



LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



Lipedema e ormoni. Cosa dice la ricerca

Gli estrogeni sono ormoni che regolano il metabolismo del tessuto adiposo controllando l'assunzione di cibo, il dispendio energetico e la composizione corporea. Gli estrogeni hanno effetti diffusi su diversi organi e svolgono quindi un ruolo in varie funzioni e disturbi fisiologici. Gli estrogeni sono presenti in tre forme: estrone (E1), estradiolo (E2) ed estriolo (E3). L'estradiolo è la forma più studiata, poiché svolge un ruolo chiave nel funzionamento della fase riproduttiva e in varie malattie croniche.

Esistono tre recettori che hanno presenze e funzioni distinte nell'organismo. Le alterazioni dell'attività degli estrogeni o l'assenza dei recettori per gli estrogeni determinano l'accumulo di tessuto adiposo sottocutaneo nei pazienti con lipedema. Altri ricercatori hanno ipotizzato che l'alterazione dei recettori degli estrogeni sia coinvolta nella regolazione dell'appetito e dell'aumento di peso, il che potrebbe spiegare perché i pazienti con lipedema accumulano grasso e hanno difficoltà a perderlo con la dieta e l'esercizio fisico. Altri hanno dimostrato che gli estrogeni regolano l'espressione della leptina (un ormone che controlla la fame e il peso corporeo) negli adipociti attraverso i recettori degli estrogeni, supportando l'ipotesi che il lipedema sia una malattia ormonale. Gli estrogeni esercitano effetti regolatori anche sul sistema immunitario.

Il lipedema è caratterizzato da adipociti ipertrofici e cellule immunitarie attivate come macrofagi e mastociti, pertanto l'interazione cellulare diretta e indiretta attraverso la secrezione di citochine infiammatorie ha un impatto enorme sulla funzione del tessuto. Diversi studi hanno dimostrato che una diminuzione dei livelli degli estrogeni determina un aumento dell'espressione di citochine pro-infiammatorie, come accade alle donne in menopausa o sottoposte ad asportazione delle ovaie. D'altra parte, nel caso di donne in gravidanza o che assumono estrogeni per via ectopica, si sono osservate reazioni immunitarie sopresse. Quindi, poiché i livelli di estrogeni fluttuano nelle pazienti con lipedema nel corso della loro vita, anche i segnali infiammatori nel tessuto possono farlo. Questa correlazione tra i livelli di estrogeni e l'insorgenza dell'infiammazione potrebbe fornire indicazioni sulla fisiopatologia dell'infiammazione associata al lipedema.

Recenti modelli fisiopatologici hanno suggerito che il lipedema sia un disordine estrogeno-dipendente attivato da una disfunzione della caveolina 1 (CAV1), una proteina integrale di membrana implicata in numerose segnalazioni mitogeniche, nella genesi di alcuni tumori, nella angiogenesi e nella aterosclerosi, in patologie neurodegenerative e nella senescenza. Inoltre, la ridotta attività della CAV1 sembra avere un ruolo anche nella ridotta funzionalità del sistema linfatico. La risultante sovraregolazione di questi fattori potrebbe spiegare efficacemente le principali caratteristiche note del lipedema, come l'ipertrofia adiposa, la disfunzione dei vasi sanguigni e linfatici, la complessa dipendenza estrogeno-dipendenza (con il relativo dimorfismo sessuale associato), e la compliance meccanica del tessuto adiposo.

La microangiopatia è uno dei cambiamenti più precoci che si osservano nel tessuto adiposo dei malati di lipedema e dal punto di vista immunoistochimico sono stati rilevati infiltrati di macrofagi e proliferazione di cellule progenitrici che suggeriscono come il possibile meccanismo che porta allo





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

sviluppo del lipedema possa includere un'aumentata lipogenesi, che comporta ipossia tissutale, necrosi adipocitaria ed infiltrato infiammatorio che contribuisce alla patogenesi del dolore.

Il caratteristico accumulo di grasso, tipico del lipedema, è probabilmente associato, in parte, alla disregolazione degli estrogeni nel tessuto adiposo. È stato già dimostrato che il segnale degli estrogeni nel tessuto adiposo altera l'accumulo di lipidi, l'assorbimento degli acidi grassi, la lipogenesi e, successivamente, le dimensioni dei depositi adiposi. Il segnale degli estrogeni tra gli accumuli di tessuto adiposo ha funzione regolatrice ed è al contempo una caratteristica significativa dei dimorfismi sessuali che si osservano nell'accumulo di grasso corporeo e nell'espansione del tessuto adiposo tra maschi e femmine. Da qui l'ipotesi che il segnale dei recettori degli estrogeni e/o la produzione di estrogeni da parte degli adipociti possano essere implicati nello sviluppo della disfunzione del tessuto adiposo associata al lipedema.

I ricercatori ritengono, infatti, che la disregolazione dell'accumulo di tessuto adiposo mediante il segnale degli estrogeni possa attuarsi verosimilmente tramite due meccanismi non sempre entrambi presenti:

1. alterazione della distribuzione dei recettori degli estrogeni negli adipociti e conseguente segnale metabolico;
2. aumento del rilascio di enzimi steroidogenici, prodotti dagli adipociti, che aumentano il rilascio paracrino di estrogeni.

Da tali alterazioni potrebbero derivare da una parte una maggiore attivazione del recettore γ del perossisoma proliferatore (PPAR γ), l'ingresso di acidi grassi liberi negli adipociti, l'assorbimento di glucosio e l'angiogenesi, e dall'altra una diminuzione della lipolisi, della mitocondriogenesi e della funzione mitocondriale. Il complesso di queste alterazioni metaboliche avrebbe come conseguenza l'aumento dell'adipogenesi e della deposizione di lipidi negli adipociti, che a sua volta determina l'aumento della massa del tessuto adiposo associato al lipedema.

Gli esiti di questi studi permetteranno di fare chiarezza sulla correlazione tra ormoni e adipogenesi e valutare il lipedema come una malattia ormonale.





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Gli studi italiani sulla correlazione tra ormoni e lipedema

Di recente un gruppo di studio che fa capo ai medici Laura Patton e Lorenzo Ricolfi si sta concentrando particolarmente sugli aspetti di correlazione tra gli ormoni e il lipedema, con uno sforzo scientifico per colmare il notevole divario di conoscenza del lipedema in ambito endocrinologico.

Anche questi studi sostengono che fino a pochi anni fa il tessuto adiposo era considerato un tessuto solamente “passivo”, deputato all’accumulo di energia in eccesso sotto forma di grasso. Nel corso degli anni, è stato in seguito dimostrato che questo tessuto si comporta, a tutti gli effetti, come un organo endocrino in grado di secernere sostanze ormonali e coinvolto attivamente nella regolazione delle funzioni cellulari attraverso una complessa rete di segnali endocrini, paracrini e autocrini che influenzano la funzione di altri tessuti e organi, come, ad esempio, ipotalamo, pancreas, fegato, muscolo scheletrico, reni, l’endotelio e il sistema immunitario. Queste considerazioni fanno comprendere in maniera lampante l’interesse in ambito endocrinologico spettante alla patologia del lipedema.

Dal momento che il Lipedema si manifesta spesso in coincidenza con lo sviluppo puberale, con l’utilizzo di contraccettivi ormonali, con gravidanza e menopausa, è stata ipotizzata una relazione tra la malattia e le variazioni dell’assetto ormonale, in particolare degli estrogeni. L’ipotesi che gli estrogeni abbiano un’influenza sul Lipedema è supportata anche dall’evidenza che la malattia è stata riscontrata anche in soggetti di sesso maschile con alterato bilancio tra estrogeni e androgeni. Ed un altro aspetto molto interessante, a parere dei medici che hanno studiato un campione di 200 donne con lipedema dal punto di vista endocrinologico, è anche semplicemente la considerazione dell’effetto che gli steroidi sessuali hanno sul sistema vascolare, sia sul versante arterioso che sul versante venoso. A proposito di questo, ad esempio, è stato dimostrato che gli estrogeni ed il progesterone hanno un effetto di vasodilatazione mediato da molteplici meccanismi e vie di segnale che si manifestano durante le fisiologiche fluttuazioni ormonali del ciclo mestruale e della gravidanza che determinano un aumento del diametro dei vasi venosi e un allungamento dei tempi di chiusura delle valvole venose e che potrebbero quantomeno spiegare uno dei motivi del peggioramento della sintomatologia spesso riferita dalle pazienti affette da Lipedema durante la fase luteinica del ciclo e durante la gravidanza. Ma questo aspetto potrebbe anche essere uno dei fattori scatenanti l’insorgenza della malattia. Dallo studio emerge che non sempre è presente una stretta correlazione tra gli estrogeni e il lipedema, lasciando ipotizzare che nel lipedema siano presenti differenti fenotipi clinici con diversa sensibilità agli estrogeni.

Pur riconoscendo un possibile ruolo fondamentale agli estrogeni nella patogenesi e nell’evoluzione della malattia, gli autori ipotizzano che sia possibile che vi sia il coinvolgimento di più sistemi ormonali, in linea teorica, quantomeno di tutti gli assi ormonali che hanno un effetto dimostrato sulla crescita, sul metabolismo e sullo stato funzionale delle cellule che compongono il tessuto adiposo, come ad esempio l’asse ipofisi-ovaio ed ipofisi-surrene, compresi quindi gli androgeni ed il cortisolo, l’asse ipofisi-tiroide, il metabolismo glucidico e l’asse GH-IGF-1. E questo, in parte, è anche quanto sta emergendo dalla loro esperienza quotidiana. I meccanismi sono probabilmente molto complessi e il coinvolgimento del sistema ormonale, a sua volta, potrebbe essere di tipo primitivo oppure di tipo secondario. Rilevanti e di grande interesse i dati menzionati nello studio, tra cui spicca un interessante





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



aspetto riguardante i livelli di IGF-1. Da un'analisi preliminare dei dati sembrerebbe essere l'unico ormone (oltre all'insulina a digiuno) correlato con lo stadio clinico. Questo dato non è mai stato riportato in letteratura, ma in un precedente studio effettuato in vitro su cellule staminali prelevate da tessuto di pazienti con Lipedema con lipoaspirazione, è stata riscontrata una diversa espressione di IGF-1 durante l'attività proliferativa cellulare che ha suggerito l'ipotesi di un possibile ruolo di questo ormone nella patogenesi della malattia. Ulteriori studi e valutazioni in relazione alle caratteristiche cliniche dovranno essere effettuati per confermare quanto emerso dalle prime osservazioni espresse da Patton e Ricolfi e anche la possibilità che possa essere un utile indice di severità clinica della malattia. Le conclusioni dei due medici enfatizzano l'aspetto che l'esperienza clinica quotidiana in cui sono impegnati insegna che sta emergendo sempre più l'importanza di un'approfondita valutazione del paziente affetto da Lipedema anche da un punto di vista endocrinometabolico. Questo indipendentemente dal fatto che la patogenesi della malattia non sia stata ancora ben chiarita, ma soprattutto in quanto il rapporto fisiologico e fisiopatologico tra tessuto adiposo e sistema endocrino non può essere ignorato, fosse anche solamente per il possibile intervento farmacologico, l'ottimizzazione e la personalizzazione del piano nutrizionale in relazione alle specifiche problematiche di ogni singolo paziente. E questo, alla luce di quanto emerso, diventa particolarmente rilevante negli stadi clinici più severi, se vi è un maggior coinvolgimento di sedi corporee da parte della malattia, o ancor più semplicemente, se è presente obesità, caso in cui lo studio del paziente è già stabilito da Linee Guida endocrinologiche riconosciute a livello internazionale. Gli autori raccomandano di non considerare mai più il lipedema e il sistema endocrino come due universi separati.

Lipedema
Italia





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

5

Il lipedema simula la gravidanza?

Negli ultimi anni si sta prestando maggiore attenzione all'aspetto ormonale del lipedema. Si ipotizza che le pazienti affette da lipedema possano presentare particolari squilibri o sensibilità nei confronti degli estrogeni e/o del progesterone. Nel 2022 è stato pubblicato un interessante articolo che esamina le specificità dell'accumulo di grasso gluteofemorale durante la gravidanza ed evidenzia un aumento dell'accumulo gluteofemorale con forte resistenza alla lipolisi. I dati esaminati si pongono l'obiettivo di rispondere alla domanda se la disregolazione ormonale nelle pazienti affette da lipedema possa determinare un profilo ormonale che imiti la gravidanza. Tale profilo può includere elevati livelli di estrogeni, progesterone, prolattina e relaxina, o qualsiasi combinazione di questi elementi. Questo profilo ormonale pseudogravidico indicherebbe all'organismo di immagazzinare il grasso gluteofemorale e di opporsi fortemente a tutti i tentativi di eliminarlo. L'articolo è stato scritto da Samantha Connolly, fisioterapista neuromuscolare e linfoterapista DLM (Vodder), The Wellness Centre, Main Street, Spiddal, Co. Galway, Irlanda.

Ne riportiamo qui i contenuti nella speranza che stimolino opportune riflessioni sulla correlazione tra lipedema e ormoni si possano confutare le teorie che correlano il lipedema solamente ai problemi di salute mentale.

Adiposità femminile

Le differenze nei depositi adiposi di uomini e donne sono ben documentate. Le donne hanno maggiori depositi adiposi nelle cosce e nei glutei; gli uomini sono più soggetti all'adiposità addominale. Questa differenza di sesso nell'adiposità è presente alla nascita. I neonati di sesso femminile hanno più grasso sottocutaneo di quelli di sesso maschile per tutte le età gestazionali. Le ragazze in età prepuberale hanno più grasso nelle gambe e nel bacino rispetto ai ragazzi in età prepuberale (Power e Schulkin, 2007). L'estradiolo favorisce la deposizione di grasso sottocutaneo; la mancanza di estrogeni nelle donne porta a un aumento di peso e a una maggiore proporzione di adipe nel grasso viscerale (Power e Schulkin, 2007).

Grasso gluteofemorale materno

Durante la gravidanza, il normale modello femminile di accumulo preferenziale di grasso gluteofemorale si amplifica, con un aumento dell'accumulo di grasso e della resistenza alla lipolisi (Rebuffé-Scrive et al, 1985). Butte (2000) ha riferito che i cambiamenti nel metabolismo lipidico promuovono l'accumulo di riserve di grasso all'inizio e a metà gravidanza e aumentano la mobilitazione del grasso nella tarda gravidanza. All'inizio della gravidanza, l'aumento di estrogeni, progesterone e insulina favorisce il deposito di lipidi e inibisce la lipolisi. La lipolisi in risposta alle catecolamine è nettamente superiore nella regione addominale rispetto a quella femorale. È interessante notare che le cellule femorali non rispondono praticamente alle catecolamine in gravidanza (Butte, 2000). Lassek e Gaulin (2008) ipotizzano che il grasso gluteofemorale materno sia importante per lo sviluppo neurale del bambino, riferendo che il grasso gluteofemorale è la principale fonte di acidi grassi polinsaturi a catena lunga (LCPUFA), in particolare l'acido docosaesaenoico (DHA) omega-3, fondamentale per lo sviluppo cerebrale del feto e del bambino. Il





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

grasso gluteofemorale è più ricco di LCPUFA essenziali rispetto al grasso addominale e viscerale. Studi che utilizzano acidi grassi marcati con isotopi dimostrano che il 60-80% degli LCPUFA nel latte materno umano proviene dalle riserve di grasso materno, il grasso gluteofemorale della madre, piuttosto che dall'attuale apporto alimentare della madre (Lassek e Gaulin, 2008).

Prolattina

Durante la gravidanza aumentano anche i livelli di un altro ormone, la prolattina. La prolattina è un ormone ipofisario, noto soprattutto per il suo ruolo nella lattazione e nella soppressione della riproduzione, ma ha altre diverse funzioni fisiologiche, tra cui l'equilibrio idrico ed elettrolitico (Bole-Feysot et al, 1998). L'"iperprolattinemia biochimica" (un eccesso di prolattina al di sopra dei limiti massimi stabiliti da un laboratorio di riferimento) può essere riscontrata fino al 10% della popolazione (Serri et al, 2003). I sintomi dell'iperprolattinemia includono principalmente un andamento anomalo delle mestruazioni, ma altri risultati possono includere acne, aumento di peso e aumento dell'adiposità (Levine e Muneyyirci-Delale, 2018). A conoscenza dell'autrice, questo è il primo articolo che si chiede se le anomalie della prolattina possano far parte del profilo ormonale del lipedema. Földi e Földi (2005) hanno riscontrato che, secondo la loro esperienza, l'incidenza di lipedema è aumentata in seguito a trauma cranico o resezione di adenoma ipofisario. Tra gli adenomi ipofisari, i tumori ipofisari produttori di prolattina sono il tipo più comune (Serri et al, 2003). L'autrice conosce una paziente con lipedema (tipo III/IV, stadio I) che è risultata con estrogeni e progesterone normali ma con livelli di prolattina estremamente elevati. La paziente è stata sottoposta a esami ormonali in seguito a un trauma cranico e i livelli di prolattina sono risultati 10 volte superiori alla norma. Alla fine, è stato riscontrato un tumore ipofisario (benigno) che ha causato l'iperprolattinemia. Tuttavia, poiché i test ormonali sono stati eseguiti solo dopo il trauma cranico, è impossibile sapere se i livelli di prolattina fossero già anormali prima di allora (comunicazione personale). Bano et al. (2009) riportano una nuova associazione di lipedema con una mutazione del gene Pit-1 in una famiglia. Un giovane uomo è stato indirizzato alla clinica con diagnosi di deficit isolato idiopatico dell'ormone della crescita, dove un'anamnesi familiare dettagliata ha rivelato bassa statura e gonfiore alle gambe, che colpiva solo le femmine in quattro generazioni della famiglia. Il probando aveva carenza di ormone della crescita, ipotiroidismo, ipotiroidismo secondario e ipoprolattinemia. La madre presentava la mutazione Pit-1 (con ipoprolattinemia e deficit dell'ormone della crescita), mentre la sorellastra, fenotipicamente normale, non presentava la mutazione. González-Parra et al. (1996) hanno riportato che le variazioni dei livelli circolanti di steroidi sessuali modulano l'espressione di Pit-1 nella pituitaria anteriore e che questi cambiamenti possono essere correlati a modifiche commensurate e modificazioni del GH (ormone della crescita) e della PRL (prolattina). Inoltre, l'effetto sui livelli di mRNA di Pit-1 e mRNA di Pit-1 e PRL si verifica, almeno in parte, a livello dell'ipofisi anteriore ed è un effetto estrogeno-recettore-mediato. Le cellule adipose di diverse regioni (addominale, gluteofemorale) mostrano una risposta differenziale durante la gravidanza e l'allattamento. La prolattina può esercitare un importante effetto regolatore sull'attività della LPL in questi siti (Rebuffé-Scrive et al, 1985). La prolattina è prodotta anche dal tessuto adiposo e stimola l'adipogenesi e inibisce la lipolisi; promuove la sensibilità all'insulina (Levine e Muneyyirci-Delale, 2018). All'autrice è stato riferito da una paziente con lipedema (tipo III/IV, stadio I) che l'unico momento in cui ha avuto "gambe magre" è stato durante l'allattamento dei suoi figli (comunicazione personale). Al-Ghadban et al. (2019) hanno confrontato il tessuto della coscia di pazienti con



Tutti i diritti riservati ©Lio Lipedema Italia™ APS|ETS - Associazione Italiana Lipedema

CF 96413930585 – Iscrizione al RUNTS della Regione Lazio n. G16937

Sito: www.lipedemaitalia.info – E-mail: info@lipedemaitalia.info – PEC: lio@pec.lipedemaitalia.info



LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

lipedema (obesi e non) con il gruppo di controllo. Hanno scoperto che i pazienti affetti da lipedema presentano cellule adipose di grandi dimensioni (in quest'area) e che questa ipertrofia degli adipociti si verifica indipendentemente dall'obesità secondo la misura abituale dell'IMC. Rebuffé-Scrive et al. (1985) hanno esaminato il metabolismo delle cellule adipose in diverse donne e hanno scoperto che le cellule di grasso addominale e femorale erano più grandi nelle donne in allattamento rispetto ai controlli (comprese le donne in gravidanza). L'autrice non è riuscita a trovare alcuno studio che confrontasse le cellule di grasso femorale di pazienti affetti da lipedema con quelle di donne in gravidanza, ma ipotizza che i risultati sarebbero istruttivi.

Relaxina

Si parla di ipermobilità come caratteristica del lipedema (Herbst et al, 2015; Beltran e Herbst, 2017; Paolacci et al, 2018). L'ipermobilità che si presenta in tandem con il lipedema è stata osservata anche da questa autrice. Szél et al (2014) hanno riferito che nel lipedema è stato sospettato un difetto intrinseco del tessuto connettivo, che può causare insufficienza muscolo-scheletrica e perdita di elasticità della pelle. Se l'ipermobilità e la lassità del tessuto connettivo sono un problema nel lipedema, l'ormone relaxina può essere coinvolto.

Nell'uomo, la relaxina esiste sotto forma di tre prodotti genici, H1, H2 e H3. La relaxina H2 è la principale forma di relaxina immagazzinata e circolante nell'uomo e sembra avere effetti a lungo termine sui tessuti connettivi alterando il turnover del collagene e dei proteoglicani (Kapila, 2003). La relaxina è prevalentemente associata a una serie di funzioni legate alla gravidanza che coinvolgono il turnover della matrice extracellulare (ECM) e la degradazione del collagene. Tuttavia, la capacità della relaxina di ridurre la sintesi della matrice e di aumentarne la degradazione ha importanti implicazioni anche al di fuori della gravidanza.

È stato dimostrato che la relaxina H2 è in grado di invertire l'accumulo di collagene in diversi organi, come la pelle, i polmoni, il fegato, i reni e il cuore di tutti i modelli in vivo di fibrosi indotta studiati finora (Samuel et al, 2005). Per quanto riguarda la componente degradativa della matrice del ciclo di rimodellamento, la relaxina sembra agire principalmente modulando l'induzione di diverse metalloproteinasi della matrice (MMP), tra cui la collagenasi e la stromelisin (Kapila, 2003). Le MMP sono enzimi proteolitici in grado di degradare la ECM e sono bilanciate da una componente regolatoria, gli inibitori tissutali delle metalloproteinasi (TIMP). Le MMP e i TIMP agiscono di concerto per controllare il sito e l'entità del turnover della ECM in tutto l'organismo (Curry e Osteen, 2003). È noto che le MMP contribuiscono in modo sostanziale alla degradazione dei tessuti nelle malattie infiammatorie delle articolazioni, tra cui l'artrite reumatoide e l'osteoartrite (Kapila, 2003). La perdita di controllo del sistema delle MMP porta a una degradazione estesa e spesso distruttiva della ECM, come si vede nell'artrite e nel cancro (Curry e Osteen, 2003). Il sistema MMP controlla anche aspetti della funzione riproduttiva (Curry e Osteen, 2003). Scrivendo della distruzione del collagene che si verifica nella cellulite, Mazioti (2018) osserva che durante le mestruazioni il livello di MMPs è elevato per consentire il sanguinamento endometriale. La distruzione di collagene che esse causano non è limitata solo all'endometrio, ma riguarda anche la CT e il derma. Hashem et al. (2006) hanno riscontrato che il β -estradiolo, la relaxina o il β -estradiolo+relaxina hanno causato una perdita significativa di GAG e collagene dalla sinfisi pubica e dal disco dell'ATM e di collagene dalla



Tutti i diritti riservati ©Lio Lipedema Italia™ APS|ETS - Associazione Italiana Lipedema

CF 96413930585 – Iscrizione al RUNTS della Regione Lazio n. G16937

Sito: www.lipedemaitalia.info – E-mail: info@lipedemaitalia.info – PEC: lio@pec.lipedemaitalia.info



LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



cartilagine articolare, ma non dal menisco del ginocchio. Il progesterone ha impedito la perdita di queste molecole mediata dalla relaxina o dal β -estradiolo. I ricercatori hanno ipotizzato che questi ormoni possano svolgere un importante ruolo regolatore nel metabolismo normale e patologico dei tessuti cartilaginei, modulando il rimodellamento della ECM della cartilagine, e che gli individui con livelli assoluti o relativi anormali di uno o più di questi ormoni o dei loro recettori possano incorrere in una perdita progressiva di macromolecole della matrice, portando a disturbi articolari caratterizzati dalla degenerazione di specifiche cartilagini o fibrocartilagini. Diversi studi su animali e sull'uomo dimostrano che la cascata proteolitica delle MMP associata all'ovulazione è regolata, in parte, dal progesterone (Curry e Osteen, 2003).

Samuel et al. (1996) hanno studiato gli effetti della relaxina sulla sinfisi pubica di ratto non gravido in combinazione con estrogeni e progesterone. I ratti innescati con estrogeni hanno prodotto una maggiore riduzione del contenuto totale di collagene, ma non hanno avuto effetti significativi sulla solubilità o sulla composizione del collagene quando sono stati trattati con relaxina. L'effetto potenziato del priming estrogenico si è perso quando è stato aggiunto il progesterone. Le conclusioni sono che la relaxina ha potenti effetti inibitori sulla quantità di collagene, potenziati dagli estrogeni e antagonizzati dal progesterone.

Vale la pena notare che le pazienti con PCOS presentano un'elevata attività delle MMP (Curry e Osteen, 2003). La microangiopatia è una delle caratteristiche istologiche precoci del meccanismo del lipedema (Szél et al, 2014). La relaxina è in grado di stimolare la formazione di nuovi vasi sanguigni, non solo in gravidanza ma anche nella tumorigenesi o nelle ferite ischemiche, attraverso l'upregolazione dei trascritti del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) (Feijóo-Bandin et al, 2017). Nel complesso, i VEGF e i loro recettori sono regolatori critici dell'angiogenesi e della linfangiogenesi (Jones e Min, 2011). Tuttavia, nel carcinoma mammario, è stato suggerito che il VEGF generi vasi immaturi, emorragici e con perdite (Szél et al, 2014). I macrofagi nel tessuto adiposo secernono fattori di segnalazione, tra cui il VEGF, che innescano la formazione di vasi linfatici che perdono, causando ulteriore gonfiore, infiammazione e obesità (Jones e Min, 2011). È interessante notare che uno studio che ha esaminato gli effetti della terapia con onde d'urto in pazienti con lipedema o cellulite ha riscontrato livelli plasmatici medi di VEGF quasi quattro volte superiori al basale rispetto ai soggetti non lipedematosi (Siems et al, 2005). La rillessina promuove la vasodilatazione attraverso un meccanismo che coinvolge la produzione di NO (ossido nitrico) in un'ampia gamma di organi e tessuti (Feijóo-Bandin et al, 2017). Ciò può avvenire negli organi riproduttivi (ghiandole mammarie, utero) ma anche nel grasso sottocutaneo (McGuane et al, 2011). I meccanismi che regolano l'espressione della relaxina e dei suoi recettori nei diversi tessuti in cui vengono prodotti non sono ancora noti (Feijóo-Bandin et al, 2017). Si suggerisce inoltre che diverse concentrazioni di relaxina possano attivare il suo recettore in modo diverso (Bathgate et al, 2013). In sintesi: l'ormone relaxina modula l'induzione delle MMP (che regolano la sintesi e la degradazione della matrice extracellulare) e la sua azione è influenzata dagli estrogeni e dal progesterone. Un'aumentata presenza di relaxina provoca un'up-regulation del VEGF (che porta all'angiogenesi). Esistono quindi legami tra la relaxina e varie fisiopatologie del lipedema (tessuto connettivo lasso, microangiopatia e coinvolgimento degli steroidi sessuali).





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Lipedema e ormoni femminili

Alcuni studi sul lipedema ipotizzano un'associazione con gli ormoni femminili e che la malattia si manifesti in periodi di turbolenza ormonale come la pubertà, il parto o la menopausa (Szél et al, 2014; Al-Ghadban et al, 2019; Buso et al, 2019; Wright e Herbst, 2021). Schmeller e Meier-Vollrath osservano che la letteratura sottolinea la manifestazione del lipedema durante la pubertà, ma la loro esperienza dimostra che l'insorgenza si verifica spesso anche dopo la gravidanza (Schmeller e Meier-Vollrath, 2008). Tuttavia, il documento di consenso europeo afferma che non vi sono prove che il lipedema inizi nella pubertà (Bertsch et al, 2020).

Gli estrogeni sono ormoni femminili ben studiati e sono noti per la loro capacità di influenzare ampie aree della salute, come lo stato riproduttivo, la distribuzione adiposa, la stabilità scheletrica, le risposte immunitarie, la labilità emotiva, lo sviluppo neurale, la cognizione e la suscettibilità alle malattie (Yu et al, 2001; Simpson et al, 2005; Sherwin, 2012; Klein e Flanagan, 2016; Baker et al, 2017; Jenks et al, 2017; Eaton e Sethi, 2019).

Gli estrogeni sono noti per avere un effetto antinfiammatorio, ma possono anche agire in modo pro-infiammatorio, a seconda di variabili quali i tipi di cellule, i tempi e la concentrazione delle dosi (Straub, 2007). Al-Ghadban et al. (2019) hanno riportato risultati che suggeriscono che l'infiammazione e l'angiogenesi possono verificarsi indipendentemente dall'obesità nel lipoedema. I livelli di estradiolo possono essere un fattore causale. Straub (2007) ha affermato che i sovrasisemi sistemici, come l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, il sistema nervoso sensoriale e il sistema nervoso simpatico, possono essere influenzati dagli estrogeni per stabilire un ambiente pro-infiammatorio. Il dolore è una delle caratteristiche che definiscono il lipedema; una presentazione di lipedema senza dolore è classificata come da alcuni autori specie in ambito tedesco come lipoipertrofia (Bertsch et al, 2020).

Anche gli estrogeni sono legati alla percezione del dolore. È dimostrato che la sensibilità al dolore di una donna aumenta e diminuisce durante il ciclo mestruale, e che la pelle, il tessuto sottocutaneo e i muscoli sono influenzati in modo diverso dalle fluttuazioni ormonali femminili (Hoffman e Tarzian, 2001). I sintomi della fibromialgia sono associati alla fase luteale, quando i livelli di estrogeni e progesterone sono elevati (Korszun et al, 2000). La percezione del dolore varia in base alle fasi del ciclo mestruale nelle donne con percezione del dolore cronico, con pazienti che valutano il dolore significativamente più alto in alcune fasi del ciclo mestruale rispetto ad altre (Hellström e Anderberg, 2003).

Anche la menopausa può modificare la sensibilità al dolore. Sebbene la perdita di estrogeni possa portare a una diminuzione di condizioni dolorose che durano tutta la vita, come la cefalea, la menopausa può anche essere accompagnata da "nuove" condizioni dolorose, come l'osteoporosi e le infiammazioni articolari (Meriggiola et al, 2012). Il progesterone non è altrettanto studiato, ma di recente è stato riconosciuto come un "giocatore alla pari" nell'omeostasi della salute delle donne (Sundström-Poromaa et al, 2020). È interessante notare che uno studio recente ha messo in relazione il lipedema con una variante in un gene che porterebbe a una riduzione più lenta e meno efficiente





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

10

del progesterone a idrossiprogesterone e a un aumento del deposito di grasso sottocutaneo nei portatori della variante (Michelini et al, 2020).

È necessario considerare anche i recettori degli estrogeni. Gli estrogeni si legano e attivano i loro recettori cognitivi, ER α ed ER β . (Chen e Madak-Erdogan, 2016). Straub (2007) ha affermato che la presenza di recettori per gli estrogeni è di notevole importanza perché la preponderanza di un sottotipo ER rispetto all'altro potrebbe modificare gli effetti degli estrogeni. Riferendosi a diversi studi, conclude che vi è il suggerimento di una upregulation di ER β dipendente dall'infiammazione rispetto a ER α . È stato inoltre dimostrato che l'ipossia, che tipicamente accompagna le condizioni infiammatorie, riduce l'espressione di ER α e lo stress ossidativo aumenta l'espressione di ER β (Straub, 2007). Szél et al (2014) hanno evidenziato uno studio che ha riscontrato una diminuzione del livello di proteina ER α e un aumento di ER β nella regione glutea di donne in premenopausa sovrappeso-obese rispetto al livello del tessuto adiposo addominale; hanno inoltre osservato che il rapporto vita-fianchi era inversamente correlato alla proteina ER β glutea e direttamente correlato al rapporto ER α /ER β glutea.

Lipedema, salute mentale e ormoni

I problemi di salute mentale, come depressione o ansia, sono spesso riferiti dai pazienti con lipedema. In un sondaggio mondiale del 2015, condotto via Internet con 1.416 partecipanti, il 39,7% delle donne affette da lipedema ha dichiarato di soffrire di depressione (rispetto a una prevalenza del 3-17% nella popolazione generale) e il 16,5% ha citato disturbi alimentari (rispetto a una prevalenza dell'1-5% nella popolazione generale) (Bertsch et al, 2020).

Nel documento di consenso europeo, Bertsch et al. (2020) sostengono che, contrariamente alla convenzione secondo cui i disturbi mentali derivano dal lipedema, la stragrande maggioranza delle donne affette da lipedema (80%) presenta gravi sintomi psicologici prima dell'insorgenza del dolore correlato al lipedema e che i problemi psicologici contribuiscono in modo sostanziale allo sviluppo del lipedema. Questo dato è interessante e rilevante perché è ben noto che l'estradiolo modula l'umore e la cognizione (Douma et al, 2005; Sherwin, 2012; Comasco e Sundström-Poromaa, 2015). Il disturbo disforico premenstruale (PMDD) è classificato come disturbo dell'umore nel Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-5). È definito dall'insorgenza di sintomi affettivi, comportamentali e fisici funzionalmente compromettenti o angoscianti nella tarda fase luteale dei cicli mestruali ovulatori. Prove convergenti suggeriscono che le fluttuazioni del progesterone sono un fattore chiave per causare la PMDD e si pensa che le donne con PMDD abbiano una maggiore sensibilità a queste fluttuazioni (Sundström-Poromaa et al, 2020). Tuttavia, l'estradiolo sembra svolgere un ruolo importante per quanto riguarda i sintomi della PMDD, in quanto il progesterone in combinazione con un'alta dose di estrogeni sembra provocare più sintomi rispetto al progesterone combinato con una bassa dose di estrogeni (Segebladh et al, 2009). Dato che gli estrogeni sono fortemente coinvolti nell'up-regolazione dei recettori del progesterone (nel cervello e altrove), una maggiore disponibilità di estrogeni può quindi tradursi in un maggior numero di recettori del progesterone su cui il progesterone può agire (Sundström-Poromaa et al, 2020).





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



Se i disturbi della salute mentale possono essere collegati sia al lipedema che agli squilibri ormonali, ciò rafforza l'ipotesi di un'indagine sullo squilibrio ormonale o sull'aumentata sensibilità a certi ormoni come causa principale del lipedema. Anche uno studio recente ha stabilito questo collegamento. Michellini et al. (2020) hanno affermato che la correlazione tra disturbi dell'umore e deposito di grasso sottocutaneo suggerisce il coinvolgimento del metabolismo degli steroidi e della segnalazione dei neuro-ormoni, pur confermando che finora non è stata stabilita una chiara associazione. Come già detto, lo stress è fortemente legato all'iperprolattinemia. Se i pazienti affetti da lipedema presentano disturbi dell'umore a causa dell'influenza ormonale, questi attacchi di ansia e depressione (e altre agitazioni mentali) possono plausibilmente aumentare i livelli di stress, con conseguente iperprolattinemia. L'aumento dei livelli di prolattina potrebbe quindi agire come causa principale, o come fattore che contribuisce all'accumulo di tessuto adiposo gluteo-femorale.

Conclusioni

La relazione tra lipedema e ormoni non è stata sufficientemente studiata. Uno dei motivi potrebbe essere l'eccessiva complessità degli ormoni femminili. Gli effetti di ormoni quali estrogeni, progesterone, relaxina e prolattina possono essere inibiti o potenziati a seconda di variabili quali (a) i livelli o le concentrazioni ormonali (b) la presenza di altri ormoni o (c) la distribuzione di particolari recettori. Forse a causa di questa complessità, per gran parte della storia della medicina la complicazione degli ormoni femminili è stata semplicemente elusa.

Fino a poco tempo fa, le sperimentazioni sui farmaci escludevano molto spesso le donne, soprattutto perché si temeva che i loro cicli mestruali potessero alterare i risultati (Bryson, 2019). Non solo i medici, gli scienziati e i ricercatori sono stati per lo più uomini, ma anche la maggior parte delle cellule, degli animali e degli esseri umani studiati nella scienza medica sono stati di sesso maschile: la maggior parte dei progressi che abbiamo visto in medicina sono venuti dallo studio della biologia maschile (Jackson, 2019). Tuttavia, una vera comprensione del lipedema sarà impossibile senza affrontare questo aspetto complesso della malattia. Fortunatamente, lo studio degli ormoni si sta espandendo ed esistono molte ricerche su estrogeni, progesterone, prolattina e relaxina che potrebbero essere utilmente applicate allo studio del lipedema. Si spera che queste osservazioni sui profili ormonali delle donne, in particolare di quelle in gravidanza, possano costituire un punto di partenza per la discussione di un possibile profilo ormonale del lipedema.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Riferimenti:

Katzer, Kaleigh, Jessica L. Hill, Kara B. McIver, and Michelle T. Foster. 2021. "Lipedema and the Potential Role of Estrogen in Excessive Adipose Tissue Accumulation" *International Journal of Molecular Sciences* 22, no. 21: 11720. <https://doi.org/10.3390/ijms222111720e/o> (2). https://www.mdpi.com/1422-0067/22/21/11720/review_report

Sara Al-Ghadban, Mary L. Teeler and Bruce A. Bunnell. Estrogen as a Contributing Factor to the Development of Lipedema. Submitted: 11 January 2021 Reviewed: 03 February 2021 Published: 18 February 2021. DOI: 10.5772/intechopen.96402. <https://www.intechopen.com/chapters/75320> .

Samantha Connolly. Does lipoedema mimic pregnancy? *Journal of Lymphoedema*, 2022, Vol 17, No <https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/sites/8/2023/02/6472010941c61668783a848b88605a2b.pdf>

Laura Patton, Lorenzo Ricolfi. *Are There Other Hormones Connected to Lipedema Besides Estrogen? Clinical Experience and Preliminary Findings*. Published Date: July 31, 2023; Research Article *Advances in Public Health, Community and Tropical Medicine APCTM-184*. ISSN 2691-8803. DOI: 10.37722/APHCTM.2023205

LIP
Lipedema
Italia





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Bibliografia:

Al-Ghadban S, Cromer W, Allen M et al (2019) Dilated blood and lymphatic microvessels, angiogenesis, increased macrophages, and adipocyte hypertrophy in lipedema thigh skin and fat tissue. *J Obes* 2019: 8747461

Amann-Vesti BR, Franzeck UK, Bollinger A (2001) Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology* 34(4): 170–5

Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetza MM (2017) Estrogen–gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas* 103: 45–53

Bano G, Mansour S, Brice G et al (2009) Pit-1 mutation and lipoedema in a family. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118(6): 377–80

Bathgate RD, Halls ML, van der Westhuizen ET et al (2013). Relaxin family peptides and their receptors. *Physiol Rev* 93(1): 405–80

Beltran K, Herbst KL (2017) Differentiating lipedema and Dercum’s disease. *Int J Obes (Lond)* 41(2): 240–5

Bertsch T, Erbacher G, Corda D et al (2020) Lipoedema: a paradigm shift and consensus. *J Wound Care* 29(Sup11b): 1–51

Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M et al (1998) Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 19(3): 225–68

Bryson B (2019) *The Body*. London: Penguin Random House

Buso G, Depairon M, Tomson D et al (2019) Lipedema: a call to action! *Obesity (Silver Spring)* 27(10): 1567–76

Butte NF (2000) Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 71(5 Suppl): 1256S–61S

Chen KL, Madak-Erdogan Z (2016) Estrogen and microbiota crosstalk: should we pay attention? *Trends Endocrinol Metab* 27(11): 752–5

Comasco E, Sundström-Paromaa I (2015) Neuroimaging the menstrual cycle and premenstrual dysphoric disorder. *Curr Psychiatry Rep* 17(10): 77

Curry TE Jr, Osteen KG (2003) The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocr Rev* 24(4): 428–65





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Douma SL, Husband C, O'Donnell ME et al (2005) Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors. *ANS Adv Nurs Sci* 28(4): 364–75

Eaton SA, Sethi JK (2019) Immunometabolic links between estrogen, adipose tissue and female reproductive metabolism. *Biology (Basel)* 8(1): 8

Feijóo-Bandin S, Aragón-Herrera A, Rodríguez-Penas D et al (2017) Relaxin-2 in cardiometabolic diseases: mechanisms of actions and future perspectives. *Front Physiol* 8: 599 Földi E, Földi M (2005) Lipedema. In: Földi E, Földi M, Kubik S (eds.) *Textbook of Lymphology (in English)*. Munich, Amsterdam, New York: Elsevier pp418–27

González-Parra S, Chowen JA, García-Segura LM, Argente J (1996) In vivo and in vitro regulation of pituitary transcription factor-1 (Pit-1) by changes in the hormone environment. *Neuroendocrinology* 63(1): 3–15

Halk AB, Damstra RJ (2017) First Dutch guidelines on lipedema using the international classification of functioning, disability and health. *Phlebology* 32(3): 152–9

Hashem G, Zhang Q, Hayami T et al (2006) Relaxin and β -estradiol modulate targeted matrix degradation in specific synovial joint fibrocartilages: progesterone prevents matrix loss. *Arthritis Res Ther* 8(4): R98

Hellström B, Anderberg UM (2003) Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Percept Mot Skills* 96(1): 201–11

Herbst, KL (2012) Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity. *Acta Pharmacol Sin* 33(2): 155–72

Herbst K, Mirkovskaya L, Bharhagava A et al (2015) Lipedema fat and signs and symptoms of illness, increase with advancing stage. *Arch Med* 7: 1–8

Hoffman DE, Tarzian AJ (2001) The girl who cried pain: a bias against women in the treatment of pain. *J Law Med Ethics* 29(1): 13–27

Jackson G (2019) The Female Problem: How Male Bias in Medical Trials Ruined Women's Health. *The Guardian* (13.11.2019). Available at: <https://bit.ly/3KxYe46> (accessed 11.04.2022)

Jenks MZ, Fairfield HE, Johnson EC et al (2017) Sex steroid hormones regulate leptin transcript accumulation and protein secretion in 3T3-L1 cells. *Sci Rep* 7(1): 8232

Jones D, Min W (2011) An overview of lymphatic vessels and their emerging role in cardiovascular disease. *J Cardiovas Dis Res* 2(3): 141–52





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Kapila S (2003) Does the relaxin, estrogen and matrix metalloproteinase axis contribute to degradation of TMJ fibrocartilage? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 3(4): 401–5

Klein SL, Flanagan KL (2016) Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16(10): 626–38

Korszun A, Young EA, Engleberg NC et al (2000) Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 27(6): 1526–30

Lassek WD, Gaulin JC (2008) Waist-hip ratio and cognitive ability: is gluteofemoral fat a privileged store of neurodevelopmental resources? *Evol Human Behav* 29(2008): 26–34

Levine S, Muneyyirci-Delale O (2018) Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int* 2018: 9253083

Lohrmann C, Földi E, Langer M (2009) MR imaging of the lymphatic system in patients with lipedema and lipolymphedema. *Microvasc Res* 77(3): 335–9

Mazioti M (2018) The Potential Role of Endocrine Disrupting Chemicals in Cellulite. *Med Hypotheses* 116: 132–5

McGuane J T, Debrah J E, Sautina L et al (2011). Relaxin induces rapid dilation of rodent small renal and human subcutaneous arteries via PI3 kinase and nitric oxide. *Endocrinology* 152(7): 2786–96

Meriggiola MC, Nanni M, Bachiocco V et al (2012) Menopause affects pain depending on pain type and characteristics. *Menopause* 19(5): 517–23

Michelini S, Chiurazzi P, Marino V et al (2020) Aldo-Keto Reductase 1C1 (AKR1C1) as the First Mutated Gene in a Family with Nonsyndromic Primary Lipedema. *Int J Mol Sci* 21(17): 6264–77

Paolacci S, Precone V, Acquaviva F et al (2019) Genetics of lipedema: new perspectives on genetic research and molecular diagnoses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23(13): 5581–94

Power ML, Schulkin J (2007) Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *Br J Nutr* 99(5): 931–40

Rebuffé-Scrive M, Enk L, Crona N et al (1985) Fat cell metabolism in different regions in women. *J Clin Invest* 75(6): 1973–6

Samuel CS, Butkus A, Coghlan JP, Bateman JF (1996) The effect of relaxin on collagen metabolism in the non-pregnant rat pubic symphysis: The influence of estrogen and progesterone in regulating relaxin activity. *Endocrinology* 137(9): 3884–90





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

16

Samuel CS, Lekgabe ED, Mookerjee I (2005) The effects of relaxin on extracellular matrix remodeling in health and fibrotic disease. In: Agoulnik AI (eds.) *Relaxin and Related Peptides. Advances in Experimental Medicine and Biology* (AEMB, vol 612). Springer: New York, NY

Schmeller W, Meier-Vollrath I (2008) In: Weissleder and Schuchhardt. *Lymphedema, Diagnosis and Therapy* (4th edn.) Viavital Verlag GmbH: Köln, Germany

Segebladh B, Borgstrom A, Nyberg S et al (2009) Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol* 201(2): 139. e1-e8

Serri O, Chik CL, Ehud U, Ezzat S (2003) Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 169(6): 575–81

Shavit E, Wollina U, Alavi A (2018) Lipoedema is not lymphoedema: A review of current literature. *Int Wound J* 15(6): 921–8

Sherwin BB (2012) Estrogen and cognitive functioning in women: lessons we have learned. *Behav Neurosci* 126(1): 123–7

Siems W, T Grune, P Voss, et al (2005) Anti-fibrosclerotic effects of shock wave therapy in lipoedema and cellulite. *Biofactors* 24(1–4): 275-82

Simpson ER, Misso M, Hewitt KN et al (2005) Estrogen—the good, the bad, and the unexpected. *Endocr Rev* 26(3): 322–30

Sundström-Poromaa I, Comasco E, Sumner R, Luders E (2020) Progesterone – friend or foe? *Front Neuroendocrinol* 59: 100856

Straub RH (2007) The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocr Rev* 28(5): 521–74

Szél E, Kemény L, Groma G, Szolnoky G (2014) Pathophysiological dilemmas of lipedema. *Med Hypotheses* 83(5): 599–606

Torre YS, Wadea R, Rosas V, Herbst KL (2018) Lipedema: friend and foe. *Horm Mol Biol Clin Investig* 33(1): /j/hmbci.2018.33.issue-1/hmbci-2017-0076/ hmbci-2017-0076.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0076

Wright FW, Herbst KL (2021) A 41-year-old woman with excessive fat of the lower body since puberty with progression to swollen ankles and feet despite caloric restriction, due to lipedema and protein-calorie malnutrition: a case of stage 3 lipedema. *Am J Case Rep* 22: e930306

Yu WD, Panossian V, Hatch JD et al (2001) Combined effects of estrogen and progesterone on the anterior cruciate ligament. *Clin Orthop Relat Res* 383: 268–81





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Bibliografia ulteriore:

1. Allen EV, Hines EA (1940) Lipoedema of the legs: A syndrome characterized by fat legs and orthostatic oedema. Staff Meetings of the Mayo Clinic 15:184-187.
2. Reich-Schupke S, Schmeller W et al. S1 guidelines: Lipedema. J Dtsch Dermatol Ges. 2017 Jul; 15:758-767.
3. Herbst KL, Kahn LA et al. Standard of care for Lipedema in the United States. Phlebology. 2021 Dec; 36:779-796.
4. Bertsch T, Erbacher G et al. Lipoedema: a paradigm shift and consensus. J Wound Care. 2020 Nov 1;29(Sup11b):1- 51.
5. Reich-Schupke S, Schmeller W,. S1 guidelines: Lipedema. J Dtsch Dermatol Ges. 2017 Jul; 15:758-767.
6. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun; 89:2548- 56.
7. Wounds UK. Best Practice Guidelines: The management of lipoedema. 2017.
8. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. Pharmacol Rev. 2008 Jun; 60:210- 41.
9. Tostes RC, Nigro D et al. Effects of estrogen on the vascular system. Braz J Med Biol Res. 2003 Sep; 36:1143- 58.
10. Asbeutah AM, Al-Enezi M et al. Changes in the diameter and valve closure time of leg veins across the menstrual cycle. J Ultrasound Med. 2014 May; 33:803-9.
11. Asbeutah AM, Al-Azemi M et al. Changes in the diameter and valve closure time of leg veins in primigravida women during pregnancy. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2015 Apr; 3:147-53.
12. Lee MJ. Hormonal Regulation of Adipogenesis. Compr Physiol. 2017 Sep 12; 7:1151-1195.
13. Pasquali R, Casanueva F et al European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work- up in obesity. Eur J Endocrinol. 2020 Jan; 182:G1- G32.
14. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al.; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol. 2014 Oct; 171: P1-29.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

15. Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Mar; 82:129-46.

16. Adami S, Romagnoli E et al. Guidelines on the prevention and treatment of hypovitaminosis D with cholecalciferol. SIOMMMS [Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)]. *Rheumatism*. 2011; 63:129-147.

17. Bauer AT, von Lukowicz D et al. Adipose Stem Cells from Lipedema and Control Adipose Tissue Respond Differently to Adipogenic Stimulation In Vitro. *Plast Reconstr Surg*. 2019; 144:623-632.

LIO
Lipedema
Italia

