

Artículo original

El ácido úrico y la actividad de gammaglutamil transferasa se asocian a los índices de remodelado ventricular izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica



Slavica Radovanovic^a, Ana Savic-Radojevic^b, Tatjana Pekmezovic^c, Olivera Markovic^{a,d}, Lidija Memon^a, Svetlana Jelic^{a,d}, Dragan Simic^{d,e}, Tanja Radic^b, Marija Pljesa-Ercegovac^b y Tatjana Simic^{b,*}

^a Odeljenje Kardiologije, Klinicko-Bolnicki Centar Bezanjska Kosa, Belgrado, Serbia

^b Institut za Medicinsku i Klinicku Biohemiju, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Belgrado, Serbia

^c Institut za Epidemiologiju, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Belgrado, Serbia

^d Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Belgrado, Serbia

^e Klinika za Kardiovaskularne Bolesti, Klinicki Centar Srbije, Belgrado, Serbia

Historia del artículo:

Recibido el 30 de julio de 2013

Aceptado el 25 de noviembre de 2013

On-line el 29 de marzo de 2014

Palabras clave:

Gammaglutamil transferasa

Ácido úrico

Insuficiencia cardiaca crónica

Remodelado

Dilatación mediada por flujo

Estrés oxidativo

RESUMEN

Introducción y objetivos: El ácido úrico y la gammaglutamil transferasa son indicadores pronósticos en la insuficiencia cardiaca crónica. No obstante, el mecanismo subyacente a la asociación observada entre ácido úrico, gammaglutamil transferasa y progresión y pronóstico de la insuficiencia cardiaca crónica sigue siendo en gran parte desconocido.

Métodos: Se estudió la asociación del ácido úrico y la gammaglutamil transferasa con la dilatación mediada por flujo y con los índices ecocardiográficos del remodelado cardiaco en 120 pacientes con insuficiencia cardiaca isquémica crónica. Para determinar la contribución independiente del ácido úrico y la gammaglutamil transferasa en la dilatación mediada por flujo y en los índices ecocardiográficos del remodelado, se construyó una serie de modelos de regresión lineal múltiple, basados en los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales que influyen en estos parámetros.

Resultados: El ácido úrico es un factor independiente predictivo de dilatación mediada por flujo, pero no la gammaglutamil transferasa. El ácido úrico se asocia a todos los índices ecocardiográficos de disfunción ventricular izquierda evaluados en tres modelos de regresión múltiple; también muestra correlación con los diámetros telesistólico ($r = 0,337$) y telediastólico ($r = 0,340$) y los volúmenes telesistólico ($r = 0,321$) y telediastólicos ($r = 0,294$) del ventrículo izquierdo ($p = 0,001$). La gammaglutamil transferasa es un factor independiente predictivo de los volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo tras introducir un ajuste por todas las variables. La gammaglutamil transferasa muestra correlación con los diámetros telesistólico ($r = 0,238$; $p = 0,009$) y telediastólico ($r = 0,219$; $p = 0,016$) y los volúmenes telesistólico ($r = 0,359$; $p < 0,001$) y telediastólico ($r = 0,369$; $p = 0,001$) del ventrículo izquierdo.

Conclusiones: El ácido úrico y la actividad de gammaglutamil transferasa se asocian a los índices de remodelado ventricular izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca isquémica crónica.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Uric Acid and Gamma-glutamyl Transferase Activity Are Associated With Left Ventricular Remodeling Indices in Patients With Chronic Heart Failure

ABSTRACT

Introduction and objectives: Uric acid and gamma-glutamyl transferase are prognostic indicators in chronic heart failure. Nevertheless, the mechanism underlying the association between uric acid, gamma-glutamyl transferase, and chronic heart failure progression and prognosis remains largely unknown.

Methods: The association of uric acid and gamma-glutamyl transferase with flow-mediated dilation and echocardiographic indices of cardiac remodeling was addressed in 120 patients with chronic ischemic heart failure. To determine the independent contribution of uric acid and gamma-glutamyl transferase to the flow-mediated dilation and echocardiographic indices of remodeling, a series of multiple linear regression models, based on traditional and nontraditional risk factors impacting upon these parameters, were constructed.

Results: Uric acid, but not gamma-glutamyl transferase, was an independent predictor of flow-mediated dilation. Uric acid was associated with all the echocardiographic indices of left ventricular dysfunction tested in 3 multiple-regression models. Uric acid correlated with left ventricular end-systolic diameter, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic volume, and left ventricular

Keywords:

Gamma-glutamyl transferase

Uric acid

Chronic heart failure

Remodeling

Flow mediated dilation

Oxidative stress

* Autor para correspondencia: Institute of Medical and Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Pasterova 2, 11000 Belgrado, Serbia.

Correo electrónico: tatjanasimic@med.bg.ac.rs (T. Simic).

end-diastolic volume ($r = 0.337$; $r = 0.340$; $r = 0.321$; $r = 0.294$; $P = .001$, respectively). Gamma-glutamyl transferase was an independent predictor of left ventricular end-systolic volume and left ventricular end-diastolic volume, after adjustment for all variables. Gamma-glutamyl transferase correlated with left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic volume, and left ventricular end-diastolic volume ($r = 0.238$, $P = .009$; $r = 0.219$, $P = .016$; $r = 0.359$, $P < .001$; $r = 0.369$, $P = .001$, respectively).

Conclusions: Serum uric acid and gamma-glutamyl transferase levels are associated with left ventricular remodeling in patients with chronic ischemic heart failure.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

AU: ácido úrico
GGT: gammaglutamil transferasa
ICC: insuficiencia cardiaca crónica
NYHA: *New York Heart Association*
VMF: vasodilatación mediada por flujo

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca crónica (ICC) es un síndrome de elevada prevalencia en todos los países industrializados y se asocia a gran morbilidad y mortalidad. Hay varios tipos de biomarcadores indicativos de la activación neurohumoral, la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, el metabolismo y la disfunción renal, así como la anemia, que se ha demostrado que se asocian a la gravedad y la progresión de la enfermedad¹. Además del péptido natriurético cerebral, sus derivados y la proteína C reactiva, en el pronóstico de la ICC se ha prestado especial atención a dos análisis de laboratorio de bajo coste, fácilmente disponibles y con alta sensibilidad: las determinaciones de ácido úrico (AU) y gammaglutamil transferasa (GGT) en plasma. Aunque la elevación de los valores plasmáticos de AU y GGT se asocia de manera significativa a la gravedad de la enfermedad, su trascendencia pronóstica en la ICC sigue levantando controversia^{2,3}. Los recientes trabajos de Poelzl et al⁴ indican la existencia de una relación mutua entre estos biomarcadores, ya que los valores de GGT se asocian también a unas concentraciones de AU y proteína C reactiva superiores⁴. No obstante, el mecanismo subyacente a la asociación entre AU, GGT y progresión y pronóstico de la ICC sigue siendo en gran parte desconocido.

Tanto la GGT como la enzima xantina oxidasa, que es uno de los presuntos orígenes de la elevación del AU en la ICC, intervienen en la producción de radicales libres, que se sigue de una potenciación de la oxidación de las macromoléculas biológicas. Los radicales libres y los productos derivados del estrés oxidativo están involucrados en los procesos fisiopatológicos clave que tienen lugar en el curso de la progresión de la ICC, es decir, la disfunción endotelial y el remodelado. Así, los radicales libres producidos por la xantina oxidasa y en las reacciones en que interviene la GGT pueden contribuir al secuestro del óxido nítrico y dar lugar a la disfunción endotelial en la ICC. La función endotelial, evaluada mediante la dilatación de la arteria humeral tras la oclusión transitoria (vasodilatación mediada por flujo [VMF]), se correlaciona inversamente con las concentraciones séricas de AU de los sujetos con hiperuricemia asintomática asociada a hipertensión esencial⁵ y los pacientes con enfermedad renal crónica⁶. En cambio, la reducción del AU con un inhibidor de la xantina oxidasa mejora la función endotelial de los sujetos con hiperuricemia asintomática y los pacientes con ICC^{7,8}. Aunque la disfunción endotelial se ha documentado en arterias periféricas y coronarias de pacientes con ICC⁹, la relación entre el AU y la función endotelial

tan solo se ha investigado en un estudio, y no se dispone de datos respecto a la asociación entre actividad de GGT y disfunción endotelial. Además, cada vez es mayor el conjunto de pruebas que indica un papel importante del aumento del estrés oxidativo en el remodelado ventricular izquierdo adverso tras un infarto de miocardio^{10,11}. Nuestro estudio previo y los de otros autores^{12,13} han puesto de manifiesto que la concentración de malondialdehído, un producto derivado del estrés oxidativo, se correlaciona con el grado de remodelado ventricular en la ICC secundaria a infarto de miocardio y en estos pacientes es un factor independiente predictivo de muerte. Además, la evidencia reciente indica que la hiperuricemia interviene en la patogenia del remodelado miocárdico en la insuficiencia cardiaca experimental¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, no se dispone de datos sobre el papel del AU o la GGT en la disfunción cardiaca en el contexto clínico. En este artículo se presenta la hipótesis de que la elevación del AU y la regulación positiva de la actividad de GGT se correlacionan con la disfunción endotelial y el remodelado ventricular. Además, se plantea la posibilidad de que haya asociación de estos dos marcadores de laboratorio con la disfunción endotelial o ventricular a través del estrés oxidativo.

En este estudio traslacional, se aborda la asociación de la actividad de GGT en plasma y la concentración de AU con la VMF y los índices ecocardiográficos de disfunción cardiaca en 120 pacientes con ICC isquémica y se investiga si esos efectos se producen a través de una potenciación del estrés oxidativo.

MÉTODOS

Población del estudio

En este estudio participaron 120 pacientes con ICC que tenían enfermedad cardiovascular confirmada angiográficamente, inscritos consecutivamente en el *Bezanijska Kosa Medical Center* entre 2008 y 2009. Los diagnósticos de ICC se basaron en la historia clínica de los pacientes, la exploración física, la electrocardiografía, la radiología torácica, la ecocardiografía y la angiografía coronaria. Los criterios de inclusión principales fueron: fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 45\%$ y estabilidad de la ICC durante un periodo de 4 semanas en tratamiento farmacológico convencional que incluía diuréticos, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Se descartó el uso de antioxidantes y alopurinol en los 2 meses previos. Esos pacientes no tuvieron eventos agudos como infecciones, arritmias o interrupciones del tratamiento que pudieran desencadenar manifestaciones de insuficiencia cardiaca aguda. Por lo que respecta a la descompensación como criterio de exclusión, todos los pacientes en clases III y IV de la *New York Heart Association* (NYHA) recibían tratamiento con diuréticos y una dieta con restricción de sodio. Se excluyó a los pacientes con comorbilidades graves, insuficiencia renal, hepatopatía o alteraciones graves de la función pulmonar, así como a los que sufrían enfermedades autoinmunitarias, enfermedad maligna o inflamación aguda o crónica. Formaron el grupo de

control, igualado en cuanto a edad y sexo, 69 sujetos sanos sin enfermedades agudas ni crónicas y sin síntomas relacionados con el sistema cardiovascular. El estudio recibió la aprobación del Comité Ético de la Facultad de Medicina de la Universidad de Belgrado. Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento informado por escrito.

Evaluación del tamaño y la función cardiacos

Se determinaron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y las dimensiones telesistólica y telediastólica del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía transtorácica bidimensional¹⁷. Se estimaron los volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante la regla de Simpson modificada biplanar a partir de las proyecciones de dos y de cuatro cámaras. El ventrículo dilatado tenía unas dimensiones telediastólicas $\geq 5,8$ cm. Se consideró normales los valores de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo 33-68 ml (varones) y 18-65 ml (mujeres) y de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo 96-157 ml (varones) y 59-138 ml (mujeres). Además, se realizó una ecografía Doppler y en modo M. Realizó las ecocardiografías siempre el mismo ecografista experimentado, con un aparato Vivid 7 (GE Medical Systems).

Evaluación no invasiva de la dilatación mediada por flujo en la arteria humeral

Se aplicó una VMF dependiente e independiente del endotelio tras la evaluación ecocardiográfica, utilizando el transductor lineal de 13,0 MHz (Vivid 7, GE Medical Systems). Después de un periodo de reposo de 15 min en decúbito, se colocó el transductor 4-5 cm por encima del codo en el plano de corte longitudinal para la determinación del diámetro y la velocidad de flujo de la arteria humeral en la situación basal. Se colocó un esfigmomanómetro en la parte superior del brazo y se hinchó hasta 250 mmHg durante 5 min, para luego deshincharlo bruscamente, y se realizó un segundo examen al cabo de 60-90 s. Después de 10 min de reposo, se administró nitroglicerina sublingual (5 mg) y se examinó la arteria humeral en los 5 min siguientes. Las determinaciones del diámetro se realizaron al final de la diástole y se calcularon al menos tres veces. Tanto la vasodilatación dependiente del endotelio como la independiente se definieron como el cambio porcentual de diámetro en comparación con el valor basal.

Métodos de laboratorio

Se obtuvieron muestras de sangre de los pacientes con ICC durante las visitas ambulatorias. Las determinaciones de AU, glucosa, creatinina y urea séricas y el perfil lipídico se realizaron con kits comerciales. La actividad de GGT en suero se determinó a 37 °C el día de la obtención de la muestra de sangre con un analizador modular P800. El límite inferior de detección fue 3 U/l, mientras que el límite superior de referencia se fijó en 38 U/l para las mujeres y 65 U/l para los varones. La concentración de malondialdehído y la actividad de glutatión peroxidasa en plasma se determinaron con métodos descritos previamente¹². El estado neurohormonal se evaluó a partir de las concentraciones de péptido natriurético cerebral en plasma, utilizando el análisis de péptido natriurético cerebral Triage® (Biosite Inc.; San Diego, California, Estados Unidos).

Análisis estadístico

La diferencia entre dos medias aritméticas se evaluó mediante análisis de la varianza, mientras que las diferencias entre

proporciones se estimaron con una prueba de la χ^2 . Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar la relación entre las variables en estudio.

Para determinar la influencia independiente que tenían el AU y la GGT en los índices ecocardiográficos del remodelado y en la VMF, construimos una serie de modelos de regresión lineal múltiple basados en los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales que afectan a estos parámetros. Todos los factores considerados de posible relevancia fisiológica respecto a los índices ecocardiográficos del remodelado y la VMF se introdujeron en un análisis de regresión lineal multivariable estándar, con un procedimiento de tres o cuatro pasos, utilizando el método de entrada. En el primer paso (modelo 1), se evaluó la influencia independiente del AU o la GGT, la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el tabaquismo en los índices ecocardiográficos del remodelado y la VMF. En el segundo paso (modelo 2), se introdujeron ajustes por edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes mellitus y colesterol. En el tercer paso (modelo 3), se ajustó el modelo respecto a las covariables del segundo paso y se introdujo además un ajuste adicional respecto a la presión arterial sistólica y diastólica y la creatinina. El cuarto paso (modelo 4) fue la evaluación de la asociación del AU y la GGT con la VMF. En este cuarto paso, se ajustó el modelo respecto a las covariables del tercer paso y se introdujo un ajuste adicional por la proteína C reactiva de alta sensibilidad.

RESULTADOS

Características generales de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

Las características de pacientes y sujetos control incluidos en este estudio se indican en la [tabla 1](#). En los pacientes con ICC, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, índice de masa corporal, frecuencia cardíaca o perfil bioquímico. La relación entre el péptido natriurético cerebral y la clase de la NYHA confirmó también que el péptido natriurético cerebral es un marcador cuantitativo de la ICC ([tabla 1](#)). Las demás características clínicas se han descrito ya en nuestro trabajo previo¹². Se analizó el remodelado ventricular izquierdo y la disfunción endotelial como mecanismo fisiopatológico de progresión de la ICC. Todos los índices ecocardiográficos de la disfunción ventricular izquierda evaluados fueron significativamente superiores en los pacientes que estaban en clases de la NYHA III y IV que en los sujetos sanos y los pacientes en clases de la NYHA I y II. El grado de vasodilatación dependiente e independiente del endotelio (VMF) en la arteria humeral se redujo con la progresión de la ICC ([tabla 1](#)).

Valores de ácido úrico y gammaglutamil transferasa de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

Como se indica en la [tabla 1](#), los valores de AU estaban significativamente elevados en los pacientes en clase de la NYHA II-IV, en comparación con los sujetos sanos ($p < 0,001$). Se observó un aumento progresivo del AU de los controles a los pacientes en peor clase funcional; dicho incremento era más pronunciado en clase de la NYHA IV ($p < 0,001$). Hubo una correlación moderada, pero aun así significativa, de los valores séricos de AU con el péptido natriurético cerebral ($r = -0,361$; $p < 0,001$) y con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($r = -0,335$; $p < 0,001$), lo cual indica una relación clara con la gravedad de la disfunción miocárdica. La media de actividad de GGT en los pacientes en clase de la NYHA I-II no difería significativamente de los valores obtenidos en los sujetos control. Sin embargo, las cifras de GGT

Tabla 1
Características clínicas del grupo de estudio

Variable	Controles (n = 69)	NYHA			
		I (n = 11)	II (n = 71)	III (n = 27)	IV (n = 11)
Edad (años)	58,4 ± 5,5	57,9 ± 4,4	57,7 ± 5,8	62,1 ± 5,6	61,6 ± 5,5
Sexo (varones/mujeres), n	40/29	5/6	48/23	14/14	7/3
IMC (kg/m ²)	25,6 ± 3,5	27,8 ± 3,9	28,1 ± 5,1	29,4 ± 4,4	27,6 ± 3,4
DM	0	3 (27,3)	28 (39,4)	10 (37,0)	6 (54,5)
HTA	0	7 (63,6)	54 (76,1)	22 (81,5)	9 (81,8)
Fumadores	26 (37,7)	4 (36,4)	23 (32,4)	12 (44,4)	5 (45,5)
FEVI (%)	66,8 ± 3,9	43,3 ± 2,8 ^a	38,7 ± 7,0 ^{a,b}	30,1 ± 7,4 ^{a,b,c}	21,7 ± 5,9 ^{a,b,c,d}
VMF (%)	9,05 ± 5,42	7,03 ± 4,94	4,99 ± 5,24 ^a	4,15 ± 3,79 ^a	1,49 ± 1,80 ^{a,b}
Colesterol (mmol/l)	5,4 ± 1,2	5,2 ± 1,2	5,3 ± 1,2	5,4 ± 1,3	5,4 ± 1,5
FG (ml/min)	86,2 ± 11,1	77,3 ± 8,3	83,8 ± 13,3	84,4 ± 15,5	75,8 ± 6,3
Glucosa (mmol/l)	5,3 ± 1,3	6,1 ± 1,0	6,8 ± 2,1 ^a	7,2 ± 3,5 ^a	7,8 ± 3,3 ^a
Urea (mmol/l)	5,3 ± 1,1	5,9 ± 1,8	6,6 ± 1,9 ^a	8,1 ± 3,2 ^a	8,7 ± 4,2 ^a
Creatinina (μmol/l)	96,9 ± 12,8	102,0 ± 14,9	107,9 ± 17,4 ^a	112,5 ± 24,2 ^a	128,0 ± 27,6 ^{a,b,c,d}
BNP (pg/ml)	13,23 ± 28,20	76,86 ± 86,70	116,60 ± 126,00 ^a	361,80 ± 221,90 ^a	877,40 ± 718,00 ^a
GGT (U/l)	23,9 ± 42,7	25,9 ± 18,6	24,8 ± 19,3	31,7 ± 20,2 ^{a,e}	37,18 ± 25,8 ^{a,e}
Ácido úrico (μmol/l)	266,2 ± 64,9	309,6 ± 66,8	329,9 ± 19,3 ^a	381,7 ± 94,4 ^{a,e}	432,4 ± 106,5 ^{a,b,c,d}

BNP: péptido natriurético cerebral; DM: diabetes mellitus; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular; GGT: gammaglutamil transferasa; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; NYHA: *New York Heart Association*; VMF: vasodilatación media por flujo. Salvo otra indicación, los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

^a Diferencia estadísticamente significativa en comparación con los controles (p < 0,05).

^b Diferencia estadísticamente significativa en comparación con los pacientes en clase de la *New York Heart Association* I (p < 0,05).

^c Diferencia estadísticamente significativa en comparación con los pacientes en clase de la *New York Heart Association* II (p < 0,05).

^d Diferencia estadísticamente significativa en comparación con los pacientes en clase de la *New York Heart Association* III (p < 0,05).

^e Diferencia estadísticamente significativa en comparación con los pacientes en clase de la *New York Heart Association* I-II (p < 0,01).

fueron mayores en los pacientes en clase de la NYHA III-IV que en los controles (p < 0,01) y los pacientes en clase de la NYHA I-II (p < 0,01) (tabla 1). Los valores de GGT no mostraron correlación con el péptido natriurético cerebral (r = -0,035; p = 0,707), pero se observó correlación entre cifras de GGT y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (r = -0,259; p = 0,004).

Asociación del ácido úrico con la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

La asociación del AU y la actividad de GGT con la VMF se muestra en la tabla 2. En los análisis de regresión múltiple escalonados, el AU fue un predictor independiente y estadísticamente significativo de VMF en los cuatro modelos evaluados (modelo 1: β = -0,205; p = 0,031; modelo 2: β = -0,212; p = 0,026; modelo 3: β = -0,254; p = 0,029; modelo 4: β = -0,266; p = 0,020) (tabla 2). La GGT no fue un predictor de VMF estadísticamente significativo (tabla 2).

Asociación del ácido úrico y la actividad de gammaglutamil transferasa con los índices ecocardiográficos de disfunción ventricular izquierda

Los análisis de regresión múltiple escalonados de la asociación del valor de AU y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo revelaron que el AU continuaba siendo un predictor independiente y estadísticamente significativo asociado al diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo en los tres modelos (modelo 1: β = 0,324; p < 0,001; modelo 2: β = 0,327; p < 0,001; modelo 3: β = 0,340; p = 0,002) (tabla 3). El AU fue también un factor predictivo independiente y estadísticamente significativo del diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo tras aplicar un ajuste por todas las variables (modelo 1: β = 0,316; p = 0,001; modelo 2: β = 0,322;

p < 0,001; modelo 3: β = 0,345; p = 0,002), así como del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (modelo 1: β = 0,279; p = 0,002; modelo 2: β = 0,276; p = 0,002; modelo 3: β = 0,269; p = 0,003) (tabla 3). En los análisis de regresión múltiple escalonada de la asociación entre el AU y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, el AU continuó siendo un factor predictivo independiente y estadísticamente significativo del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo en el modelo 1 (β = 0,244; p = 0,005) y el modelo 2 (β = 0,238; p = 0,006), pero la relación dejaba de ser significativa en el modelo 3 (β = 0,198; p = 0,059) (tabla 3). La concentración de AU mostró correlación significativa con todos los índices ecocardiográficos de disfunción ventricular izquierda: diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo (r = 0,337; p < 0,001; r = 0,340; p < 0,001; r = 0,321; p < 0,001; y r = 0,294; p = 0,001, respectivamente) (figura 1).

La GGT fue un significativo factor predictivo de los diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo en el análisis de regresión sin ajustar (β = 0,219; p = 0,016; y β = 0,238; p = 0,009, respectivamente), pero tras introducir un ajuste en tres modelos de regresión múltiple diferentes, su efecto en los diámetros no fue significativo (tabla 4). En los análisis de regresión múltiple escalonados del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, la GGT fue un factor predictivo independiente y estadísticamente significativo correlacionado con el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo en los tres modelos (modelo 1: β = 0,217; p = 0,016; modelo 2: β = 0,221; p = 0,014; modelo 3: β = 0,191; p = 0,039) (tabla 4). El AU fue también un factor predictivo independiente y estadísticamente significativo del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo tras aplicar un ajuste por todas las variables (modelo 1: β = 0,278; p = 0,003; modelo 2: β = 0,280; p = 0,003; modelo 3: β = 0,232; p = 0,014) (tabla 4). Además, la actividad de GGT mostró correlación significativa con los diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo y

Tabla 2

Modelos de regresión lineal múltiple para la asociación de la dilatación mediada por flujo con el ácido úrico y la gammaglutamil transferasa

	Sin ajustar		Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b		Modelo 3 ^c		Modelo 4 ^d	
	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
VMF										
Ácido úrico	-0,237	0,009	-0,205	0,031	-0,212	0,026	-0,254	0,029	-0,266	0,020
Edad			-0,065	0,509	-0,065	0,512	-0,076	0,471	-0,062	0,552
Sexo			0,079	0,409	0,092	0,340	0,111	0,284	0,104	0,309
IMC (kg/m ²)			-0,096	0,292	-0,084	0,364	-0,082	0,395	-0,084	0,377
Tabaquismo			0,058	0,544	0,072	0,461	0,068	0,494	0,063	0,520
DM					-0,118	0,203	-0,115	0,227	-0,125	0,185
Colesterol					0,025	0,785	0,050	0,595	0,038	0,682
PAS							0,024	0,887	-0,001	0,994
PAD							-0,048	0,771	0,019	0,910
Creatinina							0,081	0,506	0,115	0,344
PCRas									-0,197	0,042
VMF										
GGT	-0,075	0,416	-0,027	0,788	-0,029	0,769	-0,005	0,960	-0,008	0,941
Edad			-0,119	0,227	-0,119	0,231	-0,091	0,406	-0,078	0,469
Sexo			0,099	0,313	0,111	0,259	0,089	0,400	0,081	0,438
IMC (kg/m ²)			-0,105	0,284	-0,095	0,337	-0,110	0,286	-0,113	0,270
Tabaquismo			0,075	0,445	0,088	0,376	0,080	0,428	0,076	0,447
DM					-0,103	0,272	-0,096	0,324	-0,104	0,280
Colesterol					0,035	0,710	0,048	0,621	0,037	0,703
PAS							0,034	0,843	0,011	0,950
PAD							-0,033	0,844	0,030	0,859
Creatinina							-0,066	0,536	-0,040	0,704
PCRas									-0,185	0,062

DM: diabetes mellitus; GGT: gammaglutamil transferasa; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; VMF: vasodilatación mediada por flujo.

^a Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal y tabaquismo.

^b Ajustado por las covariables del modelo 1 más colesterol sérico y diabetes mellitus.

^c Ajustado por las covariables del modelo 2 más presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y creatinina sérica.

^d Ajustado por las covariables del modelo 3 más proteína C reactiva de alta sensibilidad.

los volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo ($r = 0,238$; $p = 0,009$; $r = 0,219$; $p = 0,016$; $r = 0,359$; $p < 0,001$; y $r = 0,369$; $p = 0,001$, respectivamente) (figura 2).

Correlación del ácido úrico y la actividad de gammaglutamil transferasa con los biomarcadores del daño oxidativo

Para evaluar si el aumento de la concentración de AU y la actividad de GGT pudiera estar relacionado con una intensificación del estrés oxidativo, se evaluó la correlación de esos parámetros con la concentración de malondialdehído en plasma y la actividad de glutatión peroxidasa. La cifra de AU mostró asociación significativa con la concentración de malondialdehído y también con la actividad de glutatión peroxidasa ($r = 0,214$; $p = 0,019$ y $r = -0,245$; $p = 0,007$). Sin embargo, la actividad de GGT en plasma no presentó asociación con los marcadores del estrés oxidativo examinados (figura 3).

DISCUSIÓN

Aunque la disfunción endotelial se ha documentado en arterias periféricas y coronarias de pacientes con ICC⁹, tan solo un estudio realizado en 38 pacientes, predominantemente varones, con ICC en clase de la NYHA II-III, ha observado asociación entre el AU y la función endotelial. Dado que los criterios de inclusión estrictos de este estudio (VMF < 8%) podrían limitar la posibilidad de generalizar los resultados a una población con ICC menos grave,

nuestra hipótesis fue que, en las fases iniciales de la ICC, el aumento de AU como indicador de la activación de la xantina oxidasa podría utilizarse como marcador del riesgo, mientras que, en las fases más avanzadas, el AU podría actuar como antioxidante y tener un efecto protector de las enzimas antioxidantes extracelulares, con lo que mejora la función endotelial. Sin embargo, los resultados del presente estudio, que incluyó el triple de participantes y con diversos estadios de la ICC, muestran una relación inversa entre AU y VMF, mientras que la actividad de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa presentó una correlación inversa con el AU. Estos resultados son biológicamente plausibles, dado que el principal origen de la elevación del AU en la ICC es la xantina oxidasa, la enzima que produce el superóxido o el peróxido de hidrógeno como productos derivados de los pasos finales del metabolismo de la purina en presencia de hipoxia. En estas condiciones, un aumento del superóxido puede inactivar el óxido nítrico¹⁸, lo que indica un mecanismo subyacente importante en el desarrollo de la disfunción endotelial vascular en la ICC, que contribuye a la vasoconstricción sistémica y el aumento de la carga cardíaca.

El remodelado cardíaco es un factor pronóstico desfavorable asociado a hipertrofia miocárdica, fibrosis y disfunción ventricular después de un infarto de miocardio¹⁹. El mecanismo propuesto que causa una disminución de la contractilidad miocárdica es el daño celular producido por los radicales de oxígeno libres, con la consiguiente peroxidación de los fosfolípidos de membrana, que puede dar lugar a un aumento de la fluidez de esta y, por lo tanto, un incremento de la permeabilidad y pérdida de la integridad de la

Tabla 3

Modelos de regresión lineal múltiples para la asociación entre el ácido úrico y los índices ecocardiográficos del remodelado

	Sin ajustar		Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b		Modelo 3 ^c	
	β	p	β	p	β	p	β	p
<i>DTDVI</i>								
Ácido úrico	0,340	< 0,001	0,324	< 0,001	0,327	< 0,001	0,340	0,002
Sexo			-0,172	0,055	-0,079	0,397	-0,074	0,457
Edad			-0,077	0,405	-0,180	0,048	-0,187	0,055
IMC (kg/m ²)			0,183	0,034	0,179	0,042	0,202	0,026
Tabaquismo			0,069	0,448	0,061	0,505	0,073	0,432
DM					0,057	0,514	0,053	0,548
Colesterol					-0,031	0,719	-0,084	0,345
PAS							-0,168	0,288
PAD							0,111	0,474
Creatinina							-0,038	0,741
<i>DTSVI</i>								
Ácido úrico	0,337	< 0,001	0,316	0,001	0,322	< 0,001	0,345	0,002
Sexo			-0,118	0,192	-0,023	0,805	-0,014	0,889
Edad			-0,028	0,768	-0,123	0,181	-0,134	0,173
IMC (kg/m ²)			0,182	0,038	0,172	0,054	0,204	0,026
Tabaquismo			0,075	0,411	0,070	0,448	0,087	0,354
DM					0,066	0,457	0,062	0,492
Colesterol					0,025	0,781	-0,046	0,611
PAS							-0,205	0,201
PAD							0,103	0,511
Creatinina							-0,058	0,614
<i>VTDVI</i>								
Ácido úrico	0,289	0,001	0,244	0,005	0,238	0,006	0,198	0,059
Sexo			-0,253	0,004	-0,039	0,663	-0,041	0,670
Edad			-0,033	0,714	-0,252	0,005	-0,237	0,013
IMC (kg/m ²)			0,275	0,001	0,285	0,001	0,298	0,001
Tabaquismo			-0,017	0,849	-0,016	0,860	-0,017	0,852
DM					-0,043	0,607	-0,035	0,689
Colesterol					-0,051	0,547	-0,041	0,632
PAS							-0,124	0,415
PAD							0,101	0,503
Creatinina							0,071	0,521
<i>VTSVI</i>								
Ácido úrico	0,321	< 0,001	0,279	0,002	0,276	0,002	0,269	0,003
Sexo			-0,216	0,016	0,002	0,981	0,019	0,842
Edad			0,004	0,968	-0,213	0,019	-0,218	0,018
IMC			0,198	0,021	0,203	0,021	0,219	0,015
Tabaquismo			-0,024	0,786	-0,022	0,811	-0,021	0,819
DM					-0,031	0,724	-0,016	0,856
Colesterol					-0,007	0,939	-0,013	0,878
PAS							-0,187	0,233
PAD							0,128	0,404
Creatinina							0,111	0,417

DM: diabetes mellitus; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

^a Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal y tabaquismo.

^b Ajustado por las covariables del modelo 1 más colesterol sérico y diabetes mellitus.

^c Ajustado por las covariables del modelo 2 más presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y creatinina sérica.

membrana^{20,21}. En este estudio, se pone de manifiesto que la concentración de AU se correlaciona con el grado de disfunción del miocardio, en función de un análisis de regresión lineal de la asociación existente entre cifras de AU e índices ecocardiográficos del remodelado del ventrículo izquierdo. Este efecto del AU en el remodelado parece producirse en parte a través de un aumento de

la peroxidación lipídica, puesto que el AU muestra una correlación significativa con el malondialdehído, un producto derivado de la peroxidación lipídica, y con la actividad antioxidante de la glutatión peroxidasa. En un modelo de infarto de miocardio en ratones, se observó que la expresión de la xantina oxidasa y la actividad de esta enzima están notablemente aumentadas en un

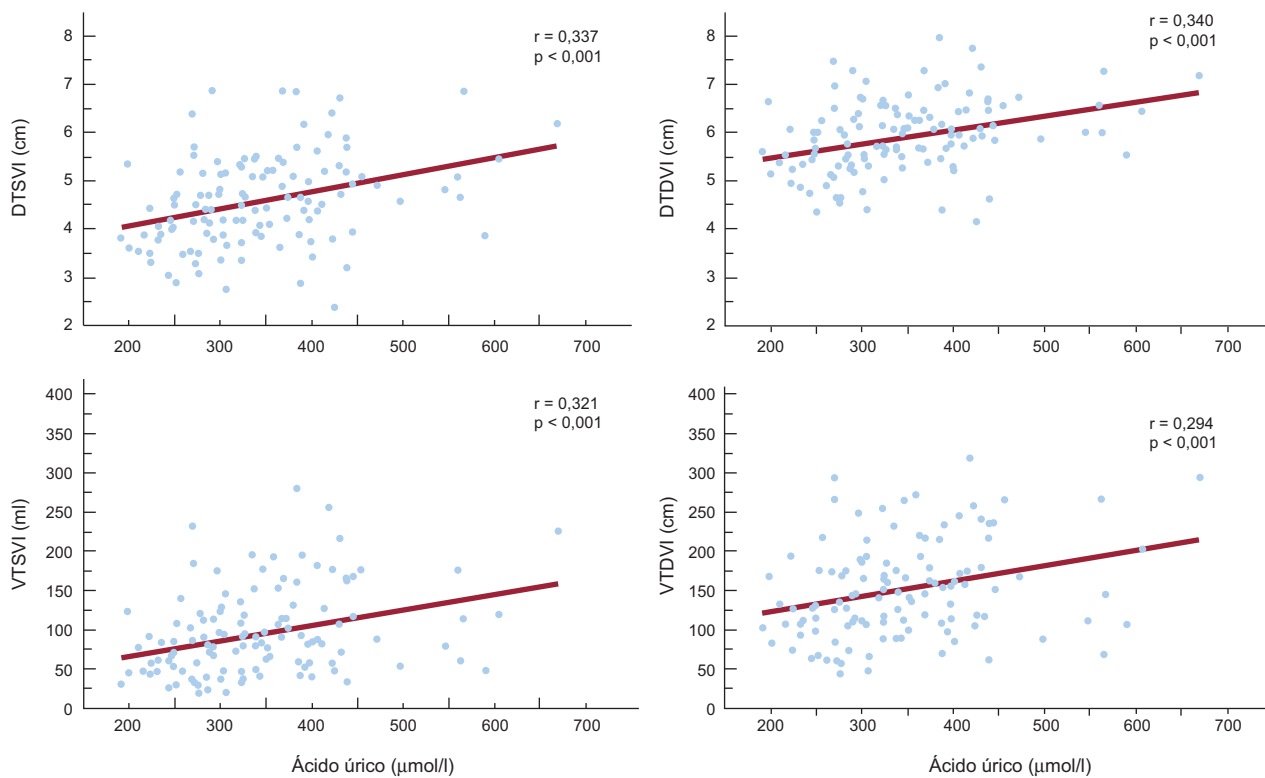


Figura 1. Correlaciones entre ácido úrico e índices ecocardiográficos del remodelado. DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

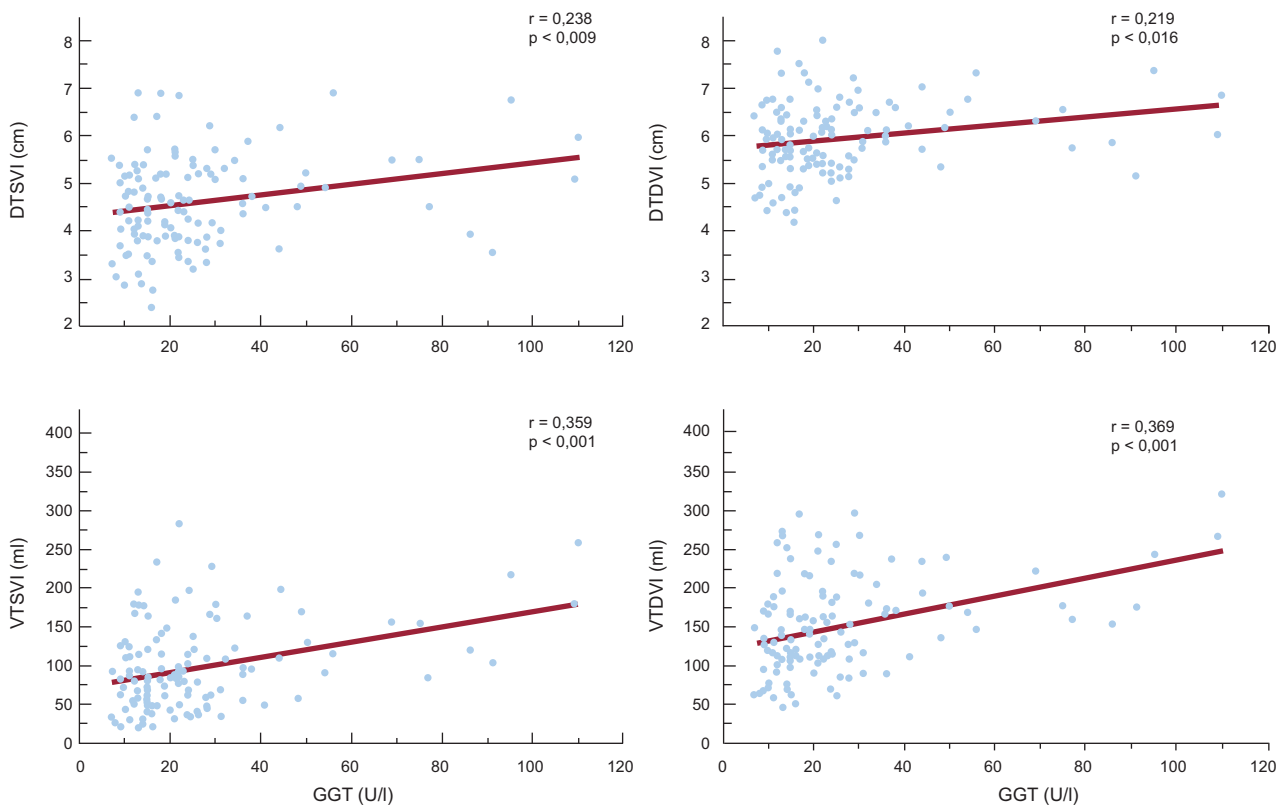


Figura 2. Correlaciones entre gammaglutamil transferasa e índices ecocardiográficos del remodelado. DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; GGT: gammaglutamil transferasa; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Tabla 4

Modelos de regresión lineal múltiple para la asociación entre la gammaglutamil transferasa y los índices ecocardiográficos del remodelado

	Sin ajustar		Modelo 1 ^a		Modelo 2 ^b		Modelo 3 ^c	
	β	p	β	p	β	p	β	p
DTDVI								
GGT	0,219	0,016	0,130	0,176	0,133	0,169	0,074	0,453
Edad			0,013	0,889	0,009	0,929	-0,046	0,658
Sexo			-0,191	0,044	-0,197	0,040	-0,152	0,132
IMC (kg/m ²)			0,169	0,075	0,169	0,080	0,218	0,028
Tabaquismo			0,042	0,659	0,035	0,716	0,054	0,575
DM					0,035	0,698	0,028	0,759
Colesterol					-0,051	0,576	-0,082	0,372
PAS							-0,174	0,291
PAD							0,089	0,584
Creatinina							0,146	0,152
DTSVI								
GGT	0,238	0,009	0,170	0,079	0,170	0,082	0,109	0,276
Edad			0,063	0,507	0,065	0,498	0,019	0,859
Sexo			-0,130	0,171	-0,135	0,162	-0,096	0,343
IMC (kg/m ²)			0,156	0,102	0,150	0,121	0,209	0,036
Tabaquismo			0,049	0,608	0,044	0,646	0,067	0,492
DM					0,045	0,625	0,037	0,692
Colesterol					0,003	0,974	-0,046	0,625
PAS							-0,208	0,212
PAD							0,079	0,627
Creatinina							0,121	0,238
VTDVI								
GGT	0,340	< 0,001	0,217	0,016	0,221	0,014	0,191	0,039
Edad			0,043	0,625	0,032	0,719	-0,005	0,955
Sexo			-0,249	0,005	-0,246	0,006	-0,206	0,029
IMC (kg/m ²)			0,227	0,011	0,240	0,008	0,259	0,005
Tabaquismo			-0,038	0,665	-0,036	0,682	-0,032	0,718
DM					-0,058	0,493	-0,047	0,586
Colesterol					-0,072	0,398	-0,045	0,596
PAS							-0,113	0,459
PAD							0,082	0,583
Creatinina							0,148	0,117
VTSVI								
GGT	0,359	< 0,001	0,278	0,003	0,280	0,003	0,232	0,014
Edad			0,092	0,306	0,086	0,344	0,032	0,746
Sexo			-0,207	0,022	-0,203	0,026	-0,146	0,124
IMC (kg/m ²)			0,135	0,133	0,143	0,117	0,177	0,058
Tabaquismo			-0,049	0,585	-0,046	0,612	-0,037	0,679
DM					-0,047	0,584	-0,035	0,683
Colesterol					-0,032	0,710	-0,009	0,916
PAS							-0,166	0,285
PAD							0,091	0,551
Creatinina							0,204	0,034

DM: diabetes mellitus; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

^a Ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal y tabaquismo.^b Ajustado por las covariables del modelo 1 más colesterol sérico y diabetes mellitus.^c Ajustado por las covariables del modelo 2 más presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y creatinina sérica.

margen de 2 mm del tejido que circunda el área del infarto²². En el corazón, la xantina oxidasa se encuentra únicamente en el endotelio capilar²³. Así pues, el AU generado en los estados hipóxicos tiene su origen en las células endoteliales de los capilares, y no en el miocardio²⁴, y la hiperuricemia de la

insuficiencia cardiaca puede reflejar los efectos metabólicos de la hipoxia en la microcirculación. La correlación entre AU y disfunción ventricular izquierda observada en el presente estudio confirma los resultados obtenidos en estudios *in vitro* que indican que la producción de especies moleculares de oxígeno reactivas

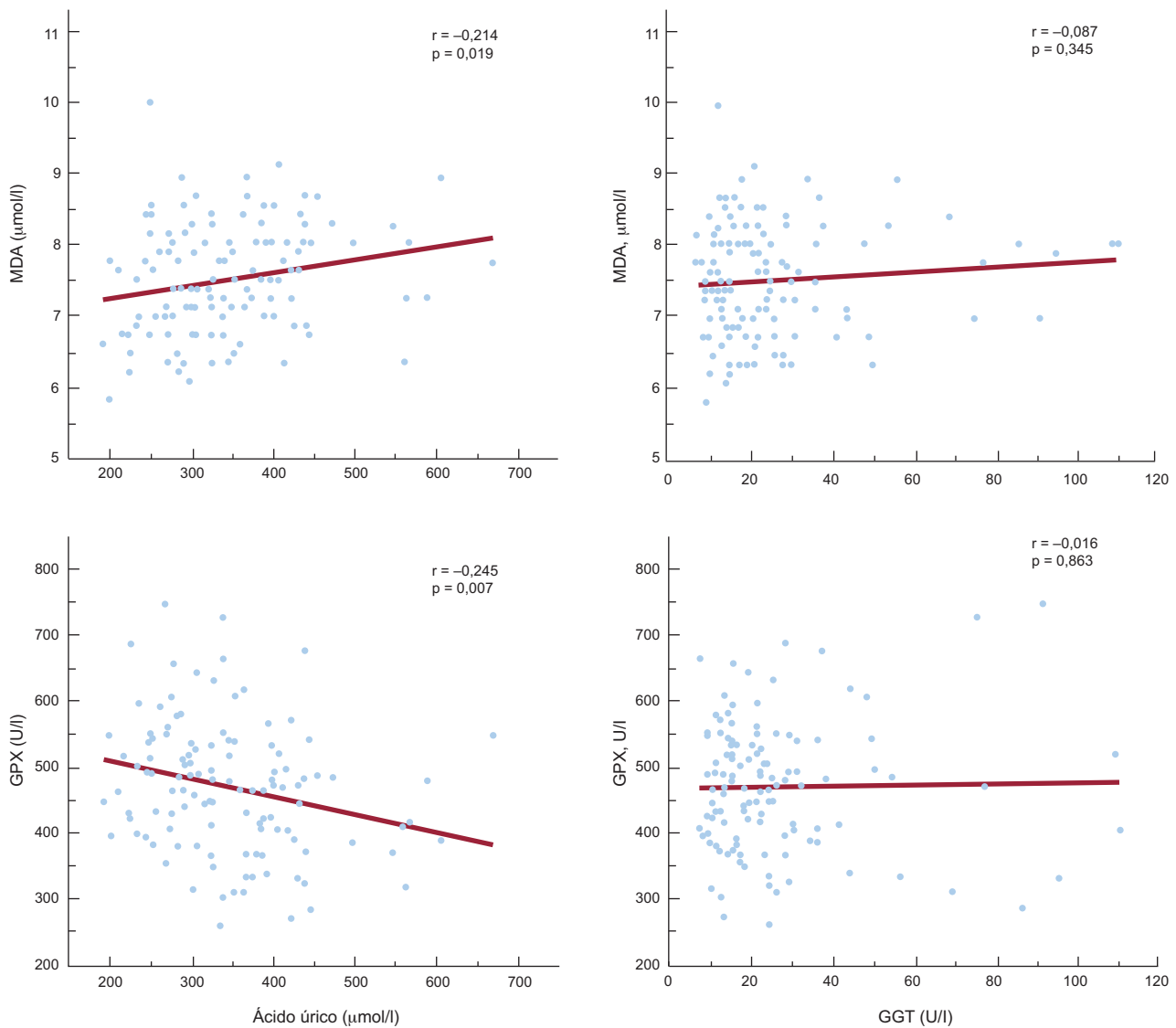


Figura 3. Correlaciones de ácido úrico y gammaglutamil transferasa con los parámetros del estrés oxidativo. GGT: gammaglutamil transferasa; GPX: glutatión peroxidasa; MDA: malondialdehído.

por la xantina oxidasa da lugar a una depresión del mecanismo de acoplamiento de excitación-contracción en el músculo cardíaco^{25,26}. Estos efectos inducirían una disminución de la contractilidad cardíaca y la rapidez de relajación del músculo cardíaco. Además de la xantina oxidasa, la hiperuricemia en sí puede influir en la producción de radicales libres y el remodelado miocárdico. Chen et al¹⁶ han demostrado que la hiperuricemia inducida por el ácido oxónico estimula la producción miocárdica de superóxido, lo que da lugar a incremento del remodelado ventricular inducido por la endotelina-1 en ratas con infarto. Además, el tratamiento de ratas hiperuricémicas con alopurinol y benzbromarona, que son fármacos hipouricemiantes, atenuó el remodelado después del infarto. Sin embargo, Cicoira et al²⁷, que evaluaron los efectos de la elevación de concentraciones de AU en la función cardíaca de 150 pacientes con ICC debida a miocardiopatías dilatadas de diversa etiología, observaron una correlación significativa con la disfunción diastólica, pero no con los marcadores de la función sistólica o los volúmenes del ventrículo izquierdo. Las discrepancias existentes entre estos resultados y los nuestros pueden ser consecuencia de diferencias en la cohorte de estudio, que en el presente estudio es homogénea en cuanto a la causa de la ICC. Se observa una correlación positiva de las concentraciones de AU con el

malondialdehído y los índices ecocardiográficos del remodelado. Aunque estos resultados no respaldan que haya relación causal entre el AU y el remodelado, sí indican que el AU podría contribuir a producir el aumento del estrés oxidativo que se observa en la ICC. Se deberá realizar nuevos ensayos experimentales para esclarecer la repercusión real que tiene el AU en la fisiología de la enfermedad cardiovascular.

Varios estudios de base poblacional han demostrado de manera uniforme que la actividad de GGT en suero, principalmente cuando está dentro de los límites normales, muestra una intensa asociación con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular. Aunque el mecanismo que subyace a esta asociación continúa siendo en gran parte desconocido, se han propuesto varias explicaciones para este fenómeno, como la congestión hepática, el aumento de producción de radicales libres y la inflamación⁴. En este estudio, se aborda la posible intervención de la GGT en la patogenia de la disfunción endotelial y el remodelado del ventrículo izquierdo en la insuficiencia cardíaca, puesto que ambos procesos están relacionados con el estrés oxidativo. Concretamente, la GGT ligada a la membrana interviene en la degradación del antioxidante glutatión, que da lugar en última instancia a los aminoácidos cisteína y glicina²⁸. El reactivo tiol de

cisteinilglicina puede generar radicales de anión superóxido y peróxido de hidrógeno a través de su interacción con hierro libre²⁹. Se ha demostrado que las reacciones mediadas por la GGT catalizan la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, lo cual puede contribuir a producir procesos oxidativos que influyan en la evolución y la rotura de la placa³⁰. De hecho, un estudio reciente ha demostrado una asociación de la GGT con la progresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica tratados con estatinas³¹. La enfermedad coronaria y el infarto de miocardio fueron las causas de la ICC en este estudio. La cisteína y la glicina son los precursores del glutatión intracelular. Así pues, la GGT también aporta a la captación y reutilización en la síntesis intracelular del glutatión. De esta forma, la GGT actúa como enzima de rescate en la síntesis del glutatión celular y desempeña, por lo tanto, una importante función en los sistemas de defensa antioxidante. En consecuencia, se ha apuntado que un aumento de la GGT en suero podría utilizarse como marcador del aumento del estrés oxidativo en el ser humano^{32,33}. Aunque los resultados de este estudio indican que hay relación entre la disfunción cardíaca y la actividad de GGT, parece que no se relaciona con aumento de la oxidación lipídica o deterioro de la actividad antioxidante. Así pues, a diferencia de lo que ocurre con el AU, la actividad de GGT en suero no se asocia a los biomarcadores del estrés oxidativo en la ICC. En consecuencia, cabe especular con la posibilidad de que la elevación de la GGT en la insuficiencia cardíaca sea tan solo una parte del perfil colestásico de elevaciones de parámetros de laboratorio que se observa en estos pacientes, secundario a la congestión hepática. No obstante, la cuestión de los mecanismos involucrados en la asociación existente entre la GGT y la disfunción cardíaca deberá abordarse en futuros estudios *in vitro* y en animales de experimentación.

En la última década hemos asistido a avances significativos en el conocimiento de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. En consecuencia, se han propuesto muchos marcadores diagnósticos y pronósticos diferentes, aunque son pocos los que tienen una aplicación clínica clara^{34,35}. De entre ellos, el AU en suero parece cumplir estos criterios. En primer lugar, el clínico dispone de determinaciones repetidas del AU a un coste razonable y con obtención de los resultados en poco tiempo; en segundo lugar, la determinación del AU en suero aporta una información a la que no tiene acceso directamente con una evaluación clínica cuidadosa, y por último, conocer la concentración de AU existente deberá facilitar al médico la toma de decisiones. El presente estudio muestra una correlación moderada entre las concentraciones de AU y los índices de remodelado. Pero, por otro lado, el AU y otros marcadores de la ICC evaluables actualmente carecen de especificidad cardíaca y sus concentraciones pueden verse influidas por los procesos sistémicos tanto inflamatorios como infecciosos que se producen con frecuencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Hasta el momento, se han identificado varios nuevos biomarcadores con un vínculo biológico plausible con la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. De ellos, el ST-2 y la galectina tienen en común la capacidad de definir la gravedad del proceso de remodelado ventricular en curso^{34,36}. Sin embargo, su uso clínico deberá confirmarse en estudios a gran escala.

Limitaciones

Las limitaciones de este estudio derivan de su diseño transversal y su tamaño muestral bastante escaso, sobre todo en cuanto a ciertos subgrupos de NYHA. El diseño transversal del estudio impide determinar una relación causal y el valor pronóstico de estas determinaciones. En consecuencia, se deberá validar los resultados en nuevos estudios prospectivos con mayor número de pacientes en las clases de la NYHA de disfunción cardíaca avanzada.

CONCLUSIONES

En este estudio se observa que las concentraciones séricas de AU y la actividad de GGT se asocian a los índices ecocardiográficos de remodelado del ventrículo izquierdo de pacientes con ICC secundaria a una enfermedad coronaria isquémica. Por lo que respecta a la función endotelial, tan solo el AU en suero mostró una correlación inversa con la vasodilatación dependiente del endotelio en la ICC. Los efectos del AU en la función endotelial y la disfunción del ventrículo izquierdo pueden explicarse, al menos en parte, por su relación con los marcadores del estrés oxidativo como el malondialdehído y la actividad de glutatión peroxidasa.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se financió con la subvención 175052 del Ministerio de Educación, Ciencia y Desarrollo Tecnológico de Serbia.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 8.^a ed Filadelfia: Elsevier Saunders; 2008.
- Savarese G, Ferri C, Trimarco B, Rosano G, Dellgrottaglie S, Losco T, et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23:707-14.
- Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail.* 2011;17:25-30.
- Poelzl G, Eberl C, Achraimer H, Doerler J, Pachinger O, Frick M, et al. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2:294-302.
- Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1466-71.
- Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, Turgut F, Saglam M, Cakir E, et al. Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2011;33:298-304.
- Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncu S, Deidda M, Fini M, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2004;94:932-5.
- Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation.* 2002;106:221-6.
- Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H, Vitamin C. improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998;97:363-8.
- Sun Y. Oxidative stress and cardiac repair/remodeling following infarction. *Am J Med Sci.* 2007;334:197-205.
- Zhang M, Shah AM. Role of reactive oxygen species in myocardial remodeling. *Curr Heart Fail Rep.* 2007;4:26-30.
- Radovanovic S, Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Djukic T, Suvakov S, Krotin M, et al. Markers of oxidative damage and enzyme activities as predictors of morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2012;18:493-501.
- Parisis JT, Andreadou I, Markantonis SL, Bistola V, Louka A, Pyriochou A, et al. Effects of levosimendan on circulating markers of oxidative and nitrosative stress in patients with advanced heart failure. *Atherosclerosis.* 2007;195:e210-5.
- Utsumi H, Takeshita A. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction in mice: role of oxidative stress. *Circ Res.* 2000;87:392-8.
- Lee TM, Lai PY, Chang NC. Effect of N-acetylcysteine on sympathetic reinnervation in post-infarcted rat hearts. *Cardiovasc Res.* 2010;85:137-46.
- Chen CC, Hsu YJ, Lee TM. Impact of elevated uric acid on ventricular remodeling in infarcted rats with experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:H1107-1.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.
- Lynch SM, Frei B, Morrow JD, Roberts 2nd LJ, Xu A, Jackson T, et al. Vascular superoxide dismutase deficiency impairs endothelial vasodilator function

- through direct inactivation of nitric oxide and increased lipid peroxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:2975–81.
19. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, Brilla CG, Burnett Jr JC, Cruickshank JM, et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:3–16.
 20. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 1982;47:412–26.
 21. Meerson FZ, Kagon VE, Kozlov YP, Bellina LM, Arkkhipenko YV. The role of lipid peroxidation in pathogenesis of ischemic damage and the antioxidant protection of the heart. *Basic Res Cardiol.* 1982;77:465–85.
 22. Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, Heineke A, Wiencke A, Muller M, et al. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction. A new action for an old drug? *Circulation.* 2004;110:2175–9.
 23. Jarasch E, Grund C, Bruder G, Heid HW, Keenan TW, Franke WW. Localization of xanthine oxidase in mammary gland epithelium and capillary endothelium. *Cell.* 1981;25:67–82.
 24. Nees S, Gerbes AL, Gerlach E, Staubesand J. Isolation, identification, and continuous culture of coronary endothelial cells from guinea-pig hearts. *Eur J Cell Biol.* 1981;24:287–97.
 25. Prasad K, Kalra J, Chan WP, Chaudhary A. Effect of oxygen free radicals on cardiovascular function at organ cellular levels. *Am Heart J.* 1989;117:1196–202.
 26. Hess ML, Okabe E, Kontos HA. Proton and free oxygen radical interaction with the calcium transport system of cardiac sarcoplasmic reticulum. *J Mol Cell Cardiol.* 1981;13:767–72.
 27. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Brighetti G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2002;143:1107–11.
 28. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2001;38:263–355.
 29. Pompella A, Emdin M, Passino C, Paolicchi A. The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:1085–91.
 30. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De Cesare D, Mezzetti A, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation—a potential mechanism in atherosclerosis. *J Investig Med.* 1999;47:151–60.
 31. Niccoli G, Della Bona R, Cosentino N, D'Amario D, Belloni F, Conti MG, et al. Serum levels of γ -glutamyltransferase and progression of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 2013;24:40–7.
 32. Lee DH, Blomhoff R, Jacobs Jr DR. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radic Res.* 2004;38:535–9.
 33. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J.* 2000;16:534–54.
 34. Hrynchyshyn N, Jourdain P, Desnos M, Diebold B, Funck F. Galectin-3: a new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:541–6.
 35. Porcel JM. Utilization of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17:215–9.
 36. Shah RV, Januzzi Jr JL. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7:9–14.