

Bacteriuria asintomática como factor asociado al infarto agudo del miocardio

Asymptomatic bacteriuria as a factor associated to acute myocardial infarction

JAIME ENRIQUE PAILLIER, ERIK JAVIER TRESPALACIOS, JAIME ANDRÉS CALLE
• MEDELLÍN (COLOMBIA)

Resumen

Introducción: la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria en la cual la estabilidad de la placa coronaria y su ruptura con el desencadenamiento de infarto agudo de miocardio podría estar influenciada por infecciones microbianas a través de la producción de mediadores inflamatorios, estas moléculas también se producen en pacientes con bacteriuria asintomática, condición frecuente después de los 65 años.

Objetivo: se desarrolló un estudio comparativo para determinar si la bacteriuria asintomática está asociada con el infarto agudo de miocardio.

Material y métodos: se incluyeron pacientes mayores de 65 años con enfermedad coronaria aterosclerótica o alto riesgo de padecerla. Como casos se escogieron pacientes con infarto agudo de miocardio en dos instituciones hospitalarias de cuarto nivel en Medellín Colombia. El cálculo del Odds ratio ajustado se realizó mediante un modelo de regresión logística.

Resultados: se estudiaron 60 casos y 120 controles. La edad promedio fue 74.94 ± 7.08 años. Se documentaron 37 casos de bacteriuria asintomática entre los 180 pacientes, para una prevalencia igual a 20.6% con predominio en el género femenino (12.4 vs 32%). La proporción de bacteriuria asintomática en los casos fue 15% y en los controles 23.3%, para un OR crudo de 0.58 (IC 95%: 0.25-1.32) y un OR ajustado de 1.31 (IC 95%: 0.53-3.26).

Conclusión: no se encontró una asociación entre bacteriuria asintomática e infarto agudo de miocardio. Se requieren estudios adicionales para determinar si existe esta asociación. (*Acta Med Colomb 2014; 39: 228-232*)

Palabras clave: bacteriuria, infarto de miocardio, aterosclerosis, enfermedad coronaria, factores de riesgo, modelos logísticos, tracto urinario, infección.

Abstract

Introduction: atherosclerosis is an inflammatory disease in which the stability of coronary plaque and its rupture with the onset of acute myocardial infarction could be influenced by microbial infections through production of inflammatory mediators. These molecules also occur in patients with asymptomatic bacteriuria, common condition after age 65.

Objective: a comparative study to determine if asymptomatic bacteriuria is associated with acute myocardial infarction was developed.

Material and methods: patients over 65 with atherosclerotic coronary artery disease or patients at high risk of developing it, were included. Patients with acute myocardial infarction in two hospitals in fourth level in Medellín (Colombia) were chosen. The calculation of adjusted Odds ratio was performed using a logistic regression model.

Results: 60 cases and 120 controls were studied. The mean age was 74.94 ± 7.08 years. 37 cases of asymptomatic bacteriuria among 180 patients were documented, for a prevalence equal to 20.6% with female predominance (12.4 vs 32%). The proportion of asymptomatic bacteriuria in the cases was 15% and in controls 23.3% for a crude OR of 0.58 (95% CI 0.25 - 1.32) and an adjusted OR of 1.31 (95% CI 0.53 - 3.26).

Dr. Jaime Enrique Paillier: Internista. Aspirante a Magister en Epidemiología, Universidad CES. Médico en Cuidados Intensivos, Hospital General de Medellín; Dr. Erik Javier Trespalacios: Internista-Cardiólogo Clínico. Fellow en Ecocardiografía, Universidad CES, Clínica Medellín; Dr. Jaime Andrés Calle: Médico, Universidad CES. Médico en Cuidados Especiales, Hospital General de Medellín. Medellín (Colombia). Correspondencia: Dr. Jaime Enrique Paillier. Medellín (Colombia).

E-mail: paillier999@gmail.com
paillier999@hotmail.com

Recibido: 29/VII/2013 Aceptado: 1/VIII/2014

Conclusion: no association between asymptomatic bacteriuria and acute myocardial infarction was found. Further studies are required to determine whether this association exists. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 228-232).

Keywords: *bacteriuria, myocardial infarction, atherosclerosis, coronary disease, risk factors, logistic models, urinary tract, infection.*

Introducción

En 2008 la cardiopatía isquémica fue la primera causa de mortalidad a nivel mundial explicando 7 254 000 muertes para ese año y se estima que para 2030 esta cifra se incremente en 50% (1, 2). Para el periodo de 2007 a 2010 la prevalencia de infarto agudo de miocardio en Estados Unidos de América en personas mayores de 20 años fue 2.9%, siendo mayor en los hombres (4.2%) que en las mujeres (1.7%) con una incidencia de 525 000 nuevos casos y 190 000 casos recurrentes. El promedio de edad para la aparición del primer infarto de miocardio fue 64.7 años en hombres y 70.2 años en mujeres (3). De manera similar la primera causa de mortalidad en Colombia en 2008 fue la enfermedad isquémica del corazón con 28 752 muertes, manteniéndose como principal causa para 2012 (4, 5).

Mientras que algunos factores de riesgo para el infarto agudo de miocardio están claramente establecidos; hipertensión, diabetes, tabaquismo, dislipidemia, obesidad y factores psicosociales (6-9), en la actualidad se investiga la existencia de otros factores asociados basados en la naturaleza inflamatoria de la placa aterosclerótica (10) y en el papel que juegan en su ruptura mediadores inflamatorios liberados en infecciones sistémicas (11). Existe evidencia de la relación entre infarto agudo de miocardio e infección por agentes microbianos. En una investigación que evaluó la infección como estímulo para la oclusión coronaria se encontró una mayor concentración de anticuerpos tipo IgA contra *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, un patógeno periodontal, anticuerpos contra la proteína de choque térmico de *C. pneumoniae* (CpnHSP60) y contra la proteína de choque térmico humano (CpnHSP60) en pacientes con oclusión coronaria aguda (12). En otro estudio que realizó un seguimiento a tres años de pacientes con enfermedad periodontal se encontró que esta condición era predictora de recurrencia de síndromes coronarios agudos. Entre estos procesos inflamatorios y como potencial factor asociado se encuentra la inflamación infecciosa del tracto urinario (13), de particular importancia la bacteriuria asintomática la cual se ha demostrado incrementa las concentraciones del receptor del factor de necrosis tumoral y de neutrófilos en pacientes de edad avanzada (14). Adicionalmente la prevalencia de esta condición se incrementa significativamente después de los 65 años y su tratamiento sólo se brinda a pacientes embarazadas y a pacientes que serán sometidos a procedimientos de la vía urinaria (15).

Se desarrolló un estudio comparativo para determinar si la bacteriuria asintomática se encuentra asociada con infarto

agudo de miocardio en pacientes mayores de 65 años con enfermedad aterosclerótica.

Material y métodos

La recolección de la muestra se desarrolló entre junio de 2011 y marzo de 2013 en la Clínica Medellín y el Hospital General de Medellín. Se incluyeron pacientes mayores de 65 años hospitalizados con enfermedad coronaria o alta probabilidad de padecerla (equivalentes coronarios): enfermedad arterial periférica, enfermedad arterial carotídea sintomática, aneurisma de aorta abdominal (confirmadas mediante imagenología), diabetes mellitus o enfermedad renal crónica (16, 17). Se designaron como casos los pacientes con infarto agudo de miocardio (18), los cuales eran reclutados para el estudio a su llegada en el servicio de urgencias. Los controles fueron los participantes sin infarto agudo seleccionados en el servicio de urgencias y hospitalización. Se excluyeron pacientes con consumo de antibióticos sistémicos en los siete días previos, sondaje vesical permanente, pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sintomatología urinaria (disuria, polaquiruria, tenesmo vesical), foco infeccioso activo, anticoagulados y pacientes inmunodeprimidos (cáncer activo, inmunodeficiencias, tratamiento con dosis altas de corticoides, quimioterapia, radioterapia).

Se calculó el tamaño muestral con los siguientes valores: poder de 80%, α : 5%, OR de estudio previo: 3 (13), prevalencia de bacteriuria asintomática en mayores de 65 años: 16% (15, 19) y relación caso control 1:2, resultando en 60 casos y 120 controles.

Los datos sobre antecedentes médicos, examen físico y resultados de laboratorio fueron obtenidos mediante entrevista, el perímetro abdominal se registró a la altura del ombligo. Se obtuvieron muestras de orina para cultivo mediante micción espontánea o sondaje vesical y la determinación de bacteriuria asintomática se realizó teniendo en cuenta el método de colección y el recuento absoluto de colonias en el urocultivo (15). Adicionalmente se determinó el colesterol LDL, HDL y triglicéridos para los pacientes sin información reciente. Para este estudio se contó con consentimiento informado por escrito de los participantes y la aprobación del comité de ética de la Universidad CES y de las instituciones participantes.

Para las variables continuas se determinó la media y desviación estándar previa verificación de normalidad con la prueba de Kolmogorov Smirnov, para las variables cualitativas se determinaron las frecuencias absolutas y relativas. La diferencia de las variables cuantitativas entre

casos y controles se realizó con la prueba T de Student de muestras independientes y para la diferencia de proporciones se usó la prueba exacta de Fisher. Se trabajó con un nivel de significancia de 5%.

Se estimó la asociación entre bacteriuria e infarto agudo de miocardio por medio de la razón de disparidad cruda y ajustada por los factores de riesgo. El ajuste de la razón de disparidad se realizó mediante un modelo de regresión logística binario en el que se incluyeron las covariables con diferencias significativas ($p < 0.25$) en el análisis bivariado entre casos y controles. Para el procesamiento de los datos se usó el programa SPSS®.

Resultados

La muestra total fue de 180 pacientes (60 casos y 120 controles) de los cuales 58.3% fueron hombres. La edad promedio fue 74.94 ± 7.08 años y el participante de mayor edad tuvo 97 años.

La depuración media de creatinina fue 55.94 mg/dl/min. El 93.3% de los participantes eran sedentarios y el tipo de infarto prevalente fue sin ST elevado (63.3%).

Las Figura 1 muestra la distribución de las comorbilidades y factores de riesgo para el total de la muestra. En esta se observa que 70.6% de los participantes eran hipertensos. La prevalencia de diabetes fue 40% y 35% reportaron tabaquismo. En este último grupo la carga tabáquica promedio fue 23.88 ± 13.62 paquetes/año.

En la Figura 2 se ilustra la distribución de comorbilidades y factores de riesgo según género. Se observa que de la frecuencia de diabetes e hipertensión arterial fue mayor en mujeres mientras que las demás condiciones predominaron en hombres.

Se documentaron 37 casos de bacteriuria asintomática entre los 180 pacientes estudiados, para una prevalencia igual a 20.6% con predominio en el género femenino (12.4 vs 32%). La proporción de bacteriuria asintomática en los casos fue 15% y en los controles de 23.3% para un OR no ajustado de 0.58 (IC 95%: 0.25-1.32, $p=0.26$).

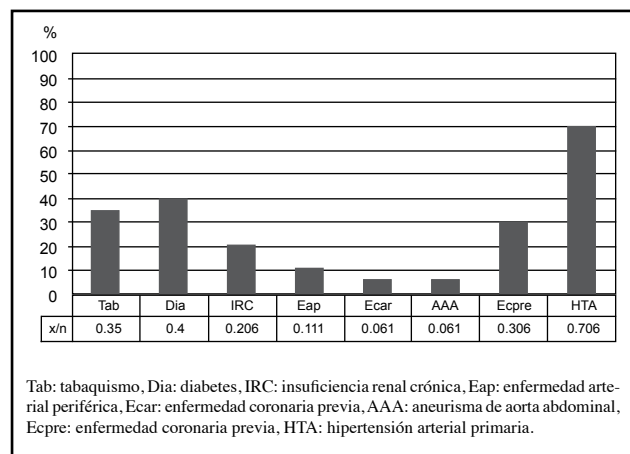


Figura 1. Distribución de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular.

La Tabla 1 resume las características generales de los grupos. La proporción de mujeres fue mayor en el grupo con bacteriuria asintomática, las demás variables se distribuyeron de manera similar entre paciente con y sin bacteriuria asintomática.

Tabla 1. Características de 180 pacientes con factores de riesgo para infarto agudo de miocardio.

Características	Pacientes con BacAsim*, n = 37	Pacientes sin BacAsim n = 143	p
Edad (años)	75 (RI**: 70.5-80.5)	73 (RI: 69-79)	0.33
Mujeres*	24 (64.9%)	51 (35.7%)	0.00
Hipertensión arterial primaria	29 (78.4%)	98 (68.5%)	0.33
Tabaquismo	13 (35.1%)	50 (35%)	0.99
Paquetes/año	0 (RI: 0-17.5)	0 (RI: 0-15)	0.87
Diabetes mellitus*	20 (54.1%)	52(36.4%)	0.07
Falla renal crónica	9 (24.3%)	28 (19.6%)	0.68
Enfermedad arterial periférica	4 (10.8%)	16 (11.2%)	0.99
Enfermedad carotídea	2 (5.4%)	9 (6.3%)	0.98
Enfermedad coronaria previa	8(21.6%)	47 (32.9%)	0.26
Aneurisma de aorta abdominal	2 (5.4%)	9(6.3%)	0.90
Actividad física regular*	0 (0%)	12 (8.4%)	0.14
Tratamiento betabloqueador	13 (35.1%)	48 (33.6%)	0.98
ASA	19 (51.4%)	66 (46.2%)	0.70
Clopidogrel	1 (2.7%)	6 (4.2%)	0.96
Estatina	19 (51.4%)	67 (46.9%)	0.76
Perímetro abdominal (cm)	102.78 ± 11.75	97.54 ± 13.81	0.36
Colesterol LDL (mg/dL)	87.71 ± 37.30	94.39 ± 37.63	0.33
Triglicéridos (mg/dL)*	117.76 ± 47.62	140.70 ± 69.41	0.21
Colesterol HDL (mg/dL)*	39.29 ± 11.01	36.47 ± 11.43	0.18
Dep. de creatinina (ml/min)	57.37 ± 22.78	55.58 ±22.58	0.66
Infarto agudo de miocardio	9 (24.3%)	51 (35.7%)	0.26

BacAsim: bacteriuria asintomática. ASA ácido acetilsalicílico.* Variables llevadas al modelo de regresión logística. RI**: rango intercuartílico. Para las variables edad y Paquetes/año se reportan las medianas.

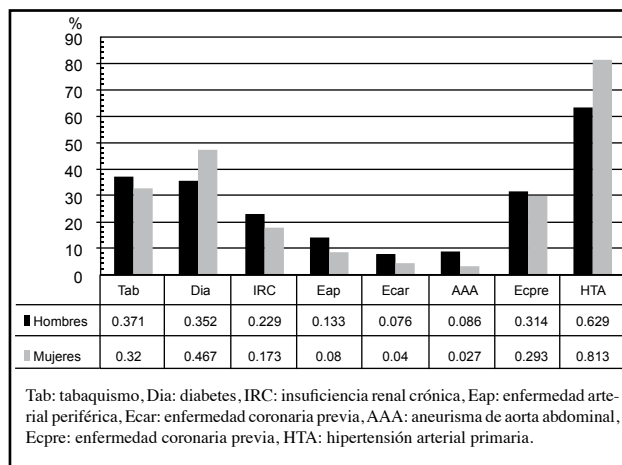


Figura 2. Distribución de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular según género.

Finalmente en la Tabla 2 se muestran las razones de disparidad ajustadas. El OR ajustado para las variables infarto agudo de miocardio y bacteriuria asintomática fue: 1.31 (IC: 95%: 0.53-3.26, $p = 0.55$), indicando una asociación sin significancia estadística. Adicionalmente en esta muestra sólo se encontró como factor de riesgo significativo para el infarto agudo de miocardio la diabetes mellitus (OR: 2.7, IC: 95%: 1.31-5.62).

Discusión

Según nuestra revisión de la literatura prácticamente no hay estudios en los que se haya investigado el papel de la infección urinaria en el infarto agudo de miocardio y éste es el primer trabajo que evalúa la asociación entre bacteriuria asintomática e infarto de miocardio. En la investigación de Sims *et al* (13), se comparó la frecuencia de infección urinaria retrospectivamente entre 100 pacientes con infarto agudo de miocardio y 100 controles con enfermedad coronaria documentada, encontrando una asociación significativa (OR: 3.95%; IC: 1.3-6.8). En este estudio el diagnóstico de infección se realizó con base en el recuento de leucocitos en el examen de orina, prueba que tiene una sensibilidad y especificidad inadecuada para el diagnóstico de infección del tracto urinario y en el que probablemente se incluyeron pacientes con infección urinaria y bacteriuria asintomática. A diferencia de este último el presente estudio sólo incluyó pacientes con bacteriuria asintomática diagnosticados mediante cultivo de orina el cual es la prueba de referencia.

En esta población la prevalencia de bacteriuria asintomática fue 20.6%, más alta que la reportada en estudios previos sugiriendo una mayor frecuencia de esta condición en nuestra población mayor de 65 años (15).

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra el diseño transversal, este último fue necesario ya que el cultivo de orina no es un paraclínico rutinario en la atención de pacientes sin sintomatología urinaria. Otra limitación fue la no realización de coronariografía a los controles para verificar la presencia de enfermedad coronaria lo cual es debido a limitaciones éticas por la indicación actual de no realizar coronariografía para evaluación del riesgo a pacientes asintomáticos sin evidencia de isquemia en las pruebas no invasivas (20). En su lugar se seleccionaron como controles pacientes con enfermedad aterosclerótica en la circulación no coronaria basados en la alta correlación con coronariopatía y dado que la aterosclerosis es un fenómeno que afecta toda la vasculatura arterial (21). En el caso de enfermedad carotídea, ésta tiene un valor predictivo positivo y negativo de 91 y 92% respectivamente en la predicción de placas ateroscleróticas coronarias (22, 23). La coexistencia entre aneurisma aterosclerótico de aorta abdominal y enfermedad coronaria es del 71% (24), una relación similar se ha documentado con la enfermedad arterial de los miembros inferiores y la falla renal (25, 17). Adicionalmente el grado de enfermedad periférica arterial se correlaciona con la severidad de la enfermedad coronaria (26).

Tabla 2. Odds Ratios crudos y ajustados para factores de riesgo asociados con infarto agudo de miocardio.

Covariable	OR (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)
Diabetes		2.7 (1.31-5.62)
Género		1.74 (0.82-3.68)
Actividad física regular		0.2 (0.05-0.73)
Colesterol HDL (mg/dL)		1 (0.99-1.05)
Triglicéridos (mg/dL)		0.99 (0.99-1)
Bacteriuria asintomática	0.58 (0.25-1.32)	1.31 (0.53-3.26)
R ² de Nagelkerke = 0.15. Prueba de Hosmer y Lemeshow: $p = 0.09$. Porcentaje global de clasificación: 70.6.		

A pesar de la alta correlación entre enfermedad vascular periférica y aterosclerosis coronaria es posible que se hayan incluido controles con coronarias sanas lo cual no permitiría evidenciar un potencial papel de la bacteriuria asintomática en el desencadenamiento de infarto agudo de miocardio por inestabilidad y ruptura de la placa aterosclerótica. Finalmente nuestro estudio no es concluyente para sugerir una asociación entre bacteriuria asintomática e infarto agudo de miocardio en mayores de 65 años a pesar del ajuste de variables confusoras. Se requieren estudios adicionales preferiblemente de cohorte prospectivos y de mayor tamaño que permitan establecer si existe tal asociación.

Conclusión

En el presente trabajo no se evidenció una asociación significativa entre bacteriuria asintomática e infarto agudo de miocardio. Se requiere de estudios adicionales y de mayor poder para aclarar si existe alguna relación.

Agradecimientos

Queremos agradecer la participación del doctor William Ríos, quien realizó contribuciones importantes durante la recolección de datos al presente trabajo.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Financiación

La financiación del presente trabajo estuvo a cargo de los propios autores. El Hospital General de Medellín contribuyó con el procesamiento de los urocultivos y con la medición de lípidos en sangre de algunos participantes.

Referencias

1. **World Health Organization.** Cause-specific mortality, region data by country [Internet]: WHO; 2008 [cited 2013 Mar 12]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.887>.
2. **World Health Organization.** Estadísticas sanitarias mundiales 2012. [Internet]: World Health Organization; 2012 [cited 2013 Mar 10]. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/es/
3. **Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al.** Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012 Dic 12; **127**(1): e6-e245.
4. **DANE.** Defunciones 2008 [Internet]: DANE; 2008 [cited 2013 Mar 12]. Available from: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=206&Itemid=119
5. **DANE.** Defunciones No fetales 2012 preliminar [Internet]: DANE; 2008 [cited

- 2013 Mar 12]. Available from: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=1807&Itemid=119
6. **Dawber TR, Kannel WB, Revotskien N, Stokes J 3rd, Kagan A, Gordon T.** Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health.* 1959 Oct; **49(10)**: 1349-56.
 7. **Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM.** Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Dis Chest* 1969 Jul; **56(1)**: 43-52.
 8. **Kannel WB, LeBauer EJ, Dawber TR, McNamara PM.** Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham study. *Circulation* 1967 Apr; **35(4)**: 734-44.
 9. **Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al.** Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004 Sep 11; **364(9438)**: 937-52.
 10. **Libby P, Ridker PM, Hansson GK.** Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dic 1; **54(23)**: 2129-38.
 11. **Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S.** Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J.* 2007; **34(1)**: 11-8.
 12. **Pesonen E, El-Segaier M, Persson K, Puolakkainen M, Sarna S, Ohlin H, et al.** Infections as a stimulus for coronary occlusion, obstruction, or acute coronary syndromes. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009 Dic; **3(6)**: 447-54.
 13. **Sims JB, De Lemos JA, Maewal P, Warner JJ, Peterson GE, McGuire DK.** Urinary tract infection in patients with acute coronary syndrome: a potential systemic inflammatory connection. *Am Heart J.* 2005 Jun; **149(6)**: 1062-5.
 14. **Priø TK, Bruunsgaard H, Røge B, Pedersen BK.** Asymptomatic bacteriuria in elderly humans is associated with increased levels of circulating TNF receptors and elevated numbers of neutrophils. *Exp Gerontol.* 2002 May; **37(5)**: 693-9.
 15. **Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM.** Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005 Mar; **40(5)**: 643-54.
 16. **Lipsy RJ.** The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Manag Care Pharm.* 2003 Jan-Feb; **9(1 Suppl)**: 2-5.
 17. **Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, et al.** Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jan; **55(1)**: 21-30.
 18. **Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al.** Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007 Nov 27; **116(22)**: 2634-53.
 19. **Baskin D.** Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Am J Med.* 1987 Nov; **83(5)**: 1003.
 20. **Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al.** 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dic 18; **60(24)**: e44-e164.
 21. **Dormandy J, Heeck L, Vig S.** Lower-extremity arteriosclerosis as a reflection of a systemic process: implications for concomitant coronary and carotid disease. *Semin Vasc Surg.* 1999 Jun; **12(2)**: 118-22.
 22. **Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P.** Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke* 1999 May; **30(5)**: 1002-7.
 23. **Novo S, Corrado E, Novo G, Dell'oglio S.** Association of carotid atherosclerosis with coronary artery disease: comparison between carotid ultrasonography and coronary angiography in patients with chest pain. *G Ital Cardiol* 2012 Feb; **13(2)**: 118-23.
 24. **Sukhija R, Aronow WS, Yalamanchili K, Sinha N, Babu S.** Prevalence of coronary artery disease, lower extremity peripheral arterial disease, and cerebrovascular disease in 110 men with an abdominal aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 2004 Nov 15; **94(10)**: 1358-9.
 25. **Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Foster ED.** Coronary artery disease in diabetic and nondiabetic patients with lower extremity arterial disease: A report from the Coronary Artery Surgery Study Registry. *Am Heart J* 1998 Jun; **135(6)**: 1055-62.
 26. **Hussein AA, Uno K, Wolski K, Kapadia S, Schoenhagen P, Tuzcu EM, et al.** Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 8; **57(10)**: 1220-5.