. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project population. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet* 1999;353:1547-57.
220. Velasco M, Rojas E. Non-q-wave myocardial infarction: comprehensive analysis of electrocardiogram, pathophysiology, and therapeutics. *Am J Ther* 2013;20:432-41.
221. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;18:C13-18.
222. Virtanen M, Heikkilä K, Jokela M, Ferrie JE, Batty GD, Vahtera J, Kivimäki M. Long working hours and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2012;176:586-96.
223. Von Känel R. Psychological distress and cardiovascular risk: what are the links? *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2163-5.
224. Vuk evi A, Deni LJ. Definicija ishemijske (koronarne) bolesti srca. U: Ostoji M. Ed: Prevensija ishemijske bolesti srca. Nacionalni vodi klini ke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2002. p. 10-8.
225. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *J Intern Med* 2006;259:493-519.
226. Wearn JT. Thrombosis of the coronary arteries, with infarction of the heart. *Am J med Sci* 1923;165:250-76.
227. Welch TD, Yang EH, Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 2012;37:237-310.

228. Wennberg M, Bergdahl IA, Hallmans G, Norberg M, Lundh T, Skerfving S, Stromberg U, Vessby B, Jansson JH. Fish consumption and myocardial infarction: a second prospective biomarker study from northern Sweden. *Am J Clin Nutr* 2011;93:27-36.
229. White HD, Chew D. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008;372:570-84.
230. WHO Expert Committee. Prevention of coronary heart disease. Who Technical Report Series 678. Geneva. World Health Organization, Geneva. 1982.
231. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 2004.
232. WHO. The global burden of disease 2004 update. WHO: Geneva 2004.
233. WHO. Global health risks - Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO: Geneva 2009.
234. WHO. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, World Health Organization, 2011.
235. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, Hennekens CH, Speizer FE. Reproducibility and Validity of A Semiquantitative Food Frequency Questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;122:51-65.
236. Willett WC, Reynolds RD, Cottrell-Hoehner S, Sampson L, Brown ML. Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire: comparison with a 1-year diet record. *J Am Diet Assoc* 1987;87:43-7.
237. Willich S. Circadian variation and triggering of cardiovascular events. *Vasc Med* 1999;4:41-9.
238. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998;16:1407-14.
239. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746-53.
240. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52

countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.

241. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366:1640-9.
242. Zhou J, Chew M, Ravn HB, Falk E. Plaque pathology and coronary thrombosis in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Scand J Clin Invest Suppl* 1999;230:3-11.

## 9. SPISAK SKRA ENICA

|       |  |
|-------|--|
| ACC   | American College of Cardiology   |
| AHA   | American Heart Association   |
| AIM   | Akutni infarkt miokarda  |
| AKS   | Akutni koronarni sindrom   |
| APC   | Annual percent change  |
| CHD   | Coronary heart diseases  |
| CI    | Confidence interval  |
| CK    | Kreatin kinaza   |
| CRP   | C reaktivni protein  |
| CVD   | Cardiovascular diseases  |
| DALY  | Godine života korigovane u odnosu na nesposobnost  |
| GPP   | Godišnja procentualna promena  |
| GRACE | Global Registry of Acute Coronary Events   |
| EKG   | Elektrokardiogram  |
| ESC   | European Society of Cardiology   |
| HDL   | High-density lipoprotein   |
| HO    | Hazardni odnos   |
| HR    | Hazard ratio   |
| HTA   | Hipertenzija   |
| IM    | Infarkt miokarda   |
| IP    | Interval poverenja   |
| IBS   | Ishemijske bolesti srca  |
| IMCP  | Institute of Medicine (US) Committee on Preventing the global epidemic of cardiovascular disease |
| ITM   | Indeks telesne mase  |
| IZJZS | Institut za Javno zdravlje Srbije  |
| KVB   | kardiovaskularne bolesti   |
| LDL   | Low-density lipoprotein  |
| MIOS  | Miocardial Infarction Onset Study  |

|        |  |
|--------|--|
| MONICA | Multinational MONItoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease                                |
| MZRS   | Ministarstvo zdravlja Republike Srbije   |
| NHANES | National health and Nutrition Examination Survey-disease and risk factor prevalence and nutrition statistics |
| NO     | Azot monoksid  |
| NSTEMI | Infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta   |
| OR     | Odd ratio  |
| PKI    | Perkutana koronarna intervencija   |
| PMP    | Punomasni mle ni proizvodi   |
| PPA    | Pozitivna porodi na anamneza   |
| RAKSS  | Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji  |
| RR     | Relativni rizik  |
| SCORE  | Systematic COronary Risk Evaluation  |
| SD     | Standardna devijacija  |
| SPSS   | Statistical Package for the Social Sciences  |
| STEMI  | Infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta   |
| SES    | Socioekonomski status  |
| SZO    | Svetska Zdravstvena Organizacija   |
| TIMI   | Thrombolysis in myocardial infarction  |
| UO     | Unakrsni odnos   |
| YLL    | Godine izgubljenog života  |

## 10. BIOGRAFIJA

Dr Isidora Vuj i je ro ena 25.04.1979. godine u Zrenjaninu, gde je završila Osnovnu školu, a zatim i Gimnaziju 1998. godine. Iste godine upisala je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, a diplomirala je 2005. godine sa prose nom ocenom 9,26.

Završni akademski specijalisti ki rad iz oblasti epidemiologije pod naslovom: “Anamnesti ka studija primarnog nefatalnog infarkta miokarda”, odbranila je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 11.07.2007. godine, pred Komisijom u sastavu: prof. dr Sandra Šipeti -Gruji i , mentor, prof. dr Hristina Vlajinac i prof. dr Bosiljka Vujsi Teši .

Doktorske studije iz epidemiologije upisala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu školske 2006/2007. godine. Od 2011. godine angažovana je na projektu Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije pod nazivom „*Epidemiološka istraživanja faktora rizika za odabrane poreme aje zdravlja*“ rukovodioca prof. dr Sandre Šipeti -Gruji i .

Zaposlila se kao asistent pripravnik na Institutu za epidemiologiju oktobra 2005. godine. Za asistenta je izabrana jula 2009. godine, a reizabrana jula 2012. godine. Specijalizaciju iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisala je aprila 2007. godine. Specijalisti ki ispit je položila oktobra 2010. godine sa odli nim uspehom.

Dr Vuj i je do sada objavila 13 nau nih radova u celini, od toga 5 kao prvi autor.

Dr Isidora Vuj i je 2004. godine bila na tronedeljnom usavršavanju na Univerzitetu u Roterdamu, Holandija, u okviru „*Erasmus Summer Programme*” iji je rukovodilac bio prof. dr Albert Hoffman i na jednonedeljnom usavršavanju u Rimu, Italija, na kursu „*Epidemiologic Principles and Methods*” kod prof. dr Kenneth Rothman.

Dr Isidora Vuj i govori engleski i služi se nema kim jezikom.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а \_\_\_\_\_ Вујчић Исидора \_\_\_\_\_

број индекса \_\_\_\_\_ 06-ДС-ЕП-3 \_\_\_\_\_

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

*„Фактори ризика за настанак примарног нефаталног инфаркта миокарда у*

*Београдској популацији”*

---

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанта

У Београду, 03. Марта 2014.

*Вујчић Исидора*

---



Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора \_\_\_\_\_ Исидора Вујчић \_\_\_\_\_

Број индекса \_\_\_\_\_ 06-ДС-ЕП-3 \_\_\_\_\_

Студијски програм \_\_\_\_\_ Епидемиологија \_\_\_\_\_

Наслов рада \_\_\_\_\_ „Фактори ризика за настанак примарног нефаталног инфаркта миокарда у београдској популацији” \_\_\_\_\_

Ментор \_\_\_\_\_ Проф. др Сандра Шипетић-Грујичић \_\_\_\_\_

Потписани/а \_\_\_\_\_ Исидора Вујчић \_\_\_\_\_


Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанта

У Београду, \_\_\_\_\_ 03. Марта 2014. \_\_\_\_\_

 \_\_\_\_\_

Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Фактори ризика за настанак примарног нефаталног инфаркта миокарда у београдској популацији“

која је моје ауторско дело.

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

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанта

У Београду, 03. Марта 2014.

