

## **STRESZCZENIE**

### ***Wstęp***

Oznaczanie zdolności wiązania egzogenego kobaltu przez albuminę osoczną jest od pracy BARR-OR (1999) podstawowym sposobem oceny zmian konformacyjnych jakim podlega albumina w warunkach niedokrwienia. Od tego czasu tzw. albumina modyfikowana niedokrwieniem (IMA) stała się przedmiotem zainteresowania badaczy próbujących określić jej przydatność jako wczesnego biomarkera niedokrwienia mięśnia sercowego w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego.

### ***Cel pracy***

Celem pracy była analiza, mierzonej zdolnością wiązania egzogenego kobaltu, wartości i zmienności parametru IMA u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego. Podjęto próbę określenia dynamiki i specyfiki procesu wiązania egzogenego kobaltu przez albuminę osoczną w przebiegu różnych postaci klinicznych ostrych zespołów wieńcowych. Przeprowadzono również ocenę wartości diagnostycznej IMA w rozpoznawaniu ACS oraz bezpośrednio porównanie tej wartości z siłą diagnostyczną innych biomarkerów.

### ***Material i metody***

W badaniu uczestniczyło 125 pacjentów podzielonych na grupę podstawową z rozpoznaniem ACS (76 pacjentów), oraz dwie grupy kontrolne: liczącą 30 pacjentów ze stabilną postacią choroby wieńcowej (SA), oraz 19 osobową grupę zdrowych. U pacjentów z grupy ACS, wykonany został zestaw badań należących do standardowego postępowania w diagnostyce ostrego zespołu wieńcowego. Dodatkowy panel badań zawierał trzykrotne pobranie krwi (w grupach kontrolnych jednokrotne) celem oznaczenia poziomu następujących biomarkerów: albuminy modyfikowanej niedokrwieniem (IMA), białka wiążącego wolne kwasy tłuszczowe (H-FABP), wysokoczułego białka C-reaktywnego (hs\_CRP) i lipokaliny 2 (Lcn2). Uzyskane wyniki badań oraz wyliczone na ich podstawie wskaźniki, poddano analizie statystycznej przy zastosowaniu programu STATISTICA version 10 oraz implementowanego do programu zestawu medycznego firmy StatSoft. W całej pracy, za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

### ***Wyniki badań***

W pomiarze A stwierdzono, istotną statystycznie, większą wartość IMA(ABSU) w podgrupach NSTEMI i SA w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych (HG). Podobną różnicę stwierdzono między całą grupą ACS(OZW) a grupą HG. Najwyższe wartości IMA (ABSU) obserwowano w pomiarach B. Przy czym najbardziej dynamiczny wzrost

IMA(ABSU) B w odniesieniu do IMA (ABSU) A obserwowano w grupie chorych z NSTEMI. Wartość IMA(ABSU) C dla całości grupy ACS oraz dla podgrup STEMI i NSTEMI była mniejsza niż parametr IMA(ABSU)A. Nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji między wartościami IMA(ABSU) a badanymi markerami: TnI, H-FABP i Lcn2. Jedynie w przypadku IMA(ABSU) B i równolegle mierzonej wartości troponiny sercowej I stwierdzono przeciętną wartość korelacji dodatniej ( $r=0,347$ ) bardzo bliską statystycznej istotności ( $p=0,052$ ). W analizie ROC różnicującej pacjentów z ACS i zdrowych, pomiar IMA (ABSU) A = 0.399 miał wartość predykcyjną dodatnią (PPV) wynoszącą 0,893, a wartość predykcyjną ujemną (NPV) 0.333 (95% CI 60-82%). Natomiast wskaźnik IMA(ABSU)/ALB w pomiarze A przy wartości powyżej 0.541 pozwala z 80% prawdopodobieństwem na rozpoznanie ACS i z 66% prawdopodobieństwem wyklucza ostry zespół wieńcowy poniżej tej wartości. W pomiarze A uzyskane wyniki - IMA (ABSU), albumina, wskaźnik IMA(ABSU)/ALB – nie pozwalają zróżnicować pacjentów z ACS i SA, ani wyróżnić poszczególnych postaci klinicznych ACS. Nie uzyskano również wartości prognostycznych badanych parametrów dla oszacowania ilości istotnie zwężonych tętnic wieńcowych w ACS. Nie stwierdzono również związku między badanymi parametrami a frakcją wyrzutową lewej komory.

### ***Wnioski***

Zdolność wiązania egzogenego kobaltu przez albuminę osoczną u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi zmniejsza się istotnie bezpośrednio po angioplastyce wieńcowej. Czulość diagnostyczna i predykcyjna zmian wartości IMA (ABSU) jest zbyt mała dla różnicowania poszczególnych postaci klinicznych ACS. Dla potrzeb diagnostycznych i prognostycznych u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi wartość oceny zmian IMA (ABSU) jest ograniczona i mniejsza w odniesieniu do troponiny TnI, cechując się mniejszą czulością i ujemną wartością predykcyjną. Podwyższona wartość IMA (ABSU) u chorych prezentujących klasyczne czynniki ryzyka choroby wieńcowej może wpływać na stratyfikację ryzyka i dalsze postępowanie diagnostyczne w stabilnej postaci CAD.

## **SUMMARY**

### ***Introduction***

Determining the ability to bind exogenous cobalt by plasma albumin has been since BARR-OR (1999) elaboration, the basic esteem way of conformation changes which take place in albumin in ischemia. Since then, a so called ischemia modified albumin (IMA) has become an object of interest of researchers who try to determine its suitability as an early biomarker in myocardial ischemia in the course of an acute coronary syndrome (ACS).

### ***Research aim***

The aim of this research was to analyze the value and variability of the IMA parameter in pts with confirmed ACS diagnosis. An attempt has been made to determine dynamics and specificity of the ability to bind exogenous cobalt by albumin plasma in the course of various ACS clinical forms. An assessment of IMA diagnostic value in the diagnosis of ACS and a direct comparison of this value to the diagnostic power of other biomarkers were also performed.

### ***Methodology***

There were 125 subjects divided into the main group with confirmed ACS diagnosis (76 pts) and two control groups including 30 pts with stable form of coronary heart disease and 19 healthy subjects, respectively. In the ACS group, there was performed a set of tests which usually serves as the standard procedure in the diagnosis of ACS. An extra series of tests for all the subjects comprised of blood collection three times (one time in control groups) for determination of the following biomarker levels: ischemia modified albumin (IMA), heart type fatty acid binding protein (H-FABP), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and Lipocalin-2 (Lcn2). The obtained test results and indicators calculated on their basis were subject to data analysis by STATISTICA version 10 and a medical set from StatSoft implemented for this software. The level of statistical significance was considered at a value of  $p < 0.05$  throughout the study period.

### ***Results***

Following measurements A, a statistically significant higher IMA (ABSU) value was concluded in NSTEMI and SA subgroups when compared to healthy controls (HG). A similar difference was found between the ACS representatives and the HG group. The highest IMA (ABSU) was observed in measurements B. However, the most dynamic IMA (ABSU) B increase - in relation to IMA (ABSU) A - was present in NSTEMI patients. IMA (ABSU) C for the whole ACS group, as well as for STEMI and NSTEMI subgroups, was lower than IMA

(ABSU) A. A statistically significant correlation between IMA (ABSU) and the tested markers: TnI, H-FABP and Lcn2 has not been found. Only in case of IMA (ABSU) B and simultaneously measured values of troponin I, the average value of positive correlation ( $r=0,347$ ) - close to statistical significance ( $p=0,052$ ), was confirmed. In ROC analysis which distinguishes between ACS and healthy pts, IMA (ABSU) A = 0.399 had a positive predictive value (PPV) of 0,893, while its negative predictive value (NPV) was 0.333 (95% CI 60-82%). However, IMA index (ABSU) / ALB in measurement A, at a value above 0.541, allowed for ACS diagnosis with 80% probability, and with 66 % it excluded an acute coronary syndrome when below this value. In measurement A, the obtained results - IMA (ABSU), albumin, IMA index (ABSU) / ALB - neither allowed to differentiate pts with ACS and SA, nor to distinguish individual clinical forms of ACS. There were no prognostic values of the examined parameters for the estimation of the number of significantly narrow coronary arteries in ACS. Also, there was no relationship between the explored parameters and the left ventricle ejection fraction.

### ***Conclusions***

The capacity of human albumin to bind exogenous cobalt in ACS pts' plasma significantly decreases immediately after coronary angioplasty. Diagnostic and predictive sensitivity of changes in IMA (ABSU) values is too low for differentiation into individual clinical forms of ACS. For the purpose of diagnosis and prognosis in ACS pts, the assessment of changes using IMA (ABSU) is characterized by reduced sensitivity and negative predictive value, thus it is of limited clinical usefulness in comparison with TnI troponin. Increased IMA (ABSU) levels in subjects who present with classical risk factors for a coronary disease may influence the risk stratification and further diagnostic procedures for stable coronary artery disease (CAD).