

Mikrovaskulárna angína pectoris (koronárny syndróm X) a jej vzťah k inzulínovej rezistencii a metabolickému syndrómu

Hrnčiar J, Avdičová M, Gábor D, Hrnčiarová M, Chamulová M, Jakubíková K, Kaliská G, Kiková V, Kovář F, Kreze A jr., Lepej J, Okapcová J, Szentiványi M

Interná klinika, Nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

Hrnčiar J, Avdicova M, Gabor D, Hrnčiarova M, Chamulova M, Jakubikova K, Kaliska G, Kikova V, Kovar F, Kreze A jr., Lepej J, Okapcova J, Szentivanyi M. **Microvascular angina pectoris (cardiac syndrome X) and its relation to insulin resistance and metabolic syndrome.** Cardiology Lett. 2012;21(1):21–25

Abstract. In the examined group of 500 patients subjected to coronary catheterization, 70 cases (14%) presented a „normal“ coronary angiogram. This type of angina pectoris is referred to as microvascular angina pectoris (MIV-AP) or cardiac syndrome X (CSX). We detected a prevalence of periclimacteric women with android obesity (4,1 times): in our sample 52% of them showed symptoms of benign hirsutism and suffered from long-term menstrual cycle disorders. In addition, half of the MIV-AP patients presented in the myocardial SPECT thallium scintigraphy a significant myocardium perfusion defect during a repeated ergometry. In our study of MIV-AP patients, no elevated levels of endothelin-1 (ET-1) were detected in comparison to healthy population or to patients with significant coronary stenosis that could be used as a relevant MIV-AP marker. On the other hand, we were able to prove the presence of insulin resistance by means of four tests (HOMA, FIRI, Quicki and our indirect insulin sensitivity index-NISI) and phenomena of metabolic syndrome or of syndrome of insulin resistance. Fig. 3, Ref. 29, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: MIV-A – insulin resistance – prevalence of periclimacteric women

Hrnčiar J, Avdičová M, Gábor D, Hrnčiarová M, Chamulová M, Jakubíková K, Kaliská G, Kiková V, Kovář F, Kreze A jr., Lepej J, Okapcová J, Szentiványi M. **Mikrovaskulárna angína pectoris (koronárny syndróm X) a jej vzťah k inzulínovej rezistencii a metabolickému syndrómu.** Cardiology Lett. 2012;21(1):21–25

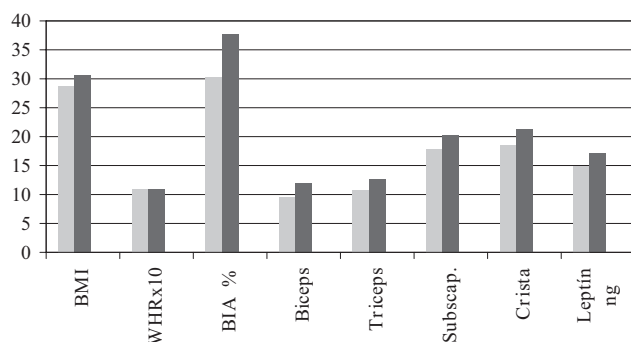
Abstrakt. V 500-člennom súbore pacientov indikovaných na koronarografiu sa vyskytlo 70 prípadov (14%) s tzv. „normálnym“ koronarogramom. Takýto typ angíny pectoris sa označuje ako mikrovaskulárna angína pectoris (MIV-AP) alebo koronárny, či kardiálny syndróm X (CSX). V našom súbore prevládali 4,1-krát androidne obézne, periklimakterické ženy v 52% s prejavmi aj benigného hirsutizmu a s dlhodobými poruchami menštruačného cyklu. V polovici prípadov MIV-AP sme našli na táliovom SPECT scintigrame myokardu počas opakovanej ergometrie signifikantný perfúzný defekt myokardu. V tejto štúdii u pacientov s MIV-AP sme nenašli v porovnaní so zdravými jedincami alebo pacientmi so signifikantnými koronárnymi stenózami zvýšené hladiny endotelínu-1 (ET-1), ktoré by sa mohli využívať ako prípadný vhodný marker prítomnej MIV-AP. Naopak, potvrdili sme prítomnosť fenoménov metabolického syndrómu a inzulínovej rezistencie ako pri makrovaskulárnej angíne pectoris s využitím štyroch testov, akými sú HOMA, FIRI, Quicki a náš nepriamy index senzitivity inzulínu – NISI. Obr. 3, Lit. 29, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: MIV-AP – inzulinová rezistencia – prevaha periklimakterických žien

Pacienti s typickými bolesťami na hrudníku v prekordiálnej oblasti so súčasnou denivelizáciou aj ST-segmentu, napodobujúcimi myokardiálnu ischémiu, ale po vykonaní koronarografie

bez nálezu signifikantných koronárných stenóz v roku 1973 Kemp pomenoval ako syndróm X. Neskôr tento syndróm získal pomenovanie kardiálny alebo koronárny syndróm X

(CSX), respektíve ako mikrovaskulárna angína pectoris (MIV-AP), aby sa odlišil od syndrómu inzulínovej rezistencie, či metabolického syndrómu, ktorý sa tiež mnohými pomenúval ako syndróm X, hoci predstavuje súhrn rizikových faktorov patogenézy mikro- či makrovaskulárnej angíny pectoris. Kardiálny syndróm je pomerne častá diagnóza, pretože sa môže týkať až 30 % (obvykle však 10 – 15 %) na koronarografii indikovaných pacientov. MIV-AP je všeobecne častejšia u žien v periklimakterickom období, čo by naznačovalo, že by v pozadí tohto fenoménu mohol byť nastupujúci deficit estrogénov. U väčšiny prípadov sa počas prekordálnej bolesti na EKG identifikuje aj očakávaná depresia ST segmentu, hoci to tiež nie vždy platí. Našla sa zriedkavo paradoxne aj elevácia ST-segmentu ako pri Prinzmetalovej angíne pectoris, ktorú podmieňuje mikro- či makrovaskulárny spazmus koronárnych ciev (1 – 3). Prognóza CSX je „quo ad vitam“ však všeobecne dobrá, hoci nie pre každý konkrétny prípad to vždy platí. Len u 1,5 % prípadov sa počas následných piatich rokov vyskytla závažná kardiovaskulárna (KV) príhoda. Patogenéza CSX je pritom multifaktoriálna a vcelku málo objasnená a zrejme aj heterogenná. Štúdie, ktoré využívajú nukleárne zobrazovacie techniky, ako je napríklad PET, či táliová SPECT scintigrafia myokardu na dôkaz hypoperfúzie myokardu, sme použili aj my na dôkaz prítomnosti ischemie myokardu pri CSX. Takáto disperzná subendokardiálna hypoperfúzia sa našla v 50 % našich prípadov CSX (4, 5). Panting a spol. (6) pomocou zobrazenia magnetickou rezonanciou tiež potvrdili subendokardiálnu alebo subperikardiálnu hypoperfúziu myokardu. Aktivácia sympatika by mohla byť príčinou vazokonstrikcie koronárnych arterií v subendokardiálnej oblasti. Buchthal a spol. (7) u 35 žien hospitalizovaných pre angínu pectoris bez významných zmien na koronárnych cievach tiež našli počas magnetickej rezonancie abnormálnu odpoveď na „handgrip exercise test“ v 20 %,



Obrázok 1 Parametre obezity

Figure 1 Parameters of obesity

BMI (body mass index kg/m²), WHR (waist/hip ratio), BIA % – % telesného tuku, stanovené bioimpedančnou metódou, Biceps – hrúbka kožnej riasy nad bicepsom meraná kaliperom, Triceps – nad tricepsom, Subscap. – subscapularne, Crista – nad crista ossis ilii, hodnoty leptínu v ng/ml (stanovené kitmi fy Linco, USA). Ako vidieť, rozdiely boli štatisticky pri KSX a makrovaskulárnej angíne pectoris so významnými stenózami štatisticky nevýznamné.

kompatibilnú s myokardiálnou ischemiou. Buffon a spol. (8) podobne potvrdili pri CSX pri atriálnom pacingu nerovnováhu medzi vazodilatačným mechanizmom sprostredkovaným NO a vazokonstrikčným mechanizmom, ktorý reprezentuje hladina edotelínu-1 (ET-1). Kaski a spol. (9) priamo potvrdili pri CSX oproti zdravým jedincom zvýšené hladiny ET-1 v plazme a naopak zníženú bazálnu hladinu NO a teda znížený pomer NO/ET-1, čo by predstavovalo jeden z možných mechanizmov patogenézy MIV-AP (10).

Materiál a metodika

V 500-člennom súbore pacientov, indikovaných na koronarografiu, sa vyskytlo 70 prípadov (14 %) s „normálnym“ koronarogramom. Tento typ angíny pectoris (AP) sa v súčasnosti označuje, ako sme uviedli, MIV-AP alebo CSX. V našom súbore prevládali 4,1-násobne androidne obézne, periklimakterické ženy v 52 % s prejavmi aj benigného hirsutizmu a s dlhodobými poruchami menštruačného cyklu. Polovica prípadov MIV-AP pri tom mala na táliovom SPECT scintigrame myokardu počas opakovanej ergometrie zachytený významný subendokardiálny disperzný, perfúzný defekt myokardu. Aj z tejto skutočnosti vznikajú ďalšie dilemy:

- či a ako sa vlastne MIV-AP, ako model dysfunkcie koronárnych arterií a AP so významnými koronárnymi stenózami, vzájomne odlišujú výskytom fenoménov MS, či SIR ako rizikových faktorov aterosklerozy?
- patrí MIV-AP vôbec medzi fenomény MS?
- patrí potom aj benigný hirsutizmus s poruchami cyklu a fertility (52 % koronarografovaných žien súboru CSX), prípadne aj s prejavmi polycystických zmien na ováriách (tzv. Steinov-Leventhalov syndróm) tiež medzi fenomény MS?
- ako sa MIV- a MAV-AP vzájomne odlišujú výskytom fenoménov SIR u 70 našich zistených prípadov MIV-AP?

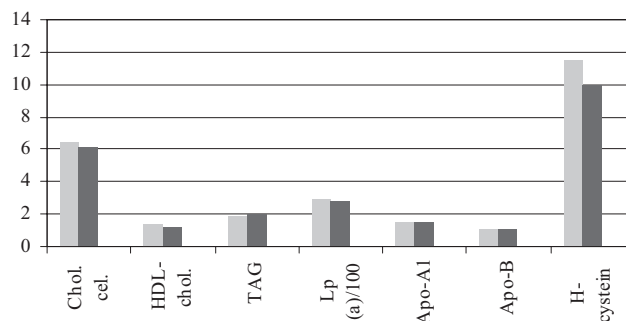
Aby sme získali odpoveď na tieto otázky, vyhľadali sme z celého súboru ku každej MIV-AP jej najbližší pár s obdobným vekom, pohlavím a BMI so významnými koronárnymi stenózami. Výsledky zhrňujú **obrázky 1 – 3**. Prvé stĺpce týchto obrázkov zobrazujú hodnoty MIV-AP, druhé AP so významnými koronárnymi stenózami. Porovnanie ďalších parametrov, ktoré vyjadrujú alebo prehlbujú inzulínovú rezistenciu a hladiny cytokínov pri MIV- a MAV-AP, sú na **obrázku 3**. Ani tu sa štatisticky významné rozdiely nenašli.

Diskusia

Z uvedených faktov vyplýva, že:

- MIV-AP jednoznačne patrí medzi fenomény SIR (syndróm inzulínovej rezistencie), kam ju už v roku 1992 zaradil aj Reaven pri dopĺňovaní svojho syndrómu X z roku 1988 o ďalšie fenomény SIR (tzv. Reavenov syndróm X+).

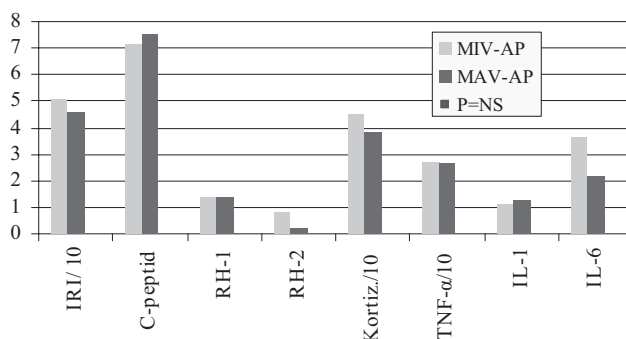
2. MIV-AP vo väčšine prípadov predstavuje včasné štádium aterotrombogenézy! Po jej identifikácii je preto nevyhnutné intervenovať do všetkých prítomných rizikových faktorov podobne ako pri MAV-AP, pretože postupom času, ako inzulínová rezistencia (IR) narastá, MIV-AP sa môže zmeniť na MAV-AP alebo zriedkavo aj na dilatáciu kardiomyopatiu (11 – 13).
3. MIV-AP môžu podmieniť však aj iné ochorenia, ako je metabolický syndróm (MS), či SIR. Keď sme náš 70-členný súbor MIV-AP ešte raz nakoniec prehodnocovali, zistili sme v súbore dva prípady pseudoprimárneho hyperaldosteronizmu (2,85%) a jeden prípad primárnej hyperparatyreózy (1,42%) s príslušnými iónovými zmenami v krvi. Po ich adekvátnom ďalšom riešení príznaky MIV-AP definitívne po úprave hladín K, či Ca vymizli. Diagnóza MIV-AP vyžaduje preto dlhodobé sledovanie a opakovanú revíziu každého prípadu.
4. Pokiaľ ide o hyperandrogénne stavy pri MS (52% žien súboru), ich vznik súvisí:
 - a) s hyperexpresiou niektorých génov hormonálnej steroidogenézy (17 α -hydroxylázy, 21-hydroxylázy) pod stimulačným účinkom hyperinzulinizmu v gonádach a kôre nadobličky,
 - b) so zmenami metabolismu androgénov a proandrogénov (DHA, androstendiónu) v expandovanom tukovom tkanive, kde sa acyklicky môžu zvýšene tvoriť z proandrogénov nielen androgény, ale ich ďalšou metabolickou aromatizáciou v tukovom tkanive (a inde) aj estrogény, čo sa potom spätnou väzbou prejaví na pomere FSH/LH i na plazmatických väzbových proteínoch (TEBG) a následne aj na regulácii funkcie ovárií gonadotropínmi, čoho následkom môžu byť zistené poruchy menštruačného cyklu, ovulácie a fertility. Naše výsledky potvrdzujú, že aj patogenéza Stein-Leventhalovho syndrómu sa môže teda viazať na hyperinzulinizmus, kompenzujúci IR v pozadí, a preto tento syndróm tiež patrí do širšieho rámca fenoménov MS (14 – 17). Pretrvávajú však o tom neustále pochybnosti a rozpory v názoroch, hoci v klinike je už dávno známy diabetes mellitus „fúzatých žien“ alebo tzv. **Achardov-Thiersov syndróm** a v pediatrii u detí s vrodenou IR na podklade mutácií v inzulínových receptorových génoch sa tiež vyvíja včasne hirsutizmus, hypertrofia klitoris a polycystické zmeny na ováriách, tzv. **syndróm HAIR-AN** a jemu príbuzný **Robsonov-Mendelhalov syndróm**, ktorý navyše má ešte pineálnu a dentálnu dyspláziu. Sú to náhodné mutačné experimenty prírody a jasné analógie získaného Steinovho-Leventhalovho syndrómu u dospelých žien.
 - c) My sme však naopak v tejto našej štúdii u pacientov s MIV-AP nenašli v porovnaní so zdravými jedincami a pacientmi so signifikantnými koronárnymi stenózami zvýšené hladiny endotelínu-1 (ET-1) a pokles vazodila-



Obrázok 2 Porovnanie parametrov dyslipoproteinémie a homocysteínu pri KSX- a AP u ich párov so signifikantnými koronárnymi stenózami (MAV-AP)

Figure 2 Comparison of parameters of dyslipoproteinaemia and homocysteine in cardiac syndrome X and angina pectoris in its pairs with significant coronary stenosis (MAV-AP)

Vidieť, že MIV-AP a MAV-AP sa ani v parametroch obezity, dyslipoproteinémie a homocysteínu štatisticky významne vzájomne neodlišujú ($P \geq 0,05$). Chol. celk. – cholesterol celkový (Total cholesterol), TAG – triacylglyceroly (Triglycerides)



Obrázok 3 Porovnanie ďalších parametrov, vyjadrujúcich alebo prehlbujúcich inzulínovú rezistenciu a hladiny cytokínov u MIV- a MAV-AP

Figure 3 Comparison of other parameters with insulin resistance and levels of cytokines in MIV- and MAV-AP

IRI/10 – imunoreaktívny inzulín mIU/l desaťnásobne zmenšený, C peptid v ng/ml (bazálne), RH-1 a RH2 – rastový hormón v ng/ml bazálna hodnota o 8 hodine ráno, RH-2 v 2. hodine OGTT (vidieť významnú supresiu RH, navodenou postprandiálnou hyperglykémiou, čo je normálny fenomén), TNF α – tumor necrosis factor, IL-1 a IL-6 – interleukín 1 a 6 v ng/ml bazálne. Ani týmito parametrami sa MIV-AP a MAV-AP vzájomne neodlišujú. V oboch skupinách však je zjavný hyperinzulinizmus a zvýšený nie len IRI, ale aj C-peptid už bazálne, čím sa kompenzuje IR v pozadí. Kortiz. – kortizón (cortisone)

tačného NO, takže sme index NO/ET-1 nemohli využívať ako prípadný vhodný marker dysfunkcie endotelu u prítomnej MIV-AP. Naopak, potvrdili sme prítomnosť inzulínovej rezistencie využitím štyroch testov ISI, akými sú HOMA, FIRI, Quicki a náš nepriamy index senzitivity inzulínu – NISI, ktorý využíva stanovenie nie inzulínu, ale aj ekvimolárneho C-peptidu, pretože viaceré metodiky zahrňujú pri stanovení imunoreaktívneho inzulínu (IRI)

aj hladiny cirkulujúceho proinzulínu, ktorý má však len asi 10 % účinnosť inzulínu, čím sa hodnoty rôznych indexov senzitivity inzulínu (ISI) môžu deformovať a nadhodnocovať. Navyše C-peptid počas prietoku krvi portálnym riečiskom sa menej vychytáva v pečeni ako inzulín, a preto by mohol byť pri odbere krvi zo systémovej cirkulácie reprezentatívnejší. Všetky tieto testy potvrdzovali rovnakú prítomnosť inzulínovej rezistencie u CSX ako u pacientov so významnými koronárnymi stenózami (18, 19).

- d) Estrogény modulujú aj nociceptivitu (vnímanie bolesti) aktiváciou systému endorfínov (20, 21), takže sa skúšali aj u MIV-AP. Avšak hormonálna substitučná terapia sexagénmi, ako je známe z početných štúdií u postklimakterických žien, neznižila kardiovaskulárnu mortalitu týchto žien napriek veľkým finančným nákladom, pretože jej riziká, ako zvýšenie počtu akútnych infarctov myokardu, náhlych cievnych mozgových príhod, vzostup tromboembolických príhod, ako aj ca prsníka a pri dlhodobej hormonálnej substitučnej terapii aj ca endometria prevyšovali nad benefitom, ako je pokles osteoporotických fraktúr kostí a snád aj ca colonis. Čiže riziká hormonálnej substitučnej terapie sexagénmi pri veľkých finančných nákladoch na ich realizáciu všeobecne prevyšovali nad jej benefitom, takže sa od dlhodobej hormonálnej substitučnej terapie z indikácie prevencie a terapie kardiovaskulárnych ochorení (KVO) aj u periklimakterických žien definitívne upustilo.
- e) Abnormálna percepcia bolesti sa predpokladá aj pri MIV-AP (22, 23) a v jej pozadí by mohla byť aj alterácia hladín Ca, či K a adenosínovej iónovej pumpy, ktoré by mohli pri MIV-AP zvyšovať prah vnímania bolesti (24, 25), čo potvrdzujú aj naše tri prípady MIV-AP, kde po úprave hladín K, či Ca, podmienených riešením hyperaldosteronizmu, či hyperparatyreózy stenokardie vymizli. Na záver teda možno konštatovať, že prevalencia výskytu MIV-AP u periklimakterických, androidne obéznych, benígne hirzutických žien nasvedčuje, že na vzniku MIV-AP sa zúčastňuje okrem IR aj prítomný relatívny deficit estrogénov a aj nadbytok androgénov, ktoré môžu „stáť v pozadí“ patogenézy endotelovej disfunkcie a vnímania bolesti a tým aj v patogenéze MIV-AP. V pozadí vzniku CSX môže však byť aj zápalový proces, o čom svedčí neraz zvýšená pozitivita známeho markera zápalu, akým je CRP. Tieto skutočnosti potvrdzujú viaceré, aj posledne publikované prehľadné články o CSX (1, 2, 16, 26, 27).

Liečba koronárneho syndrómu X

Pokiaľ ide o liečbu koronárneho syndrómu X (CSX), táto má byť štandardná, ale individuálne modifikovaná podľa

prítomných fenoménov MS u konkrétneho pacienta. Nitráty, blokátory kalciového kanála, ACE inhibítory a betablokátory sa potom používajú pri CSX s dokázanou myokardiálnou ischémiou a mikrovaskulárnou dysfunkciou. Aplikácia statínov tiež môže zlepšiť aj cievnú endotelovú disfunkciu a námahou, či ergometriou navodzovanú myokardiálnu ischémiu u pacientov s CSX a prítomnou dislipoproteinémiou. V našom 70-člennom súbore CSX sa totiž výskyt rizikových faktorov metabolického syndrómu neodlišoval od ich vyhľadaných párov so významnými koronárnymi stenózami s obdobným vekom, pohlavím a BMI (**obrázky 1 – 3**). Intervencia analgetikami, či antidepresívami je užitočná u pacientov so zisteným znížením prahu vnímania bolesti. Prechodná terapia estrogénmi môže tu byť podľa niektorých tiež efektívna. Avšak u postklimakterických žien s CSX a s endotelovou dysfunkciou nežiaduce účinky dlhodobej hormonálnej substitučnej terapie (HST), ako sme už uviedli, pri veľkých finančných nákladoch napokon prevýšili nad jej pozitívnymi účinkami. Početné štúdie totiž dokázali závažné nežiaduce účinky dlhodobej hormonálnej substitučnej terapie (HST), ako stúpanie počtu akútnych infarctov myokardu (AIM), náhlych cievnych mozgových príhod (NCMP), tromboembolických komplikácií, ca prsníka a maternice ap. Pri CSX sa skúšala aj aplikácia raloxifénu ako selektívneho modulátora estrogénnych receptorov (SERM), ako aj bosentanu, ako inhibítora A-receptorov ET-1 (1, 2, 26, 27). Pri identifikovaných iónových zmenách (Ca, Na, K) je nevyhnutné vylúčenie alebo potvrdenie a potom ciele riešenie prítomnej hyperparatyreózy, či hyperaldosteronizmu, ak sa tieto ukázali ako možná príčina prítomných iónových zmien pri CSX (naše tri prípady zo 70-členného súboru CSX), hoci v odbornej literatúre je o tomto fakte málo údajov.

Zhrnutie Konštatujeme, že dilemy okolo terminológie, etiopatogenézy, diagnostiky a terapie CSX naďalej pretrvávajú. Súčasný prehľad o etiopatogenéze a možnej diagnostike i terapii CSX poskytli vo svojich posledných prehľadných prácach viacerí autori (27 – 29), ktorí z literatúry zhrňujú a racionálne hodnotia aj všetky doteraz publikované možné etiopatogenetické a diagnostické aspekty CSX a potom aj dostupné ciele, zo zistenej príčiny, či z patogenézy odôvodnené terapeutické kroky. Na korekciu abnormálnej funkcie cievneho endotelu sa odporúča podávanie ACE inhibítory, statínov, suplementácia l-arginínu (prekurzor NO) a aeróbne cvičenia. Na ovplyvnenie abnormálnej nonendotelálnej mikrovaskulárnej dysfunkcie ako príčiny CSX sa odporúčajú alfa, či betablokátory a nitráty. Ako antianginózne a antiischemické lieky sa odporúčajú aj aplikácia ranolazínu a deriváty xantínu. Na ovplyvnenie spazmov hladkého svalstva mikrovaskulárnej cievnej stenzy ako príčiny Prinzmetalovej MAV, či MIV-AP sa odporúčajú blokátory kalciového kanála a tiež nitráty, či bosentan, ako inhibítory A-receptorov ET-1. Na ovplyvnenie abnormálnej kardiálnej nociceptivity sa odporúčajú malé dávky tricyklických antidepresív, stimulácia spinálneho zväzku a kognitívna behaviorálna terapia (27 – 29). Pokiaľ sa však nedosiahne medzinárodný konsensus o kritériách zaraďujúcich

a vylučovacích príznakov v diagnostike CSX a nezjednotia sa názory na jeho etiopatogenézu, budú perzistovať dilemy o jeho prevalencii, význame, patogenéze a prognóze i terapii, ktoré dnes denne pociťujeme v každodennej klinickej praxi pri riešení na koronarografiu indikovaných pacientov s angínou pectoris a nálezom „normálneho“ koronarogramu.

Táto štúdia sa uskutočnila s podporou päťročného grantu MZ SR a na jej realizácii sa zúčastnili títo lekári pracovísk nemocnice F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici: Doc. MUDr. Hrnčiar J, CSc. (Interná klinika NFDR v Banskej Bystrici, vedúci grantu), MUDr. Avdičová M (KHES), MUDr. Gábor D (OKB), MUDr. Hrnčiarová M, CSc., MUDr. Chamulová M, MUDr. Jakubíková K (Interná klinika), MUDr. Kaliská G, CSc. (SÚSCH), RNDr. Kiková V (Fakultná knižnica), MUDr. Kovář F, CSc. (SSÚSCH, t. č. FN Martin), MUDr. Kreze A, CSc. jr. (Interná klinika), Doc. MUDr. Lepej J, CSc. (ONM), MUDr. Okapcová J, CSc., MUDr. Szentiványi M (Interná klinika).

Výsledky tejto štúdie sú venované 60. jubileu založenia Ústavu experimentálnej endokrinológie SAV Doc. MUDr. J. Podobom, CSc. so spolupracovníkmi a 60. životnému jubileu jeho súčasného riaditeľa prof. MUDr. Iwara Klimeša, DrSc., ktorý sa venoval výskumu inzulínovej rezistencie.

Literatúra

1. Kaski JC. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart* 2006;92(Suppl 3): iii5-9.
2. Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart* 2007;93(2):159-166.
3. Gavrielides S, Kaski JC, Galassi AR, et al. Recovery- phase patterns of ST segment depression in the heart rate domain cannot distinguish between anginal patients with coronary artery disease and patients with syndrome X. *Am Heart J* 1991;122(6):1593-1598.
4. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340(23):1801-1811.
5. Masci PG, Laclustra M, Lara JG, et al. Brachial artery flow-mediated dilation and myocardial perfusion in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol* 2005;95(12):1478-1480.
6. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346(25):1948-1953.
7. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN, 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(12):829-835.
8. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, et al. Myocardial ischemia - reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(6):H2627-H2633.
9. Kaski JC, Elliot PM, Dikinsen K, et al. Plasma endothelin-1 concentration in patients with angina and normal coronary angiogram. *Brit Heart J* 1995;73:P73.
10. Kolasinska-Kloch W, Lesniak W, Kiec-Wilk B, et al. Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiological syndrome X. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62(1):7-13.
11. Cox ID, Botker HE, Bagger JP, et al. 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(2):455-360.
12. Chauhan A, Foote J, Petch MC, et al. Hyperinsulinemia, coronary artery disease and syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(2):364-368.
13. Newby DE, Flint LL, Fox KA, et al. Reduced responsiveness to endothelin-1 peripheral resistance vessels of patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1585-1590.
14. Swan JW, Walton C, Godsland IF, et al. Insulin resistance syndrome as a feature of cardiometabolic syndrome X in non-obese men. *Br Heart J* 1994;71(1):41-44.
15. Casin-Sales J, Pizzi C, Brown S, et al. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1468-1474.
16. Kaski JC. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res* 2002;53(3):620-626.
17. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The role of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 2000;46(1):28-49.
18. Volterrani M, Rosano G, Coats A, et al. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med* 1995;99(2):119-122.
19. Roque M, Heras M, Roig E, et al. Short term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1988;31(1):139-143.
20. Kennedy SE, Zubietta JK. Neuroreceptor imaging of stress and mood disorders. *CNS Spectr* 2004;9(4):292-301.
21. Zubietta JK, Smith YR, Bueller JA, et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001;293(5528):311-315.
22. Chauhan A, Mullins PA, Thuraingham SI, et al. Abnormal cardiac pain perception in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(2):329-335.
23. Turiel M, Galassi AR, Glazier JJ, et al. Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987;60(7):503-507.
24. Botker HE, Sonne HS, Frobert O, et al. Enhanced exercise-induced hyperkalemia in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(4):1056-1061.
25. Botker HE, Moller N, Schmitz O, et al. Myocardial insulin resistance in patients with syndrome X. *J Clin Invest* 1997;100(8):1919-1927.
26. Kaski JC, Iqbal K. Cardiac syndrome X: pathogenesis, and management. *Heart Metab* 2008;40:30-35.
27. Vermeltfoort JACH. Diagnosis and prognosis of cardiac syndrome X. The Netherlands: I.A.CH Vermeltfoort; 2011:163.
28. Kothawade K, Bairey Merz CN. Microvascular coronary dysfunction in women-pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol* 2011;36:291-318.
29. Bairey Merz CN, Pepine CJ. Syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Circulation* 2011;124:1477-1480.