

Sekundární dyslipidemie navozená současnými perorálními kontraceptivy

V. Soška^{1,2}, J. Fiala³, K. Nebeská³, D. Hrubá³

¹ Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

² II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

³ Ústav preventivního lékařství Lékařské fakulty MU Brno, přednosta prof. MUDr. Zuzana Brázdová, DrSc.

Souhrn: Cíl práce: Vyšetřit změny krevních lipidů a lipoproteinů po nasazení moderních preparátů perorální hormonální kontracepce a posoudit, zda má tato dyslipidemie aterogenní charakter. Metody, soubor osob: Bylo vyšetřeno 44 žen, průměrného věku $22,7 \pm 3,5$ let; BMI $21,4 \pm 2,5$ kg/m²; pas $71,9 \pm 7,1$ cm; TK $115,7 \pm 12,2/70,1 \pm 8,3$ mm Hg. Koncentrace celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů, apolipoproteinu A1, apolipoproteinu B byly vyšetřeny před nasazením antikoncepce a za tři měsíce jejího užívání. Výsledky: Po třech měsících došlo ke zvýšení hladiny celkového cholesterolu ($4,19 \pm 0,80$ vs $4,75 \pm 0,79$ mmol/l; $p < 0,001$), LDL-cholesterolu ($2,10 \pm 0,64$ vs $2,32 \pm 0,66$ mmol/l; $p = 0,23$), HDL-cholesterolu ($1,71 \pm 0,42$ vs $1,90 \pm 0,45$ mmol/l; $p < 0,001$), triglyceridů ($0,85 \pm 0,36$ vs $1,18 \pm 0,50$ mmol/l; $p < 0,001$), apolipoproteinu A1 ($1,55 \pm 0,33$ vs $1,88 \pm 0,44$ g/l; $p < 0,001$), apolipoproteinu B ($0,58 \pm 0,15$ vs $0,69 \pm 0,19$ g/l; $p < 0,001$). Poměry celkový cholesterol/HDL-cholesterol a apolipoprotein B/apolipoprotein A1 se mezi 1. a 2. vyšetřením signifikantně nezměnily. Závěr: Kombinovaná hormonální antikoncepce zvyšuje po třech měsících statisticky významně koncentraci triglyceridů, celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteinu A1 a apolipoprotein B. Přitom poměr celkový cholesterol/HDL-cholesterol ani poměr apolipoprotein B/apolipoprotein A1 se signifikantně nezměnily, proto nelze považovat dyslipidemii navozenou hormonální kontracepcí za proaterogenní.

Klíčová slova: hormonální antikoncepce – dyslipidemie – apolipoprotein A1 – apolipoprotein B

Secondary dyslipidaemia after oral contraceptives

Summary: The aim of the study: To examine changes to blood lipid and lipoprotein levels following introduction of modern oral hormonal contraception agents and to evaluate atherogenic character of this dyslipidemia. Methods, patient sample: Forty four women of the mean age of 22.7 ± 3.5 years, BMI 21.4 ± 2.5 kg/sqm, waste line 71.9 ± 7.1 cm and BP $115.7 \pm 12.2/70.1 \pm 8.3$ mm Hg were included. Total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, apolipoprotein A1 and apolipoprotein B levels were assessed before the introduction of contraception and 3 months into the treatment. Results: Following 3 months of treatment, increase in the total cholesterol (4.19 ± 0.80 vs 4.75 ± 0.79 mmol/l; $p < 0.001$), LDL-cholesterol (2.10 ± 0.64 vs 2.32 ± 0.66 mmol/l; $p = 0.23$), HDL-cholesterol (1.71 ± 0.42 vs 1.90 ± 0.45 mmol/l; $p < 0.001$), triglycerides (0.85 ± 0.36 vs 1.18 ± 0.50 mmol/l; $p < 0.001$), apolipoprotein A1 (1.55 ± 0.33 vs 1.88 ± 0.44 g/l; $p < 0.001$) and apolipoprotein B (0.58 ± 0.15 vs 0.69 ± 0.19 g/l; $p < 0.001$) levels was observed. The total cholesterol/HDL cholesterol and apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratios have not changed significantly between the two assessments. Conclusion: Three-month treatment with combined hormonal contraception resulted in statistically significantly increased concentrations of triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoprotein A1 and apolipoprotein B. At the same time, total cholesterol/HDL cholesterol and apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratios have not changed significantly and thus hormonal contraception-induced dyslipidemia should not be regarded as proatherogenic.

Key words: hormonal contraception – dyslipidemia – apolipoprotein A1 – apolipoprotein B

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO), především srdeční infarkt, cévní mozková příhoda a tromboembolická nemoc, jsou hlavními příčinami mortality mužů i u žen. U žen ve věku 35–44 let je však úmrtnost na KVO ve srovnání s muži několikanásobně nižší: úmrtí na infarkt myokardu se vyskytuje s frekvencí 1–7 na 100 000 žen, což je 3–5krát méně než u mužů stejné věkové skupiny, podobně úmrtnost na

cévní mozkové příhody je u žen ve věku 35–44 let pouze 4–12 na 100 000 žen, což je asi o polovinu méně než u mužů obdobného věku [1]. Hlavní protektivní vliv na vznik KVO u žen v reprodukčním věku mají nepochybně vlivy hormonální, především estrogenu. Fyziologické hladiny estrogenů působí přímo na cévní stěnu, kde omezují hromadění cholesterolu, zvyšují syntézu oxidu dusnatého, tlumí syntézu vazokonstrikčních působků, mají antioxi-

dační účinky a tlumí proliferaci hladkých svalových buněk v cévní stěně [2]. Přinejmenším stejně významný je jejich vliv na krevní lipidy: ve fyziologických koncentracích zvyšují hladinu HDL-cholesterolu (HDL-Ch), pravděpodobně útlumem aktivity jaterní lipázy, a snižují LDL-cholesterol (LDL-Ch), zřejmě aktivací LDL receptorů v játrech [3].

V postmenopauzálním věku se u žen většinou zvyšuje koncentrace celkového

Tab. 1. Progestiny zastoupené v hormonální antikoncepci a počty žen ve skupinách.

	Účinná látka	Počet žen	Procento žen z celého souboru
progestin s reziduální androgenní aktivitou	levonorgestrel	3	7 %
progestin se slabou androgenní aktivitou	desogestrel etonogestrel gestodene norgestimate	12	27 %
progestin bez androgenní nebo s antiandrogenní aktivitou	cyproteron acetate dienogest drospirenone	25	57 %
chybí informace		4	9 %
celkem		44	100 %

cholesterolu (T-Ch), LDL-Ch a triglyceridů (Tg) a klesá HDL-Ch a současně narůstá riziko KVO. Tuto dyslipidemii (DLP) může upravit hormonální substituce. Intervenční studie s hormonální substituční léčbou skutečně DLP upravily, nedošlo ale k redukci KVO, v některých studiích se dokonce morbidita a mortalita na KVO zvýšila [4–6]. Výsledky těchto studií však ovlivňuje řada faktorů, např. druh a dávka hormonů, především ale včasnost zahájení substituční léčby [7,8].

Sekundární DLP mohou navodit i zvýšené hladiny ženských hormonů. Typickým příkladem je „fyziologická“ DLP v těhotenství, kdy se koncentrace LDL-Ch zvyšuje až o 25%, koncentrace Tg až 2,5krát, zvyšuje se ale i koncentrace HDL-Ch [9].

Také při hormonální antikoncepci se mohou zvyšovat hladiny krevních lipidů. Především starší typy kontraceptiv s vyššími dávkami hormonů indukují výrazné sekundární DLP [10]. Vliv moderních preparátů je nejednoznačný, často navozují mírnou DLP, přičemž hladina LDL-Ch nemusí být změněna. Nevyřešenou otázkou zůstává, zda užívání hormonální antikoncepce ovlivňuje nejen krevní lipidy, ale i kardiovaskulární riziko žen [11].

Cílem naší práce bylo zjistit, jaké konkrétní změny krevních lipidů a lipoproteinů jsou po nasazení současných moderních preparátů perorální

hormonální kontracepce indukovány a dále posoudit, zda má tato DLP ategenní charakter.

Soubor a metody vyšetření

Do souboru byly zařazeny ženy, u kterých byla nově zahajována hormonální perorální antikoncepce a které podepsaly informovaný souhlas s účastí ve studii. Vylučujícími kritérii byla hormonální antikoncepce do tří měsíců před zařazením do sledování, jakákoliv hormonální léčba, obezita (BMI 30 kg/m² a více a/nebo obvod pasu nad 88 cm), hypertenze (TK ≥ 140/90 mm Hg). Vylučujícím kritériem byla rovněž přítomnost metabolického syndromu (splnění kritérií NCEP ATP III). Vyloučeny byly dále ženy, u kterých byla přítomna DLP ještě před nasazením antikoncepce. DLP byla v tomto případě definována jako hladina T-Ch nad 5,0 a/nebo LDL-Ch nad 3,0 a/nebo Tg nad 1,7 a/nebo HDL-Ch pod 1,0 mmol/l a/nebo medikace hypolipidemiky. Zjišťovány byly dále kuřácké návyky, ale vzhledem k malému počtu účastnic v současné fázi studie není předmětem této práce hodnotit případné rozdíly mezi kuřáčkami a nekuřáčkami.

Odběry krve a laboratorní vyšetření

Odběry krve byly provedeny ráno nalačno po 8–10 hod lačnění, všechna laboratorní vyšetření byla provedena ve

stejně laboratoři. Byly stanoveny následující analyty: T-Ch, HDL-Ch, Tg, apolipoprotein A1 (apo A1), apolipoprotein B (apo B). Vyšetření byla provedeno na analyzátoru ADVIA 1650, byly použity diagnostické soupravy Pliva Lachema. Vypočteny byly dále tyto parametry: LDL-Ch podle Friedewaldovy rovnice, poměr T-Ch/HDL-Ch, poměr apo B/apo A1.

Laboratorní vyšetření a antropometrická měření (výška, váha, BMI, krevní tlak, obvod pasu) byla provedena před nasazením hormonální antikoncepce a po třech měsících jejího užívání. Studie bude dále pokračovat dalším vyšetřením po šesti měsících, u kuřáček bude poté provedena intervence se snahou o nekouření a s laboratorním vyšetřením po dalších 3 a 6 měsících.

V této práci jsou prezentovány výsledky souboru 44 žen průměrného věku 22,7 ± 3,5 let, z toho 17 (39%) kuřáček, u kterých již jsou ukončena první dvě vyšetření (před nasazením antikoncepce a po třech měsících). Použité preparáty hormonální antikoncepce obsahovaly jako estrogenní složku vždy ethinylestradiol v dávce 15–40 µg, v jednom případě šlo o preparát bez estrogenní složky, pouze s progestinem. Progestinová složka byla v preparátech zastoupena řadou látek lišících se svojí reziduální androgenní aktivitou (tab. 1).

Statistické zpracování dat

K posouzení statistické významnosti rozdílů laboratorních parametrů a antropometrických údajů (tělesná hmotnost, obvod pasu, BMI) mezi prvním a druhým vyšetřením byl použit párový T-test, data byla zpracována pomocí statistického programu SPSS verze 15.

Výsledky

Základní antropometrické údaje (hmotnost, BMI, obvod pasu, krevní tlak) se mezi prvním a druhým vyšetřením statisticky významně nezměnily (tab. 2). Tříměsíční hormonální antikoncepce vedla ke statisticky významnému vzestupu všech měřených složek

krevních lipidů a lipoproteinů: T-Ch, HDL-Ch, LDL-Ch, Tg, apo A1, apo B (tab. 3). K posouzení toho, zda hormonálně navozená DLP má aterogenní charakter, byly využity vypočtené hodnoty poměru T-Ch/HDL-Ch a poměru apo A1/apo B. Tyto vypočtené ukazatele se po třech měsících hormonální antikoncepce statisticky významně nezměnily (tab. 4).

Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl ve změnách koncentrací krevních lipidů a lipoproteinů mezi skupinou žen užívajících progestin se slabou androgenní aktivitou a skupinou užívající progestin bez androgenní (resp. s antiandrogenní) aktivitou.

Diskuze

V našem souboru žen zvyšovaly současné moderní preparáty hormonální antikoncepce po 3 měsících prakticky všechny základní složky krevních lipidů a lipoproteinů: T-Ch, LDL-Ch, HDL-Ch, Tg, apo A1, apo B. Kombinovaná perorální kontraceptiva patří k lékům, které mají na krevní lipidy a lipoproteiny nesporný vliv. Přitom estrogenní složka (kterou je dnes prakticky výlučně ethinylestradiol) dle literárních údajů snižuje hladinu LDL-Ch a zvyšuje HDL-Ch a Tg [12–14]. Snižování LDL-Ch je popisováno jako výsledek zvýšení exprese LDL receptorů účinkem estrogeneru. Zvýšená exprese LDL receptorů byla popsána i po kombinaci etinylestradiolu s progestinem desogestrellem [3]. Co se týče progestinové složky, u antiandrogenního progestinu (cyproteron acetát), využívaného velmi často v kombinaci s ethinylestradiolem k léčbě akné, byl prokázán významný nárůst hladin Tg a HDL-Ch, LDL-Ch byl však snížen [15]. Progestin drospirenon zvyšoval HDL-Ch a Tg [16]. Námi nalezený vzestup hladiny Tg i HDL-Ch je v souladu s literárními údaji [9,16]. Naproti tomu signifikantní zvýšení LDL-C v našem souboru je v kontrastu k většině prací popisujících snížení LDL-Ch vlivem moderních nízkodávkovaných preparátů [15,17,18]. Signifikantní pokles LDL-Ch byl pro-

Tab. 2. Základní antropometrické údaje vyšetřené souboru 44 žen.

	1. vyšetření	2. vyšetření	P
hmotnost (kg)	60,4 ± 7,9	60,6 ± 7,7	0,564
BMI (kg/m ²)	21,2 ± 2,3	21,3 ± 2,2	0,574
obvod pasu (cm)	71,9 ± 7,1	72,5 ± 7,1	0,141
krevní tlak systola (mm Hg)	115,7 ± 12,2	116,4 ± 11,2	0,706
krevní tlak diastola (mm Hg)	70,1 ± 8,3	70,9 ± 7,4	0,501

1. vyšetření – před nasazením hormonální antikoncepce, 2. vyšetření – po 3 měsících hormonální antikoncepce

Tab. 3. Krevní lipidy a lipoproteiny při 1. a 2. vyšetření (n = 44).

	1. vyšetření	2. vyšetření	P
celkový cholesterol	4,19 ± 0,80	4,75 ± 0,79	< 0,001
triglyceridy	0,85 ± 0,36	1,18 ± 0,50	< 0,001
HDL-cholesterol	1,71 ± 0,42	1,90 ± 0,45	< 0,001
LDL-cholesterol	2,10 ± 0,64	2,32 ± 0,66	= 0,023
apolipoprotein A1	1,55 ± 0,33	1,88 ± 0,44	< 0,001
apolipoprotein B	0,58 ± 0,15	0,69 ± 0,19	< 0,001

1. vyšetření – před nasazením hormonální antikoncepce, 2. vyšetření – po 3 měsících hormonální antikoncepce

Tab. 4. Hodnoty vypočtených indexů krevních lipidů a lipoproteinů při 1. a 2. vyšetření (n = 44).

	1. vyšetření	2. vyšetření	P
T-Ch/HDL-Ch	2,54 ± 0,58	2,61 ± 0,60	= 0,241
apo B/apo A1	0,39 ± 0,12	0,39 ± 0,15	= 0,729

1. vyšetření – před nasazením hormonální antikoncepce, 2. vyšetření – po 3 měsících hormonální antikoncepce, T-Ch/HDL-Ch – poměr celkový cholesterol/HDL-cholesterol, apoB/apoA1 – poměr apolipoprotein B/apolipoprotein A1

kázán i při použití preparátu starší generace [14]. V některých pracích neměla hormonální kontracepce žádný významný vliv na hladinu LDL-Ch [16]. Mírný, ale statisticky nevýznamný vzestup LDL-Ch byl popsán po kombinaci ethinylestradiolu s levonorgestrellem [19]. Zatímco použití etinylestradiolu je v současných kontraceptivech pravidlem, složka progestinová se u jednotlivých preparátů liší, což by mohlo výslednou hladinu LDL-Ch ovlivnit. Nicméně i u desogestrelu i levonorgestrelu bylo popsáno mírné snížení LDL-Ch [9]. Podobné zvýšení LDL-Ch jako v našem souboru však bylo nalezeno v kanadské studii [20]. V práci však nebylo zkoumáno, jaké preparáty ženy užívaly. Vliv hormonální an-

tikoncepce na hladinu LDL-Ch tedy není uniformní ani při použití stejných preparátů, a je tedy zřejmé, že hladinu krevních lipidů pravděpodobně ovlivňují současně i další faktory, např. vlivy zevního prostředí (výživové zvyklosti, životní styl, kouření atd.).

Pro posuzování toho, zda je navozená DLP aterogenní, však nemusí být rozhodující absolutní hodnoty LDL-Ch a HDL-Ch. Pro predikci rizika KVO je citlivějším ukazatelem poměr mezi T-Ch/HDL-Ch [21,22]. Pokud dojde současně k vzestupu LDL-Ch i HDL-Ch, nemusí být poměr T-Ch/HDL-Ch změněn. To bylo potvrzeno i v našem souboru. Některé práce popisují i pokles „aterogenního indexu“ po kontraceptivech [15]. Přípravky obsahující pro-

gestiny s vyšší androgenní aktivitou (např. levonorgestrel) mohou naopak aterogenní index zvýšit [19]. Obecně méně nepříznivých účinků na aterogenní index mají progestiny 3. generace (např. norgestimát, gestoden, desogestrel), které však více zvyšují hladiny Tg. Zvýšená hladina Tg je přitom větším rizikovým faktorem pro ženy než pro muže [23]. Ještě citlivějšími parametry pro posuzování rizika KVO jsou apo A1 a apo B. Řada prospektivních i intervenčních studií prokázala, že apo B je lepším ukazatelem rizika ICHS než hodnoty T-Ch, LDL-Ch i HDL-Ch [24,25]. Zvláště cenný je tento ukazatel u pacientů s hypertriglyceridemií, která je při perorální kontracepci velmi často přítomna. Nejlépe pak odráží poměr počtu i kvality aterogenních a antiaterogenních částic poměr apo B/apo A1, který má také nejvyšší prediktivní sílu z hlediska rizika KVO [26,27]. V naší práci jsme prokázali po kombinované hormonální kontracepci signifikantní zvýšení obou hlavních apolipoproteinů: jak „proaterogenního“ apo B, tak i „antiaterogenního“ apo A1. Protože se poměr apo B/apo A1 nezměnil, lze z toho dovozovat, že DLP navozená hormonální antikoncepcí, kterou jsme našli v naší práci, zřejmě nemá (ani přes vzestup LDL-Ch a apo B) „proaterogenní“ charakter. Pokusili jsme se také zjistit, zda se v účinku na krevní lipidy liší skupina žen užívajících progestin se slabou androgenní aktivitou a skupina užívající progestin bez androgenní (resp. s antiandrogenní) aktivitou. Rozdíly ve všech sledovaných parametrech krevních lipidů mezi těmito skupinami žen však nenabýly statistické významnosti, to však může být ovlivněno i zatím relativně malými počty žen v obou souborech.

Závěr

Perorální kombinovaná hormonální kontracepce vedla po 3 měsících ke statisticky významnému vzestupu krevních lipidů i lipoproteinů (T-Ch, LDL-Ch, Tg, HDL-Ch, apo A1, apo B). Přitom hodnoty poměru T-CH/HDL-Ch a po-

měru apo B/apo A1 se statisticky významně nezměnily. Z těchto výsledků lze usuzovat, že DLP navozená současně používanými preparáty perorální hormonální kontracepce nemá aterogenní charakter a nemá vliv na výši kardiovaskulárního rizika žen.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NR 8841-4.

Literatura

1. Crosignani PG for the ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. Hum Reprod Update 2006; 12: 483–497.
2. Dubey RK, Imthurn B, Zacharia LC et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: Where went wrong and where do we go from here? Hypertension 2004; 44: 789–795.
3. Ramakrishnan G, Rana A, Das C et al. Study of low-density lipoprotein receptor regulation by oral (steroid) contraceptives: desogestrel, levonorgestrel and ethinyl estradiol in JEG-3 cell line and placental tissue. Contraception 2007; 76: 297–305.
4. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnahan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 522–529.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women – Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321–333.
6. Hulley SB, Grady D, Bush T et al. for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605–613.
7. Derry PS. Update on hormones, menopause, and heart disease: evaluating professional responses to the women's health initiative. Health Care Women Int 2008; 29: 720–737.
8. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S et al. Updating the EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study. Maturitas 2006; 55: 1–4.
9. Knopp RH, Broyles FE, Cheung M et al. Comparison of the lipoprotein, carbohydrate, and hemostatic effects of phasic oral contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel. Contraception 2001; 63: 1–11.

10. Tikkanen MJ. Role of plasma lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerotic disease, with special reference to sex hormone effects. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 296–304.

11. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA et al. A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. N Engl J Med 1998; 319: 1313–1317.

12. Svačina Š. Vedlejší účinky farmakoterapie na hladinu lipidů. Vnitř Lék 2007; 53: 408–411.

13. Marek J, Hána V, Kršek M. Jak ovlivňují kortikoidy, růstový hormon a estrogeny lipidy a aterosklerózu. Vnitř Lék 2007; 53: 386–390.

14. Wiegratz I, Jung-Hoffmann C, Gross W et al. Effect of two oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene or norgestimate on different lipid and lipoprotein parameters. Contraception 1998; 58: 83–91.

15. Falsetti L, Pasinetti E. Effect of long term administration of an oral-contraceptive containing ethinylestradiol and cyproteron-acetate on lipid-metabolism in women with polycystic-ovary-syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 56–60.

16. Gaspard U, Endrikat J, Desager JP et al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. Contraception 2004; 69: 271–278.

17. Shawe J, Lawrenson R. Hormonal contraception in women with diabetes mellitus: special considerations. Treat Endocrinol 2003; 2: 321–330.

18. Klipping C, Marr J. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 20 µg combined with either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism. Contraception 2005; 71: 409–416.

19. Scharnagl H, Petersen G, Nauck M et al. Double-blind, randomized study comparing the effects of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol (20 mg or 30 mg) and levonorgestrel (100 mg or 150 mg) on lipoprotein metabolism. Contraception 2004; 69: 105–113.

20. Connelly PW, Stachenko S, MacLean DR et al. The prevalence of hyperlipidemia in women and its association with use of oral contraceptives, sex hormone replacement therapy and nonlipid coronary artery disease risk factors. Can J Cardiol 1999; 15: 419–427.

21. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive

value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007–2011.

22. Middleton J. Effect of analytical error on the assessment of cardiac risk by the high-sensitivity c-reactive protein and lipid screening model. *Clin Chem* 2002; 48: 1955–1962.

23. Austin M, Thompson GR, Hulley SB et al. Triglycerides are an independent risk factor for coronary heart disease – A debate. *Atherosclerosis* 1997; 134: 6.

24. Walldius G, Jungner I, Holme I et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein

A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026–2033.

25. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten country panel. *J Intern Med* 2006; 259: 247–258.

26. Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoA1, apoB and lipoprotein(a) are the best predictors of stable coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 1015–1021.

27. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH et al. The apoB/apoA-1 ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 1355–1363.

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: vladimir.soska@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 25. 1. 2009

Přijato po recenzi: 24. 3. 2009

www.praktickagyneekologie.cz