

# Subfrakcie HDL částic u srdečného zlyhávania

J. Murín<sup>1</sup>, J. Bulas<sup>1</sup>, Ľ. Gašpar<sup>1</sup>, A. Klabník<sup>2</sup>, M. Wawruch<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I. Interná klinika LF UK a UN Bratislava

<sup>2</sup> Kardiologická ambulancia, Oravská poliklinika, Námestovo

<sup>3</sup> Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

## Súhrn

Niekoľko desaťročí sa prešetruje úloha HDL částic u kardiovaskulárnych (KV) ochorení. Framinghamská štúdia preukázala, že osoby s vysokou sérovou hladinou HDL cholesterolu (HDL-c) majú nízke KV riziko, a vznikla tak „HDL-hypotéza“, že zvýšením sérovej hladiny HDL-c u pacientov redukuje výskyt KV príhod i mortality. Ale túto hypotézu nepotvrdili veľké klinické štúdie (s niacinom, s CETP inhibítormi), hoci došlo k zvýšeniu sérovej hladiny HDL-c. A tak sa začalo s podrobnou analýzou HDL částic a zistili sa ich pleiotropné účinky – menšie a denznejšie HDL částice vykazovali väčší cholesterolový eflux, tiež protizápalové a antioxidantné vlastnosti ako väčšie a menej denzné HDL částice. A v prípade zvýšenia menších a denznejších HDL částic v sére u nositeľov bolo nižšie riziko vzniku ischemickej choroby srdca, karotickej aterosklerózy, veľkých KV príhod i úmrtia. V tejto práci sú údaje o subfrakciách HDL částic u pacientov so srdečným zlyháváním (systolickým s počtom 782, aj „diastolickým“ s počtom 1 004 pacientov) – 1. väčšie HDL částice boli v podskupine pacientov so systolickým srdečným zlyháváním a naopak menšie HDL částice boli u pacientov s „diastolickým“ srdečným zlyháváním; 2. výskyt malých HDL částic bol priaznivý u chorých so srdečným zlyháváním, naoko nepriamo úmerne asocioval s výskytom KV príhod. Teda výskyt subfrakcií HDL částic je markerom reziduálneho KV rizika u chorých so srdečným zlyháváním.

## Kľúčové slová

HDL částica – subfrakcie HDL částice – srdečné zlyhávanie – kardiovaskulárne príhody

## HDL-particle subfractions in heart failure

### Abstract

For some decades there has been an interest in investigating the role of HDL particles in cardiovascular diseases. The Framingham Heart Study discovered that people with high serum HDL-C levels usually have low cardiovascular risk. This was the background of 'HDL – hypothesis': that with an increase of serum HDL-C levels, we can reduce cardiovascular morbidity and mortality. The hypothesis was not confirmed by large clinical trials (with niacin, with CETP inhibitors), even though there was an increase of serum HDL-C level detected. These results stimulated analysis of HDL particles and their pleiotropic actions were discovered: small and more dense HDL particles had greater cholesterol eflux, together with anti-inflammatory and anti-oxidative activities, than the larger and less dense HDL particles. In patients with an increase of small and dense HDL particles in serum, there was lower risk of ischaemic heart disease, carotid atherosclerosis and of cardiovascular events and death. In this paper, we present data about subfractions of HDL particles in heart failure (782 patient with systolic heart failure and 1,004 patients with diastolic heart failure): 1. larger HDL particles were observed in patients with systolic heart failure and smaller HDL particles were observed in patients with diastolic heart failure; 2. The presence of small HDL particles in serum of patients with heart failure improved the patients' prognosis, as these patients suffered from less cardiovascular events during the follow-up. Therefore, the presence of HDL subfractions is a marker of residual cardiovascular risk in heart failure patients.

### Key words

HDL particle – HDL subfractions – heart failure – cardiovascular events

## Úvod

Niekoľko desaťročí sa sleduje a vyšetruje úloha HDL (lipoproteinov) u kardiovaskulárnych (KV) ochorení. V roku 1977 publikovali autori Framinghamskej štúdie poznatok, že osoby s vysokými sérovými hladinami HDL cholesterolu (HDL-c) majú nízke KV riziko [1]. Preukázali to aj iné populačné štúdie, a tak vznikla „HDL-hypotéza“, ktorá tvrdila, že ak zvýšime sérovú hladinu HDL-c u osôb/pacientov, tak u nich redukuje výskyt veľkých KV príhod aj mortalitu [2]. Ale túto hypotézu nepotvrdili

v nedávnych rokoch randomizované veľké klinické štúdie (liečba niacinom, inhibítormi CETP), ktoré dokázali významne zvýšiť koncentráciu HDL-c v sére, čo však neprinieslo očakávaný klinický benefit [3–7]. A práve tento nesúlad „epidemiológie“ (vysoký HDL-c v sére je užitočný) s „klinickými štúdiami“ (zvýšili HDL-c v sére, ale nedosiahli klinický benefit) viedol výskumníkov k analýze HDL-c částice – aké je jej zloženie a aká je fyziológia tejto částice.

A tieto nové štúdie HDL částice odhalili pleiotropné účinky týchto částic, a to rôzno-

rodo podľa typu subfrakcií částic – menšie a denznejšie částice vykazovali väčší cholesterolový eflux (prijatie cholesterolu), väčšie protizápalové a antioxidantné vlastnosti, tiež väčšiu endotel-protektívnu kapacitu ako väčšie a menej denzné HDL částice [2,8,9]. Ale dôležitou skutočnosťou tu bolo aj klinické zistenie (veľkých epidemiologických kohortových štúdií – the Framingham Offspring Jackson Heart Studies), že u pacientov s vyššou koncentráciou menších a denznejších HDL částic v sére bolo nižšie riziko vzniku ischemickej

choroby srdca, vzniku karotickej aterosklerózy, úmrtia a vzniku veľkých KV príhod [10–13]. Analýza týchto dát ukázala, že plazmatická celková koncentrácia častíc HDL je silnejším prediktorom KV rizika než samotná koncentrácia HDL-c [14]. A toto poznanie vlastne zmenilo paradigmu pohľadu na HDL časticu – fokus je dnes hlavne na koncentráciu HDL častíc v sére, na samotné charakteristiky týchto častíc a hlavne na ich funkčné charakteristiky – a nie na obsah cholesterolu v nich.

Pomerne veľa toho už dnes vieme o subfrakciách HDL častíc u ischemickej choroby srdca a u osôb v primárnej KV prevencii, ale veľmi málo toho vieme o týchto častiach u chorých so srdečným zlyháváním (SZ). Ale niečo už vieme o tom, že HDL subfrakcie modulujú kľúčové patogenetické cesty pri vzniku i pri progresii SZ [15].

### Subfrakcie HDL častíc u chorých so srdečným zlyháváním – ako sa vyšetrovali

Subfrakcie HDL častíc sa dajú zhodnotiť vyšetrením magnetickou rezonanciou, tzv. spektroskopiou plazmy (nalačno odobratej a následne zmrazenej). Tiež sa dajú zhodnocovať analýzou koncentrácií HDL častíc – všetky častice, malé častice (7,3–8,2 nm), stredne veľké (8,2–8,8 nm) a veľké (8,8–13,0 nm), tiež priemerné veľkosti (všetkých častíc) [16].

Hunter et al [17] vybrali pacientov z projektu CATHGEN (Catheterization Genetics), ktorý prebieha v centre Duke University [18,19]. Vybrali tri kohorty pacientov so SZ:

1. pacienti so systolickým SZ (ejekčná frakcia EF < 45 %);
2. pacienti so zachovalou EF („diastolickým“ SZ), t. j. s EF ≥ 45 %;
3. pacienti bez SZ s EF ≥ 45 % a bez klinických údajov o SZ.

V analýzach sa sústredili ešte na zohľadnenie rôznych úrovní EF, diastolických funkčných parametrov a tlakov v ľavej komore. Analýzy prítomnosti SZ realizoval kardiológ v období katetrizácie chorých, EF a funkcie srdca sa realizovali pri ventrikulografii v čase katetrizácie, nukleárnym vyšetrením, magnetickou rezonanciou alebo echokardiograficky. V čase sledovali u pacientov výskyt klinických príhod:

- a) primárny end-point bola celková mortalita;
- b) druhotný end-point bolo úmrtie alebo výskyt veľkej KV príhody (infarkt myokardu, aorto-koronárny bypass, perkutánna ko-

ronárna intervencia – 7, 14 či 30 deň po katetrizácii).

### Subfrakcie HDL častíc u chorých so srdečným zlyháváním – výsledky

Vstupné charakteristiky pacientov podľa typu SZ – s redukovanou (782 pacientov) vs. so zachovalou (1 004 pacientov) EF. Vek (62 vs. 64 rokov, rozdiel významný, S), belosi (66 vs. 74 %, S), muži (71 vs. 54 %, S), BMI (30 vs. 32, S), EF (29 vs. 59 %, S), glomerulárna filtrácia (67 vs. 68 ml/min, NS), výskyt hypertenzie (72 vs. 75 %, S), diabetu (37 vs. 35 %, NS), viac-cievne koronárne ochorenie (trojcievne: 36 vs. 22 %, S), fajčenie (54 vs. 50 %, NS), dislipidémia (58 vs. 64 %, S), ale koncentrácie celkového aj LDL-c a tiež triglyceridov boli v oboch podskupinách SZ podobné.

Medián sledovania chorých bol 7,0 rokov:

- a) úmrtie (53 vs. 41 %, S);
- b) výskyt veľkých KV príhod plus úmrtia (58 vs. 49 %, S).

Výskyt HDL častíc v sére a ich charakteristiky:

- a) celkový počet častíc (27,2 vs. 28,6 nmol/l, S);
- b) výskyt veľkých HDL-c častíc (5,4 vs. 5,0 nmol/l, S);
- c) výskyt stredne veľkých častíc (9,7 vs. 10,2 nmol/l, S);
- d) výskyt malých častíc (12,1 vs. 13,4 nmol/l, S);
- e) veľkosť HDL častíc (9,4 v. 9,3 nm), NS);
- f) obsah cholesterolu v HDL (HDL-c) časticiach (36,7 vs. 37,9 mg/dl, NS).

Vzťahy medzi počtom HDL častíc a výskytom KV príhod (podľa subfrakcií HDL častíc):

- a) celkový počet HDL častíc a počet malých HDL častíc bol nepriamo úmerný riziku výskytu celkovej mortality (v prípade systolického SZ to bolo 0,69 pre celkový počet a 0,70 pre počet malých HDL častíc vs. v prípade diastolického SZ to bolo v tom istom poradí 0,73 a 0,73, kde dané čísla vyjadrovali adjustované relatívne riziká a v oboch prípadoch bol vzťah počtu častíc s redukovaným výskytom KV príhod významný, S);
- b) väčšia stredná veľkosť HDL častice asociovala so zvýšeným rizikom celkovej mortality (u systolického SZ s hodnotou relatívneho rizika, RR 1,23, S vs. u diastolického SZ s RR 1,35, S);
- c) v prípade výskytu veľkých HDL častíc bola asociácia so zvýšeným rizikom celkovej mortality len v prípade SZ s diastolickou dysfunkciou – a RR 1,29, S).

Tieto (už uvedené) zmeny neboli ovplyvnené zohľadnením (multivariátna analýza) viacerých hodnôt EF, tiež hodnotením diastolického dysfunkcie a hodnotením intraventrikulárnych tlakov.

Hunter et al [17] vyhodnotili i vzťah systémovej inflamácie (prostredníctvom analýzy GlycA v sére) [16,20,21] k funkcii HDL častíc. Preukázali slabší, ale štatisticky významný vzťah medzi GlycA a počtom stredne veľkých a počtom malých HDL častíc. Nenašli asociáciu medzi GlycA a celkovým počtom HDL častíc alebo počtom veľkých HDL častíc.

### Čo táto analýza pre klinickú prax ponúka

Uvedené zmeny (celkový počet HDL častíc, priemerná veľkosť HDL častíc a zmeny počtosti malých i veľkých HDL častíc) v porovnaní s kontrolnou skupinou pacientov (podobných charakteristík len bez prítomnosti SZ), boli výraznejšie zastúpené u chorých so systolickým SZ a menej u pacientov so SZ pri normálnej EF. A tieto zmeny u oboch typov SZ asociovali s výskytom (nežiaducich) KV príhod. Teda získané údaje poukazujú na to, že počet HDL častíc a ich subfrakcií je významným markerom reziduálneho KV rizika u chorých so SZ. Tieto údaje tiež ukazujú významné rozdiely v metabolizme HDL častíc u oboch typov SZ.

Aj Potočnjak et al [22] podobne ako Hunter et al [17] preukázali inverzný vzťah medzi počtom všetkých HDL častíc a aj počtom malých HDL častíc a 3-mesačným prežívaním pacientov hospitalizovaných pre akútne SZ. Avšak štúdia Huntera et al [17] bola počtom pacientov robustnejšia a preukázala vzťah aj k celkovej mortalite, ale aj k veľkým KV príhodám. Tiež tento vzťah potvrdila pre oba typy pacientov so SZ. Tieto výsledky naznačujú, že počet HDL častíc a aj ich subfrakcií a tiež ich veľkosť sú i dobrým biomarkerom prognózy pacientov so SZ a mohli by i naznačovať smer pre nové liečebné prístupy.

Inverzný vzťah medzi celkovým počtom HDL-c častíc a počtom malých HDL-c častíc voči výskytu KV príhod i mortality nebol závislý od hodnôt EF a ani od hodnôt diastolického dysfunkcie či intrakardiálneho ľavokomorového tlaku.

Nálezky neboli ovplyvnené ani multivariátnym zohľadnením viacerých metabolických a zápalových faktorov, ktoré by mohli ovplyvniť zloženie i funkciu HDL častíc (GlucA parameter, diabetes, BMI, ApoB<sub>1</sub>, triglyceridy) [23,24]. Patomechanizmus stojaci za in-

verzným vzťahom malých HDL částic s mortalitou/KV príhodami nie je objasnený. Isté údaje naznačujú, že malé HDL-c částice zabezpečujú výraznejšie reverzný cholesterolový transport, majú antiinflamačný, antioxidantívny, endotel-protéktívny vplyv v porovnaní s väčšími HDL částicami [2,8,9]. HDL částice podporujú uvoľňovanie prostacyklínu z hladkosvalových cievnych buniek (cestou COX-2 dráhy) a tiež inhibujú expresiu adhezívnych molekúl na endotelových bunkách (aktivovaných cytokínmi [25,26]).

I táto práca sčasti naznačuje cesty budúceho prístupu k prevencii/liečbe pacientov so SZ, a to cestou ovplyvnenia tiež HDL-c částic (a nielen liečbou LDL-c).

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0112/17 a grantom VEGA1/0807/18

## Literatúra

- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62(5): 707–714. doi: 10.1016/0002-9343(77)90874-9.
- Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS et al. High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2013; 7(5): 484–525. doi: 10.1016/j.jacl.2013.08.001.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2255–2267. doi: 10.1056/NEJMoa1107579.
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367(22): 2089–2099. doi: 10.1056/NEJMoa1206797.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2109–2122. doi: 10.1056/NEJMoa0706628.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver out-comes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; 34(17): 1279–1291. doi: 10.1093/eurheartj/ehs055.
- Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(20): 1933–1942. doi: 10.1056/NEJMoa1609581.
- Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A et al. HDL-targeted therapies: progress, failures and future. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13(6): 445–464. doi: 10.1038/nrd4279.
- McGarrah RW. Refocusing the AIM on HDL in the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2016; 251: 531–533. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.051.
- Mackey RH, Greenland P, Goff DC et al. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(6): 508–516. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.060.
- Yu S, Yarnell JW, Sweetnam P et al. High density lipoprotein subfractions and the risk of coronary heart disease: 9-years follow-up in the Caerphilly Study. *Atherosclerosis* 2003; 166(2): 331–338. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00361-1
- Kim DS, Burt AA, Rosenthal EA et al. HDL-3 is a superior predictor of carotid artery disease in a case-control cohort of 1725 participants. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3): e000902. doi: 10.1161/JAHA.114.000902.
- Martin SS, Khokhar AA, May HT et al. HDL cholesterol subclasses, myocardial infarction, and mortality in secondary prevention: the Lipoprotein Investigators Collaborative. *Eur Heart J* 2015; 36(1): 22–30. doi: 10.1093/eurheartj/ehu264.
- McGarrah RW, Craig DM, Haynes C et al. High-density lipoprotein subclass measurements improve mortality risk prediction, discrimination and reclassification in a cardiac catheterization cohort. *Atherosclerosis* 2016; 246: 229–235. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.012.
- Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med* 2011; 17(10): 594–603. doi: 10.1016/j.molmed.2011.05.013.
- Jeyarajah EJ, Cromwell WC, Otvos JD. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Lab Med* 2006; 26(4): 847–870. doi: 10.1016/j.cll.2006.07.006.
- Hunter WG, McGarrah RW, Kelly JP et al. High-density lipoprotein particle subfractions in Heart Failure with preserved or reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(2): 177–186. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.059.
- Shah SH, Granger CB, Hauser ER et al. Reclassification of cardiovascular risk using integrated clinical and molecular biosignatures: design of and rationale for the Measurement to Understand the Reclassification of Disease of Cabarrus and Kannapolis (MURDOCK) Horizon 1 Cardiovascular Disease-Study. *Am Heart J* 2010; 160(3): 371–379.e372. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.051.
- Kraus WE, Granger CB, Sketch MH Jr et al. A guide for a cardiovascular genomics biorepository: the CATHGEN experience. *J Cardiovasc Transl Res* 2015; 8(8): 449–457. doi: 10.1007/s12265-015-9648-y.
- Akinuolie AO, Buring JE, Ridker PM et al. A novel protein glycan biomarker and future cardiovascular disease events. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(5): e001221. doi: 10.1161/JAHA.114.001221.
- McGarrah RW, Kelly JP, Craig DM et al. A novel protein glycan-derived inflammation biomarker independently predicts cardiovascular disease and modifies the association of HDL subclasses with mortality. *Clin Chem* 2017; 63(1): 288–296. doi: 10.1373/clinchem.2016.261636.
- Potočnjak I, Degoricija V, Trbušič M et al. Serum concentration of HDL particles predicts mortality in acute heart failure patients. *Sci Rep* 2017; 7: 46642. doi: 10.1038/srep46642.
- Akinuolie AO, Paynter NP, Padmanabhan L et al. High-density lipoprotein particle subclass heterogeneity and incident coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7(1): 55–63. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000675.
- El Harchaoui K, Arsenaault BJ, Franssen R et al. High-density lipoprotein particle size and concentration and coronary risk. *Ann Intern Med* 2009; 150(2): 84–93. doi: 10.7326/0003-4819-150-2-200901200-00006.
- Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR et al. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(11): 1987–1994.
- Cockerill GW, Saklatvala J, Ridley SH et al. High-density lipoproteins differentially modulate cytokine-induced expression of E-selectin and cyclooxygenase-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(4): 910–917.

Doručeno do redakce: 30. 7. 2019

Přijato po recenzii: 16. 8. 2019

**prof. MUDr. Ján Murín, CSc.**

[www.unb.sk](http://www.unb.sk)

[jan.murin@gmail.com](mailto:jan.murin@gmail.com)