

Síndrome X cardiovascular y disfunción endotelial

Eugenia Vázquez-Rey y Juan Carlos Kaski

Coronary Artery Disease Research Unit. Department of Cardiological Sciences, St. George's Hospital Medical School. Londres. Reino Unido.

Hasta un 30% de los pacientes que son sometidos a una coronariografía tienen arterias coronarias angiográficamente normales. De estos pacientes, el subgrupo con dolor anginoso típico y ergometría positiva se engloba bajo el diagnóstico de síndrome X cardíaco. Durante años se han investigado múltiples posibles causas y mecanismos para explicar tanto el dolor torácico como las alteraciones electrocardiográficas indicativas de isquemia miocárdica que se observan en estos pacientes. Hoy día parece claro que la heterogeneidad es una de las características principales del síndrome, tanto en lo que se refiere a la fisiopatología como a las manifestaciones clínicas. Entre los posibles mecanismos patogénicos, la disfunción endotelial de la microcirculación coronaria aparece como uno de los más importantes.

En esta revisión se resume la evidencia disponible en la actualidad acerca de la disfunción endotelial como uno de los mecanismos patogénicos implicados en el síndrome X cardíaco.

Palabras clave: *Síndrome X. Disfunción endotelial. Isquemia miocárdica.*

Cardiovascular Syndrome X and Endothelial Dysfunction

Up to 30% of patients with chest pain who undergo coronary arteriography, have completely normal coronary angiograms. The subgroup with typical angina and a positive response to stress testing is generally included under the diagnosis of cardiovascular syndrome X. Several causes and mechanisms have been investigated in the past twenty years, to explain both chest pain and ischemic angina-like ST segment depression that are commonly observed in these patients. Clinical and pathogenic heterogeneity appears to be the main features of the syndrome. Among the suggested pathophysiological mechanisms, endothelial dysfunction of the coronary microcirculation features prominently.

In this review, we present the available evidence regarding endothelial dysfunction in cardiovascular syndrome X.

Key words: *Syndrome X. Endothelial dysfunction. Myocardial ischaemia.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El síndrome de angina y coronarias normales es una entidad heterogénea, tanto en lo que se refiere a la clínica como a los mecanismos fisiopatológicos. La definición más aceptada del síndrome incluye dolor torácico de características coronarias, prueba de esfuerzo positiva (descenso típico del segmento ST) y arterias coronarias angiográficamente normales. Además, se exige la exclusión de causas extracardíacas de dolor torácico, espasmo coronario, hipertensión arterial (HTA) e hipertrofia ventricular¹.

En los últimos 30 años se han barajado múltiples mecanismos patogénicos, y es probable que éstos varíen de un paciente a otro^{2,3} (tabla 1).

Desde que en un editorial publicado en 1973 Kemp introdujera por primera vez el término «síndrome X»⁴, numerosos grupos han investigado la posibilidad de que una disminución de la reserva coronaria sea la causa de este síndrome. Así, se ha observado que al menos una proporción de los pacientes englobados bajo este síndrome presentan una limitación del au-

TABLA 1. Mecanismos fisiopatológicos en el síndrome X cardíaco

Disfunción endotelial → disfunción microvascular → isquemia
Alteración de la percepción del dolor cardíaco
Alteraciones metabólicas del músculo cardíaco
Hiperfuncionamiento de la bomba Na⁺/H⁺
Aumento del tono simpático

La Dra. Eugenia Vázquez-Rey recibe una beca de la Sociedad Española de Cardiología.

Correspondencia: Prof. J.C. Kaski.
Director of Coronary Artery Disease Research Unit, Department of Cardiological Sciences, St. George's Hospital Medical School, London SW17 0RE, United Kingdom.
Correo electrónico: jkaski@sghms.ac.uk

ABREVIATURAS

HTA: hipertensión arterial.
PET: tomografía de emisión de positrones.
NO: óxido nítrico.
ET-1: endotelina 1.
AT-II: angiotensina II.
BK: bradicinina.
Ach: acetilcolina.
eNOS: sintetasa de óxido nítrico constitutiva.
sGC: guanilatociclasa soluble.
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.
EDIP: proteína de unión a eNOS.
vWF: factor de von Willebrand.
BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His.
IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.
PARP: poli (ADP-ribosa) polimerasa.

mento del flujo coronario en respuesta a estímulos como el marcapasos auricular de alta frecuencia, o vasodilatadores microvasculares, como la acetilcolina, la papaverina, la adenosina o el dipiridamol. Cannon y Epstein denominaron «angina microvascular» a esta entidad caracterizada por un descenso de la reserva coronaria⁵. Posteriormente, numerosos estudios han ido perfilando la disfunción endotelial como uno de los mecanismos patogénicos de esta disfunción microvascular⁶⁻⁸. Más aún, algunos investigadores han encontrado en pacientes con síndrome X una afectación del endotelio no sólo coronario, sino también en la circulación periférica, apuntando que podría tratarse de un trastorno vascular generalizado⁹⁻¹².

FISIOPATOLOGÍA DE LA ANGINA MICROVASCULAR

La microcirculación coronaria es responsable de la regulación del flujo coronario. Se puede razonar, por tanto, que una disminución de la reserva coronaria podría ocasionar isquemia miocárdica. Numerosos investigadores han cuestionado, sin embargo, la existencia de isquemia miocárdica en el síndrome X, de acuerdo con la ausencia de confirmación hemodinámica o metabólica de isquemia en la mayor parte de los pacientes estudiados¹³⁻¹⁸.

En los pacientes con enfermedad coronaria, la isquemia se asocia frecuentemente con anomalías transitorias de la contractilidad miocárdica demostrable por técnicas ecocardiográficas o isotópicas. En los pacientes con síndrome X, sin embargo, sólo unos pocos estudios realizados con técnicas isotópicas han demos-

trado una caída de la fracción de eyección durante el ejercicio en aproximadamente un 30% de los pacientes^{19,20}. Algunos autores han descrito una asociación entre los defectos de perfusión de la gammagrafía y la presencia de disfunción endotelial coronaria^{21,22}. Estas alteraciones pueden ser expresión de isquemia o el reflejo de la heterogeneidad de la perfusión miocárdica en estos pacientes, lo que se ha observado también en estudios realizados con tomografía de emisión de positrones (PET).

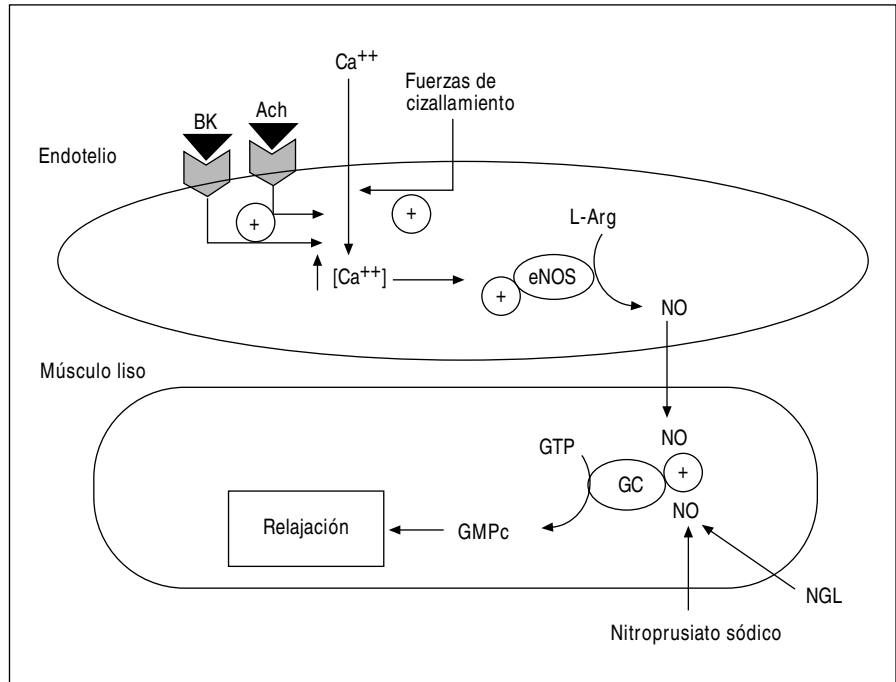
Maseri et al²³ propusieron la hipótesis de que los pacientes con síndrome X podrían presentar anomalías funcionales y estructurales en la microcirculación, prearteriolas, consistentes en vasoconstricción microvascular difusa o parcheada (o ausencia de vasodilatación apropiada), que conduciría a isquemia miocárdica, indetectable por las técnicas habituales o compensada por la hipercontractilidad de los territorios adyacentes, normalmente perfundidos. Estas alteraciones podrían ayudar a explicar el amplio espectro de síntomas que se observa en estos pacientes. A mayor número de vasos involucrados, mayor disminución de la reserva coronaria y mayor isquemia. Cuando por el contrario la afectación se restringe a unos pocos vasos, la liberación de adenosina en las arteriolas, distal a los vasos enfermos prearteriolas, podría provocar dolor torácico en ausencia de isquemia, debido a las propiedades algogénicas de esta sustancia; y aun podría ser responsable de las alteraciones observadas en el electrocardiograma (ECG), ya que la adenosina produce una disminución de la duración del potencial de acción del miocito y tiene un efecto cronotrópico negativo.

Los estudios efectuados con ecocardiografía de estrés, tanto transtorácica como transesofágica, en los últimos años han dejado bien establecida la ausencia de anomalías de la contractilidad desencadenadas por el estrés en este tipo de pacientes^{14,24-26}.

En contraste con los datos ecocardiográficos, se han detectado cambios en la saturación de O₂, pH y producción de lactato en la sangre de seno coronario indicativos de isquemia en subgrupos de pacientes con síndrome X²⁷⁻²⁹. En un estudio realizado en 9 pacientes con síndrome X y 5 controles sometidos a estrés (taquicardia auricular inducida), se observó la producción de productos de peroxidación lipídica, indicativos de isquemia, en los pacientes, pero no en los controles³⁰.

Recientemente, Buchthal et al³¹ han llevado a cabo un estudio en 35 mujeres con angina y arterias coronarias sin estenosis angiográficamente significativas (menores o iguales al 20%) y 12 controles, utilizando la resonancia magnética (RM) con P-31, que permite realizar una estimación directa de los fosfatos de alta energía en el miocardio y la identificación metabólica de isquemia. Estos autores demostraron en el 20% de las pacientes un descenso en la proporción fosfocreatina/ATP mayor de dos desviaciones estándar de la me-

Fig. 1. Vasodilatación mediada por NO. Las fuerzas de cizallamiento y la unión de la Ach y BK a sus respectivos receptores, en la superficie de la célula endotelial, producen una corriente de entrada de Ca⁺⁺ que estimula la enzima eNOS, lo que da lugar a la síntesis de NO a partir del aminoácido L-Arg. El NO difunde a la célula muscular adyacente, en la que estimula la forma soluble de la enzima GC, lo que da lugar a la síntesis de GMPc que media la relajación de la célula muscular lisa. El nitroprusiato sódico y la nitroglicerina liberan NO que relaja la célula muscular por el mismo mecanismo. Ach: acetilcolina; BK: bradicinina; Ca⁺⁺: calcio; GC: guanilatoclasa; GMPc: guanosintrifostato; NO: óxido nítrico; eNOS: óxido nítrico sintetasa constitutiva; NGC: nitroglicerina.



dia durante la prueba de esfuerzo (*handgrip exercise*). Este resultado proporciona nueva evidencia de isquemia miocárdica en al menos una proporción de los pacientes con síndrome X (tabla 2).

Endotelio coronario. Papel fisiopatológico del óxido nítrico

El endotelio vascular cumple importantes funciones, incluyendo la regulación de la permeabilidad capilar, del tono vascular y el flujo sanguíneo. El endotelio cumple un doble papel en el control del tono vascular, segregando, en respuesta a estímulos hemodinámicos y químicos, tanto sustancias vasodilatadoras, caso del óxido nítrico (NO) y la prostaciclina, como vasoconstrictoras (endotelina-1 [ET-1] y angiotensina II [AT-II]). Un adecuado equilibrio entre estos factores, vasoconstrictores y vasodilatadores, es esencial para el mantenimiento de la homeostasis vascular. Cuando este equilibrio se rompe, el resultado es un aumento de la predisposición de los vasos a la vasoconstricción, adherencia leucocita-

ria, activación plaquetaria, mitogénesis, aumento del estado oxidativo, trombosis, activación de la coagulación, inflamación vascular y aterosclerosis³²⁻³⁵.

El NO desempeña un papel clave en la regulación del tono basal del músculo liso vascular, contrarresta la acción de AT-II y ET-1. El NO, además, inhibe la activación de plaquetas y leucocitos, y tiene propiedades antiproliferativas sobre el músculo liso vascular. El NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina a través de la enzima NO-sintetasa. La activación del endotelio por las fuerzas de cizallamiento o por la unión de bradicinina (BK) o acetilcolina (Ach) a sus respectivos receptores se traduce en una corriente de entrada de calcio que estimula la NO-sintetasa constitutiva (eNOS). El NO formado a partir de la L-arginina difunde a las células del músculo liso cercanas estimulando en ellas la forma soluble de la enzima guanilatoclasa (sGC), lo que produce un aumento de guanosintrifostato (GMPc) que media la relajación de la célula muscular (fig. 1.).

TABLA 2. Estudios con hallazgos indicativos de isquemia en el síndrome X

Autores	N.º de pacientes	Tipo de pacientes	Técnica	Año
Crake et al ²⁷	10	Síndrome X	Saturación O ₂ y lactato en seno coronario	1988
Zeiber et al ²¹	27	Dolor torácico y lesiones < 30%	SPECT ²⁰¹ Tl y Doppler IC	1995
Rosano et al ²⁹	14	Síndrome X	pH y lactato en el seno coronario	1996
Hasdai et al ²²	20	Dolor torácico y lesiones < 50%	SPECT ⁹⁹ Tc y Doppler IC	1997
Buchthal et al ³¹	35	Mujeres con dolor torácico y lesiones < 20%	RNMC con ³¹ P Ratio fosfocreatina/ATP	2000
Buffon et al ³⁰	9	Síndrome X	ROOH y CD en aorta y seno coronario	2000

CD: dienos conjugados; IC: intracoronario; ROOH: hidroperóxidos lipídicos; RNMC: resonancia nuclear magnética cardíaca.

Inicialmente la eNOS se describió como no inducible, pero posteriormente se demostró que ciertos estímulos, como la hipoxia, el ejercicio crónico y los estados de crecimiento, se asocian con un incremento de la expresión de la enzima en las células endoteliales³⁶⁻³⁸. Algunas citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), reducen la expresión de la eNOS^{39,40} a través del aumento de una proteína citosólica, denominada proteína de unión a eNOS (EDIP), que se une al ARNm de la eNOS desestabilizándolo^{41,42}.

Disfunción endotelial microvascular en el síndrome X

Los pacientes con síndrome X cardiovascular presentan una limitación del aumento del flujo coronario⁴³⁻⁴⁸, que se atribuye a disfunción endotelial de la microcirculación.

En humanos la microcirculación coronaria sólo puede investigarse de forma indirecta, midiendo el flujo miocárdico en respuesta a diferentes estímulos vasodilatadores. La llamada reserva vasodilatadora, o reserva coronaria, se expresa como el cociente entre el flujo máximo, obtenido en respuesta a vasodilatadores, y el basal. Entre las técnicas empleadas para realizar estas mediciones se incluyen la PET⁴⁹⁻⁵¹, el Doppler intracoronario^{7,8,34}, la medición por termodilución del flujo sanguíneo en el seno coronario^{8,52} y, más recientemente, la RM³¹.

Egashira et al⁵³ han informado de la presencia de disfunción endotelial en pacientes con síndrome X y han observado que la administración de L-arginina (precursor de NO) mejoraba la vasodilatación dependiente del endotelio, lo que apunta a un defecto en la síntesis de NO en estos pacientes⁵⁴. Previamente Bellamy et al¹¹ habían demostrado que la administración oral de L-arginina durante 4 semanas mejoraba la tolerancia al ejercicio y revertía la disfunción endotelial en pacientes con síndrome X.

Quyyumi et al⁸ evaluaron la respuesta a Ach y al marcapasos auricular de alta frecuencia en 51 pacientes con síndrome X, y encontraron una correlación entre ambas respuestas, lo que indica que la disfunción endotelial puede contribuir a la disminución de la reserva coronaria durante el estrés y al dolor anginoso en estos pacientes. No obstante, estos autores observaron que algunos de los pacientes presentaron una respuesta normal a la Ach.

La disfunción endotelial puede evaluarse asimismo a través de marcadores serológicos, que son componentes celulares que se liberan al torrente sanguíneo cuando se daña o activa la célula endotelial. Entre éstos se encuentran el factor de von Willebrand (vWF), el fibrinógeno, la fibronectina y la alfa-2-macroglobulina. Otro tipo de marcadores de activación endotelial son las moléculas VCAM-1 e ICAM-1, que median la adhesión leucocitaria al endotelio vascular. Tousoulis

et al⁴⁵ demostraron una elevación significativa de las concentraciones plasmáticas de VCAM-1 e ICAM-1 tanto en pacientes con síndrome X como en pacientes con enfermedad coronaria, comparados con controles sanos. Bøtker et al⁴⁶ realizaron un estudio en el que comparaban los valores del vWF en tres grupos de pacientes, uno con enfermedad coronaria, otro grupo con síndrome X y un tercer grupo control. Estos autores encontraron valores significativamente más elevados del vWF en los pacientes con enfermedad coronaria, pero no en los otros dos grupos. No obstante, la considerable superposición de los resultados entre los grupos con síndrome X y con enfermedad coronaria hallada en el estudio de Bøtker et al apunta, una vez más, a que los pacientes con síndrome X constituyen un grupo heterogéneo, en el cual algunos sí tendrían concentraciones elevadas del vWF. Esta heterogeneidad podría explicar, además, por qué algunos estudios han demostrado disfunción endotelial sistémica sólo en algunos pacientes con síndrome X, incluso en ausencia de concentraciones elevadas del vWF. En este sentido algunos investigadores han encontrado una disminución de la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio medida por técnicas de eco-Doppler o plestismografía en el antebrazo de pacientes con síndrome X⁹⁻¹¹. Buus et al¹² realizaron un estudio en pacientes con síndrome X y controles sanos en el que, además de evaluar la respuesta del flujo miocárdico a dipiridamol mediante PET y la vasorreactividad sistémica mediante ultrasonografía de la arteria braquial, estudiaron la estructura y función de los vasos de resistencia subcutáneos en un espécimen de biopsia obtenido de la región glútea. Sus hallazgos confirmaron la existencia de una reducción de la capacidad vasodilatadora tanto coronaria como periférica; sin embargo, no encontraron anomalías funcionales ni estructurales en las arterias aisladas.

El papel de la endotelina

Las endotelinas son una familia de péptidos de 21 aminoácidos (ET-1, ET-2, ET-3) codificadas por tres genes distintos. Se expresan en diversos tejidos, donde actúan como moduladores del tono vasomotor, de la proliferación celular y de la producción hormonal. La ET-1 es la única que se produce en las células endoteliales, aunque también lo hace en las células musculares lisas de la pared vascular^{55,56}. Fue aislada por primera vez por Yanagisawa et al en 1988, a partir de células endoteliales de aorta porcina⁵⁷. La ET-1 es un péptido vasoconstrictor y neuromodulador. Estudios recientes le atribuyen un papel importante en la regulación del tono arterial basal coronario^{58,59}. Se ha implicado en la patogenia de procesos como el daño de isquemia-reperusión, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión y la arteriosclerosis. La endotelina es el vasoconstrictor más potente conocido hasta el

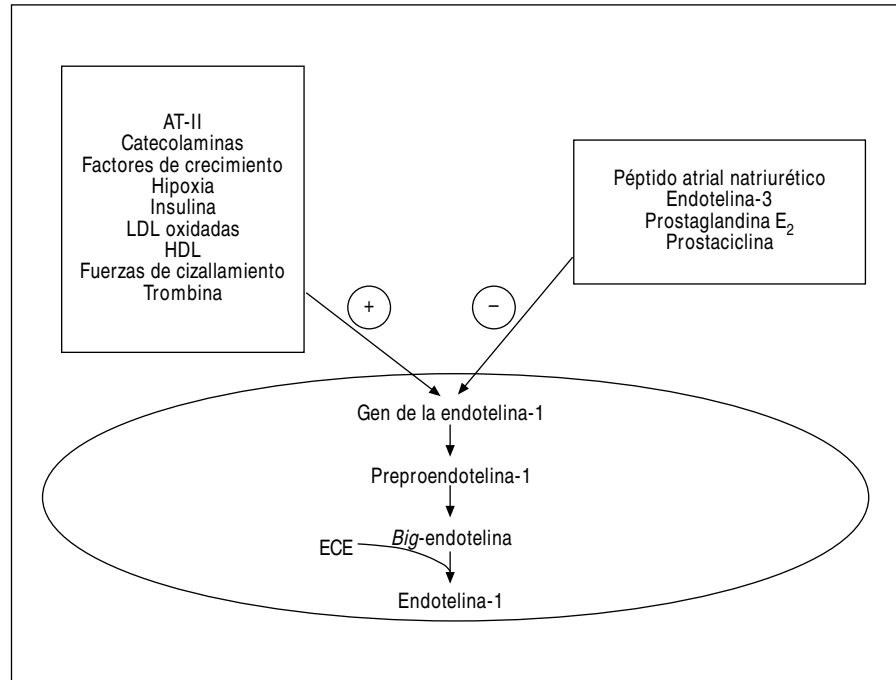


Fig. 2. Regulación de la síntesis y secreción de endotelina. AT-II: angiotensina II; ECE: enzima convertora de endotelina; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

momento (100 veces más potente que la noradrenalina)⁶⁰. Se han identificado dos receptores (ET_A y ET_B). El receptor ET_A es el subtipo predominante y está presente en los miocitos de la pared vascular. Su estimulación resulta en vasoconstricción^{61,62}. El receptor ET_B está presente en las células endoteliales, en las que produce un efecto de vasodilatación, y también en los miocitos vasculares, donde produce un efecto vasoconstrictor⁶³⁻⁶⁵.

La ET-1 no se almacena en gránulos secretores en el interior de la célula⁶⁶. Estímulos tales como la isquemia, la hipoxia y el *shear stress* inducen la transcripción del gen (fig. 2) y la síntesis y secreción de la ET-1 en un intervalo de tan sólo unos minutos⁶⁷⁻⁷⁰. Su vida media es de 4-7 min y se aclara en un 80% en los pulmones. Sin embargo, después de su unión al receptor el efecto vasoconstrictor puede durar más de 60 min.

Aunque su secreción es en un 75% abluminal, actuando de forma predominantemente paracrina sobre los miocitos vasculares, sus concentraciones plasmáticas se correlacionan bien con la extensión e intensidad de la enfermedad coronaria^{71,72}, angina inestable^{73,74} e insuficiencia cardíaca, en la que puede tener un valor pronóstico⁷⁵⁻⁷⁷. También se han encontrado valores elevados de ET-1 en pacientes con vasospasmo coronario^{78,79}. No obstante, la evidencia disponible apunta a que la vasoconstricción mediada por ET-1 ocurre predominantemente a nivel microvascular⁸⁰, con toda probabilidad debido a la distribución de los distintos subtipos del receptor en la circulación coronaria⁸¹. Estos hallazgos han conducido a conjeturar que un aumento de la actividad de la ET-1 podría estar implicado en la fisiopatología de la angina microvascular.

En un estudio realizado por Kaski et al²⁹ se midieron los valores plasmáticos de la ET-1 en 40 pacientes con síndrome X y 21 controles sanos, encontrando que las concentraciones plasmáticas de ET-1 estaban significativamente más elevadas en los pacientes que en los controles. Más aún, se observó que en pacientes con este síndrome los valores plasmáticos de endotelina siguen una correlación negativa con el umbral de dolor isquémico⁸². En otro trabajo, el mismo grupo demostró una correlación inversa entre los valores arteriales basales de ET-1 y la reserva coronaria en mujeres con síndrome X⁸³. Posteriormente, sobre una serie más numerosa de pacientes con síndrome X, los mismos autores observaron que particularmente aquellos pacientes que presentaban bloqueo de rama izquierda (BRIHH) o habían sufrido un infarto previo tenían los valores más elevados de ET-1⁸⁴.

Lanza et al⁸⁵ midieron las concentraciones plasmáticas de ET-1 en la circulación general y en el seno coronario en 13 pacientes con síndrome X y 8 controles, en situación basal y tras estimulación con el marcapasos auricular de alta frecuencia. Los valores basales de ET-1, tanto en las muestras obtenidas de arteria femoral como del seno coronario, eran significativamente mayores en los pacientes que en los controles. Después de la estimulación con el marcapasos auricular se detectó un aumento de las cifras de ET-1 en el seno coronario en los pacientes pero no en los controles.

Otros autores, sin embargo, no han conseguido detectar concentraciones plasmáticas más elevadas de ET-1 en pacientes con síndrome X. Newby et al⁸⁶ no observaron diferencias entre los valores de ET-1 en

pacientes con síndrome X y controles sanos, pero encontraron que la respuesta vasoconstrictora periférica a la infusión de ET-1 se correlacionaba inversamente con sus concentraciones plasmáticas. Este fenómeno podría reflejar una hiperactividad del sistema de la ET-1 y una disminución del número de receptores tipo A. Desideri et al⁸⁷ no encontraron diferencias, en condiciones basales, en los valores plasmáticos de ET-1 y tampoco en los de VCAM-1 ni nitratos. Sin embargo, observaron concentraciones de ET-1 significativamente más elevadas en los pacientes con síndrome X que en los controles tras la sobrecarga de glucosa, lo que podría reflejar una mayor susceptibilidad del endotelio a ciertos estímulos.

Estos hallazgos plantean importantes interrogantes acerca del papel de la ET-1 en la fisiopatología del síndrome X. Opherk et al⁸⁸ demostraron que la presencia de BRIHH en el ECG identifica a un subgrupo de pacientes con síndrome X con riesgo incrementado de desarrollar disfunción ventricular izquierda en el seguimiento. Además, se ha observado que los pacientes con síndrome X y BRIHH presentan anomalías en el metabolismo del lactato durante el estrés⁸⁹. A partir de estas observaciones se ha propuesto que el subgrupo de pacientes con BRIHH y síndrome X podría representar una forma de miocardiopatía dilatada asociada con isquemia microvascular. Se ha planteado que los valores elevados de ET-1 en los pacientes con síndrome X podrían contribuir a la aparición de isquemia miocárdica microvascular, que en casos graves podría llegar a producir anomalías de conducción y disfunción ventricular izquierda progresiva⁹⁰. Un trabajo de nuestro grupo indica que entre los pacientes con síndrome X sometidos a repetidas coronariografías debido a la inestabilidad de los síntomas es más probable la progresión a enfermedad coronaria angiográfica en aquéllos con BRIHH que en los que no presentan anomalías de conducción⁹¹.

Espasmo microvascular

Este mecanismo fue propuesto hace más de 10 años por varios investigadores^{92,93}. Recientemente, Mohri et al⁹⁴ han investigado la respuesta a la Ach intracoronaria en 117 pacientes con angina y arterias coronarias normales o casi normales (estenosis < 50%). La mayoría de los pacientes presentaba angina de reposo, indicativa de espasmo coronario. Durante la angiografía 29 de los pacientes presentaron angina típica y/o cambios isquémicos en el ECG, sin evidencia de espasmo en las arterias coronarias epicárdicas. En 11 de los 29 pacientes de este grupo se detectó, además, producción de lactato, medido en el seno coronario. Por otra parte, Murakami et al⁹⁵ publicaron tres casos de pacientes con supradesnivelación transitoria del segmento ST y coronariografía normal durante los episodios. Todos los pacientes tenían una ergometría positiva

eléctrica por descenso del segmento ST; no obstante, no se detectó estenosis coronaria angiográfica y la prueba de provocación de espasmo fue negativa. Se detectó una disminución de la reserva coronaria dependiente del endotelio en uno de los dos casos en que pudo realizarse la prueba. El mecanismo subyacente en este caso sería la constricción de arteriolas de menos de 200 mm de diámetro.

ETIOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN EL SÍNDROME X

Existen múltiples causas que pueden conducir a la aparición de disfunción endotelial en los pacientes con síndrome X, incluyendo factores de riesgo, tales como la diabetes, el tabaco, la hipertensión arterial (HTA), la hipercolesterolemia y otros más recientemente implicados en la aterogénesis, como son la homocisteína, los radicales libres de O₂, infecciones, mecanismos inflamatorios y déficit estrogénico⁹⁶.

Varios autores han demostrado que factores de riesgo coronario, como la HTA, la hipercolesterolemia y la diabetes se asocian a una reducción de la disponibilidad de NO, tanto en situación basal como tras estimulación (Ach), en pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales⁹⁷⁻¹⁰². Más aún, otros autores han demostrado cómo la modificación de estos factores de riesgo¹⁰³⁻¹¹⁰, así como el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)¹¹¹, puede llegar a normalizar la función endotelial.

Asimismo, diversos estudios han probado que la disfunción endotelial, producida por los factores clásicos de riesgo coronario, afecta no sólo a las arterias coronarias epicárdicas, sino también a la microcirculación y a la circulación periférica.

Partiendo de la observación de que entre los pacientes con síndrome X hay una elevada proporción de mujeres menopáusicas o posmenopáusicas, se ha propuesto el déficit estrogénico como uno de los posibles elementos importantes en la patogenia del síndrome¹¹². Se ha observado una asociación entre la disfunción endotelial y el déficit estrogénico¹¹³, tanto en mujeres asintomáticas e hipertensas como en aquellas con enfermedad coronaria establecida. Rosano et al¹¹⁴ realizaron un estudio en 107 mujeres con dolor torácico y coronarias angiográficamente normales, de las cuales 95 presentaron la enfermedad tras la menopausia. Cuarenta y tres de ellas habían sido sometidas a una histerectomía, lo que supone una incidencia 4 veces superior a la de la población general. Además, se ha observado una mejoría aguda de la función endotelial en la microcirculación coronaria tras terapia hormonal sustitutiva en mujeres con síndrome X¹¹⁵, y mejoría de la función endotelial periférica tras tratamiento estrogénico o tratamiento hormonal combinado en mujeres con¹¹⁶ y sin enfermedad coronaria¹¹⁷⁻¹¹⁹. Webb et al¹²⁰

demonstraron cómo la administración de estradiol consigue, de forma aguda, disminuir los títulos de ET-1 en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria; sin embargo, no observaron ningún cambio en la función vasomotora, a pesar de la reducción de ET-1.

Existe otro síndrome X, el metabólico, definido por la asociación epidemiológica de resistencia a insulina, HTA, dislipemia y enfermedad coronaria aterosclerótica¹²¹.

En algunos estudios se ha observado que los pacientes con angina y coronarias normales presentan resistencia a la insulina, con un aumento de la secreción de proinsulina, concentraciones elevadas de triglicéridos y disminuidas de HDL, al igual que ocurre en los pacientes con el síndrome X metabólico¹²²⁻¹²⁵. Por otro lado, se ha observado en los pacientes con síndrome X metabólico un incremento de las concentraciones plasmáticas de ET-1¹²⁶. Ambos síndromes comparten, además, la presencia de disfunción endotelial y el aumento del intercambio $\text{Na}^+\text{-H}^+$ en la membrana celular^{127,128} (tabla 3).

Se ha postulado que la presencia de resistencia a la insulina en los pacientes con el síndrome de angina y coronarias normales podría ser consecuencia de la disfunción endotelial, debido a una heterogeneidad del flujo microvascular en el músculo esquelético, dado que la captación de glucosa es estimulada por la insulina a través de un aumento de flujo local mediado por el NO¹²⁹. Se ha observado que la respuesta a la insulina se correlaciona con la densidad capilar en el músculo esquelético y puede mejorarse por intervenciones como el ejercicio físico, que aumenta la captación de glucosa y el flujo sanguíneo. Por otro lado, la disfunción de los islotes betapancreáticos, puesta de manifiesto por la elevación de los valores plasmáticos de proinsulina que se observa en pacientes con resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e HTA^{130,131}, y también en pacientes con el síndrome X cardíaco, podría ser una consecuencia de la afectación de la perfusión microvascular pancreática. No obstante, aunque la disfunción endotelial se ha asociado con la presencia de resistencia a la insulina en diferentes fases del proceso aterosclerótico¹³², no está claro si puede ser su causa directa¹³³. Se ha postulado que un defecto del transporte de glucosa en la membrana celular es el mecanismo más probable de la resistencia a la insulina en los pacientes con síndrome X cardíaco¹³⁴.

La hiperinsulinemia que se asocia a los estados de resistencia a la insulina también puede ser causa de disfunción endotelial. Recientemente, Arcaro et al¹³⁵ han demostrado, en un estudio realizado en voluntarios sanos, que la hiperinsulinemia moderada, del mismo grado que la existente en pacientes con resistencia a la insulina, causa disfunción endotelial grave en la macrocirculación. En el mismo estudio se observó que la administración de vitamina C previene el desarrollo de la disfunción endotelial, lo que indica la implica-

TABLA 3. Rasgos comunes del síndrome X metabólico y cardíaco

Resistencia a la insulina
Hiperinsulinemia
Hipertrigliceridemia
Disminución de HDL
Aumento de ET-1
Disfunción endotelial
Aumento del intercambio $\text{Na}^+\text{-H}^+$

ET-1: endotelina 1; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

ción de un mecanismo de aumento del estrés oxidativo. Se ha demostrado que la insulina en la microcirculación activa tanto la producción de NO como de ET-1¹³⁶. La endotelina induce la expresión de la NAD(P)H oxidasa en las células endoteliales, con la consiguiente generación de anión superóxido¹³⁷. Por otro lado, se ha visto que la hiperinsulinemia de origen exógeno activa la NAD(P)H oxidasa en el endotelio aórtico de la rata¹³⁸. Basándose en estos hallazgos los autores conjeturan que la insulina podría causar disfunción endotelial a través de un aumento de la disponibilidad de ET-1 y el subsiguiente aumento del estrés oxidativo. Para algunos autores, todas estas alteraciones observadas en el síndrome X metabólico conducirían a un círculo vicioso en el que la disfunción endotelial contribuye a la resistencia a la insulina y viceversa¹³⁹.

Un trabajo reciente de García-Soriano et al¹⁴⁰ indica que la activación de la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) es un factor importante en la patogenia de la disfunción endotelial en la diabetes mellitus. La PARP es una enzima nuclear que ha sido implicada en la respuesta a la lesión del ADN. Estos autores encontraron que la destrucción de los islotes pancreáticos con estreptozotocina en el ratón induce un estado de hiperglucemia intensa, producción intravascular de sustancias oxidantes, activación de la PARP y disfunción endotelial. Además, estos autores demostraron que la disfunción endotelial en el ratón es dependiente de la PARP. Experimentos *in vitro* en células endoteliales pulmonares demostraron que las concentraciones elevadas de glucosa son un potente estímulo para la activación de la PARP, a través de la formación de radicales superóxido. Se ha demostrado, además, que las células endoteliales expuestas a concentraciones elevadas de glucosa generan radicales libres de oxígeno¹⁴¹.

Al hilo de la asociación observada entre la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial, se ha postulado la posibilidad de que aquellos agentes que aumentan la sensibilidad a la insulina podrían mejorar también la función endotelial. Pasceri et al¹⁴² demostraron que la troglitazona (activador del receptor gamma del peroxisoma proliferador) inhibe *in vitro* la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 en células endoteliales activadas. A partir de este y otros estudios¹⁴³⁻¹⁴⁶ se rea-

lizaron algunos ensayos clínicos para investigar los efectos no hipoglucemiantes de estos nuevos antidiabéticos orales que apuntan a un efecto beneficioso sobre la función endotelial¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, al menos a corto plazo. Sin embargo, en la actualidad no existe acuerdo entre todos los autores, ya que un estudio bien diseñado ha arrojado resultados negativos en este sentido¹⁵⁰.

CONCLUSIONES

Aunque el pronóstico a largo plazo de los pacientes con síndrome X es por lo general benigno, frecuentemente su calidad de vida se ve deteriorada por la persistencia de los episodios de dolor precordial durante años. Por otro lado, los reingresos hospitalarios y la repetición de pruebas diagnósticas suponen un importante consumo de recursos.

La fisiopatología del síndrome X implica a diferentes mecanismos que varían de paciente a paciente. Entre ellos, la disfunción endotelial microvascular podría explicar el dolor precordial y las alteraciones electrocardiográficas en al menos un subgrupo de estos pacientes. Más aún, se ha demostrado recientemente que la disfunción endotelial en pacientes con enfermedad coronaria no obstructiva es un marcador de riesgo de episodios agudos¹⁵¹. No obstante, continúa siendo motivo de controversia si esta disfunción endotelial es o no causa de isquemia miocárdica, y si la isquemia desempeña un papel en la fisiopatología del síndrome¹⁵².

Varios grupos se han encargado de investigar la reversibilidad de la función endotelial. Así, se ha demostrado que un tratamiento con IECA a corto plazo mejora la función endotelial de pacientes con aterosclerosis establecida. En pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes con resistencia a la insulina, los estudios realizados para evaluar la mejoría de la función endotelial con IECA han ofrecido resultados contradictorios. Asimismo, en sujetos hipercolesterolémicos con y sin enfermedad coronaria se ha demostrado mejoría de la función endotelial tras tratamiento hipolipemiante. La terapia hormonal sustitutiva y los nuevos antidiabéticos también pueden ser útiles en el tratamiento de la disfunción endotelial del síndrome X cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaski JC. Cardiac syndrome X and microvascular angina. In: Kaski JC, editor. Chest pain with normal coronary angiograms. Pathogenesis, diagnosis and management. Massachusetts: Norwell Kluwer Academic Publishers, 1999; p. 1-12.
2. Kaski JC, Russo G. Cardiac syndrome X: an overview. *Hosp Pract* 2000;35:75-94.
3. Kaski JC, Pérez Fernández R. Angina microvascular y síndrome X. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:10-6.
4. Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal

- syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973;32:375-6.
5. Cannon RO, Epstein SE. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;62:1338-43.
6. Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Luckhoff A, Strauer 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.
7. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, 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.
8. Quyyumi AA, Cannon RO, Panza JA, DiDati JG, Epstein SE. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992;86:1864-71.
9. Bøtker HE, Sonne HS, Sorensen KE. Frequency of systemic microvascular dysfunction in syndrome X and in variant angina. *Am J Cardiol* 1996;78:182-6.
10. Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN, Voutsas AA, Stanatelopoulos SF, Mouloupoulos SD. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:541-6.
11. Bellamy MF, Goodfellow J, Tweddel AC, Dunstan FDJ, Lewis MJ, Henderson AH. Syndrome X and endothelial function. *Cardiovasc Res* 1998;40:410-7.
12. Buus NH, Bøttcher M, Bøtker HE, Sørensen KE, Nielsen TT, Mulvany MJ. Reduced vasodilator capacity in syndrome X related to structure and function of resistance arteries. *Am J Cardiol* 1999;83:149-54.
13. Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, Buzzigoli G, Pecori N, Perissinotto A, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1461-70.
14. 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.
15. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, Unger EF, Quyyumi AA, Dilsizian V, et al. Investigation of mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:293-301.
16. Bøtker HE, Sonne HS, Bagger JP, Nielsen TT. Impact of impaired coronary flow reserve and insulin resistance on myocardial energy metabolism in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1997;79:1615-22.
17. Cannon RO, Curiel RV, Prasad A, Quyyumi AA, Panza JA. Comparison of coronary endothelial dynamics with electrocardiographic and left ventricular contractile responses to stress in the absence of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:710-4.
18. Zouridakis EG, Cox ID, García-Moll X, Brown S, Nihoyannopoulos P, Kaski JC. Negative stress echocardiographic response in normotensive and hypertensive patients with angina pectoris, positive exercise stress testing, and normal coronary arteriograms. *Heart* 2000;83:141-6.
19. Cannon RO III, Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Rosing DR, Leon MB. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, an abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985;71:218-26.
20. Yoshio H, Shimizu M, Kita Y, Ino H, Taki J, Takeda R. Left ventricular functional reserve in patients with syndrome X: evaluation by continuous ventricular function monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1465-9.
21. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium dependent vasodilatation of the coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;91:2345-52.
22. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated

- with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96:3390-5.
23. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:499-506.
 24. Lanzarini L, Previtali M, Fetiveau R, Poli A. Results of dobutamine stress echocardiography in patients with syndrome X. *Int J Card Imaging* 1994;10:145-8.
 25. Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distante A, L'Abbate A. Usefulness of a high dose dipyridamole echocardiography test for diagnosis of syndrome X. *Am J Cardiol* 1987;60:508-12.
 26. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, Unger EF, Quyyumi AA, Dilsizian V, et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:293-301.
 27. Crake T, Canepa-Anson R, Shapiro L, Poole-Wilson PA. Continuous reading of coronary sinus oxygen saturation during atrial pacing in patients with coronary artery disease or syndrome X. *Br Heart J* 1988;59:31-8.
 28. Hutchinson SJ, Poole-Wilson PA, Henderson AH. Angina with normal coronary arteries: a review. *Q J Med* 1989;72:677-88.
 29. Rosano GM, Kaski JC, Arie S, Pereira WI, Horta P, Collins P, et al. Failure to demonstrate myocardial ischaemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996;17:1175-80.
 30. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, Crea F, Giardina B, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2627-H33.
 31. Buchthal SD, Den Hollander JA, Merz CNB, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichel N, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000;342:829-35.
 32. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120:227-37.
 33. Shah AM, Grocott-Mason RM, Pepper CB, Mebazaa A, Henderson AH, Lewis MJ, et al. The cardiac endothelium: cardioactive mediators. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;39:263-84.
 34. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Gilligan DM, Panza JA, Cannon RO. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilatation in the human heart. *Circulation* 1995;92:320-6.
 35. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105:546-9.
 36. Le Cras TD, Xue C, Rengasamy A, Johns RA. Chronic hypoxia upregulates endothelial an inducible NO synthase gene and protein expression in rat lung. *Am J Physiol* 1996;270:L164-70.
 37. López-Farré A, Sánchez de Miguel L, Caramelo C, Gómez-Macías J, García R, Mosquera JR, et al. Role of nitric oxide in the autocrine control of growth and apoptosis of endothelial cells. *Am J Physiol* 1997;272:H760-H8.
 38. Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994;74:349-53.
 39. Yoshizumi M, Perella MA, Burnett JC, Lee ME. Tumor necrosis factor downregulates and endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening of its half-life. *Circ Res* 1993;73:205-9.
 40. Mohamed F, Mongue JC, Gordon A, Cernacek P, Blais D, Stewart DJ. Lack of role for nitric oxide (NO) in the selective destabilization of endothelial NO synthase mRNA by tumor necrosis factor- α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:52-7.
 41. Sánchez de Miguel L, Alonso J, González-Fernández F, De la Osada J, Montón M, Rodríguez-Feo JA, et al. Evidence that an endothelial cytosolic protein binds to the 3'-untranslated region of endothelial nitric oxide synthase mRNA. *J Vasc Res* 1999;36:201-8.
 42. Alonso J, Sánchez de Miguel L, Montón M, Casado S, López-Farré A. Endothelial cytosolic proteins bind to the 3'-untranslated region of endothelial nitric oxide synthase mRNA: regulation by tumor necrosis factor alpha. *Moll Cell Biol* 1997;17:5719-26.
 43. Epstein SE, Cannon RO III. Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:459-61.
 44. Cannon RO III, Schenke WH, Leon MB, Rosing DR, Urquhart J, Epstein SE. Limited coronary flow reserve after dipyridamole in patients with ergonovine-induced vasoconstriction. *Circulation* 1987;75:163-74.
 45. Tousoulis D, Davies GJ, Asimakopoulos G, Homaei H, Zouridakis E, Ahmed N, et al. 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;24:301-4.
 46. Bøtker HE, Ingerslev J. Plasma concentrations of von Willebrand factor in patients with angina pectoris secondary to coronary atherosclerosis or cardiac syndrome X. *Thromb Res* 2000;97:519-23.
 47. Geltmen EM, Henes CG, Senneff MJ, Sobel BE, Bergman SR. Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:586-95.
 48. Galassi AR, Crea F, Araujo LI, Lammertsma AA, Pupita G, Yamamoto Y. Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:134-9.
 49. Rosen SD, Osen NG, Kaski JC, Tousoulis D, Davies GS, Camici PG. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994;90:50-60.
 50. Meeder JG, Blanksma PK, Van der Wall EE, Willemsen TM, Pruijm J, Anthonio RL, et al. Coronary vasomotion in patients with syndrome X: evaluation with positron emission tomography and parametric myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med* 1997;24:530-7.
 51. Böttcher M, Bøtker HE, Sonne H, Nielsen TT, Czernin J. Endothelium dependent and independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 1999;99:1795-801.
 52. Bøtker HE, Møller N, Ovinsen P, Mengel A, Schitz O, Orskov H, et al. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1993;342:136-40.
 53. Egashira K, Katsuda Y, Mohri M, Kuga T, Tagawa T, Kubota T, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in coronary vasodilation induced by pacing tachycardia in humans. *Circ Res* 1996;79:331-5.
 54. Egashira K, Hirooka Y, Kuga T, Mohri M, Takeshita A. Effect of L-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Circulation* 1996;94:130-4.
 55. Masaki T. The discovery of endothelins. *Cardiovasc Res* 1998;39:530-3.
 56. Levin ER. Mechanisms of disease: endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:353-63.
 57. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
 58. Rubanyi GM. Maintenance of «basal» vascular tone may represent a physiological role for endothelin. *J Vasc Med Biol* 1989;1:315-6.
 59. Luscher TF, Richard V, Tschudi M, Yang ZH, Boulanger C. Endothelial control of vascular tone in large and small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:519-27.
 60. Miyauchi T, Tomobe Y, Shiba R, Ishihawa T, Yanagisawa M, Kimura S, et al. Involvement of endothelin in the regulation of human vascular tone. Potent vasoconstrictor effect and existence in endothelial cells. *Circulation* 1990;81:1874-80.
 61. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990;348:730-2.
 62. Neubauer S, Ertl G, Haas U, Pulzer F, Kochsiek K. Effects of

- endothelin-1 in isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:1-8.
63. Clozel M, Gray GA, Breu V, Löffler BM, Osterwalder R. The endothelin ETB receptor mediates both vasodilation and vasoconstriction *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186:867-73.
 64. Hirata Y, Emori T, Eguchi S, Kanno K, Imai T, Ohta K, et al. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1993;91:1367-73.
 65. Shetty SS, Okada T, Webb RL, DelGrande D, Lappe RW. Functionally distinct endothelin B receptors in vascular endothelium and smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;191:459-64.
 66. Nakamura S, Naruse M, Naruse K, Demura H, Uemura H. Immunocytochemical localization of endothelin in cultured bovine endothelial cells. *Histochemistry* 1990;94:475-7.
 67. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, Sugishita Y, Suzuki N, Fujino M, et al. Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989;2:53-4.
 68. Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. *J Physiol (Lond)* 1985;364:45-56.
 69. Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki F, et al. Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:859-64.
 70. Malek AM, Izumo S. Control of endothelial cell gene expression by flow. *J Biomech* 1995;28:1515-28.
 71. Omland T, Lie RT, Askvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognosis indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:1573-9.
 72. Salomone O, Elliott PM, Calvino R, Holt D, Kaski JC. Plasma immunoreactive endothelin concentration correlates with severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris and normal ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:14-9.
 73. Wiecek I, Haynes WG, Webb DJ, Ludlam CA, Fox KAA. Raised plasma endothelin levels in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: relation to cardiovascular outcome. *Br Heart J* 1994;72:436-41.
 74. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994;90:5-11.
 75. Pacher R, Bergler-Klein J, Globits S, Teufelsbauer H, Schuller M, Krauter A, et al. Plasma big endothelin-1 concentrations in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993;71:1293-9.
 76. Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Brandt RR, Wright S, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:1580-6.
 77. Stewart DJ, Cernacek P, Costello KB, Rouleau JL. Elevated endothelin-1 in heart failure and loss of normal response to postural change. *Circulation* 1992;85:510-7.
 78. Toyooka T, Aizawa T, Suzuki N, Hirata Y, Shin WS, Yanagisawa M, et al. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris. *Circulation* 1991;83:476-83.
 79. Artigou JY, Salloum J, Carayon A, Lechat P, Maistre G, Isnard R, et al. Variations in plasma endothelin concentrations during coronary spasm. *Eur Heart J* 1993;14:780-4.
 80. Smith TP, Zhang L, Gugino SF, Russell JA, Canty JM. Differential effect of endothelin on coronary conduit and resistance arteries. *Circulation* 1995;92 (Suppl):I30.
 81. Dashwood MR, Timm M, Kaski JC. Regional variations in ETA/ETB binding sites in human coronary vasculature. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:351-4.
 82. Cox ID, Salomone O, Brown SJ, Hann C, Kaski JC. Serum endothelin levels and pain perception in patients with cardiac syndrome X and in healthy controls. *Am J Cardiol* 1997;80:637-40.
 83. Cox ID, Botker HE, Bagger JP, Sonne HS, Kristensen BO, Kaski JC. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:455-60.
 84. Kaski JC, Cox ID, Crook JR, Salomone OA, Fredericks S, Hann C, et al. Differential plasma endothelin levels in subgroups of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Am Heart J* 1998;136:412-7.
 85. Lanza GA, Lüscher TF, Pasceri V, Shaw SG, Buffon A, Montenero AS, et al. Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84:1187-91.
 86. Newby DE, Flint LL, Fox KA, Boon NA, Webb DJ. Reduced responsiveness to endothelin-1 in peripheral resistance vessels of patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1585-90.
 87. Desideri G, Gaspardone A, Gentile M, Santucci A, Gioffrè PA, Ferri C. Endothelial activation in patients with cardiac syndrome X. *Circulation* 2000;102:2359-64.
 88. Opherk D, Schuler G, Wetterauer K, Manthey J, Schwartz F, Kubler W. Four year follow-up study in patients with angina and normal coronary arteriograms («syndrome X»). *Circulation* 1989;80:1610-9.
 89. Greenberg MA, Grose RM, Neuberger N, Silverman R, Strain JE, Cohen MV. Impaired coronary vasodilator responsiveness as a cause of lactate production during pacing-induced ischemia in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:743-51.
 90. Sonnenblick EH, Fein S, Capasso JM, Factor SM. Microvascular spasm as a cause of cardiomyopathies and the calcium channel blocking agent verapamil as a potential primary therapy. *Am J Cardiol* 1985;55:179-84.
 91. Cox ID, Schwartzman RA, Atienza F, Brown SJ, Kaski JC. Angiographic progression in patients with angina pectoris and normal or near normal coronary angiograms who are restudied due to unstable symptoms. *Eur Heart J* 1998;19:1027-33.
 92. Kaski JC, Crea P, Nihoyannopoulos P, Hackett D, Maseri A. Transient myocardial ischemia during daily life in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1986;58:1242-7.
 93. Clarke JG, Davies GJ, Kerwin R, Hackett D, Larkin S, Dawbarn, et al. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris. *Lancet* 1987;1:1057-9.
 94. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;351:1165-9.
 95. Murakami H, Urabe K, Nishimura M. Inappropriate microvascular constriction produced transient ST-segment elevation in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1287-94.
 96. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;4:287-324.
 97. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:391-401.
 98. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993;91:29-37.
 99. Zeiher AM, Drexler H, Saubier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993;92:652-62.
 100. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995;95:1747-55.
 101. Quillen JE, Rossen JD, Oskarsson HJ, Minor RL, López AG, Winnford MD. Acute effect of cigarette smoking on the coro-

- nary circulation: constriction of epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:642-7.
102. Quyyumi AA, Mulcahy D, Andrews NP, Panza JA, Cannon RO. Coronary vascular nitric oxide activity in hypertension and hypercholesterolemia. Comparison of acetylcholine and substance P. *Circulation* 1997;95:104-10.
 103. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-7.
 104. O'Driscoll G, Green D, Maiorana A, Stanton K, Colreavy F, Taylor R. Improvement in endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1506-11.
 105. Bijlstra PJ, Smits P, Lutterman JA, Thien T. Effect of long-term angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with the insulin-resistance syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:658-64.
 106. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994;89:2519-24.
 107. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-7.
 108. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy in the endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-93.
 109. Iraculis E, Cequier A, Sabaté M, Pintó X, Gómez-Hospital JA, Mauri J, et al. Mejoría de la función endotelial al reducir las concentraciones lipídicas en pacientes con hipercolesterolemia y arterias coronarias normales. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:685-92.
 110. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993;341:1496-500.
 111. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258-65.
 112. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807-14.
 113. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28:576-82.
 114. Rosano GM, Collins P, Kaski JC, Lindsay DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Syndrome X in women is associated with estrogen deficiency. *Eur Heart J* 1995;16:610-4.
 115. Roque M, Heras M, Roig E, Masotti M, Rigol M, Betriu A, et al. Short-term effect of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:139-43.
 116. Herrington DM, Werbel BL, Riley WA, Pusser BE, Morgan TM. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipids and flow mediated vasodilatation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2030-7.
 117. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW, Selwyn AP, Ganz P, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1994;121:936-41.
 118. Gerhard M, Walsh BW, Tawaakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998;98:1158-63.
 119. De Kleijn MJ, Wilmsink HW, Bots ML, Bak AA, Van der Schouw YT, Planellas J, et al. Hormone replacement therapy and endothelial function. Results of a randomized controlled trial in healthy postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2001;159:357-65.
 120. Webb CM, Ghatei MA, McNeill JG, Collins P. 17 beta-estradiol decreases endothelin-1 levels in the coronary circulation of postmenopausal women with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1617-22.
 121. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
 122. Dean JD, Jones CJ, Hutchison SJ, Peters JR, Henderson AH. Hyperinsulinaemia and microvascular angina («syndrome X»). *Lancet* 1991;337:456-7.
 123. Bøtker HE, Møller N, Ovesen P, Mengel A, Schmitz O, Orskov H, et al. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1993;342:136-40.
 124. Goodfellow J, Owens DR, Henderson AH. Cardiovascular syndromes X, endothelial dysfunction and insulin resistance. *Diabetes Research Clinical Practice* 1996;31(Suppl):163-71.
 125. Piatti PM, Fragasso G, Monti LD, 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.
 126. Piatti PM, Monti LD, Conti M, Baruffaldi L, Galli L, Phan CV, et al. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes* 1996;45:316-21.
 127. Koren W, Koldanov R, Peleg E, Rabinowitz B, Rosenthal T. Enhanced red cell sodium hydrogen exchange in microvascular angina. *Eur Heart J* 1997;18:1296-9.
 128. Gaspardone A, Ferri C, Crea F, Versaci F, Tomai F, Santucci A, et al. Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X. A potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2031-4.
 129. Baron AD. The coupling of glucose metabolism and perfusion in human skeletal muscle. The potential role of endothelium-derived nitric oxide. *Diabetes* 1996;45(Suppl 1):105-9.
 130. Nagi DK, Hendra TJ, Ryle AJ, Cooper TM, Temple RC, Clark PM, et al. The relationships of concentrations of insulin, intact proinsulin, and 32-33 split proinsulin with cardiovascular risk factors in type II (no-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia* 1990;33:532-7.
 131. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Stern MP, Holloway DL, Monterrosa A, et al. Disproportionately increased proinsulin levels are associated with the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1806-10.
 132. Henderson AH. Endothelial dysfunction: a reversible clinical measure of atherogenic susceptibility and cardiovascular inefficiency. *Int J Cardiol* 1997;62(Suppl 1):43-8.
 133. Utriainen T, Nuutila P, Takala T, Vicini P, Ruotsalainen U, Ronnema T, et al. Intact insulin stimulation of skeletal muscle blood flow, its heterogeneity and redistribution, but not of glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1997;100:777-85.
 134. Bøtker HE, Møller N, Schmitz O, Bagger JP, Nielsen TT. Myocardial insulin resistance in patients with syndrome X. *J Clin Invest* 1997;100:1919-27.
 135. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans. Sites and mechanisms. *Circulation* 2002;105:576-82.
 136. Cardillo C, Nambi SS, Kilkoyne CM, Choucair WK, Katz A, Michael J, et al. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999;100:820-5.
 137. Duerschmidt N, Wippich N, Goettsch W, Broemme HJ, Morawietz H. Endothelin-1 induces NAD(P)H oxidase in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*

- 2000;269:713-7.
138. Kashiwagi A, Shinozaki K, Nishio Y, Maegawa H, Maeno Y, Kanazawa A, et al. Endothelium-specific activation of NAD (P)H oxidase in aortas of exogenously hyperinsulinemic rats. *Am J Physiol* 1999;277:E976-83.
 139. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001;22:36-52.
 140. García-Soriano F, Virág L, Jagtap P, Szabó E, Mabley JG, Liaudet L, et al. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nature Med* 2001;7:108-13.
 141. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-90.
 142. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated-receptor-g activators. *Circulation* 2000;101:235-8.
 143. Cominacini L, Garbin U, Fratta Pasini A, Campagnola M, Davoli A, Foot E, et al. Troglitazone reduces LDL oxidation and lowers plasma E-selectin concentration in NIDDM patients. *Diabetes* 1998;47:130-3.
 144. Cominacini L, Garbin U, Pastorino AM, Campagnola M, Fratta Pasini A, Davoli A, et al. Effects of troglitazone on *in vitro* oxidation of LDL and HDL induced by copper ions and endothelial cells. *Diabetologia* 1997;40:165-72.
 145. Jackson SM, Parhami F, Xi XP, Berliner JA, Hsueh WA, Law RE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2094-104.
 146. Fukunaga Y, Itoh H, Doi K, Tanaka T, Yamashita J, Chun TH, et al. Thiazolidinediones, peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists, regulate endothelial cell growth and secretion of vasoactive peptides. *Atherosclerosis* 2001;158:113-9.
 147. Murakami T, Mizuno S, Ohsato K, Moriuchi I, Arai Y, Nio Y, et al. Effects of troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patients with diabetes mellitus [abstract A8]. *Am J Cardiol* 1999;84:92.
 148. Avena R, Mitchell ME, Nysten ES, Curry KM, Sidawy AN. Insulin action enhancement normalizes brachial artery vasoactivity in patients with peripheral vascular disease and occult diabetes. *J Vasc Surg* 1998;28:1024-31.
 149. Watanabe Y, Sunayama S, Shimada K, Sawano M, Hoshi S, Iwama Y, et al. Troglitazone improves endothelial dysfunction in patients with insulin resistance. *J Atheroscler Thromb* 2000;7:159-63.
 150. Tack CJ, Ong MK, Lutterman JA, Smits P. Insulin-induced vasodilation and endothelial function in obesity/insulin resistance. Effects of troglitazone. *Diabetologia* 1998;41:569-76.
 151. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higani ST, Nishimura RA, Holames DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
 152. Simón A, Castro A, Kaski JC. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:211-7.