

Derleme

Kardiyovasküler İskemik Olayların Yeni Bir Sistemik Göstergesi: İskemi Modifiye Albümin Seviyesi

Uzm.Dr. Lütfü AŞKIN*, Dr.Öğr. Üyesi Alper SERÇELİK**, Assist.Dr. Okan TANRIVERDİ*, Assist.Dr. Ahmet SÜSENBÜK*, Doç.Dr. Serdar TÜRKMEN*, Prof.Dr. Erdal AKTÜRK*

Öz

Koroner arter hastalığı günümüzde toplum sağlığı açısından en önemli risk faktörlerinden biri olarak yerini korurken, invazif ve non-invazif olarak birçok tanısal tetkik kullanılmaktadır. İskemi modifiye albümin, oksidatif stres koşulları altında oluşan, yapısal olarak farklılaşmış bir serum albümin türevidir. İskemi modifiye albümin günümüzde miyokard iskemisi ve akut koroner sendrom için erken bir belirteç olarak non-invazif tetkikler arasında yerini almıştır. Kandan alınan numuneyle, KAH varlığının bir biyobelirteç ile ortaya konması fikri ilgi çekici olsa da, iskemi modifiye albümin ile ilgili yeterli literatür bilgisine sahip değiliz. Fakat iskemi modifiye albümin düzeylerinin oksidatif stresle ortaya çıkan artışı, non-invazif metotların tanısal değerini artırabilir. Daha geniş çaplı kohort çalışmalarla iskemi modifiye albüminin koroner arter hastalığı tanısındaki prognostik değeri daha netleşecektir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, İskemi modifiye albümin, Koroner arter hastalığı

A Novel Systemic Indicator of Cardiovascular Ischemic Events: Ischemia Modified Albumin Levels

Abstract

While coronary artery disease is one of the most important risk factors in terms of public health, many invasive and non-invasive diagnostic tests are used. Ischemia-modified albumin is a structurally differentiated serum albumin derivative under oxidative stress conditions. Ischemia-modified albumin has now taken place among the non-invasive tests as an early marker for myocardial ischemia and acute coronary syndrome. Although the idea of revealing the presence of coronary artery disease with a biomarker is interesting, we do not have sufficient literature knowledge about ischemia-modified albumin. However, the increase in ischemia-modified albumin levels with oxidative stress may increase the diagnostic value of non-invasive methods. With larger cohort studies, the prognostic value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of coronary artery disease will become more clear.

Keywords: Acute coronary syndrome, Ischemia-modified albumin, Coronary artery disease

* Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Adıyaman.

** Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep.


Yazışma Adresi: Lütfü Aşkın, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Adıyaman.

e-posta: lutfuaskin23@gmail.com

Geliş Tarihi: 23.01.2019 Kabul Tarihi: 25.04.2019

ORCID NO: L.A.: 0000-0001-7768-2562, A.S.: 0000-0001-7435-0378, O.T.: 0000-0002-3508-2048, A.S.: 0000-0001-7575-0664

S.T.: 0000-0002-4120-4275. E.A.: 0000-0003-1174-1974

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Aşkın L. Serçelik A. Tanrıverdi O. Süsenbük A. Türkmen S. Aktürk E. Kardiyovasküler İskemik Olayların Yeni Bir Sistemik Göstergesi: İskemi Modifiye Albümin Seviyesi. MN Kardiyoloji 2019;26(3):198-202

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) toplumda oldukça yaygın olarak görülmekte olup, en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir. Bu hastalığın tanısında koroner anjiyografi halen altın standart olmasına rağmen vakaların yaklaşık %40'ünün normal olduğu ve sadece üçte birinde revaskülarizasyon gerektiren lezyon-

lar saptandığı gözlenmektedir.¹ Bu nedenle de ekonomik ve biyolojik maliyeti düşürmek amacıyla gereksiz yapılan girişimsel koroner anjiyografileri azaltmak, KAH araştırmasındaki girişimsel olmayan tetkikleri önemli hale getirmektedir. Ancak girişimsel olmayan tanısal tetkiklerin anormalliğiyle koroner anjiyografilerde tıkaçıcı KAH bulma tutarlılığı sadece %40 oranındadır.¹

İskemi modifiye albümin (İMA), oksidatif stres koşulları altında oluşan, değişmiş bir serum albümin türüdür.² İskemi modifiye albümin (İMA), iskemi nedeniyle hücrelerde meydana gelen olaylar neticesinde albüminin N-terminal bölgesinin kobalt, bakır ve nikel için bağlanma kapasitesinin azaltılmasıyla oluşur. Miyokard iskemisi meydana geldiğinde, hipoksi ve ardından Na⁺ - K⁺ pompasının asidozu ve yıkımı, insan serum albuminin N-terminalinin ilk iki amino asidinin (Asp-Ala) bölünmesiyle İMA'nın oluşmasına yol açar. İMA'nın geçiş metallerine karşı düşük bağlanma afinitelerine sahip olduğu bilinmektedir. Bu mekanizma nedeni ile iskemik tablolarda İMA düzeyindeki değişiklikler son yıllarda üstünde durulan bir konu haline gelmiştir.² İMA günümüzde miyokard iskemisi ve akut koroner sendrom için erken bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca diabetes mellitus, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı ve şişmanlıkta da artmıştır. Aterosklerotik lezyonlara bağlı damarların daralması, dolaşımda serbest albüminin İMA'ya dönüşmesine yol açan hipoksi / iskemi ve oksidatif değişikliklere neden olur. Son zamanlarda, beta talasemi majör hastalarında artmış İMA seviyeleri bildirilmiştir.³⁻⁵

Bar-Or ve arkadaşları⁶ ilk olarak kobaltın insan albüminin NH₂ terminaline bağlanmasını ölçerek hastanın kanındaki İMA seviyelerini ölçmek için bir albümin kobalt bağlanma (AKB) testi oluşturmuştur. AKB tahlili önceki çalışmalarda da kullanılmıştır. Lee ve ark.⁷ hassasiyet ve kesinliği artırarak AKB testinin kusurlarını düzeltmek için bir kobalt albümin bağlanma deneyi geliştirmiştir. Son zamanlarda, çeşitli çalışmalarda İMA seviyelerini tespit etmek için ELISA kullanılmıştır ve AKB testine göre daha hızlı, daha ucuz ve karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür.⁸

Literatürde miyokard iskemisinde İMA'nın prognostik değerini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁹⁻¹² Biyobelirteçlerin çoğu akut miyokard iskemisinde negatif olmasına rağmen, İMA oldukça hassastır ve akut koroner sendromun (AKS) erken evresinde saptanabilir.¹³ İMA testinin yüksek hassasiyetli kardiyak troponin T'ye (hs-cTnT) avantajı İMA seviyelerinin iskemik sürecin dakikaları içerisinde pozitifleşmesi ve saatlerce yüksek kalmaya devam etmesidir.¹⁴

Wahab Maka'nın¹⁵ yapmış olduğu çalışma, önceki İMA ile ilgili olan çalışmalarla uyumlu olup AKS ve AKS olmayan popülasyonlar arasında güvenilir bir şekilde ayırt edici veriler elde etmişlerdir (ROC eğrisi 0,95 altındaki alan). AKS hastalarında İMA seviyesinin tanısıl

performansı TnI testine göre daha yüksek bulunmuştur. İMA'nın duyarlılığı ve özgüllüğü TnI' ninkinden anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.¹⁵ Bu çalışmadaki veriler, Zhong'un⁹ yapmış olduğu 129 hastalık çalışmadaki İMA düzeylerinin koroner arter sayısı ile ilişki göstermesi (koroner anjiyografi ile tespit edilen) sonucuyla uyumludur ($p < 0,01$).

Sigara içicilerde serum iskemi modifiye albümin seviyeleri

Reaktif azot oksit türleri (RNOS), çeşitli proteinleri modifiye ederek bunları otomatik antijenik hale getirebilir. Sigaranın toksisitesi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) uyarılmasıyla daha da artırılabilir. ROS üretimi ve anti-oksidan sistemi arasında bir dengesizlik varsa, oksidatif stres oluşur. ROS oluşumu ayrıca lipid peroksidasyonuna ve biyolojik membranların lipid bileşenlerinin tahrip olmasına neden olan serbest radikalleri oluşturur.^{16,17} İskemik olaylar sırasında, İMA üretiminin temel mekanizması, iskemi ve/veya reperfüzyon sırasında serbest radikallerden kaynaklanan oksidatif stres ile ilgilidir. Sonuç olarak, serum İMA değerlerinin sistemik oksidatif stres belirteçleri olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir. Battal ve ark.'nın¹⁸ yapmış olduğu literatürdeki bir çalışmada serum İMA düzeyleri ile serum nikotin metabolit düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Fakat bu çalışma uzun dönem sigara içiciliği kapsamamakta olup, bu yüzden bu çalışmada oksidatif stres sürecinin moleküler hasara neden olmama sonucu çıkarılabilir.

Kalp yetmezlikli hastalarda iskemi modifiye albümin seviyeleri

Kalp yetmezliğinde miyokard oksidatif stres, miyosit apoptozisi ve kardiyak remodeling miyokardın fonksiyonlarında kademeli olarak bozulmaya yol açar.¹⁹ Çavuşoğlu ve ark.'nın²⁰ yapmış olduğu çalışmada dobutamin veya levosimendan ile tedavi edilen akut kalp yetmezlikli hastalarda İMA düzeylerine bakılmıştır. Akut kalp yetmezliği ile başvuran hastaların yüksek İMA seviyelerine sahip olduğu ve ayrıca hastane içi akut kalp yetmezliği tedavisinin serum İMA seviyelerini anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Kalp yetmezlikli hastalarda serum İMA konsantrasyonları hakkında önceki veriler sınırlıdır.²⁰ Dominguez-Rodriguez ve ark.²¹ İMA düzeylerinin, primer perkütan koroner girişim ile tedavi edilen ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarda ve akut kalp yetmezliği gelişenlerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İMA, kalp yetmezliği tanısı için yüksek hassasiyet ve negatif prediktif değer göstermiştir. Son zamanlarda yayın-

lanmış bir makalede, serum İMA ve oksidatif stres düzeylerinin kronik iskemik kalp yetmezlikli hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir.²² Bununla birlikte bazı çalışmalar kalp yetmezlikli hastalarda İMA stabilitesi ve kardiyak özgüllük eksikliği ile ilgili sorunları bildirilmiştir.^{23,24}

İskemi modifiye albümin ve iyi koroner kollateral dolaşım arasındaki ilişki

İskemi modifiye albümin üretiminin altında yatan sebep, oksidatif ürünlerin artmasıdır. Oksidatif durum ile koroner kollateral dolaşım arasındaki ilişkiyi değerlendiren önceki çalışmalar, kötü gelişmiş kollateraller ile artmış antioksidan kapasite arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Gök ve ark.'nın²⁵ yapmış olduğu çalışmanın sonuçları, yüksek İMA seviyelerinin, stabil KAH'lı hastalarda iyi koroner kollateral gelişiminin etkili bir belirleyicisi olabileceğini göstermektedir. Demirbağ ve ark.²⁶ iyi koroner kollateral gelişiminin artan oksidatif stres belirteçleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Akut pulmoner embolizmde iskemik modifiye albüminin rolü

Akut koroner sendromlar, inme, pulmoner emboli (PE), mezenterik iskemik ve perkütan koroner girişimlerinde serum İMA seviyelerinin arttığı bulunmuştur.^{27,28} Önceki çalışmalar akut pulmoner emboli tanısında İMA'nın d-dimerden daha duyarlı bir parametre olduğunu göstermiştir.²⁹ Türedi ve ark.³⁰ serum İMA düzeylerinin, pulmoner tomografik anjiyografi ile ölçülen pulmoner arter obstrüksiyon indeksi (PAOI) ve sağ ventrikül/sol ventrikül oranı ile korele olmadığını göstermiştir. Serum İMA düzeyleri pozitif prediktif bir değere sahiptir ve akut PE'li hastalarda ek bir tanı aracı olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, serum İMA düzeyleri, akut ciddi PE'li hastaların önemli bir parametresi olan ekokardiyografi ile ölçülen sağ ventrikül işlev bozukluğu ile korele değildi.³¹

Koroner yavaş akımlı hastalarda iskemik modifiye albümin seviyeleri

İskemi modifiye albüminin kan akışındaki bir düşüşle tetiklendiğine inanılır. Azalan kan akışı, reaktif oksijen türlerini indükleyebilir ve sonuç olarak reaktif oksijen türleri, albüminin N-terminal kısmını değiştirebilir, bu da İMA oluşumunun artmasına neden olabilir.³² Koç ve

ark.³⁵ serum İMA düzeylerinin gruplar arasında benzer olduğu ancak koroner yavaş akım grubunda kontrol grubuna göre ortalama total antioksidan durum değerinin anlamlı derecede düşük olduğu ve İMA ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Obez hastalarda iskemik modifiye albümin seviyeleri

Obezite, çeşitli yollardan serbest radikal üretimi ile ilgili kronik bir durumdur. Hiperglisemi, artmış kas aktivitesi, yetersiz antioksidan savunma, lipid oksidasyon, kronik düşük dereceli enflamasyon, hipertansiyon ve hiperleptinemi obezitede oksidatif strese olası katkı sağlayan etmenlerdir.³⁴ Daha önce metabolik sendromda İMA'nın arttığı bildirilmiştir.³⁵ Piva ve ark.³⁶ obez hastaların daha yüksek seviyelerde glikoz, İMA düzeylerine sahip olduğunu göstermişlerdir. Hiperglisemi, radikal oksidatif türler üreten spesifik hücre yüzeyi reseptörleri ile bağlanan proteinlerden, lipidlerden ve nükleik asitlerden oluşan ileri glikosilasyon son ürünleri ile ilgilidir. Bu serbest radikaller, albüminin kobalt gibi metallerle birleşebilme yeteneğini etkiler ve İMA seviyelerinin yükselmesine neden olabilir. Lipid peroksidasyonu sıklıkla artan oksidatif strese cevap olarak meydana gelir.³⁷

Diyabetik hastalarda iskemik modifiye albümin seviyeleri

Endotel üzerindeki oksidatif stres hem fizyolojik hem de patolojik hiperglisemiyi yükseltir ve oksidatif strese neden olur. Bununla birlikte, tip 2 diyabet hastalığında gelişen endotel disfonksiyonu, kan basıncı artışı, hiperkolesterolemi, sigara, mikroalbuminüri ve ayrıca hiperglisemi gibi ek faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilir. Endotel disfonksiyonu gelişiminin altında yatan mekanizmalar çok faktörlü olsa da, esasen kanıtlar artan reaktif oksijen tiplerinin buna neden olduğunu göstermektedir.³⁸ Ukinc ve ark.³⁹ İMA düzeylerini mikrovasküler komplikasyonların geliştiği diyabetik hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bununla birlikte, bu anlamlılık sadece diyabetik nefropatili hastalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Her ne kadar diyabetik retinopati ve nöropatili diyabetik hasta gruplarında İMA düzeyleri yüksek olsa da, bu komplikasyonu olmayanlara göre bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kaynaklar

1. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N

Engl J Med. 2010;362:886-95.

2. Awadallah SM, Atoum MF, Nimer NA, Saleh SA. Ischemia

- modified albumin: an oxidative stress marker in β -thalassemia major. *Clin Chim Acta*. 2012;413:907-10
3. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:177-84.
 4. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem*. 2004;50:2190-3.
 5. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice. *Biomarkers*. 2010;15:655-62.
 6. 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;19:311-15.
 7. Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal*. 2014;91:17-23
 8. Kountana E, Tziomalos K, Semertzidis P, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of ischemia-modified albumin and echocardiography in patients with acute chest pain. *Exp Clin Cardiol Spring*. 2013;18:98-100.
 9. Zhong Y, Wang N, Xu H, Hou X, Xu P, Zhou Z. Ischemia modified albumin in stable coronary atherosclerotic heart disease: clinical diagnosis and risk stratification. *Coron Artery Dis*. 2012;23:538-41.
 10. Aparci M, Kardesoglu E, Ozmen N, et al. Prognostic significance of ischaemia modified albumin in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis*. 2007;18:367-73.
 11. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Antman EM. The search for a biomarker of cardiac ischemia. *Clin Chem*. 2003;49:537-9.
 12. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009;24:333-41
 13. Apple FS. Clinical and analytical review of ischemia-modified albumin measured by the albumin cobalt binding test. *Adv Clin Chem*. 2005;39:1-10.
 14. Wu AH. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med Lab Obs*. 2003;35:36-40.
 15. Wahab MAK. Ischemia modified albumin (IMA) in acute coronary syndrome (ACS) and left bundle branch block (LBBB). Does it make the difference? *Egypt Heart J*. 2017; 69:183-90.
 16. Kirkham PA, Caramori G, Casolari P, Papi AA, Edwards M, et al. Oxidative stress-induced antibodies to carbonyl-modified protein correlate with severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184: 796-802.
 17. Mahapatra SK, Das S, Dey SK, Somenath R. Smoking induced oxidative stress in serum and neutrophil of the university students. *Al Ameen J Med Sci*. 2008;1:20-31.
 18. Battal F, Tekin M, Aylanç H, et al. Serum ischemia-modified albumin levels in adolescent smokers. *Int J Adolesc Med Health*. 2016;30.
 19. Sorescu D, Griendling KK. Reactive oxygen species, mitochondria, and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure. *Congest Heart Fail*. 2002;8: 132-40.
 20. Çavuşoğlu Y, Korkmaz Ş, Demirtaş S, et al. Ischemia-modified albumin levels in patients with acute decompensated heart failure treated with dobutamine or levosimendan: IMA-HF study. *Anatol J Cardiol*. 2015;15:611-7
 21. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, Samimi-Fard S, Kaski JC. 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
 22. Ellidağ HY, Eren E, Yılmaz N, Çekin Y. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure. *Redox Rep*. 2014;19:118-23.
 23. Bhakthavatsala Reddy C, Cyriac C, Desle HB. Role of Ischemia Modified Albumin (IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J*. 2014;66:656-62.
 24. Knapik-Kordecka M, Piwowar A, Zurawska-Płaksej E, Warwas M. Ischemia modified albumin-specific marker in cardiological diagnostics? *Wiad Lek*. 2008;61:263-8.
 25. Gök M, Kundi H, Kızıltunç E, Topcuoglu C, Ornek E. The relationship between ischaemia-modified albumin and good coronary collateral circulation. *Kardiol Pol*. 2018;76:370-5.
 26. Demirbag R, Gur M, Yılmaz R, Kunt AS, Erel O, Andac MH. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *Int J Cardiol*. 2007;116:14-9,
 27. Kehl DW, Iqbal N, Fard A, Kipper BA, De La Parra Landa A, Maisel AS. Biomarkers in acute myocardial injury. *Transl Res* 2012;159:252-64.
 28. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: A preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008; 26:202-5
 29. 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.
 30. Turedi S, Karahan SC, Mentese A, et al. Investigation of relationship between the D-dimer and ischemia-modified albumin levels with the radiological imaging-based pulmonary embolism severity score in acute pulmonary embolism. *Anadol Kardiyol Derg*. 2010;10:346-52.
 31. Kaya Z, Kayrak M, Gul EE, et al. The role of ischemia modified albumin in acute pulmonary embolism. *Heart Views*. 2014;15:106-10.
 32. Kazanis K, Dalamaga M, Nounopoulos C, et al. Ischemia

- modified albumin, high-sensitivity C-reactive protein and natriuretic peptide in patients with coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2009;408: 65-9.
33. Koç F, Erdem S, Altunkaş F, et al. Ischemia-modified albumin and total antioxidant status in patients with slow coronary flow: a pilot observational study. *Anadol Kardiyol Derg.* 2011;11:582-7.
34. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes.* 2006;30:400-18.
35. Gottlieb MG, Da Cruz IBM, Duarte MMF, et al. Associations among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:586-91.
36. Piva SJ, Duarte MM, Da Cruz IB, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clin Biochem.* 2011;44:345-7.
38. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2010;43:450-4.
39. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2008;40:180-96.
40. Ukinc K, Eminagaoglu S, Ersoz HO, et al. A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: ischemia-modified albumin. *Endocrine.* 2009;36:425-32.
-