

## Measurement of copper serum level in Acute Myocardial Infarction patients and comparing with CKmb and Troponin

Dr. Mohammad Imad Khayyat\*

Dr. Bassem Maarouf\*\*

Nagham Yahia AL -Alouni\*\*\*

(Received 5 / 1 / 2024. Accepted 14 / 2 / 2024)

### □ ABSTRACT □

**Background:** Proving the presence of a significant increase in serum copper values in acute myocardial infarction patients and finding a relationship between high levels of copper and cardiac marker CKmb enables us to distinguish high risk acute myocardial infarction patients who need more stringent control of cardiac risk factors , intensive treatment , and close medical follow up . Identifying the group of high risk patients enables us to make the decision to perform invasive interventions faster . .

**Objectives:** the main objective: Measuring the level of serum copper and CKmb in patients with acute myocardial infarction compared with normal people .

**Secondary objective:** Study of the relationship between the level of copper in serum and the level of CKmb in patients with acute myocardial infarction .

**Materials and methods:** Statistical study ( Case – Control ) , The research sample included 50 patients who were admitted to the emergency department at Tishreen University Hospital in Latakia within 12 hours of the appearance of clinical symptoms that indicate decreased myocardial ischemia during the time period between April 2022 – 2023 . The investigators included the research inclusion criteria .

A sample of 25 patients attending the hospital for other reasons was taken during the same time period , with the aim of comparing the serum copper level with them and studying the correlation between the serum copper level and CKmb .

The diagnosis of acute myocardial infarction was made by the doctors of the cardiology department at Tishreen University Hospital based on the clinical examination and symptoms , in addition to the results of the electrocardiogram and laboratory test values . Copper was also calibrated in the central laboratory at Tishreen University Hospital using the semi – automated HUMAN device using the colorimetric method , As for CKmb the calibration was done on automated devices in the hospital using the kinetic method .

**Results:** Serum copper values are higher in patients with acute myocardial infarction compared to normal people.

The value of serum copper in patients with acute myocardial infarction increases as the value of the cardiac marker CKmb increases

**Conclusion:** Measuring the level of serum copper in patients with acute myocardial infarction to help assess the severity of the injury and thus help speed up appropriate treatment procedures and prevent the occurrence of serious complications.

Further studies into the possibility of using copper chelators to reduce signs or slow the progression of ischemic heart disease .

**Key words:** Serum copper , Cardiac marker CKmb , Acute myocardial infarction .



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

\*Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Latakia - Syria.

\*\*Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Latakia - Syria.

\*\*\*Postgraduate student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Latakia - Syria.  
nagham.alalouni@tishreen.edu

## قياس مستوى نحاس المصل عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد ومقارنته مع قيم الكرياتين كيناز القلبية والتروبونين

د. محمد عماد خياط\*

د. باسم معروف\*\*

نغم يحيى العلوني\*\*\*

(تاريخ الإبداع 5 / 1 / 2024. قبل للنشر في 14 / 2 / 2024)

### □ ملخص □

خلفية الدراسة: إن إثبات وجود ارتفاع هام في قيم نحاس المصل عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد وإيجاد علاقة بين ارتفاع النحاس وارتفاع الواسم القلبي **CKMb** يمكننا من تمييز مرضى الاحتشاء الحاد عالي الخطورة والذين يحتاجون لمزيد من التشدد في ضبط عوامل الخطورة القلبية والعلاج المكثف والمتابعة الطبية للصيقة.

وإن تحديد مجموعته المرضي ذوي الخطورة العالية تمكننا من اتخاذ القرار بإجراء التداخلات الغازية بشكل أسرع الأهداف: الهدف الرئيسي: قياس مستوى نحاس المصل وال **CKMb** عند مرضى الاحتشاء القلبي عند مرضى الاحتشاء الطبيعيين **CKMb** عند مرضى الاحتشاء.

الهدف الثانوي: دراسة العلاقة بين مستوى النحاس في المصل ومستوى ال الحاد. المواد والطرق: دراسة إحصائية (حالة - شاهد) شملت عينة البحث 50 مريضاً من المرضى الذين تم إدخالهم إلى قسم الطوارئ في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في غضون 12 ساعة من ظهور الأعراض السريرية والتي تشير إلى نقص تروية عضلة القلب خلال الفترة الزمنية بين نيسان 2022 - 2023 والمحققين معايير الا شتمال بالبحث . تم اعتماد عينة 25 مريض من المرضى المراجعين للمستشفى لأسباب أخرى خلال الفترة الزمنية ذاتها بهدف مقارنة مستوى النحاس المصلي معهم ودراسة الارتباط ما بين مستوى النحاس المصلي والواسم القلبي **CKMb** .

تم وضع تشخيص احتشاء العضلة القلبية من قبل أطباء قسم القلبية في مستشفى تشرين الجامعي بناء على الفحص السريري والأعراض إضافة إلى نتائج تخطيط القلب الكهربائي وقيم التحاليل المخبرية , كما تم معايرة نحاس المصل في المخبر المركزي في مستشفى تشرين الجامعي باستخدام جهاز **HUMAN** نصف الآلي، بطريقة **CKMb** فقد تمت المعايرة على الأجهزة الآلية في المستشفى وذلك بالطريقة الاختبار اللوني أما الواسم القلبي الحركية .

النتائج: ترتفع قيمة نحاس المصل عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين . ترتفع قيمة نحاس المصل عند مرضى الاحتشاء الحاد كلما ارتفعت قيمة الواسم القلبي **CKMb** . الخلاصة: قياس مستوى نحاس المصل عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد للمساعدة في تقييم مدى خطورة الإصابة وبالتالي المساعدة في تسريع الإجراءات المناسبة للمعالجة ومنع حدوث الاختلاطات الخطيرة . إجراء المزيد من الدراسات حول إمكانية استخدام خالبيات النحاس لإنفاص علامات أو إبطاء تطور اعتلال القلب الإقفاري . الكلمات المفتاحية: نحاس المصل، الواسم القلبي **CKMb** , احتشاء العضلة القلبية الحاد .



حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

\* أستاذ - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\*أستاذ - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\*\*طالبة ماجستير - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

## مقدمة:

تعد الأمراض القلبية الوعائية السبب الأول للوفاة على مستوى العالم ، وتشكل الوفيات لأسباب قلبية إقفاريه **20%** من الوفيات في أوروبا وعلى الرغم من تحسن هذا المعدل في السنوات الأخيرة نتيجة التطور في المعالجة الحالية للخثرة وتقنيات القثطرة التداخلية ما تزال نسبة الوفيات مرتفعة بشكل هام . (15)

من الممكن أن تنجم الأذية في العضلة القلبية بشكل جزئي عن التأثير السام للجذور الحرة التي يتم إعادة ضخها من قبل الخلايا التي تعرضت للاحتشاء ، ويدخل النحاس في العديد من التفاعلات التي تهدف إلى الحماية من أضرار الجذور الحرة حيث يعتبر النحاس عاملاً مساعداً و أو مكوناً أساسياً في عدد من الأنزيمات التي تشارك في تفاعلات الأكسدة والاختزال إضافة إلى عمليات استقلاب الطاقة والعمليات المضادة للأكسدة ومن هذه الأنزيمات (سيتوكروم أوكسيداز ، سوبر أوكسيد الديسموتاز وغيرها ) ومن هنا كانت أهمية معايرة النحاس عند مرضى الاحتشاء الحاد حيث أنه قد يكون لها دور مفيد في اتخاذ القرار لإجراء الخطوات المناسبة لمنع إصابة خلايا القلب الناتجة عن الجذور الحرة . (29)

إن زيادة مستويات النحاس في المصل عند مرضى الاحتشاء الحاد هو آلية دفاعية محددة لتوفير المزيد من النحاس في موقع الاحتشاء وذلك بهدف تقليل حجم الاحتشاء ومدى الضرر ، أيضا زيادة السيروبولولازمين وهو بروتين يحتوي **6** ذرات نحاس ويعتبر من بروتينات الطور الحاد قد يسبب زيادة كبيرة في مستويات النحاس في المصل . (30)

## أهمية البحث وأهدافه

بما أن الأمراض القلبية الوعائية تعتبر السبب الأول للوفيات على مستوى العالم ، فإن إثبات وجود ارتفاع هام في قيم نحاس المصل عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد وإيجاد علاقة بين ارتفاع النحاس وارتفاع الواسم القلبي يمكننا من تمييز مرضى الاحتشاء الحاد عالي الخطورة والذين يحتاجون لمزيد من التشدد في ضبط عوامل الخطورة القلبية والعلاج المكثف والمتابعة الطبية اللصيقة وإن تحديد مجموعة المرضى ذوي الخطورة العالية يمكننا من اتخاذ القرار بإجراء التداخلات الغازية بشكل أسرع

## أهداف البحث:

- 1- الهدف الأساسي: قياس مستوى نحاس المصل وال **CKmb** عند مرضى الاحتشاء الحاد بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين .
- 2- الأهداف الثانوية: دراسة العلاقة بين قيمة نحاس المصل وقيمة الواسم القلبي **CKmb** .

## المرضى وطرائق الدراسة

### 1 مكان وزمان الدراسة:

- المكان: قسم المخبر المركزي وقسم العناية القلبية في مستشفى تشرين الجامعي ، اللاذقية ، سوريا
- الزمان: نيسان 2022 - نيسان 2023 م .

- 2- معايير الإدخال: المرضى الذين تم تشخيصهم باحتشاء عضلة قلبية حاد في غضون **12** ساعة من بداية الاحتشاء

### 3- معايير الاستبعاد

أي مريض لدية قصور كلوي أو كبدي أو يتناول مكملات غذائية حاوية على نحاس خلال أسبوع قبل الا .  
 اختبار أو لدية مرض التهابي أو معدي أو تلف عضلات هيكلية أو يتناول الكحول  
 تنظيم ومتابعة المرضى:

تم وضع تشخيص احتشاء العضلة القلبية من قبل أطب قسم القلبية في مستشفى تشرين الجامعي بنا على .  
 الفحص السريري والأعراض إضافة إلى نتائج تخطيط القلب الكهربائي وقيم التحاليل المخبرية  
 معايرة مستوى النحاس:

تم جمع عينات دم وريدي على أنابيب جافة لا تحوي مضاد تخثر، ثم تم تثقيها بسرعة **3000**  
 دورة/دقيقة لمدة عشر دقائق. وبعدها تم حفظ المصل في المجمدة بدرجة حرارة **-20** درجة مئوية. ومن  
 بعد تمت معايرة النتائج حسب الكونترول الموجود مع كيت المعايرة.

الجهاز المستخدم هو جهاز **HUMAN** نصف الآلي، بطريقة الاختبار اللوني.  
 المجال الطبيعي للنحاس لدى البالغين: عند الرجال (**70-140**) مكغ/دل، عند النس (**76-152**) مكغ/دل.

### : CKmb

معايرة مستوى ال تمت المعايرة على الأجهزة الآلية في المستشفى وذلك بالطريقة الحركية .  
 الدراسة الإحصائية:

### تصميم الدراسة: Case- Control Study

تم اعتماد البرنامج **IBM SPSS statistics (version20)** لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.  
 النتائج:

شملت عينة البحث **50** مريضاً من المرضى الذين تم إدخالهم إلى قسم الطوارئ في مستشفى تشرين  
 الجامعي في اللاذقية في غضون **12** ساعة من ظهور الأعراض السريرية والتي تشير إلى وجود نقص تروية  
 عضلة القلب خلال

الفترة الزمنية **2022 - 2023** م والمحققين معايير الاشتمال بالبحث .

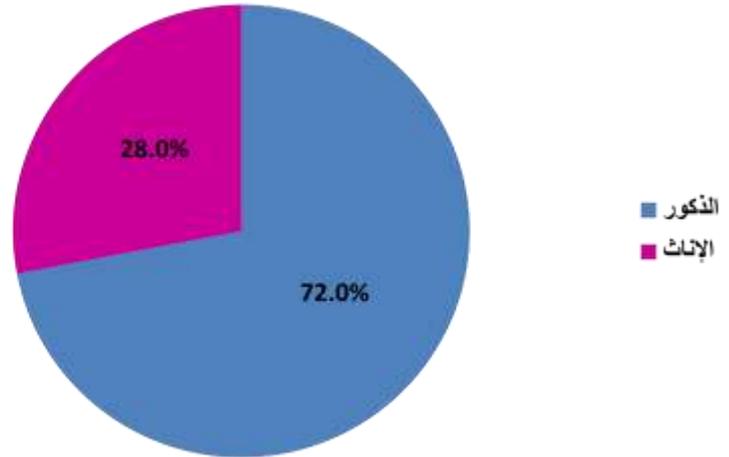
تم اعتماد عينة **25** مريضاً من المرضى المراجعين للمستشفى لأسباب أخرى خلال الفترة الزمنية ذاتها بهدف  
 مقارنة مستوى النحاس المصلي معهم ودراسة الارتباط ما بين مستوى النحاس المصلي والواسم القلبي

### CKmb

تراوحت الأعمار بين **55 - 83** سنة بمتوسط: **69.74±6.9** سنة . تم توزيع عينة **75** مريض حسب الجنس  
 من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية **2022 - 2023** كان لدينا **72%** من عينة البحث

المدروسة من الذكور مع **Sex Ratio (M:F) = 2.6:1**

النسبة	العدد	الجنس
72%	54	الذكور
28%	21	الإناث
100%	75	المجموع



الشكل (1) : يبين توزيع 75 مريض حسب الجنس من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022 - م2023



الشكل (2) : يبين توزيع المشمولين في عينة البحث من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022 - م2023

الجدول (1) : فروقات التوزيع الديموغرافية في عينة البحث  
من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية م2022 - 2023

المتغيرات الديموغرافية	مجموعة البحث	مجموعة البحث	P-Value
	الحالات	الشاهد	
الجنس			
ذكور	35 (70%)	19 (76%)	0.5
إناث	15 (30%)	6 (24%)	0.5
العمر	70.14±7.4	68.96±5.8	0.4
التدخين	30 (60%)	13 (52%)	0.5

15 (30%) , والإناث 35 (70%) , ) 19 (76%)

بلغ عدد الذكور في مجموعات : الحالات - الشاهد على التوالي

$P-Value = 0.5$  مع 6 (24%)

بلغ متوسط العمر في مجموعة الحالات 70.14±7.4 وفي مجموعة الشاهد 68.96±5.8 مع  $P-Value = 0.4$

بلغ عدد المدخنين في مجموعة الحالات 30 (60%) وفي مجموعة الشاهد 13 (52%) مع  $P-Value = 0.5$

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث المدروسة تبعا للمتغيرات الديموغرافية .

الجدول (2) : فروقات السوابق المرضية في عينة البحث من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية م2022 - 2023

السوابق المرضية	مجموعة البحث	مجموعة البحث	P-Value
	الحالات	الشاهد	
ارتفاع التوتر الشرياني	34(68%)	11(44%)	0.04
السكري	30 (60%)	12 (48%)	0.3

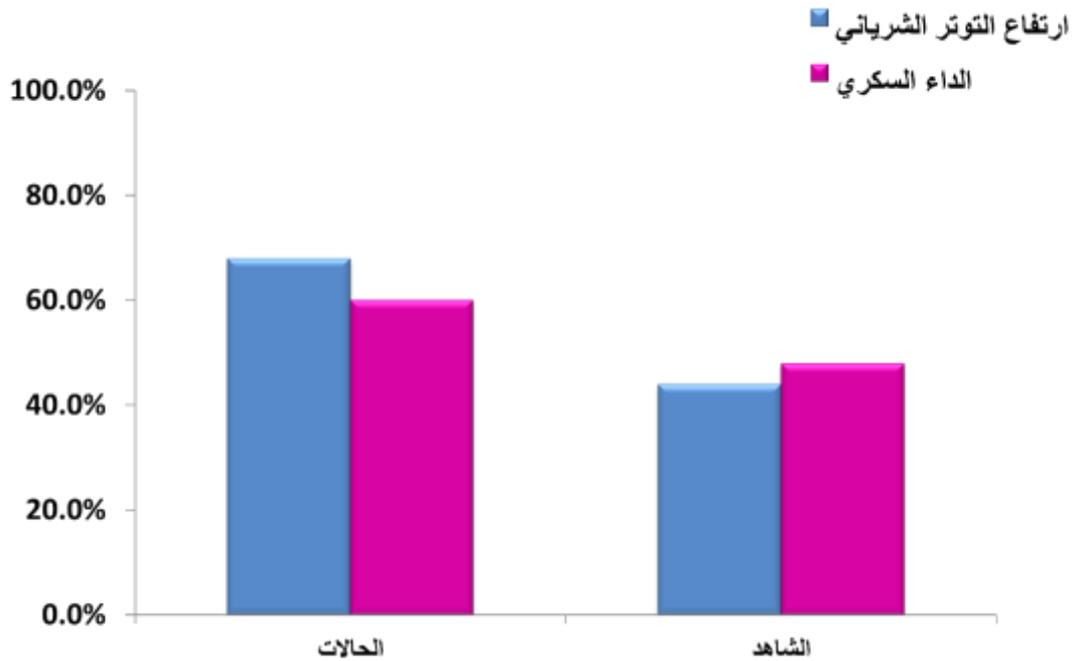
بلغ عدد المرضى مع ارتفاع التوتر الشرياني في مجموعة الحالات 34 (68%) وفي مجموعة الشاهد 11 (44%)

مع  $P-Value = 0.04$

بلغ عدد المرضى مع وجود الدم السكري في مجموعة الحالات 30 (60%) وفي مجموعة الشاهد 12 (48%)

مع  $P-Value = 0.3$

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث المدروسة تبعا لارتفاع التوتر الشرياني .

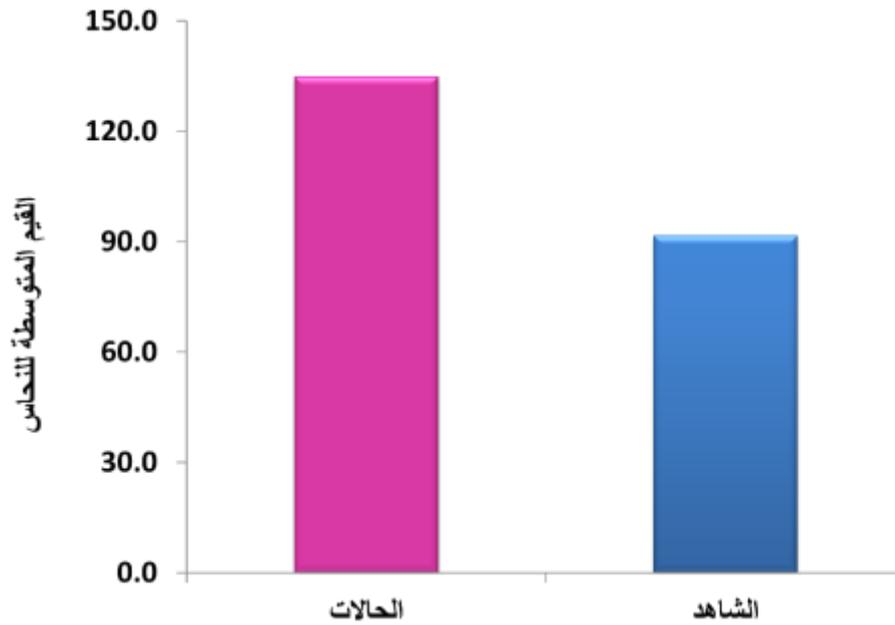


الشكل (3) : فروقات السوابق المرضية في عينة البحث من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022 - 2023

القيم المتوسطة للنحاس لدى مجموعتي الدراسة:  
 بلغت القيمة المتوسطة للنحاس في مجموعة الحالات  $134.82 \pm 25.3$  وبلغت القيمة المتوسطة في مجموعة  $P-Value = 0.0001$  مع  $91.64 \pm 19.2$  الشاهد

النحاس	مجموعة البحث	مجموعة البحث	<i>P-Value</i>
	الحالات	الشاهد	
<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	<b><math>134.82 \pm 25.3</math></b>	<b><math>91.64 \pm 19.2</math></b>	<b>0.0001</b>
<b>Min - Max</b>	<b>198 - 80</b>	<b>129 - 52</b>	<b>0.0001</b>

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث المدروسة فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للنحاس والتي كانت أعلى لدى مجموعة مرضى الاحتشاء الحاد .

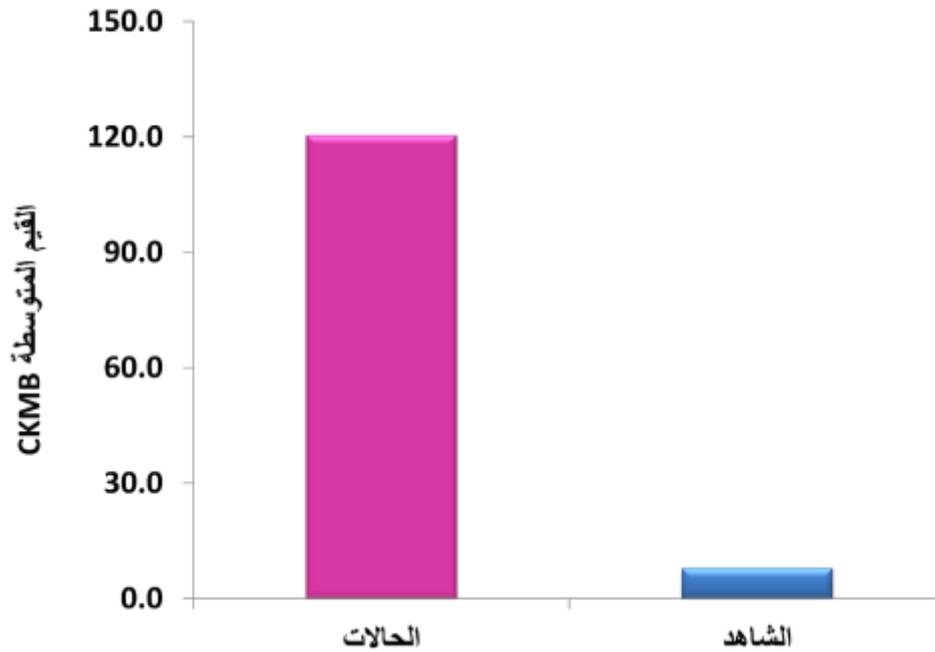


الشكل (4) : القيم المتوسطة للـCKmb في عينة البحث من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022 م - 2023

القيم المتوسطة للواسم القلبي *CKmb* لدى مجموعتي الدراسة :  
 بلغت القيمة المتوسطة للواسم القلبي *CKmb* في مجموعة الحالات  $120.44 \pm 21.7$  وفي مجموعة الشاهد  $7.84 \pm 3.6$  مع  $P\text{-Value} = 0.0001$

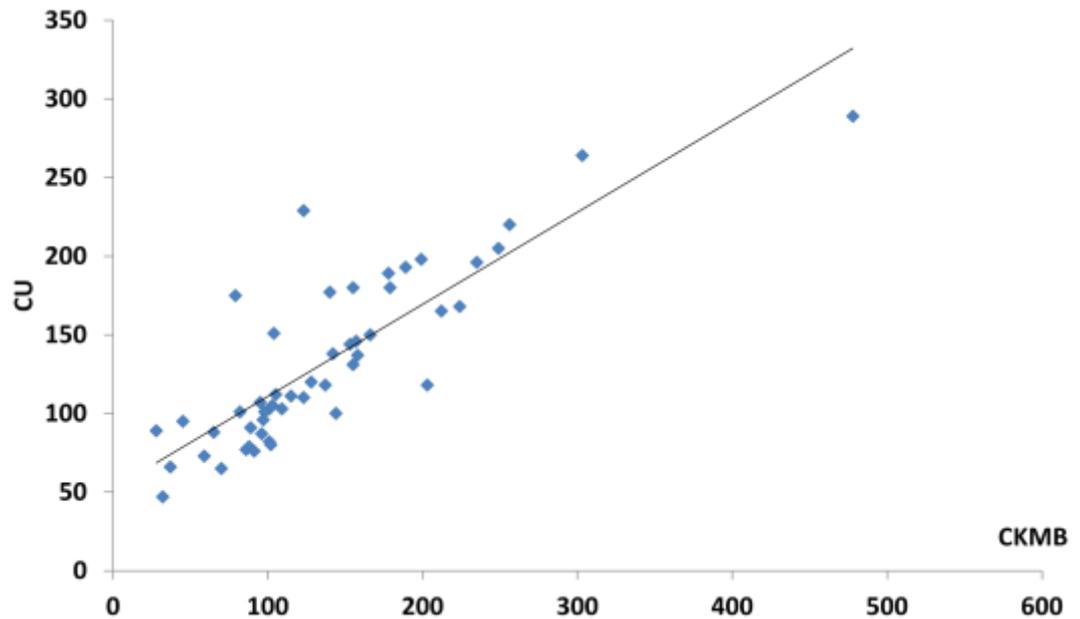
<i>CKmb</i>	مجموعة البحث	مجموعة البحث	<i>P-Value</i>
	الحالات	الشاهد	
<b>Mean ± SD</b>	<b>120 ± 21.7</b>	<b>7.84 ± 3.6</b>	<b>0.0001</b>
<b>Min – Max</b>	<b>160 – 82</b>	<b>14 – 1</b>	<b>0.0001</b>

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث المدروسة فيما يتعلق بالقيم المتوسطة للواسم القلبي *CKmb* والذي كان أعلى لدى مجموعة مرضى الاحتشاء الحاد .



الشكل (5) : القيم المتوسطة للواسم القلبي *CKmb* في عينة البحث من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022 - 2023

العلاقة بين مستويات النحاس المصلية والواسم القلبي *CKmb* :  
تمت دراسة العلاقة ما بين مستويات النحاس المصلية والواسم القلبي *CKmb* لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد باستخدام معامل الارتباط ( *Pearson Correlation* ) وبلغت قيمة معامل الارتباط  $r=0.81$  مع  $P-Value=0.0001$  وبالتالي وجود علاقة ارتباط إيجابية بين المتغيرين المدروسين أي مع ارتفاع قيمة الواسم القلبي *CKmb* ترتفع مستويات النحاس المصلية بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية .



الشكل (6) : العلاقة بين مستويات النحاس المصلية والواسم القلبي *CKmb* في عينة البحث من مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2022 - 2023

المناقشة:

1- وجدت دراستنا التي أجريت في قسم الداخلية القلبية جناح العناية القلبية وقسم الطب المخبري في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية والتي شملت 50 عينة مريض و 25 عينة شاهد : أن قيمة النحاس أعلى لدى مجموعة مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد منها لدى مجموعة الشاهد وذلك بفارق هام إحصائياً  $P-Value=0.0001$  , كما وجدت دراستنا أن هنالك علاقة ارتباط إيجابي بين قيمة نحاس المصل وقيمة الواسم القلبي *CKmb* , أي : مع ارتفاع قيمة الواسم القلبي *CKmb* ترتفع قيمة نحاس المصل وذلك بفارق هام إحصائياً  $P-Value=0.0001$  وقد تمت دراسة العلاقة بينهما عن طريق معامل الارتباط *Pearson Correlation* حيث بلغت قيمته :  $r=0.81$

∟ تتشابه هذه الدراسة مع دراسة *M Yesmin et al* التي أجريت في *Bangladesh* عام 2016 : والتي شملت 60 مريض و 60 شاهد واستخدمت الطريقة اللونية لمعايره النحاس مثل دراستنا وكانت خلاصتها: وجود ارتفاع بقيمة نحاس المصل عند مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة الشاهد وذلك بفارق هام إحصائياً  $P-Value=0.01$  ولم تدرس العلاقة بين النحاس وأي من الواسمات القلبية

∟ كما وتتفق دراستنا مع دراسة *S Begum et al* التي أجريت في *Mymensingh* عام 2023 : والتي شملت 60 مريض و 60 شاهد وكانت خلاصتها : وجود ارتفاع بقيمة نحاس المصل في عينات المرضى مقارنة مع عينات الشاهد بفارق هام إحصائياً  $P-Value = 0.001$  وأيضا هنا لم تتم المقارنة مع أي من الواسمات القلبية .

كما وتتفق دراستنا مع دراسة **Metwalli** وزملائه التي أجريت في مصر عام **1998**: والتي شملت **32** مريض و **30** شاهد وخلصت لنفس نتائجنا : قيمة نحاس المصل أعلى لدى مجموعة المرضى منه لدى مجموعة الشاهد بفارق هام إحصائياً  $P\text{-Value} = 0.01$  وهنا أيضا لم تتم المقارنة مع أي من الواسمات القلبية .

وتتشابه دراستنا مع دراسة **Muntadher** وزملائه في العراق عام **2023** : والتي شملت **60** مريض و **60** شاهد , قامت هذه الدراسة بمقارنة قيم  $Fe - Zn - Cu - Se - Mn - k - Na - Cl$  بين مجموعتي المرضى والشاهد وكانت الخلاصة فيما يخص النحاس مثل دراستنا : ترتفع قيم نحاس المصل عند مرضى الاحتشاء الحاد أكثر منه عند مجموعة الشاهد وهنا لم تتم المقارنة مع أي واسم قلبي .

وتتشابه أيضا دراستنا مع دراسة : **Emel Altekin et al** التي أجريت في **Izmir , Turkey** عام **2005** والتي شملت **72** مريض احتشاء حاد خلال أول **12** ساعة من بداية الاحتشاء , درست هذه الدراسة كل من قيم :  $Cu - Zn - Fe - Se - CRP - Gpx$  عند مرضى الاحتشاء ومقارنتهم مع قيم الواسمات : تروبونين و **CKmb** وكانت الخلاصة : كلما ارتفعت قيمة الواسمات القلبية كلما ارتفعت قيمة النحاس .

تختلف دراستنا مع دراسة **Ahmad Hosny El- Adawy** وزملائه في مصر عام **2016** : وهنا تمت المعايرة بالطريقة اللونية للنحاس مثل دراستنا , تم تقييم العلاقة بين مستويات الحديد والزنك و النحاس بالمصل والواسمات القلبية : شملت الدراسة **80** مريض و **15** شاهد وكانت النتيجة : لا يوجد ارتباط هام بين قيم النحاس والواسمات القلبية عند مرضى الاحتشاء الحاد . يمكن أن يعود سبب الاختلاف إلى اختلاف الفئات العمرية المشمولة بين الدراستين , أو تبعا لاختلاف نمط الحياة أو الغظ أو لاختلاف معايير الاستبعاد حيث أن هذه الدراسة لم تحدد معايير استبعاد واضحة وقد يعود الاختلاف لصغر عينة الشاهد بالمقارنة مع عينة المرضى .

## الاستنتاجات والتوصيات

### الاستنتاجات

- ترتفع قيمة نحاس المصل عند مرضى الاحتشاء القلبي الحاد مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين .
- ترتفع قيمة نحاس المصل عند مرضى الاحتشاء الحاد كلما ارتفعت قيمة الواسم القلبية **CKmb** .

### التوصيات

- قياس مستوى نحاس المصل عند مرضى الاحتشاء الحاد للمساعدة في تقييم مدى خطورة الإصابة وبالتالي المساعدة في تسريع الإجراءات المناسبة للعلاج ومنع حدوث الاختلاطات الخطيرة .
- إجراء المزيد من الدراسات حول إمكانية استخدام خالبات النحاس لإنقاذ علامات أو إبطاء تطور اعتلال القلب الإقفاري .

## Reference

- K. T. Denmark et al . “ Fourthuniversal definition of myocardial infarction (2018) , no . August , pp 1-33,2018 .*
- Anavekar NS , McMurray JJ , Velazquez Ej , et al . Relation between renal Dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction . N Engl J Med 2004, 351: 1285 .*
- Narins CR , Zareba W , Moss AJ , et al . Relationship between intermittent claudication , inflammation , thrombosis , and recurrent cardiac events among survivors of myocardial infarction . Arch Intern Med 2004 , 164 , 440 .*