

Diagnosi di disfunzione del microcircolo coronarico in pazienti diabetici con sindrome X cardiaca: confronto tra le metodiche attualmente in uso

Vincenzo Sucato, Salvatore Evola, Giuseppina Novo, Salvatore Novo

Riassunto. Lo studio ha come obiettivo la valutazione dell'impatto del diabete mellito sul microcircolo coronarico in pazienti con sindrome X cardiaca. Vogliamo inoltre valutare se esista una correlazione tra i dati ottenuti alla scintigrafia miocardica e gli indici coronarografici utilizzati. Sono stati introdotti nel nostro studio 208 pazienti con dolore toracico e coronarie indenni, mediante un'analisi retrospettiva, divisi in due sottogruppi: pazienti diabetici (72 pazienti) e pazienti non diabetici (136 pazienti). Sulle immagini angiografiche dei pazienti sono stati valutati, sulle tre arterie epicardiche, gli indici di Gibson (TFC, MBG), l'indice di Yusuf, (TMBS) utilizzando i protocolli da loro descritti. Sulla base dell'esperienza di Yusuf abbiamo immaginato un nuovo indice: il Total Timi Frame Count. Dai nostri risultati sono emersi dati che mostrano un microcircolo coronarico peggiore nei pazienti diabetici con valori più bassi di TFC, MBG e TMBS ($p=0,02$), rispetto ai non diabetici. Il nuovo indice, il TTFC, è risultato più elevato nei diabetici rispetto ai non diabetici. I pazienti con scintigrafia positiva hanno un TMBS peggiore rispetto ai pazienti con scintigrafia negativa ($p=0,003$). Analizzando la correlazione tra i difetti alla scintigrafia e i dati angiografici, abbiamo rilevato che i pazienti con scintigrafia miocardica positiva hanno un TMBS più basso; inoltre le arterie coronariche angiograficamente senza stenosi hanno un TFC inferiore rispetto ai vasi malati e quindi una velocità di flusso del microcircolo migliore ($p\text{-value}=0,0001$). Analogamente ai dati presenti in letteratura, i diabetici presentano un'alterazione maggiore del microcircolo rispetto ai pazienti non diabetici. Inoltre, lo studio del microcircolo per una rilevazione precoce delle alterazioni, effettuato paragonando la scintigrafia miocardica con gli indici coronarografici, mostra una buona correlazione tra le due metodiche.

Parole chiave. Angiografia coronarica, diabete mellito, dolore toracico, microcircolo, scintigrafia miocardica, sindrome X cardiaca.

Introduzione

La microangiopatia coronarica è una delle principali modificazioni patologiche causate dal diabete. Disturbi come la resistenza all'insulina,

Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in diabetic patients with cardiac syndrome X: comparison by current methods.

Summary. The study population included 208 patients with chest pain and uninjured coronary arteries that we split into two populations: diabetics (72 patients) and non-diabetics (136 patients). We split patients with chest pain and uninjured coronary arteries that had a myocardial scintigraphy into two populations: patients with positive scintigraphy and negative. We calculated, on angiographic images of each patient, stored on suitable digital supports, Timi Frame Count (TFC), Myocardial Blush Grade (MBG) and Total Myocardial Blush Score (TMBS) using the protocol described by Gibson and Yusuf. On the basis of Yusuf's experience we imagined a new index: the Total Timi Frame Count as the sum of the three coronary Timi Frame Count. From our results we found a worse coronary microcirculation in diabetic patients with lower values of TFC, MBG and TMBS ($p=0.02$), compared with non-diabetics. New index TTFC is usually higher in diabetics than non-diabetic patients. Patients with positive scintigraphy had a worse TMBS than patients with a negative one, with a high statistical significance ($p=0.003$). We focused on the correlation between scintigraphy defect and angiography data in the arteries of ischemia relieved by nuclear imaging. The analysis showed that healthy vessels had a lower TFC than diseased vessels and therefore a better microcirculation with a high statistical significance ($p=0.0001$). According to the literature, diabetic population has a major microcirculation disease; moreover the study of microcirculation by coronary angiography and myocardial scintigraphy shows a good correlation between two methods.

Key words. Cardiac syndrome X, chest pain, coronary angiography, diabetes mellitus, microcirculation, myocardial scintigraphy.

il mancato controllo glicemico e lipidico sono legati indissolubilmente all'angiopatia vascolare nei diabetici. Tuttavia, il ruolo specifico di questi fattori nella microangiopatia coronarica non è chiaro.

In particolar modo, un tipo di microangiopatia coronarica che ancora lascia numerosi dubbi ai cardiologi, sia per quanto riguarda i processi fisiopatologici, sia per quanto riguarda la presentazione clinica e la terapia da attuare, è la microangiopatia caratterizzata dalla presenza di angina, a cui però segue un esame coronarografico che mostra un albero coronarico senza stenosi¹. Tra i pazienti sottoposti a coronarografia per la valutazione del dolore toracico suggestivo di grave malattia coronarica (CAD), il 20-30% dei pazienti ha coronarografie normali².

La definizione “sindrome X cardiaca”, coniata da Kemp³, è generalmente usata per descrivere i pazienti con angina da sforzo, esame coronarografico normale ed ECG positivo dopo esecuzione di una prova da sforzo. Esso esclude i pazienti con spasmo coronarico (di Prinzmetal o angina variante), ipertrofia ventricolare sinistra e cardiopatia valvolare⁴. Il termine “angina micro vascolare” (MVA), coniato da Cannon e Epstein, include tutti i pazienti con alterazioni del microcircolo coronarico con angiografia coronarica normale a prescindere dalla presenza o meno di un sottoslivellamento del segmento ST indotto dalla prova da sforzo. Ad oggi, i due termini sono spesso usati in modo intercambiabile⁵. L'angina microvascolare, al momento, sembra essere un gruppo eterogeneo di malattie con meccanismi diversi, ancora in gran parte poco chiari, che operano da soli o in combinazione. Tre ipotesi patogenetiche principali sono state proposte finora: l'ischemia miocardica, causata da un'anomalia anatomica o funzionale del microcircolo coronarico, è la più accreditata⁶. Può essere “primaria”, causata da esagerata costrizione del microcircolo coronarico, o “secondaria” a restrizioni anatomiche vascolari oppure ad una ridotta capacità vasodilatatrice. Quest'ultima causa può essere determinata da un'alterata vasodilatazione endotelio-mediata o da un'elevata stimolazione dei recettori α -adrenergici con aumento dell'attività simpatica che può determinare ridotta capacità vasodilatatoria⁷. Il sito esatto dell'anomalia microvascolare è oggetto di discussione poiché alcuni AA affermano che siano compromessi le arteriole resistive, altri invece affermano che il danno sia localizzato a livello delle pre-arteriole e che sia dovuto ad un'alterata produzione da parte dell'endotelio del fattore di rilasciamento endoteliale^{8,9}. Maseri et al. affermano che la disfunzione microvascolare colpisca le pre-arteriole (vasi con diametro inferiore a <500 micron), non visibili durante l'angiografia, determinando un'inappropriata dilatazione delle pre-arteriole, in risposta ad un aumento del fabbisogno metabolico provocando dunque un'ischemia miocardica in una piccola area¹⁰.

La seconda ipotesi suggerisce l'esistenza di un disordine metabolico che influenzi i substrati energetici prodotti dal muscolo cardiaco, in particolare si è soffermata l'attenzione su una molecola, l'ossido nitrico, uno dei più importanti mediatori della vasodilatazione arteriolare, che in pre-

senza di disordini metabolici, come il diabete mellito di secondo tipo, verrebbe a mancare, causando un'alterazione del microcircolo coronarico¹¹.

La terza ipotesi afferma che il dolore toracico in assenza di ischemia può essere dovuto ad un'alterata percezione del dolore o ad un'alterata sensibilità dolorifica. Diversi studi hanno costantemente dimostrato che i pazienti con angina e arterie coronariche normali mostrano una maggiore percezione del dolore. Non è definitivamente stabilito, tuttavia, se questa funzione sia limitata agli stimoli provenienti dal cuore o sia piuttosto generalizzata.

Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'impatto del diabete mellito sulla funzione del microcircolo coronarico indagato tramite gli indici di Gibson (Timi Frame Count=TFC e Myocardial Blush Grade=MBG), l'indice di Yusuf (Total Myocardial Blush Score=TMBS); oltre a questi tre indici, abbiamo ipotizzato l'esistenza, sulla base dell'esperienza di Yusuf, di un nuovo indice: il Total Timi Frame Count (TTFC) che risulta essere la somma dei TFC sulle tre principali arterie coronariche¹². Abbiamo infine valutato il microcircolo coronarico, utilizzando l'imaging nucleare (scintigrafia miocardica) e confrontato i risultati con i dati ottenuti, dopo studio coronarografico, tramite gli indici di flusso coronarico come il TFC e gli indici di perfusione miocardica come il MBG ed il TMBS.

Materiali e metodi

Il nostro studio, di tipo osservazionale, comprende pazienti giunti al Pronto Soccorso per dolore toracico anginoso tra il gennaio 2007 e il maggio 2011 e successivamente ricoverati presso la nostra Divisione di Cardiologia del Policlinico Giaccone di Palermo. Criteri di inclusione sono stati la presenza di dolore toracico all'arrivo in Pronto Soccorso e l'essere stati sottoposti a studio coronarografico che ha rilevato coronarie indenni da stenosi. Sono stati esclusi tutti coloro che presentavano positività dei biomarcatori di infarto miocardico all'arrivo in Pronto Soccorso o durante il ricovero, senza considerare i lievi rialzi dopo l'esecuzione di CVG, e coloro che avevano una storia di cardiopatia ischemica.

La nostra popolazione è stata suddivisa in due gruppi: i pazienti che soffrivano di diabete mellito (34,6%) ed i pazienti che non soffrivano di diabete mellito (65,4%). Di ciascun paziente sono stati annotati diversi fattori di rischio cardiovascolare, ricavati dalla cartella clinica ospedaliera quali l'ipertensione arteriosa, il fumo, l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia, l'obesità, la familiarità, l'aterosclerosi periferica.

Sulle immagini angiografiche di ciascun paziente sono stati calcolati il TFC e il MBG. Il TFC è stato calcolato sui tre rami coronarici principali (LAD= left anterior descending artery; CX= circumflex coronary artery; RCA= right coronary artery).

È stato utilizzando il protocollo descritto da Gibson e coll. con correzione, qualora necessario per l'eccessiva lunghezza rispetto agli altri vasi coronarici, dei valori ottenuti sul LAD¹³. I valori ottenuti, al fine di renderli confrontabili con quelli presenti in letteratura, sono stati moltiplicati per un fattore di correzione, variabile da caso a caso a seconda della velocità utilizzata dall'apparecchiatura angiografica del nostro Centro.

Ciò si è reso necessario in quanto nella maggioranza delle sale di emodinamica e nello studio di Gibson la velocità utilizzata è di 30 frame/s. Il MBG è stato anche calcolato sui tre rami coronarici principali (LAD, RCA, CX), seguendo scrupolosamente il protocollo descritto da Gibson et al. Inoltre, abbiamo utilizzato un nuovo indice proposto da Yusuf et al.: il TMBS, ottenuto dalla somma del MBG di ciascun territorio coronarico¹³. Sulla scorta dell'esperienza di Yusuf et al. abbiamo immaginato di poter valutare un altro indice: il TTFC, ottenuto dalla somma dei TFC delle tre arterie coronariche. Vogliamo verificare se i risultati ottenuti tramite il TTFC sono paragonabili con gli altri indici citati, al fine di utilizzare questo nuovo indice per dare una visione più completa del microcircolo coronarico. Per determinare la significatività statistica delle differenze tra variabili continue nei sottogruppi, è stato utilizzato il t-test di Student; per le variabili dicotomiche test chi quadro o test esatto di Fisher quando appropriato; un $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

Risultati

La popolazione esaminata comprende 208 pazienti sottoposti a studio coronarografico, dopo aver provato un dolore toracico di notevole intensità, che ha rilevato coronarie indenni da stenosi. All'interno di questa popolazione abbiamo valutato due sottogruppi: i pazienti che soffrivano di diabete mellito, che risultano essere 72 pazienti (34,6%), ed i pazienti che non soffrivano di diabete mellito, che risultano essere 136 (65,4 %).

Il nostro studio è partito dall'analisi dei pazienti con dolore toracico, coronarie indenni e diabetici, che hanno eseguito la scintigrafia miocardica 66 pazienti (32%). Di questo gruppo hanno scintigrafia positiva 46 pazienti (69,7%) e 20 pazienti (29,3%) scintigrafia negativa. In questo gruppo di pazienti abbiamo studiato la correlazione tra TMBS, indice predittivo di alterazione del microcircolo e la positività scintigrafica, rilevando che i pazienti con scintigrafia positiva, sottoposti a studio coronarografico, avevano un TMBS mediamente peggiore rispetto ai pazienti con scintigrafia negativa, con una alta significatività statistica ($p=0,003$) (figura 1). Abbiamo proseguito con l'analisi della concordanza tra difetto alla scintigrafia e difetto angiografico mettendo a confronto, all'interno della popolazione con dolore toracico che era stata sottoposta a scintigrafia, il TFC dell'arteria sede del danno alla scintigrafia e la media dei TFC nei rimanenti vasi sani in un determinato paziente. Dall'analisi è stata individuata una significatività statistica elevata con un $p=0,0001$ (figura 2).

A questo punto, abbiamo analizzato la correlazione tra il TMBS e il TTFC rilevando una significativa relazione inversa tra questi due indici: all'aumentare del TMBS, indice di una migliore perfusione del microcircolo, si assiste ad una diminuzione del TTFC, indice di una migliore velocità del flusso (figura 3). I risultati della scintigrafia (positiva nel 69,7% dei pazienti) sembrano avallare l'ipotesi che esiste una buona correlazione tra lo studio del microcircolo effettuato tramite la scintigrafia miocardica, che mostra alterazioni della perfusione miocardica, e l'analisi coronarografica effettuata utilizzando gli indici di Gibson e Yusuf: la presenza di difetti di perfusione in assenza di macroangiopatia coronarica è da attribuire verosimilmente ad anomalie microvascolari e d'altra parte la metodica si offre per individuare le alterazioni microcircolatorie presenti in una tappa molto precoce della cascata ischemica quale la redistribuzione del flusso ematico coronarico.

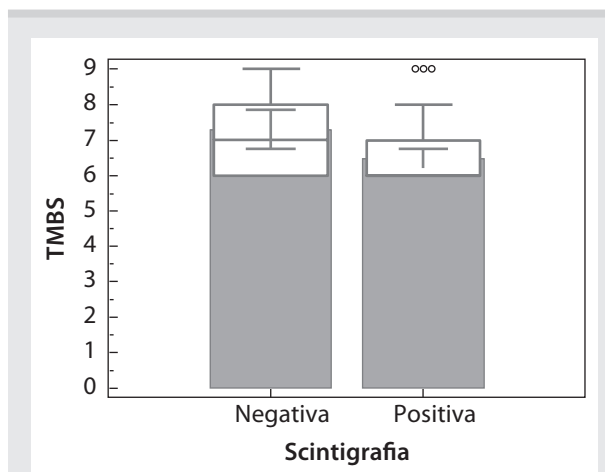


Figura 1. Confronto tra il TMBS nei pazienti con scintigrafia positiva e negativa (TMBS=Total Myocardial Blush Score).

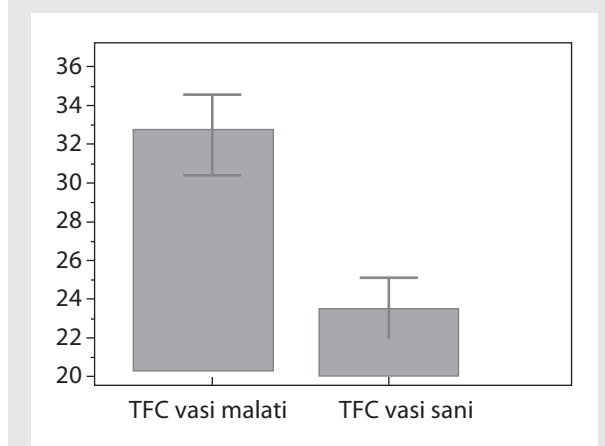


Figura 2. Confronto tra i TFC dei vasi sani ed i TFC dei vasi malati in pazienti con scintigrafia positiva e negativa (TFC=Timi Frame Count).

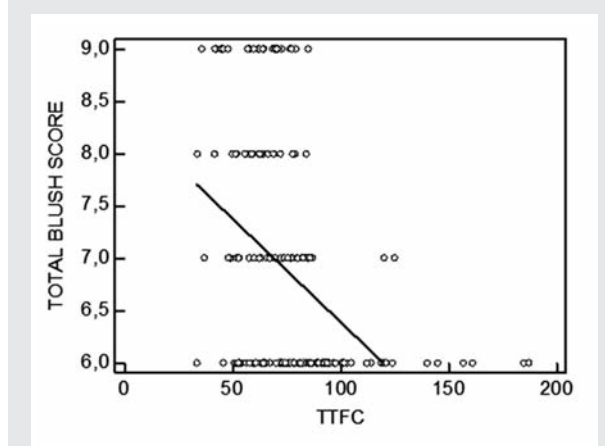


Figura 3. Correlazione tra Total Myocardial Blush Score e Total Timi Frame Count in pazienti con scintigrafia positiva: all'aumentare del TMBS, indice di una migliore perfusione del microcircolo, si assiste ad una diminuzione del TTFC, indice di una migliore velocità del flusso (TTFC=Total Timi Frame Count; TMBS=Total Myocardial Blush Score).

Abbiamo soffermato la nostra attenzione su quella porzione di popolazione che, secondo i dati della letteratura, ha un maggior rischio di sviluppare una disfunzione precoce del microcircolo coronarico e nella quale una diagnosi precoce può rallentare la progressione della malattia vasale: i pazienti diabetici. La nostra analisi è partita dalla valutazione di due diversi indici che, come abbiamo visto, ci permettono di studiare il microcircolo: il TMBS ed il TTFC. Analizzando i TFC dei tre vasi nei soggetti diabetici e confrontandoli con i non diabetici (tabella 1), si vede come esista una situazione peggiore di perfusione nei pazienti diabetici dove i tre vasi coronarici presentano un TFC maggiore rispetto alla popolazione dei non diabetici. Analoga analisi si può dedurre analizzando l'altro indice da noi utilizzato nello studio, il MBG, nei tre vasi coronarici dei pazienti con diabete mellito rispetto ai pazienti senza diabete mellito (tabella 1); anche qui si rileva una situazione peggiore del microcircolo nei pazienti diabetici con valori di MBG inferiori, rispetto ai pazienti non diabetici. Abbiamo confrontato dunque gli indici che riassumono i valori nelle singole arterie sia per quanto riguarda il TFC che per il MBG utilizzando il TTFC e il TMBS; dalla tabella 1 si nota come il TMBS risulta essere più elevato nei soggetti non diabetici rispetto ai diabetici con una significatività statistica elevata dato che il p-value è uguale a 0,02. Infine, anche analizzando il nuovo indice da noi ipotizzato, TTFC, si nota come anche questo parametro propende per un'alterazione maggiore del microcircolo nei soggetti diabetici avendo, il TTFC, un valore maggiore nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici (figura 4); vengono confermati i dati già ottenuti con gli indici per lo studio del microcircolo già utilizzati.

Tabella 1. Valutazione degli indici coronarografici sulle tre arterie coronariche in pazienti con dolore toracico divisi in due popolazioni: pazienti diabetici e non diabetici.

	Pazienti diabetici (72)	Pazienti non diabetici (136)	p-value
MBG LAD	2,2 (± 0,4)	2,4 (± 0,5)	0,03
MBG RCA	2,2 (± 0,4)	2,3 (± 0,47)	NS
MBG CX	2,1 (± 0,36)	2,3 (± 0,4)	0,04
TMBS	6,6 (± 1,06)	7 (± 1,16)	0,02
cTFC LAD	45,7 (± 12,5)	41 (± 11,6)	NS
TFC RCA	25,6 (± 6,5)	25,1 (± 6,3)	NS
TFC CX	24 (± 5,4)	21 (± 4,7)	0,05

LAD= left anterior descending artery; CX= circumflex coronary artery; RCA= right coronary artery; cTFC= Timi Frame Count corretto).

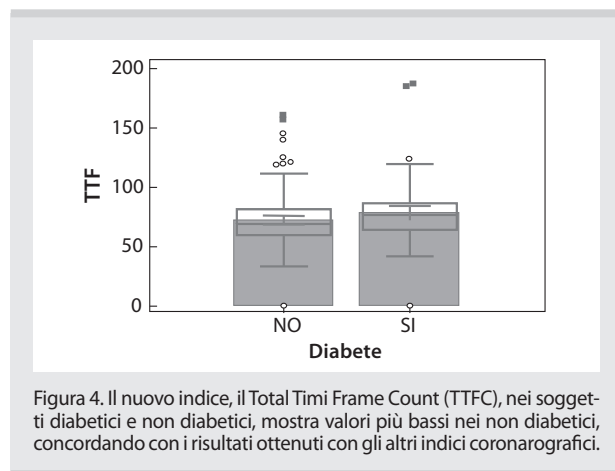


Figura 4. Il nuovo indice, il Total Timi Frame Count (TTFC), nei soggetti diabetici e non diabetici, mostra valori più bassi nei non diabetici, concordando con i risultati ottenuti con gli altri indici coronarografici.

Discussione

Nella prima parte del nostro lavoro il nostro obiettivo è stato quello di confrontare la scintigrafia miocardica con gli indici coronarografici di Gibson e Yusuf per analizzare se vi erano analogie: i pazienti con scintigrafia positiva (49 pazienti pari al 69%) avevano un TMBS inferiore rispetto ai pazienti con scintigrafia positiva ($p=0,003$); anche la concordanza tra difetto alla scintigrafia e difetto angiografico messo in evidenza dal confronto tra i TFC dell'arteria sede del danno alla scintigrafia e la media dei TFC nei rimanenti vasi sani in un determinato paziente ha rilevato una significatività statistica. Queste due metodiche dunque mostrano una buona correlazione nel rilevare precocemente le alterazioni del microcircolo, il problema è quale popolazione sottoporre ad un'indagine meno invasiva rispetto alla coronarografia.

La nostra attenzione si è spostata quindi nell'analisi dei pazienti che, secondo la letteratura, hanno il maggior rischio di sviluppare aterosclerosi: i pazienti con diabete mellito di tipo 2. La nostra popolazione diabetica è costituita da 72 pazienti che abbiamo confrontato con una popolazione di 136 soggetti che avevano dolore toracico con coronarie indenni, ma non diabete mellito. Abbiamo studiato questa malattia nei pazienti con diabete mellito, dolore toracico e arterie coronarie indenni per determinare se avevano un maggiore coinvolgimento del microcircolo, rispetto ai soggetti senza diabete. Abbiamo valutato la velocità di perfusione con gli indici coronarici di Gibson e abbiamo visto che i pazienti con diabete mellito e dolore al petto avevano un maggiore TFC sulle tre arterie coronariche, rispetto ai non diabetici, suggerendo dunque un flusso lento nel microcircolo coronarico in pazienti diabetici.

A questo punto abbiamo studiato la perfusione del microcircolo coronarico attraverso il MBG ed il TMBS: abbiamo trovato un MBG sulle tre arterie coronariche ed un TMBS ($p=0,02$) con valori più bassi nei pazienti diabetici con dolore toracico rispetto ai non diabetici, con una buona significatività statistica.

Ciò mostra come una disfunzione del microcircolo nei pazienti diabetici con arterie coronariche indenni potrebbe essere predittore di futura malattia coronarica. Infine, l'indice suggerito da noi, il TTFC, ha mostrato un valore maggiore in soggetti diabetici rispetto a non diabetici, come mostrato nella figura 4, pur raggiungendo la significatività statistica probabilmente per scarsa numerosità della nostra attuale popolazione. Pensiamo che questo nuovo indice possa fornire ulteriori informazioni sul tasso globale di velocità del microcircolo e possa aiutare il cardiologo a intraprendere, con maggiore sicurezza, una terapia adeguata in anticipo, rispetto ai pazienti con compromissione delle arterie coronariche, impedendo così, sul nascere, la disfunzione del microcircolo coronarico.

I soggetti diabetici, quindi, andrebbero seguiti con un attento follow-up per valutare l'eventuale peggioramento della situazione coronarica, facendo maggiore attenzione a quelli che sono i fattori di rischio cardiovascolare, in particolar modo all'ipertensione che spesso è presente in questi pazienti¹⁸; da qui la necessità di mantenere il livelli pressori più bassi rispetto ai non diabetici e costantemente monitorati, come, d'altronde, le linee guida affermano¹⁵. A tutt'oggi non vi sono ancora studi prospettici sulla prognosi di tali pazienti per i quali un follow-up a lungo termine dovrebbe meritare più attenzione¹⁶.

Per quanto riguarda le strategie terapeutiche, molti studi clinici hanno messo in evidenza che dopo un prolungato trattamento, nei pazienti diabetici come negli ipertesi, la riserva coronarica può presentare un incremento¹⁷. Alcuni studi hanno dimostrato che tale miglioramento clinico è da attribuire al ruolo che ha la terapia su processi miocardici responsabili dei difetti di perfusione¹⁸: come le alterazioni dei meccanismi di riparazione di un microcircolo che risultava essere danneggiato sia a livello strutturale che fisiologico¹⁹.

L'aver trovato questo stato di malattia del microcircolo nei pazienti diabetici con dolore toracico e coronarie indenni ci permette di affermare la necessità di focalizzare l'attenzione su questa popolazione (iniziando precocemente una terapia adeguata e seguendo un follow-up duraturo): una popolazione che anche senza una malattia evidente presenta una compromissione del microcircolo, potenzialmente prodromica di futura alterazione della qualità di vita.

Conclusioni

Dai nostri risultati abbiamo dedotto che lo studio del microcircolo effettuato tramite scintigrafia miocardica e tramite coronarografia mostra una buona correlazione tra le due metodiche. Questo ci permette di utilizzare come primo passo una tecnica meno invasiva e riproducibile – quale la scintigrafia miocardica – rispetto alla coronarografia, che risulta essere appropriata nel rilevare le alterazioni precoci del microcircolo.

Inoltre, l'utilizzo di indici coronarografici come il TFC ed il MBG si conferma un utile parametro per valutare le alterazioni microvascolari coronariche. Anche il TMBS, introdotto da Yusuf, si è dimostrato un affidabile marcatore di disfunzione del microcircolo ben correlato con il reperto degli altri indici (MBG e TFC) e con l'esame scintigrafico. Questi studi, quindi, possono essere utilizzati come fonte predittiva di futura malattia coronarica. Infine, anche il nuovo indice da noi introdotto, il TTFC, si è rivelato un buon marcatore, concorde con i risultati degli altri indici; esso, dunque, può fornire ulteriori informazioni sul tasso globale di velocità di perfusione del microcircolo

Analogamente ai dati provenienti dalla letteratura, l'analisi del microcircolo effettuata tramite gli indici di Gibson (TFC e MBG), l'indice di Yusuf (TMBS) e l'indice introdotto da noi (TTFC), ed eseguita nelle due popolazioni di pazienti con dolore toracico e coronarie indenni con e senza diabete, ci consente di affermare che i pazienti diabetici presentano un'alterazione maggiore del microcircolo coronarico rispetto ai pazienti non diabetici.

Bibliografia

1. Ockene I, Shay M, Alpert J, et al. Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriogram. *Engl J Med* 1980; 303: 1249-56.
2. Parsyan A, Pilote L. Cardiac syndrome X: mystery continues. *Can J Cardiol* 2012; 28 (2 suppl): S3-6.
3. 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.
4. Ong P, Sivanathan R, Borgulya G, et al. Obesity, inflammation and brachial artery flow-mediated dilatation: therapeutic targets in patients with microvascular angina (cardiac syndrome X). *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26: 239-44.
5. Vesely MR, Dilsizian V. Microvascular angina: assessment of coronary blood flow, flow reserve, and metabolism. *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 151-8.
6. Cannon RO, Epstein SE. Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
7. Feng QZ, Cheng LQ, Li YF. Progressive deterioration of left ventricular function in a patient with a normal coronary angiogram. *World J Cardiol* 2012; 4: 130-4.
8. Cannon RO. Microvascular angina: cardiovascular investigations regarding pathophysiology and management. *Med Clin North Am* 1991; 75: 1097-118.
9. Arthur HM, Campbell P, Harvey PJ, et al. Women, cardiac syndrome X, and microvascular heart disease. *Can J Cardiol* 2012; 28 (2 suppl): S42-9.
10. Cianflone D, Lanza GA, Maseri A. Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischaemic syndromes. *Eur Heart J* 1995; 16, Suppl I: 96-103.
11. Haberka M, Mizia-Stec K, Gasior Z, et al. Serum AD-MA concentration – an independent factor determining FMD impairment in cardiac syndrome X. *Ups J Med Sci* 2009; 114: 221-7.
12. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. for the TIMI 4 Study Group. TIMI frame count: a quantitative method for assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
13. Atmaca Y, Ozdemir AO, Ozdol C, et al. Angiographic evaluation of myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2005; 96: 803-5.
14. Atmaca Y, Duzen V, Ozdol C, et al. Total Blush Score: a new index for the assessment of microvascular perfusion in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 181-5.
15. Sari I, Soyuncu S, Davutoglu V, et al. Uncomplicated diabetes mellitus is equivalent for coronary artery disease: new support from novel angiographic myocardial perfusion-myocardial blush. *Int J Card* 2008; 127: 262-5.
16. Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, et al. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol* 2010; 140: 197-9.

17. Caccamo G, Bonura F, Vitale G, et al. Insulin resistance and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 211: 672-5.
18. Novo S, Abrignani MG, Strano A, et al. Cardiovascular structural changes in hypertension: possible regression during long-term antihypertensive treatment. *Eur Heart J* 1991; 12, Suppl G: 47-52.
19. Milio G, Novo G, Novo S, et al. Changes of arterial hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Int Angiol* 2006; 25: 73-7.
20. Novo G, Scordato F, Cerruto G, et al. In-hospital stay of patient with acute coronary syndrome with or without diabetes mellitus. *Minerva Cardioangiol* 2009; 57: 159-64.