

Received: 2013.04.19
Accepted: 2015.02.12
Published: 2015.06.16

Kopeptyna – stabilny peptyd C-końcowy preprowasopresyny jako nowy marker stresu u noworodka

Copeptin – stable C-terminal fragment of pre-provasopressin as a new stress marker in newborns

Anna Jarosz-Lesz¹, Iwona Maruniak-Chudek²

¹ Oddział Noworodków Szpitala Zakonu OO. Bonifratrów w Katowicach

² Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka GCZD SUM Katowice

Streszczenie

Bodźce stresowe, w tym choroby, zaburzą homeostazę ustroju i stymulują wydzielanie wielu hormonów zależnych od pobudzenia podwzgórza, przysadki i nadnerczy. Jednym z ważniejszych hormonów podwzgórzowych wydzielanych w stanach stresu jest wazopresyna (AVP). Stężenie wazopresyny we krwi w stanach chorobowych odzwierciedla nasilenie stresu i zaburzenia wolemii. Oznaczanie wazopresyny jest trudne i obarczone dużym błędem ze względu na krótki okres półtrwania w surowicy i jej niestabilność w pobranych próbkach. Hormon ten, jak i kopeptyna, są peptydami powstającymi w wyniku rozszczepienia większego polipeptydu prekursorowego: preprowasopresyny. Oba peptydy powstają w ilościach ekwimolowych, przy czym kopeptyna jest peptydem o większej stabilności i możliwości oznaczenia z dużą dokładnością. W pracy przedstawiono znaczenie kopeptyny jako markera stresu, ze szczególnym uwzględnieniem okresu noworodkowego, analizując wpływ wieku ciążowego i drogi porodu. Omówiono również potencjalne jej zastosowanie w ocenie stopnia nawodnienia w okresie adaptacyjnym.

Słowa kluczowe:

kopeptyna • wazopresyna • markery stresu • noworodek • pourodzeniowy spadek masy ciała • stopień nawodnienia

Summary

Stress stimuli, including diseases, disturb homeostasis of the body and enhance secretion of various hypothalamus, pituitary and adrenal gland hormones. One of the main hypothalamic hormones secreted in stress conditions is arginine vasopressin (AVP). Vasopressin concentration in the blood reflects the severity of disease and disorders of blood volume. Measurement of vasopressin is difficult and subjected to considerable laboratory error because of the short half-life in serum and its instability in withdrawn blood samples. This hormone and copeptin are peptides produced during the cleavage of a larger precursor polypeptide: pre-provasopressin. Both peptides are formed in equimolar amounts. Copeptin is a more stable peptide, measurement of which can be performed with higher accuracy. This paper presents the importance of copeptin as a marker of stress, with particular emphasis on the neonatal period, analyzing the impact of gestational age and the route of delivery. Its potential application for assessing the degree of hydration in the adaptation period is also discussed.

Keywords:

copeptin • vasopressin • stress markers • newborn • postnatal weight loss • degree of hydration

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1157421>

Word count: 6082

Tables: 1

Figures: 3

References: 147

Adres autorki: dr hab. n. med. Iwona Maruniak-Chudek, Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka, Śląski Uniwersytet Medyczny, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice; e-mail: ich@mp.pl

Wykaz skrótów: **α -MSH** – hormon stymulujący melanocyty (α -melanocyte-stimulating hormone), **ACTH** – hormon adrenokortykotropowy, **ADH** – hormon antydiuretyczny, **AGA** – masa ciała adekwatna w stosunku do wieku płodowego (appropriate for gestational age), **AIAT** – aminotransferaza alaninowa, **AspAT** – aminotransferaza asparaginowa, **AVP** – arginino-wazopresyna, **BNP** – peptyd natriuretyczny typu B, **CK** – kinaza keratynowa, **CK-MB** – izoenzym kinazy keratynowej, charakterystyczny dla mięśnia sercowego, **CRH** – kortykoliberyna, **CRP** – białko C-reaktywne, **CT-proAVP** – kopeptyna, **CT-pro-ET1** – C-końcowy fragment proendoteliny 1 (C-terminal pro-endothelin-1), **GFA** – neuronalne kwaśne białko włóknkowe komórek glejowych (neuronal glial fibrillary acidic protein), **GFR** – współczynnik przesączania kłębuszkowego, **HPA** – oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, **IL-1 β** – interleukina 1 β , **IL-6** – interleukina 6, **IUGR** – zahamowanie rozwoju wewnątrzmacicznego (intrauterine growth restriction), **MR-proADM** – środkowy fragment proadrenomeduliny (Midregional proadrenomedullin), **MR-proANP** – środkowy fragment propeptydu natriuretycznego typu A (Midregional Pro-A-Type Natriuretic Peptide), **nCPAP** – ciągłe donosowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, **NT-proBNP** – T-końcowy fragment prohormonu peptydu natriuretycznego typu B, **OITN** – oddział intensywnej terapii noworodka, **PDA** – przetrzywał przewód tętniczy, **POCHP** – przewlekła obturacyjna choroba płucna, **SGA** – mała masa ciała w stosunku do wieku płodowego (small for gestational age), **SIADH** – zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego, **SIMV** – synchronizowana przerywana wentylacja obowiązkowa, **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów α , **UCH-L1** – C-końcowa hydrolaza ubichinonu L1 (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1).

WSTĘP

Pojęcie stresu definiowane jest jako stan zaburzenia homeostazy ustroju ludzkiego, odbierany i analizowany przez specyficzne regiony mózgowia. Subiektywnie odczuwane, potencjalnie niekorzystne zmiany środowiska (stres), powodują uwalnianie mediatorów stresu, co prowadzi do uogólnionej odpowiedzi organizmu, którą jest złożony zespół reakcji fizjologiczno-behawioralnych ośrodkowego systemu nerwowego i obwodowych reakcji adaptacyjnych [24]. Jeśli odpowiedź organizmu na stres jest nieadekwatna, nadmierna lub wydłużona, może wpłynąć na metabolizm, krążenie, wzrastanie organizmu, jak również zaburzyć strefę behawioralną rozwoju osobniczego [40].

W odpowiedzi na bodziec stresowy dochodzi m.in. do aktywacji autonomicznego układu nerwowego oraz osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (HPA) [1]. Głównymi efektorami systemu reakcji na stres są: kortykoliberyna (CRH) stymulująca wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), a następnie kortyzolu, arginino-wazopresyna (AVP), peptydy wywodzące się z propiomelanokortyny: hormon stymulujący melanocyty- α (α -MSH, α -melanocyte-stimulating hormone) i β -endorfina oraz katecholaminy: noradrenalina i adrenalina [13,74,78].

Arginino-wazopresyna

Arginino-wazopresyna, nazywana również hormonem antydiuretycznym (ADH), jest polipeptydem działającym osmoregulacyjnie i hemostatycznie, modulującym czynność układu endokrynnego i centralnego układu nerwowego [2,58,66]. Ostatnie lata przyniosły nowe odkrycia dotyczące roli AVP w kształtowaniu zachowań społecznych oraz w procesach uczenia się i zapamiętywania [15]. Bodźcem do wydzielania AVP jest hiperosmolarność płynu pozakomórkowego, zmniejszenie objętości krwi krążącej i spadek ciśnienia tętniczego, a także hipoglikemia, ból, stres czy niektóre leki (morfina, barbiturany) [26]. Bezpośrednim stymulatorem wydzielania jest pobudzenie baroreceptorów i osmoreceptorów, poprzez które AVP uczestniczy w regulacji wolemii i ciśnienia tętniczego. Niezależnie od ich stymulacji, wydzielanie wazopresyny wzrasta pod wpływem oddziaływania endotoksyn i cytokin (IL-1 β , IL-6, TNF- α) [25,47].

Polipeptyd prekursorowy AVP - prepro-wazopresyna, złożony ze 164 reszt aminokwasowych, jest wytwarzany w wielkomórkowych neuronach podwzgórza i stamtąd transportowany przez aksony do tylnego płata przysadki. Po odłączeniu nonapeptydu AVP i dalszym rozszczepieniu pozostałej części prekursora, powstają: neurofizyna II i kopeptyna [14,48].

AVP działa obwodowo poprzez 3 typy receptorów, powodując obkurczenie naczyń tętniczych (receptory V1a), antydiuretycznie (receptory V2) w cewkach zbiorczych nerek oraz stymuluje uwalnianie ACTH (receptory V1b). W stanach niedotlenienia poszerza również naczynia płucne poprzez zwiększenie wytwarzania tlenu azotu przez śródbłonek (zależnie od stymulacji receptora V1 [18,80]) oraz nasila wydzielanie surfaktantu przez pneumocyty typu II [8].

Zaburzenia w wydzielaniu wazopresyny są bezpośrednią przyczyną takich chorób, jak np. moczówka prosta centralna czy zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Mają one często charakter wtórny, modyfikując obraz kliniczny innych stanów chorobowych, np. zaburzenia homeostazy osmotycznej we wstrząsie septycznym oraz w niewydolności serca [17,20,49,64].

AVP wydaje się mieć istotne znaczenie w życiu płodowym i wczesnym okresie adaptacji do życia pozałożowego. W latach siedemdziesiątych ub.w. stwierdzono duże stężenie AVP we krwi pępowinowej [12,21,53]. W następnych latach wykazano magazynowanie AVP w przysadce płodu od 28 tygodnia ciąży oraz zwiększone jej wydzielanie w okresie noworodkowym [36,51,56,65], szczególnie w stanach niedotlenienia okołoporodowego [52,55,61,68]. Wykazano, że stężenia wazopresyny w surowicy noworodków urodzonych siłami natury są znacząco wyższe od tych, które przyszły na świat drogą cięcia cesarskiego, a w przypadku urodzonych drogą cięcia cesarskiego - zależne od tego czy zabieg wykonany został przed, czy po rozpoczęciu czynności porodowej [36,51]. Badania nad mechanizmami porodu siłami natury z użyciem rezonansu magnetycznego [3] pozwoliły na potwierdzenie, że w czasie przechodzenia głowy dziecka przez kanał rodny dochodzi do znacznego ucisku mózgu płodu. Ucisk ten prawdopodobnie powoduje gwałtowną aktywację osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i uwolnienie do krwiobiegu dziecka znacznych ilości noradrenaliny, kortyzolu i AVP [3,21]. Uważa się, że AVP uwalniana do krwiobiegu dziecka w czasie porodu ma prawdopodobnie działanie przeciwbólowe [82]. W 2008 r. stwierdzono zależność między dużym stężeniem AVP we krwi pępowinowej, a opóźnieniem pierwszej poporodowej mikcji noworodka [80].

Jednak oznaczanie stężenia krążącej we krwi AVP okazało się badaniem trudnym i obarczonym dużym błędem laboratoryjnym [54,59]. Cząsteczka AVP jest niestabilna i ulega szybkiemu rozkładowi w pobranych próbkach krwi. Ponad 90% AVP obecnej we krwi jest związane z trombocytami, co powoduje zaniżenie wartości stężenia AVP w osoczu i surowicy. Jednocześnie niepełna separacja próbek osocza i ich zanieczyszczenie płytkami krwi lub wydłużone przechowywanie pobranych próbek krwi, może spowodować zawyżenia stężenia AVP. Ponadto AVP wydzielana jest do krążenia w sposób pulsacyjny i jest szybko z niego eliminowana, a jej czas półtrwania we krwi wynosi *in vivo* 24 minuty.

Metodą alternatywną oznaczenia aktywnego biologicznie peptydu o krótkim czasie półtrwania jest w przypadku AVP oznaczenie kopeptyny, prawdopodobnie nieaktywnego biologicznie, lecz bardziej stabilnego peptydu, powstającego ze wspólnego prekursora w ilościach stechiometrycznych.

KOPEPTYNA

Kopeptyna (CT-proAVP), nazywana również białkiem towarzyszącym AVP, została opisana po raz pierwszy przez Holwerda w 1972 r. [23]. Jednak dopiero w 2005 r. Struck i wsp. opublikowali charakterystykę biochemiczną kopeptyny, polipeptydu złożonego z 39 aminokwasów, stanowiącego C-końcowy fragment preproawazopresyny [72]. Ta glikoproteina o masie cząsteczkowej ok. 5 kDa, zawiera bogatą w leucynę część rdzeniową. Fizjologiczna rola kopeptyny nie jest znana. Uważa się, że kopeptyna może pełnić rolę w formowaniu prawidłowej struktury preproawazopresyny, koniecznej do prawidłowego dojrzewania hormonu (AVP) [4].

Opisana przez Morgenthalera i wsp. w 2006 r. metoda oznaczania kopeptyny (kanapkowa ELISA, sandwich ELISA) opiera się na zastosowaniu dwóch poliklonalnych przeciwciał skierowanych przeciwko sekwencji aminokwasów 132-164 C-końcowego regionu preproawazopresyny [44]. Bardzo dobra czułość metody (1,7 pmol/l) pozwoliła na zredukowanie objętości próbek osocza do 50 mikrolitrów, zmniejszając jatrogenną utratę krwi (istotne szczególnie u noworodków). Co ważne, ta glikoproteina charakteryzuje się bardzo dobrą stabilnością w osoczu i surowicy *ex vivo* i w związku z tym utratą mniejszą niż 20% przy przechowywaniu próbek krwi przez 7 dni w warunkach temperatury pokojowej i 14 dni w temperaturze 4 °Celsiusza po pobraniu na EDTA [7,44,45].

Badania dotyczące kopeptyny u osób dorosłych

U zdrowych osób dorosłych stężenie kopeptyny w osoczu waha się w przedziale 1-12 pmol/l, przeciętnie <5 pmol/l [44]. Jej stężenie jest zależne od płci (nieco wyższe u mężczyzn: 5,2 pmol/l vs. 3,7 pmol/l u kobiet) oraz przesączania kłębuszkowego (GFR), lecz jest niezależne od wieku [7,45]. W przypadku odwodnienia jej stężenie wzrasta około 5-krotnie, zaś u osób z hiperwolemią obniża się do granic oznaczalności [73]. Co ważne, podanie desmopresyny nie zaburza pomiarów kopeptyny.

Do innych czynników wpływających na stężenie kopeptyny należą: stres fizyczny, niedotlenienie, sepsa czy niewydolność krążenia [28,43,69,72].

Pomiar kopeptyny ma również znaczenie prognostyczne u chorych z udarem mózgu [27,75], zawałem mięśnia sercowego [29,30,57], urazem mózgu [31], zapaleniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płucną (POCHP) [70] (tabela 1). W chorobach tych stężenie kopeptyny wydaje się odzwierciedlać nie tylko stopień uszkodzenia narządów, ale również nasilenie stresu. Niedawno wykazano również

szybszą progresję przewlekłej choroby nerek u chorych z podwyższonymi stężeniami kopeptyny [5,19,41].

Badania dotyczące kopeptyny u noworodków

Wyniki badań nad kopeptyną w populacji dorosłej i pediatrycznej spowodowały wzrost zainteresowania jej wydzielaniem u noworodków. Obserwacje skupiły się zwłaszcza na okresie okołoporodowym i wczesnym okresie adaptacyjnym, a kopeptyna dołączyła do grupy innych markerów zastępczych, takich jak: C-końcowy fragment proendoteliny 1 (CT-proET-1) dla endoteliny 1, środkowy fragment proadrenomedulliny (MR-proADM) dla adrenomedulliny czy środkowy fragment proANP (MR-proANP) dla przedstonkowego peptydu natriuretycznego (tabela 1).

Wczesny okres adaptacyjny

W 2010 r. Wellman w badaniu oceniającym stężenia kopeptyny u noworodków donoszonych wykazali, że stężenia w tętnicznej krwi pępowinowej są wyższe niż w żyłnej krwi pępowinowej tego samego pacjenta i pozostają ze sobą w ścisłej zależności [81]. Po urodzeniu stężenie

kopeptyny w krążeniu noworodka szybko się obniża. W trzeciej dobie życia stężenia kopeptyny są znacząco niższe od stężeń we krwi pępowinowej (zarówno żyłnej, jak i tętnicznej) i nie wykazują z nimi żadnej korelacji. Wprawdzie stwierdzono odwrotnie proporcjonalną zależność między wartością stężenia kopeptyny we krwi pępowinowej (żyłnej i tętnicznej) a wartościami pH i niedoborem zasad, ale nie wykazano korelacji między stężeniami kopeptyny we krwi pępowinowej a stanem klinicznym noworodka ocenianym w skali Apgar w 5 i 10 min życia oraz wartością hematokrytu krwi pępowinowej.

Sposób rozwiązania ciąży znacząco wpływa na stężenie kopeptyny we krwi pępowinowej, a związek ten zanika do 3 doby życia. W przypadku porodu siłami natury stężenie kopeptyny we krwi pępowinowej było wielokrotnie wyższe niż u noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie, przekraczając wartości opisywane w populacji krytycznie chorych pacjentów dorosłych [32]. Stymulacja wydzielania wazopresyny w czasie porodu siłami natury jest niezależna od wieku płodowego i urodzeniowej masy ciała [6].

Tabela 1. Wybrane markery stresu u noworodków, dzieci i dorosłych

Marker	Grupa badana	Przedmiot badania	Piśmiennictwo
Noworodki			
Kortyzol	AGA i SGA > 34 tyg. ciąży	Marker reakcji na bólowy czynnik stresowy u noworodków AGA i SGA	[62]
CK, CK-MB, AspAT, AIAT	Noworodki donoszone z niedotlenieniem okołoporodowym (niska ocena w skali Apgar)	Wczesne biochemiczne markery niedotlenienia okołoporodowego	[38]
Kopeptyna, MR-proANP, MR-proADM, CT-proET-1	Noworodki w wieku ciążowym 24-42 tyg.	Markery adaptacji noworodków do życia pozałożowego	[32]
Kopeptyna, MR-proANP, MR-proADM, CT-proET-1	Noworodki IUGR i AGA urodzone po 34 tyg. ciąży	Markery zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego	[10]
Kopeptyna	Noworodki z sepsą wczesną, chorioamionitis, niedotlenieniem okołoporodowym	Wyznaczenie poziomu kopeptyny w różnych rodzajach stresu noworodka i ocena przydatności markera	[63]
Dialdehyd malonylowy Białka karbonylowane	Noworodki donoszone AGA z encefalopatią niedokrwienno-niedotlenieniową	Predyktor skutków odległych encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej	[42]
GFA, UCH-L1	Noworodki donoszone z umiarkowaną lub ciężką encefalopatią niedokrwienno-niedotlenieniową, leczone hipotermią	Markery ciężkości encefalopatii i predyktory odległych skutków encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej	[11]
NT-proBNP, MR-proANP, CT-proET-1	Noworodki z otwartym, hemodynamicznie istotnym przewodem tętniczym	Ocena przydatności markerów w kwalifikacji pacjentów do zamknięcia PDA	[35]
Dzieci			
Kopeptyna	Zespół posturalnej tachykardii	Predyktor skuteczności leczenia chlorowodorkiem midodryny i metoprololem	[84,85]
Kopeptyna	Dzieci po operacjach kardiochirurgicznych	Marker oceny względnego niedoboru wazopresyny	[39]
Kopeptyna	Dzieci po ciężkich urazach mózgowych	Predyktor ciężkości urazu mózgowego	[37]

Tabela 1. Wybrane markery stresu u noworodków, dzieci i dorosłych

Marker	Grupa badana	Przedmiot badania	Piśmiennictwo
Kopeptyna	Dzieci z pozaszpitalnym zapaleniem płuc	Predyktor powikłań zapaleń płuc	[16]
Wazopresyna Kopeptyna	Dzieci z sepsą i wstrząsem septycznym	Marker ciężkości choroby i predyktor skutków odległych	[34]
Dorośli			
Kopeptyna	Zdrowi ochotnicy	Marker zastępczy wazopresyny w stanach przebiegających z nieprawidłową objętością krwi krążącej i zaburzeniami osmolarności krwi	[73]
Kopeptyna	Kobiety ciężarne z nadciśnieniem, cukrzycą, stanem przedzucawkowym	Marker w przewidywaniu wystąpienia stanu przedzucawkowego w ciąży	[83]
Kopeptyna	Pacjenci po przebytym udarze mózgowym	Marker w przewidywaniu skutków odległych i śmiertelności po udarach mózgowych	[75]
Kopeptyna	Pacjenci po urazach mózgowych	Marker osmoregulacji po urazach mózgowych Marker ciężkości urazu	[31]
Kopeptyna	Pacjenci z przewlekłą niewydolnością krążenia	Marker ryzyka zgonu	[69]
Kopeptyna, NT-proBNP	Pacjenci po ostrym zawale mięśnia sercowego	Predyktory niewydolności krążenia i zgonu	[30]
Kopeptyna	Choroby dolnych dróg oddechowych	Marker ciężkości przebiegu choroby	[47]
Kopeptyna, CRP, prokalcytonina	Zaostrzenia przewlekłej choroby obturacyjnej płuc	Predyktor ciężkości zaostrzenia POCHP i skutków odległych	[70]
BNP NT-proBNP	Choroby układu krążenia	Markery dysfunkcji mięśnia sercowego	[46,60]

AGA – masa ciała adekwatna w stosunku do wieku płodowego (appropriate for gestational age); AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginowa; BNP – peptyd natriuretyczny typu B; CK – kinaza keratynowa; CK-MB – izoenzym kinazy keratynowej, charakterystyczny dla mięśnia sercowego; CRP – białko C-reaktywne; CT-proET1 – C-końcowy fragment proendoteliny 1 (C-terminal pro-endothelin-1); GFA – neuronalne kwaśne białko włóknkowe komórek glejowych (Neuronal glial fibrillary acidic protein); IUGR – zahamowanie rozwoju wewnątrzmacicznego (intrauterine growth restriction); MR-proADM – środkowy fragment proadrenomeduliny (Midregional proadrenomedullin); MR-proANP – środkowy fragment propeptydu natriuretycznego typu A (Midregional Pro-A-Type Natriuretic Peptide); NT-proBNP – T-końcowy fragment prohormonu peptydu natriuretycznego typu B; PDA – przetwrały przewod tętnicy; POCHP – przewlekła obturacyjna choroba płucna; SGA – mała masa ciała w stosunku do wieku płodowego (small for gestational age); UCH-L1 – C-końcowa hydrolaza ubiquinonu (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1).

Wyższe wartości kopeptyny odnotowano u noworodków niedonoszonych. Zależności pomiędzy wiekiem płodowym i masą urodzeniową a stężeniami krążącej kopeptyny zanikały do 3 doby życia [81].

Porównanie z wartościami w populacji dorosłych

Koch i wsp. oceniając markery zastępcze neurohormonów wykazali, że stężenia MR-proANP, MR-proADM, CT-proET-1 i kopeptyny we krwi pępowinowej były znacząco wyższe niż stężenia tych substancji oznaczane u osób dorosłych [32]. Dla wszystkich czterech markerów również wykazano odwrotną zależność ich stężeń względem wieku ciążowego, dla kopeptyny i MR-proANP ich stężenia we krwi pępowinowej u skrajnie niedojrzałych wcześniaków były odpowiednio 100 i 20 razy wyższe niż we krwi osób dorosłych, a w przypadku noworodków donoszonych - odpowiednio dziesięć- i czterokrotnie wyższe. Także stężenia MR-proADM i CT-proET-1 były 2-3-krotnie wyższe we krwi noworodków niż osób dorosłych. Wyniki te potwierdzają opisywane wcześniej wzmożone wydzielanie m.in. AVP w zależności od czasu trwania i nasile-

nia stresu w czasie porodu. W omawianym badaniu nie wykazano natomiast związku między stężeniami badanych prohormonów i wystąpieniem wczesnej sepsy noworodkowej, jak również późniejszym stanem neurologicznym noworodków.

Stres wewnątrzmaciczny i wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu (IUGR)

W 2012 r. opublikowano wyniki badania, w którym podano analizie stężenie hormonów oddziałujących na układ sercowo-naczyniowy w populacji noworodków, u których pod wpływem przewlekłego stresu spowodowanego niedożywieniem i hipoksją wystąpiło IUGR [10]. Oznaczając markery zastępcze neurohormonów: kopeptynę, CT-proET-1, MR-proADM, MR-proANP, u noworodków urodzonych w wyniku pierwotnego cięcia cesarskiego (przed rozpoczęciem czynności skurczowej), stwierdzono, że stężenia kopeptyny są znacząco wyższe we krwi pępowinowej noworodków z IUGR, a wartości te są wprost proporcjonalne do wartości oporu w tętnicy pępowinowej. Takich zależności nie znaleziono dla pozostałych badanych marke-

rów: CT-proET-1, MR-proADM i MR-proANP. Uzyskane wyniki potwierdziły związek między stężeniem kopeptyny we krwi pępowinowej a czynnikami stresowymi działającymi na płód w okresie ciąży i okołoporodowo, np. zapalenie błon płodowych, czynność skurczowa macicy, wahania akcji serca płodu, upośledzony przepływ łożyskowy. Na tej podstawie autorzy badania uznali kopeptynę za nieswoisty, ale bardzo czuły wskaźnik stresu niezależnie od wieku ciążowego.

Zagadnienie stresu wewnątrzmacicznego było już przedmiotem wcześniejszych zainteresowań badaczy. Analiza związku między stresem a stężeniami wazopresyny, ACTH i kortyzolu we krwi pępowinowej noworodków donoszonych nie przyniosła jednak spójnych wyników [55,67,71,77]. W badaniach Strinca i wsp. wykazano, obniżone stężenie kortyzolu u noworodków z IUGR [71], podczas gdy w innych obserwacjach stężenie to było podobne do noworodków z IUGR i eutrofików (AGA) [67], a według jeszcze innych autorów stężenie to było wyższe u noworodków z IUGR [77]. Należy podkreślić, że podwyższone wartości kortyzolu stwierdzano również u noworodków urodzonych z małą masą urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego (SGA). Powyższe wyniki obniżają wartość kortyzolu jako wskaźnika przewlekłego stresu badanego pourodzeniowo u noworodków z IUGR i wskazują na obiecującą rolę kopeptyny. Kopeptyna wydaje się znacznie bardziej czułym markerem, a jej podwyższone stężenia utrzymują się w razie przedłużającego się stresu w odróżnieniu od kortyzolu, którego stężenie stopniowo maleje, co może być skutkiem zaburzenia działania osi: podwzgórze-przysadka-nadnercza [62].

Stres wewnątrzmaciczny i sepsa

Schlapbach i wsp. skoncentrowali się na zagadnieniach stresu wewnątrzmacicznego i okołoporodowego wywołanego zapaleniem owodni, niedotlenieniem okołoporodowym czy wczesną sepsą [63]. Stężenia kopeptyny we krwi pępowinowej noworodków znacząco korelowały z wiekiem ciążowym i urodzeniową masą ciała oraz sposobem rozwiązania ciąży (potwierdzając wyższe wartości dla porodów siłami natury). Istotne z klinicznego punktu widzenia wydają się natomiast dane potwierdzające odwrotnie proporcjonalną zależność między stężeniem kopeptyny a wartością pH i niedoborem zasad we krwi pępowinowej. Wyniki te potwierdzili też inni badacze [6,81]. Szczególnie ścisły związek zaobserwowano między stężeniem kopeptyny, wartością pH krwi i stężeniem mleczanów w surowicy noworodków wymagających przyjęcia do oddziału intensywnej terapii noworodka (OITN), a zależność ta utrzymywała się niezależnie od wieku ciążowego pacjentów. Dalsze obserwacje podgrupy noworodków hospitalizowanych w OITN nie wykazały występowania zależności między stężeniem kopeptyny w surowicy a wystąpieniem u noworodka hipotensji wymagającej zastosowania resuscytacji płynowej i/lub leków wazopresyjnych, jak również

wartościami hematokrytu i hemoglobiny w chwili przyjęcia na OITN. Stwierdzono jednak związek między podwyższonym stężeniem kopeptyny a klinicznymi cechami niedotlenienia okołoporodowego, jakimi są np. wylewy dokomorowe.

Ważnym i słabo poznanym zagadnieniem jest wpływ zakażenia wewnątrzmacicznego oraz sepsy wczesnej (w aspekcie nasilenia stanu zapalnego oraz rokowania) na stężenie kopeptyny. Badania przyniosły rozbieżne wyniki. Schlapbach i wsp. analizując wartości stężeń kopeptyny u noworodków z wczesną sepsą (również wśród tych z mikrobiologicznym potwierdzeniem zakażenia) nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z oznaczeniami wykonanymi w grupie kontrolnej [63]. Podobnie nie wykazano istotnych różnic w stężeniach kopeptyny u noworodków urodzonych przez matki z cechami zapalenia błon płodowych (chorioamnionitis), w porównaniu z noworodkami z wczesną sepsą i noworodkami zdrowymi. Nie wykazano również zależności między stężeniami kopeptyny w tej grupie pacjentów a wskaźnikami stanu zapalnego, takimi jak stężenie CRP, leukocytoza oraz odmłodzenie linii granulocytarnej leukocytów. Natomiast badania przeprowadzone w takiej samej grupie pacjentów (wczesna sepsa, chorioamnionitis) przez Benzinga i wsp. przyniosły odmienne wyniki [6]. Stężenia kopeptyny oznaczane we krwi pępowinowej u noworodków z małą masą urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego (SGA), dodatnim wywiadem w kierunku upośledzonego przepływu łożyskowego, wahań częstości akcji serca płodu czy chorioamnionitis, jak również u noworodków z wczesną sepsą, były wyższe niż w grupie noworodków z wywiadem nieobciążonym. W badaniu tym u noworodków otrzymujących empiryczną antybiotykoterapię, wartości stężeń kopeptyny były wyższe o jedną czwartą, niż u noworodków niewymagających antybiotykoterapii, a szczególnie duże stężenia (trzykrotnie wyższe) stwierdzono w przypadku sepsy wczesnej potwierdzonej mikrobiologicznie.

Płć noworodka

W badaniach oceniających zależność stężenia kopeptyny od płci u noworodków donoszonych uzyskano rozbieżne wyniki. Burckhardt i wsp. wykazali wyższe stężenia kopeptyny u noworodków płci męskiej (wiązane z bardziej nasilonym stresem okołoporodowym), podczas gdy Schlapbach i wsp. takiej zależności nie znaleźli [9,63].

Okres adaptacyjny – utrata masy ciała

We wczesnym okresie adaptacyjnym następuje zmniejszenie masy ciała noworodków obserwowane do 2-5 (przeciętnie trzeciej) doby życia. W dotychczas przeprowadzonych badaniach [9], chociaż nie wszystkich [81], wykazano zależność między stężeniem kopeptyny we krwi w 3 dobie życia a pourodzeniowym spadkiem masy ciała u zdrowych noworodków donoszonych przebywających z matkami. U noworodków z wyższym stę-

żeniem kopeptyny we krwi pępowinowej obserwowano mniejszy pourodzeniowy spadek masy ciała i opóźnienie pierwszej mikcji [79]. Wyniki te są zgodne z obserwacjami wskazującymi na większy pourodzeniowy spadek masy ciała u noworodków urodzonych przez elektryczne cięcie cesarskie niż u noworodków urodzonych siłami natury [33]. Mniejsze nasilenie stresu okołoporodowego w przypadku porodu przez cięcie cesarskie wydaje się również przyczyną częściej występujących zaburzeń adaptacji układu oddechowego, których powodem może być mniejsze wydzielanie AVP (i kopeptyny) [8,18,22,76,80]. Tym samym wzrost wydzielania AVP, której odzwierciedleniem jest stężenie kopeptyny, jest prawdopodobnie jednym z istotnych mechanizmów pourodzeniowej adaptacji do życia pozamacicznego, a bodźcem stymulującym jej wydzielanie jest ucisk mechaniczny na struktury mózgowia podczas przechodzenia płodu przez kanał rodny oraz fizjologiczna hipoksja w czasie porodu siłami natury. Takiego pobudzenia pozbawione są noworodki urodzone przez elektryczne cięcie cesarskie.

Okres adaptacyjny – inne czynniki

Podwyższone stężenie kopeptyny u wcześniaków utrzymuje się dłużej niż u noworodków donoszonych, zwłaszcza u noworodków wymagających wsparcia oddechowego. Półtora razy wyższe wartości kopeptyny w porównaniu z noworodkami oddychającymi spontanicznie, obserwowano u noworodków, u których utrzymywano (donosowo) stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (nCPAP), a średnio dwukrotnie wyższe – w przypadku stosowania synchronizowanej przerywanej wentylacji obowiązkowej (SIMV) [6].

Czynnikiem wpływającym na stężenie kopeptyny może być również wrodzone zakażenia. Aspekt ten omówiono wyżej.

Ponadto, stężenie kopeptyny może być zależne od obecności przetrwałego przewodu tętniczego (PDA), szczególnie jeśli przeciek określany jest jako hemodynamicznie istotny [6].

W późniejszych dobach życia AVP staje się hormonem regulującym osmotyczność płynów ustrojowych, dlatego można się dopatrzeć zależności między stężeniami kopeptyny a stanem nawodnienia organizmu. Wykazano m.in. korelację między stężeniem kopeptyny i sodu [6].

Podsumowując, kopeptyna we krwi pępowinowej jest markerem odzwierciedlającym nasilenie stresu w okresie okołoporodowym (w tym podczas porodu). Czynniki zwiększającymi jej stężenie jest poród siłami natury, jak również niedotlenienie wewnątrzmaciczne i występujące podczas przechodzenia płodu przez kanał rodny, zakażenie wewnątrzmaciczne, niewydolność jednostki maciczno-łożyskowej oraz zaburzenia pourodzeniowej adaptacji układu oddechowego i krążenia.

Istnieją również hipotezy wskazujące na udział AVP (i kopeptyny) w aktywacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej oraz aktywacji receptorów oksytocynowych, które mają odgrywać rolę w wytwarzaniu więzi uczuciowej między matką a noworodkiem [15,50].

Wydaje się, że kopeptyna może być użytecznym markerem w ocenie ciężkości niedotlenienia okołoporodowego, a także wskaźnikiem prognostycznym potencjalnie przydatnym przy kwalifikacji noworodków do hipotermii terapeutycznej. Niestety przydatność kopeptyny jako markera stresu wewnątrzmacicznego i okołoporodowego jest ograniczona ze względu na jej małą swoistość i zależność od wielu czynników klinicznych. Niezależnie od tych ograniczeń, kopeptyna może być również postrzegana jako marker prognostyczny ciężkich zaburzeń adaptacyjnych we wczesnym okresie noworodkowym.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aguilera G., Subburaju S., Young S., Chen J.: The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during chronic stress. *Prog. Brain. Res.*, 2008; 170: 29-39
- [2] Anderson R.J., Pluss R.G., Berns A.S., Jackson J.T., Arnold P.E., Schrier R.W., McDonald K.M.: Mechanism of effect of hypoxia on renal water excretion. *J. Clin. Invest.*, 1978; 62: 769-777
- [3] Bamberg C., Rademacher G., Guttler F., Teichgraber U., Cremer M., Bührer C., Dudenhausen J.W.: Human birth observed in real-time open magnetic resonance imaging. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206: 505.e1-6
- [4] Barat C., Simpson L., Breslow E.: Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry*, 2004; 43: 8191-8203
- [5] Bardoux P., Bichet D.G., Martin H., Gallois Y., Marre M., Arthus M.F., Lonergan M., Ruel N., Bouby N., Bankir L.: Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the renin-angiotensin system. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 497-506
- [6] Benzing J., Wellmann S., Achini F., Letzner J., Burkhardt T., Beinder E., Morgenthaler N.G., Haagen U., Bucher H.U., Bührer C., Lapaire O., Szinnai G.: Plasma copeptin in preterm infants: a highly sensitive marker of fetal and neonatal stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: E982-E985
- [7] Bhandari S.S., Loke I., Davies J.E., Squire I.B., Struck J., Ng L.L.: Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clin. Sci.*, 2009; 116: 257-263
- [8] Brown L.A., Chen M.: Vasopressin signal transduction in rat type II pneumocytes. *Am. J. Physiol.*, 1990; 258: L301-L307
- [9] Burkhardt M.A., Wellmann M., Fouzas S., Lapaire O., Burkhardt T., Benzing J., Bührer C., Szinnai G., Wellmann S.: Sexual disparity of copeptin in healthy newborn infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014; 99: E1750-E1753
- [10] Burkhardt T., Schwabe S., Morgenthaler N.G., et al. Copeptin: a marker for stress reaction in fetuses with intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2012; 207: 497.e1-5
- [11] Chalak L.F., Sánchez P.J., Adams-Huet B., Laptook A.R., Heyne R.J., Rosenfeld C.R. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic

encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J. Pediatr.*, 2014; 164: 468-474

[12] Chard T., Hudson C.N., Edwards C.R., Boyd N.R.: Release of oxytocin and vasopressin by the human foetus during labour. *Nature*, 1971; 234: 352-354

[13] Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G.: Endocrinology of the stress response. *Annu. Rev. Physiol.*, 2005; 67: 259-284

[14] de Bree F.M., Burbach J.P., Structure-function relationships of the vasopressin prohormone domains. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 1998; 18: 173-191

[15] Donaldson Z.R., Young L.J.: Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*, 2008; 322: 900-904

[16] Du J.M., Sang G., Jiang C.M., He X.J., Han Y. Relationship between plasma copeptin levels and complications of community-acquired pneumonia in preschool children. *Peptides*, 2013; 45: 61-65

[17] Dünser M.W., Mayr A.J., Ulmer H., Knotzer H., Sumann G., Pajk W., Friesenecker B., Hasibeder W.R.: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*, 2003; 107: 2313-2319

[18] Evora P.R., Pearson P.J., Schaff H.V.: Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest*, 1993; 103: 1241-1245

[19] Fernandes S., Bruneval P., Hagege A., Heudes D., Ghostine S., Bouby N.: Chronic V2 vasopressin receptor stimulation increases basal blood pressure and exacerbates deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Endocrinology*, 2002; 143: 2759-2766

[20] Gines P., Abraham W.T., Schrier R.W.: Vasopressin in pathophysiological states. *Semin. Nephrol.*, 1994; 14: 384-397

[21] Hadeed A.J., Leake R.D., Weitzman R.E., Fisher D.A.: Possible mechanisms of high blood levels of vasopressin during the neonatal period. *J. Pediatr.*, 1979; 94: 805-808

[22] Hansen A.K., Wisborg K., Uldbjerg N., Henriksen T.B.: Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2007; 86: 389-394

[23] Holwerda D.A.: A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur. J. Biochem.*, 1972; 28: 334-339

[24] Joëls M., Baram T.Z.: The neuro-symphony of stress. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2009; 10: 459-466

[25] Kasting N.W., Mazurek M.F., Martin J.B.: Endotoxin increases vasopressin release independently of known physiological stimuli. *Am. J. Physiol.*, 1985; 248: E420-E424

[26] Katan M., Christ-Crain M.: The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss. Med Wkly.*, 2010; 140: w13101

[27] Katan M., Fluri F., Morgenthaler N. \G., Schuetz P., Zweifel C., Bingisser R., Müller K., Meckel S., Gass A., Kappos L., Steck A. \J., Engelter S. \T., Müller B., Christ-Crain M.: Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann. Neurol.*, 2009; 66: 799-808

[28] Katan M., Morgenthaler N.G., Widmer I., Puder J.J., König C., Müller B., Christ-Crain M.: Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neur. Endocrinol. Lett.*, 2008; 29: 341-346

[29] Keller T., Tzikas S., Zeller T., Czyz E., Lillpopp L., Ojeda F.M., Roth A., Bickel C., Baldus S., Sinning C.R., Wild P.S., Lubos E., Peetz D., Kunde J., Hartmann O. i wsp.: Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010; 55: 2096-2106

[30] Khan S.Q., Dhillon O.S., O'Brien R.J., Struck J., Quinn P.A., Morgenthaler N.G., Squire I.B., Davies J.E., Bergmann A., Ng L.L.: C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker

in acute myocardial infarction: Leicester acute myocardial infarction peptide (LAMP) study. *Circulation*, 2007; 115: 2103-2110

[31] Kleindienst A., Brabant G., Morgenthaler N.G., Dixit K.C., Parsch H., Buchfelder M.: Following brain trauma, copeptin, a stable peptide derived from the AVP precursor, does not reflect osmoregulation but correlates with injury severity. *Acta Neurochir. Suppl.*, 2010; 106: 221-224

[32] Koch L., Dabek M.T., Frommhold D., Poeschl J.: Stable precursor fragments of vasoactive peptides in umbilical cord blood of term and preterm infants. *Horm. Res. Paediatr.*, 2011; 76: 234-239

[33] Konetzny G., Bucher H.U., Arlettaz R.: Prevention of hypernatraemic dehydration in breastfed newborn infants by daily weighing. *Eur. J. Pediatr.*, 2009; 168: 815-818

[34] Lee J.H., Chan Y.H., Lai O.F., Puthuchery J.: Vasopressin and copeptin levels in children with sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.*, 2013; 39: 747-753

[35] Letzner J., Berger F., Schwabe S., Benzing J., Morgenthaler N.G., Bucher H.U., Bühler C., Arlettaz R., Wellmann S.: Plasma C-terminal pro-endothelin-1 and the natriuretic pro-peptides NT-proBNP and MR-proANP in very preterm infants with patent ductus arteriosus. *Neonatology*, 2012; 101: 116-124

[36] Leung A.K., McArthur R.G., McMillan D.D., Ko D., Deacon J.S., Parboosingh J.T., Lederis K.P.: Circulating antidiuretic hormone during labour and in the newborn. *Acta Paediatr. Scand.*, 1980; 69: 505-510

[37] Lin C., Wang N., Shen Z.P., Zhao Z.Y.: Plasma copeptin concentration and outcome after pediatric traumatic brain injury. *Peptides*. 2013; 42: 43-47

[38] Lin M.H., Chou H.C., Chen C.Y., Tsao P.N., Hsieh W.S.: Early serum biochemical markers and clinical outcomes in term infants with perinatal asphyxia or low Apgar scores. *Clin. Neonatol.*, 2008; 15: 10-15

[39] Mastropietro C.W., Mahan M., Valentine K.M., Clark J.A., Hines P.C., Walters H.L.3rd, Delius R.E., Sarnaik A.P., Rossi N.F.: Copeptin as a marker of relative arginine vasopressin deficiency after pediatric cardiac surgery. *Intensive Care Med.*, 2012; 38: 2047-2054

[40] McEwen B.S.: Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.*, 2007; 87: 873-904

[41] Meijer E., Bakker S.J., Halbesma N., de Jong P.E., Struck J., Gansevoort R.T.: Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int.*, 2010; 77: 29-36

[42] Mondal N., Bhat B.V., Banupriya C., Koner B.C.: Oxidative stress in perinatal asphyxia in relation to outcome. *Indian J. Pediatr.*, 2010; 77: 515-517

[43] Morgenthaler N.G., Müller B., Struck J., Bergmann 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: 219-226

[44] Morgenthaler N.G., Struck J., Alonso C., Bergmann A.: Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin. Chem.*, 2006; 52: 112-119

[45] Morgenthaler N.G., Struck J., Jochberger S., Dünser M.W.: Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends. Endocrinol. Metab.*, 2008; 19: 43-49

[46] Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W., Haltmayer M.: Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin. Chim. Acta*, 2004; 341: 41-48

[47] Müller B., Morgenthaler N.G., Stolz D.P., Schuetz P., Müller C., Bingisser R., Bergmann A., Tamm M., Christ-Crain M.: Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2007; 37: 145-152

[48] North W.G.: Biosynthesis of vasopressin and neurophysins. W: Gash D., Boer G. (red.) Vasopressin: principles and properties. New York: Plenum Press, 1987: 175-209

- [49] Obritsch M.D., Bestul D.J., Jung R., Fish D.N., MacLaren R.: The role of vasopressin in vasodilatory septic shock. *Pharmacotherapy*, 2004; 24: 1050-1063
- [50] Olza-Fernández, I., Marín Gabriel M.A., Gil-Sanchez A., Garcia-Segura L.M., Arevalo M.A.: Neuroendocrinology of childbirth and mother-child attachment: the basis of an etiopathogenic model of perinatal neurobiological disorders. *Front. Neuroendocrinol.*, 2014; 35: 459-472
- [51] Pohjavuori M., Fyhrquist F.: Hemodynamic significance of vasopressin in the newborn infant. *J. Pediatr.*, 1980; 97: 462-465
- [52] Pohjavuori M., Raivio K.O.: The effects of acute and chronic perinatal stress on plasma vasopressin concentration and renin activity at birth. *Biol. Neonate*, 1985; 47: 259-264
- [53] Polin R.A., Husain M.K., James L.S., Frantz A.G.: High vasopressin concentrations in human umbilical cord blood: lack of correlation with stress. *J. Perinat. Med.*, 1977; 5: 114-119
- [54] Preibisz J.J., Sealey J.E., Laragh J.H., Cody R.J., Weksler B.B.: Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension*, 1983; 5: 1129-1138
- [55] Ramin S.M., Porter J.C., Gilstrap L.C.3rd, Rosenfeld C.R.: Stress hormones and acid-base status of human fetuses at delivery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991; 73: 182-186
- [56] Rees L., Forsling M.L., Brook C.G.: Vasopressin concentrations in the neonatal period. *Clin. Endocrinol.*, 1980; 12: 357-362
- [57] Reichlin T., Hochholzer W., Stelzig C., Laule K., Freidank H., Morgenthaler N.G., Bergmann A., Potocki M., Noveanu M., Breidhardt T., Christ A., Boldanova T., Merki R., Schaub N., Bingisser R., Christ M., Mueller C.: Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009; 54: 60-68
- [58] Robertson G.L.: Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2001; 30: 671-694
- [59] Robertson G.L., Mahr E.A., Athar S., Sinha T.: Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J. Clin. Invest.*, 1973; 52: 2340-2352
- [60] Ruskoaho H.: Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr. Rev.*, 2003; 24: 341-356
- [61] Ruth V., Fyhrquist F., Clemons G., Raivio K.: Cord plasma vasopressin, erythropoietin, and hyoxanthine as indices of asphyxia at birth. *Pediatr. Res.*, 1988; 24: 490-494
- [62] Schäffer L., Müller-Vizentini D., Burkhardt T., Rauh M., Ehlert U., Beinder E.: Blunted stress response in small for gestational age neonates. *Pediatr. Res.*, 2009; 65: 231-235
- [63] Schlapbach L.J., Frey S., Bigler S., Manh-Nhi C., Aebi C., Nelle M., Nuoffer J.M.: Copeptin concentration in cord blood in infants with early-onset sepsis, chorioamnionitis and perinatal asphyxia. *BMC Pediatr.*, 2011
- [64] Schrier R.W., Abraham W.T.: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 577-585
- [65] Schubert F., George J.M., Rao M.B.: Vasopressin and oxytocin content of human fetal brain at different stages of gestation. *Brain Res.*, 1981; 213: 111-117
- [66] Singh-Ranger G.: The physiology and emerging roles of antidiuretic hormone. *Int. J. Clin. Pract.*, 2002; 56: 777-782
- [67] Smerieri A., Petraroli M., Ziveri M.A., Volta C., Bernasconi S., Street M.E.: Effects of cord serum insulin, IGF-II, IGFBP-2, IL-6 and cortisol concentrations on human birth weight and length: pilot study. *PLoS One*, 2011; 6: e29562
- [68] Speer M.E., Gorman W.A., Kaplan S.L., Rudolph A.J.: Elevation of plasma concentrations of arginine vasopressin following perinatal asphyxia. *Acta Paediatr. Scand.*, 1984; 73: 610-614
- [69] Stoiser B., Mortl D., Hulsmann M., Berger R., Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A., Pacher R.: Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as anovel predictor of outcome in heart failure. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2006; 36: 771-778
- [70] Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N.G., Leuppi J., Miedinger D., Bingisser R., Müller C., Struck J., Müller B., Tamm M.: Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*, 2007; 131: 1058-1067
- [71] Strinic T., Roje D., Marusic J., Capkun V.: Cord blood cortisol level is lower in growth-restricted newborns. *J. Obstet Gynaecol. Res.*, 2007; 33: 144-150
- [72] Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A.: Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*, 2005; 26: 2500-2504
- [73] Szinnai G., Morgenthaler N.G., Berneis K., Struck J., Müller B., Keller U., Christ-Crain M.: 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: 3973-3978
- [74] Tanoue A., Ito S., Honda K., Oshikawa S., Kitagawa Y., Koshimizu T., Mori T., Tsujimoto G.: The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamicpituitary- adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 302-309
- [75] Urwyler S.A., Schuetz P., Fluri F., Morgenthaler N.G., Zweifel C., Bergmann A., Bingisser R., Kappos L., Steck A., Engelter S., Müller B., Christ-Crain M., Katan M.: Prognostic value of copeptin: one year outcome in patients with acute stroke. *Stroke*, 2010; 41: 1564-1567
- [76] van den Berg A., van Elburg R.M., van Geijn H.P., Fetter W.P.: Neonatal respiratory morbidity following elective caesarean section in term infants. A 5-year retrospective study and a review of the literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001; 98: 9-13
- [77] Verkauskiene R., Beltrand J., Claris O., et al.: Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007; 157: 605-612
- [78] Volpi S., Rabadan-Diehl C., Aguilera G.: Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation. *Stress*, 2004; 7: 75-83
- [79] Vuohelainen T., Ojala R., Virtanen A., Holm P., Tammela O.: Predictors of delayed first voiding in newborn. *Acta Paediatr.*, 2008; 97: 904-908
- [80] Walker B.R., Haynes J.Jr, Wang H.L., Voelkel N.F.: Vasopressin-induced pulmonary vasodilation in rats. *Am. J. Physiol.*, 1989; 257: H415-H422
- [81] Wellmann S., Benzing J., Cippa G., Admaty D., Creutzfeldt R., Mieth R.A., Beinder E., Lapaire O., Morgenthaler N.G., Haagen U., Szinnai G., Bühler C., Bucher H.U.: High copeptin concentrations in umbilical cord blood after vaginal delivery and birth acidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95: 5091-5096
- [82] Wellmann S., Bührer C.: Who plays the strings in newborn analgesia at birth, vasopressin or oxytocin? *Front. Neurosci.* 2012; 6: 78
- [83] Yeung E.H., Liu A., Mills J.L., Zhang C., Männistö T., Lu Z., Tsai M.Y., Mendola P.: Increased levels of copeptin before clinical diagnosis of preeclampsia. *Hypertension*, 2014; 64: 1362-1367
- [84] Zhao J., Du S., Yang J., Lin J., Tang C., Du J., Jin H.: Usefulness of plasma copeptin as a biomarker to predict the therapeutic effectiveness of metoprolol for postural tachycardia syndrome in children. *Am. J. Cardiol.*, 2014; 114: 601-605
- [85] Zhao J., Tang C., Jin H., Du J.: Plasma copeptin and therapeutic effectiveness of midodrine hydrochloride on postural tachycardia syndrome in children. *J. Pediatr.*, 2014; 165: 290-294

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.