

일과성 심근 허혈에 민감한 조기 표지자로서 Ischemic Modified Albumin의 역할*

계명대학교 의과대학 내과학교실, 대구 카톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹

김민정 · 김권배 · 전동환 · 조현옥 · 박창욱 · 김형섭
남창욱 · 한성욱 · 허승호 · 김윤년 · 이영수¹ · 김기식¹

Role of Ischemic Modified Albumin as Early Sensitive Marker of Transient Myocardial Ischemia

Min Jung Kim, M.D., Kwon Bae Kim, M.D., Dong Hwan Jun, M.D.,
Hyun Ok Jo, M.D., Chang Wook Park, M.D., Hyung Seop Kim, M.D.,
Chang Wook Nam, M.D., Seong Wook Han, M.D., Seung Ho Hur, M.D.,
Yoon Nyun Kim, M.D., Young Soo Lee, M.D.¹, Kee Sik Kim, M.D.¹

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea
Department of Internal Medicine, Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea¹

Abstract : Human albumin undergoes a significant reduction in its capacity to bind exogenous cobalt soon after transient coronary occlusion by percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). We investigated the changes of ischemic modified albumin(IMA) level following transient myocardial ischemia. We enrolled forty patients who diagnosed as chronic stable angina. These patients divided into 2 groups. Twenty seven patients who underwent PTCA were as group 1, 13 patients who underwent diagnostic coronary angiography as group 2. Venous samples were obtained 15 minutes, 1 hour, 6 hours and 12 hours after procedures. In group 1, the level of IMA was 97.7 ± 15.4 U/mL at basal and 116.6 ± 13.1 U/mL at 15 minutes, which was significantly increased than basal. In group 2, The IMA level was significantly increased from basal (96.0 ± 6.8 U/mL) to 15 minutes (104.3 ± 6.6 U/mL). The difference IMA levels was statistically significant ($p < 0.001$) in both groups until 1 hour. The changes of the IMA can be an early sensitive marker of transient myocardial ischemia and may have a role in very early ischemic event.

Key Words : Albumin, Myocardial ischemia, Percutaneous transluminal coronary angioplasty

* 본 연구는 산(H원부 지방기술혁신사업(RTI04-01-01) 지원으로 수행되었음.

서 론

급성 흉통을 호소하는 환자의 진단은 병력 청취와 연속적인 심전도의 시행, creatinine kinase isoenzyme(CK-MB), troponin과 같은 혈청학적 인자들의 측정을 통하여 이루어진다. 하지만 급성 흉통으로 응급실을 내원한 환자들 중 일시적인 심근 허혈에 의하여 증상이 유발된 경우는 내원 당시 휴식 상태에서 시행한 심전도에서 특별한 이상이 발견되지 않는 경우가 대부분이다. 또한 상기 심근 효소들은 심근 괴사를 동반하지 않는 불안정성 협심증의 진단에 제한점이 있으며[1] 흉통 후 6 시간 내의 초기에는 혈중에 검출되지 않기 때문에[2] 환자의 조기 진단에 어려움을 겪는 경우가 흔하다. 이에 심근 허혈을 조기에 발견할 수 있는 혈청학적 인자에 대한 연구가 지속되었고, 최근 혈청 알부민이 허혈성 변화 이후 코발트(cobalt)와 같은 금속에 결합하는 능력이 떨어지는 성질을 이용한 정량방법이 보고되었다[3-5]. 정상적으로 코발트와 같은 금속은 알부민 말단의 아미노산에 견고하게 결합하지만 허혈성 변화를 겪으면 아미노산 말단이 구조적인 변화를 일으키게 되고 이로 인하여 금속과의 결합 능력이 떨어지게 된다[3-6]. 이처럼 허혈성 변화로 인해 아미노산 말단에 구조적 변화가 초래된 알부민을 ischemic modified albumin(IMA)이라고 하며 albumin cobalt binding(ACB) 검사는 허혈성 변화 이후 혈청 알부민과 코발트와의 결합력이 떨어진 것을 이용하여 IMA와 결합하지 못한 코발트를 정량하는 방법이다[3-5,7]. 최근 관상동맥 성형술이 관상동맥에 일시적인 허혈을 유발하여 IMA의 상승을 가져오는 점에 착안한 연구가 보고된 바 있으며, 임상적인 유용성에 대한 논의가 활발히 진행되고 있다.

이 연구에서는 관상동맥 조영술과 관상동맥 성형술을 시행한 환자들을 대상으로 시술 이후 IMA 값의 변화와 추이를 분석하여 심근 허혈과 IMA 변화의 상관관계를 관찰하고 이에 대한 임상적 의의를 규명함으로써 급성 흉통 환자에게 있어 IMA의 진단적 가치를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

대상

계명대학교 동산의료원에서 안정성 협심증을 진단받고 관상동맥 조영술이나 관상동맥 성형술을 시행한 40명의 환자들을 대상으로 하였다. 급성 관상동맥증후군으로 진단받은 환자와 뇌혈관의 허혈성 질환, 말초 혈관 질환, 신부전 환자들의 경우 IMA 값에 영향을 줄 수 있으므로 제외하였고 시술 도중 급성 흉통, ST 분절의 상승, 활력징후의 급격한 변화가 나타난 경우도 제외하였다.

관상동맥 성형술을 시행한 27명의 환자를 그룹 1로 선정하였고 관상동맥 조영술만 시행한 13명의 환자를 그룹 2로 하였다. 관상동맥 조영술을 시행한 그룹 2의 경우 시술 도중 사용하는 조영제에 의한 관상동맥 혈류의 일시적인 차단을 허혈로 가정하였고, 관상동맥 성형술을 시행한 그룹 1의 경우 풍선 확장술과 스텐트 삽입으로 인한 혈류의 차단을 허혈로 가정하였다.

관상동맥 조영술과 관상동맥 성형술

모든 환자는 흉통이 없는 상태에서 시술을 하였다. 대상 환자는 검사 전날 자정부터 금식을 시켰고 필요한 경우 약물복용만을 허용하였다. 관상동맥 조영술 중 헤파린은 사용하지 않았고 대퇴동맥을 천자하여 시행하는 Judkins씨 법을 이용하였으며 관상동맥 조영술을 시행한 그룹은 모두 6 French의 카테터를 사용하였다. 관상동맥 조영술을 시행하여 70% 이상의 협착을 보인 관상동맥에 대하여 관상동맥 성형술을 시행하였다. 스텐트 삽입술이나 풍선 확장술을 시행하는 환자들의 경우 헤파린을 사용하였으며 최소 60초 이상의 시간동안 혈류를 차단함으로써 충분한 허혈을 유발할 수 있도록 하였다.

혈액의 채취

그룹 1과 그룹 2에 선정된 40명의 환자는 모두 동일한 시간 간격으로 혈액을 채취하였다. 시술을 시행한 그룹 1과 2의 환자들은 시술 이전 공복 상태에서 정맥을 통하여 10 mL의 혈액을 채취하였고

시술 이후 15분, 1시간, 6시간, 12시간에 정맥혈을 채취하였다. 채취된 혈액은 진공 상태에서 2,500 rpm의 속도로 10분간 원심분리하여 상층의 혈청만 분리하여 급속 냉동하였다.

IMA의 측정

채혈 직후 혈청 분리 과정을 거쳐 급속 냉동된 검체는 미국 Vasocare사의 ACB 검사를 이용하여 IMA 값을 측정하였으며 IMA의 정량 분석에는 미국 Beckerman사의 LX-20 model spectrophotometer를 이용하였다.

시술을 시행한 그룹 1과 2에서 시술 이후 시간의 경과에 따른 IMA 값의 변화와 통계적 유의성을 그룹 내에서 비교 분석하였다. 그리고 그룹 1과 2에서 시술 이후 각각의 시점에서 그룹 간 IMA값의 차이를 조사하였다.

통계 분석

통계 분석은 SPSS 12.0 버전을 이용하여 시행하였다. 시술 전의 기저 IMA와 시간대별로 채취한 IMA의 모든 값들에 대한 평균값과 표준 편차를 구하였다. 그룹의 평균치는 repeated ANOVA 검정을 하였고 repeated ANOVA 검정의 가정 복합 대칭을 만족하는지 보기 위해 Mauchly's test of sphericity를 시행하였다. 그리고 시점에 따른 그룹의 차이를 알고자 Manova를 시행하였다. P 값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의하다고 평가하였다.

성 적

대상 환자군

대상 환자군의 평균 연령은 그룹 1에서 65.9±7.9세, 그룹 2에서 60.7±14.0세로 관상동맥 성형술을 시행한 그룹 1에서 다소 높았으나 두 그룹간 통계적 유의성은 보이지 않았다. 그룹 1에서 당뇨병 환자의 비율은 27명중 12명으로 44.4%를 차지하였고 그룹 2에서는 13명중 2명으로 15.4%를 차지하였다. 흡연의 비율은 그룹 1에서 27명 중 15

명으로 55.6%를 차지하였으며 그룹 2는 23.1%의 비율을 보였다. 고혈압은 그룹 1과 2에서 각각 40.7%, 69.2%를 차지하여 두 그룹 모두에서 비교적 높은 비율을 보였다. 고지혈증의 경우 그룹 1에서 40.7%로 그룹 2의 30.8%에 비하여 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 이처럼 관상동맥 질환의 주요 위험 인자인 연령, 당뇨, 흡연력, 고지혈증 모두 관상동맥 성형술을 시행한 그룹 1에서 높은 비중을 보였으나 그룹간의 통계적 유의성은 보이지 않았다(Table 1). 성별에 있어서는 관상동맥 조영술을 시행한 그룹 2에서 비율은 높게 나타났다.

관상동맥 조영술의 결과

그룹 1의 관상동맥 조영술 소견상 2개 혈관 이상의 협착을 보인 환자는 13명으로 48.2%를 차지하였다. 그룹 2의 경우 관상동맥의 유의한 협착을 보인 환자는 3명으로 23%를 차지하였고 나머지 10명의 환자들은 혈관 병변이 없는 것으로 나타났다.

시간대에 따른 IMA의 변화

IMA는 그룹 1과 2에서 모두 시술 전과 비교하여 시술 직후인 15분 후에 가장 큰 폭으로 증가하였고 이후 감소하는 경향을 보여 12시간이 경과한 이후에는 시술 전에 측정했던 IMA값과 유의한 차이를 보이지 않았다.

그룹 1의 경우 시술 전의 IMA 97.7±15.4 U/mL에서 15분 후의 IMA는 116.6±13.8 U/mL로 유의하게 증가하였다(p<0.001) 1시간 경과 후에 108.3±10.6 U/mL(p<0.01), 6시간 이후의 IMA 값은 104.7±10.5 U/mL로 감소하는 경향이 나 시술 전과 비교하여서는 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.05) (Fig. 1.). 그룹 2의 경우 시술 전 96.0±6.8 U/mL에서 시술후 15분 후 104.3±6.6 U/mL로 유의한 통계적 차이(p,0.01)를 보이면서 증가하였다가, 1시간 경과 후 100.0±8.7 U/mL로 (p<0.01) 6시간 후의 IMA 역시 99.5±7.8 U/mL로 감소하는 경향이 나 시술전과 비교하여 유의하게 높았다(p<0.05) (Fig. 2.).

시간대별로 그룹 1과 2의 IMA 값을 비교하면

Table 1. Basic demographics of subjects

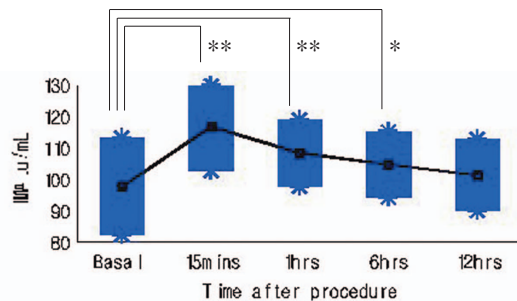
	Group 1	Group 2
Number	27	13
Age (yrs)	65.9 ± 7.	60.7 ± 14.0
Male (%)	6 (42.2)	20 (74.1)
Diabetes (%)	12 (44.4)	2 (15.4)
Smoker (%)	15 (55.6)	3 (23.1)
HTN (%)	11 (40.7)	9 (69.2)
Hchole. (%)	11 (40.7)	4 (30.8)
Pro-BNP (pg/mL)	440.8 ± 990.4	2,480.7 ± 7,522.5
CRP (mg/dL)	0.33 ± 0.52	0.29 ± 0.16
Homocysteine (umol/L)	13.3 ± 6.2	11.2 ± 2.7
EF (%)	60.8 ± 12.1	53.8 ± 14.8

Group 1: Underwent transluminal coronary angiography
 Group 2: Underwent diagnostic coronary angiography
 HTN: Hypertension, Hchole.: Hypercholesterolemia
 Pro-BNP: Pro-Brain natriuretic peptide CRP: C- Reactive protein
 EF: Ejection fraction
 ** All basic data were non specific, P>0.05

시술전의 기저 IMA는 유의한 차이가 없었다. 시술 15 분후 그룹 1과 2는 각각 116.6±13.8 U/mL, 104.3±6.6 U/mL로 그룹 1에서 유의하게 더 높았고 (p<0.01) 1시간 이후에도 108.3±10.6 U/mL, 100.0±8.7 U/mL로 그룹 1에서 유의하게 높았다(p<0.05). 하지만 6시간과 12시간 의 값은 차이가 없었다(Fig. 3).

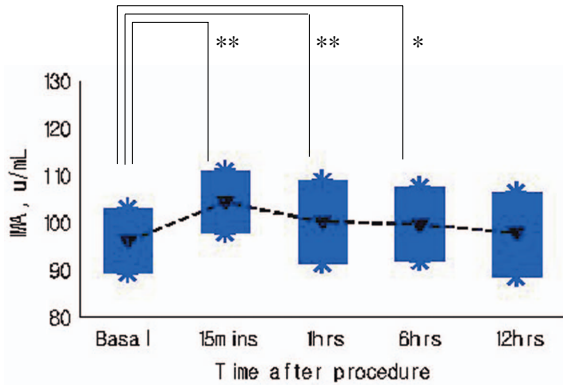
고 찰

급성 흉통을 주소로 내원하는 환자의 진단은 병력 청취와 심전도, 혈청학적 검사 등 다각적인 방법을 통하여 이루어진다. 급성 흉통 환자의 조기 진단이 매우 중요함에도 불구하고 심근의 괴사가 동반되지 않은 일시적인 심근 허혈의 경우 이를 객관적으로 반영할 수 있는 혈청학적 검사가 존재하지 않



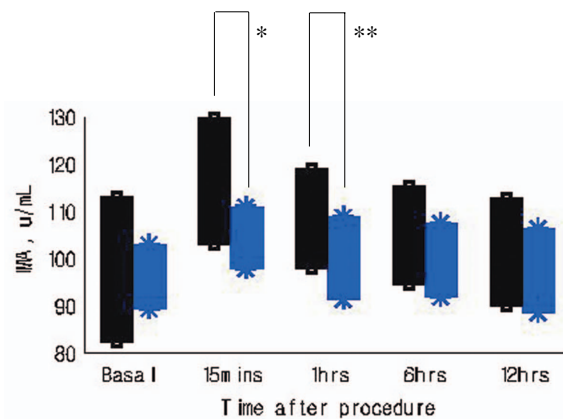
*: P<0.05, **:P<0.01vs. basal
 Group 1: Underwent transluminal coronary angiography

Fig. 1. The Change of the ischemic modified albumin (IMA) level in group 1



*: P<0.05, **:P<0.01 vs. basal
Group 2: Underwent diagnostic coronary angiography

Fig. 2. The Change of the ischemic modified albumin(IMA) level in group 2



Group 1: Underwent transluminal coronary angiography
Group 2: Underwent diagnostic coronary angiography
*: p<0.01, **:p<0.05

Fig. 3. The comparisons of IMA level between group 1 and group 2

는 실정이다. 따라서 이러한 환자들은 진단에 상당한 시간이 소요됨은 물론 경제적인 부담을 안고 있다. 일시적인 심근의 허혈로 인하여 야기되는 흉통의 경우 지속적인 심전도의 변화를 유발하는 경우는 거의 없으며 [1] 실제적으로 급성 흉통으로 응급실을 내원하는 환자의 약 50%가 심전도상 정상 소견을 보인다는 보고 [8]가 있다. 최근까지 유용한

혈청학적인 검사 방법으로 사용되어 오던 CK-MB, troponin, myoglobin 등은 심근이 비가역적인 허혈성 손상으로 괴사가 일어난 후 심근에서 분비되는 것이며 짧고 일시적인 허혈성 변화는 상기 인자들의 변화를 수반하지 않는다고 알려져 있다 [1,2,9,10]. 심근 허혈이 진행하여 이후 CK-MB, troponin 등의 상승을 보인다 하더라도 이런 결과가 나타나기까지 증상 발현 이후 수 시간 이상이 소요되기 때문에 심근 허혈을 반영할 수 있는 신속하고 신빙성 있는 혈청학적 검사 방법을 찾는 연구가 계속되어 왔다. 이러한 연구 중, 최근 심근 허혈이 혈청 알부민이 코발트와 결합하는 능력을 저하시키는 것을 이용한 새로운 정량 방법이 보고되고 있다 [3-5].

알부민은 585개의 아미노산으로 구성된 66,500 Da의 펩타이드로 사람의 경우 말단에 고유의 아미노산 배열을 가지고 있으며 [11] 코발트, 구리, 니켈과 같은 금속에 강한 결합력을 지니고 있는 것은 여러 번 보고된 바 있다 [7,12]. 허혈성 변화는 혈청 알부민 N 말단의 아미노산 배열을 변형시켜 구조적인 변화를 일으키며, 이러한 변화가 일어난 혈청 알부민은 앞서 언급한 금속과의 결합력이 크게 감소하게 된다 [3-6]. N 말단의 변화를 일으키는 원인은 저산소증, 산증, 활성 산소기 (free radical)로 인한 손상, 심근 허혈시 동반되는 에너지 의존성 소듐 및 칼슘 펌프의 파괴, 자유 이온 (free ion)과 구리이온에의 노출로 인하여 발생하며 [3,6,13], 이러한 변화들은 실제로 심근 허혈이 발생한 이후 수 분 내에 발생한다 [3,13,14]. 심근 허혈이 발생하면 혈청 알부민 중 일부가 허혈 조직과 접촉하게 되고 N-말단의 구조적인 변화를 일으키게 된다. 이처럼 허혈성 손상이나 기타 여러 가지 원인에 의하여 N-말단의 구조적인 변화를 일으킨 알부민을 IMA라고 한다. ACB 검사는 혈청 알부민이 허혈성 변화에 의해 금속과의 결합력이 감소하는 것을 이용하여 IMA를 정량하는 방법으로 외부에서 코발트와 같은 금속을 투입하고 IMA에 외부의 금속이 결합하지 않는 원리를 이용하여 결합하지 않은 코발트를 측정함으로써 허혈성 변화를 겪은 알부민을 간접적으로 정량하는 방법이다 [3-

5,7,9].

최근 관상동맥 성형술 이후의 일시적인 허혈이 심근 허혈의 생물학적(*in vivo*) 모델이 될 수 있다는 점에 착안하여 여러 연구가 진행되었고 시술 직후의 IMA를 ACB 검사를 이용하여 측정함으로써 임상적인 적용을 실험하는 여러 연구가 진행되었다 [15-20]. Bar-Or 등[15]의 연구에 의하면 협심증으로 관상동맥 성형술을 시행한 환자들에서 시술 직후 측정된 IMA 값이 시술전과 비교하여 의미있게 증가하였다. 6시간 이후부터는 시술전의 IMA 값과 비교하여 통계적인 유의성이 없었으며 시술 12시간 이후 측정된 IMA는 시술전과 차이가 없다고 하였다. 또한 기존의 중요한 진단 방법이었던 CK-MB, troponin 등이 IMA 상승 이후 일정 시간이 지난 뒤 증가하는 경향을 보임으로써 심근 허혈 이후 IMA의 상승이 흉통 환자의 진단에 있어 임상적 의의를 지님을 시사하였다[15]. Sinha 등[18]은 최근의 연구에서 IMA가 심전도, troponin과 같이 기존의 중요한 진단 방법과 병행하여 급성 관상동맥증후군을 진단하는 매우 민감한 표지자임을 주장하였다.

이 연구에서는 안정성 협심증으로 진단받은 40명의 환자들을 대상으로 진단적 관상동맥 조영술이나 관상동맥 성형술을 시행한 환자들을 대상으로 하여 시술전의 IMA와 시술 직후(15분), 1시간, 6시간, 12시간 간격으로 IMA를 측정하여 그 변화를 비교하였다. 그룹 1 과 2 모두 시술 15분 후에 IMA가 큰 폭으로 증가한 이후 감소하는 추세이나 1시간, 6시간 경과한 이후의 IMA는 시술전과 비교하여서는 유의하게 높았고 12시간 후의 IMA는 시술전과 차이를 보이지 않았다. 15분 후의 IMA가 시술전의 IMA와 비교하여 가장 큰 폭으로 증가하였고 시간이 경과할수록 감소하는 경향을 보이고 있는데 이는 허혈성 손상 이후 비교적 단시간에 IMA가 유의하게 증가하며 적어도 허혈로 인한 증상의 발현 후 수 십분내에 유의하게 증가하는 것을 의미하여 실제로 허혈성 심질환에 의한 흉통으로 내원한 환자의 조기 진단에 큰 도움을 줄 수 있음을 시사하고 있다. 그룹간 시간대에 따른 IMA의 수치를 비교하면 그룹 1과 2의 시술 전 IMA는 차이가

없었으나 시술이후부터 그룹 1에서 더 큰 폭으로 증가하였다. 이후 1시간까지는 두 그룹간 IMA값의 차이는 통계적 유의성을 보였으나 6시간이 경과한 시점부터는 두 그룹간의 유의한 차이가 없었다. 그룹 2는 시술시 사용하는 조영제에 의하여 유발되는 일시적인 혈류의 차단을 허혈로 가정하였으므로 조영제로 유발되는 일시적인 허혈에도 IMA가 상승하는 것은 IMA가 아주 미미한 심근 허혈도 찾아낼 수 있는 혈청학적인 인자가 될 수 있음을 의미한다.

본 연구의 제한점으로는 대상 환자의 수가 적으며 단일 연구기관에서 이루어진 연구라는 점들을 들 수 있겠다. 앞으로 심근 허혈을 조기에 진단할 수 있는 표지자로서의 역할을 규명할 수 있는 다기관 공동 연구가 필요하리라 사료된다.

결론적으로 IMA는 심근 허혈 이후 단시간에 의미있게 증가하여 흉통으로 내원하는 환자의 조기 진단과 감별에 유용하며 일시적인 심근의 허혈에도 반응하는 민감한 측정 인자로서 임상적으로 중요한 의미를 지닐 수 있을것으로 기대한다.

참고 문헌

1. Kim JY, Yoon JY, Jung IH, *et al.* A Diagnostic value of ischemic modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome with normal EKG and cardiac markers. *Korean Circ J* 2005;**35**:928-33.
2. Kim JY, Lee JY, Ha Jw, *et al.* Serum myoglobin as a biochemical marker to rule out myocardial infarction. *Korean Circ J* 1998;**28**:915-22.
3. Berenshtein E, Mayer B, Goldberg C, Kitrossky N, Chevion M. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J Mol Cell Cardiol* 1997;**29**:3025-34.
4. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for coblat-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia: a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;**19**:311-5.
5. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E.

- Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino acid residues of the N-terminus of human albumin: an insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001;**268**:42-7.
6. Mccord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med* 1985;**312**:159-63.
 7. Bar-Or D, Lau E, Rao N, Bampos N, Winkler JV, Curtis CG. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. *Ann Emerg Med* 1999;**34**(Suppl 4):S56.
 8. Singer AJ, Brogan GX, Valentine SM, McCuskey C, Khan S, Hollander JE. Effect of duration from symptom onset on the negative predictive value of a normal EKG for exclusion of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1997;**29**:575-9.
 9. Brogan GX, Hollander JE, McCuskey C, *et al.* Evaluation of a new assay for cardiac troponin I vs creatine kinase-MB for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 1997;**4**:6-12.
 10. Hedges JR, Swanson JR, Heeter C, Sherer M. Prospective assessment of presenting serum markers for cardiac risk stratification. *Acad Emerg Med* 1996;**3**:27-33.
 11. Peters T. All About Albumin: Biochemistry, genetics and medical applications. *San Diego: Academic Press*:1996.
 12. Chan B, Dodsworth N, Woodrow J, Tucker A, Harris R. Site specific N-terminal auto degradation of human serum albumin. *Eur J Biochem* 1995;**227**:524-8.
 13. Cobbe SM, Poole-Wilson PA. The time of onset and severity of acidosis in myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1980;**12**:745-60.
 14. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wave front phenomenon of iscdhemic cell death I: myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1997;**56**:786-94.
 15. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuisen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, Myoglobin, Myoglobin and troponin I. *Am Heart J* 2001;**141**:985-91.
 16. Manas MK, David C, Gaze DC, Tippins JR, Collins PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;**107**:2403-5.
 17. Garrido I, Roy D, Calvino R, *et al.* Comparison of ischemic 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.
 18. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of Ischemic modified albumin, a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *J Emerg Med* 2004;**21**:29-34.
 19. Kayden DS, Remetz MS, Cabin HS, Deckelbaum LI, Cleman MW, Wackers FJ, *et al.* Validation of continuous radionuclide left ventricular functioning monitoring in detecting silent myocardial ischemia during balloon angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1991;**67**:1339-43.
 20. Quiles J, Roy D, Gaze D, Garrido I, Avanzas P, Sinha MK, Kaski JC. Ischemic modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty are related to duration of balloon induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2003;**92**:322-4.