

Význam stanovení ceramidů v primární prevenci kardiovaskulárních chorob

Kvasnička A.^{1,2}, Kouřil Š.², Brumarová R.², Pisklákova B.^{1,2}, Štefaničková L.^{1,2}, Friedecký D.^{1,2}

¹ Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc, Česká republika

² Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

SOUHRN

Stanovení hladin lipidů představuje rutinní servis poskytovaný laboratořemi klinické biochemie. Zahrnuje však jen několik parametrů jako jsou triacylglyceroly, cholesterol a lipoproteinové částice. Díky rozvoji hmotnostní spektrometrie vznikl samostatný obor lipidomika, který umožňuje komplexní popis a kvantifikaci lipidomu skýtajícího stovky individuálních molekul. Nadějným směrem využití lipidomiky v rutinní laboratorní diagnostice se v posledních letech ukazuje oblast kardiovaskulárních chorob. Poměry hladin vybraných ceramidů a fosfatidylcholinů v plasmě jsou kombinovány k vyhodnocení skóre CERT1, CERT2 a dalších, které slouží k predikci komplikací a úmrtí pacientů s kardiovaskulárními chorobami. V tomto přehledovém článku bude blíže popsána výše uvedená problematika a diskutován potenciál lipidomiky v rutinní laboratorní diagnostice.

Klíčová slova: lipidomika, metabolismus, kardiovaskulární onemocnění, predikční markery.

SUMMARY

Kvasnička A., Kouřil Š., Brumarová R., Pisklákova B., Štefaničková L., Friedecký D.: The importance of ceramide assay in the primary prevention of cardiovascular disease

The determination of lipid levels is a routine service provided by clinical biochemistry laboratories. It commonly includes several parameters such as triacylglycerols, cholesterol and lipoprotein particles. However, with the development of mass spectrometry, a separate field of lipidomics has emerged, which allows the comprehensive description and quantification of a lipidome containing hundreds of individual molecules. A promising direction for the use of lipidomics in routine laboratory diagnostics has emerged in recent years in the field of cardiovascular disease. Ratios of plasma levels of selected ceramides and phosphatidylcholines are combined to evaluate CERT1, CERT2 and other scores to predict events and death in patients with cardiovascular disease. This review article will elaborate on the above issues and discuss the potential of lipidomics in routine laboratory diagnostics.

Keywords: lipidomics, metabolism, cardiovascular disease, predictive markers.

Úvod

Znalosti v oblasti lipidů doznaly za poslední dekádu bouřlivého rozvoje a ukazuje se, že mají velký potenciál pro diagnostiku či monitorování celé řady onemocnění. Za pomoci separačních technik ve spojení s pokročilou hmotnostní spektrometrií jsme dnes schopni analýzy a kvantifikace širokého spektra lipidů od polárních fosfolipidů a sfingolipidů po nepolární glycerolipidy. Nejnovější publikace pak posouvají naše možnosti až ke kvantifikaci více než 1000 látek v rámci jedné analýzy. Tento přehled je zaměřen na jednu z nejnadějnějších klinických oblastí, a to predikci kardiovaskulárních chorob, kde lipidomika již dnes významně zlepšuje klinickou efektivitu predikčních algoritmů.

Lipidomická analýza pomocí LC-MS

Lipidomika je vědním podoborem metabolomiky zaměřujícím se na studium lipidů, zkoumání jejich struktur, funkcí a dynamiky v biologických systémech. Ačkoliv

se jedná o relativně mladý obor, s rozvojem analytických metod a vědeckého poznání, potenciál lipidomiky v klinické diagnostice neustále roste [1]. Podle databáze LIPID MAPS v současnosti existuje více než 47 000 biologicky významných lipidů a současně více než milion *in silico* předpovězených struktur, tato čísla však nejsou konečná [2,3]. Lipidy jsou strukturně i funkčně heterogenní skupinou látek. Pro sjednocení nomenklatury lipidů byl vytvořen klasifikační systém, rozdělující tyto látky do osmi tříd (mastné kyseliny - FA, glycerolipidy - GL, glycerofosfolipidy - GP, sfingolipidy - SP, steroly - ST, prenenolové lipidy - PL, sacharolipidy - SL a polyketidy - PK) [4]. K významnému rozvoji lipidomiky přispělo zavedení kapalinové chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií (LC-MS) s ionizací elektrosprejem [5]. Jednotlivé lipidové třídy lze touto technikou separovat pomocí chromatografie s hydrofilní interakcí (HILIC z anglického Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography) na základě specifických polárních skupin v jejich struktuře (např. glycerofosfolipidy můžeme rozdělit na fosfatidylcholin - PC, fosfatidylethanolaminy - PE a další) [6]. HILIC separace vyniká

především v kvantitativních aspektech (lze dosáhnout absolutní kvantifikace), jelikož při ní dochází ke koeluci značených standardů s lipidy dané lipidové třídy (například PC jsou separovány jako jeden pik) a není potřeba používat více standardů s ohledem na identický matričový efekt. Nicméně vzhledem ke koeluci desítek lipidů jedné třídy vzniká problém s isotopovou korekcí a koelucí izomerních látek (různé složení acylových řetězců o stejném sumárním počtu uhlíků a dvojných vazeb), které nelze separačně oddělit. V tomto ohledu je vhodnější použití separace pomocí kapalinové chromatografie s reverzní fází (RPLC, s využitím stacionární fáze o délce alkylového řetězce 8-30 uhlíků), díky které jsou lipidy rozděleny podle hydrofobicity, polohy dvojných vazeb, délky a stupně nasycení jednotlivých acylových řetězců [7].

Po chromatografické separaci následuje ionizace lipidů a detekce pomocí MS. Jednotlivé lipidy je možné identifikovat na základě hodnoty m/z prekurzorového iontu a jeho specifických fragmentů, obvykle s využitím kolizí indukované fragmentace. Těmito fragmenty jsou nejčastěji polární hlavice lipidů (např. fosfocholín v pozitivním módu - m/z 184,1), acylové řetězce v negativním módu a další [8]. Hmotnostní analyzátoři používané k charakterizaci vzniklých iontů se liší citlivostí, dynamickým rozsahem, rychlostí skenování a rozlišením získaných hmotnostních spekter. Pro cílenou a tzv. pseudo-cílenou analýzu lipidů se nejčastěji využívají citlivé trojitě kvadrupóly, zatímco u necíleného lipidomického profilování se setkáváme s vysokorozlišujícími hmotnostními spektrometry - analyzátoři typu Orbitrap či analyzátoři doby letu s předřazeným kvadrupólem (qTOF) [8]. Hmotnostní spektra získaná z necílených analýz porovnáváme s databázemi sloužícími pro identifikaci a anotaci lipidů (například databáze LipidBlast) [9]. Nezbytným krokem je samotné zpracování lipidomických dat pomocí bioinformatických a biostatistických nástrojů [10], za jejímž účelem byla vyvinuta celá řada přístupů sloužících k vyhodnocení změn v lipidomu, jejich vizualizaci a interpretaci [11–13]. Přehled jednotlivých kroků v pracovním postupu lipidomické analýzy je znázorněn na obr. 1.



Fig. 1: Overview of the clinical lipidomic workflow.

S pokračujícím vývojem analytických metod a jejich využitím v kohortních studiích ($n > 1000$) je dnes jasné, že metabolismus lipidů hraje klíčovou roli v mnoha patofyziologických a patobiochemických procesech [14]. Řada lipidů je navrhována jakožto perspektivní biomarkery, případně je o nich uvažováno při výpočtech predikce rizika daného onemocnění např. ischemické choroby srdeční a akutního koronárního syndromu [15], obezity a dyslipidémie [16], rakoviny [17], Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby [18,19] a mnoha dalších [14] (viz obr. 2). Mimo oblast populačních onemocnění se lipidomika uplatnila také v diagnostice dědičných metabolických poruch (DMP) [20], a to především u lysosomálních střeďavých onemocnění zasahujících do metabolismu složitých lipidových makromolekul (Fabryho choroba, Gaucherova choroba, Krabbeho choroba, Neimann-Pick A/B a C a další). Pro tyto DMP byly navrženy lipidové panely [21] sloužící ke včasné diagnostice či sledování progresu těchto chorob.

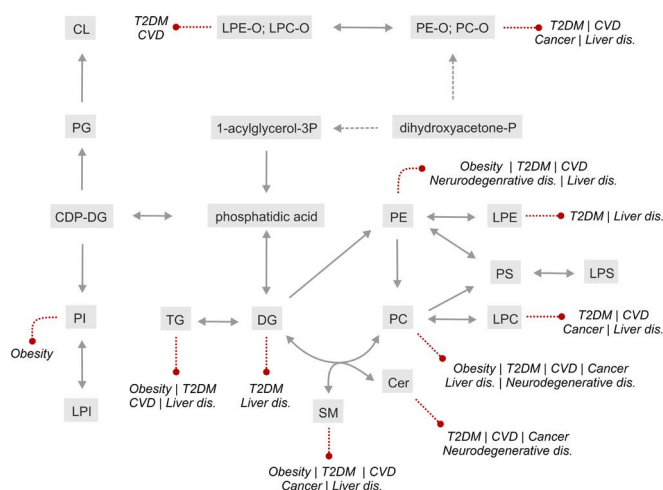


Fig. 2: Overview of the lipid metabolism in relation of individual lipid classes to selected diseases according to [14]. (CDP-DG - cytidine diphosphate diacylglycerol, Cer - ceramide, CL - cardiolipin, DG - diacylglycerol, LPC - lysophosphatidylcholine, LPE - lysophosphatidylethanolamine, LPE-O/LPC-O lysoplasmamanyl ethanolamine/choline, LPI - lysophosphatidylinositol, LPS - lysophosphatidylserine, PC - phosphatidylcholine, PE - phosphatidylethanolamine, PE-O/PC-O - plasmamanyl-ethanolamine/choline, PG - phosphatidylglycerol, PI - phosphatidylinositol, PS - phosphatidylserine, SM - sphingomyelin, TG - triacylglycerol, CVD - cardiovascular disease, T2DM - type 2 diabetes mellitus, dis. - disease).

Lipidomika kardiovaskulárních chorob

Počet pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (KV) a aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASKV) roste v důsledku stárnutí populace a zvyšující se mírou přežití po ASKV příhodách díky lepší zdravotní péči. Na individuální úrovni nebo u specifických či komorbidních subpopulací se však riziko ASKV příhody může značně lišit, což vyžaduje nové diagnostické nástroje pro evaluaci rizika s cílem zefektivnit nebo dříve indikovat léčbu pacientů. Účinná stratifikace kardiovaskulárního rizika by měla určit jedince vyžadující intenzivnější nebo odlišnou léčbu. Naopak selekce pacientů

s příznivou prognózou by mohla vést k úpravě medicíny vzhledem k možným nežádoucím účinkům léků a farmakotoxicitě. U pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem byly definovány různé plazmatické poměry ceramidů (Cer) jako významné prediktory úmrtí souvisejícího s ASKV a bylo vytvořeno první skóre CERT (z anglického Cardiovascular Event Risk Test 1) [15]. Navíc bylo zjištěno, že k dalšímu zvýšení klinické výkonnosti a přesnosti predikčních modelů lze využít poměry polynenasycených a nasycených PC v plazmě právě v kombinaci s ceramidy (skóre CERT2) [22]. Aplikovatelnost těchto skórovacích systémů byla shrnuta v předchozích přehledových článcích [23,24]. Dále bylo prokázáno, že CERT2 je silně spojeno s úmrtími na KV, ischemickou chorobu srdeční a cévní mozkovou příhodu u starších osob, zatímco souvislost mezi těmito příhodami a konvenčně měřenými lipidy (HDL-C, LDL-C, TG, celkový cholesterol) byla nízká [25].

Ceramidy se jako bioaktivní lipidy podílí na řadě procesů (buněčné signalizaci, proliferaci, zánětu a dalších) [26]. Jeden z patofyziologických účinků ceramidů doprovázející kardiovaskulární onemocnění je nepřímá inhibice syntézy oxidu dusnatého (NO) vedoucí ke snížení jeho koncentrace v endotelálních buňkách. NO je významný vazodilatátor hladkého svalstva cév. Narušení jeho homeostázy vede mimo jiné k endotelální dysfunkci a následné hypertenzi [27]. Na buněčné úrovni mohou ceramidy také ovlivňovat metabolismus kardiomyocytů, inhibují například mitochondriální tvorbu energie a naopak aktivují proapoptické děje [28,29]. Ceramidy jsou dále spojovány s rozvojem aterosklerózy. Jsou akumulovány v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL), přispívají k retenci LDL částic do aterosklerotických lézí, zvyšují vychytávání LDL cholesterolu makrofágy a umožňují zvýšenou transcytózu LDL částic přes endotelové buňky cév [26].

Vzhledem k tomu, že Cer a PC hrají důležitou roli v patologii ASKV mají i významný diagnostický potenciál. Cer a PC souvisí se zánětem, nekrózou myokardu, dysfunkcí myokardu, dysfunkcí ledvin a dyslipidemií a jejich zvýšené hladiny přispívají ke špatné prognóze u pacientů s ASKV. Cer a PC byly v mnoha studiích opakovaně spojovány s příhodami u ASKV, jako jsou infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční (IACS) a cévní mozková příhoda a také se zvýšenou mortalitou. Koncentrace vybraných Cer a PC byly pomocí vícezměrných statistických modelů kombinovány za účelem vytvoření skóre rizika příhod či úmrtí u pacientů s ASKV. Mezi nejnadhřejší modely lze zařadit CERT1 (rutinně zavedený test na Mayo Clinic - Spojené státy americké pod názvem CERAM a dále komerční test pod názvem Hertta - Zora Biosciences, Finsko) a CERT2 skóre. Zatímco model CERT1 vychází pouze z koncentrace Cer, test rizika kardiovaskulárních příhod CERT2 vychází z koncentrace čtyř Cer a tří PC v plasmě/séru. CERT2 lze využít k predikci rizika závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE z anglického Major Adverse Cardiovascular Events) spojených s ASKV. MACE jsou definovány jako kombinovaný důsledek nefatální cévní mozkové příhody, infarktu myokardu a úmrtí během doby sledování pacientů s ASKV. V klinických stu-

diích bylo potvrzeno, že CERT2 je užitečným nástrojem pro predikci MACE u ASKV, a v navazující metaanalýze zahrnující studie na více než 30 tisíc pacientech bylo zjištěno, že CERT2 umožňuje lépe predikovat příhody ASKV i po zohlednění konvenčních lipidových markerů a klinických rizikových faktorů. Intervence, jako je zlepšení stravy, zvýšení frekvence aerobního cvičení a léky snižující hladinu lipidů, mohou upravit hladiny Cer a PC a potenciálně snížit riziko spojené s ASKV. Samotná predikční skóre se počítají na základě rozdělení Cer, PC a jejich poměrů do kvartilů, viz tabulka 1. Pro každý predikční algoritmus jsou pak definována rozpětí pro klasifikaci pacientů dle rizika příhod a úmrtí spojených s KV (Tabulka 1).

Table 1. Calculation of CERT1 and CERT2 scores and assessment of patient risk groups. The score variables were calculated from the entire study population from [22] and risk points are assigned based on the quartile (Q1) to which the individual belongs.

Score	Lipid or lipid ratio	Q1	Q2	Q3	Q4	Score categories
CERT1	Cer(d18:1/16:0)	0	0	1	2	0-12 0-2 (Low risk) 3-6 (Moderate risk) 7-9 (Increased risk) 10-12 (High risk)
	Cer(d18:1/18:0)	0	0	1	2	
	Cer(d18:1/24:1)	0	0	1	2	
	Cer(d18:1/16:0) / Cer(d18:1/24:0)	0	0	1	2	
	Cer(d18:1/18:0) / Cer(d18:1/24:0)	0	0	1	2	
CERT2	Cer(d18:1/24:1) / Cer(d18:1/24:0)	0	1	2	3	0-12 0-3 (Low risk) 4-6 (Moderate risk) 7-8 (Increased risk) 9-12 (High risk)
	Cer(d18:1/16:0) / PC 16:0/22:5	0	1	2	3	
	Cer(d18:1/16:0) / PC 14:0/22:6	0	1	2	3	
	PC 16:0/16:0	0	1	2	3	

Perspektiva rutinního stanovení ceramidů (CERT1/CERT2) a kombinace s dalšími prediktivními algoritmy

Jako základní hodnocení pro posouzení rozvoje ASKV se v současné době doporučuje metrika SCORE (z anglického Systematic COronary Risk Evaluation), které vychází z doporučení evropské kardiologické společnosti a evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 2019 [30]. SCORE je založeno na kombinaci faktorů jako je věk, pohlaví, kouření, krevní tlak a celkový cholesterol. Dále se doporučuje z hlediska klinické biochemie sledovat u pacientů hodnoty celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu, nebo triacylglycerolů. U jedinců s hodnotou celkového cholesterolu 8 mmol/L a vyšší (v případě LDL-cholesterolu 5 mmol/L a vyšší) je podezření na familiární hypercholesterolemii a jsou pak automaticky bráni jako vysoce riziková pro komplikace a rozvoj ASKV. Dále platí, že nízká hladina HDL-cholesterolu významně zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění. U osob ve střed-

ním riziku rozvoje ASKV může k zpřesnění rizika pomoci stanovení dalších laboratorních parametrů (vyšší hladina apolipoproteinu B, lipoprotein (a) nebo triacylglycerolů). Apolipoprotein B je preferován pro hodnocení ASKV u pacientů s hypertriglyceridemií, diabetem nebo metabolickým syndromem. Zjištění vysoké koncentrace lipoprotein (a) může pomoci ke změně kategorie rizika. Studie ukazují, že nové a běžně používané markery včetně zohlednění SCORE, lze kombinovat také se stanovením Cer a PC (CERT1 a CERT2), kdy tyto komplexní kombinované modely dosahují nejspolehlivější prediktivní výkonnosti [31].

Inovativní lipidové markery lze také kombinovat s podrobnou analýzou digitálního EKG nálezu v primární i sekundární kardiovaskulární prevenci pacientů s ASKV. Řada prací v současné době ukazuje prediktivní schopnost analýzy detailních ukazatelů EKG, které nejsou dosud standardně hodnoceny, ve smyslu stanovení rizika ASKV, cévního věku a dalších parametrů. Výzkum kombinující oba nezávislé markery rizika je žádoucí ve smyslu potenciálního zařazení do standardní rizikové stratifikace populace.

Nicméně současné skórovací systémy kardiovaskulárního rizika nejsou v primární prevenci dostatečné. Česká populace má dle průřezových registrů WHO a ESC stále jednu z nejvyšších mortalit na KV onemocnění, i když číslo v posledních pěti letech mírně klesá, KV pacientů výrazně přibývá (v některých kohortách až +7-8 % ročně). Proto je žádoucí vývoj a klinická aplikace nových biomarkerů a algoritmů, které by již na úrovni všeobecných praktických lékařů vedly k automatickému stanovení KV rizika, časnému záchytu onemocnění a zahájení léčby na základě jednoduchých, automaticky realizovaných parametrů (biochemická analýza a EKG). V kombinaci se stanovením Cer a PC a výpočtem skóre CERT1/CERT2 by vznikl spolehlivý nástroj k predikci rizika MACE u pacientů s ASKV. Ačkoli výsledky dosavadních studií vypadají slibně, je třeba provést další výzkumy, aby bylo možné prediktivní modely založené na stanovení Cer/PC začlenit do rutinní laboratorní diagnostiky a stanovit proveditelnost a nákladovou efektivitu pro stanovení reziduálního rizika u pacientů s ASKV.

Literatura

1. **Avela, H. F., Sirén, H.** Advances in Lipidomics. *Clin. Chim. Acta*, 2020, 510, s. 123–141. [\[odkaz\]](#)
2. **Sud, M., Fahy, E., Cotter, D., Brown, A., Dennis, E. A., Glass, C. K., Merrill, A. H., Jr, Murphy, R. C., Raetz, C. R. H., Russell, D. W., Subramaniam, S.** LMSD: LIPID MAPS Structure Database. *Nucleic Acids Res.*, 2007, 35, p. D527–D532. [\[odkaz\]](#)
3. **Fahy, E., Subramaniam, S., Murphy, R. C., Nishijima, M., Raetz, C. R. H., Shimizu, T., Spener, F., van Meer, G., Wakelam, M. J. O., Dennis, E. A.** Update of the LIPID MAPS Comprehensive Classification System for Lipids. *J. Lipid Res.*, 2009, 50, s. S9–S14. [\[odkaz\]](#)
4. **Liebisch, G., Vizcaino, J. A., Köfeler, H., Trötz Müller, M., Griffiths, W. J., Schmitz, G., Spener, F., Wakelam, M. J. O.** Shorthand Notation for Lipid Structures Derived from Mass Spectrometry. *J. Lipid Res.*, 2013, 54, s. 1523–1530. [\[odkaz\]](#)
5. **Yang, K., Han, X.** Accurate Quantification of Lipid Species by Electrospray Ionization Mass Spectrometry - Meet a Key Challenge in Lipidomics. *Metabolites*, 2011, 1, s. 21–40. [\[odkaz\]](#)
6. **Cifková, E., Holčápek, M., Lída, M., Ovčáčíková, M., Lyčka, A., Lynen, F., Sandra, P.** Nontargeted Quantitation of Lipid Classes Using Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry with Single Internal Standard and Response Factor Approach. *Anal. Chem.*, 2012, 84, s. 10064–10070. [\[odkaz\]](#)
7. **Jankevics, A., Jenkins, A., Dunn, W. B., Najdekr, L.** An Improved Strategy for Analysis of Lipid Molecules Utilising a Reversed Phase C UHPLC Column and Scheduled MS/MS Acquisition. *Talanta*, 2021, 229, 122262. [\[odkaz\]](#)
8. **Han, X.** Lipidomics: Comprehensive Mass Spectrometry of Lipids, Wiley Series on Mass Spectrometry, *John Wiley & Sons: Nashville, TN*, 2016. ISBN: 978-1-118-89312-8.
9. **Kind, T., Liu, K.-H., Lee, D. Y., DeFelice, B., Meissen, J. K., Fiehn, O.** LipidBlast in Silico Tandem Mass Spectrometry Database for Lipid Identification. *Nat. Methods*, 2013, 10, s. 755–758. [\[odkaz\]](#)
10. **Hoffmann, N., Mayer, G., Has, C., Kopczyński, D., Al Machot, F., Schwudke, D., Ahrends, R., Marcus, K., Eisenacher, M., Turewicz, M.** A Current Encyclopedia of Bioinformatics Tools, Data Formats and Resources for Mass Spectrometry Lipidomics. *Metabolites*, 2022, 12. [\[odkaz\]](#)
11. **Molenaar, M. R., Jeucken, A., Wassenaar, T. A., van de Lest, C. H. A., Brouwers, J. F., Helms, J. B.** LION/web: A Web-Based Ontology Enrichment Tool for Lipidomic Data Analysis. *Gigascience*, 2019, 8. [\[odkaz\]](#)
12. **Gaud, C., C Sousa, B., Nguyen, A., Fedorova, M., Ni, Z., O'Donnell, V. B., Wakelam, M. J. O., Andrews, S., Lopez-Clavijo, A. F.** BioPAN: A Web-Based Tool to Explore Mammalian Lipidome Metabolic Pathways on LIPID MAPS. *F1000Res.*, 2021, 10, 4. [\[odkaz\]](#)
13. **Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., Amin, N., Schwikowski, B., Ideker, T.** Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Res.*, 2003, 13 11, s. 2498–2504. [\[odkaz\]](#)
14. **Kvasnička, A., Najdekr, L., Dobešová, D., Pisklákova, B., Ivanovová, E., Friedecký, D.** Clinical Lipidomics in the Era of the Big Data. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2023, 61, s. 587–598. [\[odkaz\]](#)
15. **Laaksonen, R., Ekroos, K., Sysi-Aho, M., Hilvo, M., Vihervaara, T., Kauhanen, D., Suoniemi, M., Hurme, R., März, W., Schrnagl, H., Stojakovic, T., Vlachopoulou, E., Lokki, M.-L., Nieminen, M. S., Klingenberg, R., Matter, C. M., Hornemann, T., Jüni, P., Rodondi, N., Räber, L., Windecker, S., Gencer, B., Pedersen, E. R., Tell, G. S., Nygård, O., Mach, F., Sinisalo, J., Lüscher, T. F.** Plasma Ceramides Predict Cardiovascular Death in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndromes beyond LDL-Cholesterol. *Eur. Heart J.*, 2016, 37, s. 1967–1976. [\[odkaz\]](#)
16. **Mir, S. A., Chen, L., Burugupalli, S., Burla, B., Ji, S., Smith, A. A. T., Narasimhan, K., Ramasamy, A., Tan, K. M.-L., Huynh, K., Giles, C., Mei, D., Wong, G., Yap, F., Tan, K. H., Collier, F., Saffery, R., Vuillermin, P., Bendt, A. K., Burgner, D., Ponsonby, A.-L., Lee, Y. S., Chong, Y. S., Gluckman, P. D., Eriksson, J. G., Meikle, P. J., Wenk, M. R., Karnani, N.** Population-Based Plasma Lipidomics Reveals Developmental Changes in Metabolism and Signatures of Obesity Risk: A Mother-Offspring Cohort Study. *BMC Med.*, 2022, 20, 242. [\[odkaz\]](#)

17. **Wolrab, D., Jirásko, R., Cífková, E., Höring, M., Mei, D., Chocholeušková, M., Peterka, O., Idkowiak, J., Hrnčiarová, T., Kuchař, L., Ahrends, R., Brumarová, R., Friedecký, D., Vivo-Truyols, G., Škrha, P., Škrha, J., Kučera, R., Melichar, B., Liebisch, G., Burkhardt, R., Wenk, M. R., Cazenave-Gassiot, A., Karásek, P., Novotný, I., Greplová, K., Hrstka, R., Holčapek, M.** Lipidomic Profiling of Human Serum Enables Detection of Pancreatic Cancer. *Nat. Commun.*, 2022, 13, 124. [\[odkaz\]](#)
18. **Huynh, K., Lim, W. L. F., Giles, C., Jayawardana, K. S., Salim, A., Mellett, N. A., Smith, A. A. T., Olshansky, G., Drew, B. G., Chatterjee, P., Martins, I., Laws, S. M., Bush, A. I., Rowe, C. C., Villemagne, V. L., Ames, D., Masters, C. L., Arnold, M., Nho, K., Saykin, A. J., Baillie, R., Han, X., Kaddurah-Daouk, R., Martins, R. N., Meikle, P. J.** Concordant Peripheral Lipidome Signatures in Two Large Clinical Studies of Alzheimer's Disease. *Nat. Commun.*, 2020, 11, 5698. [\[odkaz\]](#)
19. **Hwangbo, N., Zhang, X., Raftery, D., Gu, H., Hu, S.-C., Montine, T. J., Quinn, J. F., Chung, K. A., Hiller, A. L., Wang, D., Fei, Q., Bettcher, L., Zabetian, C. P., Peskind, E. R., Li, G., Promislow, D. E. L., Davis, M. Y., Franks, A.** Predictive Modeling of Alzheimer's and Parkinson's Disease Using Metabolomic and Lipidomic Profiles from Cerebrospinal Fluid. *Metabolites*, 2022, 12. [\[odkaz\]](#)
20. **Ivanovová, E., Pisklák, B., Dobešová, D., Kvasnička, A., Friedecký, D.** Novel LC-MS Tools for Diagnosing Inborn Errors of Metabolism. *Microchem. J.*, 2021, 170, 106654. [\[odkaz\]](#)
21. **Voorink-Moret, M., Goorden, S. M. I., van Kuilenburg, A. B. P., Wijburg, F. A., Ghauharali-van der Vlugt, J. M. M., Beers-Stet, F. S., Zoetekouw, A., Kulik, W., Hollak, C. E. M., Vaz, F. M.** Rapid Screening for Lipid Storage Disorders Using Biochemical Markers. Expert Center Data and Review of the Literature. *Mol. Genet. Metab.*, 2018, 123, s. 76–84. [\[odkaz\]](#)
22. **Hilvo, M., Meikle, P. J., Pedersen, E. R., Tell, G. S., Dhar, I., Brenner, H., Schöttker, B., Lääperi, M., Kauhanen, D., Koistinen, K. M., Jylhä, A., Huynh, K., Mellett, N. A., Tonkin, A. M., Sullivan, D. R., Simes, J., Nestel, P., Koenig, W., Rothenbacher, D., Nygård, O., Laaksonen, R.** Development and Validation of a Ceramide- and Phospholipid-Based Cardiovascular Risk Estimation Score for Coronary Artery Disease Patients. *Eur. Heart J.*, 2020, 41, s. 371–380. [\[odkaz\]](#)
23. **Meeusen, J. W., Donato, L. J., Kopecky, S. L., Vasile, V. C., Jaffe, A. S., Laaksonen, R.** Ceramides Improve Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment beyond Standard Risk Factors. *Clin. Chim. Acta*, 2020, 511, s. 138–142. [\[odkaz\]](#)
24. **Hilvo, M., Vasile, V. C., Donato, L. J., Hurme, R., Laaksonen, R.** Ceramides and Ceramide Scores: Clinical Applications for Cardiometabolic Risk Stratification. *Front. Endocrinol.*, 2020, 11, 570628. [\[odkaz\]](#)
25. **Katajamäki, T. T., Koivula, M.-K., Hilvo, M., Lääperi, M. T. A., Salminen, M. J., Viljanen, A. M., Heikkilä, E. T. M., Löppönen, M. K., Isoaho, R. E., Kivelä, S.-L., Jylhä, A., Viikari, L., Irjala, K. M., Pulkki, K. J., Laaksonen, R. M. H.** Ceramides and Phosphatidylcholines Associate with Cardiovascular Diseases in the Elderly. *Clin. Chem.*, 2022, 68, s. 1502–1508. [\[odkaz\]](#)
26. **McGurk, K. A., Keavney, B. D., Nicolaou, A.** Circulating Ceramides as Biomarkers of Cardiovascular Disease: Evidence from Phenotypic and Genomic Studies. *Atherosclerosis*, 2021, 327, s. 18–30. [\[odkaz\]](#)
27. **Choi, R. H., Tatum, S. M., Symons, J. D., Summers, S. A., Holland, W. L.** Ceramides and Other Sphingolipids as Drivers of Cardiovascular Disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2021, 18, s. 701–711. [\[odkaz\]](#)
28. **Funai, K., Summers, S. A., Rutter, J.** Reign in the Membrane: How Common Lipids Govern Mitochondrial Function. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2020, 63, s. 162–173. [\[odkaz\]](#)
29. **Obeid, L. M., Linardic, C. M., Karolak, L. A., Hannun, Y. A.** Programmed Cell Death Induced by Ceramide. *Science*, 1993, 259, s. 1769–1771. [\[odkaz\]](#)
30. **Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., Masip, J., Muneretto, C., Valgimigli, M., Achenbach, S., Bax, J. J.** 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur. Heart J.*, 2020, 41, s. 407–477. [\[odkaz\]](#)
31. **Hilvo, M., Jylhä, A., Lääperi, M., Jousilahti, P., Laaksonen, R.** Absolute and Relative Risk Prediction in Cardiovascular Primary Prevention with a Modified SCORE Chart Incorporating Ceramide-Phospholipid Risk Score and Diabetes Mellitus. *Eur Heart J Open*, 2021, 1. [\[odkaz\]](#)

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 15. 3. 2023

prof. RNDr. David Friedecký, Ph.D.

Oddělení klinické biochemie

Fakultní nemocnice Olomouc

Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc

tel: +420 588 446 510 | +420 604 871 961

david.friedecky@fnol.cz