



LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Potenziale terapia ormonale per il lipedema: razionale scientifico.

Non esistono studi sulla TOS (Terapia Ormonale Sostitutiva) in pazienti con Lipedema.

Tuttavia, nell'articolo di Sara Al-Ghadban et al. che abbiamo già menzionato nell'approfondimento di ricerca, è fatto cenno a considerazioni di base per una potenziale terapia ormonale per il lipedema.

Ne analizziamo brevemente il contenuto.

Gli estrogeni sono ampiamente conosciuti come regolatori centrali del metabolismo dei grassi e della loro deposizione regionale. Nelle donne in pre-menopausa, gli estrogeni sono sintetizzati nelle ovaie durante le mestruazioni [19]; tuttavia, con l'avanzare dell'età si esauriscono. Nel tessuto adiposo, gli androgeni vengono aromatizzati in estrogeni per ripristinare i livelli ormonali e prevenire la progressione delle malattie legate agli ormoni [17, 19, 50].

Uno studio ha riscontrato un aumento dell'attività dell'aromatasi in un gruppo di individui obesi, sostenendo una correlazione tra questo spostamento della produzione ormonale e le malattie metaboliche [51]. Tuttavia, la carenza o la deplezione di estrogeni, come nel caso dell'ovariectomia, della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) o della mancanza di un gene aromatasi funzionale, provoca un aumento di peso che si associa a comorbidità, malattie cardiovascolari e altre patologie; pertanto, la terapia ormonale sostitutiva (HRT) si è dimostrata un trattamento efficace [52, 53, 54, 55, 56, 57].

Nel contesto del Tessuto Adiposo (TA da qui in avanti), la somministrazione di estradiolo esogeno a donne in premenopausa riduce l'attività della Lipo Proteina Lipase (LPL da qui in avanti) nel TA delle estremità inferiori, che sono principalmente interessate dal lipedema [58].

Tuttavia, un altro studio condotto da Lindberg et al. ha rilevato che il trattamento di donne in postmenopausa con etinilestradiolo orale (50 µg/die) per tre settimane ha aumentato l'attività della LPL del tessuto adiposo negli adipociti femorali [59].

Altri studi hanno approfondito questo aspetto, scoprendo che il trattamento con estrogeni degli adipociti ha ridotto l'espressione di geni correlati all'adipogenesi e alla lipogenesi, come PPAR-γ e LPL [19, 38, 58].

Inoltre, la somministrazione di estrogeni ha determinato una significativa diminuzione dell'attività della LPL nel tessuto adiposo [52].

Analogamente, Pederson et al. hanno scoperto che il trattamento con estrogeni ha quasi raddoppiato l'affinità di legame con l'insulina negli adipociti dei ratti. I ratti di controllo hanno avuto un aumento di peso dell'11% in 7 giorni, mentre i ratti trattati con estrogeni hanno guadagnato solo il 4% nello stesso periodo. Gli adipociti erano significativamente più grandi nei ratti di controllo rispetto agli adipociti dei ratti sostituiti con estrogeni.





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Sono state scoperte anche interazioni degli estrogeni con gli androgeni per mediare questi processi, con due studi che hanno osservato gli effetti della TOS che avvalorano ulteriormente l'associazione tra androgeni e aumento di peso [54, 60].

Davis et al. hanno riportato che la somministrazione di androgeni con estrogeni nella terapia ormonale sostitutiva sembra antagonizzare o ridurre gli effetti degli estrogeni sulla deposizione di grasso e sulla perdita di peso.

Allo stesso modo, Gamberini et al. hanno riferito che la somministrazione di antiandrogeni con il tipico dosaggio di estrogeni determina una perdita di peso più efficace. Sebbene gli effetti degli androgeni nei casi di lipedema siano stati poco definiti in letteratura, l'effetto fisiopatologico della terapia con androgeni implica un'opzione di trattamento per i casi di lipedema.

La ricerca clinica ha anche rilevato che le donne che ricevono una TOS a base di estrogeni hanno una protezione relativamente maggiore dalla sindrome metabolica e una riduzione del deposito di TA nella regione intra-addominale [13, 61, 62, 63, 64].

Inoltre i soggetti clinici in post-menopausa che sviluppavano elevati livelli di citochine infiammatorie hanno registrato una diminuzione di tali livelli in seguito al trattamento con estrogeni [13]. Tutti questi dati confermano che l'impatto fisiologico degli estrogeni è alterato quando le femmine passano attraverso i parametri riproduttivi, e quindi **gli estrogeni possono essere un potenziale trattamento per i pazienti con lipedema.**

Inoltre, è stato proposto che l'attivazione di ER α possa indurre l'imbrunimento degli adipociti bianchi, definito beiging, attraverso l'induzione della lipolisi mediata dalla trigliceride lipasi del tessuto adiposo [65].

È noto che le donne in premenopausa hanno più tessuto adiposo bruno (TAB) e sono più sensibili all'attivazione del tessuto adiposo bruno rispetto agli uomini o alle donne in postmenopausa. L'attivazione selettiva dell'ER α da parte del triolo pirazolico (agonista selettivo dell'ER α) ha aumentato i marcatori del beiging in vitro [65].

I risultati di questo studio hanno indicato che l'attivazione selettiva di ER α negli adipociti può indurre il beiging attraverso l'induzione della lipolisi mediata dall'adenosina monofosfato chinasi (AMPK) che fornisce acidi grassi liberi come fonte di energia per attivare la proteina di disaccoppiamento (UCP)-1 [66].

Un altro studio condotto da Yepuru et al. ha dimostrato che l'attivazione dell'ER β aumenta la funzione mitocondriale e il dispendio energetico; pertanto, i ligandi dell'ER β hanno effetti anti-obesità e antimetabolici [67] e potrebbero essere più vantaggiosi del trattamento con estradiolo che attiva in modo non selettivo entrambi gli ER.

Studi in vitro e in vivo hanno suggerito che i ligandi ER β selettivi riducono l'espressione dei geni associati al tessuto adiposo bianco e promuovono l'espressione dei geni associati al tessuto adiposo





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

bruno. Questo ligando aumenta inoltre il consumo di ossigeno mitocondriale senza un aumento dell'attività fisica [68].

3

Conclusioni:

Sono necessarie ulteriori ricerche per capire se l'attivazione selettiva di un recettore degli estrogeni rispetto a un altro conferisca maggiori benefici rispetto all'attivazione non selettiva di entrambi. Alla luce di questi risultati sull'attivazione selettiva dei recettori degli estrogeni, è in aumento lo sforzo di caratterizzare specifiche vie molecolari per indurre l'imbrunimento del tessuto adiposo bianco, presentando così un altro potenziale trattamento per i pazienti affetti da lipedema.

Sebbene la fisiopatologia del lipedema non sia stata completamente chiarita, diverse linee di evidenza hanno suggerito che la disfunzione estrogenica può essere centrale nello sviluppo del lipedema, ma non esistono studi specifici sulla Terapia Ormonale Sostitutiva per le donne con lipedema in menopausa. È noto che perdita di estrogeni può inoltre malattie cardiovascolari e creare uno stato di dislipidemia insulino-resistente che può avere implicazioni a lungo termine sul profilo metabolico di un paziente. Pertanto, lo studio del ruolo svolto dagli estrogeni nei processi coinvolti nella patogenesi, l'infiammazione del tessuto adiposo, la fibrosi e l'angiogenesi, fornirà ai ricercatori approfondimenti sui meccanismi coinvolti nello sviluppo della malattia e contribuirà a indirizzare gli studi futuri sulla terapia ormonale come forma di trattamento del lipedema. Grazie a questi sforzi, la correlazione rivelata tra ormoni e adipogenesi nel tessuto adiposo porterà a valutare il lipedema come una malattia ormonale e fornirà dati più affidabili per la somministrazione di terapie ormonali.

In assenza di dati più consistenti è utile un costante monitoraggio dei parametri, stabilendo una baseline che non sarà valida per tutti e valutando l'andamento e i cambiamenti. Il monitoraggio periodico delle pazienti in menopausa che hanno il lipedema e sono sottoposte a TOS è essenziale per stabilire gli effetti della terapia e considerarne il proseguimento o l'interruzione.





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Riferimenti:

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> .

Bibliografia:

- 1. Buck, D.W. and K.L. Herbst, Lipedema: A Relatively Common Disease with Extremely Common Misconceptions. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2016. 4(9): p. e1043
- 2. Torre, Y.S., et al., Lipedema: friend and foe. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2018. 33(1)
- 3. Vignes, S., [Lipedema: a misdiagnosed entity]. *J Mal Vasc*, 2012. 37(4): p. 213-218
- 4. Warren Peled, A. and E.A. Kappos, Lipedema: diagnostic and management challenges. *Int J Womens Health*, 2016. 8: p. 389-395
- 5. Al-Ghadban, S.H., KL; Bunnell BA, Lipedema: A Painful Adipose Tissue Disorder. *Adipose Tissue- An Update*, ed. S. L. 2019: IntechOpen
- 6. Buso, G., et al., Lipedema: A Call to Action! *Obesity (Silver Spring)*, 2019. 27(10): p. 1567-1576
- 7. Herbst, K.L., Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis, and Madelung Disease, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2019, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA)
- 8. Perbeck, L. and S. Mellgrim, [Lipedema an often overlooked but treatable disease]. *Lakartidningen*, 2017. 114
- 9. Cooke, P.S. and A. Naaz, Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2004. 229(11): p. 1127-1135
- 10. Szél, E., et al., Pathophysiological dilemmas of lipedema. *Med Hypotheses*, 2014. 83(5): p. 599-606
- 11. Brown, L.M. and D.J. Clegg, Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010. 122(1-3): p. 65-73
- 12. Monteiro, R., D. Teixeira, and C. Calhau, Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediators Inflamm*, 2014. 2014: p. 615917
- 13. Eaton, S.A. and J.K. Sethi, Immunometabolic Links between Estrogen, Adipose Tissue and Female Reproductive Metabolism. *Biology*, 2019. 8(1): p. 8
- 14. Dieudonné, M.N., et al., Evidence for functional estrogen receptors alpha and beta in human adipose cells: regional specificities and regulation by estrogens. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004. 286(3): p. C655-C661
- 15. Yi, K.W., et al., Role of estrogen receptor-alpha and -beta in regulating leptin expression in 3T3-L1 adipocytes. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. 16(11): p. 2393-2399
- 16. Deroo, B.J., Estrogen receptors and human disease. *Journal of Clinical Investigation*, 2006. 116(3): p. 561-570
- 17. Meyer, M.R., et al., Obesity, Insulin Resistance and Diabetes: Sex Differences and Role of Estrogen Receptors. *Acta Physiol*, 2011. 203(1): p. 259-269
- 18. Savva, C. and M. Korach-André, Estrogen Receptor beta (ER β) Regulation of Lipid





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

- Homeostasis-Does Sex Matter? *Metabolites*, 2020. 10(3)
- 19. Monteiro, R., D. Teixeira, and C. Calhau, Estrogen Signaling in Metabolic Inflammation. 2014. 2014: p. 1-20
 - 20. Gavin, K.M., E.E. Cooper, and R.C. Hickner, Estrogen receptor protein content is different in abdominal than gluteal subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese premenopausal women. *Metabolism*, 2013. 62(8): p. 1180-8
 - 21. Espeland, M.A., et al., Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Study Investigators. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(5): p. 1549-1556
 - 22. Gambacciani, M., et al., Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(2): p. 414-417
 - 23. Jensen, L.B., et al., Hormone replacement therapy dissociates fat mass and bone mass, and tends to reduce weight gain in early postmenopausal women: a randomized controlled 5-year clinical trial of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res*, 2003. 18(2): p. 333-342
 - 24. Kohrt, W.M., A.A. Ehsani, and S.J. Birge, HRT preserves increases in bone mineral density and reductions in body fat after a supervised exercise program. *J Appl Physiol* (1985), 1998. 84(5): p. 1506-12
 - 25. Van Pelt, R.E., et al., Acute modulation of adipose tissue lipolysis by intravenous estrogens. *Obesity (Silver Spring)*, 2006. 14(12): p. 2163-2172
 - 26. Prossnitz, E.R. and M. Barton, Signaling, physiological functions and clinical relevance of the G protein-coupled estrogen receptor GPER. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2009. 89(3-4): p. 89-97
 - 27. Nadal, A., et al., The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. *J Physiol*, 2009. 587(Pt 21): p. 5031-5037
 - 28. Hugo, E.R., et al., Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect*, 2008. 116(12): p. 1642-1647
 - 29. Haas, E., et al., Regulatory role of G protein-coupled estrogen receptor for vascular function and obesity. *Circ Res*, 2009. 104(3): p. 288-291
 - 30. Davis, K.E., et al., Sexually dimorphic role of G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in modulating energy homeostasis. *Horm Behav*, 2014. 66(1): p. 196-207
 - 31. Sharma, G., et al., GPER deficiency in male mice results in insulin resistance, dyslipidemia, and a proinflammatory state. *Endocrinology*, 2013. 154(11): p. 4136-4145
 - 32. Albanito, L., et al., G protein-coupled receptor 30 (GPR30) mediates gene expression changes and growth response to 17beta-estradiol and selective GPR30 ligand G-1 in ovarian cancer cells. *Cancer Res*, 2007. 67(4): p. 1859-1866
 - 33. Vivacqua, A., et al., G protein-coupled receptor 30 expression is up-regulated by EGF and TGF alpha in estrogen receptor alpha-positive cancer cells. *Mol Endocrinol*, 2009. 23(11): p. 1815-1826
 - 34. Ribas, V., et al., Impaired oxidative metabolism and inflammation are associated with insulin resistance in ERalpha-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010. 298(2): p. E304-E319



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



LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

- 35.Ghaben, A.L. and P.E. Scherer, Adipogenesis and metabolic health. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2019. 20(4): p. 242-258
- 36.Tchoukalova, Y.D., et al., Sex- and Depot-Dependent Differences in Adipogenesis in Normal-Weight Humans. Obesity, 2010. 18(10): p. 1875-1880
- 37.Lacasa, D., et al., Control of Rat Preadipocyte Adipose Conversion by Ovarian Status: Regional Specificity and Possible Involvement of the Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent and c-fos Signaling Pathways*. Endocrinology, 1997. 138(7): p. 2729-2734
- 38.Jeong, S. and M. Yoon, 17 β -Estradiol inhibition of PPAR γ -induced adipogenesis and adipocyte-specific gene expression. 2011. 32(2): p. 230-238
- 39.Mayes, J.S. and G.H. Watson, Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. Obes Rev, 2004. 5(4): p. 197-216
- 40.Mauvais-Jarvis, F., D.J. Clegg, and A.L. Hevener, The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. Endocr Rev, 2013. 34(3): p. 309-338
- 41.Homma, H., et al., Estrogen suppresses transcription of lipoprotein lipase gene. Existence of a unique estrogen response element on the lipoprotein lipase promoter. J Biol Chem, 2000. 275(15): p. 11404-11411
- 42.Morad, V., A. Abrahamsson, and C. Dabrosin, Estradiol affects extracellular leptin:adiponectin ratio in human breast tissue in vivo. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(9): p. 3460-3467
- 43.Al-Ghadban, S., et al., Increase in Leptin and PPAR- γ Gene Expression in Lipedema Adipocytes Differentiated in vitro from Adipose-Derived Stem Cells. Cells, 2020. 9(2)
- 44.Khan, D. and S. Ansar Ahmed, The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. Front Immunol, 2015. 6: p. 635
- 45.Bereshchenko, O., S. Bruscoli, and C. Riccardi, Glucocorticoids, Sex Hormones, and Immunity. Frontiers in Immunology, 2018. 9(1332)
- 46.Fain, J.N., et al., Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. Endocrinology, 2004. 145(5): p. 2273-2282
- 47.Blüher, M., Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol, 2019. 15(5): p. 288-298
- 48.Al-Ghadban, S., et al., Dilated Blood and Lymphatic Microvessels, Angiogenesis, Increased Macrophages, and Adipocyte Hypertrophy in Lipedema Thigh Skin and Fat Tissue. J Obes, 2019. 2019: p. 8747461
- 49.Stubelius, A., et al., Ovarian hormones in innate inflammation. Immunobiology, 2017
- 50.Burger, H.G., The endocrinology of the menopause Proceedings of Xth International Congress on Hormonal Steroids, Quebec, Canada, 17-21 June 1998. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 1999. 69(1-6): p. 31-35
- 51.W.H., C., M. C.R., and S. E.R., Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. J Clin Endocrinol Metab, 1985. 60: p. 174-177
- 52.Pedersen, S.B., et al., Effects of in vivo estrogen treatment on adipose tissue metabolism and nuclear estrogen receptor binding in isolated rat adipocytes. Mol Cell Endocrinol, 1992. 85(1-2): p. 13-19





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

- 53. Jones, M.E., et al., Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97(23): p. 12735-12740
- 54. Gambineri, A., et al., Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002. 26(7): p. 883-896
- 55. Misso, M.L., et al., Cellular and molecular characterization of the adipose phenotype of the aromatase-deficient mouse. *Endocrinology*, 2003. 144(4): p. 1474-1480
- 56. Takeda, K., et al., Progressive development of insulin resistance phenotype in male mice with complete aromatase (CYP19) deficiency. *J Endocrinol*, 2003. 176(2): p. 237-246
- 57. Maffei, L., et al., A novel compound heterozygous mutation of the aromatase gene in an adult man: reinforced evidence on the relationship between congenital oestrogen deficiency, adiposity and the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. 67(2): p. 218-224
- 58. Price, T.M., et al., Estrogen regulation of adipose tissue lipoprotein lipase--possible mechanism of body fat distribution. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 178(1 Pt 1): p. 101-107
- 59. Lindberg, U.B., et al., Regional adipose tissue metabolism in postmenopausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm Metab Res*, 1990. 22(6): p. 345-351
- 60. Davis, S.R., K.Z. Walker, and B.J. Strauss, Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in postmenopausal women. *Menopause*, 2000. 7(6): p. 395-401
- 61. Mauvais-Jarvis, F., Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2011. 22(1): p. 24-33
- 62. Alemany, M., Steroid hormones interrelationships in the metabolic syndrome: An introduction to the ponderostat hypothesis. 2012. 11(3): p. 272-289
- 63. Salpeter, S.R., et al., Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006. 8(5): p. 538-554
- 64. Haarbo, J., et al., Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 1991. 40(12): p. 1323-1326
- 65. Santos, R.S., et al., Activation of estrogen receptor alpha induces beiging of adipocytes. *Molecular metabolism*, 2018. 18: p. 51-59
- 66. Martínez de Morentin, P.B., et al., Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis via hypothalamic AMPK. *Cell Metab*, 2014. 20(1): p. 41-53
- 67. Yepuru, M., et al., Estrogen receptor- β -selective ligands alleviate high-fat diet- and ovariectomy-induced obesity in mice. *J Biol Chem*, 2010. 285(41): p. 31292-31303
- 68. Ponnusamy, S., et al., Pharmacologic activation of estrogen receptor β increases mitochondrial function, energy expenditure, and brown adipose tissue. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2017. 31(1): p. 266-281

