



Clinical Characteristics, Presentation, and Outcomes of Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension

Do-Hyun Kim and Han-Suk Kim*

Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, Dongguk University College of Medicine, Goyang, Korea
Department of Pediatrics*, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension (BPD-PH) is increasingly being recognized as a cause of morbidity and mortality in preterm infants. Recently, BPD-PH has also been shown to have additional long-term negative effects on neurodevelopmental outcomes and right ventricular function. Several significant risk factors associated with the development of BPD-PH have been identified. A screening strategy for BPD-PH is needed for infants presenting more than one risk factor. In addition, an early echocardiogram within 14 days of age may be a useful tool to identify infants at high-risk for BPD-PH. We have reviewed recent progress in research concerning clinical characteristics, presentation, and outcomes of BPD-PH and have suggested direction for future studies.

Key Words: Bronchopulmonary dysplasia, Pulmonary hypertension, Risk factors

서론

폐동맥 고혈압(pulmonary hypertension, PH)은 기관지폐형성이상(bronchopulmonary dysplasia, BPD)에 연관되어 점차 널리 알려지고 있는 질환이다. BPD에 연관된 폐동맥 고혈압(BPD-PH)은 BPD가 동반된 미숙아의 이환율과 사망률을 크게 증가시킨다^{1,2)}.

폐의 성장과 기능에 영향을 미치는 조기 분만, 유전적(genetic) 및 후성 유전적(epigenetic) 요인, 양수과소증(oligohydramnios)과 산모의 전자간증(preeclampsia) 등 여러 자궁 내 요인, 출생 후 폐 손상, 심혈관 기형 등 다양한 요인들이 BPD-PH의 위험인자들로 알려졌다. 이러한 위험인자들의 영향으로 인한 폐혈관의 구조적, 기능적 이상은 가스 교환에 필요한 혈관 표면적 감소를 유발하여 폐혈관 저항의 증가에 따른 PH가 발생하게 된다. 또한 폐혈관의 발달 과정 중 혈관 형성(angiogenesis) 과정의 손상은 폐포 발달을 저해하고 지속적으로 혈관 밀도를 감소시켜 중증 PH를 유발할 수 있다. 중증 PH는 지속적인 산소 공급을 요구하는 가스 교환 장애와 운동 장애, 우심실 부전 등을 초래하여 사망에 이르게 할 수 있다^{1,2)}.

이와 같이 BPD-PH는 임상적으로 매우 중요한 질환이지만, 대부분의 연구가 소규모의 후향적

Received: 10 July 2018

Revised: 20 August 2018

Accepted: 21 August 2018

Correspondence to: Han-Suk Kim

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-1696

Fax: +82-2-743-3455

E-mail: kimhans@snu.ac.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

연구로서 아직 진단 및 선별검사 방법 등이 정립되지 않았고, 임상 경과와 예후 등도 충분히 알려지지 않았다. 본 종설에서는 BPD-PH에 대한 이해를 높이고자 임상적 특징, 임상 양상 및 경과를 중심으로 최근에 이루어진 연구 결과들을 정리하고, 앞으로의 연구 방향을 제안하고자 한다.

본론

1. BPD-PH의 발생률과 유병률

BPD-PH의 발생률은 최근의 후향적 연구들에 따르면 17%~37%로 매우 다양하다^{3,5}. 145명의 초극소저체중출생아(extremely low birth weight infant)를 대상으로 한 전향적 연구에서는 초기 선별검사에서 9명, 후기 선별검사에서 17명이 PH로 진단되어 전체 발생률은 17.9%였다⁶. 위 4가지 연구 모두 PH의 진단 방법으로 심장초음파를 이용하였다. 연구마다 다소의 차이는 있으나, 모두 심장초음파상 우심실 압력 상승 소견(삼첨판 역류, 심실중격 형태 변형 등)을 진단 기준으로 설정하였다. Mourani와 Abman⁷은 3개의 코호트(Seoul³, Alabama⁶, Colorado/Indiana⁸) 연구를 분석하여 BPD의 중증도에 따른 PH의 발생률을 비교하였다. 그 결과, BPD-PH의 발생률은 각각의 코호트에서 BPD 중증도에 따라 다양하였지만 전체적으로 BPD의 중증도에 비례하여 증가하는 경향을 보였다. 특히 Seoul 코호트의 경우 BPD-PH 발생률은 경증, 중등증, 중증 BPD에서 각각 0%, 9.2%, 58.2%로 중증도에 따라 크게 증가하였다³. 가장 최근의 메타분석에 따르면, PH의 유병률은 여러 연구들 간에 검사 시점 등의 큰 차이로 인해 출생 후 시점에 따라 매우 다양하여 정확한 추정이 불가능하였다. 다만 초극소저체중출생아에서 BPD 중증도의 증가에 따라 PH의 유병률은 유의한 상관관계를 보이며 증가하였다⁹.

2. BPD-PH의 임상 경과와 예후

폐가 따라잡기(catch-up) 성장을 하면서 BPD-PH는 대체로 시간이 지나면 호전되지만, 여러 단일기관 연구에서 보고되는 사망률은 여전히 12%~38%에 이른다^{3,6,10,11}. 좀 더 자세히 살펴보면, 중등도 이상의 BPD가 동반된 재태연령 32주 미만의 미숙아를 생후 25개월까지 추적 관찰하였을 때, PH가 발생한 군의 사망률은 20%로 PH가 발생하지 않았던 군의 사망률 1%에 비해 유의하게 높았다⁵. 한편, BPD-PH가 발생한 재태연령 32주 미만의 미숙아에서 생후 36개월까지 중증 PH 군의 사망률은 75%로 비-중증 PH군의 사망률 22%에 비해 유의하게 높았다¹⁰. 최근 Al-Ghanem 등¹²의 메타분석에서 BPD-PH군은 PH가 없는 BPD군에 비해 퇴원 전 사망률의 교차비(odds ratio, OR)가 유의하게 더 높아(OR, 5.29; 95% confidence interval [CI], 2.07 to 13.56; $I^2=0\%$), PH의 높은 사망률을 보고한 기존 연구들

을 지지하는 결과를 보였다.

앞에서 언급한 대로, BPD-PH는 시간이 지나면 어느 정도 호전된다. An 등³에 따르면, PH는 생후 6개월까지 68%에서, 생후 1년까지는 73%에서 임상적으로 소실되어, 평균 85일 후(20~765일)에 76%에서 임상적 소실을 보였다. 이 연구에서는 전체 환자의 69%에서 폐혈관 확장제가 사용되었다. 구체적으로, 사용 빈도순으로 sildenafil (62%), 흡입 nitric oxide (45%), iloprost (14%), bosentan (10%)이 사용되었다. 이 중 흡입 nitric oxide는 평균 39일간 사용되었으며, 가장 많이 사용된 sildenafil은 평균 186일간, 평균 2.6 mg/kg/day의 용량으로 투여되었다³. BPD-PH의 임상 경과를 향상시키기 위한 치료 전략은 아직 정립되지 않았다. 가장 효과적인 치료 제제인 흡입 nitric oxide는 기관 내 삽관 및 인공 환기를 통한 전달이 용이하고 미숙아에게도 장기간 안전하게 투여될 수 있다. 흡입 nitric oxide가 단독 제제로서 효과적으로 PH를 향상시키지 못하거나, 침습적 인공 환기로부터 이탈해야 하는 경우에는 sildenafil과 같은 이차 혈관 확장제의 투여가 도움이 될 수 있다. Prostacyclin 유사체(iloprost 등), endothelin 수용체 길항제(bosentan 등), soluble guanylate cyclase 조절제(milrinone 등)와 같은 다른 혈관 확장제를 BPD-PH 치료에 고려할 수 있으나, 미숙아 등 신생아에서 효과와 안전성에 대한 자료는 매우 부족하다. 현재 위의 약물 치료의 시작 시점과 사용 기간에 대한 근거도 매우 제한적이다⁷.

최근에 밝혀진 가장 흥미로운 사실 중 하나는 BPD-PH가 미숙아의 신경 발달에 장기적으로 영향을 미친다는 사실이다. BPD-PH는 재태연령 28주 미만의 미숙아에서 생후 3세에 신경학적 발달 지수의 저하에 영향을 주는 위험인자였다¹³. 신경 발달에 미치는 영향 외에도 BPD-PH는 장기적으로 심혈관계에도 영향을 주었다. 재태연령 32주 미만의 중증 BPD 환자 42명(PH군 16명, 비 PH군 26명)을 평균 생후 7.7세에 심장초음파검사를 통해 심혈관 기능을 비교한 결과, PH는 생후 12.3개월 이후 모두 호전되었으나 PH가 있었던 소아에서 우심실의 longitudinal strain이 저하된다는 사실이 밝혀졌다. 이 결과를 통해 BPD-PH에서 장기적인 심혈관 기능 추적검사의 필요성이 제시되었다¹⁴.

이상의 결과를 요약하자면, BPD-PH는 BPD의 중증도에 비례하여 발생하고, 단기적, 장기적으로 높은 사망률을 보였다. 또한 생후 3세 경에 신경 발달의 저하, 생후 8세 경에 우심실 기능 저하와 관련이 있는 등, BPD의 예후를 악화시키는 요인으로 작용하였다.

3. BPD-PH에 동반된 심혈관 기형

BPD-PH는 다양한 요인에 의해 발생한다. 저산소증, 고탄산혈증, 감염, 기계환기에 의한 폐 손상 외에, 미숙아의 심혈관 기형이 PH 발생에 영향을 줄 수 있다. 주요 선천 심기형이 없고 추적관찰을 완료한 BPD-PH 환자 29명을 대상으로 한 연구에서 전산화단층촬영이나 심도자검사를 시행한 결과 심혈관 기형이 19명(65.5%)에서 발견되

었다. 이중 대동맥폐동맥 결순환(aortopulmonary collaterals)이 9명(31%), 폐정맥 협착증이 7명(24%), 심방중격결손증과 동맥관개존증이 각각 7명(24%), 4명(14%)에서 진단되었다. 이 연구 결과는 PH에 동반된 심혈관 기형의 빈도가 상당히 높으며, 심혈관 기형의 즉각적인 진단과 초기의 적극적인 치료가 임상 경과에 큰 영향을 줄 수 있음을 시사한다¹⁵⁾.

4. BPD-PH의 선별검사 및 평가 가이드라인

2015년 미국심장학회(American Heart Association) 및 미국흉부학회(American Thoracic Society)의 PH 가이드라인 중 BPD-PH의 선별검사 및 평가에 대한 내용은 다음과 같다¹⁶⁾.

1) BPD가 확정된 영아에서 심장초음파를 이용한 PH의 선별검사가 권장된다(Class I; level of evidence B).

2) PH 치료를 시작하기 전에 BPD-PH가 있는 영아에서 저산소혈증, 흡인, 구조적 기도 질환, 호흡 보조 변화의 필요성 등을 포함하는 폐 질환의 평가 및 치료가 권장된다(Class I; level of evidence B).

3) BPD가 있는 영아에서 PH의 장기간 치료에 대한 평가는 질환의 중증도와 함께, 좌심실 이완 기능 장애, 해부학적 선트(shunt), 폐정맥 협착증, 전신 결순환(collaterals)과 같은 잠재적 유발인자들을 진단하기 위한 심도자검사를 포함해야 한다(Class I; level of evidence B).

5. BPD-PH의 위험인자 및 조기 선별검사의 적응증

BPD-PH의 위험인자를 밝히기 위한 많은 소규모 단일기관 연구가 있었다¹⁷⁾. 최근에 Nagiub 등¹⁷⁾은 기존 문헌 검토를 통해 BPD-PH의 발생에 관여하는 9개의 다른 위험인자들을 확인한 후, 메타분석을 통해 BPD-PH 발생에 대한 위험인자들의 상대적인 위험도를 보고하였다. 그 결과, 인공환기 기간, 재원 기간, 양수과소증, 고빈도환기요법 사용, 부당 중량아, 패혈증, BPD의 중증도가 유의한 위험인자로 밝혀졌다. 반면에 출생체중과 재태연령은 BPD-PH의 발생을 억제하는 인자들이었다. 이와 같은 결과는 BPD를 가진 미숙아를 위한 선별검사 전략을 수립하는 데 도움이 될 수 있다. 즉, BPD-PH 선별검사는 한 가지 이상의 위험인자가 있는 미숙아에서 우선적으로 고려될 수 있다.

6. 조기 발현 PH의 임상적 중요성

미숙아에서 생후 2주 이내에 심장초음파로 진단된 조기 발현 PH는 향후 사망률 또는 BPD의 중증도 증가의 위험인자로 알려졌다. 재태연령 28주 미만의 미숙아 120명을 대상으로 한 전향적 연구에서, 10명(8%)이 생후 10-14일에 조기 발현 PH로 진단되었다. 조기 발현 PH가 있었던 미숙아에서 PH가 없었던 미숙아보다 중증도 이상의 BPD 발생 또는 사망 빈도가 유의하게 높았다(90% vs. 47%; relative risk [RR], 1.9; 95% CI, 1.43 to 2.53)¹⁸⁾. 또, 출생체중 1,250

g 미만이고 생후 7일(조기)과 월경 후 연령 36주(후기)에 심장초음파검사를 완료한 277명의 미숙아를 대상으로 한 전향적 연구에서는 조기 발현 PH가 무려 42%에서 확인되었고, 14%는 후기 발현 PH로 진단되었다. 조기 발현 PH는 BPD 중증도 증가(RR, 1.12; 95% CI, 1.03 to 1.23)와 후기 발현 PH (RR, 2.85; 95% CI, 1.28 to 6.33)의 위험인자였다⁸⁾. 또, 극소저출생체중아(very low birth weight infant) 343명을 대상으로 한 후향적 연구에서, 생후 72시간에서 14일 사이에 심장초음파로 진단된 조기 발현 PH는 사망률 증가(OR, 2.0; 95% CI, 1.02 to 3.90) 및 중증도 이상 BPD의 증가(OR, 2.92; 95% CI, 1.24 to 6.89)의 위험 요인이었다¹⁹⁾.

한편, 조기 발현 PH의 위험인자 중 하나로, 동맥관개존증에 사용되는 이부프로펜이 제시되었다. 동맥관개존증 치료를 위해 이부프로펜을 사용한 극소저출생체중아 144명을 대상으로 한 후향적 연구에서 10명(6.9%)이 이부프로펜 사용 24시간 이내에 시행한 심장초음파검사를 통해 PH로 진단되었다. PH가 발생한 10명 중 2명이 사망하였고, 7명이 중증 BPD로 진행되는 등 나쁜 예후를 보였다. 더 낮은 재태연령, 3 백분위수 미만의 출생체중, 산모의 임신성 고혈압, 양수과소증이 이부프로펜 치료 후 PH 발생의 위험인자였다²⁰⁾.

위의 여러 연구 결과들을 종합해 볼 때, 조기 발현 PH는 향후 중증 BPD이나 후기 발현 PH의 발생과 연관되어 있을 가능성이 있으므로 BPD-PH의 위험인자를 가진 미숙아는 예방적, 치료적 목적을 위해 조기에 심장초음파검사를 시행하는 것이 유용할 수 있다.

7. BPD-PH 병태생리의 최근 진전

최근에 재태연령 32주 미만의 단태아 199명을 대상으로 한 후향적 연구에서 산모의 전자간증이 있었던 미숙아의 제대혈에서 항혈관형성인자(antiangiogenic factor) 중 하나인 soluble endoglin의 증가가 향후 중증 또는 중등증 BPD의 발생과 유의한 연관성이 있었다²¹⁾. 이전에 같은 연구자들은 중증 BPD 환자 중 향후에 PH가 발생한 BPD-PH 환자군의 생후 1주째 혈청에서 또 다른 항혈관형성인자인 endostatin이 유의하게 증가하였다고 보고하였다²²⁾. 이와 같은 연구 결과들은 산모의 전자간증 등 산전 요인을 포함한 다양한 요인들이 태어나 신생아의 혈관형성에 관여하는 항혈관형성인자의 발현 이상을 통해 폐혈관 형성을 조기에 저해하여, 향후 중등증 이상의 BPD 또는 BPD-PH의 발생을 유발할 수 있음을 시사한다.

최근까지의 연구 결과를 통해 밝혀진 BPD-PH의 병태생리를 간략히 요약하자면, 미숙아 PH는 유전적, 후성 유전적 요인 및 용모양막염, 산모의 전자간증, 자궁 내 성장지연, 양수과소증 등 각종 산전 요인들이 발달하는 태생기 폐혈관 순환에 영향을 주면서 발생한다. 이어서 태아에서 신생아로의 전환기 동안 산소화 스트레스, 인공 환기, 각종 약물(COX 저해제 등), 감염, 염증, 혈액학적 스트레스 등과 같은 다양한 자극에 의해 혈관형성 신호전달 경로가 손상된다. 이로 인해 혈관 긴장도와 반응성 증가, 고혈압성 혈관 재형성

(remodeling), 혈관형성 감소 등 폐혈관의 구조적, 기능적인 변화가 유발되면서 PH와 같은 폐혈관 질환이 발생하게 된다. PH는 중증 BPD 등 호흡기계 합병증을 악화시킬 수 있으며 반대로 중증 BPD이 PH를 유발하는 등 밀접한 상호 관계를 맺고 있다^{1,2,23)}.

8. 향후 연구 방향 제안

BPD-PH 연구는 향후에 다음과 같은 세 가지 방향으로 이루어질 것이라 제안한다. 첫째, 조기 예측을 위한 연구이다. 대규모 역학적 또는 코호트연구를 통해 위험인자를 찾고, 한편으로는 생물학적, 유전학적 표지자를 찾기 위한 연구도 병행해야 하겠다. 둘째, 정확하게 진단하고 평가하기 위한 프로토콜을 확립하는 것이다. 이를 위해 심장 초음파검사, 심도자검사, 생물학적 표지자 등을 활용할 수 있다. 마지막으로 정밀한 맞춤형 치료이다. PH 치료제의 약동학적, 약력학적 연구와 더불어 약리유전학(pharmacogenomics), 약리대사체학(pharmacometabolomics) 연구도 병행해야 한다.

결론

조산 후 정상적인 폐혈관 발달의 장애로 인해 발생하는 BPD-PH는 미숙아의 유병률과 사망률을 증가시키는 중요한 질환이다. 최근에 점차 많은 연구가 이루어지면서 BPD-PH의 이해에 큰 진전이 있었지만, 아직까지 증상 전 단계에서의 조기 예측, 최적화된 선별검사 및 평가 프로토콜 확립, 장기적 예후 예측과 대처 등 단계적으로 해결해야 할 과제가 많다. 이와 같은 임상 연구는 BPD-PH의 병태 생리에 관한 기초 연구와 병행해서 이루어져야 하며, 현재의 단일기관 소규모 연구를 넘어서 여러 기관의 대규모 협력 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:329-37.
- Kim DH. Pathophysiology and risk factors of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean J Perinatol* 2014;25:1-8.
- An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J* 2010;40:131-6.
- Slaughter JL, Pakrashi T, Jones DE, South AP, Shah TA. Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation. *J Perinatol* 2011;31:635-40.
- Kim DH, Kim HS, Choi CW, Kim EK, Kim BI, Choi JH. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2012;101:40-6.
- Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2012;129:e682-9.
- Mourani PM, Abman SH. Pulmonary hypertension and vascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2015;42:839-55.
- Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JJ, Kinsella JP, Baker CD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:87-95.
- Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, Bos AF, Kooi EMW, Hillege HL, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018;32:258-67.
- Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 2007;120:1260-9.
- Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC 3rd, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol* 2007;27:214-9.
- Al-Ghanem G, Shah P, Thomas S, Banfield L, El Helou S, Fusch C, et al. Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. *J Perinatol* 2017;37:414-9.
- Nakanishi H, Uchiyama A, Kusuda S. Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *J Perinatol* 2016;36:890-6.
- Kwon HW, Kim HS, An HS, Kwon BS, Kim GB, Shin SH, et al. Long-term outcomes of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2016;110:181-9.
- del Cerro MJ, Sabate Rotes A, Carton A, Deiros L, Bret M, Cordeiro M, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:49-59.
- Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132:2037-99.
- Nagiub M, Kanaan U, Simon D, Guglani L. Risk factors for development of pulmonary hypertension in infants with bronch-

- opulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis. *Paediatr Respir Rev* 2017;23:27-32.
18. Mirza H, Ziegler J, Ford S, Padbury J, Tucker R, Lupton A. Pulmonary hypertension in preterm infants: prevalence and association with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2014; 165:909-14.
 19. Berenz A, Vergales JE, Swanson JR, Sinkin RA. Evidence of early pulmonary hypertension is associated with increased mortality in very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 2017;34:801-7.
 20. Kim SY, Shin SH, Kim HS, Jung YH, Kim EK, Choi JH. Pulmonary arterial hypertension after ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2016; 179:49-53.
 21. Kim DH, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Association of increased cord blood soluble endoglin with the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with maternal pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:148-53.
 22. Kim DH, Kim HS. Serial changes of serum endostatin and angiotensin-1 levels in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia and subsequent pulmonary artery hypertension. *Neonatology* 2014;106:55-61.
 23. Robbins IM, Moore TM, Blaisdell CJ, Abman SH. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop: improving outcomes for pulmonary vascular disease. *Circulation* 2012;125: 2165-70.