

Biomarqueurs diagnostiques de l'ischémie mésentérique aiguë : état des lieux et perspectives

Biomarkers for acute mesenteric ischemia diagnosis: state of the art and perspectives

Katell Peoc'h^{1,2}

Olivier Corcos^{3,4}

¹ UF de biochimie clinique, Hôpital Beaujon, AP-HP, HUPNVS, Clichy, France

² Université Paris Diderot, UFR de médecine Xavier Bichat, Centre de recherche sur l'inflammation (CRI), Inserm U 1149, Paris, France

³ Structure d'urgences vasculaires intestinales (SURVI), Service de gastroentérologie, MICI et assistance nutritive, Hôpital Beaujon, AP-HP, HUPNVS, Clichy, France

⁴ Université Paris Diderot, UFR de médecine Xavier Bichat, LVTS, Inserm U1148, Paris, France

Résumé. L'ischémie mésentérique aiguë (IMA) est une urgence vitale diagnostique et thérapeutique parmi les plus sévères. Cette affection est caractérisée par un apport sanguin insuffisant dans le tractus gastro-intestinal, par un mécanisme occlusif ou non occlusif, entraînant des lésions ischémiques et inflammatoires pouvant évoluer vers une nécrose de la paroi intestinale. Le tableau clinique est aspécifique, dominé par une douleur abdominale aiguë. À l'heure actuelle, aucun marqueur biologique précoce n'est couramment utilisé en pratique clinique à des fins diagnostiques. L'objectif de cette revue est de faire un état des lieux des marqueurs qui ont été évalués dans cette affection. Parmi les marqueurs biologiques qui ont montré un intérêt diagnostique dans l'IMA, on trouve notamment les deux stéréo-isomères du lactate (D et L), les D-dimères, l'alpha glutathion transférase. Des marqueurs plus spécifiques comprennent l'*intestinal fatty acid binding protein* ou I-FABP, un marqueur de nécrose entérocytaire, la citrulline, marqueur de réserve entérocytaire, ou la *smooth muscle protein 22* (SM22), marqueur de nécrose musculaire. Le diagnostic précoce de l'ischémie intestinale reste un défi. Il est probable qu'à l'avenir la recherche de biomarqueurs d'IMA gagne à être personnalisée et adaptée au mécanisme physiopathologique. Des approches plus globales et sans a priori (protéomique, métabolomique) devraient également permettre d'identifier de nouveaux biomarqueurs.

Mots clés : *ischémie mésentérique aiguë, lésions ischémiques, IFABP, lactate, citrulline*

Abstract. Acute mesenteric ischemia (AMI) is one of the most severe diagnostic and therapeutic vital emergencies. This affection is characterized by the insufficient blood supply to the gastrointestinal tract, related to an occlusive or non-occlusive mechanism, resulting in an ischemic and inflammatory injury that may progress to necrosis of the intestinal wall. The clinical picture is nonspecific, dominated by acute abdominal pain. At present, no early biological marker is commonly used in clinical practice for diagnostic purposes. The purpose of this review was to review the markers that have been evaluated in this condition. Among the biological blood markers which have shown a diagnostic interest in the IMA, there are notably the two stereoisomers of lactate (D and L), D-dimers, and alpha glutathione transferase. More specific markers include the intestinal fatty acid binding protein or I-FABP, which is a marker of enterocyte necrosis, citrulline, a marker of enterocyte mass, or Smooth muscle protein 22

Article reçu le 16 janvier 2019,
accepté le 13 mai 2019

Correspondance : K. Peoc'h
<katell.peoch@aphp.fr>

(SM22) marker for muscle damage. The early diagnosis of intestinal ischemia remains a challenge. It is likely that in the future IMA's biomarker research will be better customized and adapted to the physiopathological mechanism. More global approaches (proteomics, metabolomics) should also make it possible to identify new biomarkers.

Key words: acute mesenteric ischemia, ischemic lesions, I-FABP, D-lactate, L-lactate, citrulline

L'ischémie mésentérique aiguë (IMA) est caractérisée par un apport sanguin insuffisant, par interruption ou diminution du flux sanguin dans le tractus gastro-intestinal (splanchno-mésentérique), entraînant des lésions ischémiques et inflammatoires pouvant évoluer vers une nécrose de la paroi intestinale [1]. Dans la littérature, l'incidence fréquemment citée de l'IMA est de 1/1 000 hospitalisations [2].

C'est une affection associée à un taux de mortalité élevé à court terme, variant de 32 % à 86 %, diminuant à environ 70 % après traitement chirurgical [3]. Elle constitue donc une urgence vitale diagnostique et thérapeutique. La mortalité est étroitement liée aux retards de diagnostic et de traitement [4], alors que l'affection est potentiellement réversible par une prise en charge multimodale et multidisciplinaire précoce et adaptée [1, 5] dont l'objectif est le maintien de la viabilité intestinale [4, 6]. Les patients ayant survécu à une IMA présentent fréquemment des séquelles, notamment un syndrome de grêle court nécessitant une nutrition parentérale de longue durée [3]. Le diagnostic précoce des IMA est cliniquement difficile car les symptômes sont aspécifiques. Le tableau clinique est dominé par une douleur abdominale aiguë. Les autres signes associés (vomissements, diarrhée, hémorragie digestive, hyperleucocytose, acidose lactique, etc.) ont une faible valeur diagnostique. L'IMA peut se présenter sous une forme précoce ou une forme tardive, cette dernière étant définie par la présence de l'un des critères de gravité suivants : 1) une défaillance d'organe, 2) une concentration plasmatique de L-lactate > 2 mmol/L et 3) une complication chirurgicale (perforation, péritonite, nécrose intestinale) [4]. Ces derniers signes suggèrent généralement la présence d'une nécrose intestinale transmurale irréversible nécessitant une évaluation chirurgicale et une résection.

Le diagnostic précoce nécessite une confirmation rapide par un angioscanner abdominal identifiant les caractéristiques de l'insuffisance vasculaire splanchnique et des lésions intestinales [7, 8]. La sélection des patients nécessitant une évaluation par scanner reste un défi justifiant pleinement la recherche d'un biomarqueur ou d'une combinaison de marqueurs biologiques afin d'assurer un diagnostic sensible, spécifique et précoce de l'IMA.

Physiopathologie

Deux grands mécanismes sont responsables d'IMA : un mécanisme occlusif représenté notamment par l'embolie, la thrombose artérielle ou veineuse et l'athérome, et un mécanisme non occlusif par bas débit systémique ou locorégional ou vasoconstriction [4, 7] (*figure 1*).

Le profil des patients varie en fonction de l'étiologie.

L'obstruction artérielle est l'étiologie la plus fréquente puisqu'elle représente 60 à 85 % des IMA [9]. Elle peut être d'origine embolique ou associée à la thrombose d'une sténose préexistante de l'artère mésentérique. Le patient type est souvent, mais pas exclusivement, un homme présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. La thrombose veineuse mésentérique représente environ 5 à 15 % des étiologies de l'IMA. Les patients ont généralement la quarantaine et sont plus fréquemment des femmes. Des troubles myéloprolifératifs, un syndrome des anti-phospholipides, un cancer, une affection inflammatoire ou infectieuse de l'intestin peuvent alors être retrouvés. Certains patients présentent également une pancréatite ou une cirrhose [10]. Enfin, l'IMA peut être secondaire à une ischémie mésentérique non occlusive. Cette étiologie, mal comprise, est associée aux états de faible débit systémiques ou régionaux, c'est-à-dire choc, hémorragie, chirurgie, dialyse, hypovolémie, lésions cardiogéniques, traitements vaso-actifs, intoxications ou exercices intensifs. Ces situations s'accompagnent d'une activation de la voie rénine-angiotensine-aldostérone qui accentue la vasoconstriction splanchnique [11].

Marqueurs diagnostiques biologiques

Une littérature abondante décrit l'utilisation de marqueurs biologiques dans le diagnostic et le suivi de l'IMA. Nous avons choisi de présenter les examens biologiques en partant des plus courants vers ceux qui sont potentiellement les plus spécifiques.

Examens courants de biologie

Un certain nombre de marqueurs biochimiques usuels peuvent être modifiés dans l'IMA, notamment la lactate

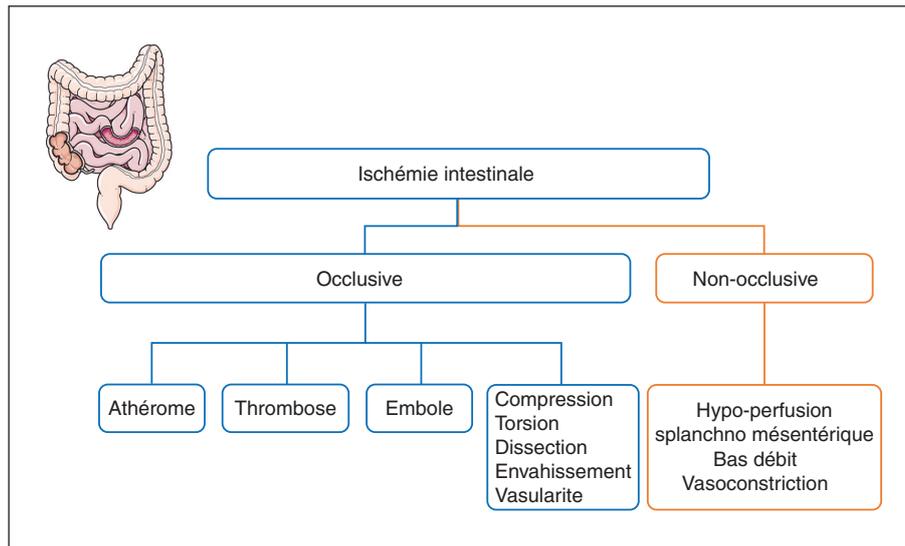


Figure 1. Représentation schématique des principales sous-classes phénotypiques identifiées dans l'ischémie mésentérique.

déshydrogénase (LDH), l'aspartate amino-transférase (ASAT), la créatinine phospho-kinase (CPK), la phosphatase alcaline (PAL), l'amylase [12]. L'acidose métabolique est fréquente. La protéine C-réactive (CRP) est généralement augmentée dans l'IMA, la procalcitonine étant quant à elle plus élevée en cas de nécrose transmurale [13].

L'IMA est généralement associée à une augmentation des leucocytes pouvant dépasser 20 G/L [14].

Les indices plaquettaires, notamment le volume plaquettaire moyen, le volume des globules rouges et divers ratios de volume des neutrophiles, lymphocytes et plaquettes ont été proposés dans le diagnostic [15-17].

Marqueurs biologiques de thrombose

Les D-dimères, produits de dégradation enzymatique de la fibrine ont été historiquement évalués dans le diagnostic de l'IMA, notamment dans les formes associées à une thrombose veineuse. Une méta-analyse récente a estimé l'aire sous la courbe ROC (AUC) du D-dimère à 0,81, sous-tendant son utilité potentielle en pratique clinique [18], mais ces résultats sont controversés [19]. Dans une autre méta-analyse, Cudnik *et al.* ont démontré que la combinaison du dosage de L-lactate à celui des D-dimères présentait une bonne sensibilité combinée (96 %), avec une piètre spécificité (40 %). Ces résultats apparemment contradictoires sont probablement à mettre en lien avec l'hétérogénéité physiopathologique de l'IMA.

Facteurs endothéliaux

L'endothéline-1 (ET-1) est un facteur endothélial vasoconstricteur qui contribue aux dommages tissulaires associés à l'ischémie reperfusion dans différents organes. Groes-

donk *et al.* ont étudié 156 patients subissant une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, dont 78 ont présenté une IMA non occlusive. Un jour après intervention, les concentrations sériques d'ET-1 étaient plus élevées chez les patients avec IMA non occlusive comparés à leurs témoins appariés, avec un AUC de 0,67 [20]. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'ET-1 pourrait refléter le degré de vasoconstriction post-opératoire.

Marqueurs biologiques d'hypoxie et de stress oxydatif

Le L-lactate est un produit omniprésent de la glycolyse anaérobie. L'acide lactique est principalement généré à partir du pyruvate par la LDH. En 1994, Lange et Jackel [21] ont proposé le L-lactate comme étant le meilleur marqueur de l'IMA, du fait de sa forte valeur prédictive négative. Cependant, l'élévation du L-lactate dans le plasma ne permet aucunement de différencier l'IMA des autres étiologies de douleur abdominale aiguë [37-39]. L'augmentation du L-lactate reflète mieux l'évolution tardive de la maladie associée à une nécrose transmurale étendue induisant un métabolisme anaérobie dû à une hypoperfusion systémique [10]. Le L-lactate ne peut donc être utilisé comme marqueur diagnostique précoce de l'IMA [22].

Le D-lactate, le deuxième stéréo-isomère du lactate, est majoritairement un sous-produit de la fermentation bactérienne, une très faible quantité étant produite par des cellules eucaryotes [23]. L'IMA est associé à la croissance du microbiote intestinal qui libère le D-lactate dans les circulations portale et systémique.

En 2006, dans une étude prospective, Collange *et al.* [24] ont comparé les concentrations de D-lactate chez 29 patients

atteints d'anévrismes de l'aorte abdominale chirurgicaux, dont une des complications est l'IMA. Les concentrations plasmatiques de D-lactate étaient augmentées chez les patients présentant une hypoperfusion peropératoire de l'artère mésentérique inférieure ($n = 6$; moyenne : $0,13$ mmol/L), par rapport aux patients sans hypoperfusion ($n = 23$, moyenne : $0,03$ mmol/L, $p = 0,007$). En 2015, Shi *et al.* [25] ont montré que les concentrations sériques de D-lactate étaient augmentées chez les patients IMA (moyenne : $52,7 \pm 26,46$ $\mu\text{g/mL}$ pour 13 patients IMA versus $15,58 \pm 5,17$ $\mu\text{g/mL}$ dans les cas d'ischémie non intestinale). Van der Voort *et al.* ont étudié 120 patients admis en unité de soins intensifs avec suspicion d'IMA dont 23 patients atteints d'IMA ; aucune différence significative de la concentration plasmatique du D-lactate n'a été mise en évidence dans l'IMA par rapport aux patients sans ischémie [26]. Block *et al.* ont également étudié les valeurs plasmatiques de D-lactate chez 10 patients IMA et ont constaté une mauvaise performance dans le diagnostic de l'IMA avec une AUC de 0,32, une sensibilité de 0,90 et une spécificité de 0,23 [14]. Les glutathion S-transférases (GST) sont des enzymes, dont il existe plusieurs isoenzymes, impliquées dans la détoxification par conjugaison au glutathion d'une grande variété d'endo- et xéno-biotiques. Elles constituent des biomarqueurs sensibles de la cytolysse, avec une demi-vie très courte, et peuvent être utilisées dans l'évaluation de la cytolysse hépatique [27]. Dans une étude comprenant 12 patients atteints d'IMA, l' α -GST était fortement augmentée chez 50 % des patients atteints d'IMA, avec une valeur prédictive négative de 100 % pour un seuil 4 ng/mL [28]. Dans la revue systématique publiée par Evennett *et al.* [29] et fondée sur l'analyse d'un total de 20 publications, la sensibilité était estimée à 68 %, la spécificité à 85 %. L' α -GST augmente également chez les patients hypotendus présentant des défaillances multiples d'organes [30].

Lors d'une ischémie aiguë, la liaison de l'albumine à certains métaux et notamment le cobalt est réduite ; cette observation serait liée à l'apparition d'une variante métabolique circulante appelée albumine modifiée par l'ischémie [31]. Celle-ci constitue un marqueur sensible mais non spécifique de l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire et l'accident vasculaire cérébral [30]. Une augmentation significative des concentrations plasmatiques a été retrouvée à l'admission de sept patients atteints d'IMA comparativement à des contrôles [32]. Une autre étude sur un nombre limité de patients ($n = 12$) a rapporté 100 % de sensibilité et 86 % de spécificité dans le diagnostic de l'IMA [33].

Biomarqueurs d'inflammation

Dans l'IMA, il existe un contexte inflammatoire avec augmentation aspécifique de cytokines telles que l'interleukine

(IL) 2, l'IL-6 et le *tumor necrosis factor alpha* [34]. Quand l'hypoxie, l'acidose régionale et la perméabilité épithéliale s'aggravent, une charge antigénique bactérienne massive stimule en effet l'immunité innée et les voies locales et systémiques inflammatoires.

Le dosage de la néoptérine, marqueur d'activation macrophagique, a été proposé en association avec le dosage des D-dimères pour le diagnostic précoce d'IMA [35]. Dans cette étude, la probabilité d'IMA était 36 fois plus élevée lorsque la concentration de D-dimères était supérieure à 0,125 ng/L, tandis qu'elle était 19,2 fois plus élevée lorsque la concentration de néoptérine était supérieure à 1,25 nmol/L.

Les fatty acid binding proteins, biomarqueurs d'atteinte villositaire

Les FABP pour *fatty acid binding proteins* sont des protéines cytosoliques impliquées dans l'absorption et le transport intracellulaire des acides gras. L'entérocyte mature exprime trois isoformes : la FABP intestinale (I-FABP), la protéine liant les acides biliaires iléaux (I-BABP) et la FABP hépatique (L-FABP).

L'I-FABP est une protéine soluble de 15 kDa exprimée par les entérocytes de l'extrémité des villosités de la muqueuse intestinale, la première à être affectée par des lésions ischémiques.

L'I-FABP est présente physiologiquement à de faibles concentrations dans la circulation périphérique et éliminée via l'urine. Après lésion du tissu muqueux, en particulier nécrose entérocytaire, la protéine est rapidement libérée dans la circulation sanguine [36].

Une élévation de la concentration sanguine d'I-FABP a été observée dans les maladies de l'intestin grêle, en phase aiguë d'IMA, et chez des patients après chirurgie cardiaque, dans laquelle l'IMA représente environ 1 % des complications [37].

Les concentrations d'I-FABP mesurées dans le liquide péritonéal, le plasma et l'urine sont significativement plus élevées chez les patients atteints d'IMA que chez les témoins et les patients présentant d'autres causes de douleur abdominale aiguë [38, 39]. Une méta-analyse a calculé une sensibilité combinée de 80 % pour l'I-FABP plasmatique, une spécificité combinée de 85 %, et une aire sous la courbe ROC de 0,86 dans le diagnostic de l'IMA [40]. Dans une seconde méta-analyse, la sensibilité et la spécificité groupées étaient de 79,0 % et 91,3 % respectivement. Un test délocalisé a récemment été mis au point [41].

L'I-FABP serait exprimée de manière différente dans les différents sous-types d'IMA et notamment l'IMA non occlusive (AUC : 0,805) selon une récente étude japonaise [42]. Kittaka *et al.* [43] ont constaté que les concentrations plasmatiques d'I-FABP augmentent chez les patients

présentant une obstruction intestinale avec étranglement (n = 21 ; moyenne : 18,5 ng/mL) par rapport aux patients ayant une obstruction simple (n = 16 ; moyenne : 1,6 ng/mL). Dans une étude menée sur 57 patients en état de choc, une valeur d'I-FABP supérieure à 19,0 ng/mL était associée à une incidence significativement plus élevée d'IMA non occlusive (29 % vs 2 %) [44].

Dans un modèle expérimental humain d'ischémie-reperfusion, Schellekens *et al.* [45] ont mis en évidence une corrélation entre la durée de l'ischémie et l'augmentation de l'I-FABP sérique.

La détermination de l'I-FABP urinaire pourrait présenter des performances légèrement supérieures (AUC = 0,88) à celle de la détermination plasmatique pour le diagnostic d'IMA [46]. L'impact de la fonction rénale sur ce marqueur urinaire reste cependant à évaluer.

La valeur seuil à utiliser dans le diagnostic de l'IMA n'est pas clairement établie. Il existe en effet des variations extrêmement importantes des concentrations observées chez les patients selon les publications, potentiellement en relation avec les différents kits utilisés [47]. Les valeurs fréquentes sont également à établir, puisque des concentrations plasmatiques élevées d'I-FABP ont été mises en évidence chez des sujets sains soumis à un effort intense, sans développement d'IMA patente [48].

La citrulline, un biomarqueur de la masse entérocytaire et d'insuffisance intestinale

La citrulline (C₆H₁₃N₃O₃) est un acide aminé non protéinogène synthétisé à partir de la glutamine par les entérocytes de l'intestin grêle. Cet acide aminé est un précurseur du monoxyde d'azote et participe à la transformation de l'ammoniac en urée et à la synthèse de l'arginine. Sa concentration plasmatique est déterminée par un équilibre entre sa synthèse intestinale et son élimination rénale. Sa biosynthèse diminue avec le nombre d'entérocytes, et elle est considérée comme un marqueur fonctionnel de la masse entérocytaire [49]. En 2016, Kulu *et al.* [48] ont constaté que la concentration de citrulline plasmatique était significativement diminuée chez 23 patients présentant des lésions abdominales aiguës préopératoires attribués à l'IMA (21,7 μmol/L versus 32,8 μmol/L dans les groupes avec et sans IMA respectivement), comparativement à ceux présentant d'autres types de lésions abdominales aiguës.

Les patients en état de choc peuvent présenter une IMA non occlusive associée à une réduction de la masse des entérocytes et de la synthèse de citrulline associée, conduisant à une diminution de concentrations plasmatiques de citrulline. Dans une étude de Piton *et al.* [50], une diminution précoce de concentration plasmatique de citrulline était corrélée avec la mortalité à 28 jours de patients en soins intensifs. L'insuffisance rénale aiguë induit une

augmentation des concentrations plasmatiques de citrulline en diminuant la clairance rénale et la transformation de la citrulline en arginine [51], ce qui peut compliquer l'interprétation des résultats en cas de défaillance multi-organes.

Ces résultats suggèrent que la citrulline est probablement plus prometteuse comme marqueur pronostique que comme marqueur diagnostique dans l'IMA.

Protéines musculaires : protéine SM22

L'atteinte nécrotique de la paroi intestinale peut entraîner une libération du contenu des cellules musculaires lisses. La protéine SM22 (pour *smooth muscle* 22 kDa) a été identifiée comme biomarqueur plasmatique de l'ischémie intestinale transmurale [52]. Dans l'étude pilote de Schellekens *et al.* visant à confirmer les résultats obtenus sur un modèle de rat, les patients atteints d'IMA transmurale présentaient des concentrations plasmatiques de SM22 significativement plus élevées que ceux présentant uniquement une lésion ischémique de la muqueuse ou d'autres maladies abdominales aiguës. Ces résultats doivent être confirmés dans des études plus vastes.

Conclusion

Le diagnostic et le traitement d'IMA sont urgents à un stade précoce. Non diagnostiquée et non traitée, l'IMA précoce progresse vers une IMA tardive associée à la nécrose et à des complications fonctionnelles et potentiellement au décès. La recherche de biomarqueurs d'IMA est donc une priorité pour améliorer le pronostic de cette maladie.

Il existe une littérature abondante sur la recherche de biomarqueurs dans l'IMA. L'examen de cette littérature illustre plusieurs points :

- si des marqueurs potentiellement sensibles ont été identifiés, il manque des marqueurs spécifiques de cette affection, l'I-FABP étant le principal marqueur présentant une spécificité élevée dans l'IMA ;
- il est probable que limiter la recherche de biomarqueurs d'IMA à certains sous-groupes de même étiologie permettra d'identifier des marqueurs plus spécifiques ; notamment, certains marqueurs semblent présenter de meilleures performances dans l'IMA non occlusive, qui est la moins fréquente ;
- de plus larges études sur des patients correctement phénotypés sont nécessaires pour la recherche de ces biomarqueurs, car beaucoup de publications reposent sur un faible nombre de patients ;
- l'utilisation d'approches de types omiques pourra peut-être permettre d'identifier de nouveaux marqueurs dans l'IMA [53].

Liens d'intérêts : K. Peoc'h : essais cliniques : projet SURVI, financement MSD Avenir. O. Corcos : essais cliniques : coordonnateur et investigateur principal de l'étude SURVIBIO ; interventions ponctuelles : conseil, invitations, conférences : Shire ; versements substantiels au budget d'une institution : mécénat MSD Avenir.

Références

- Nuzzo A, Huguet A, Corcos O. Prise en charge moderne des ischémies mésentériques. *Presse Med* 2018;47:519-30. doi: 10.1016/j.lpm.2018.03.019.
- Kolkman J-J, Bargeman M, Huisman A-B, Geelkerken R-H. Diagnosis and management of splanchnic ischemia. *World J Gastroenterol* 2008; 14 : 7309-20.
- Corcos O, Nuzzo A. Gastro-intestinal vascular emergencies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 709-25. doi: 10.1016/j.bpg.2013.08.006.
- Corcos O, Castier Y, Sibert A, Gaujoux S, Ronot M, Joly F, et al. Effects of a multimodal management strategy for acute mesenteric ischemia on survival and intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 : 158-165e2. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.027.
- Nuzzo A, Maggiori L, Paugam-Burtz C, Cazals-Hatem D, Ronot M, Huguet A, et al, on behalf of the SURVI group. Oral antibiotics reduce intestinal necrosis in acute mesenteric ischemia: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(2): 348-51. doi: 10.1038/s41395-018-0389-9.
- Nuzzo A, Corcos O. Reversible acute mesenteric ischemia. *N Engl J Med* 2016; 375 : e31. doi: 10.1056/NEJMicm1509318.
- Mastoraki A. Mesenteric ischemia: pathogenesis and challenging diagnostic and therapeutic modalities. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016; 7 : 125. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.125.
- Copin P, Ronot M, Nuzzo A, Maggiori L, Bouhnik Y, Corcos O, et al. Inter-reader agreement of CT features of acute mesenteric ischemia. *Eur J Radiol* 2018; 105 : 87-95. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.05.027.
- Clair DG, Beach JM. Mesenteric ischemia. *N Engl J Med* 2016; 374 : 959-68. doi: 10.1056/NEJMra1503884.
- Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345 : 1683-8. doi: 10.1056/NEJMra010076.
- Trompeter M, Brazda T, Remy CT, Vestring T, Reimer P. Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis and interventional therapy. *Eur Radiol* 2002; 12 : 1179-87. doi: 10.1007/s00330-001-1220-2.
- Kurland B, Brandt LJ, Delany HM. Diagnostic tests for intestinal ischemia. *Surg Clin North Am* 1992; 72 : 85-105.
- Cosse C, Sabbagh C, Browet F, Mauvais F, Rebibo L, Zogheib E, et al. Serum value of procalcitonin as a marker of intestinal damages: type, extension and prognosis. *Surg Endosc* 2015; 29 : 3132-9. doi: 10.1007/s00464-014-4038-0.
- Block T, Nilsson TK, Björck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68 : 242-8. doi: 10.1080/00365510701646264.
- Goyal H, Lippi G, Gjymishka A, John B, Chhabra R, May E. Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2017; 23 : 4879. doi: 10.3748/wjg.v23.i27.4879.
- Degerli V, Ergin I, Duran FY, Ustuner MA, Duran O. Could mean platelet volume be a reliable indicator for acute mesenteric ischemia diagnosis? A case-control study. *BioMed Res Int* 2016; 2016 : 1-5. doi: 10.1155/2016/9810280.
- Wang Z, Chen J-Q, Liu J, Tian L. A novel scoring system for diagnosing acute mesenteric ischemia in the emergency ward. *World J Surg* 2017; 41 : 1966-74. doi: 10.1007/s00268-017-3984-9.
- Sun D-L, Li S-M, Cen Y-Y, Xu Q-W, Li Y-J, Sun Y-B, et al. Accuracy of using serum D-dimer for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis. *Medicine* 2017; 96 : e6380. doi: 10.1097/MD.00000000000006380.
- Chiu Y-H, Huang M-K, How C-K, Hsu T-F, Chen J-D, Chern C-H, et al. D-Dimer in patients with suspected acute mesenteric ischemia. *Am J Emerg Med* 2009; 27 : 975-9. doi: 10.1016/j.ajem.2009.06.006.
- Groesdonk HV, Raffel M, Speer T, Bomberg H, Schmied W, Klingele M, et al. Elevated endothelin-1 level is a risk factor for nonocclusive mesenteric ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149 : 1436-1442e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.12.019.
- Lange H, Jäckel R. Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. *Eur J Surg* 1994; 160 : 381-4.
- Acosta S, Nilsson T. Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 33 : 355-61. doi: 10.1007/s11239-011-0660-z.
- Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. D-lactate in human and ruminant metabolism. *J Nutr* 2005; 135 : 1619-25. doi: 10.1093/jn/135.7.1619.
- Collange O, Tamion F, Meyer N, Quillard M, Kindo M, Hue G, et al. Early detection of gut ischemia-reperfusion injury during aortic abdominal aneurysmectomy: a pilot, observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27 : 690-5. doi: 10.1053/j.jvca.2013.01.018.
- Shi H, Wu B, Wan J, Liu W, Su B. The role of serum intestinal fatty acid binding protein levels and D-lactate levels in the diagnosis of acute intestinal ischemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39 : 373-8. doi: 10.1016/j.clinre.2014.12.005.
- van der Voort PH, Westra B, Wester JP, Bosman RJ, van Stijn I, Haagen I-A, et al. Can serum L-lactate, D-lactate, creatine kinase and I-FABP be used as diagnostic markers in critically ill patients suspected for bowel ischemia. *BMC Anesthesiol* 2014; 14 : 111. doi: 10.1186/1471-2253-14-111.
- Vaubourdolle M, Chazouillères O, Briaud I, Legendre C, Serfaty L, Poupon R, et al. Plasma alpha-glutathione S-transferase assessed as a marker of liver damage in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 1995; 41 : 1716-9.
- Delaney CP, O'Neill S, Manning F, Fitzpatrick JM, Gorey TF. Plasma concentrations of glutathione S-transferase isoenzyme are raised in patients with intestinal ischaemia. *Br J Surg* 1999; 86 : 1349-53. doi: 10.1046/j.1365-2168.1999.01245.x.
- Evennett NJ, Petrov MS, Mittal A, Windsor JA. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J Surg* 2009; 33 : 1374-83. doi: 10.1007/s00268-009-0074-7.
- Keating L. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23 : 764-8. doi: 10.1136/emj.2006.036269.

31. Coverdale JPC, Katundu KGH, Sobczak AIS, Arya S, Blindauer CA, Stewart AJ. Ischemia-modified albumin: crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018 ; 135 : 147-57. doi: 10.1016/j.plefa.2018.07.014.
32. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatlı O, *et al.* Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008 ; 26 : 202-5. doi: 10.1016/j.ajem.2007.04.030.
33. Polk JD, Rael LT, Craun ML, Mains CW, Davis-Merritt D, Bar-Or D. Clinical utility of the cobalt-albumin binding assay in the diagnosis of intestinal ischemia. *J Trauma* 2008 ; 64 : 42-5. doi: 10.1097/TA.0b013e31815846a.
34. Sgourakis G, Papapanagiotou A, Kontovounisios C, Karamouzis MV, Lanitis S, Konstantinou C, *et al.* The value of plasma neutrotenin and cytokine measurement for the detection of bowel ischaemia in clinically doubtful cases: a prospective study. *Exp Biol Med* 2013 ; 238 : 874-80. doi: 10.1177/1535370213494663.
35. Coskun AK, Halici Z, Oral A, Bayir Y, Deniz F, Caycı T, *et al.* The value of combined elevation of D-dimer and neopterin as a predictive parameter for early stage acute mesenteric ischemia: an experimental study. *Vascular* 2017 ; 25 : 163-9. doi: 10.1177/1708538116652267.
36. Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2016 ; 22(2) : 152-60. doi: 10.1097/MCC.0000000000000283.
37. Guillaume A, Pili-Floury S, Chocron S, Delabrousse E, De Parseval B, Koch S, *et al.* Acute mesenteric ischemia among postcardiac surgery patients presenting with multiple organ failure. *Shock* 2017 ; 47 : 296-302. doi: 10.1097/SHK.0000000000000720.
38. Lieberman JM, Sacchetti J, Marks C, Marks WH. Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery* 1997 ; 121 : 335-42.
39. Kanda T, Fujii H, Tani T, Murakami H, Suda T, Sakai Y, *et al.* Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 339-43.
40. Sun D-L, Cen Y-Y, Li S-M, Li W-M, Lu Q-P, Xu P-Y. Accuracy of the serum intestinal fatty-acid-binding protein for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 34371. doi: 10.1038/srep34371.
41. Abdelrasoul GN, MacKay S, Salim SY, Ismond KP, Tamura M, Khalifa C, *et al.* Non-invasive point-of-care device to diagnose acute mesenteric ischemia. *ACS Sensors* 2018 ; 3 : 2296-302. doi: 10.1021/acs-sensors.8b00558.
42. Matsumoto S, Shiraishi A, Kojima M, Funaoka H, Funabiki T, Saida T, *et al.* Comparison of diagnostic accuracy for nonocclusive mesenteric ischaemia in models with biomarkers including intestinal fatty acid-binding protein in addition to clinical findings. *J Trauma Acute Care Surg* 2019 ; 86 : 220-5. doi: 10.1097/TA.0000000000002100.
43. Kittaka H, Akimoto H, Takeshita H, Funaoka H, Hazui H, Okamoto M, *et al.* Usefulness of intestinal fatty acid-binding protein in predicting strangulated small bowel obstruction. *PLoS One* 2014 ; 9 : e99915. doi: 10.1371/journal.pone.0099915.
44. Sekino M, Funaoka H, Sato S, Okada K, Inoue H, Yano R, *et al.* Intestinal fatty acid-binding protein level as a predictor of 28-day mortality and bowel ischemia in patients with septic shock: a preliminary study. *J Crit Care* 2017 ; 42 : 92-100. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.012.
45. Schellekens DHSM, Grootjans J, Dello SAWG, van Bijnen AA, van Dam RM, Dejong CHC, *et al.* Plasma intestinal fatty acid-binding protein levels correlate with morphologic epithelial intestinal damage in a human translational ischemia-reperfusion model. *J Clin Gastroenterol* 2014 ; 48 : 253-60. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182a87e3e.
46. Salim SY, Young PY, Churchill TA, Khadaroo RG. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients. *J Surg Res* 2017 ; 209 : 258-65. doi: 10.1016/j.jss.2016.07.017.
47. Treskes N, Persoon AM, van Zanten ARH. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017 ; 12 : 821-36. doi: 10.1007/s11739-017-1668-y.
48. March DS, Marchbank T, Playford RJ, Jones AW, Thatcher R, Davison G. Intestinal fatty acid-binding protein and gut permeability responses to exercise. *Eur J Appl Physiol* 2017 ; 117 : 931-41. doi: 10.1007/s00421-017-3582-4.
49. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1496-505.
50. Kulu R, Akyildiz H, Akcan A, Oztürk A, Sozuer E. Plasma citrulline measurement in the diagnosis of acute mesenteric ischaemia: citrulline levels in mesenteric ischaemia. *ANZ J Surg* 2017 ; 87 : E57-60. doi: 10.1111/ans.13524.
51. Piton G, Manzon C, Monnet E, Cypriani B, Barbot O, Navellou J-C, *et al.* Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 702-6. doi: 10.1007/s00134-010-1751-6.
50. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr* 2008 ; 27 : 328-39. doi: 10.1016/j.clnu.2008.02.005.
52. Schellekens DHSM, Reisinger KW, Lenaerts K, Hadfoune M, Olde Damink SW, Buurman WA, *et al.* SM22 a plasma biomarker for human transmural intestinal ischemia. *Ann Surg* 2018 ; 268 : 120-6. doi: 10.1097/SLA.0000000000002278.
53. Peoc'h K, Nuzzo A, Guedj K, Paugam C, Corcos O. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far. *Clin Chem Lab Med* 2018 ; 56 : 373-85. doi: 10.1515/cclm-2017-0291.