

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

5. Spector TD, Dacre JE, Harris PA et al. Radiological progression of osteoarthritis: an 11 year follow up study of the knee. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1107-10.
6. Dougados M, Gueguen A, Nguyen M et al. Longitudinal radiologic evaluation of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1992;19:378-84.
7. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988;128:179-89.
8. Jordan JM, Kington RS, Lane NE et al. Systemic risk factors for osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2000;133:637-39.
9. Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE et al. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1064-71.
10. Spector TD, Cicuttini F, Baker J et al. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996;312:940-3.
11. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996; 23:1221-6.
12. Colditz GA. Economic costs of obesity and inactivity. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(suppl 11):S663-S667.
13. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A et al. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988;109:18-24.
14. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116:535-9.
15. Manninen P, Riihimäki H, Heliovaara M et al. Overweight, gender and knee osteoarthritis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:595-7.
16. Felson DT. Weight and osteoarthritis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(suppl 3):430S-32S.
17. Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1993;20:331-5.
18. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S. Osteoarthritis of weight bearing joints of lower limbs in former elite male athletes. *BMJ* 1994;308:231-4.
19. Cicuttini FM, Forbes A, Yuanyuan W et al. Rate of knee cartilage loss after partial meniscectomy. *J Rheumatol* 2002; 29:1954-6.
20. Gillquist J, Messner K. Anterior cruciate ligament reconstruction and the long-term incidence of gonarthrosis. *Sports Med* 1999; 27:143-56.
21. Jomha NM, Borton DC, Clingeleffer AJ et al. Long-term osteoarthritic changes in anterior cruciate ligament reconstructed knees. *Clin Orthop* 1999;358:188-93.
22. McNicholas MJ, Rowley DJ, McGurty D et al. Total meniscectomy in adolescence. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:217-21.
23. Panush RS, Schmidt C, Caldwell JR et al. Is running associated with degenerative joint disease? *JAMA* 1986;255:1152-54.
24. Spector TD, Harris PA, Hart DJ et al. Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports: a radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls. *Arthritis Rheum* 1996;39:988-95.
25. Felson DT, Hannan MT, Naimark A et al. Occupational physical demands, knee bending, and knee osteoarthritis: results from the Framingham Study. *J Rheumatol* 1991;18:1587-92.
26. Ahlbäck S. Osteoarthrosis of the knee. *Acta Orthop Scand* 1968;(suppl 277):1-143.
27. Kellgren J. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
28. Sahlström A, Montgomery F. Risk analysis of occupational factors influencing the development of arthrosis of the knee. *Eur J Epidemiol* 1997;13:675-9.
29. Schouten JS, de Bie RA, Swaen G. An update on the relationship between occupational factors and osteoarthritis of the hip and knee. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:89-92.
30. Kirkhorn S, Greenlee RT, Reeser JC. The epidemiology of agriculture-related osteoarthritis and its impact on occupational disability. *WMJ* 2003;102:38-44.
31. Axmacher B, Lindberg H. Coxarthrosis in farmers. *Clin Orthop* 1993;287:82-6.
32. Croft P, Coggon D, Cruddas M et al. Osteoarthritis of the hip: an occupational disease in farmers. *BMJ* 1992;304:1269-72.
33. Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage, and osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70:257-62.
34. Lanyon P, Muir K, Doherty S et al. Age and sex differences in hip joint space among asymptomatic subjects without structural change: implications for epidemiologic studies. *Arthritis Rheum* 2003;48:1041-6.
35. Jacobsen S, Sonne-Holm S, Søballe K et al. The distribution and inter-relationships of radiologic features of osteoarthritis of the hip. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:704-10.
36. Hoegh-Andersen P, Tanko LB, Andersen TL et al. Ovariectomized rats as a model of postmenopausal osteoarthritis: validation and application. *Arthritis Res Ther* 2004;6:169-80.
37. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM et al. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum* 2004;50:2471-8.
38. Christgau S, Tanko LB, Cloos PA et al. Suppression of elevated cartilage turnover in postmenopausal women and in ovariectomized rats by estrogen and a selective estrogen-receptor modulator (SERM). *Menopause* 2004;11:508-18.

Patofysiologiske mekanismer bag urats prognostiske betydning ved kardiovaskulær sygdom

Reservelæge Maiken J. Calberg & overlæge Erik Kjølner

Amtssygehuset i Herlev, Akutmedicinsk Kardiologisk Afdeling S

Resume

Urat kan betragtes som en markør for patofysiologiske mekanismer, som er til stede hos patienter med hjertesygdom, hvilket kan forklare, hvorfor S-urat er prognostisk betydningsfuld. Urat er slutproduktet ved purinkatabolismen. Denne katalyseres af enzymet xanthinoxidase, der ud over uratproduktion forårsager udslip af skadelige frie radikaler. Dette er det centrale link til relationen mellem S-urat og myokardial iskæmi, myokardial dysfunktion og nonkardial funktion overvejende betinget af ændret perifer cirkulation. Hæmning af xanthinoxidase med allopurinol kan muligvis anvendes i fremtidig behandling af hjertepatienter.

Urats betydning for udvikling af kardiovaskulær sygdom diskuteres fortsat [1], specielt hvorvidt urats betydning skyldes en relation med andre kendte risikofaktorer, eller om S-urat per se har prognostisk betydning. S-urats prognostiske betydning hos patienter med hjertesygdom har været emne for en række nyere publikationer [2, 3], hvori primære risikofaktorer har været inkluderet sammen med samtidig tilstedeværende komplikationer. Generelt er S-urat forhøjet hos patienter med kendt hjertesygdom og med stigende værdier ved sygdomsprogression – specielt ved tilstedeværende hjerteinsufficiens. Høj S-urat har vist sig at være en uafhængig prognostisk markør hos patienter med stabil iskæmisk hjertesygdom [2], akut myokardieinfarkt med komplicerende hjerteinsufficiens [4] og hjerteinsufficiens [3] – også efter korrektion for andre betydende risikofaktorer. Urats relation til kardiovaskulære sygdomme giver en række kliniske problemstillinger en helt ny og interes-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sant vinkling, herunder om nedsættelse af urat kan påvirke prognosen. Formålet med denne artikel er at beskrive de mulige patofysiologiske mekanismer, som kunne understøtte, at urat er af prognostisk betydning hos patienter med hjertesygdom.

Uratmetabolisme hos raske

Ved celledød sker der en nedbrydning af purinbaser, som er byggestenene i DNA, RNA, adenosintrifosfat (ATP) og cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP). Denne purinkatabolisme, som katalyseres af enzymet xanthinoxidase (XO), medfører øget uratproduktion. XO katalyserer såvel omdannelsen af hypoxanthin til xanthin som xanthin til urat, idet der ved begge trin dannes et frit radikal. En stigning i S-urat er således relateret til en øget XO-aktivitet med et øget oxidativt stress.

Ophobning af urat i blodet kan skyldes øget dannelse og nedsat udskillelse. Øget dannelse af urat kan eksempelvis induceres af alkohol, højt protein- eller purin-diet og tilstande med højt celle-turnover. Urat elimineres overvejende renalt ved en glomerulær filtration. Med aftagende nyrefunktion nedsættes udskillelsen, hvorved S-urat øges. S-urat er desuden påvirket af medicinering, idet diuretika øger S-urat, hvorimod angiotensin II-receptorblokkeren losartan har en urikosurisk effekt og sænker S-urat ved at hæmme renal reabsorption. Angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere har også en urikosurisk effekt, men mindre udtalt og ikke relateret til et signifikant fald i S-urat. Allopurinol og dens metabolit oxypurinol hæmmer XO, hvorved S-urat og mængden af de frie radikaler nedsættes. Begge stoffer fungerer således som antioxidanter [5]. Tilstedeværelsen af XO-aktiviteten i hjertet hos mennesker diskuteres [6]. XO produceres primært i lever og tarm, hvorfra det frigives og adhærer til endotelcellerne i det perifere karsystem og i hjertet [7]. XO er også påvist i den kardielle myocyt hos mennesker [8]. Eftersom XO-systemet betragtes som det centrale patofysiologiske link til den skadelige virkning på kar og væv, ville det være ønskeligt at kunne måle XO-aktiviteten direkte. Spørgsmålet er, om S-urat kan anvendes som markør for XO-aktiviteten.

Uratmetabolisme ved hjertesygdom

Hos patienter med hjertesygdom kan den samlede uratmetabolisme og dermed måske S-urat betragtes som markør for den myokardielle metabolisme under iskæmi, den myokardielle funktion under hjerteinsufficiens og den nonkardielle funktion overvejende betinget af ændret perifer cirkulation.

Urat som markør for myokardial metabolisme under iskæmi

Myokardial iskæmi ledsaget af celledød medfører øget purinkatabolisme med nedbrydning af ATP til hypoxanthin. Ud over øget substrattilbud i form af hypoxanthin forårsager iskæmien også omdannelse af xanthindehydrogenase til XO. XO-systemets afhængighed af ilt bevirker, at efter reperfusion aktiveres XO, hvilket resulterer i et udslip af frie radikaler og urat. Dette oxidative stress forårsager lipidperoxidation med beskadigelse af cellens lipidmembranlag. Malondialdehyd er et stof, der produ-

ceres under lipidperoxidationen, og derved kan anvendes som et udtryk for produktionen af de frie radikaler og det oxidative stress. Kilder til dannelse af frie radikaler omfatter ud over XO-systemet også katekolamindegradering og mitokondrial elektrontransport [9]. De frie radikaler og det deraf følgende oxidative stress spiller en vigtig rolle både mht. iskæmisk reperfusionsskade [10] og postiskæmisk myokardial dysfunktion [9].

At urat kan betragtes som markør for myokardial iskæmi styrkes af studier, hvori der er fundet øget uratniveau og samtidig øget XO-aktivitet under myokardial iskæmi ved perkutan transluminal koronar angioplastik (PTCA) [11, 12]. Korte, repetitive totale koronarokklusioner resulterer i signifikant øgning af hypoxanthin, urat og malondialdehyd målt i blodet fra sinus coronarius [12]. En manglende signifikant korrelation mellem urat- og malondialdehydkoncentrationerne taler for, at andre kilder til generering af frie radikaler kan spille en rolle. En parallelproduktion af urat og malondialdehyd styrker dog den antagelse, at XO er blandt kilderne til produktion af de frie radikaler under iskæmi. Tilsvarende er det vist, at ved at forlænge iskæmiperioden under PTCA øges uratproduktion og XO-aktivitet i sinus coronarius, mest udtalt ved flerkarsygdom [11]. Denne stigende produktion af urat i takt med graden af iskæmi og påvisning af de frie radikalers rolle ved iskæmisk reperfusionsskade er også fundet under *coronary artery by-pass grafting* (CABG) [13], idet der under intermitterende iskæmi-reperfusionsskvenser er påvist samstemmende stigning i urat- og malondialdehydniveauerne.

Med udgangspunkt i XO som vigtig kilde til produktionen af frie radikaler under iskæmi er det oplagt at antage, at allopurinol kan have en protektiv virkning på myokardiet. Dette er bekræftet hos dyr, hvor allopurinol bedrer den postiskæmiske myokardiefunktion [14]. Der foreligger ingen interventionsundersøgelser med allopurinol under PTCA. Undersøgelser med allopurinol under CABG viser bedre bevarelse af myokardievævet på cellulært plan målt i myokardiebiposier ud fra ATP-kalciumafhængige kontraktionsrespons i myofibrillerne, mindre behov for inotropika postoperativt og reduceret oxidativt stress på baggrund af reduceret leukotriensyntese (leukotriener er ligesom malondialdehyd et produkt af lipidperoxidationen) [15]. På baggrund heraf synes allopurinol at reducere reperfusionsskaderne i myokardiet og bedre den myokardielle funktion. I en tilsvarende undersøgelse er der fundet såvel bedring i *cardiac output* og venstre ventrikelfunktion som reduceret XO-aktivitet i plasma, der var relateret til en mindre øgning i S-urat [16]. Undersøgelsens resultater peger på, at allopurinol ikke udøver sin protektive virkning direkte på myokardiet, men snarere via en systemisk virkning, idet der ikke blev påvist reduceret oxidativt stress i myokardiebiposierne efter allopurinolbehandling.

Urat som markør for den myokardielle funktion under hjerteinsufficiens

Under hjerteinsufficiens er der en ubalance mellem myokardial

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

kontraktilitet og energiforbrug, sammenfattet i begrebet *mechanoenergetic uncoupling*. Det oxidative stress spiller en patofysiologisk rolle i denne sammenhæng. På trods af usikkerhederne ved måling af XO-aktiviteten i myokardiet opfattes XO som opreguleret i hjertet ud fra direkte målinger både under eksperimentelt induceret hjerteinsufficiens hos dyr [8, 17, 18] og ved hjerteinsufficiens hos mennesker [19] med deraf følgende øget XO-relateret oxidativt stress. Dette er i overensstemmelse med, at hyperurikæmi afspejler en øget XO-aktivitet under hjerteinsufficiens [20]. Det er herudover vist, at S-uratniveauer stiger i takt med graden af hjerteinsufficiens [3] samtidig med, at hyperurikæmien er uafhængig af diuretika og nyrefunktion [21].

Baggrunden for, at XO-aktiviteten bidrager til *mechanoenergetic uncoupling*, er undersøgt både i den isolerede hjertemuskel hos dyr [22] og in vivo hos dyr og mennesker med hjerteinsufficiens [17, 19]. Under hjerteinsufficiens forekommer der i den isolerede hjertemuskel en abnorm kalciummetabolisme, som har betydning for ubalancen mellem kontraktilitet og energiforbrug [23]. XO-induceret oxidativt stress bidrager muligvis til denne patologiske kalciummetabolisme, idet XO-hæmning med allopurinol øger kalciumresponsen i »stunned« myokardie uden samtidig at øge energiforbruget, hvilket svarer til en positiv inotrop effekt [22]. Tilsvarende er det vist, at XO-aktiviteten bidrager til *mechanoenergetic uncoupling*, idet XO-hæmning med allopurinol bedrer myokardieeffektiviteten ved øget kontraktilitet og nedsat iltforbrug hos dyr med hjerteinsufficiens [17] og hos mennesker med idiopatisk dilateret kardiomyopati [19].

Den nedsatte arbejdskapacitet hos patienter med hjerteinsufficiens er udtryk for ubalance mellem arbejdskapacitet og kroppens iltforbrug. Hyperurikæmien afspejler denne defekte oxidative metabolisme [21].

Medvirkende til den observerede bedring af den myokardielle funktion ved hjerteinsufficiens efter XO-hæmning med allopurinol kunne være en relation til den myokardielle nitrogeoxidaktivitet [8]. Nitrogenoxid (NO) produceres i hjertemuskelstrukturen af NO-syntase (NOS). NOS-aktiviteten regulerer både energiforbrug og spiller en nøglerolle som modulator i den kardielle excitation-kontraktion-kobling ved at facilitere kalciumfrigivelsen fra det sarkoplasmatiske retikulum. NO reducerer derved myokardiets iltforbrug relativt i forhold til kontraktilitet, hvorved myokardieeffektiviteten bedres. Oxidativt stress reducerer NO's evne til at udøve feedback på kalciumfrigivelsen fra sarkoplasmatiske retikulum. På samme måde forstyrres de regulatoriske mekanismer ved nedsat NOS-aktivitet. Det er vist, at de inotropiske effekter af allopurinol, der er observeret hos hunde med induceret hjerteinsufficiens kan blokeres, hvis man samtidig med XO-hæmning med allopurinol også hæmmer NOS [8]. Den energimæssige effekt af allopurinol synes altså at være kritisk afhængig af intakt NO-aktivitet.

Urat som markør for nonkardial funktion hos hjertepatienter

Patienter med stabil hjerteinsufficiens har en ændret perifer cirkulation, som er præget af reduceret vasodilatatorisk kapaci-

titans på grund af endotelial dysfunktion og relateret til kliniske symptomer med nedsat arbejdskapacitet og muskeltræthed. Blandt de mekanismer, der er årsag til den defekte regulation af den vaskulære tonus, er et øget oxidativt stress, som fører til inaktivering af det endotelderiverede vasoaktive stof NO. Nedsat endotelafhængig vasodilatation påvises ved hæmmet NO-frigivelse som respons til acetylkolin. Hjertereinsufficiente patienter har reduceret vaskulær NO-aktivitet, som aftager i takt med sygdomsprogression [24]. Det, at XO er påvist i det vaskulære endotel og her er en af hovedkilderne til produktion af frie radikaler, sammenholdt med, at høje S-uratniveauer afspejler den cirkulerende XO-aktivitet under hjerteinsufficiens [20], forklarer relationen mellem hyperurikæmi og endotelial dysfunktion ved hjerteinsufficiens. Således er urats relation til den vaskulære NO-aktivitet undersøgt hos patienter med kardiovaskulær sygdom, hvor der er vist en invers relation mellem den vaskulære NO-aktivitet og S-urat [24]. Endvidere korrelerer både S-urat og NO med graden af sygdom, idet S-urat korrelerer direkte, hvorimod NO korrelerer invers med graden af sygdom.

I overensstemmelse hermed har hyperurikæmi ved hjerteinsufficiens vist sig at være en stærk prædikator for reduceret perifer cirkulation og øget vaskulær resistens i underekstremiteterne [25]. Teoretisk set vil det ved hæmning af XO være muligt at bedre den endoteliale funktion og vasodilatatoriske kapacitans. Ved intervention med allopurinol hos hyperurikæmiske patienter med kronisk hjerteinsufficiens reverterer den defekte NO-produktion, og derved bedres den endoteliale dysfunktion, målt ud fra endotelafhængig vasodilatationsevne i ekstremiteterne [26]. Allopurinol medfører endvidere nedsat produktion af frie radikaler og reduceret oxidativt stress.

Patienter med hjerteinsufficiens har et øget spejl af cirkulerende inflammatoriske cytokiner. Der er fundet en relation mellem forhøjet S-urat og disse cytokiner som udtryk for, at hyperurikæmi via XO-aktiviteten også afspejler den inflammatoriske respons ved hjerteinsufficiens [27].

Både hyperinsulinæmi og insulinresistens er relateret til forhøjet S-urat [28]. Under hjerteinsufficiens og samtidig insulinresistens/hyperinsulinæmi er der en accelereret glykolytisk metabolisme.

Dette er en alternativ og ineffektiv måde at generere ATP på under anaerobe betingelser og resulterer i akkumulation af metabolitter, hvorved purinkatabolismen og dermed mængden af urat i blodet øges. I overensstemmelse hermed er det vist, at hyperurikæmi ved kronisk hjerteinsufficiens er markør for hyperinsulinæmi [29].

Spiller urat i sig selv en rolle?

I ovenstående er der taget udgangspunkt i urat som markør for vævskatabolismen og XO-aktiviteten. Herudover beskrives det i eksperimentelle studier, at urat i sig selv kan spille en patogen rolle ved udvikling af myokardial og perifer skade.

Urats patogenetiske betydning for udvikling af ateroskle-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

rose diskuteres. Urat er identificeret i aterosklerotiske plaques [30]. Urat stimulerer dannelsen af glatmuskelceller in vitro hos rotter præglomerulært og i aorta. Herudover udvikles der ved eksperimentelt induceret hyperurikæmi intrarenal sygdom med øget reninspejl, hypertension og renal celledskade. Disse hæmodynamiske og strukturelle forandringer kan undgås med intervention med allopurinol [31]. Tilsvarende direkte vaskulære effekter er set hos mennesker, idet uratinfusion i a. brachialis hos raske personer forårsager endotelial dysfunktion ved hæmning af acetylkolinmedieret vasodilatation, hvilket er ensbetydende med hæmmed endotelafhængig NO-frigivelse [32]. Ud over XO-relateret defekt NO-aktivitet synes urat således også at påvirke NO-aktiviteten direkte.

Urat har in vitro vist sig at have prooxidant virkning [33] ved at fremme oxideringen af lavdensitetslipoprotein (LDL) samtidig med, at urat anses for at udgøre en væsentlig del af antioxidantkapaciteten i plasma. Tilsvarende er det vist, at indgift af 1.000 mg urat til raske øger *free-radical scavenging capacity* i serum.

Endelig skal det nævnes, at urat stimulerer trombocyttaggregationen og dermed forstærker trombocytetendensen [34]. Betydningen heraf er ukendt.

Konklusion

Urat kan ved sin relation med vævsmetabolismen betragtes som en markør for en række patofysiologiske processer ved akut iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens, hvilket sammen med S-urats prognostiske betydning gør det attraktivt at undersøge om allopurinol kan bruges ved behandling af hjertepatienter. Et prospektivt, randomiseret, dobbeltblindet studie med hjerteinsufficienspatienter (OPT-CHF) er påbegyndt i 2003, oxypurinol er her lagt oven i en optimal behandling, og målet for behandlingen er morbiditet, anstrengelsestolerance og mortalitet [35]. Undersøgelsen vil muligvis derudover kaste lys over S-urat som diagnostisk parameter.

Korrespondance: Erik Kjølner, Akutmedicinsk Kardiologisk Afdeling S, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: erikj@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 13. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Wannamethee SG. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:190-6.
2. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;89:12-7.
3. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-7.
4. Pedersen AB, Kjølner E, Jørgensen S et al. Serum uric acid as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2000;2:63.
5. Moorhouse PC, Grootveld M, Halliwell B et al. Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers. *FEBS Lett* 1987;213:23-8.
6. de Jong JW, van der Meer P, Nieukoop AS et al. Xanthine oxidoreductase activity in perfused hearts of various species, including humans. *Circ Res* 1990;67:770-3.
7. Nielsen VG, Tan S, Baird MS et al. Xanthine oxidase mediates myocardial injury after hepatoenteric ischemia-reperfusion. *Crit Care Med* 1997;25:1044-50.
8. Saavedra WF, Paolocci N, St John ME et al. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res* 2002;90:297-304.
9. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction («stunned myocardium»). *J Am Coll Cardiol* 1988;12:239-49.
10. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-63.
11. Huizer T, de Jong JW, Nelson JA et al. Urate production by human heart. *J Mol Cell Cardiol* 1989;21:691-5.
12. De Scheerder IK, van de Kraay AM, Lamers JM et al. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol* 1991;68:392-5.
13. Lazzarino G, Raatikainen P, Nuutinen M et al. Myocardial release of malondialdehyde and purine compounds during coronary bypass surgery. *Circulation* 1994;90:291-7.
14. Grum CM, Ketaj LH, Myers CL et al. Purine efflux after cardiac ischemia: relevance to allopurinol cardioprotection. *Am J Physiol* 1987;252:H368-73.
15. Gimpel JA, Lahpor JR, van der Molen AJ et al. Reduction of reperfusion injury of human myocardium by allopurinol: a clinical study. *Free Radic Biol Med* 1995;19:251-5.
16. Castelli P, Condemni AM, Brambillasca C et al. Improvement of cardiac function by allopurinol in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:119-25.
17. Ekelund UE, Harrison RW, Shokek O et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1999;85:437-45.
18. De Jong JW, Schoemaker RG, de Jonge R et al. Enhanced expression and activity of xanthine oxidoreductase in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:2083-9.
19. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2407-11.
20. Bakhtiarov ZA. Changes in xanthine oxidase activity in patients with circulatory failure. *Ter Arkh* 1989;61:68-9.
21. Leyva F, Anker S, Swan JW et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:858-65.
22. Perez NG, Gao WD, Marban E. Novel myofilament Ca²⁺-sensitizing property of xanthine oxidase inhibitors. *Circ Res* 1998;83:423-30.
23. Perez NG, Hashimoto K, McCune S et al. Origin of contractile dysfunction in heart failure: calcium cycling versus myofilaments. *Circulation* 1999;99:1077-83.
24. Maxwell AJ, Bruinsma KA. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1850-8.
25. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG et al. Uric acid in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J* 2001;141:792-9.
26. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002;105:2619-24.
27. Leyva F, Anker SD, Godtsland IF et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 1998;19:1814-22.
28. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;266:3008-11.
29. Leyva F, Chua TP, Godtsland IF et al. Loss of the normal coupling between the anaerobic threshold and insulin sensitivity in chronic heart failure. *Heart* 1999;82:348-51.
30. Patetsios P, Song M, Shutze WP et al. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque. *Am J Cardiol* 2001;88:188-91.
31. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F1105-10.
32. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Effect on local hyperuricaemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br J Pharmacol* 2000;49:511.
33. Bagnati M, Perugini C, Cau C et al. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J* 1999;340:143-52.
34. Mustard JF, Murphy EA, Ogrzylo MA et al. Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout. *Can Med Assoc J* 1963;89:1207-11.
35. Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 2003;107:1951-3.