

Ácido úrico y gamma-glutamyltransferasa como biomarcadores de enfermedad cardiovascular a través del estrés oxidativo

Uric acid and gamma-glutamyltransferase as biomarkers of cardiovascular disease via oxidative stress

Roger Rodríguez-Guzmán^{1, 2*} <https://orcid.org/0000-0002-1430-1272>

Ela María Céspedes Miranda² <https://orcid.org/0000-0002-9204-0995>

Niurelkis Suárez Castillo² <https://orcid.org/0000-0002-8675-9477>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Policlínico Docente 1.º de Enero, Departamento de Medicina Interna. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García", Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia: doctorhabana@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Reconocidas como problemas de salud de impacto social, han motivado a muchos científicos a tratar de explicar su patogénesis. Actualmente se plantea de la existencia de otros factores de riesgo, independientemente de los clásicos. Entre estos factores se describen el papel de las altas concentraciones de ácido úrico y la actividad de la enzima gamma-glutamyltransferasa en sangre, biomarcadores de estrés oxidativo. Estos elementos que de manera individual pudieran contribuir a las enfermedades cardiovasculares, parecen tener un efecto sinérgico.

Objetivo: Revisar las evidencias que sostienen que altas concentraciones de ácido úrico y la actividad de la enzima gamma-glutamyltransferasa en sangre pueden constituir factores de riesgo que desde el estrés oxidativo contribuyan a las enfermedades cardiovasculares.

Métodos: Se recopiló la información a partir de las bases de datos de diferentes buscadores (Medline-Pubmed, Cochrane, Scopus y SciELO) entre el 1 de marzo del 2019 y el 23 de mayo 2020.

Conclusiones: Se encontró que, tanto el ácido úrico como la gamma-glutamyltransferasa son productos horméticos que a bajas concentraciones tienen efecto antioxidante en el organismo, pero al elevarse involucran la ocurrencia de procesos oxidativos que conducen a la disfunción endotelial y las enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: estrés oxidativo; ácido úrico; gamma-glutamyltransferasa; enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and morbidity worldwide. Recognized as a health problem of social impact; they have prompted many scientists to try to explain their pathogenesis. New risk factors are currently acknowledged alongside the classic ones. These factors include the role of high uric acid concentrations and the activity of the enzyme gamma-glutamyltransferase in blood, both of which are biomarkers of oxidative stress. These elements may individually contribute to the development of cardiovascular diseases, and seem to have a synergistic effect.

Objective: Review the evidence supporting the idea that high uric acid concentrations and the activity of the enzyme gamma-glutamyltransferase in blood may be risk factors contributing to the development of cardiovascular diseases via oxidative stress.

Methods: Data were collected from the databases of various search engines (Medline-Pubmed, Cochrane, Scopus and SciELO) from 1 March 2019 to 23 May 2020.

Conclusions: It was found that uric acid and gamma-glutamyltransferase are hormetic products causing an antioxidant effect on the organism at low concentrations. However, when concentrations rise, they are involved in the occurrence of oxidative processes leading to endothelial dysfunction and cardiovascular diseases.

Keywords: oxidative stress; uric acid; gamma-glutamyltransferase; cardiovascular disease.

Recibido: 09/01/2020

Aceptado: 29/05/2020

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad y morbilidad en el mundo.⁽¹⁾ Dichas tasas continúan creciendo paulatinamente en la misma medida en que aumenta la esperanza de vida. En Cuba, la cardiopatía isquémica (CI) es un problema nacional de salud y constituye la primera causa de muerte. La tasa de mortalidad por enfermedades del corazón fue de 228,2 por cada 100 000 habitantes en el año 2018, superior a la tasa promedio a nivel mundial.⁽²⁾ Estas enfermedades tienen su origen en la aterosclerosis.⁽³⁾

En el empeño por disminuir la morbilidad y la mortalidad, se estudian los mecanismos involucrados en la aterogénesis y se identifican los factores de riesgo vascular en medicina preventiva, como pilar importante para el control de dichas enfermedades y la salud cardiovascular.⁽⁴⁾ Sin embargo, en todos los casos con diagnóstico de enfermedad cardiovascular no se identifica un factor de riesgo clásico. En este contexto se atribuye un papel protagónico, incluso predictor al ácido úrico (AU)⁽⁵⁾ y a la enzima gamma-glutamyltransferasa (GGT).⁽⁶⁾

Tanto el AU como la GGT son biomarcadores de estrés oxidativo (EO).^(7,8) Se reconoce al EO como un mecanismo de daño celular asociado a la fisiopatología primaria o a la evolución de las enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo vascular.⁽¹⁾

Desde el siglo XIX se conoce la relación entre el AU, la CI y otras formas de enfermedad cardiovascular,⁽⁹⁾ aunque el fundamento científico no pudo ser demostrado en esa época. En la segunda mitad de siglo XX, a partir de algunos estudios epidemiológicos, se notificó la asociación entre los niveles de AU y la hipertensión arterial (HTA), el síndrome metabólico (SM), la CI y la ECV.^(8,10,11,12)

El AU es uno de los antioxidantes más abundantes en el plasma humano. Se reconoce su actividad protectora en la detoxificación de especies reactivas en condiciones fisiológicas en el ambiente extracelular; aunque existen evidencias crecientes que reconocen que el AU promueve efectos prooxidantes en las células, lo que contribuye al EO, efectos proinflamatorios y deletéreos sobre los vasos sanguíneos, disfunción endotelial y ECV.^(10,11,12)

Se han sugerido diversos mecanismos por los que el AU podría desempeñar una función patogénica directa en la CI, aunque es todavía incierto si la hiperuricemia es directamente patogénica o si es simplemente un marcador de otros factores de riesgo.^(10,11,12) Concentraciones elevadas de AU se han asociado con los factores de riesgo aterosclerótico,⁽¹³⁾ relación que tiene especial fortaleza si se asocia con la actividad de la GGT.^(8,14,15)

La GGT es la enzima responsable del catabolismo del glutatión, el principal antioxidante tiol intracelular en las células de mamíferos. En estudios epidemiológicos se ha sugerido el papel independiente de esta enzima en la patogenia y evolución clínica de enfermedades cardiovasculares. Asimismo, se reconoce la asociación de la actividad de esta enzima en el pronóstico de eventos fatales de formas crónicas de enfermedad cardiaca coronaria y de insuficiencia cardiaca congestiva.⁽⁶⁾

Sin embargo, el impacto de la asociación entre los niveles de AU, la actividad de la GGT y diversas condiciones cardiovasculares aún es controvertido. En este contexto los autores se preguntan qué relación existe entre la concentración de AU, la actividad de la GGT y las enfermedades cardiovasculares y si se justifica utilizar la concentración de dichos biomarcadores de EO en la evaluación de pacientes con enfermedades cardiovasculares isquémicas.

Dados los antecedentes mencionados, se desarrolló la presente revisión en función de fundamentar si el AU y la GGT pueden constituir biomarcadores de riesgo vascular relacionados con el EO y la ECV.

Métodos

Se realizó una búsqueda que incluyó las principales bases de datos y de gestores de la información (Pubmed/Medline, SciELO, Scopus, Chocrane). Dicha pesquisa se desarrolló durante los meses de marzo de 2019 a febrero de 2020. Del total de artículos recomendados se seleccionaron los que abordaban la relación AU y GGT en la ECV.

Enfermedad cardiovascular como problema de salud

La incidencia y la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) ocupan el primer lugar en las estadísticas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.⁽¹⁶⁾ En Cuba, la cardiopatía isquémica también constituye un problema de salud. Las tasas de morbilidad y mortalidad por enfermedades del corazón fueron creciendo paulatinamente a medida que aumentaba la esperanza de vida. La tasa de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón fue de 144,5 por cada 100 000 habitantes en el año 2018, superior al año 2011 (135,7) y al resto de las causas de muerte del corazón.⁽²⁾

A pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos patogénicos y a la disponibilidad de métodos para la valoración del riesgo cardiovascular desde los estudios de *Framingham*, la evaluación del diagnóstico temprano o de la progresión de la enfermedad continúa siendo un reto para las ciencias. Este estudio y otros de su tipo permitieron conocer los factores de riesgo clásicos de la CI: tabaquismo, diabetes mellitus (DM), HTA, obesidad y dislipidemias, además del sedentarismo.⁽¹⁷⁾El EO interviene en la fisiopatogenia de estos factores.

Estrés oxidativo y disfunción endotelial en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular

Durante el metabolismo aerobio se producen especies reactivas del oxígeno (ERO) que, una vez generadas, promueven reacciones que dañan las biomoléculas que forman parte de las células. Entre las ERO se encuentran el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno, el oxígeno singlete y el radical hidroxilo. Además de las ERO, se describen especies reactivas del nitrógeno, como el óxido nítrico y el peroxinitrito.⁽¹⁸⁾

El EO se expresa por un desbalance entre dichas especies reactivas de alto potencial oxidante, sus productos de oxidación y los sistemas antioxidantes, genéticamente controlados e influenciados por factores epigenéticos. En este desbalance predominarían los oxidantes,⁽¹⁸⁾y se producen o no alteraciones en la relación estructura y función de los diferentes niveles de organización biológica, en la expresión génica y en vías específicas de señalización y control *redox* de la célula.⁽¹⁹⁾

A bajas concentraciones, las ERO pueden inducir una respuesta adaptativa o un efecto benéfico en la célula o el organismo, no así cuando se alcanzan concentraciones elevadas. Esta respuesta hormética se realiza bajo mecanismos de regulación *redox*.⁽¹⁸⁾

Para contrarrestar las ERO o los productos de su acción, el organismo presenta un sistema antioxidante enzimático y no enzimático. Los principales antioxidantes del organismo están constituidos por las enzimas superóxido dismutasas, catalasa y tiol reductasas, y por compuestos como tocoferoles, tocotrienoles, carotenos, ascorbato, ácido lipoico, bilirrubina, ubiquinona, ácido úrico, glutatión y enzimas relacionadas con su metabolismo como la GGT, entre otros.^(18,20)

El AU actúa sobre el radical hidroxilo y el oxígeno singlete, tiene afinidad por el peroxinitrito y acción quelante de hierro. El radical urato que se genera producto de su actividad puede ser

reducido por el glutatión. En el metabolismo del glutatión participa la enzima GGT. Los productos de la actividad de esta enzima garantizan la síntesis intracelular de glutatión. Sin embargo, en presencia de altas concentraciones de AU, incremento en GGT, o ambas, se puede producir daño celular mediado por especies reactivas oxidantes y disfunción endotelial.^(21,22)

El EO se asocia con disfunción endotelial y, por tanto, con la ECV. La disfunción endotelial es consecuencia de la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico y se asocia con un aumento de la expresión de marcadores de daño endotelial, como el factor de necrosis tumoral, la adhesión leucocitaria y la expresión de moléculas de adhesión.⁽¹⁾ En consecuencia, se produce una atenuación de la relajación vascular, aterosclerosis ECV.

Las ERO,⁽²³⁾ altas concentraciones de AU,⁽²¹⁾ elevadas concentraciones de ácido grasos,⁽²⁴⁾ el envejecimiento,⁽²⁵⁾ la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés),⁽²⁶⁾ la hiperglucemia,⁽²⁷⁾ los niveles de adipocinas séricas,⁽²⁸⁾ factores epigenéticos,⁽²⁹⁾ e infecciones virales como el SARS-CoV-2,⁽³⁰⁾ pueden conducir a disfunción endotelial y enfermedad vascular.

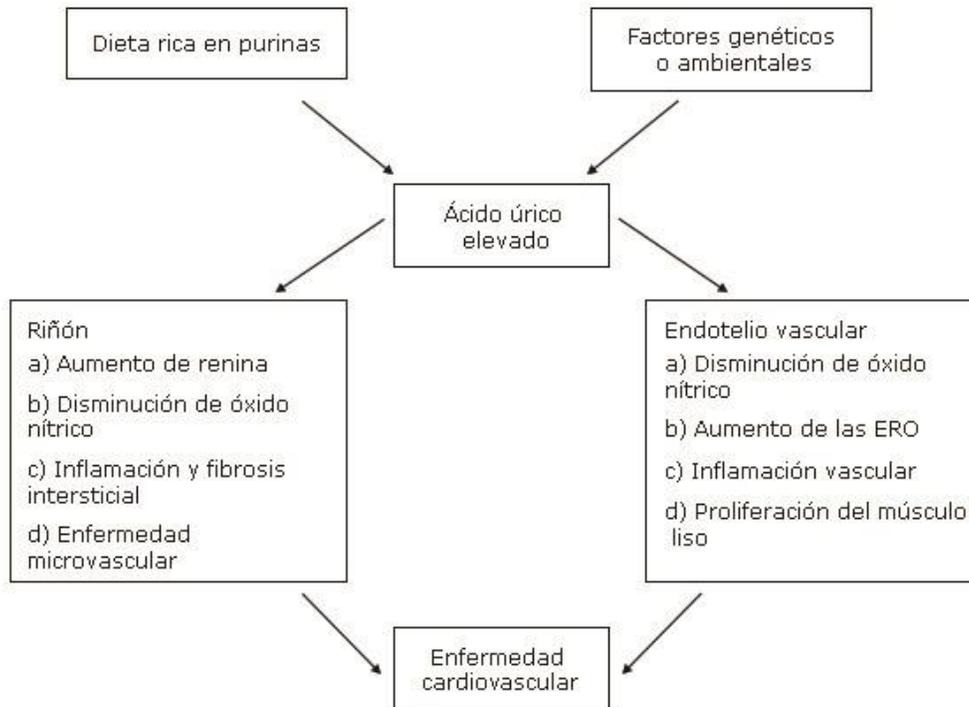
Tanto la concentración de AU como la actividad de la GGT se determinan con frecuencia como parte de los estudios de química sanguínea; sin embargo, poco se conoce de su utilidad en la evaluación vascular. En estudios realizados, además de reconocerse la potencialidad de factor independiente de ECV y sus factores de riesgo, se ha comprobado también su posible sinergismo en función de los cambios vasculares.^(8,14,15)

El ácido úrico en medicina cardiovascular

El AU es un producto del catabolismo de las purinas en el hombre, que se obtiene por la actividad de la enzima xantinaoxidoreductasa. Este proceso se intensifica en condiciones de depleción energética, como ocurre en los fenómenos isquémicos consecuencia de la aterosclerosis.^(21,31)

Aunque se ha referido que el ácido úrico confiere un efecto protector sobre la vasculatura, dadas sus propiedades antioxidantes, también se ha demostrado que este metabolito induce un estado inflamatorio,⁽³¹⁾ activa el sistema renina angiotensina aldosterona a nivel vascular, estimula la proliferación de las células musculares lisas vasculares⁽³²⁾ y la producción de ERO y promueve la disfunción endotelial.⁽²¹⁾

Se plantea una asociación entre los niveles elevados de ácido úrico y el incremento del riesgo cardiovascular (Fig.1).⁽³³⁾



Fuente: Tomado y modificado de Cebollada y otro.⁽³³⁾

Fig.1- Enfermedad cardiovascular mediada por ácido úrico.

Gaubert y otros⁽³⁴⁾, han demostrado asociación entre el AU y la aterosclerosis carotídea y coronaria y de inestabilidad de la placa, así como la presencia de AU en la placa de ateroma. La relación de las cifras elevadas de ácido úrico con la alteración del grosor de íntima media, reconocido indicador de enfermedad aterosclerótica temprana, se demostró también en los estudios de *Qin* y otros⁽³⁵⁾ La concentración de AU fue mayor en los pacientes que tenían enfermedad arterial coronaria diagnosticada por angiografía, mientras que en el *National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologi cFollow-up Survey* se describe una asociación independiente entre altos niveles de AU y la mortalidad cardiovascular.⁽³⁶⁾

Se han sugerido diversos mecanismos por los que el AU podría desempeñar una función patogénica directa en la CI, aunque es todavía incierto si la hiperuricemia es directamente patogénica o si es simplemente un marcador de otros factores de riesgo, teniendo en cuenta que

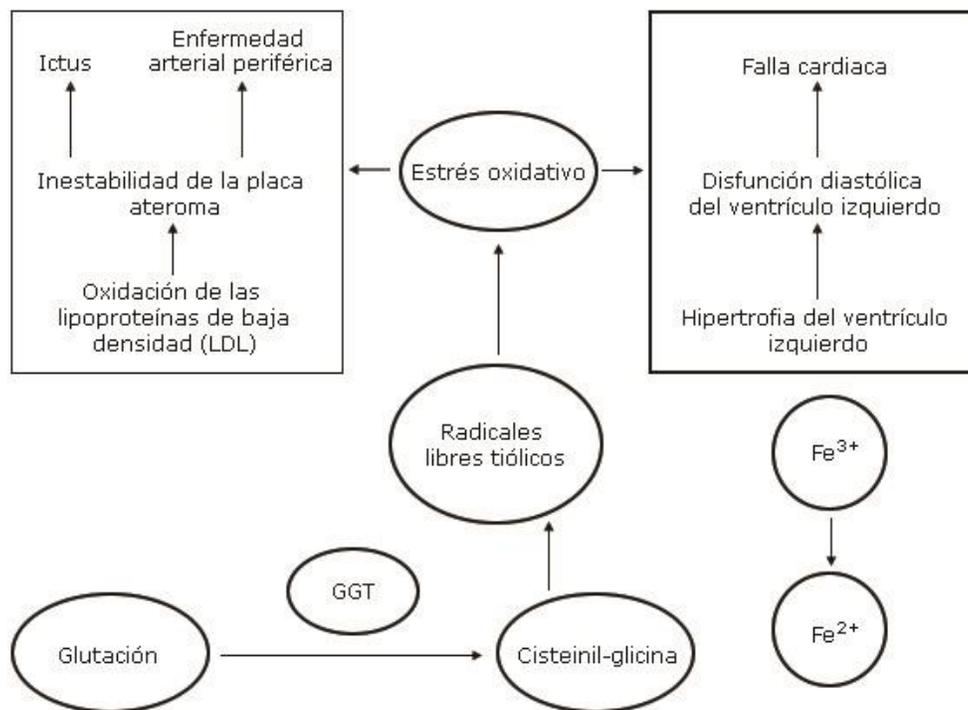
altas concentraciones de AU se han asociado con los factores de riesgo aterosclerótico. Esta relación tiene especial fortaleza si se asocia con la actividad de la GGT.^(8,14,15)

Gamma-glutamyltransferasa y enfermedad cardiovascular

La enzima gamma-glutamyltransferasa o gammaglutamiltranspeptidasa (E.C.2.3.2.2) es una glicoproteína dimérica que se encuentra hacia el lado externo de las membranas de la mayoría de los tipos celulares. La actividad de la GGT es particularmente alta en tejidos con funciones secretoras y absorptivas como el riñón, el sistema biliar, el intestino y el epidídimo. La mayor parte de la GGT del suero humano deriva del tejido hepático.⁽⁶⁾

La enzima cataliza la degradación del glutatión a glutamil y al dipéptido cisteinil-glicina; este último es posteriormente transformado por las dipeptidasas en cisteína y glicina. La degradación del glutatión en el espacio extracelular incrementa la disponibilidad de cisteína, aminoácido que se emplea por las células como precursor en la síntesis intracelular de glutatión.⁽⁸⁾ Por tanto, la GGT contribuye al mantenimiento de las concentraciones fisiológicas del glutatión en el citoplasma y a la defensa celular contra el estrés oxidativo. Sin embargo, en presencia de niveles altos de GGT se puede producir daño a las membranas de las células, liberándose metales que pueden desencadenar efectos prooxidantes.⁽⁶⁾

Se ha sugerido por diversos autores que la GGT se asocia con eventos cardiovasculares y con el riesgo de muerte (Fig.2).^(37,38)



Fuente: Tomado y modificado de Seo y otro.⁽³⁸⁾

Fig.2- Posible mecanismo de la enzima Gamma-glutamyltransferasa como marcador de enfermedad cardiovascular basada en la hipótesis del estrés oxidativo.

Villegas y otros⁽³⁷⁾ destacan la presencia de la enzima GGT catalíticamente activa en placas ateroscleróticas carotídeas y coronarias. Estos autores demostraron en su estudio la asociación positiva entre valores séricos más altos de GGT y el riesgo aumentado de evento vascular cerebral isquémico.

En 2018, Kim y otros⁽³⁹⁾ reportaron el valor predictivo de la GGT en relación con la mortalidad a largo plazo de los pacientes con Infarto del miocardio.

El *Framingham Offspring Study* fue uno de los primeros estudios epidemiológicos iniciados para comprobar la asociación de la GGT con el riesgo y la enfermedad cardiovascular. En este estudio se realizó el seguimiento a 3203 pacientes durante 10 años y se concluyó que la GGT se asoció con un mayor índice de masa corporal, un incremento de la presión arterial y de la concentración de las lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y glucosa.⁽⁴⁰⁾

Acción sinérgica del ácido úrico y gamma-glutamyltransferasa

Varios autores^(8,14,15) han demostrado la asociación del aumento de las concentraciones de AU en sangre y la actividad de la enzima GGT en los fenómenos adversos en medicina vascular.

Se plantean diferentes expresiones clínicas de dicho fenómeno en el cual subyace el mecanismo oxidativo. Las expresiones clínicas pueden ir desde la disfunción diastólica,⁽¹⁴⁾ hasta las alteraciones como diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico,^(8,15) condiciones todas relacionadas con el daño cardiovascular.

En una investigación realizada por *Yunus* y otros, en la que se correlacionaron AU y GGT con obesidad, se obtuvo asociación positiva para hombres y mujeres obesas. Según los autores, esto se debe a que la obesidad causa aumento del tejido adiposo y consiguientemente aumento de la producción de xantinaoxidoreductasa y ácido úrico. Por otra parte, la obesidad también promueve el depósito de grasas en el hígado (hígado graso no alcohólico), la generación de ERO y el aumento de la GGT. Esta asociación aunque más débil, fue obtenida también en sujetos no obesos.⁽⁴¹⁾

Un resultado similar al anterior fue obtenido por *Bertoli* y otros, en la que obtuvieron asociación tanto para AU como para GGT con la presencia de tejido adiposo visceral. En el caso del ácido úrico hubo además correlación con la circunferencia de cintura.⁽⁴²⁾ De la misma manera, *Ortakoyloglu* y otros demostraron asociación entre AU, GGT y proteína C reactiva con el desarrollo de hipertensión *no dipper*, lo cual pudiera justificar un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes hipertensos con alteración sinérgica de las concentraciones de estas variables en sangre.⁽²²⁾

Conclusiones

El AU y la GGT son biomarcadores de estrés oxidativo. Los niveles plasmáticos pueden reflejar el desarrollo de eventos cardiovasculares que se producen como consecuencia de la aterosclerosis y que involucran al estrés oxidativo como mecanismo fisiopatogénico. El estudio de estos biomarcadores resulta de utilidad para una prevención efectiva, un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno de las enfermedades cardiovasculares.

Referencias bibliográficas

1. Scioli GM, D'Amico F, Rodríguez Guzmán R, Céspedes Miranda EM, Orlandi A. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction contributes to cardiovascular disease. *Rev Cub Inv Biomed.* 2019 [acceso: 09/09/2019]; 38(1). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/168>
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2019.
3. Vilches E, Ochoa LA, González M, Ramos L, Tamayo ND, García D. Impacto de la hipertensión arterial esencial y la cardiopatía isquémica en víctimas de muerte cardíaca súbita. *Rev Cub Salud Pub.* 2016 [acceso: 09/09/2019]; 42(3):432-41. Disponible en: <https://www.scielo.org/pdf/rcsp/2016.v42n3/432-441/es>
4. Patel P, Ordunez P, DiPette D, Escobar MC, Hassell T, Wyss F, *et al.* For the Standardized Hypertension Treatment and Prevention Network. Improved Blood Pressure Control to Reduce Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality: The Standardized Hypertension Treatment and Prevention Project. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016 [acceso: 09/09/2019]; 18(12):1284-94. Disponible en: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rpsp/v41/1020-4989-RPSP-41-1.pdf
5. Cabrera E, Parlá J, Ncogo JO, Lezcano SE, Rodríguez J, Echevarría EV. Relación del riesgo cardiovascular global con el ácido úrico y algunos componentes del síndrome metabólico. *Rev Cub Endocrinol.* 2018 [acceso: 09/09/2019]; 29(2) Disponible en: <https://scielo.sld.cu/pdf/end/v29n2/end04218.pdf>
6. Céspedes Miranda EM, Rodríguez Guzmán R, Suárez Castillo N. Gamma-glutamyltransferasa y enfermedad cardiovascular. *ArchHosp Calixto García.* 2019 [acceso: 09/09/2019]; 7(2):260-73. Disponible en: <http://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/366>
7. Dogan A, Arsian A, Yucel H, Aksoy F, Icli A, Ozaydin M, *et al.* Gamma-glutamyltransferase, inflammation and cardiovascular risk factors in isolated coronary artery ectasia. *Rev Port Cardiol.* 2016 [acceso: 09/09/2019]; 35(1):33-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2174204916000040>

8. Vidanapathirana DM, Jasinge EA, Saramanayake D, Wickramasinghe P. Association of serum uric acid and gamma-glutamyltransferase with obesity related metabolic derangements in a cohort of children with obesity in Sri Lanka. *Ceylon Medical J.* 2019;64:125-32.
9. Luño J, Goicochea M, García-de Vinuesa S. Introducción: avances en el tratamiento de la gota. *Nefrología Sup Ext.* 2012;3(2):1-7.
10. Vázquez-Ávila JA, Zetina- Martínez M, Duarte-Mote J. Hiperuricemia e hipertensión arterial sistémica: ¿cuál es la relación? *Med Intern Mex.* 2018 [acceso: 09/09/2019]; 34(2):378-87. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000200009&lng=es
11. Rahimi- Sakak F, Maroofi M, Rahamani J, Bellissimo N, Hekmatdoost A. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose - response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2019;19(1):218-26.
12. Cibicoka L, Karadasek D. Uric acid as a risk factor for cardiovascular diseases. *Vnitr Lek.* 2016;62(11):919-23.
13. Chang CC, Wu CH, Liu LK, Chou RS, Kuo CS, Huang PH. Association between serum uric acid and cardiovascular risk in non hypertensive and non diabetic individuals: The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study. *Asia Pac J Public Health.* 2018;8:5234.
14. Radovanic S, Savic- Radojevic A, Pekmezovic T, Markovic T, Memom L, Jelic S, *et al.* El ácido úrico y la actividad de gamma-glutamyltransferasa se asocian a los índices de remodelado ventricular izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. *RevEspCardiol.* 2014;67(8):632-42.
15. Lee S, Kim K, Kim KN. Combined effect of serum gamma-glutamyltransferase and uric acid on incidence of Diabetes Mellitus. A longitudinal study. *Medicine.* 2017 [acceso: 09/09/2019]; 96(17):e6901. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28489802>
16. Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Geneva, World Health Organization; 2016. [acceso: 09/09/2019]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
17. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Disease: A Historical Perspective. *Lancet.* 2014;383;(9921):999-1008. DOI: [10.1016/s0140-6736\(13\)617523](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)617523)
18. Ifeany OE. A review on free radicals and antioxidants. *IntJ Curr ResMed Sci.* 2018;4:123-33.

19. Galina MA, Ortiz M, Guerrero M. Estrés oxidativo y antioxidantes. *Avanc Invest Agrop.* 2018;22(1):47-61.
20. Mohammed MT, Kadhim SM, Noori AM, Abbas J, Abbas SI. Free radicals and human health. *Internat J Innov Sci Res.* 2015;4(6):218-23.
21. Céspedes EM, Rodríguez R, Suárez N. Ácidoúrico y estrés oxidativo contribuyen a la enfermedad cardiovascular a través de la disfunción endotelial y la insulinorresistencia. *Rev Cub Invest Biomed.* 2019 [acceso: 09/09/2019]; 38(4). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/241>
22. Ortakoyoglu A, Boz B, Dizdar OS, Avci D, Cetinkaya Ali, Baspinar O. The association of serum gamma-glutamyltranspeptidase level and other laboratory parameters with blood pressure in hypertensive patients under ambulatory blood pressure monitoring. *Therap Clin Risk Manag.* 2016; 12:1395-401.
23. Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *VascPharmacol.* 2018;100:1-19. DOI: [10.1016/j.vph.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005)
24. Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):50. DOI: [10.1186/s12929-017-0357-5](https://doi.org/10.1186/s12929-017-0357-5)
25. Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med.* 2017;281:471-82. DOI: [10.1111/joim.12605](https://doi.org/10.1111/joim.12605)
26. Watt J, Kennedy S, Ahmed N, Hayhurst J, McClure JD, Berry C. The relationship between oxidized LDL, endothelial progenitor cells and coronary endothelial function in patients with CHD. *Open Heart.* 2016;3(1):e000342. DOI: [10.1136/openhrt-2015-000342](https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000342)
27. Zhu W, Yuan Y, Liao G. Mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia-induced endothelial injury through modulation of mitophagy. *Cell Death Dis.* 2018 [acceso: 09/09/2019]; 837:9. <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0861-x>
28. Piepoli FM, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. DOI: [10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106)
29. Rodríguez-Guzmán R, Guzmán P, Dorta-Contreras AJ. Estrés oxidativo y epigenética en la obesidad, el síndrome metabólico y la percepción olfativa. *RevNeurol.*2020;70(7):270.

30. Vargas Z, Flammar AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinckernagel AS. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
31. Vargas G. Ácido úrico y síndrome metabólico: “causa o efecto”. *Arch Medic Familiar*. 2017;19(4):155-69.
32. Arocha JI, Amair P, Navarrete LM, López D, Amarista F, Straga J. Implicaciones del ácido úrico en el riesgo cardiovascular. *Avances Cardiol*. 2014;34(3):239-51.
33. Cebollada J, Gimeno JA. Ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión y Riego Vascular*. 2012;29(2):36-43.
34. Gaubert M, Marlinge M, Alessandrini M, Laine M, Bonello L, Fromonot J, *et al*. Uric acid levels are associated with endothelial dysfunction and severity of coronary atherosclerosis during a first episode of acute coronary syndrome. *Purinergic Signal*. 2018;14(2):191-9. DOI: [10.1007/s11302-018-9604-9](https://doi.org/10.1007/s11302-018-9604-9)
35. Qin L, Yon Z, Kehui D, Anxin W, Xing Y, Caifeng Z, *et al*. The association between serum uric acid levels and the prevalence of vulnerable atherosclerotic carotid plaque: a cross sectional study. *Sci Rep*. 2015(11);5:10003. DOI: [10.1038/srep10003](https://doi.org/10.1038/srep10003)
36. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*. 2000 [acceso: 09/09/2019]; 283(18):2404-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10815083>
37. Villanueva J, Huerta S, Huerta D, Lozada CA. Asociación entre la elevación sérica de gamma-glutamyltransferasa y riesgo aumentado de evento vascular cerebral isquémico en población mexicana. *Med Int Mexico*. 2019;35(3):337-43.
38. Seo Y, Aonuma K. Gamma-glutamyltransferase is a biomarker risk for cardiovascular disease. *Circ J*. 2017;81:783-5
39. Kim JG, Chang K, Choo EH, Lee JM, Seung KB. Serum gamma-glutamyl transferase is a predictor of mortality in patients with acute myocardial infarction. *Medicine*. 2018 [acceso: 09/09/2019]; 97(29):e11393. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086492/pdf/medi-97-e11393.pdf>
40. Franzini M, Fornaciari I, Rong J, Larson MG, Passino C, Emdin M, *et al*. Correlates and reference limits of plasma gamma-glutamyltransferase fractions from the Framingham Heart

Study. Clin Chim Acta. 2013 [acceso: 09/09/2019]; 417:19-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4154585/pdf/nihms-609045.pdf>

41. Yunus YM, Muniandy W, Lai HI. Comparison of serum uric acid and gamma-glutamyltranspeptidase level in obese and non-obese individuals. Int J Acad Res Bus Soc Sci. 2017 [acceso: 09/09/2019]; 7:3 Disponible en: http://hrmars.com/hrmars_papers/Comparison_of_Serum_Uric_Acid_and_Gamma-Glutamyltranspeptidase_%28GGT%29_Level_in_Obese_Individuals_and_Non-Obese_Individual.pdf

42. Bertoli S, Leone A, Vignati L, Spadafranca A, Bedogni G, Vanzulli A, *et al.* Metabolic correlates of subcutaneous and visceral abdominal fat measured by ultrasonography: a comparison with waist circumference. Nutr J. 2016 [acceso: 09/09/2019]; 15:2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732788>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Roger Rodríguez-Guzmán: organización del trabajo, recogida de la información, redacción definitiva del artículo, revisión final.

Ela María Céspedes Miranda: revisión bibliográfica, redacción del artículo, revisión final.

Niurelkis Suárez Castillo: revisión bibliográfica, revisión final.