

Ocena przydatności oznaczania makroenzymów w sytuacji podwyższonej aktywności enzymów osocza, przy braku objawów klinicznych

Assessment of the usefulness of macroenzyme determination in the situation of increased plasma enzyme activity in the absence of clinical symptoms

Beata Marczak-Karpina¹, Maria Jasińska¹, Elżbieta Poniewierka¹, Martek Frączkowski¹,
Robert Dudkowiak², Radosław Kempieński¹

¹Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Zakład Dietetyki, Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie: Wzrost aktywności enzymów w surowicy zazwyczaj pociąga za sobą konieczność wykonywania wielu, nierzadko kosztownych i inwazyjnych, badań diagnostycznych. Istnieją sytuacje, w których nieprawidłowa aktywność enzymów utrzymuje się przez wiele miesięcy lub lat, a szczegółowe badania nie potwierdzają istnienia przewlekłej choroby. Sytuacja taka ma miejsce wówczas, gdy enzymy tworzą kompleksy z immunoglobulinami na zasadzie reakcji immunologicznej antygen-przeciwciała. Zjawisko to ma zazwyczaj łagodny charakter, jest przejściowe i nie wymaga leczenia.

Cel badań: Wykrycie obecności makroenzymów u osób z podwyższoną aktywnością enzymów surowicy oraz zbadanie związku ich obecności ze wskaźnikiem masy ciała, gospodarką lipidową oraz z chorobami przewlekłymi i autoimmunologicznymi.

Materiały i metody: Makroenzymy zostały zbadane metodą precipitacji w glikolu polietylenowym (PEG) u 121 pacjentów, u których stwierdzono podwyższone wartości aktywności enzymów wątrobowych lub trzustkowych.

Wyniki: W badanej grupie wykazano istotną statystycznie różnicę, porównując BMI kobiet i mężczyzn. BMI było istotnie wyższe u mężczyzn, u których stwierdzono makroenzymy ($p = 0,006$). Wykazano, że BMI osób ze stwierdzonymi makroenzymami w surowicy jest istotnie większe ($p = 0,049$) niż osób bez obecności makroenzymu. Zaobserwowano istotną statystycznie korelację między obecnością makroamylazy w surowicy krwi a masą ciała, $r = 0,33$, $p = 0,039$. Wykazano dodatnią korelację stężenia trójglicerydów z obecnością w surowicy krwi cząsteczką makro-GGTP. W grupie osób zdrowych (zdr) i chorych na choroby przewlekłe (chp) najczęściej stwierdzano makroamylazę (45,83 % i 42,86%), wśród chorych na choroby autoimmunologiczne (aut) najczęściej występowała makro-GGTP (42,86%). U chorych na nieswoiste zapalenia jelit 80% stwierdzanych makroenzymów w surowicy stanowiło makro-CK.

Wnioski: Wykazano istotny związek występowania makroenzymów w surowicy ze wskaźnikiem masy ciała. Osoby, u których wykazano obecność makrokompleksów, miały istotnie wyższy wskaźnik BMI.

Abstract

Introduction: The increased activity of serum enzymes is usually a reason of multiple, often expensive and invasive diagnostic procedures. However, there are situations in which abnormal enzyme activity persists for many months or years, and detailed studies do not confirm the existence of anatomic disease. Such is the case when enzymes form complexes with immunoglobulins on the basis of the immune antigen-antibody reaction. This phenomenon is usually benign condition, is transient and does not require treatment. **Aim of study:** Detection of the macroenzymes in patients with elevated serum enzyme activity. Evaluation of the relationship between the presence of macroenzymes and the age of patients, body mass index, lipid profile, chronic and autoimmune diseases.

Material and methods: Macroenzymes were examined by polyethylene glycol precipitation (PEG) in 121 patients with elevated values of liver or pancreatic enzymes.

Results: In the study group, a statistically significant difference was found comparing the BMI of men and women. BMI was significantly higher in men with macroenzymes ($p = 0.006$). It was shown that the BMI of people with serum macroenzymes is significantly higher ($p = 0.049$) than those without macroenzymes. A statistically significant correlation was observed between the presence of macroamylase and body weight, $r = 0.33$, $p = 0.039$. A positive correlation of triglycerides and macrogenzofacts in the serum was found. Macroamylase was observed the most frequently in the healthy group and those suffering from chronic diseases (45.83% and 42.86%). In the group of autoimmune diseases (autos) the most common was macro-GGTP (42.86%). In patients with inflammatory bowel disease, 80% of the confirmed macroenzymes in serum were macro-CK.

Conclusions: A significant correlation between the occurrence of macroenzymes in the serum and the body mass index has been demonstrated. People with macroenzymes showed a significantly higher BMI.

Słowa kluczowe: makroenzymy, glikol polietylenowy, precypitacja, BMI, choroby przewlekłe

Keywords: macroenzymes, polyethylene glycol, precipitation, BMI, chronic diseases

Wstęp

Makroenzymy to cząsteczki występujące w surowicy, stanowiące połączenie enzymów z innym składnikiem surowicy, najczęściej immunoglobulinami, lipoproteinami, glikoproteinami. Powstają związki o wysokiej masie cząsteczkowej, dłuższym okresie półtrwania i wysokiej aktywności. Podkreśla się ich związek z chorobami autoimmunologicznymi, m.in. wątroby. Chociaż występują dość rzadko, mogą utrudniać interpretację wyników badań laboratoryjnych i być przyczyną diagnostycznych oraz terapeutycznych błędów. Obecność makroenzymów w surowicy może prowadzić do wykonywania dodatkowych niepotrzebnych i kosztownych, często inwazyjnych, badań diagnostycznych [1].

Na obecność makroenzymu wskazuje utrzymujący się przez dłuższy czas, izolowany wzrost aktywności enzymu w surowicy, który nie koreluje ze stanem klinicznym pacjenta [2, 3].

Patogeneza tworzenia makrokompleksów jest nieznana. Obecność immunoglobulin wskazuje na mechanizm autoimmunologiczny. Nie potwierdził się sugerowany mechanizm genetyczny, gdyż nie wykazano obecności makroenzymów w surowicy osób z rodzin pacjentów, u których te kompleksy występowały [1, 4, 5, 6, 7].

Podstawową metodą przesiewową służącą do wykrywania makroenzymów jest metoda precypitacji w glikolu polietylenowym (PEG) Lawsona [9, 10, 11]. Wykorzystuje ona zdolność roztworu glikolu polietylenowego do wybiórczej precypitacji dużych molekuł proteinowych i jest stosowana od 1982 roku, zaś pierwszym makroenzymem, w ten sposób badanym, była makroamylaza. Zastosowana w badaniu metoda PEG cechuje się czułością i swoistością odpowiednio 82% i 100% [8, 12, 13, 14].

Cel pracy

Celem pracy było zbadanie przydatności oznaczania obecności makroenzymów w sytuacji izolowanej podwyższonej ich aktywności, która nie korelowała ze stanem klinicznym pacjenta. Zbadano także związek występowania makroenzymów z wiekiem, wskaźnikiem masy ciała (BMI) oraz parametrami gospodarki lipidowej. Podjęto także próbę określenia związku obecności makroenzymów w surowicy z chorobami przewlekłymi i autoimmunologicznymi.

Materiał i metody

Badaniem objęto 122 pacjentów, u których stwierdzono izolowany wzrost aktywności enzymów wątrobowych i trzustko-

wych. W badanej grupie było 75 kobiet i 47 mężczyzn. Badane były takie enzymy jak: α amylaza, γ glutamylotranspeptydaza (GGTP), kinaza kreatynowa (CK), aminotransferaza alaninowa (ALT) i asparaginianowa (AST) oraz fosfataza alkaliczna. Wiek badanych osób wahał się od 18. do 80. roku życia a średnia wieku wynosiła 41,5 lat. W każdym przypadku oceniano aktywność badanego enzymu oraz PEG. Do oceny aktywności enzymów zastosowano metodę kolorymetryczną z wykorzystaniem odczynników firmy BioSystems. Pomiar szybkości reakcji kinetycznej i absorbancja były odczytywane przy użyciu spektrofotometru UV/VIS T 90+. Do badania został użyty glikol polietylenowy PEG 6000-roztwór 24% firmy Sigma-Aldrich. Badania wykonywane były w surowicy zarówno świeżo pobranej, jak i zamrożonej. Zamrożone surowice przechowywane były w temperaturze -20°C . Po odpowiednim przygotowaniu badanej próbki przeprowadzano analizę aktywności enzymów w roztworze z PEG-iem w odniesieniu do aktywności w surowicy w próbówce z obecnością wody. W badaniu wykorzystano właściwość PEG, która powoduje, że dodanie go do surowicy wywołuje precypitację immunoglobulin. Natomiast enzymy niezwiązane pozostają w supernatancie. O obecności makroenzymów świadczył procent precypitacji przekraczający wartości norm dla poszczególnych makrocząsteczek.

Procent precypitacji (PPA) jest wyliczany wg wzoru:

$$\text{PPA} = \frac{\text{aktywność enzymu w wodzie dest.} - \text{aktywność enzymu w PEG}}{\text{aktywność enzymu w wodzie dest.}} \times 100$$

Otrzymane wartości odniesiono do wartości referencyjnych wg Wynessa i wsp. [14].

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu Statistica. Wyliczono wartości średnie, odchylenie standardowe dla zmiennych typu ilościowego. Testem t-Studenta, dla prób niezależnych, porównano wartości średnie między grupą bez obecności makroenzymów i z ich obecnością (także w zależności od płci). Do analizy statystycznej wykorzystano również test Manna-Whitneya (brak rozkładu normalnego zmiennej) oraz test chi-kwadrat i test Fishera w tabelach czteropolowych dla analizy częstościowej. Przeprowadzono także analizę korelacji obecności makroenzymów w surowicy z podstawowymi wskaźnikami biochemicznymi surowicy, używając współczynnika korelacji r-Pearsona. Wszystkie hipotezy weryfikowano na poziomie istotności $p < 0,05$.

Tabela I. Występowanie poszczególnych form makroenzymów w zależności od płci.

	Makro-amylaza	Makro-GGTP	Makro-CK	Makro-ALT	Makro-AST	Makro-FA	Razem
Kobiety	6 (10,5%)	8 (16,6%)	13 (40%)	0	0	1 (20%)	28
Mężczyźni	10 (17,5%)	7 (14,5%)	6 (18%)	0	1 (50%)	1 (20%)	25

Wyniki

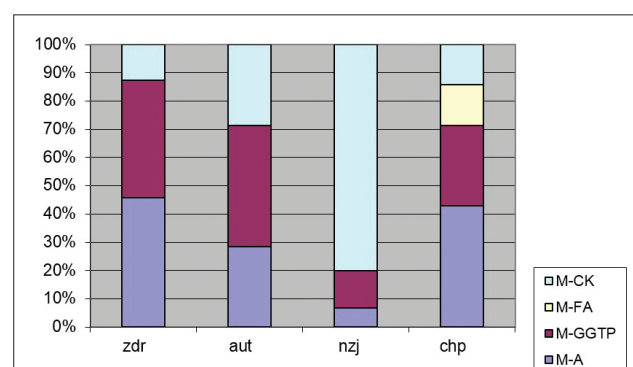
Makroenzymy stwierdzono łącznie u badanych 53 osób (28 kobiet i 25 mężczyzn). Najczęściej występującą formą makroenzymów była makrokinaza kreatynowa. Spośród 6 badanych makroenzymów, następnymi co do częstotliwości występowania, były makro-GGTP i makro-amylaza, co zilustrowano w tabeli I. Ze względu na pojedyncze przypadki pozostałych form makroenzymów w badanej grupie pacjentów poddano analizie 3 najczęściej występujące formy tych makrocząsteczek.

Dla celów statystycznych wyszczególniono trzy grupy chorych oraz grupę osób zdrowych dla ustalenia związku makroenzymów z chorobami. Poza grupą osób zdrowych byli to pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi, chorzy na nieswoiste zapalenia jelit (nzj) i pacjenci z innymi chorobami przewlekłymi. Częstotliwość występowania makroenzymów w surowicy krwi w grupie osób zdrowych była istotnie mniejsza niż w grupie chorych ($p = 0,006$). W badanej grupie u 24 spośród 71 osób zdrowych osób zostały stwierdzone makroenzymy (33,8%). Wśród 11 pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (toczeń rumieniowy – 3 os., zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa – 4 os., autoimmunologiczne zapalenie wątroby – 4 os.) makroenzymy wykryto w surowicy 7 osób (63,6%). Wśród 27 pacjentów chorujących na nieswoiste zapalenia jelit u 15 stwierdzono makroenzymy (55,5%), natomiast w grupie 11 osób z innymi chorobami przewlekłymi u 7 osób (63,6%) (ryc. 1). Analizie poddano także częstotliwość występowania różnych rodzajów makroenzymów w zależności od istniejących schorzeń. W grupie osób zdrowych i chorujących na choroby przewlekłe najczęściej stwierdzaną postacią makrocząsteczek była makroamylaza (odpowiednio 45,83 i 42,86%). U chorych na choroby autoimmunologiczne najczęściej występowała makro-GGTP (42,86%).

Wśród chorych na nieswoiste zapalenia jelit 80% stwierdzanych makroenzymów w surowicy stanowiło makro-CK.

W badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między wiekiem i płcią badanych osób z obecnością i bez obecności makroenzymów w surowicy. Stwierdzono natomiast, że obecność makroenzymów jest związana z wskaźnikiem masy ciała (BMI; ang. *body mass index*) bez względu na płeć badanych. Dane na temat wzrostu, masy ciała oraz wskaźnika masy ciała z uwzględnieniem płci ujęto w tabeli II.

Analiza statystyczna wykazała, że BMI pacjentów ze stwierdzonymi makroenzymami w surowicy jest istotnie większe ($p = 0,049$) niż osób bez obecności makroenzymów, co przedstawiono w tabeli III. Analiza wartości BMI kobiet i mężczyzn dla poszczególnych makroenzymów wykazała istotną statystycznie różnicę między



Rycina 1. Zależność między badanymi grupami i obecnością poszczególnych form makroenzymów w surowicy.

zdr – pacjenci zdrowi, aut – choroby autoimmunologiczne, nzj – nieswoiste zapalenia jelit, chp – choroby przewlekłe, M-CK – makrokinaza kreatynowa, M-FA – makro fosfataza alkaliczna, M-GGTP – makro gamma-glutamylotransferaza, M-A – makroamylaza

Tabela II. Analiza statystyczna wskaźnika masy ciała (BMI) pacjentów z obecnością jednej z form makroenzymów w zależności od płci.

	Kobiety			Mężczyźni			p =
	średnia	N =	SD	średnia	N =	SD	
Wzrost [cm]	163,80	20	4,80	176,19	21	5,58	0,000
Masa ciała [kg]	60,45	20	12,93	79,90	21	9,99	0,000
BMI [kg/m²]	22,47	20	4,29	25,72	21	2,75	0,006

N – liczebność grupy badanej; SD – odchylenie standardowe

Tabela III. Wartości średnie i odchylenia standardowe wskaźnika masy ciała (BMI) w grupie pacjentów w zależności od obecności jednej z form makroenzymów w surowicy.

	MAKROENZYM – brak			MAKROENZYM – obecny			p =
	średnia	N =	SD	średnia	N =	SD	
BMI [kg/m²]	22,51	44	3,59	24,13	41	3,90	0,049

N – liczebność grupy badanej
SD – odchylenie standardowe

Tabela IV. Wskaźnik masy ciała kobiet i mężczyzn dla różnych form makroenzymów.

	Makro-amylaza			Makro-GGTP			Makro-CK		
	N =	Średnia [kg/m ²]	SD	N =	Średnia [kg/m ²]	SD	N =	Średnia [kg/m ²]	SD
Kobiety	4	25,38	4,461	4	20,969	2,838	12	22,003	4,470
Mężczyźni	10	24,411	1,897	5	28,584	2,449	5	25,529	2,994
Razem	14	24,688	2,70	9	25,200	4,704	17	23,040	4,326
p =		0,565			0,0034			0,1290	

Tabela V. Zależność poszczególnych form makroenzymów od wybranych parametrów klinicznych.

	Makro-amylaza		Makro-GGTP		Makro-CK	
	r =	p =	r =	p =	r =	p =
Wiek	0,0143	0,929	0,1875	0,321	-0,1752	0,363
Wzrost	0,171	0,298	0,23	0,258	-0,2733	0,159
Masa ciała	0,3314	0,039	0,2662	0,189	-0,2135	0,275
BMI [kg/m²]	0,3094	0,055	0,1122	0,585	-0,1204	0,542

Tabela VI. Profil lipidowy pacjentów z obecnością w surowicy krwi cząsteczką makro-GGTP.

	Kobiety			Mężczyźni			Razem			p =
	N =	średnia	SD	N =	średnia	SD	N =	średnia	SD	
TCh [mg/dl]	2	205	66,468	4	222,75	29,261	6	216,83	38,488	0,649
HDL [mg/dl]	2	65	15,556	4	43,75	3,095	6	50,833	13,212	0,040
LDL [mg/dl]	2	118,5	51,618	4	121	49,057	6	120,166	44,481	0,956
TG [mg/dl]	2	108	2,828	4	265	198,95	6	212,666	174,13	0,352

TCh – cholesterol całkowity, HDL – lipoproteiny o dużej gęstości, LDL – lipoproteiny o małej gęstości, TG – trójglicerydy

Tabela VII. Korelacja obecności makroenzymów z profilem lipidowym pacjentów.

	Makro-amylaza		Makro-GGTP		Makro-CK	
	r =	p =	r =	p =	r =	p =
TCh [mg/dl]	-0,2011	0,254	0,2965	0,169	0,1697	0,379
HDL [mg/dl]	-0,844	0,635	-0,0521	0,813	0,0406	0,834
LDL [mg/dl]	-0,1221	0,491	0,0584	0,791	0,1567	0,417
TG [mg/dl]	0,0633	0,722	0,4808	0,020	-0,096	0,620

TCh – cholesterol całkowity, HDL – lipoproteiny o dużej gęstości, LDL – lipoproteiny o małej gęstości, TG – trójglicerydy

grupą mężczyzn i kobiet z obecnością w surowicy cząsteczką makro-GGTP. Mężczyźni z obecnymi cząsteczkami makro-GGTP mieli istotnie wyższe BMI od badanych kobiet z obecnością tych makrocząsteczek – tabela IV.

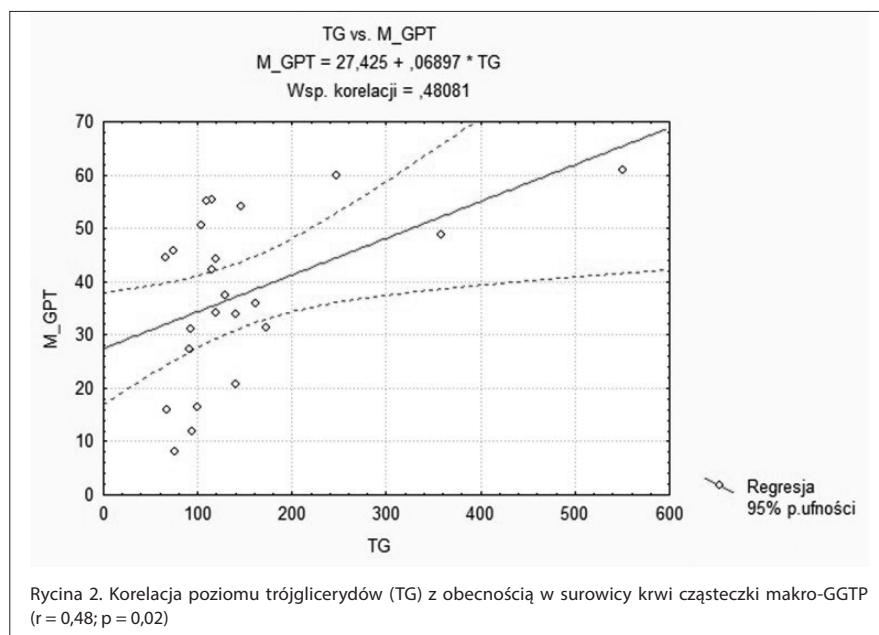
W przypadku makroamylazy wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy obecnością tego makroenzymu w surowicy krwi a masą ciała: $r = 0,33$, $p = 0,039$. Zależności takich nie obserwowano w przypadku dwóch pozostałych analizowanych w badaniu makroenzymów, co przedstawiono w tabeli V.

Analiza profilu lipidowego kobiet i mężczyzn z obecnymi w surowicy krwi makroenzymami wykazała istotną statystycznie różnicę dla średnich wartości HDL kobiet i mężczyzn z obecnymi cząsteczkami makro-GGTP ($p = 0,040$) (tab. VI).

Ponadto wykazano dodatnią korelację stężenia trójglicerydów z obecnością w surowicy krwi cząsteczką makro-GGTP ($r = 0,48$; $p = 0,02$) (ryc. 2). W tabeli VII przedstawiono korelacje badanych makroenzymów z parametrami profilu lipidowego.

Dyskusja

Zgodnie z danymi literaturowymi najczęściej opisywanym i wykrywanym makroenzymem jest makroamylaza. Nie potwierdziliśmy takiej zależności w naszym badaniu, gdyż najczęściej stwierdzanym makroenzymem w całej przebadanej populacji było makro-CK. Fakt ten mógł wynikać ze specyfiki badanych pacjentów, wśród których istotna ilość miała rozpoznane nieswoiste zapalenie jelit (nzj) ($N = 32$). Wiele doniesień literaturowych sugeruje związek tej makrocząsteczki z chorobami zapalnymi jelit. Pierwszym badaczem, który opisał ten związek, był Tozawa [19]. Następnie Peres-Calle wykazał obecność makro-CK u 17% z 159 osób chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, jednocześnie nie stwierdzając obecności



tej makrocząsteczki w surowicy osób chorujących na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Na podstawie tego badania wysunięto sugestię, że w przypadku trudności diagnostycznych pacjentów z niej powinno się wziąć pod uwagę obecność makro-CK, które dotyczą ok. 10% tych pacjentów [18, 20]. W badaniu własnym nie potwierdzono tej sugestii, gdyż nie wykazano statystycznie istotnych różnic w występowaniu makro-CK u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna. W prezentowanej pracy nie wykazano związku pomiędzy występowaniem makroenzymów a płcią oraz wiekiem badanych. Inne badania jednak potwierdzają obserwację, że makroenzymy częściej są stwierdzane u mężczyzn w wieku około 50 lat [15]. Galasso i wsp. z kolei wykazali, że obecność makroamylazy, makro-CK i makro-LDH jest częściej stwierdzana u osób po 60. roku życia a makro-AST u osób młodszych [2, 21]. W publikacjach znajdują się także opisy przypadków występowania makroamylazy u bardzo młodych pacjentów. Tukcapar i wsp. opisali obecność makro-AST u 16-letniej dziewczynki diagnozowanej z powodu bólu brzucha [16].

Najbardziej popularna jest hipoteza sugerująca związek występowania makrokompleksów enzymatycznych z procesem autoimmunologicznym. W badanym materiale osoby z chorobami autoimmunologicznymi stanowiły 13,2%. Jeżeli jednak uznamy, że w etiopatogenezie tej choroby ten proces ma istotne znaczenie, to odsetek ten wzrośnie do 42%. Według Cutollo i wsp. makroamylaza występuje u 13,5% pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów. Obserwacja ta występuje w licznych doniesieniach potwierdzających współwystępowanie reumatoidalnego zapalenia stawów z makroamylazemią [17].

W badanej grupie u 33% osób wykazano obecność makro-GGTP. Były to głównie osoby z chorobami o podłożu autoimmunologicznym i tej. Makro-GGTP wykazano także w surowicy 7 osób zdrowych. W tym przypadku uchroniło to je od eskalowania niepotrzebnych badań specjalistycznych.

Bardzo ważną obserwacją wynikającą z przeprowadzonego badania jest istotny związek występowania makroenzymów ze wskaźnikiem masy ciała – BMI. Osoby te, u których potwierdzono obecność makroenzymów, miały istotnie wyższy wskaźnik BMI w porównaniu do osób bez makrocząsteczek w surowicy. W podanej badaniu populacji potwierdzono, że mężczyźni z obecnością makroenzymów w surowicy mają wyższy wskaźnik BMI od analogicznej grupy kobiet.

Należy podkreślić także związek obecności makrokompleksów z parametrami profilu lipidowego. Badanie wykazało bowiem dodatnią korelację między występowaniem makro-GGTP w surowicy badanych osób a poziomem trójglicerydów. Należy zaznaczyć, że trend ten zaobserwowano na podstawie analizy 6 pacjentów, a tym samym dalsze badania w tym kierunku są wskazane. Mechanizm tego zjawiska mógłby polegać na indukcji enzymów mikroosomalnych prowadzącej do wzmożonej produkcji makrocząsteczek.

Podsumowanie

Pierwsze doniesienia na temat obecności makroenzymów w surowicy miały miejsce w połowie XX wieku. Badacze potwierdzili, że zjawisko to dotyczy ok. 0,5% populacji, a Remaley wykazał,

że obecność np. makroamylazy może dotyczyć od 4,5 do 9,6% pacjentów z hiperamylazemią [1]. Na uwagę zasługuje fakt, że większość badań i pozycji literaturowych dotyczących poruszanego zagadnienia pochodzi z przełomu XX i XXI wieku.

Należy zaznaczyć, że metoda laboratoryjna z użyciem PEG jest tania i prosta do przeprowadzenia.

Nasze wyniki należy interpretować w kontekście szeregu ograniczeń. Mimo że łączna liczba pacjentów w tym badaniu jest stosunkowo duża (N = 53), to brak grupy kontrolnej w celu wyliczenia własnych przedziałów referencyjnych oraz zbyt mała liczebność grup wpływa na postawione przez nas wnioski. Niemniej nasze badanie dokumentuje, że w uzasadnionych sytuacjach klinicznych oznaczanie aktywności makroenzymów ma istotne znaczenie i nadal jest aktualne.

Piśmiennictwo

1. Remaley AT, Wilding P. Macroenzymes: Biochemical characterization, clinical significance and laboratory detection. *Clin Chem.* 1989; 35: 2261-2270.
2. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical revive. *Mayo Clin Proc.* 1993; 6: 349-354.
3. Cepelak I, Cvorisec D. Why is it necessary to recognize macroenzymes? *Biochem Med.* 2007; 17: 52-59.
4. Nagamine M. Complex of immunoglobulins A and G with aspartate aminotransferase isoenzyme in serum. *Clin Chem.* 1983; 29: 379-381.
5. Briani C, Zaninotto M, Forni M, Burra P. Macroenzymes: too often overlooked. *J Hepatol.* 2003; 38: 119.
6. Wener RRL, Loupatty FJ, Shouten WEM. Isolated elevated aspartate aminotransferase: a surprising outcome for clinicians. *Ned J Med.* 2012; 136-138.
7. Chtioui H, Mauerhofer O, Günther B, Dufour JF. Macro-AST in an asymptomatic young patient. *Ann Hepatol.* 2010; 9: 93-95.
8. Stasia MJ, Surla A, Renversez JC, Morel-Femez A, Morel F. Aspartate aminotransferase macroenzyme complex in serum identified and characterized. *Clin Chem.* 1994; 40: 1340-1343.
9. Davidson DF, Watson DJM. Macroenzyme detection by polyethylene glycol precipitation. *Ann Clin Biochem.* 2003; 40: 514-520.
10. Lawson GJ. Prevalence of macroamylasemia using polyethylene glycol precipitation. *Ann Clin Biochem.* 2001; 38: 37-45.
11. Owen MC, Pike LS, George PM, Barclay ML. Macro-alkaline phosphatase due to IgG complex: demonstration with polyethylene glycol precipitation and immunofixation. *Ann Clin Biochem.* 2002; 39: 523-525.
12. Levit MD, Ellis C. A rapid and simple assay to determine if macroamylase is a cause of hyperamylasemia. *Gastroenterology.* 1982; 83: 378-382.
13. Wyness SP, Hunsaker JJ, La'ulu SL, et al. Detection of macro-creatine kinase and macroamylase by polyethylene glycol precipitation and ultrafiltration methods. *Clin Chim Acta.* 2011; 412: 2052-2057.
14. Wyness SP, Roberts WL. Reference intervals for six enzymes after polyethylene glycol precipitation and ultrafiltration. *Clin Chim Acta.* 2011; 412: 1161-1162.
15. Klonoff DC. Macroamylasemia and other immunoglobulin – complexed enzyme disorders. *West J Med.* 1980; 133: 392-404.
16. Turcapar N, Oryunch N. Macroamylasemia in a patient with selective IgA deficiency. *Turk J Gastroent.* 2006; 17: 140-143.
17. Cutolo M, Sulli A, Barone A. Macroamylasemia: a possible cause of unexplained hyperamylasemia in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995; 34: 290-292.

18. Whelan PV, Malcus H. A macro creatine kinase isoenzyme in serum apparently healthy individuals. Clin Chem. 1983; 29: 1411-1414.
19. Tozawa T. Enzyme-linked immunoglobulins and their clinical significance. Electroforesis 1989; 10: 640-644.
20. Perez- Calle J, Martin Jimenez I. Prevalence of macrocreatinkinase typ I in patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis. 2008; 53: 486-489.
21. Laureys M, Sion J-P, Slabbynck H. Macromolecular creatine kinase type 1: a serum marker associated with disease. Clin Chem. 1991; 37: 430-434.

Autor do korespondencji:

dr n. med. Robert Dudkowiak
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego
we Wrocławiu
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213
tel. +48 71 7332120
e-mail: robindud@op.pl

Nie zgłoszono sprzeczności interesów

Otrzymano: 7.02.2019

Akceptacja do druku: 23.12.2019