

# Cukrzyca, upośledzenie funkcji nerek a ostre zespoły wieńcowe

Diabetes, renal dysfunction and acute coronary syndrome

Edyta Cichocka, Janusz Gumprecht

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

## WSTĘP

Cukrzyca stanowi jeden z największych ogólnoswiatowych problemów zdrowotnych, której znaczenie rośnie zarówno z klinicznego, jak i epidemiologicznego punktu widzenia. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF) szacuje, że w 2011 r. liczba chorych na cukrzycę wynosiła 366 mln osób, co stanowi 8,3% populacji w wieku 20–79 lat. Prognozy epidemiologiczne wskazują, że do 2030 r. liczba ta sięgnie 552 mln, czyli 9,9% światowej populacji dorosłych [1]. W Polsce na cukrzycę choruje ok. 3 mln osób, z czego u ponad 30% z nich schorzenie wciąż pozostaje nierozpoznane. W 2030 r. liczba chorych na cukrzycę w Polsce może sięgnąć nawet 3,4 mln osób [2]. Z kolei mimo ogromnego postępu medycyny rozwój późnych powikłań naczyniowych, zwłaszcza powikłań sercowo-naczyniowych, pozostaje najistotniejszym problemem współczesnej diabetologii

U 60% pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą wieńcową (stabilną lub niestabilną) rozpoznaje się zaburzenia gospodarki węglowodanowej pod postacią nieprawidłowej glikemii na czczo, upośledzonej tolerancji glukozy czy cukrzycy typu 2 [3, 4].

W badaniach przeprowadzonych w populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (OZW) bez wcześniejszego wywiadu w kierunku cukrzycy stwierdzono ją u 20–45% osób [5–9]. Cukrzyca w tej grupie pacjentów występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (41,6% v. 30,7%) [5]. Już 20 lat temu Haffner i wsp. [10] opublikowali wyniki badań, które sugerowały uznanie cukrzycę za ekwiwalent choroby wieńcowej. Powstają zatem pytania: czy cukrzycę u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca należy leczyć inaczej niż u osób bez choroby niedokrwiennej serca; czy funkcja nerek determinuje rodzaj stosowanej terapii?

## CUKRZYCA A STABILNA CHOROBA WIEŃCOWA

Wciąż istnieje wiele wątpliwości dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą i stabilną chorobą niedokrwienną serca. Zastrzeżenia budzi stosowanie pochodnych sulfonilomocznika i zasadność poddawania tej grupy pacjentów pilnej rewaskularyzacji. Odpowiedzi na część pytań uzyskano w badaniu BARI 2D, którego wyniki ukazały się w 2009 r. [8]. W badaniu tym autorzy zadali pytanie, czy u pacjentów z cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca niezwłoczna rewaskularyzacja, w porównaniu z leczeniem zachowawczym, oraz terapia zmniejszająca insulinooporność (zastosowanie metforminy lub pochodnej tiazolidynodionu), w porównaniu z leczeniem zwiększającym stężenie insuliny we krwi (insulina lub pochodna sulfonilomocznika), zmniejsza ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki badań są niewątpliwie zaskakujące. Stwierdzono bowiem, że w 5-letniej obserwacji przeżywalność chorych poddanych rewaskularyzacji, w porównaniu z pacjentami leczonymi farmakologicznie, była zbliżona (88,3% v. 87,8%). Podobne wyniki uzyskano w aspekcie wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego. Ponadto nie stwierdzono istotnych różnic między grupami poddanymi farmakoterapii [8].

Wyniki tego badania należy jednak przyjąć z pewnym zastrzeżeniem. W 5-letniej obserwacji w grupie farmakoterapii u 42% chorych przeprowadzono rewaskularyzację wieńcową z powodu nasilenia objawów dławicowych lub wystąpienia OZW. Badanie BARI 2D mimo pewnych wątpliwości i kontrowersji potwierdza wyniki przeprowadzonej wcześniej próby DIAD [9], w której nie stwierdzono jednoznacznych korzyści wynikających z aktywnego poszukiwania choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z cukrzycą typu 2, bez żadnych objawów.

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Edyta Cichocka, Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze, e-mail: sedyta@mp.pl

Praca wpłynęła: 19.04.2011 r. Zaakceptowana do druku: 20.04.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

## KONTROLA GLIKEMII W OSTRYM ZESPOLIE WIĘCOWYM

Kolejnym istotnym zagadnieniem pozostaje kontrola glikemii w przebiegu OZW. Czy faktycznie im niżej, tym lepiej? Dążenie do normoglikemii, w kontekście zmniejszenia ryzyka powikłań naczyniowych, należy do głównych celów leczenia cukrzycy. Jednocześnie wpływ intensywnej kontroli glikemii na ryzyko powikłań makronaczyniowych budzi wątpliwości. Czy zatem wg najnowszych badań dążenie do jak najlepszego wyrównania metabolicznego jest zawsze korzystne dla chorego?

Na podstawie szczegółowej analizy badań ADVANCE [11], ACCORD [12] i VADT [13], w odniesieniu do najistotniejszego dla cukrzycy typu 2 badania, jakim było i jest badanie UKPDS [14], można stwierdzić, że dążenie do jak najlepszego wyrównania metabolicznego jest korzystne, ale nie dla wszystkich pacjentów. Najlepsze korzyści uzyskują chorzy, którzy chorują krótko, są dość dobrze wyrównani metabolicznie i nie rozwinęły się u nich dotychczas powikłania makroangiopatyczne [15].

Na podstawie powyższych danych zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2011 r. również uległy zmianie. Intensywnie należy leczyć pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 i krótko trwającą cukrzycą typu 2 ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ). U chorych w starszym wieku, z trwającą wiele lat cukrzycą oraz ze współistniejącymi powikłaniami naczyniowymi zaleca się złagodzenie kryteriów wyrównania cukrzycy [16]. W przypadku chorych w wieku  $> 70$  lat z cukrzycą trwającą  $> 20$  lat, u których współistnieją istotne powikłania o charakterze makroangiopatii, celem powinno być  $HbA_{1c} < 8\%$  [16]. U pozostałych pacjentów należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość  $HbA_{1c} < 7\%$ .

W historycznym już dziś badaniu DIGAMI [17] wykazano, że intensywna kontrola glikemii przy zastosowaniu insulinoterapii zmniejsza roczną śmiertelność o 30% u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Tej obserwacji nie potwierdziły wyniki badania DIGAMI-2 [18], które jednak wykazały, że podwyższona glikemia jest ważnym i niezależnym predyktorem śmiertelności w obserwacji odległej u pacjentów po zawale serca (20% na każde 3 mmol/l stężenia glukozy w osoczu powyżej normy).

W OZW, w stanach tzw. „względnej hiperglikemii”, PTD zaleca normalizację glikemii za pomocą dożylnego wlewu insuliny. Za „względną hiperglikemię” uznaje się glikemię  $> 140$  mg/dl (7,8 mmol/l) u osób z uprzednio rozpoznaną cukrzycą lub  $> 180$  mg/dl (10,0 mmol/l) u osób bez rozpoznanej wcześniej cukrzycy. Dożylny podanie insuliny jest uznane za jedyny sposób szybkiej normalizacji glikemii i poprawy rokowania po przebyciu OZW. W pierwszej dobie OZW należy zawsze oznaczyć wartość glikemii. Gdy uzyskany wynik spełnia kryteria tzw. „względnej hiperglikemii”, należy zastosować dożylny wlew insuliny z szybkością podaną w tabeli 1 oraz monitorować glikemię aż do uzyskania stanu stabilizacji [glikemia 100–180 mg/dl (5,6–10 mmol/l)], a następnie co 2 godziny. W trakcie wlewu insuliny trzeba monitorować stężenie potasu. W przypadku wystąpienia glikemii  $> 300$  mg/dl (16,7 mmol/l) należy przejściowo przerwać dożylny wlew glukozy i ponownie go rozpocząć po obniżeniu glikemii do wartości 180 mg/dl (10,0 mmol/l), z równoczesnym, 2-krotnym zwiększeniem prędkości dożylnego wlewu insuliny.

Gdy pacjent stosował wcześniej doustne leki przeciwcukrzycowe, w dniu przyjęcia do szpitala należy je odstawić. W przypadku spożywania posiłków zaleca się dostrzykiwanie dodatkowo insuliny krótko działającej dożylnie w postaci bolusów doposiłkowych. Od 2. doby OZW do końca hospitalizacji należy dążyć do utrzymania wartości glikemii w ciągu całej doby w granicach 100–180 mg/dl (5,6–10,0 mmol/l). Najlepiej gdy terapia pacjenta jest prowadzona przy współpracy z diabetologiem. U chorych bez wykładników kwasicy, którzy przed wystąpieniem OZW byli skutecznie leczeni metforminą, można zastosować tylko dietę cukrzycową. W pozostałych przypadkach należy wdrożyć insulinoterapię w modelu wielokrotnych wstrzyknięć przez 2–3 doby. U chorych na cukrzycę typu 2 z nadwagą lub otyłością, bezpośrednio przed ukończeniem hospitalizacji, nawet już od 3. doby po interwencji można ponownie zastosować metforminę (przy braku przeciwwskazań do jej stosowania) lub włączyć ją u tych chorych, którzy wcześniej jej nie przyjmowali, a mają wskazania do zastosowania. Po 2–3 dniach leczenia metforminą może zachodzić konieczność redukcji dawki insuliny.

Po zakończeniu hospitalizacji u chorych, u których uzyskano dobre wyrównanie metaboliczne w momencie wypisania ze szpitala oraz gdy dobowe zapotrzebowanie na insu-

**Tabela 1.** Przelicznik wlewu insuliny w zależności od stężenia glukozy

Glikemia	10% roztwór glukozy [ml/h]	Insulina [j./h]
$< 100$ mg/dl/ $< 5,5$ mmol/l	50	Zatrzymać infuzję na 15–30 min
100–140 mg/dl/5,5–7,8 mmol/l	50	0,5–1,0
140–180 mg/dl/7,8–10 mmol/l	50	1–2
180–250 mg/dl/10–13,9 mmol/l	Wstrzymać infuzję, aż glikemia obniży się $< 180$ mg/dl (10,0 mmol/l), a następnie 50	2–4
250–300 mg/dl/13,9–17,4 mmol/l	Wstrzymać infuzję, aż glikemia obniży się $< 180$ mg/dl (10,0 mmol/l), a następnie 50	4–6

linę nie przekracza 30 j., można powrócić do terapii hipoglikemizującej stosowanej przed wystąpieniem OZW. U pacjentów z otyłością lub nadwagą należy utrzymać podawanie metforminy.

U chorych, u których cukrzycę rozpoznano w trakcie hospitalizacji i uzyskano dobre wyrównanie metaboliczne w dniu wypisania ze szpitala, przy dobowym zapotrzebowaniu na insulinę nieprzekraczającym 30 j., z współistniejącą otyłością lub nadwagą, należy kontynuować leczenie metforminą. Jeśli nie udaje się uzyskać dobrego wyrównania metabolicznego cukrzyca lub dobowe zapotrzebowanie na insulinę przekracza 30 j., należy kontynuować insulinoterapię. Każdego chorego, u którego występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej, po przebyciu OZW należy w trybie pilnym skierować do specjalisty diabetologa.

Należy również pamiętać, że u każdego pacjenta z OZW, poza chorymi z już rozpoznaną cukrzycą, przed opuszczeniem szpitala należy wykonać doustny test tolerancji 75 g glukozy. W przypadku rozpoznania stanu przedcukrzycowego lub cukrzyca wskazane jest przeprowadzenie konsultacji diabetologicznej. Bardzo ważne jest, aby przed planową koronarografią, wykonywaną w celach diagnostycznych lub terapeutycznych, odstawić metforminę na co najmniej 48 h lub w chwili przyjęcia do szpitala. Można powrócić do jej stosowania po 24 h od wykonania koronarografii.

### NEFROPATIA KONTRASTOWA

Koronarografia należy do badań inwazyjnych związanych z podaniem dożylnym relatywnie dużej objętości środka kontrastowego. Wiąże się to z ryzykiem wystąpienia jatrogennej niewydolności nerek (nefropatia kontrastowa), zwłaszcza u pacjentów z istniejącym już defektem nerkowym. Dotyczy ona bardzo często pacjentów z cukrzycą typu 2, zwłaszcza jeśli rozwinęła się u nich nefropatia cukrzycowa. Nefropatię kontrastową definiuje się jako całkowity wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi o co najmniej 0,5 mg/dl lub względny wzrost o przynajmniej 25% w odniesieniu do wartości wyjściowej. W większości przypadków nefropatii kontrastowej stężenie kreatyniny w surowicy wraca do wartości wyjściowych w ciągu 7–10 dni po zabiegu [19]. Występuje ona u mniej niż 1% osób w populacji ogólnej, u 3,3–16,5% pacjentów po koronarografii, u 5,5% chorych z niewydolnością nerek oraz u ok. 50% osób z nefropatią cukrzycową [20]. Do czynników sprzyjających nefropatii pokontrastowej należą: wcześniej istniejące upośledzenie czynności nerek, obecność nefropatii cukrzycowej, odwodnienie, zastoinowa niewydolność serca, stosowanie leków nefrotoksycznych, w tym głównie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, podeszły wiek (> 70 lat), a także duża dawka środka kontrastowego [21].

Wystąpienie nefropatii po zabiegu koronarografii wieńcowej wiąże się z gorszym rokowaniem i wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną, nawet jeśli funkcja nerek ulegnie normalizacji. Aby zapobiec temu zjawisku, w pierwszej kolejno-

ści należy odstawić leki potencjalnie nefrotoksyczne, zwłaszcza inhibitory ACE, sartany, niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy i antybiotyki. Trzeba także rozważyć czasowe odstawienie stosowanego diuretyku pętlowego w celu dodatkowego zmniejszenia ryzyka hipoperfuzji nerek.

Kluczowym zagadnieniem pozostaje odpowiednie przygotowanie pacjenta. W celu prewencji nefropatii pokontrastowej podejmowano wiele prób z zastosowaniem m.in.: hipotonicznego roztworu chlorku sodu, wodorowęglanu sodu czy acetylocysteiny [22–24]. Uzyskane wyniki badań były niejednoznaczne i dlatego też nie zaleca się rutynowo stosowania powyższych substancji. Jedynie dożylnie nawadnianie solą fizjologiczną (12-godzinny wlew przed i po podaniu kontrastu) wydaje się uzasadnione. Zaleca się podanie co najmniej 1000 ml soli fizjologicznej przed badaniem z podaniem kontrastu oraz kontynuację podaży płynów w ilości 100–150 ml/h po przeprowadzonym badaniu. Ilość przetoczonych płynów powinna być dostosowana do stopnia wydolności układu sercowo-naczyniowego. Pacjenci z OZW trafiają zwykle w trybie nagłym do szpitala i nie zawsze jest czas na przygotowanie do badania, dlatego tak istotne wydaje się odpowiednie postępowanie po badaniu, obejmujące zarówno nawodnienie, jak i monitorowanie funkcji nerek.

W 2010 r. Stolker i wsp. [25] wykazali, że stężenie glukozy przed badaniem inwazyjnym jest czynnikiem ryzyka wystąpienia nefropatii pokontrastowej również u pacjentów bez cukrzyca. Nie zaobserwowano takiej zależności w grupie chorych na cukrzycę. Hiperglikemia stresowa występuje często u osób bez cukrzyca na oddziałach intensywnej terapii, a także u chorych z OZW [26]. Hiperglikemia ta zależy od wielu czynników, takich jak wzrost stężenia kortyzolu, katecholamin, glukagonu, hormonu wzrostu, glukoneogenezy i glikogenolizy [27]. Do niedawna hiperglikemię stresową uważano za mechanizm adaptacyjny [28, 29], natomiast obecnie niekontrolowaną hiperglikemię uznaje się za czynnik ryzyka zgonu w tej grupie chorych [30]. Optymalna wartość stężenia glukozy nadal pozostaje kontrowersyjna.

### PODSUMOWANIE

Podsumowując, można stwierdzić, że powikłania sercowo-naczyniowe stanowią najczęstszą przyczynę hospitalizacji i zgonów w grupie osób z cukrzycą. Mimo że istnieją standardy postępowania, które powstają na podstawie wyników badań klinicznych z randomizacją, pacjenci z cukrzycą i powikłaniami sercowo-naczyniowymi wciąż nie są optymalnie leczeni [31]. Może to wynikać z nietypowego przebiegu klinicznego choroby, a także opóźnienia rozpoznania cukrzyca nawet o kilka lat (30% pacjentów nie wie, że choruje na cukrzycę). Każdego chorego należy traktować zatem w sposób indywidualny i dostosować postępowanie do aktualnego stanu klinicznego, stopnia wyrównania glikemii oraz istnienia powikłań naczyniowych, które wpływają nie tylko na przebieg, ale często też znacznie pogarszają rokowanie.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Piśmiennictwo**

1. <http://www.idf.org/about-diabetes>.
2. Wittek A, Sokalski B, Grzeszczak W, Strojek K. Prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors of industrial area in southern Poland. *Exp Clin Endocrinol Diab*, 2009; 117: 350–353.
3. Boyle J, Honeycutt A, Narayan K. Projection of Diabetes Burden Through 2050 Impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care*, 2001; 24: 1936–1940.
4. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 2004; 25: 1880–1890.
5. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007; 28: 1598–1660.
6. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 1457–1463.
7. Hasdai D, Behar S, Wallentin L et al. A prospective survey of characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*, 2002; 23: 1190–1201.
8. The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2009; 360: 2503–2515.
9. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1954–1961.
10. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1999; 84: 11J–14J.
11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2560–2572.
12. Nilsson PM: ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1628–1630.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009; 360: 129–139.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). *Lancet*, 1998; 352: 837–853.
15. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2545–2559.
16. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2011: *Diabet Prakt*, 2011; 11 (suppl. A): A1–A48.
17. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*, 1997; 314: 1512–1515.
18. Malmberg K, Rydén L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*, 2005; 26: 650–661.
19. Levine GN, Kern MJ, Berger PB et al. American Heart Association Diagnostic and Interventional Catheterization Committee and Council on Clinical Cardiology. Management of patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Ann Intern Med*, 2003; 139: 123–136.
20. Swartz RD, Rubin JE, Leeming BW, Silva P. Renal failure following major angiography. *Am J Med*, 1978; 65: 31–37.
21. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.*, 1997; 103: 368–375.
22. Toprak O, Cirit M, Yesil M et al. Impact of diabetic and prediabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22: 819–826.
23. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med*, 2008; 168: 1325–1332.
24. Marenzi M, Assanelli E, Marana I et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2773–2782.
25. Stolker JM, McCullough PA, Rao S et al. Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1433–1440.
26. Hafidh SAS, Reuter MD, Chassels LJ et al. Effects of intravenous insulin therapy on clinical outcomes in critically ill patients. *Am J Med Sci*, 2007; 333: 354–361.
27. McCowen KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*, 2001; 17: 107.
28. Saberi F, Heyland D, Lam M et al. Prevalence, incidence, and clinical resolution of insulin resistance in critically ill patients: an observational study. *J Parenter Enteral Nutr*, 2008; 32: 227.
29. Chinsky K. The evolving paradigm of hyperglycemia and critical illness. *Chest*, 2004; 126: 674.
30. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues*, 2004; 15: 45.
31. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Rydén L; Euro Heart Survey Investigators. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007; 14: 28–36.