

Differenze sessuali nel metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche

C. STEFANUTTI¹, C. MOROZZI¹, G. PERRONE², P. GALOPPI², F.R. PATACCHIOLI³

RIASSUNTO: Differenze sessuali nel metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche.

C. STEFANUTTI, C. MOROZZI, G. PERRONE, P. GALOPPI, F.R. PATACCHIOLI

Si ritiene comunemente che gli ormoni sessuali siano importanti regolatori della cinetica dei lipidi plasmatici e siano responsabili dei dimorfismi sessuali del profilo plasmatico dei lipidi e delle lipoproteine. Gli Autori analizzano in questo contesto i risultati di studi che hanno valutato la cinetica dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche nell'uomo e gli effetti della somministrazione esogena di ormoni sessuali alla luce delle odierne conoscenze. È ormai chiaro che le normali alterazioni fisiologiche dell'assetto ormonale (ad esempio, durante la menopausa o durante il ciclo mestruale) non influenzano in modo significativo l'omeostasi dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche. Inoltre, gli estrogeni somministrati per via parenterale o non hanno effetti o hanno effetti favorevoli piuttosto irrilevanti, mentre gli estrogeni somministrati per via orale hanno la capacità di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi; un effetto in realtà, non coerente con le differenze sessuali che si osservano, ma che potrebbe essere dovuto all'"effetto di primo passaggio" epatico. Gli effetti dei progestinici e degli androgeni giustificano solo in parte le differenze di concentrazione dei lipidi plasmatici tra uomini e donne. Così, i modulatori fisiologici che sottendono il metabolismo dei lipidi plasmatici responsabili delle differenze tra uomini e donne, restano da chiarire.

SUMMARY: Gender-related differences affecting plasmatic lipid and lipoprotein metabolism.

C. STEFANUTTI, C. MOROZZI, G. PERRONE, P. GALOPPI, F.R. PATACCHIOLI

Male sex is considered a risk factor for the development of coronary heart disease (CHD). However, although men are at higher risk of CVD than are women at younger ages, women's risk of CHD becomes greater as they reach and go beyond menopause. It has been suggested that estrogen may play a protective role against the development of atherosclerosis and related ischemic complications. It is known that estrogen, when administered to postmenopausal women, raises HDL-cholesterol and reduces LDL-cholesterol concentrations, which results in a less atherogenic lipid and lipoprotein profile in plasma. It remains uncertain how this effect is mediated and whether the addition of a progestin may influence adversely a supposed estrogen-related cardioprotective effect. Available evidence suggested a modest relation of the androgens to the lipid and lipoprotein levels. On the contrary, univariate analyses suggested a direct correlation between total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, and triglyceride levels with estradiol. An inverse relation between serum estrone and estradiol and HDL-cholesterol was also suggested. The difference in sex hormones profile between men and women may affect also the incidence of CHD in subjects with hyperlipidemia, through complex mechanisms including not only a change in lipid and lipoprotein profile, but probably inducing a lipid mediated release of pro- and anti-inflammatory mediators in plasma. The relation of endogenous estrogens and androgens to lipid and lipoprotein levels are reviewed.

KEY WORDS: Lipidi e lipoproteine nelle donne - Steroidi sessuali - Menopausa - Contraccettivi orali - Terapia ormonale sostitutiva.
Lipid and lipoprotein in women - Sex steroids - Menopause - Oral contraceptives - Hormonal replacement therapy.

Introduzione

Background

Le donne in pre-menopausa hanno un profilo dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche meno aterogeno rispetto agli uomini. In particolare, le donne hanno maggiori livelli plasmatici di lipoproteine ad alta den-

"Sapienza" Università di Roma, Az. Policlinico "Umberto I", Roma, Italia
¹ U.O. Tecniche Terapeutiche Extracorporee - U.O.C. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale - Dipartimento di Medicina Molecolare - Ambulatorio Aterosclerosi e Centro Ricerca
² Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche
³ Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia V. Erspamer

sità (*High Density Lipoprotein*: HDL), inferiori livelli plasmatici di lipoproteine a bassa densità (*Low Density Lipoprotein*: LDL), di lipoproteine a bassissima densità (*Very Low Density Lipoprotein*: VLDL), di trigliceridi plasmatici totali e di trigliceridi delle VLDL (sia in fase di digiuno, che dopo il pasto) in confronto agli uomini di pari età (1-8). Inoltre, sia la concentrazione che la dimensione media delle VLDL circolanti sono inferiori (per le minori concentrazioni di VLDL grandi e medie); anche la concentrazione delle LDL plasmatiche è inferiore, ma la dimensione media delle LDL è maggiore (ciò è dovuto allo *switch* verso le LDL di maggiori dimensioni a scapito delle piccole LDL) nelle donne rispetto agli uomini (9-16). La concentrazione di HDL circolanti non è diversa in uomini e donne, ma le donne hanno particelle HDL più grandi rispetto agli uomini (a causa dello *switch* che si verifica nel sesso femminile verso le HDL grandi e ricche di colesterolo) (10-12,17,18). Queste differenze nella concentrazione dei lipidi plasmatici, nella concentrazione delle particelle lipoproteiche, nella distribuzione nelle varie sottoclassi e nelle dimensioni delle varie particelle, giustificano probabilmente almeno in parte, l'effetto cardioprotettivo conferito dal genere femminile (9,10).

Obiettivi

Lo scopo di questa *review* è quello di valutare le influenze degli ormoni sessuali sull'assetto lipidico nell'uomo analizzando diversi studi che hanno esaminato le variazioni dei livelli dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche in relazione sia a condizioni fisiologiche (ciclo mestruale, menopausa), che alla somministrazione esogena di ormoni sessuali, al fine di comprendere i meccanismi sottostanti le differenze negli assetti lipidici propri degli uomini e delle donne.

Differenze sessuali nel metabolismo dei lipidi e nella cinetica delle lipoproteine

I meccanismi cinetici che sottendono le differenze nel profilo lipidico plasmatico esistenti tra uomini e donne in pre-menopausa sono stati chiariti solo parzialmente e sono schematicamente riassunti nella Tabella 1. Curiosamente, il dato che nel plasma nelle donne vi siano concentrazioni più basse di trigliceridi delle VLDL e di LDL rispetto agli uomini, è associato ad una accelerata (e non ridotta) produzione di trigliceridi delle VLDL e di LDL. Livelli plasmatici maggiori di trigliceridi associati alle VLDL e la più rapida *clearance* delle LDL compensano questi risultati e in generale allo *steady-state* le concentrazioni dei trigliceridi delle VLDL e delle LDL risultano essere inferiori

(19-23). Al contrario, il tasso di secrezione della apolipoproteina B-100 delle VLDL è inferiore nelle donne rispetto agli uomini. Di conseguenza, le donne producono minori quantità di trigliceridi, ma (in media) producono più VLDL ricche in trigliceridi in confronto agli uomini (20). La dimensione media superiore delle VLDL nascenti facilita probabilmente la rimozione dei trigliceridi associati alle VLDL dalla circolazione, aumentando la loro suscettibilità all'idrolisi mediata dalla lipoprotein lipasi (24). La differenza di sesso per quanto attiene la concentrazione di HDL si rende evidente per la maggiore sintesi di apolipoproteina AI delle HDL (senza differenze nel tasso di rimozione) nelle donne rispetto agli uomini. Inoltre, nelle donne sono maggiori sia la sintesi, che la *clearance* plasmatica della apolipoproteina A-II delle HDL (18). Non sono invece disponibili informazioni riguardanti le possibili differenze sessuali rispetto alla cinetica del colesterolo nelle varie frazioni lipoproteiche negli esseri umani. Tuttavia, studi di tipo sperimentale su animali supportano un importante ruolo degli ormoni sessuali endogeni come mediatori del dimorfismo sessuale nel metabolismo del colesterolo (25).

I possibili fattori confondenti nel diverso assetto ormonale tra sessi

I fattori che mediano la regolazione sesso-specifica della cinetica dei lipidi plasmatici e le concentrazioni dei lipidi non sono chiari. Si ritiene che sia l'influenza degli steroidi sessuali a mediare le differenze di sesso nell'omeostasi dei lipidi plasmatici; un concetto che viene avvalorato dal fatto che la perdita della funzione ovarica dopo la menopausa, così come l'iperandrogenismo nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico (*polycystic ovary syndrome*: PCOS) sembrano aumentare i trigliceridi plasmatici e le concentrazioni del colesterolo LDL, ridurre le concentrazioni del colesterolo HDL e ritardare la *clearance* post-prandiale dei chilomicroni dal plasma (1,10,26-31). Tuttavia, questi dati sono di difficile interpretazione a causa del potenziale effetto di misinterpretazione o francamente confondente dovuto a concomitanti cambiamenti nel grasso corporeo totale, a differenze nella distribuzione del grasso corporeo, alla diversa sensibilità all'insulina che si riscontra in menopausa, così come nella PCOS (29,33). Le donne sane tendono ad aumentare di peso, con aumento in particolare del grasso intra-addominale e tendono a diventare resistenti all'insulina soprattutto dopo la menopausa. Al contrario, le donne con PCOS sono in genere sovrappeso o obese (in particolare obesità addominale) e insulinoresistenti. Questa evidenza potrebbe essere sufficiente per comprendere il meccanismo delle variazioni nell'omeostasi lipi-

TABELLA 1 - DIFFERENZE FENOTIPICHE NEL METABOLISMO LIPIDICO E LIPOPROTEICO TRA LE DONNE IN PRE-MENOPAUSA E POST-MENOPAUSA E I SOGGETTI DI SESSO MASCHILE.

	Differenze sessuali		Effetto della menopausa nelle donne in post-menopausa vs. in pre-menopausa
	Donne in pre-menopausa vs. uomo	Donne in post-menopausa vs. uomo	
Estradiolo	↑↑	↔	↓↓
Progesterone	↑	↔	↓
Testosterone	↓↓	↓↓	↔
Concentrazione dei trigliceridi totali e dei trigliceridi delle VLDL	↓↓	↓	↔
Sintesi dei trigliceridi delle VLDL	↑	↔	↑
Rimozione dei trigliceridi delle VLDL	↑↑	↑	↑
Sintesi della apolipoproteina B-100 delle VLDL	↓	↓	↔
Rimozione della apolipoproteina B-100 delle VLDL	↔	↔	↔
Concentrazione del colesterolo HDL	↑	↑	↔
Sintesi della apolipoproteina A-I delle HDL	↑	↔	↔
Rimozione della apolipoproteina A-I delle HDL	↔	↓	↔
Sintesi della apolipoproteina A-II delle HDL	↑	↔	↔
Rimozione della apolipoproteina A-II delle HDL	↑	↔	↔
Concentrazione del colesterolo LDL	↓	↔	↑
Sintesi della apolipoproteina B-100 delle LDL	↑	↔	↔
Rimozione della apolipoproteina A-I delle HDL	↑↑	↔	↓

↑, aumento, ↓, diminuzione; ↔, nessuna differenza. La doppia freccia indica effetti più pronunciati rispetto alla freccia singola.
 Adattato da: Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):885-93.

dica, poiché il maggiore peso, l'adiposità centrale, l'accumulo di grasso e la diminuita sensibilità all'insulina sono generalmente associati ad un aumento dei trigliceridi e del colesterolo LDL e ad una diminuzione delle concentrazioni di colesterolo HDL (28,32,33). In effetti, i risultati di alcuni studi prospettici e trasversali che sono stati pubblicati nel corso degli ultimi anni, indicano che ciò che è stato tradizionalmente ritenuto essere una dislipidemia associata alla menopausa è, in realtà, una dislipidemia dovuta ad un processo di invecchiamento cronologico piuttosto che relativo alla perdita della funzione ovarica. Forse, l'unica eccezione è un modesto aumento del colesterolo totale e LDL e della concentrazione della apolipoproteina B-100 delle LDL (a causa di una diminuzione del catabolismo della apolipoproteina B-100 delle LDL) che sembra essere specifico della transizione menopausale e indipendente dall'invecchiamento o dalle modifiche della massa grassa e della sua distribuzione (31,34-41). Questi risultati confermano sostanzialmente i risultati di alcuni studi precedenti, longitudinali e trasversali, meno numerosi e sono anche coerenti con l'osservazio-

ne che la menopausa indotta chirurgicamente, senza terapia ormonale sostitutiva non ha, tranne che per alcune modeste variazioni transitorie, alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche dei lipidi e sul profilo delle lipoproteine rispetto a un gruppo di controllo sottoposto a trattamento chirurgico (isterectomia con conservazione delle ovaie) (17,31,37,40-47). Tuttavia, si è recentemente scoperto che il *turnover* dei trigliceridi delle VLDL (cioè la secrezione epatica dei trigliceridi delle VLDL e la *clearance* plasmatica dei trigliceridi delle VLDL) è più veloce in post-menopausa, rispetto alle donne in pre-menopausa, nonostante siano simili i livelli plasmatici di trigliceridi e le concentrazioni dei trigliceridi delle VLDL nei due gruppi posti a confronto (48). Le ragioni esatte di questo fenomeno non sono chiare, ma sono probabilmente legate a differenze di produzione di acidi grassi epatici e differenze nell'architettura di particelle VLDL nascenti che favoriscono una rimozione più efficiente, che può essere ulteriormente potenziata con l'aumento dell'attività della lipoproteina lipasi del tessuto adiposo dopo la menopausa (48,49). Tuttavia, se queste differenze siano

una diretta conseguenza della perdita della funzione ovarica non è ancora chiaro. Allo stesso modo, le donne con PCOS che sono magre e normoinsulinemiche (condizione che si presenta raramente) hanno un profilo dei lipidi plasmatici simile ai soggetti sani, in confronto alle donne della stessa età e con pari distribuzione di tessuto adiposo (50-53). Inoltre, molti studi riportano solo sommarie informazioni riguardo le variazioni delle concentrazioni plasmatiche dei lipidi e lipoproteine durante il ciclo mestruale nelle donne. Queste consistono in piccole riduzioni (del 5-6%) della concentrazione di colesterolo LDL durante la fase luteale, ma in nessun cambiamento nella concentrazione di trigliceridi o di colesterolo HDL (54-56). Le normali alterazioni fisiologiche dell'assetto ormonale quindi, non sembrano influenzare in modo significativo l'omeostasi dei lipidi plasmatici. D'altra parte, gli studi che hanno valutato l'azione degli ormoni sessuali steroidei somministrati come terapia sostitutiva o come terapia integrativa, indicano che essi influiscono

certamente sul metabolismo dei lipidi plasmatici, ma non necessariamente in modo tale da aiutarci a comprendere i meccanismi responsabili delle differenze nella cinetica delle lipoproteine e nel metabolismo dei lipidi tra uomini e donne.

Effetti della somministrazione degli ormoni sessuali sul metabolismo lipidico e lipoproteico

La maggior parte dei dati disponibili riguardanti l'effetto della somministrazione di steroidi sessuali sull'omeostasi dei lipidi plasmatici proviene da studi che hanno valutato gli effetti della terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa (sia naturale, che indotta chirurgicamente). Sono stati esaminati in dettaglio gli effetti di uso di contraccettivi orali nelle donne sane in pre-menopausa e nelle donne con PCOS (57-59). I risultati sono schematicamente riassunti nella tabella 2,

TABELLA 2 - EFFETTI DEGLI ORMONI SESSUALI ESOGENI SUL METABOLISMO LIPIDICO E IPOPROTEICO.

	Estrogeni		Progesterone	Androgeni (per os e per via parenterale)			
	Os	Parenterale		Orale e Parenterale	Aromatici		Non aromatici
			Uomo		Donna	Uomo	Donna
Concentrazione dei trigliceridi totali e delle VLDL	↑↑	↔ o ↓	↓	↔	↔/↑	↔	↔
Sintesi dei trigliceridi delle VLDL	↑↑	?	↔	?	↑↑	?	?
Rimozione dei trigliceridi delle VLDL	↔	?	↑	?	↑	?	?
Sintesi della apolipoproteina B-100 delle VLDL	↑↑	↔	↔	↔	?	?	?
Rimozione della apolipoproteina B-100 delle VLDL	↔	↔	↑	↔	?	?	?
Concentrazione del colesterolo HDL	↑↑	↔ o ↑	↓	↓	↓	↓↓	↓↓
Sintesi della apolipoproteina A-I delle HDL	↑↑	↔	↓↓	↓	↓	↓↓	↓↓
Rimozione della apolipoproteina A-I delle HDL	↔	↔	↓	↑	↑	↑↑	↑↑
Sintesi della apolipoproteina A-II delle HDL	↔	?	?	?	?	?	?
Rimozione della apolipoproteina A-II delle HDL	↔	?	?	?	?	?	?
Concentrazione del colesterolo LDL	↓↓	↔ o ↓	↔ o ↓	↔	↔	↔ o ↑	↔ o ↑
Sintesi della apolipoproteine B-100 delle LDL	↑	↔	↔ o ↑	?	?	?	?
Rimozione LDL della apolipoproteine B-100 delle LDL	↑↑	↔	↔ o ↑	?	?	?	?

N.B. ↑, Incremento; ↓, decremento; ↔, nessun effetto; ?, effetto sconosciuto. La doppia freccia indica effetti più pronunciati rispetto alla freccia singola.
Adattato da: Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(4):885-93.

insieme con i risultati di studi che hanno esaminato le modificazioni nella cinetica di lipidi e lipoproteine plasmatiche. Gli estrogeni non sembrano riprodurre gli effetti favorevoli sul profilo dei lipidi plasmatici che ci si aspetterebbe in base alle differenze nelle concentrazioni plasmatiche di lipidi tra uomini e donne. In breve, le preparazioni di estrogeni per via orale somministrate a donne in post-menopausa, a donne in premenopausa e a donne con PCOS, così come a uomini affetti da carcinoma prostatico, e alle transessuali (da maschio a femmina, non in terapia anti-androgenica), sono in grado di aumentare la concentrazione plasmatica totale e dei trigliceridi delle VLDL, di aumentare la concentrazione di colesterolo HDL e di ridurre le concentrazioni di colesterolo totale e LDL (57-61). Anche se questi effetti sono in qualche modo dose-dipendenti, è improbabile che essi siano unicamente dovuti alla maggiore disponibilità (oltre i valori fisiologici) di estrogeni come avvenuto in questi studi, anche se nelle donne in pre-menopausa e negli uomini sono stati somministrati steroidi sessuali incrementando la loro disponibilità fisiologica normale, le dosi utilizzate in donne in post-menopausa erano considerate comunque basse dosi (57-61). L'effetto ipertrigliceridemizzante degli estrogeni orali è in gran parte dovuto alla maggiore secrezione epatica di grandi particelle VLDL ricche in trigliceridi e, pertanto, associato ad una maggiore secrezione epatica sia della apolipoproteina B-100 delle VLDL, sia dei trigliceridi delle VLDL (57-67). Sebbene la produzione di piccole particelle VLDL sia aumentata (principalmente per la produzione di VLDL grandi, anziché per l'aumentata secrezione epatica diretta), ciò viene controbilanciato da aumenti equivalenti del tasso di rimozione diretta e dalla conversione di queste in lipoproteine a densità intermedia (*Intermediate Density Lipoprotein*: IDL) (62). Complessivamente le VLDL e la quota di trigliceridi delle VLDL che vengono smaltite non sono influenzate dagli estrogeni somministrati *per os* a causa della conversione accelerata delle grandi VLDL in piccole particelle VLDL con un simultaneo rallentamento della conversione diretta delle grandi VLDL in IDL (62-67). L'aumento della concentrazione di colesterolo HDL in risposta al trattamento estrogenico orale è prevalentemente dovuto ad un aumento del contenuto di colesterolo, nella frazione HDL₂ ricca di colesterolo, probabilmente attribuibile all'aumentata produzione dell'apolipoproteina AI delle HDL (con poca o nessuna variazione nella cinetica delle apolipoproteine AII delle HDL) combinata con modifiche o incrementi lievi delle frazioni di rimozione delle apolipoproteine AI delle HDL. Si deve peraltro segnalare che alcuni studi hanno riportato un aumento nella produzione delle apolipoproteine AI delle HDL, associato ad una riduzione nella *clearance* (57-61,64,68-72). La dimi-

nuzione della concentrazione plasmatica di colesterolo LDL in risposta al trattamento estrogenico orale è associato ad un aumento del catabolismo della frazione delle apolipoproteine B-100 delle LDL nelle grandi LDL che è maggiore della sintesi della apolipoproteina B-100 delle LDL (la produzione di piccole particelle LDL è aumentata, ma questo è controbilanciato da aumenti equivalenti delle frazioni rimosse) che si verifica a causa di un aumento della frequenza di conversione delle IDL in LDL, anziché per la produzione diretta epatica delle LDL (57-62,66,73). La riduzione dell'assorbimento del colesterolo alimentare può contribuire all'effetto ipocolesterolemizzante degli estrogeni (73). Sebbene questo effetto dovuto alla terapia estrogenica sia relativamente di modesto significato, è stato osservato non solo dopo somministrazione orale, ma anche in seguito a somministrazione transdermica e potrebbe giustificare i modesti aumenti del colesterolo LDL dopo la menopausa e durante la fase follicolare del ciclo mestruale, quando la disponibilità degli estrogeni endogeni è minore (34-37,40,54,55,73). La somministrazione transdermica di 17 -estradiolo, che mima il normale rilascio endogeno di estrogeni, ha poco o nessun effetto sulla concentrazione di colesterolo HDL (aumento dello 0-5%), riduce solo modestamente (<10%) la concentrazione di colesterolo LDL e non influisce o riduce solo modestamente (<10%) la concentrazione dei trigliceridi nelle donne in pre-menopausa, nelle donne in post-menopausa e nelle donne con PCOS, così come negli uomini sani e negli uomini con cancro alla prostata (57-59,74,75-77). Analogamente, la somministrazione transdermica di estradiolo, in contrasto con la somministrazione orale, non altera né le concentrazioni, né la cinetica dei trigliceridi delle VLDL, delle apolipoproteine B-100 delle VLDL, della apolipoproteina AI delle HDL e della apolipoproteina B-100 delle LDL (66,69,73). La quantità di estradiolo somministrato in questi studi variava da valori superiori a quelli fisiologici (ad esempio, concentrazione plasmatica di estradiolo maggiore di 1000 pmol/litro) a dosi per cui le concentrazioni plasmatiche di estradiolo sono risultate nel *range* di normalità, paragonabili a quelle delle donne sane in pre-menopausa durante il normale ciclo mestruale; esempio <500 pmol/l) (66,69,73,75,76,78,79). È pertanto improbabile che gli estrogeni svolgano un ruolo importante nella regolazione della cinetica dei lipidi plasmatici nelle normali condizioni fisiologiche. I progestinici (somministrati da soli o in combinazione con gli estrogeni) riducono la concentrazione dei trigliceridi, ma hanno anche la capacità di diminuire la concentrazione plasmatica del colesterolo HDL, indipendentemente dalla via di somministrazione, dalla dose e dalla modalità di somministrazione (ciclica o continua), sia in donne in pre-menopausa che in post-menopau-

sa. Peraltro, sembrano avere scarso effetto sui livelli plasmatici di colesterolo LDL e sulla concentrazione della apolipoproteina B-100 delle LDL pur aumentando sia la sintesi, che il tasso di rimozione della apolipoproteina B-100 delle LDL, non influenzando quindi i livelli plasmatici finali (57,58,63,80-88). L'effetto ipotrigliceridemizzante dei progestinici è mediato da una maggiore velocità di *clearance* plasmatica dei trigliceridi delle VLDL e della apolipoproteina B-100 delle VLDL, mentre la riduzione del colesterolo HDL è probabilmente associata alla diminuzione della produzione della apolipoproteina AI delle HDL, che è maggiore della contestuale riduzione della *clearance* (63,68,80). Tuttavia, normali fluttuazioni fisiologiche di secrezione di progesterone durante il ciclo mestruale non influiscono sulla concentrazione e sulla cinetica dei trigliceridi plasmatici, dei trigliceridi delle VLDL e della apolipoproteina B-100 delle VLDL. Non sono disponibili studi che riguardano la cinetica delle LDL e delle HDL durante il ciclo mestruale. In contrasto con la grande quantità di informazioni riguardanti l'effetto degli ormoni sessuali femminili sul metabolismo lipidico, sono disponibili solo dati limitati per quanto riguarda gli androgeni (56). Vi sono alcune evidenze che indicano che l'attivazione del recettore androgenico è probabilmente responsabile almeno in parte delle differenti concentrazioni del colesterolo HDL nei due sessi. Il testosterone (sommministrato per via orale, transdermica o intramuscolare) sia in forma aromatica (esempio: androstenediolo e androstenedione, somministrato per via orale) che non aromatica (esempio: stanozololo, somministrato per via orale) o i derivati androgenici riducono le concentrazioni (in modo dose-dipendente), del colesterolo HDL e della apolipoproteina AI (per la combinazione tra la ridotta produzione della apolipoproteina AI delle HDL e una maggiore velocità del loro catabolismo) sia negli uomini che nelle donne, in pre-menopausa e post-menopausa (89-100). Le riduzioni stanozololo-indotte delle concentrazioni di colesterolo HDL e di apolipoproteina AI (30-50%) sono notevolmente superiori a quelle indotte dal testosterone (8-20%) e dagli androgeni aromatici (5-12%), suggerendo che l'aromatizzazione ottunde gli effetti sfavorevoli degli androgeni sul metabolismo delle HDL (92). D'altra parte, la somministrazione di testosterone è associata a riduzioni solo modeste (<5%) della concentrazione di colesterolo LDL quando somministrato a uomini ipogonadici come terapia sostitutiva, non ha alcun effetto sulla concentrazione di colesterolo LDL negli uomini eugonadici (indipendentemente dalla dose) e nei transessuali (da femmina a maschio) non trattati in precedenza, che ricevono dosi da moderate a elevate potendo aumentare la concentrazione di colesterolo LDL nelle donne peri- e in post-menopausa, quando somministrato per via orale,

ma non per via transdermica (89,91-94). Pertanto, l'azione degli androgeni molto probabilmente non è responsabile delle differenti concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL nei due sessi. Gli effetti di agonisti del recettore degli androgeni sulla concentrazione dei trigliceridi plasmatici e del metabolismo non sono del tutto chiari, ma potrebbero essere sesso-specifici. In uomini sani giovani e anziani, né la somministrazione di testosterone, né di derivati degli androgeni aromatici influenza le concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi (o la concentrazione dei trigliceridi delle VLDL e la concentrazione e la cinetica della apolipoproteina B-100 delle VLDL, indipendentemente dalla via di somministrazione (sia orale, transdermica, o intramuscolare), dalla dose e dalla durata del trattamento (75,90,97,101-103). È possibile, ma improbabile, che la mancanza di effetto sia dovuta al testosterone, in questi studi disponibile in eccesso, perché la terapia a base di testosterone non ha alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi in uomini ipogonadici (91,93,104,105). Nelle donne, gli androgeni aromatici o il testosterone somministrati per via orale, aumentano le concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi a causa di un importante incremento della secrezione epatica dei trigliceridi stessi, che è maggiore del contemporaneo aumento della loro *clearance* plasmatica, mentre gli androgeni non aromatici somministrati per via orale o il testosterone somministrato per via transdermica non hanno alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi (94,99,106,107). L'aumento del peso corporeo dovuto al trattamento androgenico era di importanza irrilevante e con valenza simile tra gli studi (<5%) e quindi non può spiegare i diversi risultati ottenuti (99,106). Quindi, anche se gli androgeni somministrati *per os* nelle donne potrebbero essere responsabili di gran parte degli effetti ipertrigliceridemizzanti, queste osservazioni suggeriscono che anche il processo di aromatizzazione è probabilmente coinvolto nell'apparente effetto sesso-specifico degli androgeni (ipertrigliceridemia nelle donne non negli uomini), perché l'aromatizzazione si svolge prevalentemente nel tessuto adiposo e le donne hanno in genere maggiore adipe corporeo rispetto agli uomini. Questi risultati possono anche fornire un possibile meccanismo responsabile della ipertrigliceridemia in donne obese con PCOS, che hanno un più efficiente meccanismo di aromatizzazione periferica degli androgeni in estrogeni (108,109).

Conclusioni

Capire i meccanismi che sottendono le differenze esistenti nel metabolismo dei lipidi e dei fattori coinvolti nella regolazione della cinetica dei lipidi e nel

profilo dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche tra i due sessi, è importante perché ci sono ormai asseverate differenze significative di incidenza delle malattie cardiovascolari tra gli uomini e le donne. Chiaramente, la visione tradizionale, secondo cui la donna ha un “vantaggio” (cioè un profilo lipidico cardioprotettivo nelle donne in età fertile) è dovuta a differenze nella sfera degli ormoni sessuali. In particolare, la differenza di disponibilità di estrogeni e androgeni tra uomini e donne e tra le donne in pre- e post-menopausa non è interamente supportata dai risultati di studi che hanno esaminato gli effetti delle normali alterazioni fisiologiche nell'assetto ormonale (ad esempio a causa della menopausa o durante il ciclo mestruale) e gli effetti della somministrazione esogena di steroidi sessuali sulla cinetica e sulle concentrazioni dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche (Tabelle 1 e 2) (110,111). Estrogeni somministrati per via parenterale hanno o nessun effetto o solo pochi effetti favorevoli, mentre gli estrogeni somministrati per via orale aumentano le concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi, un fenomeno che non concorda con le differenze sessuali osservate e che potrebbero derivare dall'“effetto di primo passaggio” epatico. Analogamente, gli effetti di progestinici e androgeni spiegano solo in parte le differenze nei livelli plasmatici dei lipidi tra uomini e donne e, almeno nel caso degli androgeni, possono dipendere dal sesso del soggetto. La mancanza, in molti casi, di studi randomizzati, studi placebo-controllo, studi dose-risposta e le ovvie difficoltà nel riprodurre le differenze tra uomini e donne in un ambiente sperimentale (ad esempio, è difficile riprodurre le normali fluttuazioni di estradiolo e progesterone durante il ciclo mestruale o il ritmo circadiano di testosterone) limita l'interpretazione

dei dati disponibili. Il dimorfismo sessuale nel metabolismo lipidico sembra quindi essere il risultato di una complessa rete di interazioni ormonali in combinazione con altri modulatori del metabolismo lipidico, possibilmente sesso-specifici, diretti o indiretti. L'esatta natura di questi fattori non è chiara, ma sono in gioco apparentemente molti altri fattori (ad esempio l'insulina e le adipochine, l'espressione genica e l'*imprinting*) che dovranno essere esplorati in futuro (111-114). Un obiettivo ovvio di approfondimento sperimentale sarebbe la differenza di azione dell'insulina tra uomini e donne. L'insulina è un importante regolatore del metabolismo dei lipidi ed esistono differenze tra i sessi nella sensibilità all'insulina, nel metabolismo del glucosio nel fegato e nei muscoli, ma poco è conosciuto di ciò che attiene le possibili differenze tra i sessi in relazione alla regolazione del metabolismo dei lipidi da parte dell'insulina. È improbabile che le differenze nella composizione corporea tra uomini e donne, anche se queste possono essere causalmente correlate al metabolismo dei lipidi (ad esempio, influenzando la disponibilità degli acidi grassi per la sintesi dei trigliceridi VLDL), siano responsabili di questo fenomeno, perché le differenze che riscontrate nei due sessi del profilo dei lipidi plasmatici persistono anche quando gli uomini e le donne vengono valutati confrontandoli in base alla loro percentuale di grasso corporeo (9,115-123). Tuttavia, l'accumulo di grasso corporeo in eccesso sembra influenzare la cinetica di lipidi e delle lipoproteine in modo diverso negli uomini e nelle donne (2,124,125). I modulatori fisiologici alla base del metabolismo dei lipidi plasmatici responsabili delle differenze tra uomini e donne restano da chiarire (126).

Bibliografia

1. Abbott RD, Garrison RJ, Wilson PW, Epstein FH, Castelli WP, Feinleib M, LaRue C. Joint distribution of lipoprotein cholesterol classes. The Framingham study. *Arteriosclerosis* 1983;3:260-272.
2. Magkos F, Mittendorfer B. Gender differences in lipid metabolism and the effect of obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:245-265, vii.
3. Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ. Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. *J Lipid Res* 1988;29:469-479.
4. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C, Mauriège P, Després JP. Gender difference in postprandial lipemia: importance of visceral adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2448-2455.
5. Georgopoulos A, Rosengard AM. Abnormalities in the metabolism of postprandial and fasting triglyceride-rich lipoprotein subfractions in normal and insulin-dependent diabetic subjects: effects of sex. *Metabolism* 1989;38:781-789.
6. Horton TJ, Commerford SR, Pagliassotti MJ, Bessesen DH. Postprandial leg uptake of triglyceride is greater in women than in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:E1192-E1202.
7. Jensen MD. Gender differences in regional fatty acid metabolism before and after meal ingestion. *J Clin Invest* 1995;96:2297-2303.
8. Nguyen TT, Hernández Mijares A, Johnson CM, Jensen MD. Postprandial leg and splanchnic fatty acid metabolism in nonobese men and women. *Am J Physiol* 1996; 271:E965-E972.
9. Magkos F, Mohammed BS, Mittendorfer B. Effect of obesity on the plasma lipoprotein subclass profile in normoglycemic and normolipidemic men and women. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1655-1664.
10. Freedman DS, Orvos JD, Jeyarajah EJ, Shalurova I, Cupples LA, Parise H, D'Agostino RB, Wilson PW, Schaefer EJ. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem* 2004;50:1189-1200.

11. Johnson JL, Slentz CA, Duscha BD, Samsa GP, McCartney JS, Houmard JA, Kraus WE. Gender and racial differences in lipoprotein subclass distributions: the STRRIDE study. *Atherosclerosis* 2004;176:371-377.
12. Vaidya D, Dobs A, Gapstur SM, Golden SH, Hankinson A, Liu K, Ouyang P. The association of endogenous sex hormones with lipoprotein subfraction profile in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Metabolism* 2008;57:782-790.
13. Zuniã G, Jeliã-Ivanoviã Z, Spasiã S, Stojiljkoviã A, Majkiã-Singh N. Reference values for apolipoproteins A-I and B in healthy subjects, by age. *Clin Chem* 1992;38:566-569.
14. Leino A, Impivaara O, Kaitsaari M, Jãrvisalo J. Serum concentrations of apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, and lipoprotein(a) in a population sample. *Clin Chem* 1995;41:1633-1636.
15. Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PW, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996;42:515-523.
16. De Spirito M, Brunelli R, Mei G, Bertani FR, Ciasca G, Papi M, Arcovito G, Urini F, Parasassi T. Low density lipoprotein aged in plasma forms clusters resembling subendothelial droplets: aggregation via surface sites. *Biophys J* 2006;90(11):4239-47.
17. Velez-Carrasco W, Lichtenstein AH, Li Z, Dolnikowski GG, Lamon-Fava S, Wely FK, Schaefer EJ. Apolipoprotein A-I and A-II kinetic parameters as assessed by endogenous labeling with [(2)H(3)]leucine in middle-aged and elderly men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:801-806.
18. Schaefer EJ, Zech LA, Jenkins LL, Bronzert TJ, Rubalcaba EA, Lindgren FT, Aamodt RL, Brewer HB Jr. Human apolipoprotein A-I and A-II metabolism. *J Lipid Res* 1982;23:850-862.
19. Matthan NR, Jalbert SM, Barrett PH, Dolnikowski GG, Schaefer EJ, Lichtenstein AH. Gender-specific differences in the kinetics of nonfasting TRL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 in men and premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1838-1843.
20. Magkos F, Patterson BW, Mohammed BS, Klein S, Mitterdorfer B. Women produce fewer but triglyceride-rich very low-density lipoproteins than men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1311-1318.
21. Nikkilã EA, Kekki M. Polymorphism of plasma triglyceride kinetics in normal human adult subjects. *Acta Med Scand* 1971;190:49-59.
22. Olefsky J, Farquhar JW, Reaven GM. Sex difference in the kinetics of triglyceride metabolism in normal and hypertriglyceridaemic human subjects. *Eur J Clin Invest* 1974;4:121-127.
23. Watts GF, Moroz P, Barrett PH. Kinetics of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in normolipidemic subjects: pooled analysis of stable-isotope studies. *Metabolism* 2000;49:1204-1210.
24. Karpe F, Bickerton AS, Hodson L, Fielding BA, Tan GD, Frayn KN. Removal of triacylglycerols from chylomicrons and VLDL by capillary beds: the basis of lipoprotein remnant formation. *Biochem Soc Trans* 2007;35:472-476.
25. Hewitt KN, Boon WC, Murata Y, Jones ME, Simpson ER. The aromatase knockout mouse presents with a sexually dimorphic disruption to cholesterol homeostasis. *Endocrinology* 2003;144:3895-3903.
26. Schubert CM, Rogers NL, Remsberg KE, Sun SS, Chumlea WC, Demerath EW, Czerwinski SA, Towne B, Siervogel RM. Lipids, lipoproteins, lifestyle, adiposity and fat-free mass during middle age: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes Lond* 2006;30:251-260.
27. Trémollières FA, Pouilles JM, Caunelle C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis* 1999;142:415-423.
28. Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003;24:183-217.
29. van Beek AP, de Ruijter-Heijstek FC, Erkelens DW, de Bruin TW. Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2737-2741.
30. Masding MG, Stears AJ, Burdge GC, Wootton SA, Sandeman DD. Premenopausal advantages in postprandial lipid metabolism are lost in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3243-3249.
31. Matthan NR, Jalbert SM, Lamon-Fava S, Dolnikowski GG, Wely FK, Barrett HR, Schaefer EJ, Lichtenstein AH. TRL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 and HDL apolipoprotein A-I kinetics as a function of age and menopausal status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1691-1696.
32. Milewicz A, Tworowska U, Demissie M. Menopausal obesity—myth or fact? *Climacteric* 2001;4:273-283.
33. Ferrannini E, Balkau B, Coppack SW, Dekker JM, Mari A, Nolan J, Walker M, Natali A, Beck-Nielsen H. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2885-2892.
34. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, Sutton-Tyrrell K. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2366-2373.
35. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2009;169:1352-1361.
36. Soriguer F, Morcillo S, Hernando V, Valdés S, Ruiz de Adana MS, Oliveira G, Fuentes EG, González I, Tapia MJ, Esteva I, Rojo-Martínez G. Type 2 diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors are no more common during menopause: longitudinal study. *Menopause* 2009;16:817-821.
37. Verhoeven MO, van der Mooren MJ, Teerlink T, Verheijen RH, Scheffer PG, Kenemans P. The influence of physiological and surgical menopause on coronary heart disease risk markers. *Menopause* 2009;16:37-49.
38. Muscelli E, Kozãková M, Flyvbjerg A, Kyriakopoulou K, Astiarraga BD, Glintborg D, Konrad T, Favuzzi A, Petrie J. The effect of menopause on carotid artery remodeling, insulin sensitivity, and plasma adiponectin in healthy women. *Am J Hypertens* 2009;22:364-370.
39. Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, Bascelli A, Schiavon L, Guidotti F, Saugo M, Giacomazzo M, Martini B, Mazza A, D'este D, Pessina AC. Menopause does not affect blood pressure and risk profile, and menopausal women do not become similar to men. *J Hypertens* 2008;26:1983-1992.
40. Peters HW, Westendorp IC, Hak AE, Grobbee DE, Stehouwer CD, Hofman A, Witteman JC. Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999;246:521-528.
41. Perrone G, Liu Y, Capri O, Critelli C, Barillaro F, Galoppi P, Zichella L. Evaluation of the body composition and fat distribution in long-term users of hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:52-5.
42. Ozbey N, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y. Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors in pre- and postmenopausal obese women with similar BMI. *Endocr J* 2002;49:503-509.
43. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colangeli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of

- menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16-year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996;14:729-736.
44. Casiglia E, Ginocchio G, Tikhonoff V, D'Este D, Mazza A, Pizziol A, Pavei A, Ambrosio GB, Piccoli A, Pessina AC. Blood pressure and metabolic profile after surgical menopause: comparison with fertile and naturally-menopausal women. *J Hum Hypertens* 2000;14:799-805.
 45. Fukami K, Koike K, Hirota K, Yoshikawa H, Miyake A. Perimenopausal changes in serum lipids and lipoproteins: a 7-year longitudinal study. *Maturitas* 1995;22:193-197.
 46. De Oliveira e Silva ER, Kong M, Han Z, Starr C, Kass EM, Juo SH, Foster D, Dansky HM, Merkel M, Cundey K, Brinton EA, Breslow JL, Smith JD. Metabolic and genetic determinants of HDL metabolism and hepatic lipase activity in normolipidemic females. *J Lipid Res* 1999;40:1211-1221.
 47. Cheung LP, Pang MW, Lam CW, Tomlinson B, Chung TK, Haines CJ. Acute effects of a surgical menopause on serum concentrations of lipoprotein (a). *Climacteric* 1998;1:33-41.
 48. Magkos F, Fabbri E, Mohammed BS, Patterson BW, Klein S, Mittendorfer B. Estrogen deficiency after menopause does not result in male very-low-density lipoprotein metabolism phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3377-3384.
 49. Ferrara CM, Lynch NA, Nicklas BJ, Ryan AS, Berman DM. Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4166-4170.
 50. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111:607-613.
 51. Oh JY, Lee JA, Lee H, Oh JY, Sung YA, Chung H. Serum C-reactive protein levels in normal-weight polycystic ovary syndrome. *Korean J Intern Med* 2009;24:350-355.
 52. Gen R, Akbay E, Muslu N, Sezer K, Cayan F. Plasma visfatin level in lean women with PCOS: relation to proinflammatory markers and insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:241-245.
 53. Rocha MB, Maranhão RC, Seydell TM, Barcellos CR, Baracat EC, Hayashida SA, Bydlowski SP, Marcondes JA. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and lipid transfer to high-density lipoprotein in young obese and normal-weight patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;93:1948-1956.
 54. Mumford SL, Schisterman EF, Siega-Riz AM, Browne RW, Gaskins AJ, Trevisan M, Steiner AZ, Daniels JL, Zhang C, Perkins NJ, Wactawski-Wende J. A longitudinal study of serum lipoproteins in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E80-E85.
 55. Barnett JB, Woods MN, Lamon-Fava S, Schaefer EJ, McNamara JR, Spiegelman D, Hertzmark E, Goldin B, Longcope C, Gorbach SL. Plasma lipid and lipoprotein levels during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:776-782.
 56. Magkos F, Patterson BW, Mittendorfer B. No effect of menstrual cycle phase on basal very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B-100 kinetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E1243-E1249.
 57. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001;75:898-915.
 58. Fraser IS, Jansen RPS, Lobo RA, Whitehead MI, Crook D. Effects of estrogens and progestogens on plasma lipids and lipoproteins. In: Fraser IS, Jansen RPS, Lobo RA, Whitehead MI eds. *Estrogens and progestogens in clinical practice*. London: Harcourt Brace, Co. Ltd. (Churchill Livingstone); 1998;787-798.
 59. Soares GM, Vieira CS, de Paula Martins W, Dos Reis RM, de Sá MF, Ferriani RA. Metabolic and cardiovascular impact of oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract* 2009;63:160-169.
 60. Eriksson M, Berglund L, Rudling M, Henriksson P, Angelin B. Effects of estrogen on low density lipoprotein metabolism in males. Short-term and long-term studies during hormonal treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1989;84:802-810.
 61. New G, Timmins KL, Duffy SJ, Tran BT, O'Brien RC, Harper RW, Meredith IT. Long-term estrogen therapy improves vascular function in male to female transsexuals. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1437-1444.
 62. Campos H, Walsh BW, Judge H, Sacks FM. Effect of estrogen on very low density lipoprotein and low density lipoprotein subclass metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3955-3963.
 63. Kissebah AH, Harrigan P, Wynn V. Mechanism of hypertriglyceridaemia associated with contraceptive steroids. *Horm Metab Res* 1973;5:184-190.
 64. Schaefer EJ, Foster DM, Zech LA, Lindgren FT, Brewer HB Jr, Levy RI. The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in premenopausal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:262-267.
 65. Fallat RW, Scheel D. Effects of estrogenic compounds on triglyceride kinetics. *Metabolism* 1975;24:537-545.
 66. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikaar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-1204.
 67. Tikkanen MJ, Kuusi T, Nikkilä EA, Sane T. Very low density lipoprotein triglyceride kinetics during hepatic lipase suppression by estrogen. Studies on the physiological role of hepatic endothelial lipase. *FEBS Lett* 1985;181:160-164.
 68. Lamon-Fava S, Postfai B, Diffenderfer M, DeLuca C, O'Connor J Jr, Welty FK, Dolnikowski GG, Barrett PH, Schaefer EJ. Role of the estrogen and progestin in hormonal replacement therapy on apolipoprotein A-I kinetics in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:385-391.
 69. Walsh BW, Li H, Sacks FM. Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1994;35:2083-2093.
 70. Brinton EA. Oral estrogen replacement therapy in postmenopausal women selectively raises levels and production rates of lipoprotein A-I and lowers hepatic lipase activity without lowering the fractional catabolic rate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:431-440.
 71. Quintão EC, Nakandakare E, Oliveira HC, Rocha JC, Garcia RC, de Melo NR. Oral estradiol-17 α raises the level of plasma high-density lipoprotein in menopausal women by slowing down its clearance rate. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125:657-661.
 72. Hazzard WR, Haffner SM, Kushwaha RS, Applebaum-Bowden D, Foster DM. Preliminary report: kinetic studies on the modulation of high-density lipoprotein, apolipoprotein, and subfraction metabolism by sex steroids in a postmenopausal woman. *Metabolism* 1984;33:779-784.
 73. Karjalainen A, Heikkinen J, Savolainen MJ, Bäckström AC, Kesäniemi YA. Mechanisms regulating LDL metabolism in subjects on peroral and transdermal estrogen replacement therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1101-1106.
 74. Lapauw B, Ouwens M, 't Hart LM, Wuyts B, Holst JJ,

- T'Sjoen G, Kaufman JM, Ruige JB. Sex steroids affect triglyceride handling, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and insulin sensitivity: a 1-week randomized clinical trial in healthy young men. *Diabetes Care* 2010;33:1831-1833.
75. Berglund L, Carlström K, Stege R, Gottlieb C, Eriksson M, Angelin B, Henriksson P. Hormonal regulation of serum lipoprotein (a) levels: effects of parenteral administration of estrogen or testosterone in males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2633-2637.
 76. Purnell JQ, Bland LB, Garzotto M, Lemmon D, Wersinger EM, Ryan CW, Brunzell JD, Beer TM. Effects of transdermal estrogen on levels of lipids, lipase activity, and inflammatory markers in men with prostate cancer. *J Lipid Res* 2006;47:349-355.
 77. Steg A, Benoit G. Percutaneous 17 β -estradiol in treatment of cancer of prostate. *Urology* 1979;14:373-375.
 78. Giardina EG, Chen HJ, Sciacca RR, Rabbani LE. Dynamic variability of hemostatic and fibrinolytic factors in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6179-6184.
 79. Stricker R, Eberhart R, Chevailler MC, Quinn FA, Bischof P, Stricker R. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:883-887.
 80. Wolfe BM, Huff MW. Effects of low dosage progestin-only administration upon plasma triglycerides and lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1993;92:456-461.
 81. Kandeel KM, Nayel SA, Abaza MS. The effect of injectable contraceptive on lipid metabolism in women. *Biomed Biochim Acta* 1984;43:111-115.
 82. Wolfe BM, Plunkett ER. Early effects of continuous low-dosage all-norgestrel administered alone or with estrogen. *Maturitas* 1994;18:207-219.
 83. Kekki M, Nikkilä EA. Plasma triglyceride turnover during use of oral contraceptives. *Metabolism* 1971;20:878-889.
 84. Walsh BW, Sacks FM. Effects of low dose oral contraceptives on very low density and low density lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 1993;91:2126-2132.
 85. Wolfe BM, Huff MW. Effects of combined estrogen and progestin administration on plasma lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1989;83:40-45.
 86. Wolfe BM, Huff MW. Effects of continuous low-dosage hormonal replacement therapy on lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *Metabolism* 1995;44:410-417.
 87. Wolfe BM, Barrett PH, Laurier L, Huff MW. Effects of continuous conjugated estrogen and micronized progesterone therapy upon lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *J Lipid Res* 2000;41:368-375.
 88. Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Petit JM, Gambert P, Vergès B. Changes in apolipoprotein B100-containing lipoprotein metabolism due to an estrogen plus progestin oral contraceptive: a stable isotope kinetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2140-2146.
 89. Elbers JM, Giltay EJ, Teerlink T, Scheffer PG, Asscheman H, Seidell JC, Gooren LJ. Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:562-571.
 90. Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, Chenevert C, Saritelli AL, Sady MA, Herbert PN. Contrasting effects of testosterone and stanozolol on serum lipoprotein levels. *JAMA* 1989;261:1165-1168.
 91. Asscheman H, Gooren LJ, Megens JA, Nauta J, Kloosterboer HJ, Eikelboom F. Serum testosterone level is the major determinant of the male-female differences in serum levels of high density lipoprotein (HDL) cholesterol and HDL2 cholesterol. *Metabolism* 1994;43:935-939.
 92. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzi A, Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:280-293.
 93. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, Anawalt BD, Siscovick DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: a meta-analysis. *Am J Med* 2001;111:261-269.
 94. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD004509;2005.
 95. Broeder CE, Quindry J, Brittingham K, Panton L, Thomson J, Appakondy S, Breuel K, Byrd R, Douglas J, Earnest C, Mitchell C, Olson M, Roy T, Yarlagaadda C. The Andro Project: physiological and hormonal influences of androstenedione supplementation in men 35 to 65 years old participating in a high-intensity resistance training program. *Arch Intern Med* 2000;160:3093-3104.
 96. Brown GA, Vukovich MD, Martini ER, Kohut ML, Franke WD, Jackson DA, King DS. Endocrine and lipid responses to chronic androstenediol-herbal supplementation in 30 to 58 year old men. *J Am Coll Nutr* 2001;20:520-528.
 97. King DS, Sharp RL, Vukovich MD, Brown GA, Reifenrath TA, Uhl NL, Parsons KA. Effect of oral androstenedione on serum testosterone and adaptations to resistance training in young men: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:2020-2028.
 98. Haffner SM, Kushwaha RS, Foster DM, Applebaum-Bowden D, Hazzard WR. Studies on the metabolic mechanism of reduced high density lipoproteins during anabolic steroid therapy. *Metabolism* 1983;32:413-420.
 99. Taggart HM, Applebaum-Bowden D, Haffner S, Warnick GR, Cheung MC, Albers JJ, Chestnut CH 3rd., Hazzard WR. Reduction in high density lipoproteins by anabolic steroid (stanozolol) therapy for postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1982;31:1147-1152.
 100. Kluft C, Preston FE, Malia RG, Bertina RM, Wijngaards G, Greaves M, Verheijen JH, Dooijewaard G. Stanozolol-induced changes in fibrinolysis and coagulation in healthy adults. *Thromb Haemost* 1984;51:157-164.
 101. Münzer T, Harman SM, Sorkin JD, Blackman MR. Growth hormone and sex steroid effects on serum glucose, insulin, and lipid concentrations in healthy older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3833-3841.
 102. Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, Sinha-Hikim I, Woodhouse L, Buchanan TA, Shen R, Bross R, Berman N, Bhasin S. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:136-143.
 103. Giannoulis MG, Jackson N, Shojaee-Moradie F, Sonksen PH, Martin FC, Umpleby AM. Effects of growth hormone and/or testosterone on very low density lipoprotein apolipoprotein B100 kinetics and plasma lipids in healthy elderly men: a randomised controlled trial. *Growth Horm IGF Res* 2006;16:308-317.
 104. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, Santanna J, Loh L, Lenrow DA, Holmes JH, Kapoor SC, Atkinson LE, Strom BL. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2670-2677.
 105. Agledahl I, Hansen JB, Svartberg J. Impact of testosterone treatment on postprandial triglyceride metabolism in elderly men with subnormal testosterone levels. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:641-648.

106. Kissebah AH, Harrigan P, Adams PW, Wynn V. Effect of methandienone on free fatty acid and triglyceride turnover in normal females. *Horm Metab Res* 1973;5:275-279.
107. Perrone G, Capri O, Galoppi P, Brunelli R, Bevilacqua E, Ceci F, Ciarla MV, Strom R. Effects of either tibolone or continuous combined transdermal estradiol with medroxyprogesterone acetate on coagulatory factors and lipoprotein(a) in menopause. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:33-9.
108. Diamanti-Kandarakis E, Bergiele A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. *Obes Rev* 2001;2:231-238.
109. Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, Labbadia G, Mazza F, D'Alessandri G, Russi G, De Silvestro G, Marson P. Therapeutic plasma exchange in patients with severe hypertriglyceridemia: A multicenter study. *Artificial Organs* 2009;33(12):1096-1102.
110. Hazzard WR. Atherogenesis: why women live longer than men. *Geriatrics* 1985;40:42-51, 54.
111. Pérez-López FR, Larrad-Mur L, Kallen A, Chedraui P, Taylor HS. Gender differences in cardiovascular disease: hormonal and biochemical influences. *Reprod Sci* 2010;17:511-531.
112. Kim AM, Tingen CM, Woodruff TK. Sex bias in trials and treatment must end. *Nature* 2010;465:688-689.
113. Magkos F, Wang X, Mittendorfer B. Metabolic actions of insulin in men and women. *Nutrition* 2010;26:686-693.
114. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Ferraro PM. Cytokines profile in serum of homozygous familial hypercholesterolemia is changed by LDL-apheresis. *Cytokine* 2011;55(2):245-250.
115. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Ferraro PM, Abbolito S. Treatment of symptomatic hyperLp(a)lipidemia with LDL-apheresis vs. usual care. *Transfusion and Apheresis Science*, 2010;42(1):21-26.
116. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000;72:694-701.
117. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 1996;143:228-239.
118. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1986;44:739-746.
119. Shen W, Punyanitya M, Silva AM, Chen J, Gallagher D, Sardinha LB, Allison DB, Heymsfield SB. Sexual dimorphism of adipose tissue distribution across the lifespan: a cross-sectional whole-body magnetic resonance imaging study. *Nutr Metab (Lond)* 2009;6:17.
120. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40: 1387-1395.
121. Haufe S, Engeli S, Budziarek P, Utz W, Schulz-Menger J, Hermsdorf M, Wiesner S, Otto C, Haas V, de Greiff A, Luft FC, Boschmann M, Jordan J. Cardiorespiratory fitness and insulin sensitivity in overweight or obese subjects may be linked through intrahepatic lipid content. *Diabetes* 2010;59:1640-1647.
122. Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Sorola Paavonen A, Westerbacka J, Vehkavaara S, Häkkinen A, Olofsson SO, Yki-Järvinen H, Borén J. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia* 2006;49:755-765.
123. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, Okunade A, Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:15430-15435.
124. Lewis GF. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:146-153.
125. Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Effect of sex and obesity on basal VLDL-triacylglycerol kinetics. *Am J Clin Nutr* 2003;77:573-579.
126. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):885-93.