

Prognostický význam elevace funkčních jaterních testů u akutních koronárních syndromů s manifestním srdečním selháním

K. Vyskočilová¹, L. Špinarová¹, J. Špinar², J. Vítovec¹, S. Littnerová³, T. Mikušová¹, J. Pařenica², J. Jarkovský³

¹ I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně a Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno

² Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

³ Institut biostatistiky a analýz LF a PŘF MU, Brno

Souhrn

Úvod: Prognostický význam laboratorních parametrů asociovaných s postižením jater byl prokázán v mnoha studiích, nicméně jen málo prací sleduje prediktivní vliv jaterních enzymů u akutních koronárních syndromů (AKS). Cílem naší práce bylo zjistit prognostický vliv abnormalit funkčních jaterních testů u pacientů hospitalizovaných pro AKS s manifestním srdečním selháním. **Metodika a výsledky:** Z celkového souboru 8 818 pacientů v registru AHEAD (Acute Heart Failure Database) bylo vybráno 359 pacientů s diagnózou AKS a dostupnými hodnotami aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), alkalické fosfatázy (ALP) a gamaglutamyltransferázy (GGT). Výskyt abnormálních hodnot zkoumaných laboratorních parametrů v našem souboru byl následující – AST u 71,3 %, ALT u 55,2 %, ALP u 11,7 % a GGT u 31,8 % pacientů. S krátkodobou (30denní) celkovou mortalitou byly významně asociovány abnormální hodnoty AST a ALT, zatímco dlouhodobou celkovou mortalitu signifikantně ovlivňovaly abnormality AST, ALP a GGT. **Závěr:** I přes vývoj moderních biomarkerů myokardiální ischemie zůstává role funkčních jaterních testů díky jejich snadné proveditelnosti a cenové dostupnosti v diagnostice infarktu myokardu nezastupitelná. Jak však naznačují výsledky naší studie, neméně důležitý je i jejich prediktivní význam.

Klíčová slova

jaterní testy – akutní srdeční selhání – infarkt myokardu – prognóza

Prognostic significance of liver enzyme elevations in acute coronary syndromes

Abstract

Introduction: The prognostic significance of the laboratory parameters associated with hepatic impairment has been proven in many studies. However, only a few of them focused on the predictive value of liver enzymes in acute coronary syndromes (ACS). The aim of our study was to evaluate the prognostic significance of abnormal liver function tests in patients hospitalised with ACS and concomitant acute heart failure. **Methods and results:** Of 8,818 patients included in the AHEAD (Acute Heart Failure Database) registry, 359 patients had ACS on admission and complete records on aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), g-glutamyltransferase (GGT), and alkaline phosphatase (ALP) serum levels. The incidence of abnormalities was as follows – AST in 71.3%, ALT in 55.2%, ALP in 11.7% and GGT in 31.8%. A significant association with short-term (30-day) mortality was found in AST and ALT. A significant influence of AST, ALP and GGT was found in the case of long-term mortality. **Conclusion:** Despite the development of modern myocardial ischaemia biomarkers, the role of liver function tests due to their high accessibility and affordability remains irreplaceable. As indicated by our study, the predictive value of liver enzymes is also highly important.

Keywords

liver function tests – acute heart failure – myocardial infarction – prognosis

Úvod

Prognostický význam laboratorních parametrů asociovaných s postižením jater u pacientů se srdečním selháním byl prokázán v mnoha studiích, nicméně jen málo prací sleduje prediktivní význam funkčních jaterních testů u akutních koronárních syndromů (AKS), které se podílí až na 51 % nově diagnostikovaných případů akutního

srdečního selhání [1]. Dominantními ukazateli nepříznivé prognózy u akutního dekompenzovaného srdečního selhání jsou především jaterní transaminázy – aspartátaminotransferáza (AST) a alaninaminotransferáza (ALT) [2]. Naproti tomu u pacientů s chronickým srdečním selháním se uplatňují převážně abnormality sérového bilirubinu a jaterních enzymů cholestatického typu –

alkalické fosfatázy (ALP) a gamaglutamyltransferázy (GGT) [3–5].

Cílem naší práce bylo zjistit prevalenci a prognostický vliv abnormalit funkčních jaterních testů u pacientů hospitalizovaných pro AKS se srdečním selháním ve stadiích Killip II–IV (mírným srdečním selháním, plicním edémem a kardiogenním šokem).

Tab. 1. Základní charakteristika souboru.

	Celkem ¹ (n = 359)	STEMI (n = 228)	NSTEMI (n = 131)	p
Demografická a klinická data				
věk (roky)	74 (64; 81)	71 (63; 79)	76 (68; 82)	0,002
pohlaví (ženy)	126 (35,1 %)	81 (35,5 %)	45 (34,4 %)	0,822
body mass index	27 (25; 30)	27 (24; 30)	28 (26; 31)	0,088
tepová frekvence (za min.)	85 (70; 100)	85 (71; 99)	88 (70; 105)	0,090
systolický TK (mm Hg)	128 (110; 150)	120 (106; 145)	140 (120; 165)	< 0,001
diastolický TK (mm Hg)	80 (69; 90)	72 (60; 80)	80 (70; 90)	< 0,001
ejekční frakce levé komory (%)	35 (30; 40)	35 (27; 40)	35 (30; 45)	0,202
funkční třída NYHA III/IV	144 (41,5 %)	87 (40,1 %)	57 (43,8 %)	0,493
de novo srdeční selhání	71 (19,8 %)	31 (13,6 %)	40 (30,5 %)	< 0,001
plicní edém (Killip III)	85 (23,7 %)	38 (16,7 %)	47 (35,9 %)	< 0,001
kardiogenní šok (Killip IV)	86 (24,0 %)	74 (32,5 %)	12 (9,2 %)	< 0,001
významná ICHS ²	306 (85,2 %)	109 (83,2 %)	197 (86,4 %)	0,414
PCI za hospitalizace	237 (68,5 %)	174 (78,4 %)	63 (50,8 %)	< 0,001
CABG za hospitalizace	15 (4,3 %)	10 (4,5 %)	5 (4,0 %)	0,835
fibrilace síní	62 (17,3 %)	35 (15,4 %)	27 (20,6 %)	0,208
Anamnéza				
hypertenze	262 (75,3 %)	151 (69,3 %)	111 (85,4 %)	0,001
diabetes mellitus	168 (48,3 %)	96 (44,0 %)	72 (55,4 %)	0,040
dyslipidemie	21 (6,0 %)	8 (3,7 %)	13 (10,0 %)	0,019
předchozí infarkt myokardu	94 (27,0 %)	43 (19,7 %)	51 (39,2 %)	< 0,001
předchozí PCI nebo CABG	53 (15,2 %)	21 (9,6 %)	32 (24,6 %)	< 0,001
stav po implantaci PM/ICD/CRT	20 (5,7 %)	9 (4,1 %)	11 (8,5 %)	0,099
CHOPN	44 (12,6 %)	21 (9,6 %)	23 (17,7 %)	0,031
předchozí CMP nebo TIA	56 (16,1 %)	28 (12,8 %)	28 (21,5 %)	0,035
Chronická medikace při přijetí				
ACE inhibitor/blokátor angiotenzinových receptorů	236 (72,8 %)	140 (70,7 %)	96 (76,2 %)	0,277
beta-blokátor	133 (41,0 %)	63 (31,8 %)	70 (55,6 %)	< 0,001
spironolakton	140 (43,2 %)	83 (41,9 %)	57 (45,2 %)	0,557
diuretikum	113 (34,9 %)	59 (29,8 %)	54 (42,9 %)	0,017
statin	116 (35,8 %)	59 (29,8 %)	57 (45,2 %)	0,005
kalciový antagonist	82 (25,3 %)	40 (20,2 %)	42 (33,3 %)	0,009
digoxin	11 (3,4 %)	8 (4,0 %)	3 (2,4 %)	0,410
jiné antiarytmikum	39 (12,0 %)	28 (14,1 %)	11 (8,7 %)	0,137
nitrát	73 (22,5 %)	23 (11,6 %)	50 (39,7 %)	< 0,001
antiagregans	266 (82,1 %)	159 (80,3 %)	107 (84,9 %)	0,286
antikoagulans	95 (29,3 %)	66 (33,3 %)	29 (23,0 %)	0,045

¹ Data jsou prezentována jako číslo (procento) nebo medián (interkvartilové rozmezí).

² Stenóza nad 50 % minimálně u jedné tepny kalibru nad 2 mm.

ACE – angiotenzin konvertující enzym; CABG – aortokoronární bypass; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; CRT – srdeční resynchronizační terapie; CMP – cévní mozková příhoda; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; NSTEMI – akutní infarkt myokardu bez elevací ST úseků; NYHA – New York Heart Association; PCI – perkutánní koronární intervence; PM – kardiostimulátor; STEMI – akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseků; TIA – tranzitorní ischemická ataka; TK – krevní tlak

Soubor pacientů a metody

Provedli jsme subanalýzu dat z rozsáhlého českého registru akutního srdečního selhání AHEAD (Acute Heart Failure Database). Metodika zadávání patientských dat do registru

a technické aspekty jejich zpracování byly publikovány již dříve [1,6–11].

Od prosince 2004 do konce října 2012 byly do registru vloženy údaje o 8 818 pacientech hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání.

Z nich byli při přijetí vybráni pacienti s diagnózou AKS a dostupnými hodnotami AST, ALT, ALP a GGT. Krevní odběry byly získány bezprostředně po přijetí do nemocnice nebo nalačno druhý den po přijetí. Za abnormální

byly považovány hodnoty přesahující horní limit normy (HLN) laboratoře daného centra. Informace o celkové mortalitě byly poskytnuty Ústavem zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR Praha).

Statistická analýza byla provedena v Institutu biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity za použití softwaru SPSS 21.0.0 (Statistical Package for Social Sciences). Kategoriální proměnné byly charakterizovány absolutní a relativní četností jejich kategorií, spojitě proměnné byly popsány mediánem s 5% a 95% kvantilem jako ukazatelem rozsahu dat. K testování významnosti rozdílů byl u binárních proměnných použit Fisherův exaktní test, u kategoriálních proměnných chí-kvadrát test maximální věrohodnosti a u spojitých proměnných Mann-Whitney U test. Pro analýzu přežití pacientů v závislosti na přítomnosti abnormalit jaterních testů byla použita Kaplan-Meierova metoda, následné srovnání celkové mortality jednotlivých zkoumaných skupin bylo provedeno prostřednictvím Log-Rank testu. Pro popis krátkodobé mortality byl aplikován poměr šancí (OR – Odds Ratio) s 95% intervaly spolehlivosti (95% CI – Confidence Interval). Za statisticky významný byl považován rozdíl na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Z celkového souboru 8 818 pacientů v registru AHEAD bylo vybráno 359 pacientů s diagnózou AKS při přijetí a dostupnými hodnotami AST, ALT, ALP a GGT. Celkem 228 pacientů mělo akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseků (STEMI) a 131 pacientů bez elevací ST úseků (NSTEMI). Průměrná doba sledování byla 24 měsíců (0–80 měsíců).

Tab. 1 ukazuje základní charakteristiku souboru. Průměrný věk pacientů byl 74 let, v souboru převažovali muži (64,9 %). Pacienti se STEMI byli mladší, měli nižší hodnoty krevního tlaku a méně často se u nich vyskytovalo de novo srdeční selhání. Pacienti s NSTEMI byli naopak starší, v anamnéze měli vyšší podíl hypertenze, diabetu a dyslipidemie. Co se týče manifestace srdečního selhání, ve skupině se STEMI byl vyšší podíl pacientů s kardiogenním šokem (Killip IV), zatímco u pacientů s NSTEMI byl častější plicní edém (Killip III).

Výskyt abnormálních hodnot zkoumaných laboratorních parametrů v našem souboru byl následující – AST u 71,3 %, ALT u 55,2 %, ALP u 11,7 % a GGT u 31,8 % pacientů. Elevace jaterních transamináz byly signifikantně

Tab. 2. Prevalence abnormalit jaterních testů v závislosti na typu infarktu myokardu.

	Celkem (n = 359)	STEMI (n = 228)	NSTEMI (n = 131)	p
AST	256 (71,3 %)	183 (80,3 %)	73 (55,7 %)	< 0,001
ALT	198 (55,2 %)	149 (65,4 %)	49 (37,4 %)	< 0,001
ALP	42 (11,7 %)	24 (10,5 %)	18 (13,7 %)	0,366
GGT	114 (31,8 %)	70 (30,7 %)	44 (33,6 %)	0,573

Tab. 3. Distribuce abnormalit jaterních testů v závislosti na typu infarktu myokardu.

	Celkem ¹ (n = 359)	STEMI (n = 228)	NSTEMI (n = 131)	p
AST (xHLN)	2,1 (0,4; 24,1)	4,0 (0,6; 28,7)	1,1 (0,4; 16,5)	< 0,001
ALT (xHLN)	1,1 (0,3; 7,0)	1,3 (0,4; 6,8)	0,7 (0,3; 7,6)	< 0,001
ALP (xHLN)	0,6 (0,4; 1,4)	0,6 (0,4; 1,3)	0,6 (0,3; 1,4)	0,882
GGT (xHLN)	0,7 (0,2; 3,1)	0,7 (0,2; 2,8)	0,6 (0,2; 3,7)	0,658

¹Data jsou prezentována jako medián (5. a 95. percentil).

HLN – horní limit normy

Tab. 4. Třicetidenní mortalita v závislosti na abnormalitách jaterních testů.

	Normální hodnoty	Abnormální hodnoty	OR (95% CI) ¹	p
AST	6 (5,8 %)	52 (20,3 %)	4,20 (1,74; 10,14)	0,001
ALT	19 (11,8 %)	39 (19,7 %)	1,96 (1,08; 3,58)	0,028
ALP	48 (15,1 %)	10 (23,8 %)	1,68 (0,77; 3,66)	0,193
GGT	39 (15,9 %)	19 (16,7 %)	1,10 (0,60; 2,02)	0,746

¹Vypočteno logistickou regresí (s adjustací na věk a pohlaví).

OR – odds ratio; CI – konfidenční interval

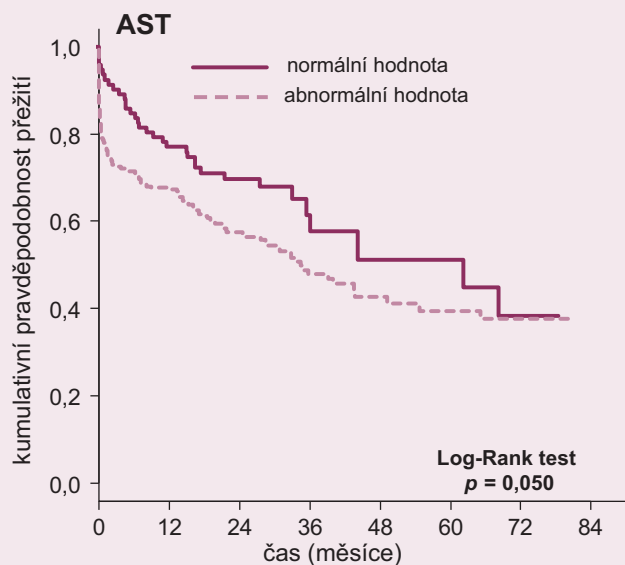
častější a vyšší u STEMI, u obstrukčních jaterních enzymů jsme zásadní rozdíl mezi STEMI a NSTEMI neprokázali (tab. 2 a 3). Abnormality AST i ALT při přijetí byly statisticky významně asociované s krátkodobou (30denní) celkovou mortalitou, kdežto obstrukční jaterní enzymy na krátkodobou mortalitu v našem souboru vliv neměly (tab. 4). Dlouhodobou (až šestiletou) celkovou mortalitu ovlivňovaly všechny sledované laboratorní parametry, z nichž statisticky signifikantní vztah byl prokázán u AST, ALP a GGT (obr. 1).

Diskuze

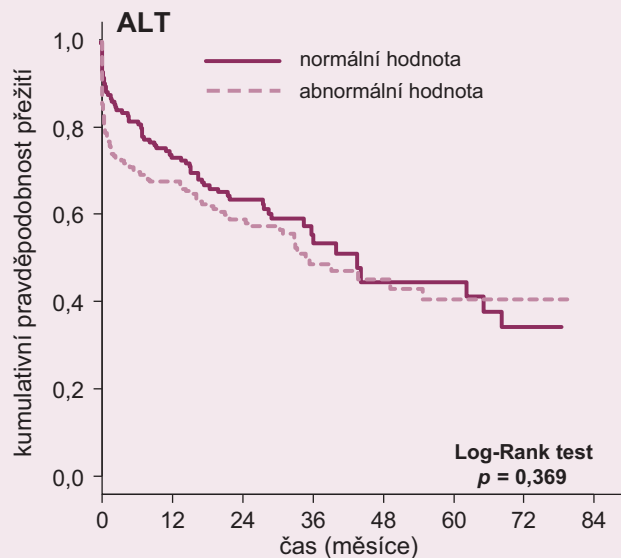
AST jako diagnostický marker akutního infarktu myokardu je známa již od 50. let minulého století, v pozdějším období ji nahradily specifičtější parametry – kreatinínáza, její MB frakce, laktátdehydrogenáza (poměr izoenzymů LD1/LD2) a dnes nejčastěji používané srdeční troponiny I a T [12,13]. S rozvojem modernějších biomarkerů myokardiálního po-

škození význam AST v diagnostice akutního infarktu myokardu poklesl, ukazuje se však, že neméně důležitá je i její prognostická hodnota. Zajímavý je také samotný vliv ALT jakožto klíčového enzymu v diagnostice nealkoholické jaterní steatózy (Nonalcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) na vznik kardiovaskulárních onemocnění. Právě NAFLD je v dnešní době v západních zemích nejčastější příčinou zvýšení jaterních enzymů, je významně asociována s kardiálními rizikovými faktory jako obezitou, diabetem a dyslipidemií, navíc již její samotná přítomnost představuje nezávislý rizikový faktor kardiovaskulární morbidity i mortality [14,15].

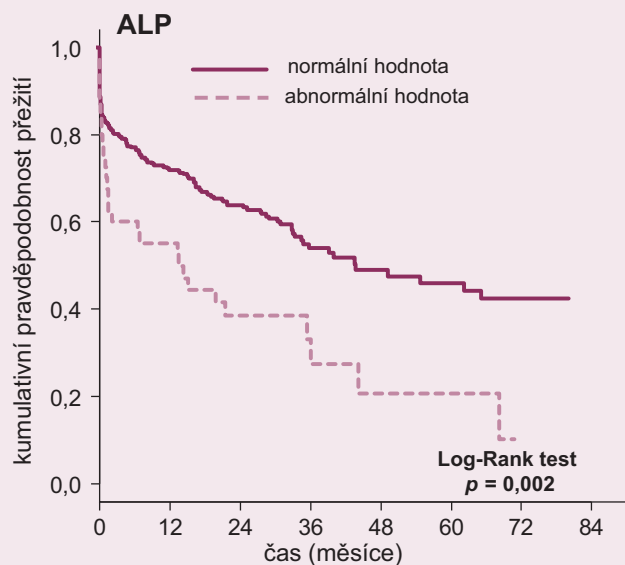
Prognostický význam jaterních transamináz u pacientů s AKS potvrdili již Lazzeri et al, kteří na souboru 1 000 pacientů se STEMI prokázali, že abnormální hodnoty AST i ALT významně predikují mortalitu v průběhu pobytu pacientů na koronární jednotce intenzivní péče [16]. Také Lofthusova práce na 1 903 pacientech



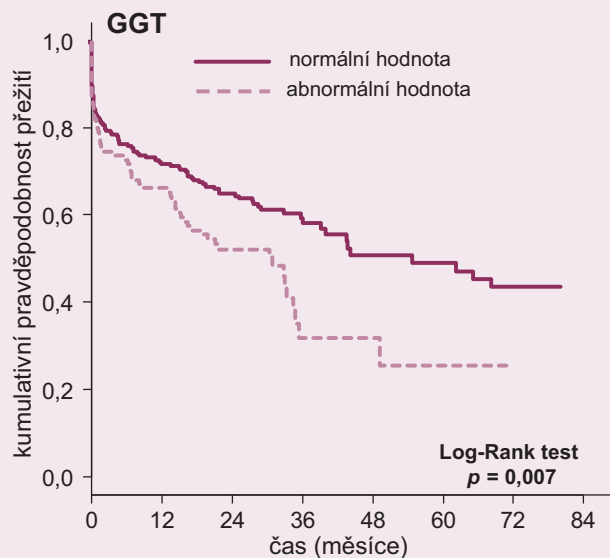
Čas (měsíce)	Normální hodnota n = 103	Abnormální hodnota n = 256
6	84,7 (90,6; 75,5)	71,6 (76,8; 65,5)
12	77,0 (84,4; 66,9)	67,5 (73,0; 61,2)
24	69,6 (78,1; 58,9)	57,6 (63,7; 51,1)
36	61,5 (72,5; 47,8)	48,1 (55,0; 40,7)
60	51,2 (66,5; 33,3)	39,6 (48,1; 31,0)
72	38,4 (57,4; 19,2)	37,8 (46,6; 28,9)



Čas (měsíce)	Normální hodnota n = 161	Abnormální hodnota n = 198
6	81,7 (87,0; 74,4)	70,1 (76,1; 63,0)
12	73,5 (79,9; 65,6)	67,4 (73,6; 60,2)
24	63,7 (71,0; 55,2)	58,7 (65,5; 51,2)
36	55,7 (64,4; 45,8)	48,5 (56,5; 39,9)
60	44,8 (56,6; 32,2)	40,5 (50,4; 30,5)
72	34,5 (48,3; 21,0)	-



Čas (měsíce)	Normální hodnota n = 317	Abnormální hodnota n = 42
6	77,0 (81,4; 71,8)	61,5 (74,7; 44,5)
12	71,9 (76,7; 66,4)	56,4 (70,2; 39,6)
24	63,7 (69,0; 57,9)	39,6 (54,7; 24,1)
36	54,0 (60,4; 47,1)	33,9 (50,6; 18,0)
60	45,8 (53,9; 37,4)	21,2 (40,5; 7,0)
72	42,4 (51,2; 33,4)	10,6 (33,6; 1,0)



Čas (měsíce)	Normální hodnota n = 245	Abnormální hodnota n = 114
6	76,5 (81,5; 70,4)	72,6 (80,0; 63,2)
12	72,0 (77,4; 65,7)	66,2 (74,2; 56,5)
24	65,2 (71,1; 58,5)	52,1 (61,2; 42,1)
36	59,4 (66,0; 52,1)	31,9 (44,7; 19,7)
60	49,1 (57,8; 39,7)	25,5 (41,3; 12,1)
72	43,7 (53,3; 33,5)	-

Obr. 1. Kaplan-Meierovy křivky přežití pro jednotlivé jaterní testy.

se STEMI potvrdila vliv hodnot AST a ALT na 30denní přežívání pacientů [17]. Tento prediktivní vliv jaterních transamináz na krátkodobou celkovou mortalitu byl prokázán rovněž v naší studii, přičemž AST zůstala signifikantním prediktorem i mortality dlouhodobé. Role abnormální hodnoty ALT v dlouhodobé prognóze je sporná. Ze subanalýzy Framinghamské studie (Framingham Heart Study, FHS) zahrnující až 2 812 pacientů vyplývá, že nejen patologické, ale i normální hodnoty ALT představují zvýšené riziko metabolického syndromu, diabetu a kardiovaskulárních onemocnění. Paradoxně ale sérové hodnoty AST a ALT souvislost s dlouhodobou mortalitou ve FHS neměly [18]. Podobné výsledky přinesla také studie Koehlera et al, která na populaci 5 186 pacientů starších 55 let prokázala překvapivou asociaci nízkých hodnot AST a ALT s vyšším rizikem celkové mortality [19]. Objasnění role AST i ALT v predikci celkové mortality si tak bezesporu zaslouhuje další studie.

Z enzymů cholestatického typu sehrává důležitou roli v predikci kardiovaskulární morbidity a mortality GGT, která byla signifikantně asociována s dlouhodobou celkovou mortalitou také v našem souboru pacientů. Recentní pohled na GGT, v minulosti známou jako ukazatel nadměrné konzumace alkoholu, přestavuje její možný vliv na mediaci aterosklerózy [20–22]. Tyto výsledky podporují i klinické studie, jako kupříkladu rozsáhlá epidemiologická studie Ruttmanna et al, která prokázala nezávislý prediktivní vliv GGT na kardiovaskulární mortalitu v 17letém sledování až 163 944 pacientů [23]. Význam GGT u kardiovaskulární mortality potvrdily i další studie zkoumající pacienty s preexistující ischemickou chorobou srdeční [24,25]. GGT jakožto marker oxidativního stresu má však prognostický význam i u zdánlivě zdravé populace – dle práce Meisingera et al zahrnující iniciální kohortu studie MONICA (Monitoring trends and determinants on Cardiovascular diseases – 1 878 pacientů) je GGT nezávislým prediktorem vzniku akutních koronárních příhod u zdravých mužů [26]. Role ALP v prognóze je ve srovnání s GGT méně probádaná, nicméně výsledky recentních studií naznačují její možný význam v predikci celkové mortality, který jsme potvrdili i v našem souboru pacientů [19,27].

Závěry

I přes vývoj moderních biomarkerů myokardiální ischemie zůstává role funkčních ja-

terních testů v diagnostice a zejména prognóze infarktu myokardu díky jejich cenové dostupnosti a snadné proveditelnosti nezaostupitelná. V našem souboru pacientů s AKS a manifestním srdečním selháním byla typickým nálezem elevace jaterních transamináz, přičemž abnormality AST a ALT byly častější u STEMI než NSTEMI. Oba tyto laboratorní parametry byly významně asociovány s krátkodobou celkovou mortalitou. Hodnoty funkčních jaterních testů také ovlivňovaly dlouhodobou celkovou mortalitu (statisticky signifikantně AST, ALP a GGT).

Limitace

V naší subanalýze byla zastoupena pouze populace pacientů léčených na kardiologických odděleních, nebyli zahrnuti pacienti hospitalizovaní na anesteziologicko-resuscitačních odděleních. Co se týče laboratorních parametrů, byly hodnoceny jednorázově naměřené parametry v rámci vstupního vyšetření, do analýzy nebylo zahrnuto kontrolní vyšetření v průběhu hospitalizace, taktéž nebyla zohledňována potenciálně hepatotoxická medikace nebo abúzus alkoholu v anamnéze. Nebyla prováděna imunologická a sérologická vyšetření k vyloučení jiných příčin hepatopatie. Ve finální analýze navíc nebylo možné zohlednit rozsah infarktu myokardu z důvodu rozdílných markerů myokardiální ischemie používaných napříč centry.

Poděkování

Za spolupráci na výzkumu děkujeme lékařům z center participujících na registru AHEAD: Fakultní nemocnice Brno: Roman Miklík, Marian Felšöci, Kateřina Hořáková, Ondřej Ludka; Všeobecná fakultní nemocnice, Praha: Aleš Linhart, Jan Bělohávek; Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha: Petr Vidimský, Filip Roháč, Richard Fojt; Nemocnice na Homolce, Praha: Filip Málek; Fakultní nemocnice Olomouc: Marian Fedorco, Jan Václavík, David Vindiš; Krajská nemocnice T. Bati, Zlín: Čestmír Čihalík, Zdeněk Coufal, Petr Hrdý, Stanislava Peňášová, Miroslav Bambuch; Nemocnice Havlíčkův Brod: Josef Málek, Ladislava Málková; Nemocnice ve Frýdku-Místku: Ludmila Pohludová, Kamil Zeman.

Podpořeno grantem IGA 9880-3 MZ, grantem MSM0021622402 MŠMT a projektem European Regional Development Fund – projekt Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a ICRC (No.CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

1. Spinar J, Parenica J, Vitovec J et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care* 2011; 15: R291. doi: 10.1186/cc10584.
2. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34: 742–749. doi: 10.1093/eurheartj/ehs332.
3. Allen LA, Felker GM, Pocock S et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 170–177. doi: 10.1093/eurjhf/hfn031.
4. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 302–311. doi: 10.1093/eurjhf/hfs007.
5. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 153–163. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02573.x.
6. Spinarova L, Spinar J, Vitovec J et al. Gender differences in total cholesterol levels in patients with acute heart failure and its importance for short and long time prognosis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156: 21–28. doi: 10.5507/bp.2012.015.
7. Felšöci M, Pařenica J, Špinar J et al. Does previous hypertension affect outcome in acute heart failure? *Eur J Intern Med* 2011; 22: 591–596. doi: 10.1016/j.iejim.2011.09.006.
8. Miklík R, Felšöci M, Pařenica et al. Prevalence anémie a vliv na hospitalizační mortalitu pacientů přijatých pro akutní srdeční selhání. *Vnitr Lek* 2010; 56: 382–391.
9. Tomcikova D, Felsoci M, Spinar J et al. Risk of in-hospital mortality identified according to the typology of patients with acute heart failure: classification tree analysis on data from the Acute Heart Failure Database-Main registry. *J Crit Care* 2013; 28: 250–258. doi: 10.1016/j.jccr.2012.09.014.
10. Pařenica J, Špinar J, Vitovec J et al. Long-term survival following acute heart failure: The Acute Heart Failure Database Main registry (AHEAD Main). *Eur J Intern Med* 2013; 24: 151–160. doi: 10.1016/j.iejim.2012.11.005.
11. Helánová K, Špinar J, Jarkovský J et al. Kardioresnální syndrom u pacientů s akutním srdečním selháním. *Kardiol Rev* 2012; 14: 240–245.
12. Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science* 1954; 120: 497–499.
13. Ladenson JH. Reflections on the evolution of cardiac biomarkers. *Clin Chem* 2012; 58: 21–24. doi: 10.1373/clinchem.2011.165852.
14. Kim D, Kim WR, Kim HJ et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57: 1357–1365. doi: 10.1002/hep.26156.
15. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart dise-

ase events: a 10-year follow-up of the Hoorn study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 391–396.

16. Lazzeri C, Valente S, Tarquini R et al. Prognostic values of admission transaminases in ST-elevation myocardial infarction submitted to primary angioplasty. *Med Sci Monit* 2010; 16: CR567–CR574.

17. Lofthus DM, Stevens SR, Armstrong PW et al. Pattern of liver enzyme elevations in acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2012; 23: 22–30. doi: 10.1097/MCA.0b013e32834e4ef1.

18. Goessling W, Massaro JM, Vasan RS et al. Amino-transferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 1935–1944. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.018.

19. Koehler EM, Sanna D, Hansen BE et al. Serum liver enzymes are associated with all-cause mortality in an elderly population. *Liver Int* 2014; 34: 296–304. doi: 10.1111/liv.12311.

20. Peterson B, Trell E, Kristensson H et al. Comparison of gamma-glutamyltransferase and other health

screening tests in average middle-aged males, heavy drinkers and alcohol non-users. *Scand J Clin Lab Invest* 1983; 43: 141–149.

21. Pompella A, Emdin M, Passino C et al. The significance of serum gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 1085–1091.

22. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation – a potential mechanism in atherosclerosis. *J Investig Med* 1999; 47: 151–160.

23. Ruttmann E, Brant LJ, Concin H et al. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005; 112: 2130–2137.

24. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 699–708.

25. Emdin M, Passino C, Michelassi C et al. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 22: 1802–1807.

26. Meisinger C, Döring A, Schneider A et al. KORA Study Group. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis* 2006; 189: 297–302.

27. Fein PA, Asadi S, Singh P et al. Relationship between alkaline phosphatase and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2013; 29: 61–63.

Doručeno do redakce: 22. 1. 2014

Přijato po recenzi: 3. 2. 2014

MUDr. Klauďia Vyskočilová

www.fnusa.cz

klauďia.vyskocilova@fnusa.cz