

Reijo Laaksonen

Keramidimittaukset vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien ja diabeteksen riskin arvioinnissa

Uusi diagnostinen menetelmä, seerumin keramidipitoisuuden mittaaminen, tunnistaa vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien ja tyypin II diabeteksen riskin perinteisiä lipiditutkimuksia tarkemmin.

Teknologian kehittyminen on mahdollistanut entistä laajemmat ja tarkemmat lipidomiikka-analyysit, joiden avulla on löydetty uusia taudinkulkua ennustavia biomarkkereita ja kehitetty innovatiivisia diagnostisia menetelmiä. Seerumin keramiditasojen mittaamiseen perustuva, vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien ja tyypin II diabeteksen riskiä mittaava CERT (*Coronary Event and Diabetes Risk Test*, tuotenimi Hertta) on uuden sukupolven lipiditesti, jonka on kehittänyt suomalainen diagnostiikkayritys Zora Biosciences Oy (1).

Keramidien biologiaa

Keramidit ovat lipidejä, jotka säätelevät useita elimistölle tärkeitä toimintoja, kuten solujen erilaistumista, tulehdussolujen signalointia ja ohjelmoitua solukuolemaa. Elimistössä on useita kymmeniä erilaisia keramidimolekyylejä, jotka kulkeutuvat kudoksesta toiseen sitoutuneena

na veren lipoproteiinihiukkasiin kolesterolin ja apolipoproteiinien tavoin. Kaikki elimistön kudokset valmistavat keramideja, mutta keskeinen keramidien lähde on maksa, jossa keramidit pakkautuvat verenkiertoon erityyppisiin lipoproteiineihin. Runsaasti tyydyttyneitä rasvaa sisältävän ruokavalion on todettu lisäävän maksan keramidisynteesiä (2–4).

Keramideilla on merkittävä rooli se-

pelvaltimotaudin sekä tyypin II diabeteksen synnyssä: keramidit kertyvät valtimoiden ateroskleroottisiin plakkeihin ja ovat yhteydessä sekä valtimokovettumien että insuliiniresistenssin kehittymiseen. Tiettyjen lääkitysten (statiinit, metformiini, fenofibraatti, PCSK9-estäjät), ruokavalion sekä pitkäaikaisen elämäntapaohjauksen on todettu laskevan veren keramidipitoisuuksia (2, 5–9).

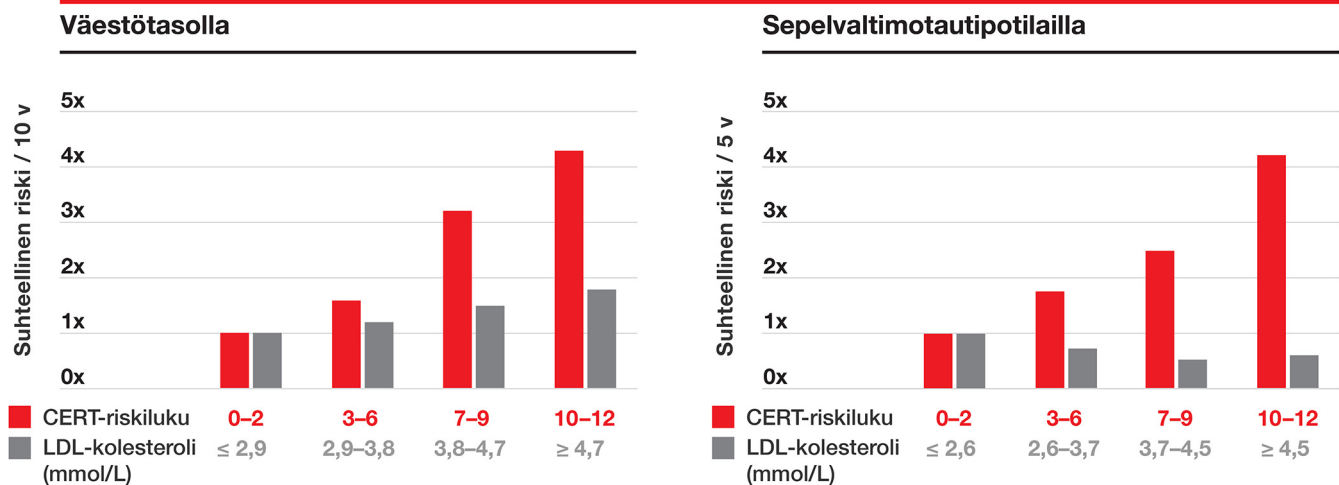


Taulukko 1. A) CERT-Sydänriskiluku (S -KVriski) kertoo vakavien sydän- ja verisuonitautikohtausten ja niiden aiheuttaman kuoleman riskin eri potilasryhmissä. B) CERT-Diabetesriskiluku (S -DMriski) kuvaa todennäköisyyttä sairastua tyypin II diabetekseen seuraavan 10 vuoden aikana (1).

A) CERT-tulos		Vakavan sydän- ja verisuonitautitapahtuman riski (%)			
Sydänriskiluku (S -KVriski)	Riskitaso	Väestötaso / 10 v		Vakaa sepelvaltimotauti / 5 v	
		Kohtaus	Kuolema	Kohtaus	Kuolema
0–2	Matala	5 %	0,5 %	6 %	2 %
3–6	Keskitasoinen	7 %	1 %	10 %	3 %
7–9	Kohonnut	12 %	2 %	13 %	5 %
10–12	Korkea	14 %	3 %	18 %	10 %

B) CERT-tulos		Tyypin II diabeteksen riski (%)
Diabetesriskiluku (S -DMriski)	Riskitaso	Väestötaso / 10 v
0–4	Matala	0–4 %
5–14	Keskitasoinen	5–14 %
15–100	Korkea	15–100 %

Sydän- ja verisuonitautikuoleman riski



Kuva 1. Lipidimitaukset ja sydän- ja verisuonitautikuoleman riski. CERT-riskiluku korreloi sydän- ja verisuonitautikuoleman riskin kanssa LDL-kolesterolimittauksia täsmällisemmin sekä väestötasolla (FINRISKI 2002 -aineisto) että sepelvaltimotautipotilailla (BECAC-aineisto) (3, 10).

Keramidit biomarkkereina – CERT-testi

CERT-testin biomarkkereiksi on valittu keramidit, jotka ennustavat vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien ja diabeteksen riskiä kaikkein vahvimmin. CERT-testi mittaa neljän keramidimolekyylin (*Cer d18:1/16:0*, *Cer d18:1/18:0*, *Cer d18:1/24:1* ja *Cer d18:1/24:0*) pitoisuutta sekä molekyylien määrän suhdetta toisiinsa (2, 5, 6).

CERT-testin tulos ilmoitetaan riskilukuna, joka kertoo potilaan todennäköisyydestä saada vakava sydän- ja verisuonitapahtuma (Sydänriskiluku) ja sairastua tyypin II diabetekseen (Diabetesriskiluku), sekä riskiä kuvaavana lausuntoina (taulukko 1). Sydänriskiluku ilmaisee vakavan sydän- ja verisuonitapahtuman riskin väestötasolla seuraavan 10 vuoden aikana ja sepelvaltimotautipotilailla 5 vuoden aikana. Diabetesriskiluku kuvaa vastaavasti väestötason riskiä sairastua tyypin II diabetekseen seuraavan 10 vuoden aikana. Sydänriskiluvun perusteella potilaat luokitellaan matalan (0–2), keskitason (3–6), kohonneen (7–9) tai korkean (10–12 pistettä) riskitason ryhmiin. Diabetesriskiluvun avulla puolestaan tunnistetaan kolme eri riskitason potilasryhmää: matalan (0–4), keskitason (5–14) ja korkean (15–100) riskin potilaat (1, 2).

Tarkkuus osoitettu potilas-analyyseissä

Kansalliset ja kansainväliset tutkimukset ovat osoittaneet CERT-testin antavan perinteisiä lipiditutkimuksia, kuten LDL-kolesterolimittauksia, täsmällisempää tietoa sydän- ja verisuonitautikuoleman riskistä sekä väestötasolla (FINRISKI 2002 -aineisto) että sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla (kuva 1). Esimerkiksi sepelvaltimotautipotilailla CERT-riskiluku korreloi selkeästi sydän- ja verisuonitautikuoleman riskin kanssa, kun taas kohonneiden kolesteroliarvojen osalta vastaavaa yhteyttä ei ole havaittavissa (1, 2, 7, 10–12).

Sepelvaltimotautipotilaiden riskitason tarkka määrittäminen on tärkeää, sillä vakavan sydän- ja verisuonitapahtuman riski ei ole kaikilla sepelvaltimotautipotilailla yhtä korkea, vaan se vaihtelee erittäin suuresta riskistä ikää vastaavaan väestötason riskiin (kuva 1 ja taulukko 1).

Tietoon perustuvia hoitopäätöksiä

CERT-testin avulla saadaan aiempaa tarkempaa tietoa potilaan vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien ja tyypin II diabeteksen riskistä. Riskitasojen määrittäminen potilasakohtaisesti auttaa kohdistamaan ennaltaehkäisevät toimenpiteet, kuten seurannan tehostamisen, lää-

Taulukko 2. CERT-testin saatavuus julkisessa ja yksityisessä terveydenhuollossa.

CERT-testin saatavuus

Julkinen terveydenhuolto

- Fimlab

Yksityiset lääkäriasemat

- Mehiläinen
- Terveystalo
- Lääkärikeskus Aava
- Pihlajalinna
- Eiran lääkäriasema ja sairaala
- SYNLAB
- Vita lääkäriasema
- Stella
- Puijonlaakson lääkärikeskus

kehoidon optimoinnin ja ruokavalio- ja elämäntapaohjauksen, sekä kuvantamisen ja rasisutuskokeen harkinnan niitä erityisesti tarvitseville. Tieto huomattavasti kohonneesta riskistä saattaa myös motiivoida potilasta sitoutumaan hoitoon ennistä paremmin ja ylläpitämään elämäntapamuutosta.

Väestötasolla CERT-testi on hyödynnettävissä sairauksien ennaltaehkäisyssä seulontatyökaluna esimerkiksi ikäkausitarkastusten yhteydessä, kun potilaalla epäillään sukurasituksen tai muun syyn vuoksi olevan kohonnut riski sairastua sepelvaltimotautiin tai tyypin II diabetekseen.

CERT-testillä voidaan myös selvittää sepelvaltimotautipotilaan tai sydäninfarktin sairastaneen potilaan jännös-riski lääkähoidon ja mahdollisten invasiivisten toimenpiteiden jälkeen. Tieto riskitasosta mahdollistaa esimerkiksi lääkitysmuutosten harkinnan ja potilaan ohjaamisen tehostettuun ennaltaehkäisevään hoitoon.

Miten CERT-testi tehdään?

CERT-testi tehdään potilaan veren seeruminäytteestä. Laboratoriotutkimuksia pyydetessä esitietoina ilmoitetaan mahdollinen sepelvaltimotautidiagnoosi tai kolesterolilääkitys. Kolesterolilääkitys huomioidaan Sydänriskiluvussa ja sepelvaltimotautidiagnoosi testituloksen lausunnossa. Diabetesriskin määrittämiseen tarvittavia esitietoja ovat potilaan ikä, sukupuoli, pituus ja paino sekä mahdollinen tyyppi I tai II diabetes -diagnoosi. Näytteet analysoidaan Zora Biosciences Oy:n laboratoriossa Espoossa ja tutkimustulokset valmistuvat noin 7–12 arkipäivän kuluessa.

CERT-tutkimus voidaan uusina noin 3–6 kuukauden kuluttua, mikäli CERT-testin avulla halutaan tarkastella esimerkiksi elämäntapamuutosten tai lääkähoidon vaikutusta sydäntapahtumien riskiin. Osa elämäntapamuutosten positiivisista vaikutuksista saattaa tosin olla havaittavissa vasta pitemmällä aikavälillä.

CERT-testi on laajasti saatavilla sekä julkisessa että yksityisessä terveydenhuollossa eri puolilla Suomea (taulukko 2). Toimipisteistä riippuen testi on saatavilla laboratoriossa nimellä Pt-CERT, S-Keram tai Pt-Hertta. Menetelmä on saanut myös kansainvälistä näkyvyyttä, sillä arvostettu Mayo Clinic otti testin käyttöönsä jo vuonna 2016.

Lopuksi

Keramidimittaukset antavat arvokasta lisätietoa hoidon suunnittelun tueksi ja kohdentamiseksi. Uusi CERT-testi tarjoaa mahdollisuuden tunnistaa korkean riskin potilaat entistä paremmin, tehos-

Hertta

Sydän- ja diabetesriskitesti

CERT

Tuotenimi

Laboratoriotutkimus

Mitä mittaa

Testitulos

Coronary Event Risk Test

Hertta

Pt -CERT, S -Keram, Pt -Hertta

Neljän keramidimolekyylin pitoisuutta sekä molekyylien määrän suhdetta toisiinsa

Sydän- ja verisuonitautikohtauksen & sydän- ja verisuonitautikuoleman riski
Tyyppi II diabeteksen riski

taa hoitotoimenpiteiden ja elämäntapaohjauksen kohdistamista ja edistää vakavien sairauksien ennaltaehkäisyä.

Reijo Laaksonen

*Professori, Tampereen yliopisto
Johtaja, Tampereen sydän- ja verisuonisairauksien tutkimuskeskus
Lääketieteellinen johtaja, Tampereen biopankki
Lääketieteellinen johtaja,
Zora Biosciences Oy
Sidonnaisuudet: Muut sidonnaisuudet
(Zora Biosciences Oy)*

Kirjallisuus

- 1 Hertta. Lääkärille, osoitteessa: www.hertta.fi (viitattu 18.6.2018).
- 2 Laaksonen R, Öörni K, Jauhiainen M ym. Keramidit ja sepelvaltimotauti. *Duodecim* 2018;134:456–64
- 3 Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M ym. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J* 2016;37(25):1967–76
- 4 Watt M, Barnett AC, Bruce CR ym. Regulation of plasma ceramide levels with fatty acid over-supply: evidence that the liver detects and se-

cretes de novo synthesized ceramide. *Diabetologia* 2012;55(10):2741–6

5 Summers SA. Could ceramides become the new cholesterol? *Cell Metab* 2018;27(2):276–80

6 Hilvo M, Salonen T, Havulinna AS ym. Ceramide strearic to palmitic acid ratio predicts incident diabetes. *Diabetologia* 2018;61(6):1424–34

7 Tarasov K, Ekroos K, Suoniemi M ym. Molecular lipids identify cardiovascular risk and are efficiently lowered by simvastatin and PCSK9 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):E45–52

8 Hilvo M, Simolin H, Metso J ym. PCSK9 inhibition alters the lipidome of plasma and lipoprotein fractions. *Atherosclerosis* 2018;269:159–65

9 Ye Q, Meeusen J, Svatikova A ym. Effect of PCSK9 on plasma ceramide levels. *J Clin Lipidol* 2018;12(2):562

10 Havulinna AS, Sysi-Aho M, Hilvo M ym. Circulating ceramides predict cardiovascular outcomes in the population-based FINRISK 2002 cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(12):2424–30

11 Cheng JM, Suoniemi M, Kardys I ym. Plasma concentrations of molecular lipid species in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis* 2015;243(2):560–6

12 Meeusen JW, Donato LJ, Bryant SC ym. Plasma ceramides: A novel predictor of major adverse cardiovascular events after coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311199. [Epub ahead of print]