

Plasman kopeptiini – klinikon monitoimityökalu?

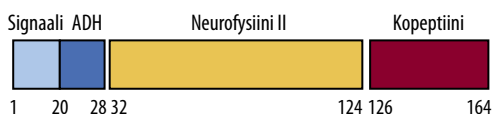
Antidiureettisen hormonin (ADH) mittausta käytetään hyponatremian ja polyurian diagnostiikassa. ADH:n määrittäminen on hidasta, ja tulokset saattavat olla useista syistä epäluotettavia. Kopeptiini on 39 aminohappoa sisältävä glykopeptidi, joka pilkkoutuu ADH:n esimuodosta ja erittyy verenkiertoon ekvimolaarisesti ADH:n kanssa. Kopeptiinipitoisuuden määrittäminen on nopea ja luotettava, ja se parantaa osmoottisten häiriöiden diagnostiikkaa. Kopeptiini vaikuttaa lupaavalta diagnostiselta työkalulta myös äkillisessä sepelvaltimo-oireyhtymässä. Lisäksi kopeptiinipitoisuudella on ennusteellista merkitystä sydämen vajaatoiminnassa, aivohalvauksessa ja sepsiksessä.

Antidiureettinen hormoni (ADH) on keskeinen elimistön vesitalouden säätelijä. ADH erittyy neurohypofyysistä ja saa aikaan veden säästymisen munuaisissa sitoutumalla V2-reseptoriinsa (Sane 2009, Morgenthaler 2010). Plasman väkevöityminen eli arvon 280 mosm/kg ylittävä osmolaalisuus on päästimulus ADH:n eritykselle. Myös muut kuin osmoottiset ärsykkeet, kuten vähentynyt veritilavuus, matala verenpaine, pahoinvointi ja eräät lääkkeet, lisäävät ADH:n eritystä (Sane 2009).

ADH:n esimuoto syntyy paraventrikulaarisen ja supraoptisen tumakkeen magnosellulaarisissa ja hypothalamuksen parvosellulaarisissa neuroneissa. Kulkeutuessaan aksoneja pitkin se hajoaa yhdeksän aminohappoa sisältäväksi ADH:ksi, neurofyysiini II:ksi sekä 39 aminohappoa sisältäväksi glykopeptidiksi eli kopeptiiniksi (kuva 1). Kopeptiinillä ei itsessään

ole tunnettua tehtävää, mutta sen ajatellaan olevan tärkeä antidiureettisen hormonin solunsisäisen prosessoinnin kannalta. Kopeptiiniä tuotetaan verenkiertoon ekvimolaarisessa suhteessa ADH:n kanssa, ja sen pitoisuuden muutokset eri tilanteissa, esimerkiksi osmolaalisuuden muuttuessa, noudattavat tarkasti muutoksia ADH:n pitoisuudessa (Morgenthaler 2010).

ADH:n mittausta käytetään osmoottisen homeostaasin häiriöitten diagnostiikassa. Määrittäminen on kuitenkin useasta syystä ongelmallista. Pieni peptidi on varsin epävakaa, sillä on lyhyt puoliintumisaika, ja valtaosa ADH:sta sitoutuu verihiihtäisiin (Morgenthaler ym. 2006). Määrittäminen on työläs ja hidas. Peptidin pienen koon takia määrittäminen ei voi tehdä niin sanotulla sandwich-immunoassay-menetelmällä, vaan tarvitaan kilpailuun perustuvaa menetelmää. Kopeptiinin mittaamiseen on kehitetty nopea immunoluminometrinen menetelmä, joka lyhyen analyysiaikansa puolesta soveltuisi erinomaisesti päivystyslaboratoriotutkimukseksi (Morgenthaler ym. 2006, Katan ja Christ-Crain 2010). ADH-määrittämiseen liittyviä preanalyttisiä ongelmia ei ole, sillä kopeptiini on vakaa seerumissa tai plasmassa, huoneenlämmössäkin jopa seitsemän vuorokautta (Morgenthaler ym. 2006). Kopeptiinimäärittäminen vaikuttaa si-



KUVA 1. Antidiureettisen hormonin (ADH) esimuodon eli preprovasopressiinin rakenne (Morgenthaler ym. 2006). Numerointi viittaa aminohappojen järjestykseen.

ten erittäin lupaavalta menetelmältä arvioida ADH:n fysiologiaa.

Kopeptiinin fysiologiaa

Plasman kopeptiinin mediaanipitoisuus on terveillä 4,2 pmol/l (vaihteluväli 1–13,8 pmol/l) (Morgenthaler ym. 2006). Plasman osmolalisuuden lisääntyessä kopeptiinipitoisuus suurentuu, mikä heijastaa lisääntyntä ADH:n eritystä. Jos plasmatilavuutta lisätään hypotonisella keittosuolalla, plasman kopeptiinipitoisuus pienentyy, mikä puolestaan heijastaa ADH:n erityksen vähenemistä. Plasman kopeptiinipitoisuudella onkin suora yhteys plasman osmolalisuuden ja plasman anti-diureettisen hormonin pitoisuuteen. Näin ollen pitoisuus suurenee kehon kuivumisen ja liikuntasuorituksen aikana. Miehillä plasman kopeptiinipitoisuus on hieman naisia suurempi (Morgenthaler ym. 2006, Szinnai ym. 2007). Kopeptiinipitoisuudella ja glomerulusten laskennallisella suodatusnopeudella eli eGFR:llä on käänteinen yhteys (Bhandari ym. 2009). Tämä viittaa siihen, että munuaiset vaikuttavat kopeptiinin puhdistumaan, tai sitten kopeptiinipitoisuus suurentuu munuaisten vajaatoiminnassa. Ikä ei ole yhteydessä kopeptiiniarvoihin (Bhandari ym. 2009). Useitten hormonien erityks noudattaa vuorokausirytmää, mutta kopeptiiniltä selkeä 24 tunnin vaihtelu puuttuu (Darzy ym. 2010).

Kopeptiini hyponatremian diagnostiikassa

Hyponatremia on tavallinen päivystysajan ongelma. Plasman pienentynyt natriumpitoisuus voidaan todeta jopa 15–30 %:lla sairaalapotilaista (Upadhyay ym. 2006). Hyponatremiassa plasmassa on liikaa vettä suhteessa natriumiin. Pelkästä plasman natriumpitoisuudesta ei kuitenkaan voi päätellä, onko kyse todellisesta elimistön suolavajauksesta vai vesiylimäärästä. Hyponatremian etiologian selvittäminen on usein mutkikasta. Vesiylimäärää voi aiheuttaa liiallinen juominen (polydipsia) tai epätarkoituksenmukainen ADH:n erityks (SIADH = syndrome of inappropriate ADH

secretion). Suolan menetystä aiheuttavat esimerkiksi tiatsididiureetit, ripuli ja oksentelu (hypovoleeminen hyponatremia). Lisäksi aliravitsemukseen voi liittyä vähäinen suolan saanti, kuten myös niukasti suolaa sisältävän oluen käyttöön ravintona ("beer potomania"). Sydämen vajaatoiminnassa tai maksakirroosissa elimistön natriummäärä on itse asiassa suurentunut, mutta pienentynyt tehollinen plasmatilavuus johtaa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivoitumiseen ja ADH:n eritykseen. Tällöin vapaan veden poistuminen munuaisissa estyy ja seurauksena on hypervoleeminen hyponatremia (Elhassan ja Schrier 2011). Hyponatremian syyn tunnistaminen on tärkeää, jotta hoito voidaan kohdentaa täsmällisesti.

ADH-pitoisuuden määrittäminen hyponatremian diagnostiikassa ei ole kovin käyttökelpoinen menetelmä analytiikkaan ja tulosten luotettavuuteen liittyvien ongelmien vuoksi (Sane 2009). Fenske ym. (2009) selvittivät kopeptiinin asemaa hyponatremian etiologian arvioinnissa 106 hyponatremiapotilaan aineistossa. Terveisiin verrokkeihin nähden plasman kopeptiinipitoisuus oli suurentunut niillä potilailla, joilla hyponatremian syynä oli suolavajaus, sydämen vajaatoiminta, maksakirroosi tai SIADH. Diureettien aiheuttamassa hyponatremiassa kopeptiinipitoisuus oli samanlainen kuin verrokeilla, ja primaarisessa polydipsiassa se oli pienempi kuin verrokeilla (**TAULUKKO**) (Fenske ym. 2009). SIADH:ssa anti-diureettisen hormonin liikaeritys johtaa vähentyneeseen vapaan veden poistumaan ja hyponatremiaan. Natriumin erittyminen virtsaan on kuitenkin lisääntynyt, sillä lievä hypervolemia lisää sydämen natriureettisten peptidien eritystä (Sane 2009). Erotusdiagnoosi SIADH:n suhteen tarkentuu käytettäessä plasman kopeptiinipitoisuuden ja virtsan natriumpitoisuuden suhdetta, jolloin saadaan käsitys sekä anti-diureettisen hormonin vapautumisesta että munuaisten suolanpidätyksestä. SIADH-potilailla plasman kopeptiinipitoisuuden ja kertavirtsan natriumpitoisuuden suhde (*100) oli alle 30 pmol/mmol. Tämä heijastaa natriumin lisääntyntä erittymistä virtsaan (Fenske ym. 2009). Hypo- tai hypervoleemi-

TAULUKKO. Kopeptiini ja hyponatremian erotusdiagnostiikka (Fenske ym. 2009, Sane 2011).

Hyponatremian syy	Plasman kopeptiini-pitoisuus	Plasman kopeptiini-pitoisuuden ja virtsan natriumpitoisuuden suhde *100 (pmol/mmol)	Virtsan natriumpitoisuus (mmol/l)	Solun-ulkaisen nesteen tilavuus	Taustamekanismi
Polydipsia	Pieni	< 30	> 40	Normo- tai hypervolemia	Vesidiureesin häiriö
Suolavajaus (ripuli, oksentelu, "beer botomania")	Suurentunut	> 30	< 20	Hypovolemia	Suolan puute
Sydämen vajaatoiminta	Suurentunut	> 30	< 20	Normo- tai hypervolemia	Pienentynyt tehollinen veritilavuus
Maksakirroosi	Suurentunut	> 30	< 20	Normo- tai hypervolemia	Pienentynyt tehollinen veritilavuus
SIADH	Suurentunut	< 30	> 40	Normo- tai hypervolemia	Vesidiureesin häiriö
Diureetit	↔ (muuttumaton)	< 30	> 40	Hypovolemia	Renaalinen suolan menetys
Glukokortikoidien puute	Ei määritelty	Ei määritelty	> 40	Normo- tai hypervolemia	Vesidiureesin häiriö

SIADH = syndrome of inappropriate ADH secretion
 *100 = suhdeluku on kerrottu sadalla

nessä hyponatremiassa plasman kopeptiini-pitoisuuden ja virtsan natriumpitoisuuden suhdeluku oli yli 30 pmol/mmol, mikä kuvaa elimistön suolanpidätystä. Tämä plasman kopeptiini-pitoisuuden ja virtsan natriumpitoisuuden suhteen raja-arvo paransi selvästi diagnostista tarkkuutta SIADH:n osalta verrattuna pelkkään kertavirtsan natriumpitoisuuden määrittämiseen. Plasman kopeptiini-pitoisuuden ja virtsan natriumpitoisuuden suhde oli samanlainen, alle 30 pmol/mmol, diureettien aiheuttamassa hyponatremiassa ja SIADH-potilailla (Fenske ym. 2009).

Kopeptiini polyurian diagnostiikassa

Polyuriassa vuorokauden virtsamäärä on suurempi kuin 30 ml/kg ja erittynyt virtsa on laimeaa. Munuaisten kykyä väkevöidä virtsaa heikentävät hypokalemia, hyperkalsemia ja erilaiset munuaissairaudet. Kun nämä tekijät ja diabeteksen aiheuttama glukosuria on suljettu pois, tavallisin polyurian syy on polydip-

sia (Sane 2009). Diabetes insipidus (DI) tarkoittaa ADH:n tai sen vaikutuksen puutteesta johtuvaa polyuriaa. DI:n diagnostiikka on yleensä selväpiirteistä. Virtsa on laimeaa (alle 300 mosm/kg H₂O), ja plasman natriumpitoisuus on normaalia suurempi tai viitealueen yläreunassa (144 mmol/l). Renaalisessa muodossa ADH:n vaikutus on heikentynyt: plasman ADH-pitoisuus on suurentunut eivätkä potilaat reagoi synteettiseen ADH-analogiin desmopressiiniin. Yleisemmässä sentraalisessa DI:ssä ADH-pitoisuus on pieni suhteessa vallitsevaan plasman osmolaalisuuteen ja potilaitten virtsamäärä vähenee desmopressiinin annon jälkeen (Sane 2009).

Erotusdiagnostisesti hankalinta on erottaa toisistaan osittainen sentraalinen DI ja polydipsia. Tällöin voidaan tehdä vesipaastokoe, jota tehostetaan hypertonisella keittosuolalla infuusiolla (Sane 2009). Kokeessa pyritään suurentamaan plasman osmolaalisuutta. Samalla seurataan virtsamäärää ja virtsan väkevoitymistä sekä plasman ADH-pitoisuuden käyttäytymistä suhteessa plasman ja virtsan

YDINASIAAT

- ▶▶ Kopeptiini pilkkoutuu ADH:n esimuodosta ja kuvastaa tarkasti ADH:n eritystä erilaisissa fysiologisissa tilanteissa.
- ▶▶ Kopeptiinimääritys on nopea ja luotettava, ja se korvannee työlään ADH-määrityksen.
- ▶▶ Kopeptiinin määritys on hyödyllinen hyponatremian ja polyurian diagnostiikassa.
- ▶▶ Kopeptiini vaikuttaa lupaavalta merkkiaineelta äkillisessä sepevaltimo-oireyhtymässä.

osmolaalisuuteen. ADH:n määritysmenetelmään liittyvien ongelmien vuoksi on testattu, voisiko kopeptiinin määritys nopeuttaa ja tarkentaa polyurian diagnostiikkaa (Fenske ym. 2011). Renaalisessa DI:ssä plasman kopeptiinipitoisuus oli jo lähtötilanteessa yli 20 pmol/l. Plasman kopeptiinipitoisuus oli pieni polydipsiassa, mutta vielä pienempi se oli osittaista tai täydellistä sentraalista diabetes insipidusta sairastavilla (Fenske ym. 2011).

Polydipsian ja osittaisen sentraalisen DI:n erottamiseksi toisistaan käytettiin paastokokeen aikaisen kopeptiinarvon muutoksen suhdetta seerumin natriumpitoisuuteen kokeen päättyessä (Fenske ym. 2011). Potilaat aloittivat nestepaaston edellisenä iltana klo 24, ja nestepaastoa jatkettiin 16 tuntia, jotta plasman osmolaalisuus suurentuisi ja stimuloisi ADH:n eritystä riittävästi. Primaarista polydipsiaa potevilla plasman kopeptiinipitoisuus oli suurempi kuin potilailla, joilla oli osittainen tai täydellinen sentraalinen DI. Se myös suurentui näillä potilailla nestepaaston viimeisten kahdeksan tunnin aikana enemmän. Erityisen käyttökelpoiseksi osoittautui paastokokeen aikaisen plasman kopeptiinipitoisuuden muutoksen suhde seerumin natriumpitoisuuteen kokeen päättyessä (plasman kopeptiinin määritys klo 16–8 / S-Na klo 16).

1544 Tämä suhdeluku heijastaa tarkemmin ADH:n

ja kopeptiinin eritystä suhteessa nestepaaston aikana syntyneeseen vesivajeeseen. Primaarisessa polydipsiassa suhdeluku oli vähintään 20 pmol/l/mmol/l (*1 000) ja osittaisessa tai täydellisessä sentraalisessa diabetes insipiduksessa se oli alle 20 pmol/l/mmol/l (*1 000). Kopeptiinipitoisuuden muutoksen ja natriumarvon suhdeluku oli selkeästi parempi erottamaan primaarisen polydipsian osittaisesta sentraalisesta DI:stä kuin ADH-pitoisuuden muutoksen ja natriumarvon suhde (Fenske ym. 2011).

Kopeptiini ja sepsis

Sepsiksessä antidiureettisen hormonin ja kopeptiinin erityks on voimakkaasti lisääntynyt neuroendokriinisen stressivasteen takia (Morgenthaler ym. 2007). Plasman kopeptiinipitoisuus määräytyy sepsiksen vaikeusasteen mukaan: mitä vaikeampi tilanne, sitä suurempi kopeptiinipitoisuus (Morgenthaler ym. 2007, Boeck ym. 2011). Lähtötilanteessa mitattu kopeptiinipitoisuus ennustaa myös kuolleisuutta siten, että plasman kopeptiinipitoisuus oli suurempi niillä sepsispotilailla, jotka menetyivät. Myös hengityskonehoitoon liittyvässä keuhkokuumeessa kopeptiinipitoisuus ennusti kuolleisuutta (Boeck ym. 2011). Kuitenkin kymmenen vuorokauden eri elinsysteemien häiriötä kuvaavan Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) -pisteytyksen keskiarvo oli tarkempi kuukauden eloonjäämistä kuvaava ennusteellinen tekijä kuin pelkästään lähtötilanteessa mitattu kopeptiinipitoisuus ja lähtötilanteessa arvioitu yksittäinen SOFA-pisteytys (Boeck ym. 2011).

Kopeptiini ja aivot

Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli aktivoituu varhain aivojen hapenpuutteessa, ja antidiureettisen hormonin erityks lisääntyy aivohalvauksessa (Katan ja Christ-Crain 2010). Etenevässä seurannassa plasman kopeptiinipitoisuus ennusti voimakkaasti sekä eloonjäämistä että toiminnallista selviytymistä iskeemisen aivohalvauksen jälkeen (Katan ym. 2009). TIA-potilailla suuri kopeptiini-

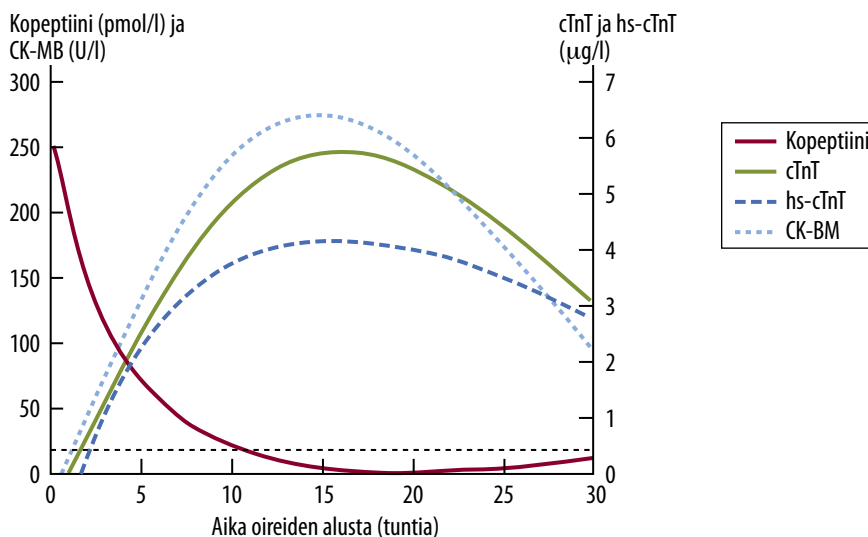
pitoisuus ennusti uutta aivoverenkierron häiriötä kliinistä ABCD2-riskipisteytystä paremmin (Katan ym. 2011). Myös traumaattisessa aivovauriossa kopeptiinillä on ennusteellista merkitystä: lähtötilanteen suuri kopeptiinipitoisuus ennustaa kuolleisuutta sekä huonompaa toiminnallista selviytymistä (Dong ym. 2011, Yu ym. 2012).

Kopeptiini ja äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä

Äkillisessä iskeemisessä sydäntapahtumassa sydänlihaskeräinaineiden pitoisuus lisääntyy vasta tuntien viipeellä. Kopeptiinin käyttö päivystystilanteessa saattaa nopeuttaa äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän diagnostiikkaa. Reichlin ym. (2009) havaitsivat kopeptiinipitoisuuden olevan selvästi suurentunut niillä sydäninfarktipotilailla, jotka hakeutuivat päivystykseen neljän tunnin kuluessa rintakipuoireen alusta, jolloin troponiini T:n pitoisuus oli vielä pieni. Yli viisi tuntia rintakipuoireen alusta päivystykseen saapuneilla kopeptiinipitoisuus oli jo pienempi. ST-nousuinfarktia ja ST-nousutonta infarktia potevilla kopeptiinipitoisuudet olivat lisääntyneet verrattuna

epävakaata angina pectorista sairastaviin tai potilaisiin, joiden rintakipuoireet johtuivat ei-iskeemisistä tai muista kuin sydänperäisistä syistä (Reichlin ym. 2009). ST-nousuinfarktipotilailla kopeptiinipitoisuudet olivat suurentuneet jo lähtötilanteessa päivystyspoliklinikassa. Huippupitoisuus saavutettiin heti oireitten alussa, ja kymmeneen tuntiin mennessä kopeptiiniarvot olivat normaalistuneet (KUVA 2). Klassisten sydäninfarktin merkkiaineiden, kuten CK-MB:n, troponiini T:n tai herkän troponiini T:n, huippupitoisuus saavutettiin 14 tuntia oireitten alusta (KUVA 2) (Gu ym. 2011).

Ensiapupoliklinikkaan tullessa sekä troponiini T:n että kopeptiinin pitoisuuden määrittäminen johti tarkempaan sydäninfarktin diagnostiikkaan kuin pelkkä troponiini T:n mittaaminen. Jos kopeptiinin pitoisuus oli alle 14 pmol/l ja troponiini T:n korkeintaan 0,01 µg/l, akuutti ST-nousuton sydäninfarkti oli suljettu pois (Reichlin ym. 2009). Lotze ym. (2011) seurasivat 142:ta perättäistä potilasta, joilla epäiltiin akuuttia sydäninfarktia. Jos päivystyspoliklinikkaan tultaessa määritetty herkän troponiini T:n pitoisuus oli alle 14 ng/l ja kopeptiinipitoisuus alle 14 pmol/l,



KUVA 2. Kopeptiinin, troponiini T:n, herkän troponiini T:n ja CK-MB:n pitoisuuksien ajalliset muutokset akuutissa ST-nousuinfarktissa. Vaakasuora katkoviiva kuvaa kopeptiinin 99. persenttiilin ylärajaa 18,9 pmol/l (B.R.A.H.M.S, Saksa). cTnT:n (Roche, Saksa) 99. persenttiilin raja oli 0,01 µg/l ja hs-cTnT:n (Roche) 99. persenttiilin raja oli 0,014 µg/l. Kuva tutkimuksesta Gu ym. 2011, julkaistaan kustantajan Springer-Verlag GmbH:n luvalla.

kyseessä ei ollut akuutti sydäninfarkti. Karakas ym. (2011) eivät kuitenkaan havainneet kopeptiinimäärityksestä olevan hyötyä herkin troponiini T:n määrittelyyn verrattuna. ST-nousuttoman infarktin sulkeminen pois vaatii toistettuja troponiinimäärityksiä ja potilaan seuranta ensiavussa useitten tuntien ajan. Lähtötilanteen kopeptiinimääritys yhdessä troponiinimittauksen kanssa saattaa nopeuttaa sydäninfarktin sulkemista pois. On arvioitu, että rintakipupotilaan pitkittynyt seuranta päivystyspoliklinikassa ja toistetut troponiinimääritykset voisivat olla vältettävissä jopa 40–60 %:lla potilaista (Reichlin ym. 2009, Giannitsis ym. 2011). Tämä nopeuttaisi päivystyksen läpikulkuaikaa ja säästäisi resursseja. On kuitenkin huomattava, että kopeptiinipitoisuus ei lisääntynyt epävakaa angina pectoriksessa. Siten kopeptiinimääritys ei auta erottamaan näitä potilaita niistä, joiden rintakivun taustalla ovat ei-iskeemiset syyt (Reichlin ym. 2009, Lotze ym. 2011).

Kopeptiini kardiovaskulaaritapahtumien ennustajana

Sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä suurentunut kopeptiinipitoisuus merkitsee huonompaa ennustetta. Akuutissa sydämen vajaatoiminnassa kuolleisuuden ja muiden kardiovaskulaaritapahtumien riski kasvoi kopeptiinipitoisuuden lisääntyessä (Voors ym. 2009, Maisel ym. 2011). Oireisilla sydämen vajaatoimintaa potevilla lisääntynyt kopeptiinipitoisuus ennusti kuolleisuutta 13 vuoden seurannassa, sekä yksin että yhdessä suurentuneen pro-BNP-pitoisuuden kanssa (Alehagen ym. 2011).

Ennen leikkausta tehtävä kopeptiinimääritys auttaa ennustamaan verisuonikirurgisten potilaiden peri- ja postoperatiivisia kardiovaskulaaritapahtumia. Kun 198 potilaalle tehtiin iso verisuonileikkaus (infrainguinaalinen aortan rekonstruktio, vatsa-aortan aneurysman toimenpide tai kaulavaltimon endarterektomia), lähtötilanteessa mitatut lisääntyneet kopeptiinipitoisuudet olivat yhteydessä suurempaan sydänkuolleisuuteen, sydäninfarktin riskiin ja päivystystoimenpiteenä tehtävään

sepelvaltimoiden revaskularisaatioon. Alaryhmäanalyysissä selvisi, että suurentunut kopeptiinipitoisuus paljasti sydänperäisten haittatapahtumien lisääntyneen riskin myös niillä, joitten uskottiin olevan pienen riskin potilaita pienen N-terminaalisen pro-BNP-pitoisuuden perusteella. Kahden vuoden seurannassa kaikista huonoin ennuste eloonjäämisen suhteen oli potilailla, joilla sekä pro-BNP:n että kopeptiinin pitoisuus oli suurentunut (Jarai ym. 2011).

Kopeptiini, raskaus ja vastasyntyneet

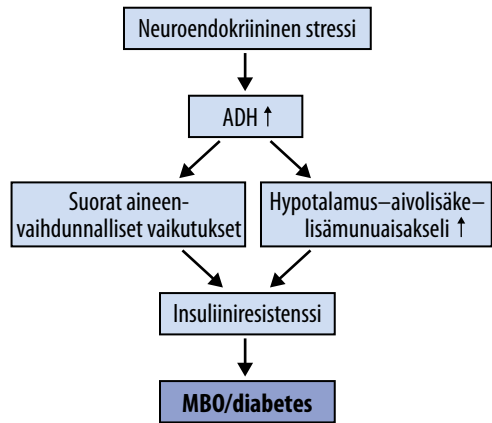
Pre-eklampsiaa kopeptiinipitoisuus lisääntyy ja kuvastaa pre-eklampsian vaikeusastetta (Zulfikaroglu ym. 2011). Napavaltimosta mitattu kopeptiinipitoisuus on suurempi kuin napalaskimosta mitattu, mikä viittaa siihen, että sikiö erittää ADH:ta ja siten myös kopeptiiniä. Napaveren kopeptiinipitoisuus korreloi käänteisesti pH:n kanssa (Wellmann ym. 2010). Alatiesynnytyksen jälkeen kopeptiinipitoisuus on selvästi suurentunut, kun taas keisarileikkauksen jälkeen pitoisuudet ovat pieniä. Alatiesynnytyksen vapauttaman kopeptiinin pitoisuus lapsella ylittää sokista tai aivovauriosta kärsivillä aikuisilla todetut kopeptiiniarvot. Vastasyntyneeltä mitatun kopeptiinipitoisuuden valossa alatiesynnytys onkin elämän suurin stressi (Wellmann ym. 2010).

Kopeptiini ja metabolinen oireyhtymä

Poikkileikkaustutkimuksessa kävi ilmi, että suvittaisesta hypertensiosta kärsivillä plasman kopeptiinipitoisuudet olivat sitä suuremmat, mitä useampia metabolisen oireyhtymän oireita esiintyi. Kopeptiiniarvo oli suorassa yhteydessä painoindeksiin, plasman glukoosi- ja insuliinipitoisuuteen sekä insuliiniresistenssin asteeseen. Tämän lisäksi kopeptiinipitoisuus korreloi vyötärön ympärysmittaan, systolisen verenpaineen sekä triglyseridipitoisuuden kanssa (Saleem ym. 2009). Etenevään väestötöntään pohjautuvassa Malmö Diet and Cancer -tutkimuksessa (4 742 tutkimuspoti-

lasta) lähtötilanteessa määritetty plasman kopeptiinipitoisuus oli itsenäisessä yhteydessä plasman insuliinipitoisuuteen. Kopeptiiniarvo oli myös suurempi diabeetikoilla ja niillä, joille kehittyi diabetes seurantatutkimuksen aikana. Tämä yhteys oli riippumaton diabeteksen klassisista kliinisistä riskitekijöistä, kuten veren glukoosipitoisuuden paastoarvosta ja insuliinipitoisuudesta (Enhörning ym. 2010). Plasman kopeptiinipitoisuudella oli suora yhteys metaboliseen oireyhtymään, vyötärön ympärukseen, painoindeksiin, CRP-pitoisuuteen, hypertensioon ja triglyseridipitoisuuteen sekä käänteinen yhteys HDL-kolesteroliarvoon. Plasman kopeptiinipitoisuus oli suurempi, jos rasvan saanti ravinnosta oli runsasta tai henkilön fyysinen aktiivisuus vähäistä. Kuitenkin kopeptiiniarvojen yhteys metabolisen oireyhtymän oireisiin säilyi, vaikka näitten ympäristötekijöitten vaikutus vakioitiin (Enhörning ym. 2011).

Mekanistinen yhteys lisääntyneen neuroendokriinisen stressin, metabolisen oireyhtymän ja diabeteksen välillä on kiinnostava (kuva 3) (Saleem ym. 2009, Enhörning ym. 2010, 2011). Antidiureettinen hormoni ja kortikotropiinia vapauttava hormoni CRH ovat pääasialliset hypothalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin säätelijät, ja molemmat lisäävät kortikotropiinin (ACTH) eritystä. Neuroendokriininen stressi lisää antidiureettisen hormonin (ja siten myös kopeptiinin) eritystä, ja antidiureettisen hormonin stimuloima ACTH:n erityks on resistentti glukokortikoidin tavallisesti aikaansaamalle negatiiviselle palautteelle (Bilezikjian ym. 1987). Näin ADH voi myötävaikuttaa neuroendokriinisessa stressissä kortisolin liikaeritykseen ja sitä kautta insuliiniresistenssin kehittymiseen. Toisaalta antidiureettisella hormonilla on myös suoria aineenvaihdunnallisia vaikutuksia. ADH lisää maksan glykogenolyysiä ja kiihdyttää haimassa insuliinin ja glukagonin eritystä glukoo- sipitoisuuden mukaan (Keppens ja de Wulff 1979, Abu-Basha ym. 2002 Yibchok-anun ym. 2004). Terveillä koehenkilöillä ADH-infuusio suurentaa plasman glukoosipitoisuutta (Spruce ym. 1985). Hoidettaessa hyponatremiapotilaita tolvaptaanilla (estää munuaisten kokoo-



KUVA 3. Krooninen stressi johtaa neuroendokriinisen vasteen kautta lisääntyneeseen antidiureettisen hormonin eritykseen. Tämä lisää ACTH:n erityksen välityksellä kortisolin tuotantoa ja insuliiniresistenssiä. Toisaalta ADH:lla on suoria aineenvaihdunnallisia vaikutuksia perifeerisissä kudoksissa. Kroonisesti suurentunut ADH-pitoisuus saattaa näin myötävaikuttaa metabolisen oireyhtymän ja tyypin 2 diabeteksen syntyyn.

japutkien ADH-reseptoria V2 ja siten lisää vapaan veden poistumaa) on haittavaikutuksena kuvattu hyperglykemiaa (Schrier ym. 2006). Eläinmalleissa ADH-reseptoripoistogeeniset hiiret ovat joko insuliiniresistenttejä tai insuliiniherkkiä sen mukaan, mikä reseptori oli poistettu (Aoyagi ym. 2007, Fujiwara ym. 2007). Onkin mahdollista, että kroonisesti suurentunut ADH-pitoisuus edistää sokeriaineenvaihdunnan häiriöiden syntyä eri reseptorien (V1a, V1b, V2) kautta. Jos tämä osoittautuu paikkansapitäväksi, ADH-reseptoreihin vaikuttavat molekyylit saattavat olla uusi terapeuttinen kohde metabolisen oireyhtymän ja diabeteksen hoidossa.

Lopuksi

Plasman kopeptiini näyttää erittäin lupaavalta biomerkkiaineelta. Todennäköisesti se tulee korvaamaan hankalan ja hitaan plasman ADH:n määrittämisen. Nopean määrittämissuunnitelmansa vuoksi kopeptiini sopisi erinomaisen hyvin päivystäjän työkalupakkiin hyponatremian ja äkillisen sepelvaltimo-oireyhtymän diagnostiikassa. Lisäksi kopeptiinipitoisuudella

la on ennusteellista merkitystä useissa akuuteissa sairaustiloissa, joihin liittyy neuroendokriinista stressiä. Näitä ovat esimerkiksi sydä-

men vajaatoiminta, aivohalvaus, sepsis sekä aivovammat. ■

HEIKKI KOISTINEN, dosentti, sisätautien erikoislääkäri, endokrinologiaan erikoistuva lääkäri
HYKS, medisiininen tulosyksikkö, endokrinologian poliklinikka
ja tutkimuslaitos Minerva, Biomedicum 2U

SIDONNAISUUDET

Koulutusmatka (Novartis, Novo Nordisk)

Summary

Plasma copeptin – a multi-purpose diagnostic tool for clinicians?

Measurement of antidiuretic hormone (ADH) is utilized in the diagnosis of hyponatremia and polyuria. However, determination of ADH is slow, and results may be unreliable. Copeptin is a glycopeptide of 39 amino acid residues that is cleaved from a precursor of ADH and secreted to the circulation in an equimolar manner with ADH. Determination of the copeptin level is quick and reliable, and improves the diagnostics of osmotic disorders. Copeptin seems to be a promising diagnostic tool also in acute coronary syndrome and may have prognostic significance in cardiac insufficiency, stroke or septicaemia, too.

KIRJALLISUUTTA

- Abu-Basha EA, Yibchok-Anun S, Hsu WH. Glucose dependency of arginine vasopressin-induced insulin and glucagon release from the perfused rat pancreas. *Metabolism* 2002;51:1184–90.
- Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, Goetze JP. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA* 2011;305:2088–95.
- Aoyagi T, Birumachi J, Hiroyama M, ym. Alteration of glucose homeostasis in V1a vasopressin receptor-deficient mice. *Endocrinology* 2007;148:2075–84.
- Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin Sci* 2009;116:257–63.
- Bilezikjian LM, Blount AM, Vale WW. The cellular actions of vasopressin on corticotrophs of the anterior pituitary: resistance to glucocorticoid action. *Mol Endocrinol* 1987;1:451–8.
- Boeck L, Eggimann P, Smyrniotis N, ym. The sequential organ failure assessment score and copeptin for predicting survival in ventilator-associated pneumonia. *J Clin Care* 2011, In Press.
- Darzy KH, Dixit KC, Shalet SM, Morgenthaler NG, Brabant G. Circadian secretion pattern of copeptin, the C-terminal vasopressin precursor fragment. *Clin Chem* 2010;56:1190–1.
- Dong XQ, Huang M, Yang SB, Yu WH, Zhang ZY. Copeptin is associated with

mortality in patients with traumatic brain injury. *J Trauma* 2011;71:1194–8.

- Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:161–8.
- Enhörning S, Struck J, Wirfält E, Hedblad B, Morgenthaler NG, Melander O. Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1065–72.
- Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, ym. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation* 2010;121:2102–8.
- Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, ym. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome – revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1506–15.
- Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SGK, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:123–9.
- Fujiwara Y, Hiroyama M, Sanbe A, ym. Insulin hypersensitivity in mice lacking the V1b vasopressin receptor. *J Physiol* 2007; 584:235–44.
- Giannitsis E, Kehayova T, Vafaei M, Katus HA. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 2011;57:1452–55.
- Gu YL, Voors AA, Zijlstra F, ym. Comparison of the temporal release pattern of

copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2011;100:1069–76.

- Jarai R, Mahla E, Perkmann T, ym. Usefulness of pre-operative copeptin concentrations to predict post-operative outcome after major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2011;108:1188–95.
- Karakas M, Januzzi JL Jr, Meyer J, ym. Copeptin does not add diagnostic information to high-sensitivity troponin T in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain: results from the rule out myocardial infarction by computed tomography (ROMICAT) study. *Clin Chem* 2011;57:1137–45.
- Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13101.
- Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, ym. Copeptin, a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2009;66:799–808.
- Katan M, Nigro N, Fluri F, ym. Stress hormones predict cerebrovascular re-events after transient ischemic attacks. *Neurology* 2011;76:563–6.
- Keppens S, de Wulf H. The nature of the hepatic receptors involved in vasopressin-induced glycogenolysis. *Biochim Biophys Acta* 1979;588:63–9.
- Lotze U, Lemm H, Heyer A, Müller K. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: first experience in an emergency department of a general hospital. *Vasc Health*

Risk Manag 2011;7:509–15.

- Maisel A, Xue Y, Shah K, ym. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: Secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) Study. *Circ Heart Fail* 2011;4:613–20.
- Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 2010;16 Suppl 1:S37–S44.
- Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergman A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007;28:219–26.
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergman A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;52:112–9.
- Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, ym. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60–8.
- Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler

NG, ym. Plasma carboxy-terminal pro-vasopressin (Copeptin): A novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2558–64.

- Sane T. Aivolisäkkeen takalohko ja vesiaineenvaihdunta. Kirjassa: Välimäki M, Dunkel L, Sane T, toim. *Endokrinologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009, s. 143–73.
- Sane T. Hyponatremian diagnostiikka. *Akuuttihoito-opas*. Kustannus Oy Duodecim. 4.4.2011, www.terveysportti.fi
- Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, ym. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099–112
- Spruce BA, McCulloch AJ, Burd J, ym. The effect of vasopressin infusion on glucose metabolism in man. *Clin Endocrinol* 1985;22:463–8.
- Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, ym. Changes in plasma copeptin, the C-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3973–8.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Inci-

dence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006;119:S30–5.

- Wellmann S, Benzing J, Cippà G, ym. High copeptin concentrations in umbilical cord blood after vaginal delivery and birth acidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5091–6.
- Voors AA, von Haehling S, Anker SD, ym. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 2009;30:1187–94.
- Yibchok-anun S, Abu-Basha EA, Yao C-Y, Panichkriangkrai W, Hsu WH. The role of arginine vasopressin in diabetes-associated increase in glucagon secretion. *Regul Pept* 2004;122:157–62.
- Yu GF, Huang Q, Dai WM, ym. Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Pptides* 2012;33:164–9.
- Zulfikaroglu E, Islimye M, Tonguc EA, ym. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1198–202.