



Camelia DIACONU✉

International Secretary General of the Balkan Medical Union
President of the Romanian National Section

Secrétaire Général International de l'Union Médicale Balkanique
Présidente de la Section Nationale Roumaine

EDITORIAL

<https://doi.org/10.31688/ABMU.2019.54.2.219>

OXIDATIVE STRESS AND HEART FAILURE

Oxidative stress is involved in the pathophysiology of many chronic diseases, including heart failure. Oxidative stress is an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the antioxidant defense. The overproduction of ROS can lead to cellular damage and eventually cellular death. This applies also in patients with chronic heart failure, who present a dramatic increase of oxidative stress associated with a pronounced decrease of the antioxidant defense mechanisms. The components of the antioxidant defense mechanism of myocardial cells are superoxide dismutase (SOD), catalase, nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺), glutathione peroxidase (GPx), and glutathione (GSH). Experimental animal studies have demonstrated the decrease of the activity of SOD, catalase and GPx in animal models with heart failure^{1,2}. Furthermore, excessive ROS induce myocardial fibroblasts proliferation with cardiac remodeling. The promising results of experimental studies in animals with heart failure led to the hypothesis that oxidative stress may be a therapeutic target in patients with heart failure. Clinical trials have studied the effects of antioxidant treatments in humans with heart failure. Treatment of oxidative stress can have different approaches: inhibition of oxidative stress producers, increase of endogenous antioxidant capacity, and increase of antioxidant capacity by administration of exogenous antioxidants, such as vitamin C, vitamin A, vitamin E, folic acid. Inhibition of

LE STRESS OXYDATIF ET L'INSUFFISANCE CAR- DIAQUE

Le stress oxydatif est impliqué dans la physiopathologie de nombreuses maladies chroniques, y compris l'insuffisance cardiaque. Le stress oxydatif est un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la défense antioxydante. La surproduction de ROS peut entraîner des dommages cellulaires et éventuellement la mort cellulaire. Ceci s'applique également aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, qui présentent une augmentation dramatique du stress oxydatif associée à une diminution prononcée des mécanismes de défense anti-oxydants. Les composants du mécanisme de défense anti-oxydant des cellules du myocarde sont la superoxyde dismutase (SOD), la catalase, le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺), la glutathion-péroxydase (GPx) et la glutathion (GSH). Des études expérimentales sur des animaux ont démontré la diminution de l'activité de la SOD, de la catalase et du GPx dans des modèles animaux atteints d'insuffisance cardiaque^{1,2}. De plus, des ROS excessives induisent une prolifération des fibroblastes du myocarde avec un remodelage cardiaque. Les résultats prometteurs d'études expérimentales chez des animaux souffrant d'insuffisance cardiaque ont conduit à l'hypothèse selon laquelle le stress oxydatif pourrait constituer une cible thérapeutique chez les patients insuffisants cardiaques. Des essais cliniques ont étudié les effets des traitements antioxydants chez l'homme atteint d'insuffisance cardiaque. Le

✉ **Correspondence address:** Camelia DIACONU
email drcameliadiaconu@gmail.com

xanthine oxidase by the administration of allopurinol or oxypurinol in patients with chronic heart failure is the most studied treatment^{3,4}. Different trials have demonstrated that treatment with allopurinol or oxypurinol (inhibitors of oxidative stress) had beneficial effects on myocardial function, endothelial dysfunction, and led to the decreased levels of serum natriuretic peptides and improved left ventricle ejection fraction^{3,4}. Other trials failed to demonstrate the beneficial effects of oxypurinol⁵. Other clinical studies focused on the effects of increasing the antioxidant capacity in patients with heart failure, by administration of vitamin A, vitamin C, vitamin E or folic acid. Despite the initial enthusiasm regarding the effects of these antioxidants, a recent meta-analysis of 50 randomized trials on their cardiovascular effects, including almost 300,000 patients, has demonstrated that supplementation with vitamins and other antioxidants failed to demonstrate a decrease of the cardiovascular risk. The third therapeutic approach, increase of endogenous antioxidant capacity, may be achieved by supplementation of cellular antioxidants GSH and NAD⁺⁶. This strategy has been studied only in a few trials, but their results until now seem to be promising. Supplementation with NAC, which is a precursor of GSH, in patients with chronic heart failure can be a potential approach in order to decrease the oxidative stress secondary to myocardial injury⁶.

The improvement of the expression and activity of the gamma-glutamyl cycle and NAD⁺ producers is another option to increase the endogenous production of antioxidants in heart failure. Some studies have demonstrated that a few components of the gamma-glutamyl cycle (gamma-glutamyl-cysteine synthetase, GPx, OPLAH) are correlated with the risk of heart failure and its progression⁷. Therefore, the overexpression of these enzymes may have cardioprotective effects. OPLAH is a cytoplasmic enzyme of the GSH cycle, with a central function in the gamma-glutamyl cycle and also with an important antioxidant function; its expression is decreased in heart failure. Therefore, the stimulation of the expression and activity of OPLAH in patients with heart failure may play an important role for their prognosis.

In conclusion, oxidative stress may play an important role in patients with chronic heart failure. Experimental studies have demonstrated the beneficial effects of therapies addressing the oxidative stress in animals. However, until now, these effects have not been fully demonstrated by clinical trials in humans. Further antioxidant strategies must be studied.

traitement du stress oxydatif peut avoir différentes approches : inhibition des producteurs de stress oxydatif, augmentation de la capacité antioxydante endogène et augmentation de la capacité antioxydante par l'administration d'antioxydants exogènes, tels que la vitamine C, la vitamine A, la vitamine E et l'acide folique. L'inhibition de la xanthine oxydase par l'administration d'allopurinol ou d'oxypurinol chez les patients insuffisants cardiaques chroniques est le traitement le plus étudié^{3,4}. Différents essais ont démontré que le traitement par l'allopurinol ou l'oxypurinol (inhibiteurs du stress oxydant) avait des effets bénéfiques sur la fonction myocardique, un dysfonctionnement endothélial et une diminution des niveaux de peptides natriurétiques sériques et une fraction améliorée de l'éjection du ventricule gauche^{3,4}. D'autres essais n'ont pas démontré les effets bénéfiques de l'oxypurinol⁵. D'autres études cliniques ont porté sur les effets de l'augmentation de la capacité antioxydante chez les patients insuffisants cardiaques, par l'administration de vitamine A, de vitamine C, de vitamine E ou d'acide folique. Malgré l'enthousiasme initial suscité par les effets de ces antioxydants, une méta-analyse récente de 50 essais randomisés sur leurs effets cardiovasculaires, incluant près de 300 000 patients, a démontré qu'une supplémentation en vitamines et autres antioxydants ne permettait pas de démontrer une diminution du risque cardiovasculaire. La troisième approche thérapeutique, à savoir l'augmentation de la capacité antioxydante endogène, peut être obtenue par la supplémentation en antioxydants cellulaires GSH et NAD⁺⁶. Cette stratégie n'a été étudiée que dans quelques essais, mais leurs résultats semblent jusqu'à présent prometteurs. La supplémentation en NAC, précurseur du GSH, chez les patients insuffisants cardiaques chroniques peut constituer une approche potentielle pour réduire le stress oxydatif lié à une lésion du myocarde⁶.

L'amélioration de l'expression et de l'activité du cycle gamma-glutamyl et des producteurs de NAD⁺ est une autre option permettant d'accroître la production endogène d'antioxydants dans l'insuffisance cardiaque. Certaines études ont démontré que quelques composants du cycle gamma-glutamyl (gamma-glutamyl-cystéine synthétase, GPx, OPLAH) sont corrélés au risque d'insuffisance cardiaque et à sa progression⁷. Par conséquent, la surexpression de ces enzymes peut avoir des effets cardioprotecteurs. OPLAH est une enzyme cytoplasmique du cycle GSH, qui joue un rôle central dans le cycle gamma-glutamyl et qui possède également une fonction antioxydante importante. Son expression est diminuée dans l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, la stimulation de l'expression et de l'activité de l'OPLAH chez les patients insuffisants

cardiaques peut jouer un rôle important dans leur pronostic.

En conclusion, le stress oxydatif peut jouer un rôle important chez les patients insuffisants cardiaques chroniques. Des études expérimentales ont démontré les effets bénéfiques des thérapies destinées à lutter contre le stress oxydatif chez les animaux. Cependant, jusqu'à présent, ces effets n'ont pas été complètement démontrés par les essais cliniques chez l'homme. Des stratégies antioxydantes supplémentaires doivent être étudiées.

„No conflict of interest.“

REFERENCES

1. Khaper N, Singal PK. Effects of afterload-reducing drugs on pathogenesis of antioxidant changes and congestive heart failure in rats. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:856-861.
2. Khaper N, Kaur K, Li T, Farahmand F, Singal PK. Antioxidant enzyme gene expression in congestive heart failure following myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 2003;251:9-15.
3. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301-2309.
4. Farquharson CAJ, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:221-226.
5. Freudenberger RS, Schwarz RP, Brown J, et al. Rationale, design and organization of an efficacy and safety study of oxypurinol added to standard therapy in patients with NYHA class III-IV congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:1509-1516.
6. Mehra A, Shotan A, Ostrzega E, Hsueh W, Vasquez-Johnson J, Elkayam U. Potentiation of isosorbide dinitrate effects with N-acetylcysteine in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1994;89:2595-2600.
7. Schupp N, Schmid U, Heidland A, Stopper H. Rosuvastatin protects against oxidative stress and DNA damage in vitro via up-regulation of glutathione synthesis. *Atherosclerosis* 2008;199:278-287.