

## Fisiopatologia, diagnosi e terapia della Sindrome X cardiologica

Chiara Montano (MD), Francesco Arioli (MD), Roberto Spoladore (MD), Altin Palloshi (MD), Giorgio Bassanelli (MD), Gabriele Fragasso (MD), Alberto Margonato (MD, FESC)

Unità di Cardiologia Clinica - Istituto Scientifico/Università Vita/Salute San Raffaele - Milano

### Abstract

Circa il 20% dei pazienti con evidenza di cardiopatia ischemica sottoposti a coronarografia diagnostica presenta coronarie angiograficamente normali. Il meccanismo responsabile di questo fenomeno è probabilmente il risultato della combinazione di anomalie funzionali o anatomiche nella regolazione della funzione endoteliale nella microcircolazione coronarica, un'alterazione metabolica a carico dell'impiego dei substrati energetici da parte del cuore, l'insulino-resistenza ed una componente neurologica che interessa la percezione del dolore. Infatti, è stato dimostrato che questi pazienti spesso presentano un aumento dell'outflow simpatico sul sistema cardiovascolare, che potrebbe rendere ragione della riduzione della riserva di flusso coronarico, delle alterazioni metaboliche e dello sviluppo di insulino-resistenza che si osservano in alcuni di questi pazienti. Per quanto riguarda la terapia, i beta-bloccanti sembrano essere i farmaci più efficaci nel controllare i sintomi associati a tale condizione, anche se quei calcio-antagonisti che non interferiscono col sistema neurormonale possono avere una certa utilità nei pazienti con angina microvascolare primitiva, in cui lo spasmo microvascolare o un'eccessiva costrizione della componente distale della circolazione coronarica limitano la riserva vasodilatatoria.

### Parole chiave

Funzione endoteliale, sindrome X, angina microvascolare, sistema nervoso simpatico, beta-bloccanti, calcio-antagonisti.

### Introduzione

Approssimativamente il 20% di tutti i pazienti che si sottopongono a coronarografia diagnostica per ischemia cardiaca cronica o acuta dimostra coronarie epicardiche angiograficamente normali. Anche ammettendo che in alcuni di questi pazienti i sintomi possano avere un'origine non cardiaca, ragionevolmente almeno un paziente su dieci con angina tipica non presenta ateroma coronarico significativo. Descritta per la prima volta da Kemp nel 1973 e chiamata "sindrome X"<sup>1</sup>, la sindrome caratterizzata da angina e coronarie normali comprende un gruppo probabilmente eterogeneo di pazienti che si presentano con dolore toracico tipico, esame ergometrico positivo, coronarie epicardiche angiograficamente indenni e nessuna evidenza clinica o angiografica della presenza di spasmo. Altre caratteristiche cliniche a sostegno della diagnosi sono l'assenza di ipertensione arteriosa sistemica (con o senza ipertrofia ventricolare) ed una normale funzione sistolica a riposo, che può risultare normale o lievemente ridotta durante esercizio<sup>2-5</sup>. La discordanza dei risultati dipende verosimilmente dalle diverse tecniche impiegate dai vari autori e dall'eterogeneità delle popolazioni studiate. Benché alcuni pazienti con sindrome X possano sviluppare gradualmente un blocco di branca sinistra e progredire verso una cardiomiopatia congestizia<sup>6</sup>, la condizione ha generalmente una prognosi ottima e raramente evolve verso un esito avverso. I meccanismi implicati nella sindrome dell'angina con coronarie normali sono probabilmente molteplici e restano in larga misura speculativi<sup>7</sup>. Ad oggi sono state avanzate tre principali ipotesi. La prima suggerisce che la malattia è causata da ische-

mia miocardica ed individua l'anomalia maggiore nella microcircolazione coronarica, anormale a livello funzionale o anatomico<sup>8-9-10</sup>. La seconda ipotesi sostiene l'idea che alla base di questa condizione vi sia un'alterazione nell'impiego dei substrati energetici da parte del muscolo cardiaco<sup>11</sup>. La terza nega alla sindrome la dignità di malattia cardiaca ed afferma che i sintomi, benché talora così gravi da compromettere la qualità di vita dei pazienti, siano in realtà il risultato di un'aumentata sensibilità a stimoli algogeni provenienti da vari organi, fra cui il cuore<sup>12-13</sup>. Probabilmente c'è del vero in ciascuna di queste teorie, e verosimilmente il ruolo relativo di questi fattori è diverso nei singoli pazienti. In accordo con ciò, il loro peso relativo nelle serie riportate è variabile, in funzione dei criteri di selezione, dell'attività della malattia, dell'adeguatezza delle tecniche utilizzate per rispondere alle specifiche domande e, ultimo ma non meno importante, del *bias* culturale degli autori. Inoltre non va dimenticato, nell'etichettare un paziente come affetto da sindrome X, che la nostra capacità di definire la "normalità" anatomica sulla base di criteri puramente angiografici è lontana dall'ideale. L'ateroma coronarico è anzitutto una malattia della parete vascolare che sconfinava nel lume solo in uno stadio tardivo, avanzato, quando diviene "angiograficamente visibile". Pertanto, mentre le nostre definizioni anatomiche andrebbero rivisitate criticamente, bisognerebbe tenere in mente la possibilità che un ateroma "angiograficamente invisibile" produca alterazioni importanti nelle risposte coronariche a stimoli fisiologici e farmacologici<sup>14</sup>. Nei paragrafi che seguono verranno sinteticamente presentate le evidenze disponibili a sostegno delle diverse ipotesi patogenetiche,



che sono state formulate nel tentativo di spiegare il verificarsi di attacchi di angina in assenza di malattia ostruttiva a carico delle arterie coronarie. Nella discussione dell'angina microvascolare, sarà proposta una classificazione patofisiologica di tale condizione, sulla base dei dati della letteratura e di alcune osservazioni personali. Infine, avizzeremo l'ipotesi che un aumento sostenuto dell'*outflow* simpatico sul sistema cardiovascolare possa essere responsabile di tante anomalie osservate nella sindrome e, di conseguenza, suggeriremo l'impiego di agenti beta-bloccanti come farmaci di prima linea per il suo trattamento.

### L'angina microvascolare

Nel 1981, Opherk e collaboratori<sup>15</sup> riportavano le loro osservazioni ottenute su 21 pazienti i quali, pur mostrando coronarie angiograficamente normali, avevano risposta positiva all'esame ergometrico, caratterizzata da alterazioni del tratto ST di tipo ischemico, spesso associate ad angina. Tutti avevano una marcata riduzione della capacità vasodilatatoria in risposta al dipiridamolo e, come visto in studi precedenti<sup>16-17</sup>, una anomala estrazione di lattato durante  *pacing* atriale. Le biopsie miocardiche, coerentemente, mostravano alterazioni patologiche rappresentate da rigonfiamento mitocondriale da moderato a severo. Gli autori concludevano che l'ischemia miocardica fosse la probabile causa del dolore toracico in pazienti con angina e coronarie normali. Ipotizzavano che la ridotta capacità dilatatoria osservata nei loro pazienti fosse il risultato di un'alterazione metabolica nella formazione di sostanze trasmettitorie o nella funzione dei recettori coronarici deputati alla vasodilatazione. Alcuni anni più tardi, Cannon et al.<sup>18</sup> giungevano a conclusioni simili dopo aver mostrato – sempre ricorrendo alla stimolazione atriale – che i pazienti con angina e coronarie indenni non erano in grado di diminuire la resistenza vascolare coronarica nella stessa misura dei controlli normali. Gli stessi autori osservarono che la limitazione nella capacità vasodilatatoria poteva essere modificata, in modo dinamico, da agenti noti per interferire col tono vascolare coronarico, come l'ergonovina.

Suggerivano che la costrizione sostenuta o transitoria dei microvasi coronarici potesse, almeno in parte, contribuire alla patofisiologia della sindrome. Queste osservazioni generarono l'idea che un denominatore patofisiologico comune alla maggior parte dei pazienti con angina e coronarie angiograficamente indenni fosse una anomalia funzionale o anatomica dei piccoli vasi coronarici. All'inizio si riteneva che questa alterazione risultasse principalmente in una ridotta capacità vasodilatatoria in risposta a stimoli metabolicamente attivi. In seguito, studi isolati pubblicati verso la metà degli anni '80<sup>19-20</sup> indicarono la possibilità che una costrizione transitoria, severa ed attiva della microcircolazione coronarica fosse in grado di compromettere criticamente la perfusione miocardica e causare ischemia. Uno studio recente condotto con l'utilizzo della risonanza magnetica ha evidenziato che lo sviluppo di intenso dolore toracico in pazienti con sindrome X è verosimilmente in relazione a una franca ipoperfusione subendocardica

durante la somministrazione endovenosa di adenosina<sup>21</sup>. Sulla base di queste osservazioni, e per analogia con la classificazione patofisiologica dell'angina "microvascolare"<sup>22</sup>, si può assumere che le anomalie a carico del microcircolo possano causare ischemia e angina attraverso i seguenti meccanismi: 1) forme "primarie" possono essere dovute a riduzione transitoria nella perfusione miocardica regionale, legata a costrizione anomala dei microvasi coronarici o a occlusione intravascolare reversibile da parte di componenti ematiche; 2) forme "secondarie" possono essere causate da una limitazione della riserva coronarica, che può dipendere o da un restringimento anatomico della sezione vascolare o da ridotta capacità vasodilatatoria. Teoricamente, la prima condizione può essere causata da ipertrofia della tonaca media, embolizzazione distale ricorrente o trombosi; la seconda condizione può essere correlata ad una ridotta capacità, da parte del miocardio o dei microvasi, di produrre metaboliti vasoattivi. In alternativa, l'anomalia sottostante può consistere nella diminuita capacità del letto distale di tradurre correttamente i messaggi biochimici che fisiologicamente promuovono la vasodilatazione; 3) nelle forme miste (probabilmente la presentazione più comune) i due meccanismi patofisiologici possono coesistere, in combinazione variabile, e giocare ruoli relativi diversi nel singolo paziente. I beta-bloccanti sono più probabilmente efficaci nelle forme secondarie e, in effetti, così è stato dimostrato da studi clinici controllati<sup>23-24</sup>. Anche i calcio-antagonisti, soprattutto quelli che non determinano un'attivazione del sistema neuroormonale, sono verosimilmente benefici in alcuni pazienti nei quali un'eccessiva costrizione della componente distale, di resistenza della circolazione coronarica contribuisce alla limitazione della riserva vasodilatatoria. Inoltre, questi ultimi agenti sono probabilmente efficaci nelle rare forme "primarie" pure in cui è in atto uno spasmo microvascolare.

### Alterazioni della funzione endoteliale nella sindrome X

La definizione di "angina microvascolare" per la sindrome in questione è stata proposta da Cannon ed Epstein nel 1988, ipotizzando una disfunzione delle arteriole coronariche intramurali<sup>10</sup>. Gli stessi autori hanno inoltre dimostrato che i pazienti con sindrome X presentano un'alterazione generalizzata della responsività della muscolatura liscia<sup>25</sup>. Il ruolo dell'endotelio nella fisiopatologia della sindrome X è stato oggetto di vari studi, che hanno confermato la relazione tra angina pectoris in pazienti con arterie coronariche angiograficamente indenni e disfunzione endoteliale<sup>26-27</sup>. L'endotelio è essenziale nella regolazione della permeabilità, del flusso ematico e del tono vascolare, il quale è regolato in maniera duplice, mediante il rilascio endoteliale di fattori sia vasodilatatori (quali l'ossido nitrico e la prostaciclina) sia vasostrittori (quali l'endotelina-1)<sup>28-29</sup>. Particolarmente importante a tale proposito è l'integrità dell'endotelio stesso. Infatti, è stato dimostrato da vari autori che l'acetilcolina e la metacolina causano vasodilatazione tramite stimolo alla produzione di ossido nitrico quando la funzionalità endoteliale è nella norma, mentre inducono

vasocostrizione quando l'endotelio è danneggiato<sup>30-33</sup>. Altri autori<sup>34</sup> hanno evidenziato una significativa alterazione dell'incremento del flusso sanguigno anche in risposta alla papaverina e in parte ai nitrati. Tutte queste evidenze conducono alla considerazione che nella sindrome X siano ridotte sia la vasodilatazione endotelio-dipendente, indotta dall'acetilcolina, sia la vasodilatazione endotelio-indipendente, indotta dalla papaverina e dai nitrati. La presenza di una ridotta capacità vasodilatatoria nei pazienti con sindrome X trova un'altra possibile eziologia in un'incrementata stimolazione dei recettori alfa-adrenergici coronarici da parte di un'aumentata attività simpatica<sup>35</sup>. È verosimile che i due meccanismi citati coesistano, dal momento che gli effetti vasostrittori della stimolazione alfa-adrenergica sono potenziati da una disfunzione endoteliale. È stata ipotizzata anche una ridotta sensibilità all'adenosina, il vasodilatatore naturale rilasciato dal miocardio in risposta a stimoli metabolicamente attivi<sup>36</sup>. Tuttavia, non si è mai raggiunta un'evidenza a sostegno di questa teoria. Anche la sede dell'alterazione microvascolare rimane non chiara. Nonostante la maggior parte degli autori ritenga che la ridotta capacità vasodilatatoria riguardi prevalentemente le arterie di resistenza<sup>18</sup>, altri hanno suggerito che la disfunzione è pre-arteriolare e dipende da una diminuita produzione di fattore rilasciante endotelio-derivato. Studi isolati<sup>19-20,37</sup> hanno mostrato che alcuni pazienti con angina e coronarie epicardiche angiograficamente indenni presentano una progressione estremamente lenta del contrasto angiografico, che si osserva più spesso in un ramo coronarico ma che a volte coinvolge tutte le maggiori coronarie epicardiche. Il fenomeno del flusso lento è talvolta associato a dolore toracico tipico e ad alterazioni del tratto ST, è invariabilmente legato ad anomalie transitorie della perfusione alla scintigrafia miocardica e non è reversibile con nitrati, ma risulta decisamente migliorato dalla somministrazione intracoronarica del dilatatore arteriolare papaverina<sup>37</sup>. Questa osservazione, insieme al fatto che pazienti con "slow flow" presentano ipertrofia della media dei vasi intramiocardici<sup>20</sup>, sostiene l'idea che un'eccessiva costrizione delle arteriole (o pre-arteriole) di resistenza sia la causa del fenomeno. Che un'anomala costrizione microvascolare possa causare il flusso lento e ischemia miocardica severa è stato mostrato da studi che utilizzavano dosi farmacologiche intracoronariche del cotrasmettitore simpatico Neuropeptide Y<sup>38</sup>. Tuttavia, il ruolo patofisiologico di questa sostanza nel causare spasmo arteriolare nell'angina microvascolare rimane da verificare. Inoltre, varie ricerche si sono orientate a definire l'estensione della disfunzione endoteliale, dimostrando che essa non è un fenomeno confinato al solo microcircolo coronarico, bensì è un'alterazione generalizzata, che coinvolge le arterie di conduzione periferiche, in maniera simile a quanto si osserva per l'aterosclerosi<sup>39-44</sup>. La disfunzione endoteliale si esplica anche in un incremento dei livelli di endotelina-1, che è stata messa in stretta relazione con lo sviluppo di precordialgie e con l'induzione di meccanismi infiammatori che portano all'evoluzione dell'ateroma<sup>45</sup>. La disfunzione endoteliale sembrerebbe in grado di influire sulla prognosi dei pazienti con sindrome X<sup>46</sup>; in particolare sembrerebbe

un predittore indipendente dello sviluppo di aterosclerosi entro le decadi successive<sup>47</sup> e il deterioramento della funzione ventricolare potrebbe essere una conseguenza della disfunzione microvascolare e della conseguente ischemia<sup>27</sup>. In un altro studio è stato evidenziato che nella sindrome X le concentrazioni plasmatiche di *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) e *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) sono notevolmente aumentate e ciò potrebbe rappresentare un possibile marker della presenza di flogosi cronica<sup>48</sup>. Un'ulteriore conferma in questo senso viene da una recente ricerca<sup>49</sup> in cui le concentrazioni di proteina C reattiva sono state messe in relazione alla funzione endoteliale, mediante la valutazione della risposta all'infusione intracoronarica di acetilcolina. Le conclusioni dello studio portano ad affermare che alla disfunzione endoteliale fa seguito una risposta infiammatoria e i due eventi sono strettamente correlati fra loro, anche se l'esatto meccanismo che lega le concentrazioni di proteina C reattiva all'alterazione microvascolare non è stato ancora chiarito.

### Alterazioni del metabolismo cardiaco nella sindrome X

In confronto a soggetti normali, alcuni pazienti con sindrome X mostrano un pattern peculiare di utilizzo miocardio dei substrati, caratterizzato da ridotta ossidazione dei carboidrati e da una captazione proporzionalmente maggiore di "carburanti" lipidici<sup>11-50</sup>. Questa alterazione, di per sé, potrebbe compromettere la funzione miocardica e ridurre l'efficienza del rilasciamento attivo. In un gruppo di pazienti con angina tipica e coronarie epicardiche angiograficamente indenni, abbiamo in passato riscontrato una compromissione del riempimento diastolico del ventricolo sinistro, studiato mediante misurazione Doppler delle velocità di flusso trasmitralico<sup>51</sup>. Le cause di questo dato restano poco chiare e non si è ancora stabilito se l'anomalia sia il risultato di una disfunzione metabolica primitiva o se piuttosto non sia secondaria ad ischemia miocardica. Di sicuro l'osservazione che, in questi pazienti, il *pattern* di riempimento diastolico, insieme ai sintomi anginosi, venga significativamente migliorato dal trattamento a lungo termine con beta-bloccanti<sup>51-52</sup> rende plausibile la seconda ipotesi. Tuttavia va segnalato che i beta-bloccanti, abbassando i livelli circolanti di acidi grassi liberi, possono spostare il metabolismo tissutale verso una maggiore utilizzazione dei carboidrati, per via competitiva. Pertanto, è possibile che questi farmaci migliorino la funzione diastolica nei pazienti con sindrome X ristabilendo l'equilibrio fisiologico fra i substrati glicidici e lipidici deputati alla produzione miocardica di energia. È noto che il digiuno prolungato aumenta i livelli circolanti di acidi grassi e corpi chetonici attraverso l'attivazione della lipolisi e diminuisca i livelli ematici di glucosio e insulina. In queste condizioni, il cuore usa preferenzialmente lipidi e corpi chetonici per la produzione di energia e pressoché niente glucosio. In alcuni studi<sup>11-52-53</sup>, infatti, è stato osservato un disaccoppiamento fra glicolisi e ossidazione del glucosio. La ragione di tali anomalie del metabolismo miocardico e sistemico dei carboidrati è da ricercarsi in un'alterazione del rapporto domanda/offerta di

flusso ematico, causata verosimilmente da una ridotta riserva coronarica, con conseguente riduzione della perfusione miocardica, che può determinare uno spostamento metabolico cellulare verso la glicolisi anaerobica. Tuttavia, studi condotti nel nostro istituto e basati sull'*imaging* metabolico mediante tomografia computerizzata ad emissione di positroni hanno rilevato che, in condizioni di digiuno, i pazienti con angina e coronarie normali presentano un marcato *uptake* miocardico di 18-fluorodeossiglucosio, un emettitore di positroni che traccia il trasporto transmembranario di glucosio<sup>54-55</sup>. Anche in questo caso, l'anomalia è abolita dal trattamento a lungo termine con beta-bloccanti orali, che riportano il metabolismo cardiaco ad un *pattern* normale (cioè nessun impiego di glucosio durante digiuno prolungato)<sup>55</sup>. Questa osservazione, insieme alla scoperta che le aree di aumentata captazione di glucosio spesso coincidono con regioni di relativa ipoperfusione (come evidenziato dalla tomografia di perfusione miocardica sotto sforzo e a riposo), suggerisce fortemente l'idea che l'anomala captazione regionale di glucosio, osservata nelle scansioni di tomografia computerizzata ad emissione di positroni, rifletta la presenza di glicolisi anaerobica la quale, a sua volta, deriva dall'ischemia miocardica. Questa opinione è ulteriormente sostenuta dall'osservazione che i pazienti con sindrome X spesso accumulano il mezzo di contrasto paramagnetico gadolinio DTPA nelle stesse regioni che captano avidamente il glucosio durante digiuno<sup>56</sup>. Captazione miocardica regionale con gadolinio si osserva in corso di risonanza magnetica in varie condizioni ischemiche, incluso l'infarto del miocardio. Si ritiene che tale agente tracci l'accumulo interstiziale di acqua che tipicamente avviene durante ischemia. Come per le precedenti anomalie cardiache, anche l'accumulo miocardico del mezzo di contrasto paramagnetico che si osserva nella sindrome X è ridotto o abolito dal trattamento prolungato con beta-bloccanti<sup>57</sup>. Nel loro insieme, le osservazioni discusse finora suggeriscono che, almeno in alcuni pazienti con sindrome X, le alterazioni che interessano diverse funzioni del miocardio riflettono probabilmente una sottile discrepanza fra offerta e domanda piuttosto che l'essere provocate da un disordine metabolico primitivo.

#### Alterata percezione del dolore nella sindrome X

Un gruppo di 29 pazienti con sindrome X, attentamente caratterizzati, è stato in passato studiato dal gruppo dell'Hammersmith utilizzando la tomografia computerizzata ad emissione di positroni<sup>58</sup>. Si eseguivano misurazioni quantitative della perfusione miocardica regionale, usando acqua marcata con 15-O, sia a riposo sia durante infusione di dipiridamolo. La riserva di flusso coronarico (calcolata come rapporto tra flusso in condizioni di iperemia e flusso a riposo) non era significativamente diversa quando i pazienti con sindrome X venivano confrontati con una popolazione di controlli sani, privi di sintomi o fattori di rischio cardiovascolare e con ECG normale a riposo e sotto sforzo. Benché la risposta iperemica al dipiridamolo fosse normale, la maggioranza dei pazienti

con sindrome X sperimentava dolore e quasi un terzo aveva alterazioni diagnostiche del tratto ST. Gli autori concludevano che il loro studio "getta ulteriori dubbi sull'ischemia come base del dolore toracico descritto, almeno nella maggior parte dei pazienti". Sottolineavano inoltre la potenziale importanza dell'attivazione simpatica nella sindrome, dal momento che le interazioni del sistema nervoso centrale e simpatico possono certamente influenzare la percezione del dolore. L'ipotesi che un'alterata nocicezione possa giocare un ruolo principale nel determinare il dolore cardiaco in questi pazienti ha ricevuto ulteriore supporto dall'osservazione che un farmaco antidepressivo, l'imipramina, migliora decisamente i sintomi in pazienti con dolore toracico e coronarografia nella norma<sup>59</sup>. Poiché l'effetto dell'imipramina non era correlato ai risultati di indagini accurate a livello cardiaco, gli autori concludevano che fosse mediato da un meccanismo analgesico viscerale. Il razionale di questo studio si fondava sull'osservazione che l'imipramina è impiegata con successo in un ampio spettro di sindromi dolorose croniche, quali la neuropatia diabetica, la nevralgia post-erpetica, la cefalea di tipo emicranico ed il dolore esofageo. Tuttavia va ricordato che l'imipramina agisce anche sulla trasmissione nervosa simpatica, interferendo con il *re-uptake* della noradrenalina. In aggiunta, solo una minoranza (22%) dei pazienti studiati soddisfaceva veramente i criteri diagnostici della sindrome X, e gli effetti del farmaco non apparivano legati alla presenza o assenza di ischemia documentata. Piuttosto curiosamente, gli autori dello studio, Cannon e collaboratori<sup>8</sup>, erano fra i primi ad aver proposto il malfunzionamento microvascolare come una causa di angina in pazienti con coronarie angiograficamente normali.

In sintesi, nonostante un'alterata percezione del dolore possa certamente avere un ruolo importante nella sindrome dell'angina con coronarie normali, le evidenze raccolte fino ad oggi sono probabilmente insufficienti a giustificare il punto di vista secondo cui, nella maggior parte di questi pazienti, il cuore sarebbe "completamente normale" ed il vero problema sarebbero l'ansia o la nevrosi.

#### Iperattività simpatica: un'ipotesi patogenetica unificante per la sindrome X

Come già discusso, la Sindrome X è caratterizzata sul piano fisiopatologico dalla compresenza eterogenea di numerosi fattori metabolici ed endoteliali<sup>1</sup>. Inoltre, in questa sindrome è stato descritto un anomalo controllo autonomo del sistema cardiovascolare<sup>60</sup>. In particolare, mediante impiego di tecniche computerizzate per la determinazione della variabilità della frequenza cardiaca, si è evidenziato che i pazienti con angina e coronarie epicardiche angiograficamente indenni presentano spesso un aumento dell'*outflow* simpatico sul sistema cardiovascolare<sup>61</sup>, associato a un'ipersensibilità della circolazione periferica e coronarica agli stimoli adrenergici<sup>62-63</sup>. Tali evidenze suggeriscono che nella sindrome X possa essere presente un'iperattività simpatica, che implica da un lato un'aumentata domanda miocardica di

ossigeno e dall'altro un ostacolo all'incremento del flusso ematico coronarico, a causa dell'induzione di vasocostrizione delle arterie coronariche sia epicardiche sia intramio-cardiche. La combinazione di aumentata domanda e diminuita capacità vasodilatatoria promuove l'instaurarsi di una discrepanza offerta/domanda non abbastanza grave da determinare un'ischemia miocardica conclamata, ma già sufficiente a indurre sottili alterazioni di varie funzioni cardiache, tra cui la perfusione del microcircolo<sup>64</sup>. Questa interpretazione potrebbe spiegare, per esempio, la presenza di disfunzione diastolica a riposo<sup>51</sup>, l'incremento nella captazione regionale di glucosio<sup>54</sup> e la deposizione interstiziale di gadolinio DTPA<sup>57</sup>. È verosimile che la correzione di queste alterazioni mediante trattamento a lungo termine con beta-bloccanti sia il risultato della riduzione del consumo d'ossigeno da parte del miocardio, il che permette un miglior rapporto offerta/domanda. Inoltre, la somministrazione prolungata di questi farmaci può anche determinare una diminuzione del tono simpatico<sup>65</sup>. Un'aumentata attività simpatica induce inoltre altri effetti che possono modificare la funzione cardiovascolare. Fra questi, una stimolazione eccessiva dei beta-recettori miocardici è in grado di aumentare le concentrazioni intracellulari di calcio e provocare un effetto lusitropo negativo che, a sua volta, può compromettere la funzione diastolica. Inoltre, l'iperreattività simpatica può condurre ad alterazioni significative del metabolismo miocardico. Alcune ricerche<sup>66-68</sup>, come è già stato discusso, hanno messo in evidenza un ridotto rilascio di glucosio indotto dall'insulina, un'alterata ossidazione del glucosio e uno stato di insulino-resistenza<sup>67-69</sup>, associati a un rilascio epatico di glucosio e ossidazione dei lipidi inalterati rispetto ai controlli<sup>67</sup>. Un'aumentata attività simpatica può, di per sé, contribuire a questo fenomeno<sup>70-71</sup>. La dimostrata resistenza insulinica<sup>72</sup> è probabilmente dovuta all'ostacolo, tramite la vasocostrizione, all'estrazione di glucosio da parte del muscolo scheletrico<sup>73</sup>. Ancora una volta, un'eccessiva attività simpatica può giocare un ruolo di rilievo. In effetti vi sono diversi meccanismi attraverso i quali l'eccessiva attività simpatica può portare ad insulino-resistenza. La vasocostrizione del muscolo scheletrico può aumentare la distanza fra i vasi sanguigni trofici e la cellula attiva nel metabolismo. Questo comprometterà la distribuzione di glucosio alla cellula muscolare, creando di conseguenza uno stato di insulino-resistenza relativa. In aggiunta all'effetto vasocostrittore, la stimolazione simpatica può anche indurre insulino-resistenza acuta attraverso i recettori beta-adrenergici ed il blocco con propranololo è in grado di ripristinare un normale *uptake* di glucosio<sup>74</sup>. In questo contesto, uno studio precedente<sup>53</sup> ha dimostrato che nei pazienti con sindrome X il rilascio di endothelium-derived relaxing factor, ossia NO, indotto dall'insulina è alterato e ciò è ulteriore conferma all'ipotesi che nei soggetti con insulino-resistenza la vasodilatazione non sia adeguata<sup>75-79</sup>. Precedentemente è stato dimostrato che il trattamento con atenololo, nonostante la sua provata efficacia clinica, possa essere controindicato, dal momento che potenzia le alterazioni metaboliche già presenti<sup>80</sup>. I farmaci calcio-antagonisti, in particolare quelli che non attivano il sistema neuror-

monale, sono probabilmente d'aiuto, soprattutto in pazienti nei quali l'eccessiva costrizione arteriolare ha un ruolo predominante. Si è anche visto che l'insulina induce proliferazione della cellula muscolare liscia nell'uomo<sup>81</sup>; questo meccanismo potrebbe contribuire ad un'anomala risposta vasocostrittiva nella sindrome X, conducendo all'ischemia. Ancora nell'ambito dell'influenza dei fattori endoteliali nella sindrome X, si deve ricordare il già citato riscontro di elevati livelli di endotelina-1 (ET-1)<sup>45</sup>, che è suggestivo del fatto che tale potente peptide vasocostrittore<sup>82</sup> possa avere un ruolo nella fisiopatologia della sindrome in questione, anche se tuttora rimane ignoto il meccanismo responsabile del suo incremento. Una possibile spiegazione è legata alla dimostrazione di aumentati livelli di asymmetric dimethylarginine (ADMA), che è un inibitore endogeno della sintesi di ossido nitrico (NO), correlato positivamente ai livelli di ET-1<sup>83</sup>. L'inibizione del rilascio di NO determina infatti una riduzione del feedback negativo del NO stesso sul rilascio di ET-1. La presenza di un'alterazione inerente il rilascio di NO ed ET-1 potrebbe pertanto essere una caratteristica della sindrome X. È stato inoltre dimostrato in un nostro recente studio che la somministrazione orale o endovenosa di L-arginina, un precursore del NO, può migliorare la funzionalità endoteliale, diminuendo i livelli di ET-1<sup>83-84</sup>.

#### Conclusioni

L'eccessiva attivazione dell'*outflow* simpatico sul sistema cardiovascolare può indurre una serie di effetti che possono rendere ragione di tante alterazioni che tipicamente si riscontrano nei pazienti con angina e arterie coronarie epicardiche angiograficamente normali. I meccanismi responsabili dell'aumentato tono simpatico in questi pazienti restano poco chiari. Certamente l'ansia ed una tendenza ad iper-reagire ad emozioni e situazioni di stress può essere, almeno in parte, responsabile dell'eccessiva attività adrenergica. Ciò potrebbe spiegare il sollievo sintomatico ottenuto in alcuni di questi pazienti con basse dosi di antidepressivi triciclici come l'imipramina. Benché tanti degli effetti indotti dall'iperreattività simpatica possano avere un qualche ruolo nel determinare la malattia, verosimilmente i più importanti sono la riduzione della riserva vasodilatatoria causata dalla costrizione coronarica alfa-mediata, insieme all'aumentata richiesta metabolica. I beta-bloccanti rappresentano probabilmente il caposaldo del trattamento medico di questa condizione, ma essi solo teoricamente sono in grado di contrastare gli effetti negativi indotti dall'iperreattività simpatica, dal momento che si sono dimostrati anche in grado di alterare il metabolismo dei carboidrati e di ridurre la secrezione e la sensibilità insulinica in questi pazienti. L'utilizzo di beta-bloccanti con attività alfa-1 bloccante, come il carvedilolo, potrebbe ridurre gli effetti metabolici negativi.

Infine, l'assenza di una risposta convincente ai farmaci anti-anginosi dovrebbe mettere in guardia sul dubbio che i sintomi siano veramente d'origine cardiaca ed orientare la diagnosi verso altre cause.



## Bibliografia

- Kemp HG. Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375-6.
- Dwyer EM, Wiener L, Cox JW. Angina pectoris in patients with normal and abnormal coronary arteriograms: hemodynamic and clinical aspects. *Am J Cardiol* 1969; 23: 639-646.
- Arbogast R, Bourassa MG. Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: comparison with patients having significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1973; 32: 257-263.
- Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, Maseri A. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1463-70.
- Fragasso G, Chierchia SL, Lu C, Dabrowski P, Pagnotta P, Rosano G. Left ventricular dysfunction during dobutamine stress echocardiography in patients with syndrome X and positive myocardial perfusion scintigraphy. *G Ital Cardiol* 1999; 29(4): 383-90.
- Opherk D, Schuler G, Wetterauer K, Manthey J, Schwarz F, Kübler W. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ('Syndrome X'). *Circulation* 1989; 80: 1610-6.
- Chierchia SL, Fragasso G. Angina with normal coronary arteries: diagnosis, Pathophysiology and treatment. *Eur Heart J* 1996; 17: 14-9.
- Cannon RO III, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1359-73.
- Légrand V, Hodgson JM, Bates ER et al. Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1245-53.
- Cannon RO III, Epstein SE. 'Microvascular angina' as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
- Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1461-70.
- Shapiro LM, Crake T, Pool-Wilson PA. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observation during cardiac catheterization. *Br Med J* 1988; 296: 170-1.
- Turiel M, Galassi AM, Glazier JJ, Kaski JC, Maseri A. Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 60(7): 503-7.
- Wiedermann JG, Schwartz A, Apfelbaum M. Anatomic and physiologic heterogeneity in patients with syndrome X: intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1310-7.
- Opherk D, Zebe H, Weihe E et al. Reduced coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63: 817-25.
- Boudoulas H, Cobb TC, Leighton RF, Wilt SM. Myocardial lactate production in patients with angina-like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol* 1974; 34: 501-5.
- Mammohansingh P, Parker JO. Angina pectoris with normal coronary arteriograms: hemodynamic and metabolic response to atrial pacing. *Am Heart J* 1975; 90: 555-61.
- Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL et al. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985; 71: 218-26.
- Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-72.
- Przybojewski JZ, Becker PH. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to 'slow-flow phenomenon' in non-atherosclerotic coronary arteries: a case report. *Angiology* 1986; 37: 751-61.
- Panting JR, Gatehouse PD, Yang G-Z, Grothues F, Firmin DN, Collins P, Pennell DJ. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346: 1948-53.
- Maseri A. The changing face of angina pectoris. Practical implications. *Lancet* 1983; 1: 746-9.
- Romeo F, Gaspardone A, Ciavolella M, Gioffrè P, Reale A. Verapamil versus acebutolol for syndrome X. *Am J Cardiol* 1988; 62: 312-3.
- Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, Puddu P. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989; 63: 286-90.
- Cannon RO, Peden DB, Berkebile C, Schencke WH, Kaliner MA, Epstein SE. Airway hyperresponsiveness in patients with microvascular angina: evidence for a diffuse disorder of smooth muscle responsiveness. *Circulation* 1990; 82: 2011-2017.
- Vazquez-Rey E, Kaski JC. Cardiovascular syndrome X and endothelial dysfunction. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 181-92.
- Sztajzel J, Mach F, Righetti A. Role of the vascular endothelium in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction with normal coronary arteries. *Postgrad Med J* 2000; 76: 16-21.
- Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994; 120: 227-237.
- Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilatation in the human heart. *Circulation* 1995; 92: 320-326.
- Ludmer PL, Selwin AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
- Moitz W, Vogt M, Rabenay O, Scheler S, Luckhoff A, Straver BE. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991; 68: 996-1003.
- Quyyumi AA, Cannon RO III, Panza JA, Diodati JG, Epstein SE. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992; 86: 1864-71.
- Egashira K, Inou T, Hirooka I, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-64.
- Chauhan A, Mullins PA, Petch MC, Schofield PM. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1997; 18: 60-68.
- Montorsi P, Fabbicchi F, Loaldi A et al. Coronary adrenergic hyperactivity in patients with syndrome X and abnormal electrocardiogram at rest. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1698-703.
- Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
- Chierchia S, Margonato A, Fragasso G, Gerosa S. Microvascular spasm can cause ischaemia in patients with normal coronary arteries (Abstr). *Circulation* 1990; 82: III-248.
- Clarke JG, Kerwin R, Larkin S et al. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris. *Lancet* 1987; 1: 1057-9.
- Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN, Voutsas AA, Stamelopoulos SF, Mouloupoulos SD. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(3): 541-6.
- Kidawa M, Krzeminska-Pakula M, Pergura JZ, Kasprzak JD. Arterial dysfunction in syndrome X: results of arterial reactivity and pulse wave propagation tests. *Heart* 2003; 89: 422-426.
- Liberman EH, Gherard MD, Uehata A. Flow-induced vasodilatation of human brachial artery is impaired in patients >40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1210-4.
- Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and the severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 111-8.
- Taquet A, Bonithon-Kopp C, Simon A. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 298-306.
- Wilkinson IB, Webb DJ, Cockcroft JR. Aortic pulse-wave velocity. *Lancet* 1999; 354: 1996-7.
- Kaski JC, Elliott PM, Salomone O, Dickinson K, Gordon D, Hann C, Holt DW. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1995; 74(6): 620-4.
- Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 2518-2523.
- Brütten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis* 2004; 15(5): 259-64.
- Tousoulis D, Davies GJ, Asimakopulos G, Homaei H, Zouridakis E, Ahmed N, Kaski JC. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X). *Clin Cardiol* 2001; 24(4): 301-4.
- Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K, Ueda K, Higashi Y, Oshima T, Yoshizumi M, Chayma K. Relation between C reactive protein concentrations and coronary microvascular endothelial function. *Heart* 2004; 90: 750-754.
- Cannon RO III, Camici PG, Epstein SE. Pathological dilemma of Syndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883-92.
- Fragasso G, Chierchia S, Pizzetti G et al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta-adrenergic blockade. *Heart* 1997; 77: 32-39.
- Leonardo F, Fragasso G, Rossetti E, Dabrowski P, Pagnotta P, Rosano GM, Chierchia SL. Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance. *Cardiology* 1999; 44: 1065-9.
- Piatti PM, Fragasso G, Monti L, Caumo A, Van Phan C, Valsecchi G et al. Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1452-60.
- Fragasso G, Chierchia SL, Conversano A, Lucignani G, Landoni C, Fazio F. Myocardial anaerobic glycolysis in patients with angina and normal coronary arteries (Abstr). *Circulation* 1990; 82: III-249.
- Fragasso G, Chierchia SL, Rossetti E, Landoni C, Lucignani G, Fazio F. Abnormal glucose handling in patients with syndrome X: effect of beta-adrenergic blockade. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 1113-1120.
- Rossetti E, Fragasso G, Vanzulli A et al. Magnetic resonance imaging in patients with angina and normal coronary angiograms (Abstr). *J Am Coll Cardiol* 1994; 44: 445A.
- Rossetti E, Fragasso G, Mellone R, Vanzulli A, Del Maschio A, Chierchia SL. Magnetic resonance contrast enhancement with gadolinium-DTPA in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of chronic beta-blockade. *Cardiologia* 1999; 44(7): 653-9.
- Rosen SD, Uren NG, Kaski JC, Tousoulis D, Davies GJ, Camici PG. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90: 50-60.
- Cannon RO III, Quyyumi AA, Mincemoyer R et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994; 330: 1411-17.
- Rosano GMC, Ponikowski P, Adamopoulos S et al. Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1174-1179.
- Rosen SD, Guzzetti S, Mezzetti S, Lombardi F, Camici PG, Malliani A. Altered pattern of circadian neural control of heart rate period in syndrome X (Abstr). *Eur Heart J* 1993; 14 (Abstr Suppl): 429.
- Montorsi P, Manfredi M, Loaldi A et al. Comparison of vasomotor responses to nifedipine in syndrome X and in Prinzmetal's angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1198-1202.
- Bugiardini R. Epicardial coronary artery reactivity in patients with syndrome X: the role of increased adrenergic tone. *Cor Art Dis* 1992; 3: 547-554.
- Fragasso G, Rossetti E, Dosio F, Gianolli L, Pizzetti G, Cattaneo N, Fazio F, Chierchia SL. High prevalence of the thallium-201 reverse redistribution phenomenon in patients with syndrome X. *Eur Heart J* 1996; 17: 1482-1487.
- Leonardo F, Fragasso G, Rosano GM, Pagnotta P, Chierchia SL. Effect of atenolol on QT interval and dispersion in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1997; 80(6): 789-90.
- Dean JD, Jones CJH, Hutchison SJ, Peters JR, Henderson AH. Hyperinsulinaemia and microvascular angina ('syndrome X'). *Lancet* 1991; 337: 456-7.
- Botker HE, Moller N, Ovesen P et al. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1993; 342: 136-40.
- Godsland IF, Crook D, Stevenson JC et al. Insulin resistance syndrome in postmenopausal women with cardiovascular syndrome X. *Br Heart J* 1995; 74: 47-52.
- Botker HE, Frobert O, Moller N, Christiansen E, Schmitz O, Bagger JP. Insulin resistance in cardiac syndrome X and variant angina: influence of physical capacity and circulating lipids. *Am Heart J* 1997; 134: 229-37.
- Newsholme EA, Start C. Regulation in metabolism. London: J Wiley & Sons, 1974: 329-37.
- van Zweiten PA. Interaction between alpha- and beta-adrenoceptor-mediated cardiovascular effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 4): S21-8.
- Julius S. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 886-93.
- Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Tarik Shahab S, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 983-986.
- Deibert DC, De Fronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980; 65: 717-21.
- Laasko M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired insulin mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1076-83.
- Laine H, Yki-Jarvinen H, Kirvela O et al. Insulin resistance of glucose uptake in skeletal muscle cannot be ameliorated by enhancing endothelium-dependent blood flow in obesity. *J Clin Invest* 1998; 101: 1156-62.
- McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilatation in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 771-6.
- De Tejada IS, Goldstein I, Azadzio K, Krane RJ, Cohen RA. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1989; 320: 1025-30.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-6.
- Fragasso G, Cattaneo N, Locatelli M, Caumo A, Pagnotta P, Piatti P, Bonini P, Chierchia SL. Differential effects of selective beta-adrenergic blockade on insulin sensitivity and release in control subjects and in patients with angina and normal coronary arteries (Syndrome X). *G Ital Cardiol* 1998; 28: 623-629.
- Pfeide B, Ditschuneit H. Effect of insulin on growth of cultured human arterial smooth muscle cells. *Diabetologia* 1981; 20: 155-8.
- Yanagisawa M, Kuruhara M, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cell. *Nature* 1998; 332: 411-5.
- Piatti PM, Fragasso G, Monti L, Setola E, Lucotti P, Fermo I et al. Acute intravenous L-Arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Circulation* 2003; 107: 429-436.
- Pallosi A, Fragasso G, Piatti P, Monti L, Setola E, Valsecchi G et al. Effect of oral L-Arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise test and normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2004; 93: 933-5.