



LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

11.1 Endocrinologia nel lipedema

Autore: Karen L. Herbst, MD, PhD

Traduzione di Valeria Giordano

L'endocrinologia è la medicina degli ormoni. Gli ormoni sono sostanze secrete da cellule e/o ghiandole dell'organismo che stimolano l'azione di altre cellule o tessuti del corpo. Gli ormoni si legano a strutture sulla superficie di una cellula chiamate recettori; in un certo senso, l'ormone stringe la mano alla cellula e questa subisce dei cambiamenti. La parte esterna della cellula che contiene i recettori è chiamata membrana plasmatica ed è costituita da lipidi o acidi grassi. Gli ormoni steroidei sono un gruppo di ormoni derivati dal colesterolo, tra cui estrogeni, progesterone e testosterone. La spina dorsale di colesterolo di questi ormoni consente loro di attraversare la membrana plasmatica e di entrare nelle cellule dove si legano ai recettori ormonali intracellulari. L'interazione tra gli ormoni steroidei e i recettori ormonali intracellulari consente loro di legarsi al DNA causando cambiamenti nella cellula; possono anche causare direttamente cambiamenti nella cellula senza legarsi al DNA.

Gli estrogeni possono anche legarsi al G-Protein-Coupled Estrogen Receptor GPER1, o recettore estrogenico di membrana.(1) che provoca una rapida risposta nella cellula. Il GPER1 può anche legarsi ad altri recettori ormonali per gli estrogeni sulla membrana cellulare, chiamati recettori per gli estrogeni (ER)-alfa e ER-beta, aumentando la variabilità della risposta delle cellule al legame degli estrogeni.

Estrogeni

Ad oggi, non è chiaro il ruolo degli ormoni steroidei, compresi gli estrogeni, nello sviluppo del lipedema, a parte il fatto noto che il lipedema si verifica più spesso nelle donne. È stato proposto che i recettori per gli estrogeni possano essere diversi nel tessuto adiposo delle donne con lipedema, sia per quanto riguarda il numero sia per quanto riguarda la funzione (2), ma la ricerca futura dovrà capire questo aspetto.

Una buona domanda è: **che ruolo hanno gli estrogeni nello sviluppo del tessuto adiposo?** Le cellule staminali, note anche come cellule staminali mesenchimali, formano nuovi adipociti





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



(cellule del tessuto adiposo); per farlo devono ricevere dei segnali. L'estrogeno presente in massima concentrazione nell'organismo, l'estradiolo, è in gran parte responsabile dello sviluppo del seno e dei cambiamenti nella distribuzione del grasso corporeo nelle ragazze pubescenti. Più alto è il livello di estradiolo, più precoce è la pubertà (3) e maggiore è la probabilità che una ragazza sviluppi l'obesità (4). Una differenza nei recettori degli estrogeni e di altri ormoni steroidei nel tessuto adiposo potrebbe, quindi, influenzare la quantità e la distribuzione del tessuto adiposo sul corpo di una giovane donna. Tuttavia, la questione non è così semplice. È stato dimostrato che gli estrogeni sopprimono lo sviluppo delle cellule mesenchimali in adipociti, (5) quindi il segnale che le cellule staminali ricevono dagli estrogeni è di non produrre nuovi adipociti. Questo ha senso in menopausa, dove la distribuzione del tessuto adiposo in una donna cambia da una forma a pera (ginoide) a una forma a mela (androide) e c'è una maggiore prevalenza di obesità nelle donne. Potrebbe quindi esistere un punto di equilibrio per i livelli di estrogeni, in cui livelli troppo alti o troppo bassi modificano significativamente la distribuzione del grasso corporeo.

Molti altri fattori, come le sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino, i fattori psicosociali e lo stress cronico, possono influenzare il livello di estradiolo e influire sulla distribuzione o sulla quantità di grasso nel corpo.(3) Indagare su traumi, struttura familiare e altri stress nella vita di una giovane donna è quindi importante per comprendere tutti i fattori che possono influenzare gli ormoni steroidei e l'adiposità nel lipedema.

Tessuto adiposo

Uno dei principali organi del corpo che secerne ormoni è il tessuto adiposo (il grasso). Gli adipociti producono l'enzima aromatasi, che converte gli androgeni (come l'androstenedione) in estrogeni (estrone). Il tasso di conversione dell'androstenedione in estrone è maggiore nelle donne con una forma a pera (obesità ginoide), come nel lipedema, rispetto a quelle con una forma a mela (obesità androide) (6). È noto che il cortisolo aumenta l'attività dell'aromatasi nel tessuto adiposo sottocutaneo (7). È noto che il lipedema si sviluppa o viene esacerbato dalla gravidanza e che i livelli di cortisolo aumentano durante la gravidanza. I livelli di cortisolo possono essere importanti per lo sviluppo del lipedema.





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

3

Progesterone

Il progesterone è importante nello sviluppo del tessuto adiposo. La prima mutazione genetica non sindromica che influenza lo sviluppo del lipedema è stata riscontrata in una famiglia nel gene dell'aldo-chetoreductasi, AKR1C1 (8). Questo gene produce un enzima che trasforma il progesterone attivo nella sua forma inattiva, il 20-alfa-idrossiprogesterone. La mutazione di questo gene in modo che il progesterone rimanga più a lungo nell'organismo potrebbe portare allo sviluppo di un lipedema, poiché il progesterone aumenta la quantità di tessuto adiposo sottocutaneo del corpo. Ciò è dimostrato da studi in cui la terapia ormonale con il solo progesterone ha mostrato un aumento di peso nelle donne (9, 10). Il progesterone aumenta anche la disfunzione endoteliale, collegando l'obesità e l'aumento del rischio cardiovascolare nelle giovani donne (11). Poiché nel lipedema sono state descritte permeabilità di vasi, spesso associate a disfunzione endoteliale (12, 13), gli effetti del progesterone nelle donne con lipedema devono essere considerati insieme agli estrogeni.

Testosterone

Le infiammazioni di qualsiasi tipo possono peggiorare il lipedema. La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) colpisce circa il 10% della popolazione femminile ed è associata a un aumento degli androgeni (testosterone), all'insulino-resistenza (infiammazione) e all'obesità addominale. L'obesità addominale aumenta la pressione all'interno dell'addome, esercitando una pressione sulle gambe, in particolare sulle vene delle gambe, rallentando il flusso e aumentando le dimensioni dei vasi sanguigni (14). Questi effetti sulle vene delle gambe probabilmente provocano anche infiammazione e perdita di sangue nelle vene. Questo impatto diffuso della PCOS sull'infiammazione e sul sovraccarico di liquidi nei tessuti delle gambe può peggiorare il lipedema. Il controllo della PCOS è importante nelle donne con lipedema.

Tiroide

L'ipotiroidismo è una malattia comune nelle donne con un lipedema e che colpisce il 27%-36% (15-17). L'ipotiroidismo è comune anche nelle donne con obesità e l'ipotiroidismo subclinico (ormone tiroideo normale, ma ormone di rilascio della tiroide TSH elevato), ma generalmente si risolve dopo la chirurgia bariatrica (18). Questi dati suggeriscono che l'infiammazione del tessuto, in particolare gli enzimi infiammatori presenti nel tessuto adiposo, scindono i recettori per gli ormoni tiroidei (e





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

4

altri) presenti sulle cellule del tessuto, diminuendo la quantità di ormoni tiroidei in grado di fornire informazioni alle cellule. In sostanza, le cellule diventano resistenti all'ormone tiroideo (19). Piani alimentari antinfiammatori o interventi di chirurgia bariatrica che riducono l'infiammazione o farmaci o integratori antinfiammatori dovrebbero migliorare l'infiammazione nei tessuti e quindi l'asse degli ormoni tiroidei.

La tiroidite di Hashimoto è una tiroidite cronica autoimmune che causa un'infiammazione sistemica nell'organismo, con conseguente ipotiroidismo e ingrossamento della ghiandola tiroidea. Il marcatore infiammatorio, il rapporto tra numero di piastrine e numero di linfociti (PLR), è risultato più elevato nei pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto con elevati livelli di ormoni tiroidei rispetto a quelli con livelli normali di ormoni tiroidei o a quelli senza malattia tiroidea (20) e potrebbe essere utilizzato come marcatore dell'infiammazione o dell'imminente sviluppo della tiroidite di Hashimoto. Inoltre, la presenza di tiroidite di Hashimoto suggerisce la presenza di un microbiota intestinale alterato e di sindrome da leaky gut (21), che a loro volta potrebbero peggiorare l'infiammazione e il lipedema.

Bibliografia:

1. Barton M, Filardo EJ, Lolait SJ, Thomas P, Maggiolini M, Prossnitz ER. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: Historical and personal perspectives. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;176:4-15.
2. Katzer K, Hill JL, McIver KB, Foster MT. Lipedema and the Potential Role of Estrogen in Excessive Adipose Tissue Accumulation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21).
3. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction.* 2010;140(3):399-410.
4. Zhai L, Liu J, Zhao J, Liu J, Bai Y, Jia L, et al. Association of Obesity with Onset of Puberty and Sex Hormones in Chinese Girls: A 4-Year Longitudinal Study. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134656.
5. Bitirim CV, Ozer ZB, Akcali KC. Estrogen receptor alpha regulates the expression of adipogenic genes genetically and epigenetically in rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *PeerJ.* 2021;9:e12071.
6. Hetemäki N, Savolainen-Peltonen H, Tikkanen MJ, Wang F, Paatela H, Hämäläinen E, et al. Estrogen Metabolism in Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Postmenopausal Women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2017;102(12):4588-95.
7. McTernan PG, Anderson LA, Anwar AJ, Eggo MC, Crocker J, Barnett AH, et al. Glucocorticoid regulation of p450 aromatase activity in human adipose tissue: gender and site differences. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2002;87(3):1327-36.
8. Michelini S, Chiurazzi P, Marino V, Dell'Orco D, Manara E, Baglivo M, et al. Aldo-Keto Reductase 1C1 (AKR1C1) as the First Mutated Gene in a Family with Nonsyndromic Primary Lipedema. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21:6264.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

9. Clark MK, Dillon JS, Sowers M, Nichols S. Weight, fat mass, and central distribution of fat increase when women use depot-medroxyprogesterone acetate for contraception. *International journal of obesity* (2005). 2005;29(10):1252-8.
10. Dal'Ava N, Bahamondes L, Bahamondes MV, Bottura BF, Monteiro I. Body weight and body composition of depot medroxyprogesterone acetate users. *Contraception*. 2014;90(2):182-7.
11. Faulkner JL, Kennard S, Huby AC, Antonova G, Lu Q, Jaffe IZ, et al. Progesterone Predisposes Females to Obesity-Associated Leptin-Mediated Endothelial Dysfunction via Upregulating Endothelial MR (Mineralocorticoid Receptor) Expression. *Hypertension*. 2019;74(3):678-86.
12. Strohmeier K, Hofmann M, Jacak J, Narzt MS, Wahlmueller M, Mairhofer M, et al. Multi-Level Analysis of Adipose Tissue Reveals the Relevance of Perivascular Subpopulations and an Increased Endothelial Permeability in Early-Stage Lipedema. *Biomedicines*. 2022;10(5).
13. Allen M, Schwartz M, Herbst KL. Interstitial Fluid in Lipedema and Control Skin. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2020;1(1):480-7.
14. Willenberg T, Clemens R, Haegeli LM, Amann-Vesti B, Baumgartner I, Husmann M. The influence of abdominal pressure on lower extremity venous pressure and hemodynamics: a human in-vivo model simulating the effect of abdominal obesity. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(6):849-55.
15. Herbst K, Mirkovskaya L, Bharhagava A, Chava Y, Te CH. Lipedema Fat and Signs and Symptoms of Illness, Increase with Advancing Stage. *Archives of Medicine*. 2015;7(4:10):1-8.
16. Bauer AT, von Lukowicz D, Lossagk K, Aitzetmueller M, Moog P, Cerny M, et al. New Insights on Lipedema: The Enigmatic Disease of the Peripheral Fat. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(6):1475-84. doi: 10.097/PRS.0000000000006280.
17. Beltran K, Herbst KL. Differentiating lipedema and Dercum's disease. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(2):240-5.
18. Moulin de Moraes CM, Mancini MC, de Melo ME, Figueiredo DA, Villares SM, Rascovski A, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15(9):1287-91.
19. Schmid-Schonbein GW. Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:93-131.
20. Erge E, Kiziltunc C, Balci SB, Atak Tel BM, Bilgin S, Duman TT, et al. A Novel Inflammatory Marker for the Diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis: Platelet-Count-to-Lymphocyte-Count Ratio. *Diseases*. 2023;11(1).
21. Cayres LCF, de Salis LVV, Rodrigues GSP, Lengert AVH, Biondi APC, Sargentini LDB, et al. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Front Immunol*. 2021;12:579140.

