

Albumina modyfikowana niedokrwieniem jako marker choroby niedokrwiennej

Ischemia modified albumin as a myocardial ischemia marker

Małgorzata Malczewska-Malec¹, Beata Kieć-Wilk¹, Iwona Leszczyńska-Gołębek¹, Dominika Drobnik-Hełdak²,
Władysława Kolasińska-Kloch²

¹ Katedra Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

² II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Streszczenie

Albumina modyfikowana niedokrwieniem (ang. *ischemia modified albumin*, IMA) jest jednym z nowo opisywanych markerów ostrego niedotlenienia mięśnia serca. W przedstawionej monografii zebrano informacje dotyczące czułości i specyficzności tego markera biochemicznego nie tylko w niedokrwieniu mięśnia sercowego, ale i innych poznanych stanach klinicznych.

Słowa kluczowe: IMA, marker biochemiczny, ostre niedokrwienie, praktyka kliniczna

Abstract

Ischemia modified albumin (IMA) belongs to the recent recommended biochemical markers of the acute myocardial ischemia. In the present paper the lately – described evidence of the other clinical situations connected with the IMA elevation is presented, raising the criticism to the cardiological selectivity of this marker.

Key words: IMA, biochemical marker, acute ischemia, clinic

Kardiologia Polska 2009; 67 (supl. 6): 441–448

Wstęp

Ocena biomarkerów surowiczych stanowi obecnie integralną część diagnostyki ostrych zespołów wieńcowych (ang. *acute coronary syndrome*, ACS) i zawału serca (ang. *acute myocardial infarction*, AMI) [1]. Biomarkery te są też ważnym elementem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego [1]. Wybrane testy laboratoryjne są pomocne w rozpoznawaniu poszczególnych etapów zawału serca, takich jak: wstępna faza niedokrwienia mięśnia sercowego, jego martwica oraz faza procesów naprawczych i przebudowy naczyniowej [1, 2]. Najczęściej wykorzystywane w praktyce klinicznej jest oznaczanie sercowych troponin, które są uważane za „złoty standard” w diagnostyce martwicy mięśnia sercowego [3, 4]. Niemniej jednak, pomimo wysokiej czułości i specyficzności sercowych troponin, poziom tych markerów narasta w surowicy w czasie 4–6 godz. od początku wystąpienia objawów klinicznych. Ich stężenie nie jest więc diagnostyczne na etapie odwracalnego niedokrwienia mięśnia serca [5, 6]. Pewne i wczesne roz-

poznanie niedokrwienia poprzedzającego wystąpienie martwicy w zawału serca jest nadal ważnym wyzwaniem dla biochemii klinicznej w kardiologii.

Pacjenci w fazie niedokrwienia mięśnia sercowego, obarczeni wysokim ryzykiem wystąpienia zawału, niejednokrotnie z powodu prawidłowych wyników badania elektrokardiograficznego (EKG) i laboratoryjnych markerów martwicy nie są przyjmowani do szpitala [4].

Spośród nowszych biomarkerów okresu niedokrwienia największą uwagę poświęca się ostatnio cholinie, niezwiązany nienasyconym kwasom tłuszczowym (ang. *unbound free fatty acids*, FFAu) oraz albuminie modyfikowanej niedokrwieniem (ang. *ischemia modified albumin*, IMA) [2, 7–9]. Jak dotąd, szerszą aprobatę i zastosowanie kliniczne uzyskał jedynie test oceniający stężenie IMA. Przewodzone obserwacje kliniczne potwierdzają praktyczne znaczenie tego testu i budzą nadzieję na jego szerokie wykorzystanie w praktyce klinicznej [10].

Albumina jako główne białko osocza pełni ważne funkcje w organizmie, np. utrzymuje prawidłowe ciśnienie os-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Malczewska-Malec, Katedra Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Kopernika 15 a, 31-501 Kraków, tel.: +48 12 424 87 90, e-mail: mbmalec@cyf-kr.edu.pl

kotyczne krwi, jest rezerwuarem aminokwasów, działa antyoksydacyjnie. Najistotniejszą funkcją albuminy jest zdolność do niespecyficznego transportu endo- i egzogennych związków, takich jak bilirubina, hormony, kwasy tłuszczowe, toksyny, leki, jony metali itd. Oznaczanie poziomu białek (albumin) w praktyce klinicznej służy jako marker diagnostyczny lub prognostyczny w wielu stanach chorobowych, wpływających na stężenie białka w surowicy w związku z jego zaburzoną syntezą (choroby wątroby) czy utratą z organizmu (choroby nerek, cukrzyca, oparzenia) [11, 12].

Albumina może ulegać również modyfikacjom strukturalnym pod wpływem różnych czynników, w tym stresu oksydacyjnego (obserwowanego np. w niedokrwieniu mięśnia sercowego, miażdżycy), chorób immunologiczno-zapalnych i metabolicznych (cukrzyca). W wyniku zmian fizykochemicznych w strukturze albuminy dochodzi do zaburzeń jej aktywności biologicznej i właściwości transportowych, m.in. do obniżenia zdolności wiązania jonów metali przejściowych (kobaltu, miedzi i niklu). Główną rolę w tym procesie ogrywa N-końcowy fragment cząsteczki albuminy, składający się z sekwencji czterech aminokwasów: asparagina–alanina–histydyna–lizyna (Asp-Ala-His-Lys) [10, 11].

W 1990 r. po raz pierwszy stwierdzono, że niedokrwienie mięśnia sercowego powoduje konfiguracyjną zmianę N-końcowej części cząsteczki albuminy, co można wykryć na podstawie zmniejszonej zdolności wiązania kobaltu. Przyjmuje się, że powstanie IMA jest prawdopodobnie efektem wolnych rodników tlenowych i zaburzeń transportu błonowego w ognisku niedokrwienia, w tym mięśnia sercowego. Podwyższone stężenie IMA we krwi obserwuje się już w 6–10 min od wystąpienia niedokrwienia i utrzymuje się ono do ok. 6 godz. [7, 10].

Uważa się, że zmiany konformacyjne albuminy są nieodwracalne, a więc wydaje się, że obserwowana szybka normalizacja stężenia IMA, w ciągu kilku godzin po ustąpieniu niedokrwienia, może być następstwem ustąpienia źródła powstawania wolnych rodników (niedokrwienia) i przyspieszonego klirensu IMA z krwi [7, 10]. Dokładny mechanizm modyfikacji cząstki albuminy i generacji IMA pozostaje jednak nadal niejasny [9].

Oznaczanie albuminy modyfikowanej niedokrwieniem i jej wartości w praktyce klinicznej

W praktyce do oznaczenia tego markera niedokrwienia wykorzystuje się test wiązania kobaltu przez albuminę (ang. *albumin cobalt-binding test*, ACB). Podwyższone stężenie IMA w surowicy zwiększa ilość niezwiązanego kobaltu, który tworzy kompleks z chromogenem – ditiotreitolom (DTT). Nasilenie powstałej reakcji barwnej jest wprost proporcjonalne do stężenia IMA i oceniane spektrofotometrycznie. Odczytu dokonuje się przy fali o długości $\lambda = 470$ nm, a uzyskany wynik podawany jest w stan-

dardowych jednostkach absorbancji (ABSU), określanych również jako jednostki wiązania kobaltu przez albuminę osocza. Za średnie wartości IMA u osób zdrowych autorzy przyjmują zakres od $0,316 \pm 0,092$ do $0,43 \pm 0,10$ ABSU [13].

Próbki krwi do oznaczenia IMA powinny być analizowane w krótkim czasie od pobrania, nie powinny być rozcieńczane, a przy niemożności szybkiego oznaczenia – zamrażane i przechowywane w temperaturze poniżej -20°C [10, 13].

Obecnie dostępny jest również test komercyjny umożliwiający szybki pomiar wartości IMA w surowicy (ACB, Roche Cobas MIRA PLUS instrument, ABX Ltd). Zakres wartości referencyjnych dla IMA oszacowany przez producenta odczynników do testu ACB (na podstawie badań 283 zdrowych osób) ustalono między 52 a 116 U/ml, z wartością 95. centyla na poziomie 85 U/ml, wyniki tego testu mogą być również wyrażone w kilojednostkach na litr (kU/l) [14–16].

Na podstawie badań Gidenne i wsp. prowadzonych wśród 150 zdrowych mężczyzn i kobiet wyznaczono prawidłowe wartości testu ACB w zakresie 57,87–92,00 U/ml, ze średnią 75,83 U/ml. Średnie stężenie IMA u kobiet wynosiło 77,7 U/ml i było istotnie wyższe w porównaniu z mężczyznami (75,83 U/ml). Wartość 95. centyla dla kobiet wynosiła 92,00 U/ml, a dla mężczyzn 96,43 U/ml [17].

W międzyośrodkowych badaniach amerykańskich w grupie osób zdrowych uzyskano wartości IMA w granicach 25–84,5 U/ml, ze średnią 58,7 U/ml (wartość 95. centyla wynosiła 80,2 U/ml) [13, 17, 18].

Wyniki testu ACB należy ostrożnie interpretować u pacjentów, u których stężenie albumin w surowicy jest niższe od 20 g/l lub wyższe od 55 g/l, a także gdy podwyższone jest stężenie mleczanów lub amoniaku, co wynika z zaburzonego ogólnego stanu metabolizmu i nieadekwatności oznaczeń [1, 18]. Podwyższone stężenie IMA zaobserwowano u pacjentów z chorobą nowotworową, poważnymi chorobami infekcyjnymi, z zaawansowaną niewydolnością nerek, marskością wątroby, niedokrwieniem ośrodkowego układu nerwowego czy niedokrwieniem wewnątrzmacicznym. Uważa się, że w tych stanach przyczyną wzrostu stężenia IMA może być zwiększona generacja wolnych rodników niezwiązana z samym niedokrwieniem tkanek [1, 15].

Albumina modyfikowana niedokrwieniem jako marker niedokrwienia mięśnia sercowego

Wczesne rozpoznanie niedokrwienia mięśnia sercowego ma istotne znaczenie dla dalszego postępowania w przypadku podejrzenia zawału serca. Pozwala bowiem na wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia i daje możliwość zapobiegania późniejszym, cięższym incydentom sercowym.

Jak wynika z danych prezentowanych przez amerykańskie centra nadzoru chorobowości (*Centers for Disease Control*), ból w klatce piersiowej jest częstym objawem wśród

pacjentów przyjmowanych na oddziały ratunkowe. Wczesne i właściwe rozpoznanie przyczyny tego bólu jest więc bardzo ważnym zagadnieniem. Ustalono, że niejednokrotnie w przypadku prawidłowego wyniku badania EKG oraz klasycznych biomarkerów martwicy mięśnia sercowego – troponin, CK-MB, niedokrwienie mięśnia serca nie zostaje prawidłowo rozpoznane i dochodzi do wypisania pacjenta z oddziału. Wyliczono, że chociaż dokładna liczba takich przypadków nie jest znana, to nierozpoznany w tym okresie zawał serca jest przyczyną 3-krotnego wzrostu śmiertelności [19, 20]. Brakuje również dobrych narzędzi diagnostycznych (w tym biochemicznych medycyny laboratoryjnej), na podstawie których można by szybko i pewnie wykluczyć ostry zespół wieńcowy. Coraz więcej badań wskazuje, że oznaczenie stężenia IMA mogłoby ułatwić wyselekcjonowanie pacjentów z niedokrwieniem mięśnia sercowego, a więc z ryzykiem rozwoju zawału serca, bądź wykluczenie choroby niedokrwiennej serca jako przyczyny dolegliwości [19].

Zmniejszony dopływ krwi do określonych regionów mięśnia sercowego wyzwała jego niedokrwienie i wzrost IMA w krążeniu. Uwidoczniono to w badaniach u chorych, u których doszło do niewielkiego stopnia, przejściowego niedokrwienia mięśnia sercowego w czasie wykonywania przeszłonkowej angioplastyki wieńcowej (PTCA). W badaniach opisanych przez Sinha i wsp. PTCA wykonano u 19 pacjentów z chorobą jednonaczyniową, ze zwężeniem tętnicy > 70% [5]. Wszyscy pacjenci skarżyli się na ból wieńcowy w trakcie zabiegu i/lub mieli zmiany niedokrwienne w zapisie EKG wykonanym w trakcie PTCA. Albumina zmodyfikowana niedokrwieniem i cTnT oznaczano natychmiast po zabiegu, a następnie 30 min i 12 godz. po jego zakończeniu. Prawie u wszystkich pacjentów (u 18 na 19) zaobserwowano znamienne wzrost stężenia IMA tuż po zabiegu i 30 min później. W 12. godz. po PTCA poziom IMA powrócił do wartości wyjściowych. U nikogo z badanych pacjentów nie odnotowano natomiast wzrostu stężenia cTnT powyżej górnej granicy wartości referencyjnych [5].

Wzrost stężenia IMA jako wyraz niedokrwienia w trakcie PTCA potwierdzono w odrębnych badaniach przeprowadzonych u 34 pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną. Próbkę krwi na oznaczenie IMA pobierano 10 min przed zabiegiem i następnie w ciągu 5 min od ostatniej inflacji balonu. Wyjściowe stężenie albumin oraz IMA pozostawało w zakresie wartości referencyjnych, natomiast po zabiegu odnotowano istotny wzrost stężenia IMA (z 59,9 do 80,9 U/l, $p < 0,0001$) u wszystkich chorych. Co więcej, stężenie IMA było wyższe u tych pacjentów, u których dokonano więcej inflacji balonu, z użyciem wyższego ciśnienia i dłuższym czasem trwania inflacji (*Quiles*). Autorzy badania sugerują, że stężenie IMA odzwierciedla nie tylko sam fakt niedokrwienia, ale może być również markerem jego ciężkości [21].

O wystąpieniu niedokrwienia i jego ciężkości, a tym samym o wzroście stężenia IMA we krwi, może decydować stopień i wydolność krążenia obocznego. Zagadnienie to

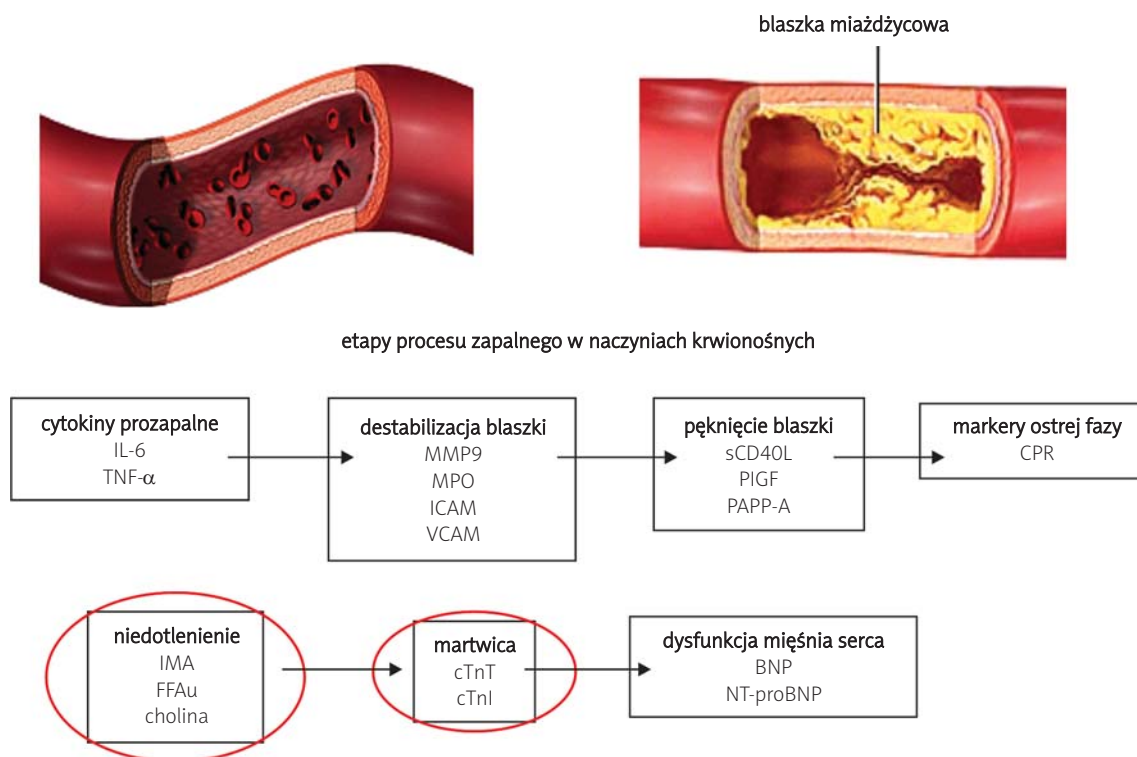
było przedmiotem badań grupy Garrido i wsp. [22]. Porównywano stężenie IMA u 90 pacjentów po PTCA i z ocenianym angiograficznie krążeniem obocznym. Stwierdzono, że wzrost stężenia IMA mierzony po inflacji balonu był istotnie mniejszy u pacjentów z dobrze rozwiniętym krążeniem obocznym w porównaniu z osobami bez rozwiniętego krążenia obocznego. Tak więc dobrze rozwinięte krążenie oboczne wykazywało działanie protekcyjne wobec niedokrwienia i reperfuzji w czasie angioplastyki wieńcowej, czego wyrazem był mniejszy wzrost IMA [22].

Znamienne, w stosunku do grupy kontrolnej osób zdrowych, wzrost IMA stwierdzono także w grupie 26 pacjentów, których poddano wewnątrzwieńcowemu testowi z użyciem ergonowiny wywołującej skurcz naczyń [23]. U pacjentów z dodatnim wynikiem testu prowokacyjnego odnotowano istotny wzrost stężenia IMA po próbie (z 106 U/ml wyjściowo do 128,5 U/ml, $p < 0,001$), podczas gdy u pacjentów z ujemnym wynikiem testu (brak skurczu) stężenie IMA nie zmieniło się istotnie (109,5 U/ml wyjściowo, 113,5 U/ml po teście). Autorzy badania uważają, że przyrost IMA powyżej 9 U/ml po przeprowadzonym teście prowokacyjnym budzi zawsze podejrzenie skurczu naczyń wieńcowego [23].

Albumina modyfikowana niedokrwieniem była oceniana jako wczesny marker niedokrwienia w kilku innych badaniach prowadzonych wśród pacjentów z podejrzeniem zawału serca, przyjmowanych na oddział intensywnej terapii [7, 18, 24, 25]. Jednym z pierwszych było badanie wieloośrodkowe z udziałem 256 pacjentów, którzy zostali przyjęci na oddział intensywnej opieki w ciągu 3 godz. od początku wystąpienia bólu w klatce piersiowej [24]. U wszystkich chorych przeprowadzono test ACB i wstępnie oceniono jego wartość predykcyjną na podstawie pozytywnego lub ujemnego wyniku badania stężenia cTnI wykonanego w czasie 6–24 godz. od początku wystąpienia objawów. Wynik uznawano za dodatni, jeśli przynajmniej jedno oznaczenie cTnI wykonane w ciągu 6–24 godz. od zachorowania było powyżej wartości referencyjnych. Wszyscy pacjenci w chwili przyjęcia na oddział mieli prawidłowe stężenie cTnI. W badaniu tym czułość testu ACB, którym oceniano stężenie IMA, określono na 83%, swoistość na 69%. Test cechował się dużą ujemną wartością predykcyjną oszacowaną na 96% (dodatnia wartość predykcyjna – 33%) [24].

W badaniu Wu i wsp. porównywano wartość testów laboratoryjnych: stężenia IMA i troponiny cTnI, w przewidywaniu wystąpienia zawału serca u pacjentów przyjmowanych na oddział intensywnej opieki. Czuość oznaczania troponiny wyniosła 23,9%, samego testu ACB – 39,1%, natomiast kombinacja obu tych badań podnosiła czuość do 55,9% ($p < 0,001$ w stosunku do samej troponiny) [18]. W analizie wyników tego badania należy jednak uwzględnić fakt, że do oceny stężenia IMA stosowano stary test pierwszej generacji [18].

W kolejnym badaniu wyniki testu ACB korelowano z ostateczną diagnozą pacjenta opuszczającego oddział in-



Rycina 1. Etapy rozwoju blaszki miażdżycowej i uznane markery biochemiczne niedokrwienia w przebiegu jej niestabilności (zmodyfikowano wg [1])

tensyjnej terapii. Obserwacje przeprowadzono u 75 chorych z niedokrwieniem mięśnia sercowego i u 92 bez niedokrwienia. Rozpoznanie niedokrwienia bez następczego zawału, względnie z zawałem, stawiano na podstawie objawów klinicznych, badania EKG i surowiczych markerów sercowych, takich jak CK-MB i cTnI. W badaniu tym stężenie IMA słabo różnicowało pacjentów z niedokrwieniem i zawałem serca i z niedokrwieniem, ale bez zawału serca.

W późniejszym badaniu przeprowadzonym przez Sinha i wsp. IMA była oceniana jako marker niedokrwienia u 208 pacjentów przyjmowanych na oddział intensywnej opieki nie później niż 3 godz. od wystąpienia objawów klinicznych. Końcową diagnozę u tych chorych stawiano na podstawie wywiadu, badania klinicznego, EKG oraz seryjnie oznaczanych troponin sercowych (cTnT). Czulość oznaczania IMA w rozpoznawaniu niedokrwienia na wstępnym etapie hospitalizacji wyliczono na 82%, a swoistość na 46%. Ujemna wartość predykcyjna wyniosła 59%, a dodatnia – 72%. W diagnostyce ostrego zespołu wieńcowego badanie IMA cechowało się wyższą czulością niż wyniki badania 12-odprowadzeniowego EKG i oznaczanie poziomu cTnT. Kombinacja badań EKG, cTnT i IMA pozwoliła na zidentyfikowanie aż 95% pacjentów, których dolegliwości bólowe w klatce piersiowej w chwili przyjęcia do szpitala były wynikiem choroby niedokrwiennej serca [7].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu prospektywnym, w którym u pacjentów z niskim ryzykiem i bólem w klatce piersiowej przeprowadzone oznaczenia IMA i cTnI w chwili przyjęcia do szpitala miały bardzo wysoką czulość (97,6%), ale ich swoistość była niska (13,5%) [25].

W dużym, niedawno przeprowadzonym badaniu, u 538 pacjentów przyjętych do szpitala z powodu bólu w klatce piersiowej oznaczenia IMA i cTnT wykonane przy przyjęciu wykazały łącznie 100-procentową czulość w predykcji finalnej diagnozy zawału serca [9].

Ostatnio opublikowano też metaanalizę 16 badań dotyczącą zastosowania oznaczenia IMA jako markera do stratyfikacji ryzyka u pacjentów przyjmowanych na oddziały ratunkowe z powodu bólu w klatce piersiowej [26]. Metaanaliza ta ujawniła, że ujemny wynik tzw. testu potrójnego (niediagnostyczne EKG, prawidłowe stężenie troponin i IMA) wykonanego w ciągu pierwszych 3 godz. od początku bólu wykazuje wysoką czulość i ujemną wartość predykcyjną w wykluczeniu ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów przyjętych na oddziały ratunkowe [26]. Zdaniem autorów, wyniki tej analizy nie upoważniają jednak jeszcze do wykorzystania tego testu w praktyce klinicznej i wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach. Duże nadzieje wiąże się z toczącym się obecnie wielośrodkowym badaniem IMAGINE, w którym stężenie IMA będzie oceniane prospektywnie u 1200 pacjentów [26].

Dominguez-Rodriguez i wsp. opublikowali wyniki badań dotyczących znaczenia IMA jako markera funkcji lewej komory serca [27]. W badaniu tym oceniano stężenie IMA u 75 pacjentów z pierwszym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Po przyjęciu do szpitala pacjenci byli kwalifikowani w zależności od wydolności układu krążenia do grupy A (45 osób w klasie I wg Killipa) oraz do grupy B (30 osób w klasie > I wg Killipa). Stężenie IMA oznaczano w ciągu 15 min od przeprowadzenia angioplastyki wieńcowej i było ono istotnie wyższe w grupie B w porównaniu z grupą A. W badaniu wykazano znamioną korelację pomiędzy poziomem IMA a frakcją wyrzutową lewej komory serca. Zdaniem autorów IMA może być wczesnym markerem dysfunkcji lewej komory [27].

Wpływ próby wysiłkowej na stężenie albuminy modyfikowanej niedokrwieniem u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca

W kilku badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach oceniano stężenie IMA u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca poddanych wysiłkowi fizycznemu. Van der Zee i wsp. w grupie 38 chorych z bólami serca i podejrzeniem choroby niedokrwiennej przeprowadzali badanie scyntygrafii perfuzyjnej serca połączonej z testem wysiłkowym na cykloergometrze rowerowym i oznaczaniem stężenia IMA we krwi. Wbrew oczekiwaniom stwierdzono, że wartość IMA ulegała istotnemu obniżeniu na szczycie wysiłku fizycznego i powracała do poziomu wyjściowego w ciągu godziny od ukończenia próby wysiłkowej. W badaniu tym zauważono ponadto, że stężenie albuminy wzrastało w trakcie wysiłku fizycznego (równoległe do obniżenia IMA) u wszystkich badanych pacjentów [28]. Sugerowano, że przyczyną tych zmian może być nadmierna hemokoncentracja z następczym wzrostem stężenia albumin w trakcie wysiłku i tym samym obniżenie frakcji niezwiązanej albuminy przy stałym stężeniu kobaltu [28].

Obserwacje te potwierdzono w innym badaniu, w którym poddano testowi wysiłkowemu pacjentów z chorobą niedokrwioną serca. U wszystkich badanych, zarówno tych, u których wystąpiły cechy niedokrwienia, jak i bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego, odnotowano powysiłkowe obniżenie stężenia IMA [3].

Przeciwnie wyniki uzyskano w nowszych badaniach Kurza i wsp. – zaobserwowano wzrost stężenia IMA w 4. godz. po przeprowadzonej scyntygrafii perfuzyjnej w trakcie próby wysiłkowej, i to zarówno u pacjentów z zaburzeniami perfuzji, jak i bez nich [29].

Jeszcze innych wyników dostarczyło badanie, w którym u 40 pacjentów z wywiadem sugerującym chorobę niedokrwioną serca przeprowadzono wysiłkową próbę na bieżni, angiografię i oznaczenia IMA przed i 5 min po teście wysiłkowym. W badaniu tym nie wykazano istotnych różnic w stężeniu IMA przed i po wysiłku zarówno w grupie pacjentów z potwierdzonymi angiograficznie istotnymi zmianami w naczyniach wieńcowych, jak i w grupie bez

zmian, chociaż zaobserwowano niewielkie obniżenie stężenia IMA po wysiłku. Co więcej, nie stwierdzono różnic w stężeniu IMA mierzonym po wysiłku pomiędzy grupą pacjentów z potwierdzoną chorobą niedokrwioną a grupą bez zmian w angiografii [30].

Przyczyny rozbieżnych wyników oznaczeń stężenia IMA w trakcie testów wysiłkowych są w chwili obecnej trudne do wytłumaczenia. Uważa się, że pewien wpływ na wyniki pomiaru IMA mogą mieć hemokoncentracja w trakcie wysiłku, kwasica mleczanowa i różnice między niedokrwieniem serca w czasie klasycznej próby wysiłkowej a niedokrwieniem obserwowanym np. w czasie angioplastyki lub w trakcie ostrego zespołu wieńcowego [4].

Ze względu na niejednoznaczne wyniki badań klinicznych dotyczących IMA i niedokrwienia mięśnia serca w trakcie wysiłku, obecnie nie zaleca się oznaczania tego markera w diagnostyce niedokrwienia w trakcie próby wysiłkowej [4].

Albumina modyfikowana niedokrwieniem w diagnostyce przejściowego niedokrwienia mięśnia serca w trakcie zabiegów kardiologicznych

Stężenie IMA było też oceniane w trakcie różnego typu zabiegów kardiologicznych, takich jak ablacja RF, kardiowersja, wszczepienie rozrusznika lub defibrylatora [16, 31].

Implantacja rozrusznika serca bądź defibrylatora jest związana z niewielkim uszkodzeniem mięśnia sercowego, czego potwierdzeniem jest obserwowany wzrost stężenia sercowych troponin – czułych i swoistych markerów śmierci kardiomiocytów [31, 32]. W ostatnim czasie opublikowano badania, w których zaobserwowano także wzrost CK i IMA (w porównaniu z wartościami wyjściowymi) w 6. i 48. godz. po implantacji rozrusznika lub defibrylatora. W badaniu tym oceniano ponadto stężenie CK-MB i troponiny I i zaobserwowano wzrost stężenia tych markerów w 6. godz. po zabiegu oraz powrót do wartości wyjściowych po ok. 48 godz. [33].

Zmiany w stężeniu IMA były również monitorowane w trakcie zabiegów elektroablacji. W jednym z pierwszych tego typu badań wykazano, że stężenie IMA znamienne wzrastało w 30 min po zabiegu ablacji RF i powracało do wartości wyjściowych po ok. 8 godz. [31]. Wyniki kolejnych badań w tym zakresie nie były jednak jednoznaczne. Sbarouni i wsp., oceniając stężenie IMA w surowicy natychmiast po zabiegu ablacji RF, a następnie po 2 i 20 godz., w przeciwieństwie do Roya nie wykazali żadnych różnic pomiędzy wyjściowym stężeniem tego markera (przed zabiegiem) a stężeniem zarejestrowanym w poszczególnych punktach czasowych po ablacji. Po zabiegu natomiast zwiększyły się znamienne stężenia CK, CK-MB i troponiny I, oznaczane równoległe do IMA [16]. Rozbieżność tych wyników autorzy obserwacji tłumaczyli różnym czasem oznaczania badanego markera we krwi pacjentów, sugerując znaczenie oznaczenia IMA we wczesnym okresie

po zabiegu, pomimo że teoretycznie wpływ ischemii na N-końcowy fragment albumin jest wykrywalny do 6 godz. [33].

Zmiany stężenia IMA jako markera niedokrwienia oceniano także w trakcie zabiegu kardiowersji. U pacjentów z migotaniem przedsionków w pierwszej, a następnie w 6. godz. po zabiegu zaobserwowano wzrost stężenia tego czynnika, równoległe do wzrostu CK i CK-MB. Autorzy badania sugerują, że obserwowane zmiany wiążą się zarówno z uszkodzeniem mięśni szkieletowych w proksymalnej części obszaru poddanego elektrowstrząsom jak i z niedotlenieniem mięśnia sercowego w dystalnie położonych partiach [31, 32].

Prawdopodobnie zabieg wprowadzenia elektrody wewnątrzsercowej wiąże się u większości pacjentów z przejściowym niedokrwieniem (wzrost IMA), a następnie powstaniem niewielkiej martwicy.

Wpływ wysiłku fizycznego i niedokrwienia mięśni szkieletowych na stężenie albuminy modyfikowanej niedokrwieniem

W kilku badaniach wykazano, że stężenie IMA ulega zmianom pod wpływem wysiłku i niedokrwienia mięśni szkieletowych [2, 34–36].

Stwierdzono, że duży wysiłek fizyczny powoduje u zdrowych ludzi obniżenie stężenia IMA (bezpośrednio po wysiłku), a następnie jego wzrost. Pokazano to m.in. w badaniu 19 zdrowych maratończyków, u których po przejściowym obniżeniu IMA po biegu dochodziło do wzrostu stężenia tego markera w ciągu 24–48 godz. [2]. Podobne wyniki zaobserwowano u zdrowych ochotników, u których intensywny wysiłek kończyny górnej (*hand grip test*) wywoływał istotne obniżenie stężenia IMA, a następnie jego wzrost do poziomu wyjściowego. W badaniu tym oceniano również stosunek IMA do całkowitego stężenia albumin we krwi. Zmiany wartości tego wskaźnika przebiegały równoległe do zmian stężenia samej IMA [34]. Odreśbne wyniki zaprezentowała grupa Falkensammera i wsp., którzy wywoływali niedokrwienie mięśni kończyny dolnej w grupie zdrowych ochotników poprzez wysiłek fizyczny połączone z ograniczeniem dopływu krwi do kończyny i obserwowali wzrost stężenia IMA bezpośrednio po wysiłku. Stężenie tego markera w surowicy powracało do wartości wyjściowych w ciągu 30 min [35]. Tak więc, zdaniem autorów, IMA może być dobrym markerem niedokrwienia mięśni szkieletowych, chociaż mała swoistość tego testu nakazuje dużą ostrożność przy interpretacji wyników.

Zmiany w stężeniu IMA oceniano także w badaniu klinicznym przeprowadzonym u 23 chorych z objawami chromania przestankowego i potwierdzoną miażdżycą kończyn dolnych [36]. U wszystkich chorych wywoływano niedokrwienie kończyn dolnych podczas testu wysiłkowego na bieżni. Zaobserwowano, że stężenie IMA znamienne obniżało się na szczycie wysiłku fizycznego (69,5 kU/l) i powracało do wartości wyjściowych (74,6 kU/l) w czasie

1. godz. (75,9 kU/l) od zakończenia testu na bieżni. Przeprowadzony równocześnie obciążeniowy test echokardiograficzny z dobutaminą wykluczył potencjalne kardiologiczne przyczyny zmian stężenia IMA. Kolejnym argumentem przemawiającym za czułością IMA w diagnostyce niedokrwienia mięśni szkieletowych jest fakt, iż w przedstawianych badaniach stężenie IMA korelowało z ciężkością zmian naczyniowych i było wyższe u pacjentów z bardziej zaawansowanymi zmianami [36].

Albumina modyfikowana niedokrwieniem w diagnostyce zatorowości płucnej

Zatorowość płucna (ZP) jest stosunkowo częstym schorzeniem, którego diagnostyka wiąże się z pewnymi problemami. Badania autopsyjne wykazują, że ok. 20% przypadków ZP kończących się śmiercią jest rozpoznawanych klinicznie. Ocenia się, że w Polsce rocznie ma miejsce ok. 20 tys. przypadków ZP, a wiele z nich nie zostaje rozpoznanych lub zostaje rozpoznanych niewłaściwie.

Dotąd nie opracowano prostego testu pozwalającego na jednoznaczne wykluczenie ZP. W ostatnim czasie podjęto próbę określenia przydatności testu ACB w diagnostyce tego schorzenia [37]. Oznaczenie IMA przeprowadzono wkrótce po przyjęciu do szpitala u 30 pacjentów z potwierdzoną ZP (spiralna tomografia komputerowa) oraz u 30 zdrowych ochotników. Chorzy z ZP mieli istotnie wyższe stężenie IMA ($0,724 \pm 0,122$ ABSU) w porównaniu z osobami zdrowymi ($0,360 \pm 0,090$ ABSU). U nikogo spośród zdrowych ochotników nie stwierdzono stężenia IMA przekraczającego 0,540 ABSU, a więc wartość wyliczoną w tym badaniu jako górną granicę normy. Zdaniem autorów IMA może być bardzo pomocnym biomarkerem ułatwiającym wykluczenie ZP jako przyczyny zachorowania. Najważniejszymi badaniami diagnostycznymi w tym schorzeniu pozostają angiografia płucna i spiralna tomografia komputerowa, ale są to badania obciążające pacjenta i bardzo kosztowne. Statystyki pokazują, że wśród pacjentów z podejrzeniem ZP wstępna diagnoza zostaje potwierdzona jedynie u 30%. Obecnie w praktyce klinicznej najważniejszym badaniem laboratoryjnym w diagnostyce ZP jest oznaczenie stężenia D-dimerów. Jego prawidłowe stężenie wyklucza możliwość świeżego procesu zakrzepowego, choć nie zwalnia z dalszej diagnostyki, jeżeli obraz kliniczny wskazuje na możliwość zatoru. W tej sytuacji IMA mogłaby się stać użytecznym markerem, pomocnym we wstępnej diagnostyce pacjentów z podejrzeniem zatoru tętnicy płucnej [37]. Tezę tę wydają się potwierdzać kolejne obserwacje kliniczne przeprowadzone przez grupę Turediego, która porównywała czułość i swoistość oznaczania IMA i D-dimerów w diagnostyce ZP. Stężenie IMA oceniano u 130 pacjentów przyjmowanych do szpitala z podejrzeniem ZP oraz u 75 zdrowych osób [38]. Obserwacje wykazały, że w połączeniu z innymi danymi klinicznymi IMA wykazywała podobną do D-dimerów czułość i negatywną wartość predykcyjną, podczas gdy pozytywna wartość pre-

dykcyjna IMA była nawet wyższa niż D-dimerów. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy uznali, że IMA może stanowić bardzo dobrą alternatywę dla D-dimerów, a nawet może być badaniem konkurencyjnym zarówno pod względem kosztów, jak i przydatności [38].

W naszych badaniach nad przydatnością wyników oznaczeń hsCRP i IMA do oceny efektu suplementacji diety witaminami E i C u mężczyzn z czynnikami ryzyka miażdżycy (z zespołem metabolicznym, n = 55) oraz zaawansowaną miażdżycą naczyń obwodowych (n = 50) wykazaliśmy dodatnią korelację wartości IMA z poziomem hsCRP, a ujemną z parametrami stresu oksydacyjnego po łącznej suplementacji witaminami E z C, co sugeruje przydatność IMA w ocenie skuteczności terapii antyoksydacyjnej. Udowodniały one również wpływ składu diety na wartość antyoksydacyjną osocza i na stężenie IMA [39].

Albumina modyfikowana niedokrwieniem jako czynnik prognostyczny

Albumina modyfikowana niedokrwieniem była również oceniana w aspekcie przewidywania poważnych zdarzeń sercowych [40]. W grupie 189 pacjentów przyjętych na oddział ratunkowy z powodu bólu serca, w czasie do 6 godz. od początku objawów zlecano oznaczenie cTnI. Pod uwagę wzięto tylko tych pacjentów, u których do czasu uzyskania wyników badania troponiny nie występowały żadne poważne powikłania kardiologiczne. Stężenie IMA oceniano przy przyjęciu oraz w 3. i 6. godz. pobytu chorego na oddziale. W odleglejszej obserwacji u 24 spośród 189 chorych w trakcie 72 godz. doszło do poważnego incydentu sercowego. Ocena stężenia IMA w tym badaniu nie okazała się jednak pomocna w przewidywaniu wystąpienia poważnych powikłań kardiologicznych [39, 40].

Wartość prognostyczną IMA oceniali też w swoich badaniach Aparci i wsp. W przeciwieństwie do opisanego powyżej, w ich badaniu długoterminowa obserwacja osób z ostrą niewydolnością wieńcową wykazała znamienny związek pomiędzy stężeniem IMA a śmiertelnością pacjentów w następnym roku po incydencie [41].

Podsumowanie

1. Pomimo że oznaczanie stężenia IMA jest testem stosunkowo rozpowszechnionym i zatwierdzonym np. przez FDA, to wydaje się, że do wyznaczenia ogólnie akceptowanego zakresu wartości referencyjnych i wartości określających zagrożenie pogłębieniem choroby niedokrwiennej (wartości predykcyjne) konieczna jest dalsza międzylaboratoryjna standaryzacja oznaczeń tego parametru.
2. Stężenie IMA różni się dość znacznie pomiędzy różnymi grupami pacjentów, a nawet osobami zdrowymi. Może to mieć związek z poziomem albuminy i indywidualnymi właściwościami antyoksydacyjnymi osocza (wpływ diety, witamin antyoksydacyjnych, jonów metali przejściowych itd.). Dalsze badania prowadzące do bardziej

precyzyjnego poznania prawidłowych i patologicznych poziomów tego parametru mogą zwiększyć jego wartość prognostyczną.

3. Tym niemniej wydaje się, że IMA może być dobrym, czułym, użytecznym i wczesnym, chociaż o niskiej swoistości, markerem niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Na podstawie oznaczenia stężenia IMA i innych uznanych parametrów (troponiny, CK-MB) można z dużym prawdopodobieństwem (wysoka czułość) wyselekcjonować pacjentów, u których ryzyko rozwoju zawału serca jest małe. Nie wykazano natomiast, aby IMA była dobrym biomarkerem niedokrwienia w stabilnej dusznicy bolesnej.
4. Mniejszy wzrost stężenia IMA obserwowany w czasie angioplastyki wieńcowej u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca może być wyrazem dobrze rozwiniętego krążenia obocznego (działanie protekcyjne wobec niedokrwienia).
5. Wysiłek fizyczny jest przyczyną przejściowego obniżenia stężenia IMA. Mechanizm tego zjawiska wymaga dalszych obserwacji i IMA nie jest użytecznym markerem przy wykonywaniu testu wysiłkowego.
6. Przydatność oznaczania IMA w diagnostyce niedokrwienia narządów i tkanek (ZP, dysfunkcji lewej komory serca i miażdżycy tętnic obwodowych) wymaga dalszych badań.
7. Nie ma jak dotąd wystarczających argumentów i badań jednoznacznie potwierdzających przydatność tego parametru w ocenie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia serca.

Piśmiennictwo

1. Apple FS, Wu AH, Mair J, et al.; Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51: 810-24.
2. Apple FS, Quist HE, Otto AP, et al. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem* 2002; 48: 1097-100.
3. Sbarouni E, Georgiadou P, Theodorakis GN, Kremastinos DT. Ischemia-modified albumin in relation to exercise stress testing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2482-4.
4. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos DT, Voudri V. Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 260-6.
5. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, et al. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003; 107: 2403-5.
6. Dembińska-Kieć A, Naskalski JW. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Rozdz. 17. Niedokrwienie i zawał mięśnia sercowego. *Elsevier Urban & Partner*, Wrocław 2002.
7. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of 'ischemia modified albumin', a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21: 29-34.
8. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage. *Med Princ Pract* 2007; 16: 247-61.
9. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction-an overview. *Heart Lung Circ* 2007; 16 (Suppl. 3): S71-82.

10. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-5.
11. Knapik-Kordecka M, Piwowar A, Żurawska-Płaksej E, Warwas M. Albumina modyfikowana niedokrwieniem – specyficzny marker w diagnostyce kardiologicznej? *Wiad Lek* 2008; LXI: 10–21623.
12. Dembińska-Kieć A, Naskalski JW. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Rozdz. 20. Choroby wątroby i trzustki. *Elsevier Urban & Partner*, Wrocław 2002.
13. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49: 581-5.
14. Roy D, Quiles J, Sharma R, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004; 50: 1656-60.
15. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med Lab Obs* 2003; 6: 36-8, 40.
16. Sbarouni E, Georgiadou P, Panagiotakos D, et al. Ischaemia modified albumin in radiofrequency catheter ablation. *Europace* 2007; 9: 127-9.
17. Gidenne S, Ceppa F, Fontan E, et al. Analytical performance of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test on the Cobas MIRA Plus analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 455-61.
18. Wu AH, Morris DL, Fletcher DR, et al. Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol* 2001; 1: 147-51.
19. Fruergaard P, Launbjerg J, Hesse B, et al. The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17: 1028-34.
20. US Department of Health and Human Services, C.f.D.C.a.P, National Center for Health Statistics, Hospital Discharge Data 2002. 2002.
21. Quiles J, Roy D, Gaze D, et al. Relation of ischemia-modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2003; 92: 322-4.
22. Garrido IP, Roy D, Calviño R, et al. Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals. *Am J Cardiol* 2004; 93: 88-90.
23. Cho DK, Choi JO, Kim SH, et al. Ischemia-modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 83-7.
24. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001; 47: 464-70.
25. Keating L, Bengner JR, Beetham R, et al. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23:7 64-8.
26. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006; 152: 253-62.
27. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, et al. Relation of ischemia-modified albumin levels and left ventricular systolic function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta* 2008; 388: 196-9.
28. van der Zee PM, Verberne HJ, van Straalen JP, et al. Ischemia-modified albumin measurements in symptom-limited exercise myocardial perfusion scintigraphy reflect serum albumin concentrations but not myocardial ischemia. *Clin Chem* 2005;51: 1744-6.
29. Kurz K, Voelker R, Zdunek D, et al. Effect of stress-induced reversible ischemia on serum concentrations of ischemia-modified albumin, natriuretic peptides and placental growth factor. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 152-9.
30. Kim JH, Choi JH, Lee HK, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is not useful for detecting myocardial ischemia during symptom-limited exercise stress tests. *Korean J Intern Med* 2008; 23: 121-6.
31. Roy D, Quiles J, Sinha M, et al. Effect of radiofrequency catheter ablation on the biochemical marker ischemia modified albumin. *Am J Cardiol* 2004; 94: 234-6.
32. Roy D, Quiles J, Sinha M, et al. Effect of direct-current cardioversion on ischemia-modified albumin levels in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 366-8.
33. Sbarouni E, Georgiadou P, Panagiotakos D, et al. The ischemia-modified albumin in relation to pacemaker and defibrillator implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 83-7.
34. Zapico-Muñiz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, et al. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004; 50: 1063-5.
35. Falkensammer J, Stojakovic T, Huber K, et al. Serum levels of ischemia-modified albumin in healthy volunteers after exercise-induced calf-muscle ischemia. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 535-40.
36. Roy D, Quiles J, Sharma R, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004; 50: 1656-60.
37. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 770-3.
38. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, et al. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res* 2008; 9: 49.
39. Hartwich J, Górska J, Siedlecka D, et al. Effect of supplementation with vitamin E and C on plasma hsCRP level and cobalt-albumin binding score as markers of plasma oxidative stress in obesity. *Genes Nutr* 2007; 2: 151-4.
40. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ* 2005; 172: 1685-90.
41. Aparci M, Kardesoglu E, Ozmen N, et al. Prognostic significance of ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 367-73.