

Angina a coronarie integre: significato prognostico e strategie terapeutiche

Alessandra Mailhac, Gabriele Fragasso, Alberto Margonato

Unità di Cardiologia Clinica
Istituto Scientifico San Raffaele - Milano

Riassunto

Dei pazienti sottoposti a coronarografia diagnostica per evidenza di cardiopatia ischemica, circa il 10-20% presenta coronarie angiograficamente normali. Il meccanismo responsabile di questo fenomeno è probabilmente molteplice: una combinazione di anomalie funzionali o anatomiche nella regolazione della funzione endoteliale della 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.

Tale condizione comprende un gruppo probabilmente eterogeneo di pazienti, dei quali solo alcuni rientrano nella più ristretta definizione di "sindrome X cardiaca". Se la patogenesi dell'angina in questi vari sottogruppi di pazienti sia differente è ancora da definire e ciò giustifica l'imprevedibilità della risposta terapeutica. Inoltre, nonostante vi sia ampio consenso che la prognosi della maggior parte di tali pazienti sia favorevole, bisognerà affinare la nostra conoscenza riguardo a parametri che possano identificare i pazienti a maggior rischio di futuri eventi cardiovascolari maggiori.

Summary

In patients undergoing coronary angiography for CAD evaluation, the incidence of normal arteriographic findings varies between 10-20%. The mechanism responsible for this phenomenon is probably multifactorial: a combination of functional or anatomic abnormalities of the endothelial function in the coronary microcirculation, a metabolic alteration of the energetic substrates by the heart, insulin-resistance and a neurologic component involving pain perception.

The condition, probably includes a heterogeneous group of patients, among whom only some belong to the more restrictive definition of cardiac syndrome X. It is still to be defined whether the pathogenesis of angina in these various subsets of patients is different. This fact, explains why the response to treatment is rather unpredictable. Furthermore, in spite of the favourable prognosis in the majority of these patients, efforts are necessary to improve our knowledge in identifying the small subset of patients carrying a greater risk of developing future major cardiovascular events.

Parole chiave: Funzione endoteliale, Sindrome X cardiaca, Angina microvascolare, Terapia

Key words: Endothelial function, Cardiac syndrome X, Microvascular angina, Therapy

Introduzione

Approssimativamente il 10-20% di tutti i pazienti che si sottopongono a coronarografia diagnostica per ischemia cardiaca cronica o acuta dimostra coronarie epicardiche angiograficamente normali. Descritta per la prima volta da Kemp nel 1973 e chiamata "sindrome X"¹, la sindrome caratterizzata da angina e coronarie normali comprende un gruppo probabilmente eterogeneo di pazienti che si presentano con dolore toracico tipico che insorge esclusivamente o più frequentemente dopo sforzo, 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 malattie cardiache (angina variante, cardiomiopatie, valvulopatie) o sistemiche (ipertensione arteriosa sistemica, con o senza ipertrofia ventricolare, diabete) ed una normale funzione sistolica a riposo, che può risultare normale o lievemente ridotta durante esercizio²⁻⁵. La discordanza dei risultati riguardo a questo dato dipende verosimilmente dalle diverse tecniche impiegate dai vari autori per valutare la funzione ventricolare sinistra 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 congestizia⁶, la condizione ha generalmente una prognosi ottima e raramente evolve verso un esito maggiore avverso (morte, infarto miocardico, scompenso cardiaco)^{7, 8, 9}.

L'esperienza del nostro Istituto sembra confermare tale affermazione. Abbiamo studiato ventisette pazienti (22 donne e 5 uomini) di età media alla diagnosi di 55 ± 7 anni con dolore toracico tipico, test da sforzo positivo per ischemia inducibile, coronarie indenni all'arteriografia

coronarica, assenza di segni clinici e angiografici di spasmo e con normale cinesi alla ventricolografia. Tali pazienti sono stati seguiti per 14 ± 2 anni mediante questionario, valutazione ecocardiografica e test da sforzo al treadmill. Nessun paziente ha riferito il verificarsi di eventi coronarici maggiori. L'angina era scomparsa in 9 pazienti, migliorata in 14, invariata in 3 e peggiorata in un solo paziente. Il numero degli episodi anginosi si era ridotto in maniera significativa rispetto al basale ed anche la qualità di vita era drasticamente migliorata. (Fig. 1 e 2).

L'ecocardiogramma mostrava una cinesi normale in tutti i casi con una frazione d'eiezione media del $68.5 \pm 7.5\%$. È stato possibile eseguire il test ergometrico di follow-up in 20 pazienti. In 13 pazienti è risultato ancora

positivo (dei quali 9 ancora sintomatici per angina) mentre nei restanti 7 è risultato negativo. Si conclude quindi che la prognosi a lungo termine di tali pazienti è buona, con la persistenza dei sintomi che rimane il disturbo principale.

D'altro canto, e come precedentemente riportato, alcuni pazienti possono presentare una prognosi più severa. Sono stati pertanto ricercati ed identificati

alcuni fattori che sembrano associarsi a tale prognosi avversa. Opherk, in uno studio condotto su 40 pazienti con sindrome X seguiti per quattro anni⁶, suggerisce che esistano **due sottogruppi di pazienti aventi prognosi differenti**. In particolare, nei pazienti che presentavano soltanto sottoslivellamento del tratto ST al test da sforzo, la funzione ventricolare sinistra rimaneva normale, mentre in quelli che durante la prova da sforzo sviluppavano blocco di

branca sinistra frequenza-dipendente o costante, si evidenziava una significativa riduzione della funzione ventricolare sinistra al follow-up. Un altro parametro avente addizionale valore prognostico, sembra essere la positività al test ecocardiografico con dipiridamolo o dobutamina. Quattrocentocinquantesette pazienti con stenosi coronariche non angiograficamente significative in qualsiasi vaso epicardico maggiore e normale funzione ventricolare sinistra, sono stati sottoposti ad un'ecocardiogramma da stress con alte dosi di dipiridamolo o dobutamina. Dopo una mediana di 7,1 anni, le curve di sopravvivenza evidenziavano una prognosi significativamente peggiore per quei pazienti che mostravano alterazioni cinetiche regionali indotte dal test. Gli autori concludono quindi che la "bugia anatomica" della

falsa positività all'ecocardiogramma da stress possa trasformarsi in una "verità prognostica", qualora si consideri la prognosi a lungo termine¹⁰. È da notare che tale studio è di tipo osservazionale con un'analisi di tipo retrospettivo nonostante i dati siano stati acquisiti in maniera prospettica. Inoltre, i criteri di inclusione dei pazienti erano piuttosto ampi: pazienti con coronarie epicardiche angiograficamente nor-

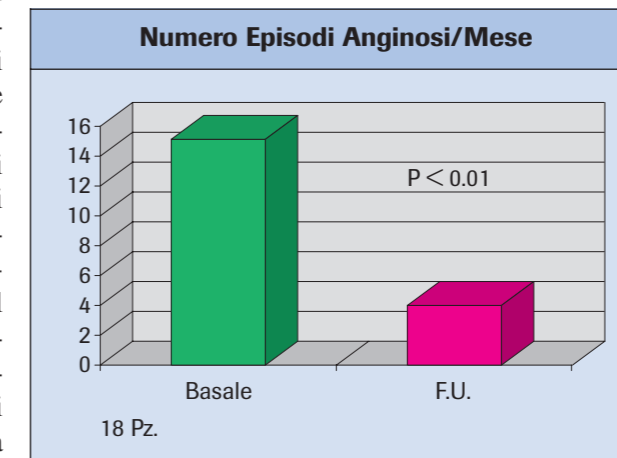


Fig. 1

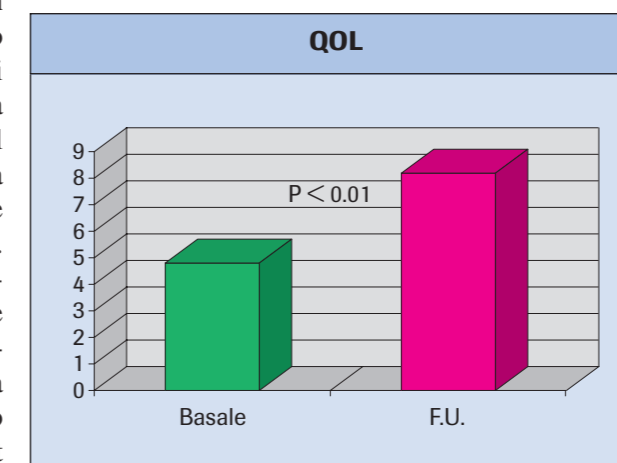


Fig. 2

mali, pazienti con coronarie “quasi normali”, pazienti ipertesi, con angina variante, con cardiomiopatia occulta e pazienti con sindrome X.

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^{11, 12}. 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) che vasostrittori (quali l'endotelina-1)^{13, 14}. 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 vasostrizione quando l'endotelio è danneggiato¹⁵⁻¹⁸. Altri autori¹⁹ hanno evidenziato una significativa alterazione dell'incremento del flusso sanguigno anche in risposta alla papaverina, al dipiridamolo, all'adenosina 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 e dal pacing atriale, sia la vasodilatazione endotelio-indipendente, indotta dalla papaverina, dall'adenosina e dai nitrati. In un gruppo di 42 donne con angina, evidenza scintigrafica di difetti reversibili di perfusione miocardica e coronarie angiograficamente normali è stata valutata prospetticamente la relazione tra prognosi a 10 anni e risposta delle arterie coronariche alla somministrazione intracoronarica di acetilcolina effettuata al momento dell'arruolamento nello studio²⁰. In 22 pazienti, il test all'acetilcolina ha provocato vasodilatazione (gruppo acetilcolina negativo) mentre nelle restanti 20, vasostrizione (gruppo acetilcolina positivo). Al termine del follow-up, nel gruppo acetilcolina positivo, una paziente è morta per cause cardiache, 13 hanno continuato a lamentare dolore toracico e 8 hanno riferito remissione dei sintomi. Nel gruppo acetilcolina-negativo, tutte le pazienti hanno avuto completa remissione dei sintomi a partire da 6-36 mesi dopo la valutazione basale. La coronarografia ha evidenziato sviluppo di coronaropatia nelle 13 pazienti sintomatiche del gruppo acetilcolina-positivo. In conclusione, in donne con coronarie angiograficamente indenni, la

persistenza di dolore toracico negli anni, spesso si correla allo sviluppo di coronaropatia. In tali pazienti, la presenza di disfunzione endoteliale sembra essere non solo un segno di vera ischemia miocardica e non un “falso positivo” ma anche un segno predittivo di futuro sviluppo di aterosclerosi.

Tra le varie ipotesi patogenetiche della sindrome X, la **disfunzione microvascolare** sembra essere il meccanismo più probabile in un discreto numero di pazienti. Alcuni studi hanno riportato una ridotta velocità di avanzamento del mezzo di contrasto all'interno dei vasi coronarici durante angiografia (“**flusso lento**”) ed hanno suggerito che tale fenomeno fosse causato da spasmo diffuso della microcircolazione coronaria²¹⁻²⁴. Inoltre, in un piccolo numero di pazienti con “flusso lento”, vi è evidenza istologica di una malattia dei piccoli vasi^{25, 26}. Nel nostro istituto, Fragasso e coll.²⁷ hanno valutato da un lato quale fosse l'equivalente di perfusione miocardica di tale fenomeno e dall'altro se la prognosi a lungo termine di pazienti con sindrome X e “flusso lento” fosse differente da quella di pazienti con sindrome X ma senza “flusso lento”. A tal fine, 50 pazienti consecutivi con sindrome X dei quali 16 presentavano “flusso lento” durante la coronarografia, sono stati arruolati. In 12 dei 16 pazienti con “flusso lento”, una dose diagnostica di 99m-Tc (MIBI) è stata iniettata per via endovenosa e le immagini SPECT sono state acquisite dopo un'ora. Lo studio di perfusione è stato ripetuto dopo due giorni a riposo e, in 9 pazienti, al picco dell'esercizio dopo 10 ± 4 giorni. Le immagini tomografiche hanno evidenziato in tutti i 12 pazienti dei significativi difetti di perfusione nelle regioni miocardiche corrispondenti al vaso coronarico che aveva mostrato “flusso lento”. Dopo stress massimale, un difetto di perfusione era presente in 5 dei 9 pazienti che si erano sottoposti al test. Dopo 14 ± 2 anni di follow up, nel gruppo “flusso lento”, un paziente è deceduto e 3 hanno sviluppato una cardiopatia ischemica significativa, mentre nel gruppo di controllo, erano tutti vivi e nessuno aveva sviluppato una cardiopatia ischemica significativa. In conclusione, questo studio fornisce prova diretta che il fenomeno del “flusso lento” sia una causa di ischemia miocardica transitoria nell'uomo. Inoltre, sembra essere uno di quei fattori predittivi di prognosi sfavorevole in pazienti con sindrome X che, come tali, dovranno essere strettamente seguiti nel follow up.

Strategie terapeutiche

Come finora discusso, sebbene vi possa essere un identificabile sottogruppo di pazienti con sindrome X con prognosi sfavorevole, nella maggior parte di tali pazienti il verificarsi di eventi cardiovascolari maggiori è simile a quella osservata in controlli sani paragonabili per sesso ed età. Nonostante ciò, molti di questi pazienti lamentano la persistenza, o addirittura il peggioramento, dei sintomi anginosi. La sintomatologia può diventare più frequente, prolungata, scarsamente responsiva alla terapia medica, limitando le normali attività quotidiane. Questo si traduce spesso nella ripetizione di test non invasivi, nella maggior frequenza di accessi al pronto soccorso così come nell'aumentato numero di ricoveri ospedalieri per ulteriori studi coronarografici. Queste caratteristiche fanno della sindrome X un problema socialmente ed economicamente rilevante. Per quanto concerne questo ultimo aspetto è stato dimostrato che il costo della coronarografia viene recuperato in 1,62 anni, tenendo in considerazione che viene ridotto il costo dei farmaci e il numero delle consultazioni mediche sia d'urgenza che elettive²⁸. Rimane il problema sociale di questi pazienti che, oltre ad essere “tormentati” dai sintomi, spesso si sentono considerati come nevrotici. Per tutte queste considerazioni, l'obiettivo primario della terapia deve essere il controllo dei sintomi. Gli interventi proposti in questi pazienti sono quindi diretti sia a ridurre la percezione del dolore toracico che a migliorare la funzione microvascolare. Purtroppo, gli studi fino ad ora pubblicati, includono un numero relativamente esiguo di pazienti e/o non sono studi controllati, tanto da rendere la risposta terapeutica del tutto imprevedibile. I farmaci anti-ischemici rimangono il primo approccio terapeutico. Alcuni studi hanno dimostrato che i **beta-bloccanti** migliorano sia i sintomi che i risultati degli esami strumentali. In un piccolo studio randomizzato e controllato, Lanza e coll.²⁹, hanno mostrato che l'atenololo, ma non l'amlodipina o l'isosorbide-5-mononitrato era in grado di ridurre i sintomi in maniera significativa. I **nitrati**, usati per trattare gli attacchi di angina, risultano inefficaci in almeno la metà dei casi. Il loro uso nel trattamento a lungo termine non sembra sortire l'effetto desiderato. I **calcio-antagonisti diidropiridinici**, come la nifedipina hanno mostrato un miglioramento del risultato del test da sforzo e del flusso coronarico ma un peggioramento dei sintomi. Molecole quali il Diltiazem

ed il Verapamil hanno migliorato il test da sforzo, ma solo quest'ultimo sembra migliorare anche i sintomi. Oltre ai farmaci anti-ischemici, altre molecole sono state proposte come terapia della sindrome X. I **derivati xantini**, come la teofillina e la bamifillina, verosimilmente per la loro capacità di bloccare i recettori per l'adenosina, hanno mostrato effetti benefici sia sui sintomi che sul risultato del test da sforzo.

L'**imipramina**, farmaco antidepressivo, impiegato in un ampio spettro di sindromi dolorose croniche per il suo un meccanismo analgesico viscerale, migliora decisamente i sintomi dei pazienti con sindrome X. Studi epidemiologici hanno mostrato come spesso, pazienti con sindrome X, siano donne in post menopausa. Il 17^o, estradiolo sembra ridurre parzialmente gli episodi anginosi in donne in post menopausa senza migliorare il risultato del test da sforzo.

I farmaci **alfa-bloccanti** sia ad effetto periferico come la **prazosina** o centrale come la **clonidina**, non hanno mostrato effetti consistenti.

Nell'ipotesi che il sistema renina angiotensina possa contribuire alla disfunzione microvascolare, gli **ACE-inibitori** sono stati utilizzati in questi pazienti in piccoli studi, mostrando un effetto benefico sia sui sintomi che sul risultato del test da sforzo.

Studi più recenti hanno mostrato che le **statine**, mediante un miglioramento della funzione endoteliale da riduzione dello stress ossidativo, sono in grado di migliorare sia i sintomi che la tolleranza allo sforzo in pazienti con sindrome X³⁰.

I precursori dell'ossido nitrico, come la **L-arginina** somministrata per via orale o endovenosa in pazienti ipertesi con test da sforzo positivo e coronarie angiograficamente normali, può migliorare la funzionalità endoteliale, diminuendo i livelli di endotelina-1³¹.

Gli **inibitori parziali dell'ossidazione degli acidi grassi, come la trimetazidina**, spostando il metabolismo della cellula cardiaca verso l'ossidazione del glucosio, dovrebbero ritardare l'insorgenza dell'ischemia indotta dallo sforzo. L'utilità clinica di tali farmaci è tuttora controversa per i risultati non omogenei di piccoli studi.

Non vi sono ancora dati sufficienti per poter suggerire l'utilizzo degli inibitori dell'endotelina, degli scambiatori sodio-idrogeno e della rho-chinasi.

Infine, la **stimolazione del midollo spinale**³² che modula la trasmissione del dolore dal cuore all'encefalo, potrebbe essere utilizzata in quei pazienti in cui i sintomi risultano insensibili a tentativi farmacologici multipli.

Conclusioni

La sindrome caratterizzata da angina e coronarie integre, comprende un gruppo probabilmente eterogeneo di pazienti, dei quali solo alcuni rientrano nella più ristretta definizione di "sindrome X cardiaca". Ciò che è ancora ampiamente in discussione e che rende ragione dell'imprevedibilità della risposta terapeuti-

ca, è se la patogenesi dell'angina in questi vari sottogruppi di pazienti sia differente da quella dell'angina dei pazienti con tipica sindrome X. Inoltre, nonostante vi sia ampio consenso che la prognosi della maggior parte di tali pazienti sia favorevole, bisognerà affinare la nostra conoscenza riguardo a parametri che possano identificare quei pazienti a maggior rischio di futuri eventi cardiovascolari maggiori.

Bibliografia

1. Kemp HG. Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375-6.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Opherck 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.
7. Proudfit WL, Albert VG, Brusche HD. Clinical course of patients with normal or slightly or moderately abnormal coronary angiograms: 10 year follow-up of 521 patients. *Circulation* 1980;62:712-17.
8. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:479-83.
9. Kaski JC, Rosano GMC, Collons P. Cardiac syndrome X. Clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:807-14.
10. Sicari R, Palinkas A, Pasanini E.G. et al. Long-term survival of patients with chest pain syndrome and angiographically normal or near-normal coronary arteries: the additional prognostic value of dipyridamole echocardiography test (DET). *Eur Heart J* 2005;26:2136-41.
11. Vazquez-Rey E, Kaski JC. Cardiovascular syndrome X and endothelial dysfunction. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:181-92.
12. 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.
13. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120:227-237.
14. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilatation in the human heart. *Circulation* 1995;92:320-326.
15. 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.
16. Motz 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004;109: 2518-23.
21. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Masearenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries - a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.
22. Przybojewski JZ, Becker PH. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to "slow-flow phenomenon" in nonatherosclerotic coronary arteries: a case report. *Angiology* 1986; 370: 751-61.
23. Burckhardt BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypotension: a case report. *Angiology* 1998; 49: 483-7.
24. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23: 117-20.
25. 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.
26. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, Dell'Italia LJ, Scibilia G, Motta P, Campa PP. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 375-81.
27. Fragasso G, Margonato A, Chierchia SL. Coronary slow flow causing transient myocardial hypoperfusion in patients with cardiac syndrome X: long-term clinical and functional prognosis (submitted).
28. Keavney B, Haider YM, Mc Cance AJ. et al. Normal coronary angiograms: financial victory from the brink of clinical defeat. *Heart* 1996;75:623-625.
29. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, et al.: Atenolol versus Amlodipine versus Isosorbide-5-Mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1999; 84: 854-58.
30. Pizzi C, Manfrini O., Fontana F., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac syndrome X. Role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004;109:53-8.
31. Pallosi A, Fragasso G, Piatti P 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.
32. Sgueglia GA, Spinelli A, Navarese EP, Sestito A, Sandric S, Lanza GA. La Neurostimolazione Spinale nella Sindrome X Cardiaca. *Cardiology Science* 2006;4:180-5.