

Zaburzenia erekcji: niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca czy kliniczna manifestacja postępującej miażdżycy?

Is erectile dysfunction an independent risk factor of coronary heart disease or another clinical manifestation of progressive atherosclerosis?

Marcin Wełnicki, Artur Mamczar

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

WSTĘP

Zaburzenia erekcji (ED) to termin odnoszący się do sytuacji, w której nie ma możliwości uzyskania lub utrzymania wzwodu w stopniu wystarczającym do odbycia satysfakcjonującego aktu seksualnego [1]. Definicja *National Health Institute* w *Consensus Panel on Impotence* podkreśla współistnienie dysfunkcji technicznej i psychologicznej [1]. Patofizjologiczne mechanizmy ED mogą mieć charakter neurologiczny, endokrynologiczny, naczyniowy, psychologiczny, mechaniczny czy wreszcie złożony [2]. W ostatnich latach szczególną uwagę przywiązuje się jednak do współwystępowania ED i schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Wiele czynników ryzyka jest wspólna dla ED i chorób związanych z miażdżycą. Część leków kardiologicznych może również negatywnie wpływać na jakość erekcji. Kardioseksuologia cieszy się więc coraz większym zainteresowaniem.

EPIDEMIOLOGIA DYSFUNKCJI EREKCYJNEJ

Badania nad rozpowszechnieniem ED są trudne, ponieważ problem ten wciąż dla wielu osób pozostaje tematem tabu. Powszechnie stosowana definicja może być różnie interpretowana w zależności od lokalnych czy indywidualnych norm społecznych, psychologicznych lub religijnych. Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia ED często więc wykazują rozbieżności.

W komentarzu do wyników *Cologne Male Survey* Braun i wsp. [3] odwołują się do badań przeprowadzonych przez zespół doktora Kinseya, których wyniki opublikowano w 1948 r. [4]. Autorzy badania zasugerowali, że ED występuje u mniej niż 1% mężczyzn przed 30. rż. i aż u blisko 75%

mężczyzn w wieku 80 lat. Badanie Kinseya i wsp. [4] dotyczyło grupy ponad 5 tys. mężczyzn. Do *Cologne Male Survey* włączono podobną liczbę mężczyzn — 4489, w tym samym przedziale wiekowym [3]. Braun i wsp. [3] stwierdzili ED u 19,2% badanej populacji. Zaburzenia erekcji dotyczyły 2,3% badanych pomiędzy 30. a 39. rż., ale już tylko 1,4% zgłaszało związane z tym faktem obniżenie jakości życia seksualnego i potrzebę leczenia. Występowanie ED wzrastało z wiekiem, wśród osób między 70. a 80. rż. problem ten dotyczył 53% mężczyzn (7,7% tej podgrupy zgłaszało potrzebę terapii). Obniżenie jakości życia seksualnego związanego z ED i potrzebę leczenia najczęściej (14,3%) zgłaszali mężczyźni w wieku 60–69 lat — w tej subpopulacji ED stwierdzono u 34,4% badanych [3].

W badaniu Brauna i wsp. [3] najpoważniejszym czynnikiem ryzyka występowania ED okazał się wiek — mężczyźni w 8. dekadzie życia byli ponad 22-krotnie bardziej narażeni na wystąpienie ED niż mężczyźni w 4. dekadzie życia. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia ED okazały się także: cukrzyca (OR 3,95; 95% CI 2,98 ± 5,23), nadciśnienie tętnicze (OR 1,58; 95% CI 1,29 ± 1,93), obecność patologicznych objawów z dolnych dróg moczowych (OR 2,1; 95% CI 1,75 ± 2,55) i stan po operacji w obrębie miednicy (OR 6,03; 95% CI 4,37 ± 8,31) [3].

Związek między ED a nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą zaobserwowali również Feldman i wsp. w badaniu *Massachusetts Aging Male Study* (MMAS) [5]. Badanie z udziałem 1709 mężczyzn w wieku 40–70 lat, zamieszkujących okolice Bostonu, przeprowadzono w latach 1987–1989. Do tychczas opublikowano wyniki dwóch kontynuacji tego ba-

Adres do korespondencji:

lek. Marcin Wełnicki, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Solec 93, 00–382 Warszawa, e-mail: wełnicki.marcin@gmail.com

Praca wpłynęła: 16.07.2012 r. Zaakceptowana do druku: 26.07.2012 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

95% CI 1,25–1,74); CHD (RR 1,46; 95% CI 1,31–1,63), udaru mózgu (RR 1,35; 95% CI 1,19–1,54) i umieralności całkowitej (RR 1,19; 95% CI 1,05–1,34). Hodges i wsp. [26] wykazyli, że ED może o 5 lat wyprzedzać wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego. Z kolei Hotaling i wsp. [27] w blisko 8-letniej obserwacji 7762 pacjentów z ED (bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej w chwili włączenia do badania) nie dowiedli, aby ED stanowiły niezależny czynnik predykcyjny zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Hotaling i wsp. [27] podkreślają, że wyniki ich badania nie negują związku między ED a chorobami układu sercowo-naczyniowego. Pozostaje jednak pytanie, czy ED rzeczywiście zawsze stanowią niezależny czynnik ryzyka tych schorzeń, czy też może są jedną z klinicznych manifestacji zmian zachodzących w organizmie pod wpływem innych, klasycznych czynników ryzyka CHD?

ZABURZENIA EREKCJI A KLASYCZNE CZYNNIKI RYZYKA MIAŻDŻYCY

Współistnienie ED i klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych analizowano w wielu spośród cytowanych powyżej badaniach. Green i wsp. [10] zaobserwowali silny związek między ED a nikotynizmem ($r = 0,16$; $p < 0,001$). Dodatnia korelacja między latami nałogu tytoniowego a ED była trzecią pod względem istotności po wieku i działaniach ubocznych leków [10]. Kaminetsky [6] zanotował, że ED stwierdza się u ok. 30% Amerykanów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym. Odwołuje się on także do badań, w których wykazano liniową zależność między występowaniem ED a stężeniem białka C-reaktywnego i poszczególnymi składowymi zespołu metabolicznego [6]. Lyngdorf i Hemmingsen [9] zaobserwowali związek między występowaniem ED a nadciśnieniem, dyslipidemią i cukrzycą. W duńskim badaniu ponownie zaobserwowano wyraźny związek między ED i nałogiem nikotynowym, nie stwierdzono jednak różnic w występowaniu ED w zależności od ilości spożywanego alkoholu [9]. Według Greena i wsp. [10] taka zależność istnieje w populacji brytyjskiej, w której spożywanie więcej niż 40 j. alkoholu tygodniowo podwajało ryzyko wystąpienia ED. O'Donnell i wsp. [28] donoszą z kolei, że czynniki ryzyka CHD, takie jak otyłość ($BMI > 28 \text{ kg/m}^2$), siedzący tryb życia, dyslipidemia, nadciśnienie i cukrzyca również zwiększają ryzyko wystąpienia ED. Według obserwacji autorów MMAS nikotynizm podwajał ryzyko ED [28]. Thompson i wsp. [15] sugerują z kolei, że wpływ ED na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest „porównywalny lub nawet większy” niż dyslipidemii, nikotynizmu czy dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku występowania zawałów serca.

Możliwe, że związek między ED a klasycznymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest jednolity — u niektórych mężczyzn ED może niezależnie wpływać na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, u innych stanowić jedną z klinicznych manifestacji nadciśnienia tętni-

czego czy cukrzycy. Wzajemne zależności dodatkowo komplikuje fakt, że wiele leków stosowanych w terapii chorób cywilizacyjnych może nasilać lub wywoływać ED.

LEKI A ZABURZENIA EREKCJI

Wśród farmaceutyków upośledzających sprawność seksualną mężczyzn wymienia się m.in. cymetydynę, leki przeciwpsychotyczne, antydepresyjne i anksjolityki, centralnie działające leki hipotensyjne (klonidyna, rezerpina, metyldopa), beta-adrenolityki, cholinolityki i diuretyki, przede wszystkim należące do grupy tiazydów i tiazydopodobnych, a także antagonistów aldosteronu [2, 6, 13, 20, 29]. Badania dotyczące wpływu antagonistów wapnia, doksazosyny i inhibitorów konwertazy angiotensyny sugerują przynajmniej neutralny wpływ tych farmaceutyków na występowanie ED, podczas gdy sartany (antagoniści receptora AT_1 dla angiotensyny II) mogą mieć pozytywny wpływ na tę sferę funkcjonowania mężczyzn [2, 6, 13, 20, 29].

Według Greena i wsp. [10] przyjmowanie leków było drugim po wieku czynnikiem ryzyka wystąpienia ED w badanej populacji Brytyjczyków ($r = 0,20$; $p < 0,001$). Najczęściej stosowanymi farmaceutykami w grupie pacjentów z ED były leki przeciwcukrzycowe (RR 4,5), autorzy wymieniają jednak również warfarynę (RR 3,3), digoksynę (RR 3,3), leki hipolipemizujące (RR 1,75), azotany (RR 1,6), diuretyki (RR 1,4) i beta-adrenolityki (RR 1,1) [10]. Podobne zależności w każdym z analizowanych przedziałów wiekowych obserwowali Lyngdorf and Hemmingsen [9] w populacji Duńczyków, autorzy nie wyszczególnili jednak stosowanych grup leków. Istotny wzrost ryzyka ED wśród pacjentów stosujących leki przeciwcukrzycowe zaobserwowali natomiast O'Donnell i wsp. [28]. Ciężka (całkowita) postać ED była również częściej stwierdzana u pacjentów stosujących leki hipotensyjne (przede wszystkim diuretyki), wazodylatacyjne i inne, określone jako „leki nasercowe” (*cardiac drugs*). Obserwowany w MMAS negatywny wpływ diuretyków na sprawność seksualną mężczyzn był niezależny od wieku i współistnienia cukrzycy [28].

Wpływ farmakoterapii na występowanie ED wśród mężczyzn z cukrzycą typu 1 i 2 oceniali z kolei Dęmba i wsp. [30]. W badaniu, do którego zakwalifikowano łącznie 6670 mężczyzn, analizowano efekty powszechnie stosowanych grup leków: beta-adrenolityków, diuretyków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, H2-blokerów, anksjolityków, leków hipoglikemizujących i psychotropowych. Na wzrost ryzyka ED w istotny sposób wpływało jedynie stosowanie beta-adrenolityków i diuretyków (współczynnik korelacji Cramera, odpowiednio: $r = 0,0358$; $p < 0,01$ i $r = 0,0387$; $p < 0,01$) [30].

Manolis i wsp. [20] zwracają uwagę, że 20% przypadków ED u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może się wiązać z zastosowaną farmakoterapią hipotensyjną. Podkreślają również, że negatywny wpływ terapii na sprawność sek-

sualną mężczyzn dotyczy przede wszystkim farmaceutyków starej generacji (np. diuretyków tiazydowych czy nieselektywnych beta-adrenolityków) [20]. Jak zauważają Manolis i wsp. [20] wg *Second Princeton Consensus* nie dowiedziono, aby zmiana grupy leków hipotensyjnych pozwalała zniwelować problem ED [14]. Specjaliści sugerują jednak, aby przed wdrożeniem leczenia ED zmodyfikować farmakoterapię hipotensyjną [13, 20]. Jackson i wsp. [29] w zaleceniach dotyczących postępowania mającego na celu redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z ED podkreślają, że modyfikacja leczenia hipotensyjnego może wpłynąć na poprawę sprawności seksualnej mężczyzny w zasadzie tylko w sytuacji, gdy ED wystąpiły w ciągu pierwszych 4 tygodni od wdrożenia danego schematu farmakoterapii. Jackson i wsp. [29] przedstawili również dane dotyczące wpływu wybranych grup leków na ryzyko występowania ED. Część z tych informacji jest sprzeczna z panującymi powszechnie poglądami. Na przykład wg Shiri i wsp. [31] w populacji Finów przyjmujących leki z powodu nadciśnienia tętniczego lub chorób serca ryzyko ED wzrastało, jeśli stosowano nieselektywne beta-adrenolityki (RR = 1,7; 95% CI 0,9–3,2) i diuretyki (RR = 1,3; 95% CI 0,7–2,4), ale także leki z grupy antagonistów wapnia (RR = 1,6; 95% CI 1,0–2,4) i sartany (RR = 2,2; 95% CI 1,0–4,7). Grupę kontrolną stanowili mężczyźni niestosujący tych leków. Shiri i wsp. [31] nie zaobserwowali wzrostu ryzyka ED u osób przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny, selektywne beta-adrenolityki, azotany i leki hipolipemizujące. Według innych cytowanych przez Jacksona i wsp. [29] źródeł zarówno statyny, jak i fibraty mogą zwiększać ryzyko ED, podczas gdy sartany mogą poprawiać sprawność seksualną u pacjentów z ED. Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne dotyczące farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, w których stosowanie antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II zaleca się właśnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi ED, rozbieżności w tej kwestii wydają się szczególnie interesujące [32].

Podsumowując kwestię wpływu stosowanych leków kardiologicznych na ryzyko występowania i nasilenie ED u mężczyzn, należy stwierdzić, że istnieją pewne ogólnie przyjęte i udowodnione w badaniach klinicznych zależności. Wiele z nich dotyczy jednak leków starej generacji, dlatego należy przeprowadzić dalsze badania.

ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA ZABURZEŃ EREKCJI U PACJENTÓW PO ZAWALE SERCA

Patofizjologiczne i epidemiologiczne zależności między ED i schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza CHD, zostały udowodnione, jednak natura tych zależności jest złożona i wymaga przeprowadzenia dalszych badań uwzględniających specyfikę konkretnych subpopulacji pacjentów kardiologicznych [6]. Aktualna wiedza wystarcza jednak, aby sformułować ogólne zalecenia dotyczące za-

równo postępowania z pacjentami szukającymi porad pierwotnie z powodu ED, jak i osób obciążonych wywiadem kardiologicznym, w których ED pojawiają się wraz z wiekiem i postępującą chorobą sercowo-naczyniową. Pierwsze zagadnienie omówiono w wytycznych z 2010 r. [29]. Zaznaczono, że ED stanowi prawdopodobnie niezależny czynnik ryzyka wystąpienia CHD i sugeruje cięższy przebieg tego schorzenia niż u mężczyzn bez ED. Zaleca się także, aby każdy pacjent z ED był poddawany szczegółowym procedurom diagnostycznym prowadzącym do określenia całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i wykluczenia bezobjawowej postaci CHD (1A). Wydaje się jednocześnie, że eliminacja lub redukcja nasilenia modyfikowalnych czynników ryzyka CHD wpływa pozytywnie również na sprawność seksualną pacjentów [29].

Zasady postępowania terapeutycznego u mężczyzn po przebytych incydencie wieńcowym regulują z kolei wytyczne *American Heart Association* opublikowane na początku 2012 r. [33]. Według tego dokumentu aktywność seksualna jest bezpieczna dla mężczyzny ze stabilną CHD, jeśli w trakcie testu wysiłkowego przy obciążeniu 3–5 METs nie obserwuje się zmian niedokrwiennych w zapisie elektrokardiograficznym ani ich ekwiwalentów. W przypadku pacjentów z niestabilną dławicą piersiową przed powrotem do aktywności seksualnej należy oczywiście ustabilizować stan kliniczny pacjenta. W przypadku niepowikłanego zawału serca mężczyzna może zazwyczaj wznowić swoje życie intymne już po miesiącu, po przeszłokórnej angioplastyce wieńcowej już po kilku dniach, po zabiegach kardiologicznych — po 6–8 tygodniach. Autorzy wytycznych podkreślają, że wystąpienie ED nie może być podstawowym argumentem przemawiającym za rezygnacją ze stosowania leków, które mają udowodnioną skuteczność w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednocześnie, żadne z tych schorzeń nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do wznowienia czy kontynuacji życia seksualnego. W przypadku wystąpienia ED specjaliści *American Heart Association* zalecają wdrożenie odpowiedniego leczenia — obecnie najlepsze efekty uzyskuje się po zastosowaniu preparatów z grupy inhibitorów fosfodiesterazy 5 (sildenafil, tadalafil, wardenafil). Należy jednak pamiętać o zachowaniu odpowiedniego odstępu między zastosowaniem nitrogliceryny lub nitratów a jednym z wymienionych inhibitorów PDE-5 [33].

PODSUMOWANIE

Zaburzenia erekcji z tematu tabu stają się w ostatnich latach obiektem szczególnego zainteresowania lekarzy wielu dziedzin, w tym kardiologów. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań epidemiologicznych wyraźnie wskazują na związek między ED a chorobami układu sercowo-naczyniowego, m.in. CHD. Postrzeganie ED jako wczesnego rewelatora miażdżycy wydaje się uzasadnione i podkreśla konieczność uwzględnienia pytań o ocenę jakości życia seksualnego w ba-

daniu podmiotowym. Z kolei stwierdzenie ED u mężczyzny bez rozpoznanej wcześniej choroby sercowo-naczyniowej obliguje lekarza do szczegółowej kalkulacji całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i wdrożenia lub modyfikacji farmakoterapii współistniejących klasycznych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze czy dyslipidemia. Jest to jednak tylko jeden z aspektów rozwijającej się dynamicznie kardioseksuologii, która cieszy się coraz większym zainteresowaniem lekarzy.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. NIH Consensus Development Panel of Impotence. JAMA, 1993; 270: 83–90.
2. Dadej R. Zaburzenia erekcji — fizjologia, epidemiologia, patofizjologia, diagnostyka i leczenie. Przew Lek, 2001; 10: 106–111.
3. Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res, 2000; 12: 305–311.
4. Kinsey AC. Alter und sexuelle Triebbefriedigung. In: Kinsey AC ed. Das sexuelle Verhalten des Mannes. S. Fischer, Berlin 1964: 200–236.
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol, 1994; 151: 54–61.
6. Kaminetsky J. Epidemiology and pathophysiology of male sexual dysfunction. Int J Impot Res, 2008; 20: 3–10.
7. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA, 1999; 281: 537–544.
8. Lindau ST, Schumm P, Laumann EO et al. A study of sexuality and health among older adults in the United States. N Engl J Med, 2007; 357: 762–774.
9. Lyngdorf P, Hemmingsen L. Epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors: a practice-based study in Denmark. Int J Impot Res, 2004; 16: 105–111.
10. Green JSA, Holden STR, Ingram P et al. An investigation of erectile dysfunction in Gwent, Wales. BJU Int, 2001; 88: 551–553.
11. Lew-Starowicz Z. Raport seksualności Polaków. SMG/KRC, Warszawa 2002.
12. Aytia IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int, 1999; 84: 50–56.
13. Lakin M. Erectile dysfunction. Cleveland Clinic. Center of Continuos Education (on-line at <http://www.clevelandclinicmeded.com>, downloaded at 2012-07-05 18:05).
14. Jackson G, Rosen RC, Kloner RA et al. The second Princeton consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines for sexual medicine. J Sex Med, 2006; 3: 28–36.
15. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ et al. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. JAMA, 2005; 294:2996–3002.
16. Salem S, Abdi S, Mehra A et al. Erectile dysfunction severity as a risk predictor for coronary artery disease. J Sex Med, 2009; 6: 3425–3432.
17. Montorsi F, Salonia A, Montorsi P et al. May erectile dysfunction predict ischemic heart disease? J Urol, 2002; 167 (suppl.): 148–149.
18. Greenstein A, Chen J, Matzkin H et al. Does severity of ischaemic coronary disease correlate with erectile function? Int J Impot Res, 1997; 9: 123–126.
19. Kirby M, Jackson G, Betteridge J et al. Is erectile dysfunction a marker for cardiovascular disease? Int J Clin Pract, 2001; 155: 614–618.
20. Manolis AJ, Doumas M, Viigimaa M et al. Hypertension and sexual dysfunction. Choroby Serca i Naczyń, 2007; 4: 65–69.
21. Dęmba K, Jasik M, Karnafel W. Zaburzenia erekcji w cukrzycy typu 1 i typu 2. Diabetol Pol, 2002; 9: 82–87.
22. Dęmba K, Jasik M, Stawicki S et al. Patogeneza i częstość zaburzeń erekcji u chorych na cukrzycę. Seksuologia Pol, 2004; 2: 51–54.
23. Hirooka N, Lapp DP. Erectile dysfunction as an initial presentation of diabetes discovered by taking sexual history. BMJ Case Rep, 2012; doi: 10.1136/bcr.12.2011.5289.
24. Jackson G. Erectile dysfunction and coronary disease: evaluating the link. Maturitas, 2012; 72: 263–264.
25. Dong J-Y, Zhang Y-H, Qin L-Q. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease. meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol, 2011; 58: 1378–1385.
26. Hodges LD, Kirby M, Solanki J et al. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Int J Clin Pract, 2007; 61: 2019–2025.
27. Hotaling JM, Walsh TJ, Macleod LC et al. Erectile dysfunction is not independently associated with cardiovascular death: data from the Vitamins and Lifestyle (VITAL) study. J Sex Med, 2012; doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02826.x.
28. O'Donnell AB, Araujo AB, McKinlay JB. The health of normally aging men: The Massachusetts Male Aging Study (1987–2004). Experimental Gerontol, 2004; 39: 975–984.
29. Jackson G, Boon N, Eardley I et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. Int J Clin Pract, 2010; 64: 848–857.
30. Dęmba K, Jasik M, Mrozikiewicz-Rakowska B et al. Wpływ niektórych leków na występowanie zaburzeń erekcji u pacjentów z cukrzycą. Seksuologia Pol, 2010; 8: 20–25.
31. Shiri R, Koskimaki J, Hakkinen J et al. Cardiovascular drug use and the incidence of erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2007; 19: 208–212.
32. Wytczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Nadciśnienie Tętnicze, 2011; 15: 2.
33. Levine Glenn N, Steinke Elaine E, Bakaeen Faisal G et al. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation published online January 19, 2012. (<http://circ.ahajournals.org/content/early/2012/01/19/CIR.0b013e3182447787.citation>).