

# Fisiopatologia dell'ischemia miocardica

Prof. Antonio Mammarella

Dipartimento di Clinica e Terapia Medica Applicata

Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

L'ischemia miocardica si realizza per la concorrenza di due elementi, un ridotto apporto di ossigeno al miocardio ed un'insufficiente rimozione delle scorie metaboliche in conseguenza di una ridotta perfusione ematica di un settore più o meno grande del cuore.

Il mero deficit di ossigeno (ipossia/anossia) in assenza di una ridotta clearance dei prodotti del metabolismo tissutale locale non si accompagna a sintomi ischemici. Ciò è quanto si verifica nell'anemia grave, nelle malattie cardiache cianotizzanti, nell'asfissia e nell'avvelenamento da monossido di carbonio.

Le modalità di presentazione clinica dell'ischemia miocardica sono estremamente variabili Tab 1).

## **Tab. 1 Espressioni cliniche dell'ischemia miocardica**

- 1.disturbo anginoso
- 2.alterazione del segmento ST all'ECG
- 3.ridotta captazione del tallio 201 o del tecnezio 99 alla scintigrafia perfusionale del miocardio
- 4.insufficiente funzione ventricolare regionale o globale.

Si va da condizioni totalmente asintomatiche, che corrispondono in genere alle fasi subcliniche, a forme di presentazione ben più caratterizzate (Tab. 2).

**Tab. 2 Modalità di presentazione clinica dell'ischemia miocardica**

Stati asintomatici (fase subclinica)

Angina pectoris stabile

Angina instabile

Infarto acuto del miocardio

Morte cardiaca improvvisa (?)

} sindrome coronarica acuta

Cardiomiopatia ischemica cronica

Insufficienza cardiaca congestizia

Il meccanismo fisiopatologico fondamentale è uno squilibrio tra richiesta e apporto di ossigeno o per un'eccessiva richiesta da parte del miocardio o per una marcata riduzione/cessazione dell'apporto o per entrambe le condizioni.

In presenza di ostruzione coronarica, gli sforzi fisici, la tachicardia o fatti emozionali aumentano la richiesta di ossigeno da parte del miocardio e possono determinare uno squilibrio transitorio tra richiesta ed apporto (“ischemia da domanda”) che è alla base della gran parte degli episodi di angina stabile. Se lo squilibrio è causato invece da una riduzione acuta dell’apporto di ossigeno per un aumentato tono vascolare coronarico (vasospasmo coronarico) o una marcata riduzione del flusso coronarico per la presenza di aggregati piastrinici o trombi, il deficit primario è nell’apporto di ossigeno (“ischemia da apporto”) che è responsabile della sindrome coronarica acuta (angina instabile, infarto del miocardio e morte improvvisa). In molti casi al determinismo dell’ischemia concorrono sia un’augmentata richiesta che da una riduzione dell’apporto di ossigeno.

La particolare sensibilità del cuore al deficit di ossigeno dipende dal fatto che è un organo aerobico, ossia che per la generazione di energia dipende quasi esclusivamente dall’ossidazione dei substrati. Ciò comporta che, attraverso la determinazione del consumo di ossigeno, si può avere

un'accurata misura, per qualsivoglia livello di attività, del suo metabolismo totale che, per la gran parte, è speso nell'attività contrattile e solo per una quota minima utilizzato per mantenere lo stato vitale in quei processi fisiologici non direttamente associati con la contrazione.

Il consumo di ossigeno può variare in un range molto ampio in stretto rapporto con molteplici determinanti che deputati a regolare la funzione (Tab. 3).

**Tab. 3 Determinanti del consumo di ossigeno miocardico**

Frequenza cardiaca

Contrattilità

Tensione sistolica di parete

Accorciamento contro carico (effetto Fenn)

Mantenimento della vitalità cellulare in condizioni basali

Depolarizzazione

Attivazione

Mantenimento dello stato di attività

Effetto metabolico diretto delle catecolamine

Captazione degli acidi grassi

Tra frequenza cardiaca e consumo di ossigeno la correlazione è lineare, ovvero, tanto più alta è la frequenza tanto maggiore è il consumo di ossigeno.

L'aumento della contrattilità incrementa il consumo di ossigeno, ma se l'effetto che produce sulla tensione di parete comporta una riduzione del volume cardiaco l'effetto netto può essere una riduzione del consumo di ossigeno. Nel cuore sano gli stimoli inotropi positivi aumentano la contrattilità e non riducono il volume del cuore per cui l'effetto è comunque un aumento del

consumo di ossigeno, mentre nel cuore dilatato, insufficiente se si realizza una riduzione del volume cardiaco questo può controbilanciare l'effetto dell'aumentata contrattilità.

Relativamente al rapporto tra consumo di ossigeno e tensione parietale sistolica vi è in stretta correlazione con l'area che si inscrive sotto la curva di sviluppo di pressione del ventricolo sinistro in funzione del tempo, con il volume sistolico, cioè con l'accorciamento miocardico, e con il prodotto pressione sistolica x frequenza cardiaca.

La stretta dipendenza del cuore dall'apporto di ossigeno, comporta che deve esserci un'attenta regolazione del flusso ematico coronarico al variare delle esigenze metaboliche. Ciò si realizza con la concorrenza dei diversi sistemi di regolazione (Tab. 4).

#### **Tab. 4 Regolazione del flusso ematico coronarico**

Metabolica

Endoteliale

Autoregolazione

Forzepressive extracoronariche

Distribuzione transmurale del flusso ematico miocardico

Controllo nervoso e dei neurotrasmettitori

Effetti delle stenosi coronariche

Riserva del flusso coronarico ed iperemia

Nel cuore normale il flusso coronarico è strettamente accoppiato al consumo di ossigeno sia perché il metabolismo è aerobico sia perché il contenuto di ossigeno del sangue venoso refluente coronarico è molto basso e consente solo una modestissima ulteriore estrazione addizionale. Se varia il consumo di ossigeno deve variare il flusso ematico coronarico. L'adeguamento si realizza modificando le resistenze vascolari con la mediazione di diverse sostanze prodotte dall'attività

metabolica del tessuto cardiaco come l'adenosina ed altri nucleotidi, l'ossido nitrico (NO), le prostaglandine, la CO<sub>2</sub> e gli [H<sup>+</sup>]. L'adeguamento del flusso è molto rapido dell'ordine di pochi secondi. Dopo occlusione di un'arteria coronarica per meno di un secondo alla riapertura si produce un flusso ematico superiore a quello presente prima dell'occlusione (**iperemia reattiva coronarica**).

I fattori che mediano l'adeguamento del flusso coronarico alle esigenze metaboliche agiscono di concerto fra loro sicché mentre la singola inibizione di uno di essi riduce relativamente poco l'iperemia reattiva, probabilmente per sovraregolazione degli altri, l'inibizione contemporanea di tutti annulla quasi l'aumento del flusso.

L'adenosina è forse il mediatore più potente. Si forma per degradazione dei nucleotidi adenilici nelle condizioni in cui l'utilizzazione di ATP supera le capacità delle cellule miocardiche di risintetizzarlo con conseguente produzione di adenosina monofosfato (AMP) su cui agisce l'enzima 5'-nucleotidasi. Nel liquido interstiziale e nel sangue venoso refluo del seno coronarico i livelli di adenosina e dei suoi metaboliti, inosina ed ipoxantina, sono tanto più alti quanto più si riduce il rapporto apporto/richiesta di O<sub>2</sub>. Il ruolo dell'adenosina nella regolazione del flusso coronarico è di maggior rilievo in corso di iperemia reattiva da stimolazione inotropa con isoproterenolo e dobutamina e da stress mentale, mentre è modesto nella vasodilatazione associata a stimolazione inotropa con norepinefrina o a stress metabolico indotto da pacing atriale rapido in cui invece è preminente l'azione di altri mediatori come l'NO, le prostaglandine vasodilatatrici, i canali del K ATP-sensibili (K-ATP) e la pressione parziale di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> nel miocardio.

L'ossido nitrico (NO) è prodotto invece dall'endotelio ed aumenta a seguito di almeno due meccanismi di stimolo, ipossico e flusso mediato. Il primo dà inizio all'aumento del flusso, il secondo lo mantiene e l'amplifica. Inibendo la produzione di NO si attenua la fase tardiva dell'iperemia reattiva quando è prevalente la dilatazione flusso mediata.

La vasodilatazione metabolica è ridotta anche dall'inibizione delle prostaglandine vasodilatatrici e dei canali K-ATP.

Le sostanze vasoattive capaci di influenzare il tono vascolare coronarico possono essere trasportate nel plasma sanguigno (epinefrina, vasopressina), essere rilasciate localmente da elementi circolanti del sangue come le piastrine (serotonin, ADP) o dalle terminazioni nervose presenti nell'avventizia del vaso (norepinefrina, VIP) o formate in loco dall'endotelio vascolare. L'integrità di quest'ultimo è fattore indispensabile per la regolazione del flusso coronarico in quanto è in grado di sentire gli stimoli chimici e meccanici che si generano nel vaso e di produrre adeguate risposte di adattamento attraverso la produzione di potenti sostanze vasoattive sia vasodilatatorie, come il fattore di rilasciamento endotelio-derivato (EDRF), l'NO, la prostaciclina ed il fattore iperpolarizzante endotelio-derivato (EDHF) che vasocostrittori come l'endotelina-1 (ET-1). Se l'endotelio è danneggiato (per aterosclerosi o altri fattori di rischio cardiovascolare) perde queste proprietà e diventa disfunzionale, incapace cioè di regolare in maniera adeguata il flusso alle esigenze metaboliche. In tal modo contribuisce alla patogenesi dell'ischemia miocardica ed assume un ruolo centrale nell'evoluzione dell'aterosclerosi e della trombosi.

Il fattore di rilasciamento endotelio-derivato (EDRF), identificato successivamente nel radicale NO, che si forma nelle cellule endoteliali dalla levo-arginina per azione dell'NO sintasi, è la sostanza vasodilatatrice più importante prodotta dall'endotelio. È stato identificato nel 1980 a seguito dall'osservazione che è necessaria l'integrità dell'endotelio perché l'acetilcolina produca vasodilatazione. Se l'endotelio è rimosso si produce vasocostrizione. L'NO media la vasodilatazione endotelio-dipendente dell'acetilcolina che è fornita di due distinte ed opposte azioni sui vasi sanguigni, dilatatrice endotelio-mediata e costrittrice per azione diretta sulla muscolatura liscia. L'effetto miorilassante si realizza attraverso la sua diffusione nelle cellule muscolari lisce, l'attivazione della guanilato ciclasi cui consegue un aumento nella guanosina monofosfato ciclico (cGMP) e quindi una caduta del calcio intracellulare. L'emivita è molto breve per l'interazione con altri radicali liberi presenti nei tessuti (superossidi) e per l'entrata nei globuli rossi ove reagisce con l'ossiemoglobina. Il rilascio di NO, oltre che dall'acetilcolina, è stimolato da prodotti della trombosi (trombina), dell'aggregazione piastrinica (serotonin, ADP) e da altri stimoli chimici (istamina,

bradichinina) ma anche dall'aumento dello stress tangenziale che consegue ad un incremento del flusso ematico (responsabile della dilatazione cosiddetta flusso-mediata). Solo pochi vasodilatatori possono agire indipendentemente dall'endotelio direttamente sulla musolatura liscia dei vasi (nitrati, nitroprussiato, prostaciclina). L'adenosina induce vasodilatazione sia con meccanismo endotelio-indipendente che endotelio-dipendente; nel primo caso a dosaggi elevati nel secondo alle concentrazioni più basse.

Il fattore iperpolarizzante endotelio-derivato è un altro fattore vasodilatatore diffusibile che esplica la sua azione attivando i canali del K calcio-attivati. E' più attivo sulle arteriole che sui vasi maggiori, viene rilasciato da molti degli stessi stimoli che rilasciano l'NO, ma è inibito da quest'ultimo, facendo ipotizzare che una ridotta biodisponibilità di NO ne favorisce il rilascio con il fine di mantenere la funzione vasodilatatrice endoteliale. Età ed ipercolesterolemia di vecchia data si associano ad una ridotta biodisponibilità.

La prostaciclina è un altro un potente vasodilatatore derivato dall'endotelio per azione della ciclossigenasi. Ha un ruolo controverso nel controllo del tono vascolare ove si consideri, tra l'altro, che l'aspirina che blocca la ciclossigenasi ha poco effetto sulla pressione arteriosa. La produzione aumenta nell'aterosclerosi coronarica ed in presenza di fattori di rischio. La vasodilatazione prostaciclinico-mediata è più rilevante in presenza di deficit di NO di cui sembra costituire un utile meccanismo compensatorio.

L'endotelina (ET-1) è tra i fattori vasocostrittori prodotti dall'endotelio il meglio caratterizzato. E' un peptide di 21 aminoacidi con potente effetto vasocostrittore tonico, lento ad insorgere ma di lunga durata, che stimola la proliferazione del muscolo liscio, il rimodellamento vascolare, l'adesione piastrinica ed il reclutamento leucocitario. Le concentrazioni plasmatiche sono elevate in diverse condizioni morbose quali l'ipercolesterolemia, l'ipertensione, l'aterosclerosi, l'infarto acuto del miocardio e l'insufficienza cardiaca congestizia.

La disfunzione endoteliale che si associa all'aterosclerosi, sia in fase precoce che tardiva, si caratterizza per un'inappropriata vasocostrizione in risposta a stimoli che nel soggetto sano sono

dilatatori endotelio-dipendenti. L'acetilcolina nelle coronarie aterosclerotiche produce vasocostrizione in quanto viene a mancare la vasodilatazione mediata dall'NO che non contrasta efficacemente l'azione vasocostrittrice diretta dell'acetilcolina sulla muscolatura liscia vasale. La disfunzione endoteliale è rilevabile anche con altri stimoli di rilascio dell'NO come serotonina, ADP, aumentato flusso ematico coronarico.

La perdita di biodisponibilità dell'NO per ridotta sintesi o accelerata degradazione si corrella alla presenza dei fattori di rischio dell'aterosclerosi (Tab. 4). Nell'aterosclerosi costituita la perdita di dilatazione endotelio-dipendente è precoce, osservabile anche prima che diventi angiograficamente apprezzabile.

**Tab. 4 Fattori di rischio dell'aterosclerosi**

Età  
Dislipidemia  
Ipertensione  
Diabete mellito  
Fumo di sigarette  
Menopausa  
Iperomocisteinemia  
Familiarità per coronaropatia ischemica  
Mutazioni nell'enzima ossido nitrico sintetasi (NOS)

La disfunzione endoteliale, per quanto sopra, ha un ruolo fondamentale anche nello sviluppo delle sindromi coronariche acute quando si associa a stenosi delle coronarie (fenomeno documentato nei pazienti con angina stabile), nello sviluppo dell'ischemia microvascolare della sindrome X, durante lo sforzo (condizione in cui determina vasocostrizione contrariamente a quanto

accade nelle arterie con normale endotelio), in corso di angina instabile ed infarto del miocardio per fissurazione o rottura della placca aterosclerotica allorchè determina vasocostrizione delle coronarie come risposta paradossa ai prodotti dell'aggregazione piastrinica e della trombosi.

L'NO in quanto favorisce una maggiore stabilizzazione delle placche a rischio, va considerato un'importante fattore antiaterogeno.

Il terzo meccanismo di adeguamento del flusso ematico coronarico alle necessità metaboliche è l'autoregolazione, cioè la capacità di mantenere la perfusione miocardica a livelli costanti anche in presenza di ampie modificazioni della pressione arteriosa. Nei meccanismi dell'autoregolazione interviene l'NO la cui inibizione riduce l'intervallo dell'autoregolazione. Riduzioni della pressione di perfusione distalmente alle stenosi arteriose sono compensate da vasodilatazione per autoregolazione dei vasi di resistenza. L'autoregolazione è forse il meccanismo più importante per il quale non si evidenziano deficit di perfusione e quindi di ischemia miocardica a riposo in pazienti con stenosi epicardiche.

La capacità dell'autoregolazione a compensare gli effetti dell'ostruzione dei vasi epicardici può venir compromessa in diverse situazioni cliniche come la caduta della pressione aortica, l'ipertensione cronica e l'ipertrofia del ventricolo sinistro e nelle condizioni che alterano la funzione della muscolatura liscia vascolare delle arteriole coronarie come accade con la somministrazione di adenosina e dipiridamolo che aboliscono l'autoregolazione in presenza di stenosi coronarie.

Un altro meccanismo di regolazione del flusso coronarico è rappresentato dalle forzepressive extracoronarie sistoliche e diastoliche. Le forze compressive sistoliche hanno due componenti rappresentate dalla pressione sistolica intracavitaria del ventricolo sinistro che esercita la sua azione massimalmente sul subendocardio e diventa quasi zero alla superficie epicardica ed il restringimento dei vasi intramocardici per compressione prodotta dalla contrazione muscolare. Per quanto riguarda le forze compressive diastoliche bisogna tener conto che il flusso ematico in diastole cessa se la pressione di perfusione scende a 40-50 mmHg. Questa pressione detta a flusso 0 è per la gran parte determinata dalle forzepressive diastoliche.

Il flusso sistolico si riduce di più nel subendocardio che nel subepicardio perché le forzepressive extravascolari sono maggiori nello strato subepicardico. Ma considerando l'intero ciclo cardiaco il flusso medio è maggiore nelle arteriole subendocardiche per la dilatazione preferenziale che subiscono in diastole a seguito del maggior stress parietale cui sono sottoposte in sistole rispetto alle subepicardiche. In presenza di stenosi epicardiche il rapporto flusso subendocardico/ flusso subepicardico tende sempre più a ridursi per cui il subendocardio diventa più vulnerabile al danno ischemico. Questa ridistribuzione del flusso è ulteriormente accentuata da sforzo, stress mentale, tachicardia indotta da pacing-atriale e da potenti vasodilatatori come adenosina e dipiridamolo. In presenza di stenosi gravi che comportano una riduzione del flusso assoluto di sangue questa ridistribuzione transmurale può portare al fenomeno del furto coronarico con il flusso subendocardico che si riduce anche sotto i valori a riposo. Un basso rapporto flusso subendocardico/ flusso subepicardico può essere migliorato elevando la pressione aortica che preferenzialmente aumenta la perfusione della regione subendocardica in cui le arteriole sono già massimalmente dilatate e pertanto a flusso pressione dipendente.

L'adeguamento del flusso ematico coronarico alle richieste di ossigeno del miocardio è prevalentemente sotto il controllo dei fattori locali (metabolici, endoteliali ed autoregolatori) ai quali si associa in maniera complementare il controllo nervoso considerando che le arterie epicardiche e le arteriole coronarie sono ricche di fibre simpatiche e parasimpatiche e di recettori adrenergici e muscarinici. La vasodilatazione coronarica si realizza per attivazione dei recettori beta-adrenergici, beta-1 presenti in prevalenza nelle arterie di conduzione e beta-2 in prevalenza nelle arterie di resistenza. La vasocostrizione coronarica invece si ha per attivazione dei recettori alfa-adrenergici a seguito di blocco beta-adrenergico e/o per azione alfa-adrenergica riflessa

La limitazione del flusso ematico coronarico per aterosclerosi è correlata agli aspetti geometrici della stenosi (severità e lunghezza), alla rigidità o parziale distensibilità permissiva di vasomotilità attiva o passiva ed alla presenza di sovrapposta aggregazione piastrinica o trombosi. A livello delle stenosi l'incremento del flusso e la caduta di pressione sono in correlazione esponenziale ovvero

l'aumento del flusso coronarico si associa con elevazione del gradiente di pressione a livello dell'orifizio stenotico ed a riduzione della pressione di perfusione poststenotica.

Per quanto riguarda la severità delle stenosi il minimo diametro della stenosi è il singolo determinante più importante della resistenza al flusso. La caduta della pressione transtenostica è inversamente proporzionale alla quarta potenza del diametro minimo del lume. Ciò significa che in presenza di stenosi severe, modificazioni relativamente piccole del diametro del lume sono amplificate e producono marcati effetti emodinamici.

## Bibliografia

1. Austin RE Jr, Smedira NG, Squiers TM, Hoffman JI: Influence of cardiac contraction and coronary vasomotor tone on regional myocardial blood flow. *Am J Physiol* 1994; 266(6 Pt 2): H2542-53.
2. Belardinelli L, Linden J, Berne RM: The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32(1): 73-97.
3. Braunwald E: Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1971; 27(4): 416-32.
4. Braunwald E: 50th anniversary historical article. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(5 Suppl B): 45B-48B.
5. Chilian WM: Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997; 95(2): 522-8.
6. De Bruyne B, Bronzwaer JG, Heyndrickx GR, Paulus WJ: Comparative effects of ischemia and hypoxemia on left ventricular systolic and diastolic function in humans. *Circulation* 1993; 88(2): 461-71.
7. Drexler H: Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39(4): 287-324.
8. Duffy SJ, Castle SF, Harper RW, Meredith IT: Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation* 1999; 100(19): 1951-7.
9. Duncker DJ, van Zon NS, Ishibashi Y, Bache RJ: Role of K<sup>+</sup> ATP channels and adenosine in the regulation of coronary blood flow during exercise with normal and restricted coronary blood flow. *J Clin Invest* 1996; 97(4): 996-1009.
10. Duncker DJ, Traverse JH, Ishibashi Y, Bache RJ: Effect of NO on transmural distribution of blood flow in hypertrophied left ventricle during exercise. *Am J Physiol* 1999; 276(4 Pt 2): H1305-12.
11. Embrey RP, Brooks LA, Dellsperger KC: Mechanism of coronary microvascular responses to metabolic stimulation. *Cardiovasc Res* 1997; 35(1): 148-57.
12. Feigl EO: Neural control of coronary blood flow. *J Vasc Res* 1998 Mar-Apr; 35(2): 85-92
13. Furchtgott RF: The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA* 1996; 276(14): 1186-8.

14. Ganz P, Creager MA, Fang JC, et al: Pathogenic mechanisms of atherosclerosis: effect of lipid lowering on the biology of atherosclerosis. *Am J Med*; 101(4A): 4A10S-16S.
15. Hasdai D, Lerman A: The assessment of endothelial function in the cardiac catheterization laboratory in patients with risk factors for atherosclerotic coronary artery disease. *Herz* 1999; 24(7): 544-7.
16. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, et al: Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997; 96(10): 3390-5.
17. Hoffman JI: Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29(6): 429-64.
18. Inoue T, Saniabadi AR, Matsunaga R, et al: Impaired endothelium-dependent acetylcholine-induced coronary artery relaxation in patients with high serum remnant lipoprotein particles. *Atherosclerosis* 1998; 139(2): 363-7.
19. Ishibashi Y, Duncker DJ, Zhang J, Bache RJ: ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, adenosine, and nitric oxide-mediated mechanisms account for coronary vasodilation during exercise. *Circ Res* 1998; 82(3): 346-59.
20. Kelly JJ, Whitworth JA: Endothelin-1 as a mediator in cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26(2): 158-61.
21. Kinlay S, Ganz P: Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997; 80(9A): 11I-16I.
22. Lefer AM, Tsao PS, Lefer DJ, Ma XL: Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of reperfusion injury after myocardial ischemia. *FASEB J* 1991; 5(7): 2029-34.
23. Maxwell AJ, Cooke JP: The role of nitric oxide in atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 1999; 10(5): 277-86.
24. Minamino T, Kitakaze M, Matsumura Y, et al: Impact of coronary risk factors on contribution of nitric oxide and adenosine to metabolic coronary vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6): 1274-9.
25. Mombouli JV, Vanhoutte PM: Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31(1): 61-74.
26. Quyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D, et al: Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(2): 308-17.
27. Ross R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
28. Smits P, Williams SB, Lipson DE, et al: Endothelial release of nitric oxide contributes to the vasodilator effect of adenosine in humans. *Circulation* 1995; 92(8): 2135-41.
29. Yada T, Richmond KN, Van Bibber R, et al: Role of adenosine in local metabolic coronary vasodilation. *Am J Physiol* 1999; 276(5 Pt 2): H1425-33.
30. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al: The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; 325(22): 1551-6.