

## Características Clínicas e Eventos Adversos em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda e História de Doença Arterial Periférica

*Clinical Characteristics and Adverse Events in Acute Coronary Syndrome Patients with a History of Peripheral Arterial Disease*

Yun-Peng Kang, Li-Ying Chen, Tie-Duo Kang, Wen-Xian Liu<sup>id</sup>

Beijing An Zhen Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing – China

### Resumo

**Fundamento:** Na observação clínica, os pacientes com síndrome coronariana aguda com doença arterial periférica têm prognóstico ruim, portanto, a relação entre as doenças e as características clínicas precisa ser mais explorada.

**Objetivos:** Este estudo tem o objetivo de investigar características clínicas e fatores de risco independentes para eventos adversos hospitalares em pacientes com síndrome coronariana aguda e história de doença arterial periférica (DAP).

**Métodos:** Foram incluídos no estudo 5682 pacientes com síndrome coronariana aguda. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de DAP prévia: grupo DAP (n = 188) e grupo sem DAP (n = 5494, grupo controle). Em seguida, foram analisadas características clínicas e a incidência de eventos adversos hospitalares nesses grupos; um  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** A idade dos pacientes com DAP foi maior que a idade do grupo controle ( $65,5 \pm 10,3$  anos vs.  $58,6 \pm 11$  anos,  $p < 0,001$ ), e a proporção de pacientes com história de diabetes ou acidente vascular cerebral foi maior no grupo DAP que no grupo controle [73 (39%) vs. 1472 (26,8%),  $p = 0,018$ ; 36 (19,3%) vs. 396 (7,2%),  $p < 0,001$ ). A análise de regressão logística multivariada para eventos adversos hospitalares mostrou que história de DAP (OR = 1,791,  $p = 0,01$ ), história de diabetes (OR = 1,223,  $p = 0,001$ ), e idade  $> 65$  anos de idade (OR = 4,670,  $p < 0,001$ ) foram fatores de risco independentes para eventos adversos hospitalares.

**Conclusão:** DAP prévia, idade avançada, e história de diabetes são fatores de risco independentes para eventos adversos hospitalares em pacientes com síndrome coronariana aguda. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(3):367-372)

**Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda; Aterosclerose; Mortalidade; Doença Arterial Periférica; Hospitalização/complicações; Diabetes Mellitus; Fatores de Risco.

### Abstract

**Background:** In clinical observation, patients with acute coronary syndrome complicated with peripheral artery disease have poor prognosis, so the relationship between the diseases and clinical characteristics need to be further explored.

**Objective:** This study aims to investigate clinical characteristics and independent risk factors for in-hospital adverse events in acute coronary syndrome patients with a history of peripheral arterial disease (PAD).

**Methods:** A total of 5,682 patients with acute coronary syndrome were included into this study. These patients were divided into two groups according to the presence or absence of a history of PAD: PAD group (n = 188), and non-PAD (control) group (n = 5,494). Then, the clinical characteristics and incidence of in-hospital adverse events were analyzed;  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** The age of PAD patients was higher than that in the control group ( $65.5 \pm 10.3$  years vs.  $58.6 \pm 11$  years,  $p < 0.001$ ), and the proportion of PAD patients with diabetes history and stroke history was higher than that in the control group (73 [39%] vs. 1472 [26.8%],  $p = 0.018$ ; 36 [19.3%] vs. 396 [7.2%],  $p < 0.001$ ). The multivariate logistic regression analysis between groups based on in-hospital adverse events revealed that a history of PAD (OR = 1.791,  $p = 0.01$ ), a history of diabetes (OR = 1.223,  $p = 0.001$ ), and age of  $> 65$  years old (OR = 4.670,  $p < 0.001$ ) were independent risk factors for in-hospital adverse events.

**Conclusion:** A history of PAD, advanced age, and a history of diabetes are independent risk factors for in-hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(3):367-372)

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome; Atherosclerosis; Mortality; Peripheral Arterial Disease; Hospitalization/complications; Diabetes Mellitus; Risk Factors.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Wen-Xian Liu •

Beijing An Zhen Hospital affiliated to Capital Medical University - No. 2, Anzhen road, Chaoyang district Beijing 100029 – China

E-mail: [lw\\_x\\_lwxas88@163.com](mailto:lw_x_lwxas88@163.com)

Artigo recebido em 19/09/2018, revisado em 10/12/2018, aceito em 16/01/2019

DOI: 10.5935/abc.20190150

## Introdução

A aterosclerose é uma doença vascular sistêmica e uma das principais causas de morte e invalidez na população chinesa. Ocorre principalmente nas artérias coronárias e cerebrais, e afeta também as artérias periféricas (artérias das extremidades superiores e inferiores, artéria mesentérica e artéria carótida).

A doença arterial periférica (DAP) é um nome genérico que se refere a doenças vasculares, com exceção das doenças cerebrovasculares. O conceito restrito de DAP refere-se à estenose aterosclerótica ou oclusão das extremidades inferiores, que causa sintomas de isquemia crônica ou aguda nas extremidades inferiores.<sup>1</sup> Os pacientes com DAP têm alto risco de desenvolverem doença cardiovascular. Um estudo<sup>2</sup> mostrou que o risco de infarto de miocárdio aumentou em 20-60%, e o risco de morte causada por DAC aumentou em 2-6 vezes em pacientes com DAP. Assim, semelhante à DAC, a DAP pode atuar como um forte preditor de morte induzida por infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e outras doenças vasculares,<sup>3</sup> e está intimamente correlacionada com a ocorrência de morte por eventos cardiovasculares.<sup>4</sup> Uma vez que a proporção de pacientes com doença arterial nas extremidades inferiores é mais alta em pacientes com DAP, no presente estudo, a doença arterial de extremidades inferiores foi incluída no conceito de DAP, investigada e discutida.

## Métodos

**Participantes:** foram incluídos no estudo 5.682 pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) admitidos no Departamento de Cardiologia do Hospital Anzhen de Beijing no período entre abril de 2002 e agosto de 2016. Entre esses pacientes, 188 tinham história de DAP. A idade dos pacientes variou entre 36 e 84 anos, com mediana de 64 anos; 143 (76,1%) eram homens e 45 (23,9%) mulheres. Os demais 5.494 pacientes com SCA sem DAP constituíram o grupo controle. A idade desses pacientes variou de 25 a 90 anos, com mediana de 59 anos; 3.972 (72,3%) pacientes eram do sexo masculino e 1.522 (27,7%) do sexo feminino.

**Critérios de inclusão e de exclusão:** Pacientes com diagnóstico e tratamento para SCA, com história de DAP foram incluídos no estudo. Os critérios diagnósticos para SCA foram baseados nos critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2015.<sup>5</sup>

**Critérios de exclusão:** foram excluídos pacientes com internações prévias por infarto do miocárdio, infarto agudo do miocárdio causado por desprendimento de trombos, cirurgia intravascular, ou outras doenças; pacientes com choque cardiogênico, parada cardíaca e sangramento gastrointestinal na admissão; pacientes com doença infecciosa aguda, tumores malignos ou doenças autoimunes, e gestantes.

**Critérios diagnósticos para doenças relacionadas:** o diagnóstico de diabetes mellitus foi estabelecido com base nas diretrizes para a prevenção e tratamento de diabetes na China de 2013.<sup>6</sup> Os critérios para diagnóstico de diabetes basearam-se na presença de sintomas típicos de diabetes além de glicemia aleatória  $\geq 200$ mg/dL e/ou glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL e/ou glicemia duas horas após ingestão de solução de glicose  $\geq 200$ mg/dL. O diagnóstico de hipertensão foi estabelecido com base nas diretrizes para o manejo da hipertensão na China

(edição revisada de 2015).<sup>7</sup> O paciente foi diagnosticado com hipertensão se apresentasse pressão sistólica  $\geq 140$  mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa) ou pressão diastólica  $\geq 90$  mmHg. O diagnóstico de dislipidemia foi feito com base nas diretrizes para a prevenção e tratamento de dislipidemia em adultos na China (edição revisada de 2016):<sup>8</sup> triglicérides (TG)  $\geq 150$  mg/dL, colesterol total (CT)  $\geq 201$  mg/dL, lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)  $\geq 131$  mg/dL, lipoproteína de alta densidade (HDL)  $< 38$  mg/dL, e tabagismo  $\geq 10$  cigarros por dia por um ano ou mais.

**Coleta dos dados clínicos:** (1) foram coletados dados clínicos e demográficos basais dos pacientes, incluindo sexo, idade, índice de massa corporal, história de tabagismo, consumo de álcool, história familiar de DAC, e ocorrência de diabetes, hipertensão ou dislipidemia previamente; (2) foram registrados indicadores clínicos no período de 24 horas após internação, incluindo frequência cardíaca, pressão sistólica e diastólica. Amostras de sangue foram coletadas dos pacientes em jejum na manhã seguinte do dia da internação para as análises laboratoriais. Hemograma completo e contagem de plaquetas foram realizados usando um analisador automático e contagem de leucócitos; perfil lipídico (triglicérides, CT, LDL-C e HDL-C) foi determinado por um analisador bioquímico automático; a concentração de peptídeo natriurético tipo B foi determinada por radioimunoensaio, e os de troponina I foi determinada por espectrometria de massa. Os índices ecocardiográficos incluíram fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo. Os resultados da angiografia coronária foram registrados após admissão. Eventos adversos na internação incluíram insuficiência cardíaca esquerda, choque cardiogênico, parada cardíaca e morte.

## Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS versão 22.0. Os dados com distribuição normal foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão, os dados com distribuição não normal expressos em mediana e intervalo interquartil (P25, P75), e contagens expressas em porcentagens. Os dados com distribuição normal foram comparados usando o teste t para amostras independentes, e variáveis contínuas sem distribuição normal avaliadas pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis discretas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Foi realizada uma análise de regressão logística multivariada entre os grupos quanto aos eventos adversos durante internação. Usou-se teste bicaudal, e um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

**Comparação dos dados basais:** a idade média dos pacientes com DAP foi  $65,5 \pm 10,3$  anos, e a idade média do grupo controle foi  $58 \pm 11$  anos, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). A proporção de pacientes com diabetes mellitus no grupo com DAP foi 39%, enquanto no grupo sem DAP foi 26,8%, e a diferença foi estatisticamente significativa. A análise dos dados clínicos após readmissão revelou que os níveis de creatinina, CT e LDL-C foram significativamente maiores no grupo com DAP que no grupo sem DAP ( $p < 0,05$  para todos; Tabela 1).

Tabela 1 – Dados basais de pacientes com síndrome coronariana aguda com e sem história de doença arterial periférica admitidos no hospital

Características	SCA com história de DAP (n = 188)	SCA sem história de DAP (n = 5494)	p
Idade (anos)	65,5 ± 10,3	58,6 ± 11,0	< 0,001
Homens (%)	143(76,1)	3972(72,3)	0,472
História de hipertensão (%)	123(65,9)	3175(57,8)	0,129
História de diabetes mellitus (%)	73(39)	1472(26,8)	0,018
Dislipidemia (%)	24(12,5)	890(16,2)	0,464
História de tabagismo (%)	104(55,7)	3044(55,4)	0,987
História de etilismo (%)	30(15,9)	1170(21,3)	0,464
História de AVC (%)	36(19,3)	396(7,2)	< 0,001
Pressão sistólica (mmHg)	126,36 ± 20,25	124,47 ± 26,67	0,389
Pressão diastólica (mmHg)	72,47 ± 12,01	74,02 ± 13,03	0,233
FC (times/min)	76,09 ± 14,03	74,44 ± 19,37	0,280
Leucócitos (10 <sup>9</sup> /L)	7,3(5,9,9,7)	7,3(5,9,9,6)	0,801
Hemácias (10 <sup>12</sup> /L)	4,3(3,9,4,6)	4,5(4,1,4,8)	0,001
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	205,04 ± 69,76	206,88 ± 66,03	0,795
ALT (U/L)	26,0(17,0,41,0)	26,0(17,0,44,0)	0,510
Creatinina (mg/dL)	0,97(0,75,1,24)	0,87(0,75,1,02)	0,021
AU (mg/dL)	5,91 ± 1,89	5,78 ± 2,13	0,545
Glicemia jejum (mg/dL)	106,3(93,7,147,7)	108,1(93,7,136,9)	0,381
TG (mmol/L)	123,9(79,7,159,4)	132,8(88,5,185,9)	0,079
CT (mg/dL)	166,3(139,2,189,5)	154,6(127,6,170,1)	0,002
LDL-C (mg/dL)	100,62(81,3,123,8)	89,0(73,5,108,4)	0,004
HDL-C (mg/dL)	34,8(27,1,46,4)	34,8(30,9,46,4)	0,586
Dímero D (umol/L)	99,0(50,0,196,2)	105,0(50,0,188,0)	0,832

SCA: síndrome coronariana aguda; DAP: doença arterial periférica; AVC: acidente vascular cerebral; ALT: alanina aminotransferase; AU: albumina na urina; TG: triglicerídeos; CT: colesterol total; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade; HDL-C: lipoproteína de alta densidade.

Características da artéria coronária: angiografia coronária foi realizada em todos os pacientes incluídos. A doença de múltiplos vasos foi definida como a presença de dois ou mais ramos da artéria coronária ou seus principais ramos com estenose  $\geq 70\%$ .<sup>8,9</sup> De acordo com essas características, a doença foi dividida em três tipos: doença da artéria coronária principal esquerda ( $\geq 50\%$  estenose no tronco principal esquerdo), oclusão total (100% de estenose vascular), e calcificação. A proporção de pacientes com estenose em múltiplos vasos foi de 12,1% no grupo com DAP, significativamente maior que no grupo sem DAP ( $p < 0,05$ ). Em relação à DAC, oclusão, calcificação e lesões de bifurcação, a proporção de pacientes com essas doenças foi maior nos pacientes com SCA combinada com infarto que em pacientes sem infarto, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 2).

Comparação de eventos adversos na internação: os eventos adversos durante o tratamento hospitalar incluíram morte, choque cardiogênico, insuficiência cardíaca esquerda aguda, e ruptura cardíaca. A taxa de mortalidade hospitalar foi estatisticamente mais alta nos pacientes com SCA no

grupo com DAP (1,1%) em comparação a pacientes do grupo controle (0,4%) ( $p < 0,05$ , Tabela 3).

Após os pacientes serem agrupados quanto à presença desses eventos, as variáveis foram selecionadas para a análise de regressão logística múltipla. Os resultados mostraram que história de DAP (OR = 1,791,  $p = 0,01$ ), história de diabetes (OR = 1,223,  $p = 0,001$ ), e idade maior que 65 anos de idade (OR = 4,670,  $p < 0,001$ ) foram fatores de risco independentes para eventos adversos hospitalares (Tabela 4).

## Discussão

Há uma forte correlação entre doença cardíaca aterosclerótica e DAP.<sup>10</sup> Os pacientes com DAP apresentam doença aterosclerótica extensa, e com lesões geralmente mais graves. Assim, o risco de eventos ateroscleróticos nesse grupo é ainda maior. No estudo GRACE, aproximadamente 9,7% dos 41108 pacientes com SCA tiveram DAP.<sup>11</sup> No presente estudo, foram incluídos 5682 pacientes com SCA e, desses, 188 (3,3%) tinham história de DAP; essa proporção foi inferior à apresentada no estudo GRACE.

**Tabela 2 – Características das lesões na artéria coronária em pacientes com síndrome coronariana aguda com e sem história de doença arterial periférica [caso (%)]**

Características	SCA com história de DAP (n = 188)	SCA sem história de DAP (n = 5.494)	p
Doença da artéria coronária esquerda	9(4,8)	206(3,7)	0,777
Estenose de múltiplos vasos	22(12,1)	478(8,7)	0,015
Lesão de bifurcação	27(14,4)	917(16,7)	0,782
Lesão obstrutiva	18(4,3)	191(3,6)	0,511
História de diabetes Lesões calcificadas	3(0,7)	15(0,2)	0,656

SCA: síndrome coronariana aguda; DAP: doença arterial periférica.

**Tabela 3 – Incidência de eventos adversos em pacientes com síndrome coronariana aguda com e sem história de doença arterial periférica [caso (%)]**

Eventos	SCA com história de DAP (n = 188)	SCA sem história de DAP (n = 5494)	p
Morte	5(2,6)	23(0,4)	0,035
Choque cardiogênico	6(3,1)	203(3,7)	0,435
Insuficiência cardíaca esquerda aguda	7(3,7)	174(3,2)	0,355
Ruptura cardíaca	0(0)	2(0,03)	0,707

SCA: síndrome coronariana aguda; DAP: doença arterial periférica.

**Tabela 4 – Análise de regressão logística multivariada de eventos adversos hospitalares**

Itens	Erro padrão	OR	IC95%	p
História de DAP	0,220	1,791	1,05-2,88	0,010
História de hipertensão	0,169	1,112	0,79-1,55	0,529
História de diabetes mellitus	0,082	1,223	1,01-1,41	< 0,001
Idade > 65 anos	0,181	4,670	3,21-6,44	< 0,001
Doença de múltiplos vasos	1,015	0,625	0,08-4,57	0,643

DAP: doença arterial periférica.

A ocorrência e o desenvolvimento de aterosclerose estão fortemente correlacionados com a idade. Um estudo mostrou que pacientes com DAP têm idade mais avançada e têm maior risco de doença cardiovascular.<sup>12</sup> Além disso, o presente estudo mostrou que pacientes com SCA e com DAP como complicação eram mais velhos que os pacientes do grupo controle. A análise de regressão logística multivariada dos eventos adversos hospitalares entre os grupos mostrou que uma idade igual ou superior a 65 anos é um fator de risco independente para tais eventos (OR = 4,670,  $p < 0,001$ ). Quanto maior a idade, maior a incidência de eventos adversos, o que é consistente com os dados existentes na literatura. Portanto, mudanças no estado de saúde de pacientes com SCA idosos e história de DAP merecem atenção. No presente estudo, a incidência de acidente vascular cerebral em pacientes com SCA e história de DAP foi mais alta (19,3%) que nos controles, mas tal dado não afetou os eventos adversos hospitalares.

A dislipidemia é considerada um importante fator de risco para aterosclerose.<sup>13</sup> Estudos mostram que o colesterol está intimamente relacionado com a ocorrência e o desenvolvimento de DAP. O LDL-C exerce importante

papel na formação e no desenvolvimento de aterosclerose. Ainda, existem evidências que corroboram a relação entre LDL-C e DAP.<sup>14</sup> Nosso estudo revelou que o nível de LDL-C foi mais alto nos pacientes com DAP que no grupo controle. Portanto, deve-se enfatizar a terapia hipolipemiante para pacientes com SCA e DAP. Entre os fatores de risco comuns para aterosclerose, o diabetes tem sido bem reconhecido como um fator de risco independente para aterosclerose. O estudo ARIC<sup>15</sup> mostrou que, em comparação a pacientes com diabetes há 0-5 anos, o risco de DAP em pacientes com diabetes há pelo menos 6 anos aumentou significativamente, e o risco relativo foi de 1,24. O presente estudo também mostrou que uma história de diabetes foi um fator de risco independente para eventos adversos hospitalares (OR = 1,223,  $p < 0,001$ ). Em longo prazo, a hiperglicemia afeta a elasticidade e a rigidez das paredes dos vasos sanguíneos, o que leva à disfunção endotelial e à disfunção microcirculatória. Portanto, o controle da glicemia é uma medida necessária para reduzir a incidência de SCA e DAP.<sup>16</sup>

A análise das características das lesões arteriais coronárias revelou que, em comparação à doença da artéria coronária esquerda, lesões da bifurcação e calcificação, e outras DACs

graves, os pacientes com DAP apresentam doença de múltiplos vasos nas artérias coronárias com mais frequência. Ainda, a aterosclerose afetou extensas áreas das artérias coronárias. Portanto, lesões de múltiplos vasos tendem a indicar alterações extensas de mobilidade da parede, levando a um pior prognóstico, fato que também foi confirmado pelo presente estudo.

Em nosso estudo, a análise dos eventos adversos durante internação revelou que a mortalidade hospitalar em pacientes com SCA e DAP foi 1,1% ( $p = 0,035$ ), com diferença estatisticamente significativa em comparação ao grupo controle. Uma metanálise revelou que, após 2,7 anos de seguimento de pacientes com infarto agudo do miocárdio complicado e história de DAP, as mortes cardiovasculares ocorreram em 17,8% dos pacientes, 52,3% dos pacientes e somente 28% dos pacientes sem DAP relataram reinternação por infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e insuficiência cardíaca. Assim, a DAP é um fator de risco independente para prever piores desfechos.<sup>17</sup>

Pode-se concluir, portanto, que pacientes com história de DAP estão mais propensos a eventos adversos. No presente estudo, a mortalidade por eventos adversos foi mais baixa que a relatada na literatura. Tais diferenças podem ser atribuídas ao fato de que os indivíduos incluídos no presente estudo eram pacientes com SCA, incluindo pacientes de baixo risco como pacientes com angina instável. Ainda, não houve acompanhamento dos pacientes, e somente mortes cardiovasculares ocorridas durante a internação foram contabilizadas.

A limitação do estudo foi seu delineamento unicêntrico e retrospectivo; estudos realizados em um único centro podem apresentar viés na seleção dos casos. Além disso, nossa amostra (população de pacientes com SCA) incluiu pacientes com angina instável, infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, e infarto do miocárdio com elevação do

segmento ST. A diferença na gravidade entre essas doenças pode ter causado um viés de observação.

### Conclusão

Pacientes com SCA e história de DAP apresentam doença coronariana extensa e alta taxa de mortalidade hospitalar. História de DAP é fator de risco independente para eventos adversos hospitalares.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Yun-Peng K, Li-Ying C, Wen-Xian L; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Yun-Peng K, Li-Ying C, Tie-Duo K; Análise estatística: Tie-Duo K, Wen-Xian L; Redação do manuscrito: Yun-Peng K, Li-Ying C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Yun-Peng K, Tie-Duo K, Wen-Xian L.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo China Cardiovascular Disease Drug Research Foundation.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Referências

1. Patel MR, Conte MS, Cutlip DE, Dib N, Geraghty P, Gray W, et al. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: consensus definitions from Peripheral Academic Research Consortium (PARC). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(9):931-41.
2. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG, Singh S, McCoach CE, Bang H, et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardio-vascular events and major adverse limb events among patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000697.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistic 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(3):399-410.
4. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012;308(16):1660-7.
5. Rofi M, Patrono C, Colet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
6. Chinese Diabetes Society. Chinese guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus (2013 Edition). *Chin J Endocrinol Metab*. 2014;30(10):893-942.
7. China Hypertension Prevention Guidelines Revision Committee. Guidelines for prevention and treatment of hypertension in China 2010. *Chin J Cardiol*. 2011;39(7):579-616.
8. Chinese Joint Committee on Guidelines Revision for Prevention and Treatment of Adult Dyslipidemia. Chinese guidelines revision for prevention and treatment of adult dyslipidemia (2016 revised edition). *Chin J Cardiol*. 2016.4(10):833-53.
9. The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multi-vessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation*. 1997;96(6):1761-9.

10. Bertomeu V, Morillas P, Gonzalez-Juanatey JR, Quiles J, Guindo J, Soria F, et al. Prevalence and prognostic influence of peripheral arterial disease in patients >= 40 years old admitted into hospital following an acute coronary event. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36(2):189-96.
11. Froehlich JB, Mukherjee D, Avezum A, Budaj A, Kline-Rogers EM, López-Sendón J, et al. Association of peripheral artery disease with treatment and outcomes in acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J.* 2006;151(5):1123-8.
12. Fowkes FC, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013; 382(9901):1329-40.
13. Gunasekaran P, Jeevanantham V, Sharma S, Thapa R, Gupta K. Implications of the 2013 ACC/AHA cholesterol guidelines on contemporary clinical practice for patients with atherosclerotic coronary and peripheral arterial disease. *Indian Heart J.* 2017;69(4):464-8.
14. Amrock SM, Abraham CZ, Jung E, Morris PB, Shapiro MD. Risk Factors for Mortality Among Individuals With Peripheral Arterial Disease. *Am J Cardiol.* 2017;120(5):862-7.
15. Wattanakit K, Folosm AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in person with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 2005;180(2):389-97.
16. Signorelli SS, Katsiki N. Oxidative stress and inflammation: their role in the pathogenesis of peripheral artery disease with or without type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(6):547-54.
17. Inglis SC, Bechuk J, Al-Suhaim SA, Case J, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: an individual-patient meta-analysis of 28,771 patients in CAPRICORN, EPEHESUS, OPTIMAAL and VALIANT. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1094-101.

