

LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Lipedema: non solo grasso.

Autore: Karen L. Herbst, MD, PhD

Traduzione di Valeria Giordano

Il lipedema non è solo grasso anomalo o doloroso. Le cellule adipose del lipedema fanno parte di un sistema più ampio di tessuto connettivo lasso. La comprensione delle caratteristiche uniche delle cellule adipose del lipedema all'interno di questo ambiente aiuta a spiegare i sintomi del lipedema e promette terapie più efficaci.

Definizioni e abbreviazioni

Adipociti = cellule adipose

CT = tessuto connettivo

ECM = matrice extracellulare

GAG = glicosaminoglicani

ISF = liquido interstiziale nella ECM

LCT = tessuto connettivo lasso

RBC = globuli rossi

TBW = acqua corporea totale

Il lipedema è una malattia caratterizzata da un ingrossamento simmetrico del tessuto adiposo sottocutaneo degli arti, quasi esclusivamente nelle donne. Il grasso nel lipedema può essere doloroso[2] ed è difficile da perdere con la dieta, l'esercizio fisico o la chirurgia bariatrica.[3-5] Le In fase iniziale il lipedema colpisce generalmente le gambe, causando una sproporzione patognomica del corpo con una parte inferiore più grande e una superiore più piccola. L'ingrossamento del grasso sulle cosce, sull'interno delle ginocchia e sui polpacci può limitare la mobilità.

Il lipedema viene descritto in stadi:

Lo stadio 1 del lipedema presenta una pelle liscia ma piccoli noduli all'interno del grasso.

Lo stadio 2 presenta una pelle irregolare, come un materasso, e masse più grandi all'interno del grasso.

Lo stadio 3 presenta estrusioni di grasso più grandi che formano lobuli e masse ancora più grandi.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

2

Le persone affette da lipedema possono sviluppare un linfedema, soprattutto negli stadi successivi.[1]

Esistono diversi tipi di lipedema, il che significa che la localizzazione del grasso può essere diversa. Questi tipi sono stati originariamente descritti nelle donne; non è chiaro se tutti i tipi siano applicabili agli uomini:

Il tipo I colpisce la parte inferiore dell'addome fino ai fianchi e ai glutei.

Il tipo II interessa la parte inferiore dell'addome fino alle ginocchia.

Il tipo III colpisce la parte inferiore dell'addome fino alle caviglie.

Il tipo IV colpisce le braccia

Il tipo V colpisce soprattutto la parte inferiore delle gambe.

La maggior parte delle donne presenta i tipi II e IV o i tipi III e IV.[6]

Il lipedema è stato definito una malattia del grasso o un disturbo del grasso. Per definizione, il grasso è un tessuto connettivo lasso (LCT). Il tessuto connettivo lasso è costituito da tessuto areolare, reticolare e adiposo. In questo documento, l'uso di LCT si riferisce specificamente alla forma e al contenuto del tessuto adiposo. Il lipedema è quindi una malattia del tessuto connettivo lasso o una malattia del tessuto connettivo lasso.

Il nostro corpo è costituito da diversi tipi di tessuto connettivo, come il tessuto connettivo denso e quello lasso. Il tessuto connettivo lasso è costituito da 1) fibre, come il collagene e l'elastina, 2) cellule, tra cui le cellule adipose (adipociti), le cellule immunitarie come i macrofagi, i mastociti e i linfociti, e i fibroblasti che contribuiscono a creare altre fibre, e 3) un gel costituito da glicosaminoglicani (GAG). I glicosaminoglicani sono unità disaccaridiche (doppi zuccheri) ripetute che possono contenere grandi quantità di acqua e sodio e formare un gel. Il tessuto connettivo sciolto è molto ben idratato con 1) fluido libero (acqua) contenente proteine come l'albumina, elettroliti, sostanze nutritive e materiale di scarto cellulare e 2) acqua legata ai GAG che possono essere in forma liquida (sol o idrosol) o di gel. L'area esterna alle cellule che contiene le fibre e i fluidi liberi e legati è chiamata matrice extracellulare (ECM).

Struttura del tessuto connettivo lasso

La struttura del LCT (grasso) è una rete di fibre/fibrille o una rete fibrillare descritta come "veli trasparenti"[7] che riempiono l'area tra strutture anatomiche come pelle, tendini, ossa e muscoli. A livello microscopico, questa rete intessuta di fibre presenta unità strutturali poliedriche ripetute chiamate microvacuoli, definiti come il volume creato dallo spazio tra l'intersezione delle fibrille.[7] Alcune delle fibrille del tessuto connettivo lasso sono in continuità con le fibrille della pelle (derma).





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



Le fibrille contribuiscono a determinare la forma dei lobuli di grasso (gruppi di adipociti) e a garantire che si muovano facilmente sotto la pelle. Le fibrille della LCT si estendono anche nella fascia superficiale, un foglio di tessuto connettivo tra due strati di grasso all'esterno del corpo che contribuisce a darci forma.

Le anomalie della fascia superficiale, visibili come rotture delle linee di fascia all'ecografia, sembrano essere comuni nel lipedema e possono migliorare con la terapia. Si veda ad esempio la Figura 2 in [56]. Le anomalie della fascia superficiale possono contribuire alla stanchezza cronica, alla fibromialgia, al dolore e all'infiammazione.[8]

Sono stati identificati e mappati flussi di fluidi interstiziali a lunga distanza attraverso matrici fibrose all'interno del LCT e della fascia superficiale che sono relativamente indipendenti dalla circolazione vascolare. Questi percorsi a lunga distanza sembrano collegarsi ai punti di agopuntura e possono essere analoghi ai Meridiani che trasportano l'energia vitale nota come "qi" e altre sostanze fondamentali nella Medicina Tradizionale Cinese; tuttavia, i percorsi variano significativamente in tutti i soggetti.[59]

Riquadro 1: Mani e piedi sono risparmiati nel lipedema?

In generale, è vero che le mani e i piedi delle donne affette da lipedema non sono interessati (risparmiati), tuttavia esistono delle eccezioni. Le donne affette da lipedema possono presentare articolazioni ipermobili coerenti con il disturbo dello spettro ipermobile di Ehlers Danlos, con la sindrome di Ehlers Danlos classica (EDS) o con la EDS di tipo classico. In alcuni casi, può crescere del grasso sulle mani e/o sui piedi, che sembra far parte del lipedema.[1] Man mano che una donna con lipedema sviluppa più grasso sul corpo, può iniziare a sviluppare grasso anche sulle mani e/o sui piedi. Il segno di Kaposi-Stemmer rimane negativo, il che significa che questo test non evidenzia la presenza di linfedema.

Glicosaminoglicani e Proteoglicani

I GAG sono unità disaccaridiche (doppi zuccheri) ripetute che sono solfatate e quindi hanno una carica negativa. Questa carica negativa permette ai GAG di legare sodio e acqua. I GAG possono legarsi a una proteina centrale formando un proteoglicano, noto anche come glicoproteina (vedi Figura 1).



LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

4

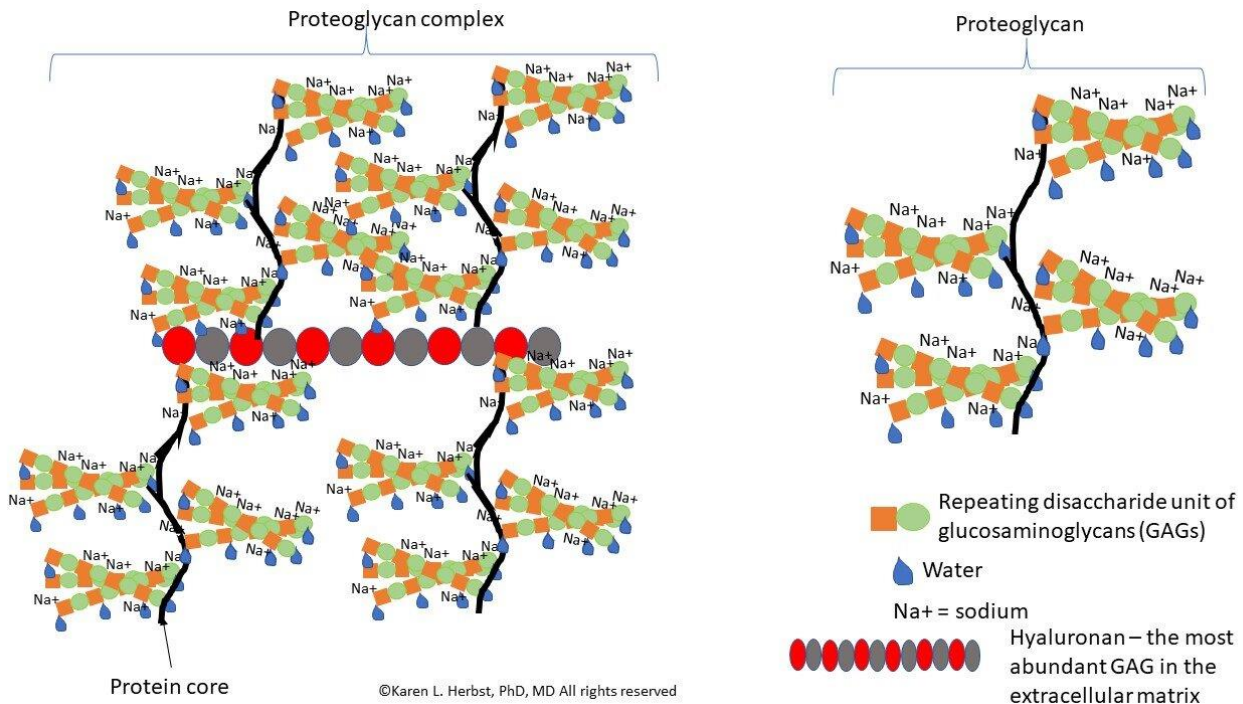


Figura 1. La matrice extracellulare contiene un gel costituito principalmente da glicosaminoglicani (GAG) legati ad acqua e sodio. I glicosaminoglicani sono unità disaccaridiche (due zuccheri) ripetute che sono solfatate e quindi cariche negativamente e in grado di legare sodio e acqua. I GAG si legano a un nucleo proteico per formare un proteoglicano che può poi attaccarsi allo ialuronano, formando un complesso proteoglicanico. Lo ialuronano è il principale GAG della matrice extracellulare e può essere legato alle cellule o libero nella ECM. I GAG si legano anche a molte altre proteine.

Il GAG più diffuso è lo ialuronano, che non è solfato ma può legarsi ai proteoglicani formando un complesso proteoglicano (vedi Figura 1). I GAG possono legarsi a molte classi diverse di proteine e sono quindi parte integrante della struttura della ECM; interagiscono anche con fattori di crescita e citochine. Le citochine sono molecole di segnalazione prodotte dalle cellule con attività biologiche.[9]

Il fluido del lipedema è legato ai GAG

Il nome lipedema significa "fluido nel grasso". Il lipedema LCT colpisce generalmente gli arti, risparmiando il tronco, le mani e i piedi (vedi riquadro 1). Il liquido libero scorre verso il basso per gravità, come nel linfedema, dove i piedi o le mani sono uno dei primi punti in cui il liquido compare all'esame fisico, anche se i sintomi (come il dolore) possono manifestarsi prima. Se le mani e i piedi delle donne con lipedema non sono interessati, dove si trova il liquido? Pensiamo che il fluido nel lipedema sia legato ai GAG nella ECM. Il fluido legato a un gel di GAG non scorre liberamente come il fluido linfatico che si muove al di fuori della matrice di fibrille. Il fatto che le donne affette



LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

da lipedema sviluppano un tessuto adiposo pesante[1, 10] suggerisce la presenza di fluido nel tessuto, poiché il fluido è più denso e pesante del grasso (vedi riquadro 2).

Riquadro 2: L'acqua è più pesante del grasso

Un gallone (3,8 L) di acqua (densità 1 g/ml) pesa circa 8,4 libbre/3,8 kg; un gallone di grasso (densità 0,94g/ml) peserà meno, circa 7,4 libbre/3,4 kg, perché è meno denso. Il grasso leggero e soffice è meno denso e non ha liquidi in eccesso.

Il fluido legato ai GAG non è facilmente visibile agli ultrasuoni perché si trova nel gel di GAG circondato da fibrille, mentre nel linfedema il fluido scorre liberamente al di fuori della matrice di fibrille ed è visibile agli ultrasuoni[11, 12], come mostrato nella Figura 2.

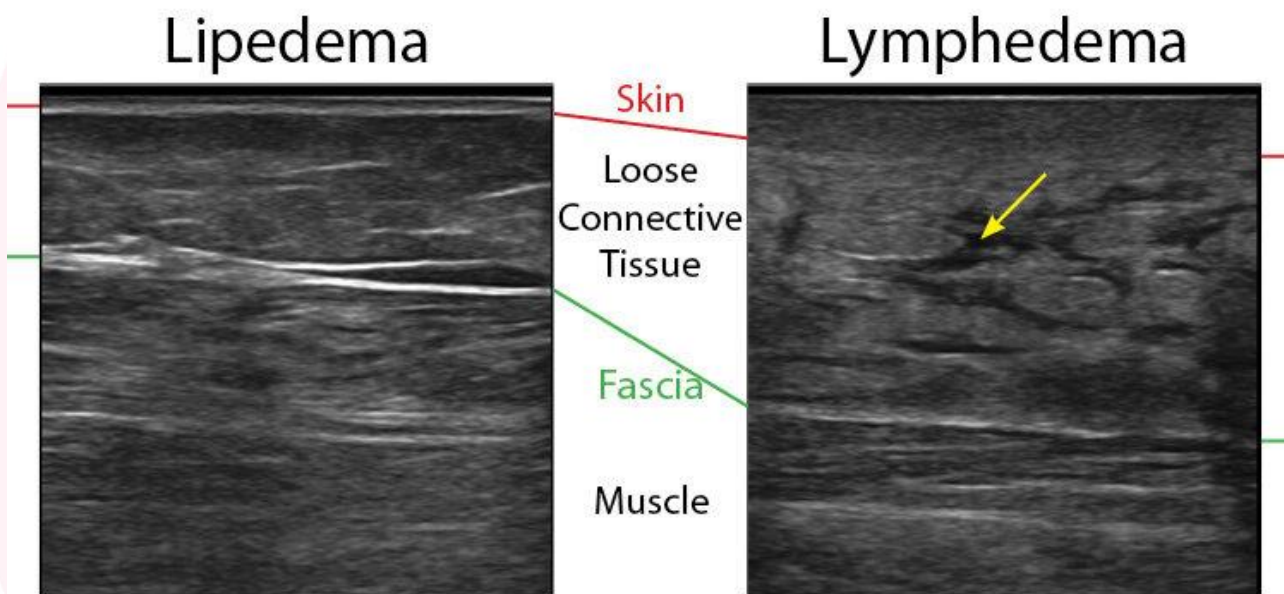


Figura 2. Esami ecografici dei tessuti in donne con lipedema (sinistra) e linfedema (destra). Si noti l'ispessimento della cute (marcatori rossi) e il liquido libero (freccia gialla) nel linfedema rispetto al lipedema.

Il lipedema si differenzia quindi dal linfedema per la presenza di una minima quantità di fluido libero e di una maggiore quantità di fluido legato ai GAG nella ECM; le persone affette da linfedema hanno sia fluido libero che fluido legato ai GAG (vedi Tabella 1).[13] L'eccesso di fluido e il ristagno di fluido causano un'inflammazione quando le cellule adipose non riescono a ricevere ossigeno a sufficienza; il risultato finale dell'inflammazione è che il tessuto corporeo (ad es, Il risultato finale





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

dell'infiammazione è che il tessuto corporeo (cioè la ECM di pelle, grasso e muscoli) diventa fibrotico e il tessuto connettivo cicatriziale sostituisce il tessuto normale.[14] Il fluido in eccesso fa anche crescere il grasso.[15, 16] Questa costellazione di risultati nel linfedema è stata chiamata linfo-fibro-adipo-edema.[17]



Tabella 1. Similitudini e differenze tra lipedema e linfedema.

Riscontro	Lipedema	Linfedema
Mani e piedi colpiti	No*	Sì**
Fluido libero nei tessuti	No	Sì
Fluido legato ai GAG nella ECM	Sì	Sì

* I piedi sono tipicamente risparmiati nel lipedema fino a quando non diventano gonfi nelle fasi avanzate. Il grasso sulle mani o sui piedi può svilupparsi, ma non è comune.[1]

** Il gonfiore di mani e piedi dovuto al linfedema secondario varia, ma le mani sono spesso risparmiate.

GAG = glicosaminoglicano; ECM = matrice extracellulare.

Evidenze che nel lipedema è presente fluido legato al GAG

Alcune pubblicazioni affermano che il lipedema non è una malattia con edema perché non ha un fluido che scorre liberamente come nel linfedema (vedi Tabella 1).[18, 19] Il fluido nel corpo esiste in più compartimenti (vedi Tabella 2).



LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Tabella 2. Ubicazione dei fluidi nel corpo.

Tipo di fluido	Percentuale e posizione
Fluido intracellulare nelle cellule 57% dell'acqua corporea totale	42% Muscolo
	8% Cervello
	3.5% Globuli rossi
	3.5% Altro
Fluido extracellulare fuori dalle cellule 43% dell'acqua corporea totale	20% Fluido interstiziale, fluido nella matrice extracellulare
	10% Tessuto connettivo e ossa
	6.5% Plasma
	4% Tessuto adiposo
	2.5% Transcellulare

Tabella adattata da Bhavé e Neilson.[20]

Il fluido nel lipedema e nel linfedema si trova nel compartimento del fluido interstiziale (ISF) (vedi Tabella 2). La definizione di edema è "un eccesso di liquido interstiziale".[21] Il liquido interstiziale è il liquido tra le cellule della ECM. Il fluido interstiziale è presente sia come fluido libero all'interno del quale si trovano albumina, elettroliti, sostanze nutritive, materiale di scarto cellulare e cellule, sia come fase gel con GAG legati all'acqua e al sodio; i GAG possono essere soli o legati a un nucleo proteico che forma un proteoglicano o una glicoproteina. Il gel di GAG serve ad ammortizzare il nostro LCT e a proteggere il nostro corpo dagli edemi. Sebbene non vi siano molti studi sui GAG nel lipedema, possiamo conoscere il funzionamento dei GAG in altri edemi. Per comprendere il ruolo dei GAG in qualsiasi edema, dobbiamo capire il flusso di fluidi attraverso la ECM.

Flusso di fluidi attraverso la ECM

Il sangue scorre dal cuore attraverso l'aorta, le arterie, le arteriole e infine nei capillari, dove rilascia fluidi e nutrienti nella ECM/spazio interstiziale. Il fluido può entrare nella ECM anche dalla venula post-capillare (microvasi appena oltre i capillari) quando la pressione venosa è elevata, come nell'insufficienza venosa cronica[22] o durante i processi infiammatori.[23] Una pressione più elevata e una bassa pressione oncotica (proteica) intracapillare aumentano il fluido che lascia il capillare ed entra nella ECM. Il fluido che entra nella ECM è spinto verso i vasi linfatici in modo che il flusso di fluido dal vaso capillare (JV) sia uguale al flusso di fluido che esce dai vasi linfatici (JF); come equazione, $JV = JF$. [20, 24] La pressione nello spazio interstiziale, costituita dalla pressione della rete di fibrille (PCollagene) e dalla pressione oncotica (pressione colloidale osmotica [proteica]) del GAG (π GAG), spinge il fluido fuori dallo spazio interstiziale verso i vasi linfatici in modo che non





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

si verifichi l'edema. La pressione interstiziale nel LCT è normalmente di circa -7 mm Hg (nel cane).[25] Anche l'albumina presente nel fluido libero contribuisce con una pressione oncotica (π).

8

I GAG proteggono dall'eccesso di liquidi nell'insufficienza cardiaca congestizia e nel linfedema

Il gel GAG serve a proteggere lo spazio intravascolare e interstiziale da un'eccessiva idratazione. Se i vasi sanguigni hanno troppo fluido, la pressione intravascolare aumenta spingendo il fluido nella ECM, che viene poi spinto a uscire attraverso i vasi linfatici dalla pressione interstiziale (P_i). Se l'eccesso di fluidi supera la capacità dei vasi linfatici di pompare il fluido fuori dalla ECM, si verifica un edema all'interno dello spazio interstiziale (ECM). I GAG proteggono dall'edema aumentando in quantità e carica per legare più sodio, come accade nell'insufficienza cardiaca congestizia quando è presente l'edema.[26] Nel modello di coda di topo del linfedema, la ialuronina aumenta inizialmente quando si verifica l'edema per legare ulteriore fluido. Poi diminuisce quando il gonfiore acuto si riduce, ma aumenta nuovamente quando il deflusso attraverso i vasi linfatici è ancora limitato e l'edema diventa uno stato più cronico. Se l'edema si risolve, anche il gel di GAG si riduce.[13]

Glicoproteine nel lipedema e nelle malattie del tessuto connettivo

Esistono buoni dati che suggeriscono la presenza di un'aumentata quantità di GAG nella ECM del LCT delle donne affette da lipedema. Pertanto, l'edema nel lipedema è legato a GAG e/o glicoproteine. In altre parole, l'edema del lipedema è un edema glicoproteico. Un nome antico per la malattia delle glicoproteine era mucinosi, e quindi il lipedema potrebbe essere classificato come una malattia delle mucine.

In uno studio condotto su donne con lipedema e donne senza lipedema (controlli), il fluido extracellulare (ECF) è risultato più elevato nelle donne con lipedema mediante spettroscopia di bioimpedenza.[27] Questo metodo non è influenzato negativamente da un eccesso di lipidi (grassi).[28] Il fluido extracellulare comprende il fluido interstiziale (ISF) e il fluido all'interno dei vasi (intravascolare). Questi dati presuppongono che la pressione all'interno dei vasi (pressione sanguigna) e la pressione oncotica (proteine nel sangue) all'interno dei vasi sia normale nelle donne con lipedema. L'ECF è risultata superiore ai controlli, anche in donne con lipedema di stadio 1 che presentano pressione sanguigna e altri indici di metabolismo normali.[29] Questi dati suggeriscono che l'ECF in eccesso nelle donne con lipedema si trova nello spazio interstiziale. Se l'ECF nel tessuto del lipedema non è libero come nel linfedema, allora è legato.

Perché il lipedema LCT dovrebbe accumulare fluidi in eccesso legati al GAG? Il lipedema LCT è altamente compiacente.[30] Nel tessuto compiacente, quando il volume interstiziale aumenta, la pressione nello spazio interstiziale/ECM non aumenta proporzionalmente all'espansione del tessuto,[25] e si verificano accumulo di fluidi e stasi.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Il fluido iniettato nel LCT con lipedema si diffonde nella ECM (elevata compliance) prima di entrare nei vasi linfatici. Mentre nel LCT normale, la pressione interstiziale più elevata (bassa compliance) spinge il fluido rapidamente nei vasi linfatici prima che possa diffondersi nella ECM.[31]

A sostegno dell'aumento della compliance nel lipedema LCT, molte donne con lipedema presentano anche articolazioni ipermobili secondo il punteggio di Beighton.[1, 32] Un punteggio di Beighton più elevato è suggestivo di un disturbo del tessuto connettivo come il disturbo dello spettro ipermobile di Ehlers Danlos, la sindrome di Ehlers Danlos classica (EDS) o l'EDS simil-classica[33] (vedi riquadro 1). Quando un tessuto diventa cedevole, si verifica un disfacimento reversibile dello ialuronano[34, 35] e i fibroblasti, che si sono attaccati alle fibrille dell'ECM, si rilassano in risposta ai mediatori infiammatori, consentendo al complesso GAG di aumentare in quantità o carica[36].

I GAG sono carichi negativamente e legano sodio e acqua. Lo ialuronano lega il sodio in misura 1:1 e i GAG solfati possono legare una quantità di sodio ancora maggiore, fino a 1:3. Il contenuto di sodio è risultato più elevato nella pelle e nei tessuti delle donne con lipedema rispetto ai controlli[37]. Il sodio è quindi un marcatore di alterazione dei GAG, sia per quanto riguarda la quantità che la carica.

Se ipotizziamo che la meccanica dell'edema nell'insufficienza cardiaca congestizia[26] replichi in parte la meccanica del flusso di fluidi nel lipedema, è probabile che vi sia un aumento della capacità di carica e del numero di GAG nella ECM del tessuto del lipedema. A sostegno, quando si verifica un'inflammatione nei tessuti molli, si registra un aumento del sodio e un contemporaneo accumulo di GAG.[38] L'inflammatione nel tessuto del lipedema è dimostrata dall'aumento dei macrofagi nella pelle e nel grasso del lipedema[39-41] e dalla struttura dei vasi sanguigni nella pelle che suggerisce una condizione infiammatoria.

Il lipedema è anche considerato una forma di patologia della cellulite.[42] I GAG sono elevati nella pelle delle donne affette da cellulite.[43]

Lo spazio interstiziale è allargato nel grasso del lipedema.[39, 41] Specificamente per il lipedema, le cellule di grasso (adipociti) sono più distanziate l'una dall'altra rispetto al normale (vedi Figura 3), il che allontana gli adipociti dai microvasi sanguigni e quindi dalla loro fonte di ossigeno. È stato proposto che nel lipedema LCT si verifichi una carenza di ossigeno o ipossia.[44] L'ipossia nei tessuti può portare alla necrosi o alla morte delle cellule nel tessuto. Quando ciò accade agli adipociti, i macrofagi (la cellula immunitaria "pac man" in grado di divorare i detriti cellulari) entrano nel LCT e circondano le cellule adipose per rimuovere il tessuto morto e i trigliceridi rilasciati dalla cellula grassa. Gli adipociti necrotici circondati dai macrofagi sono chiamati strutture a corona e sono stati riscontrati nel LCT del lipedema.[39, 45] Un componente principale dello spazio interstiziale è il GAG ialuronano. Quando c'è un eccesso di tessuto adiposo, come nell'obesità o nel lipedema, la quantità di ialuronano nel tessuto aumenta nella ECM,[14] il che allarga gli spazi tra le cellule.

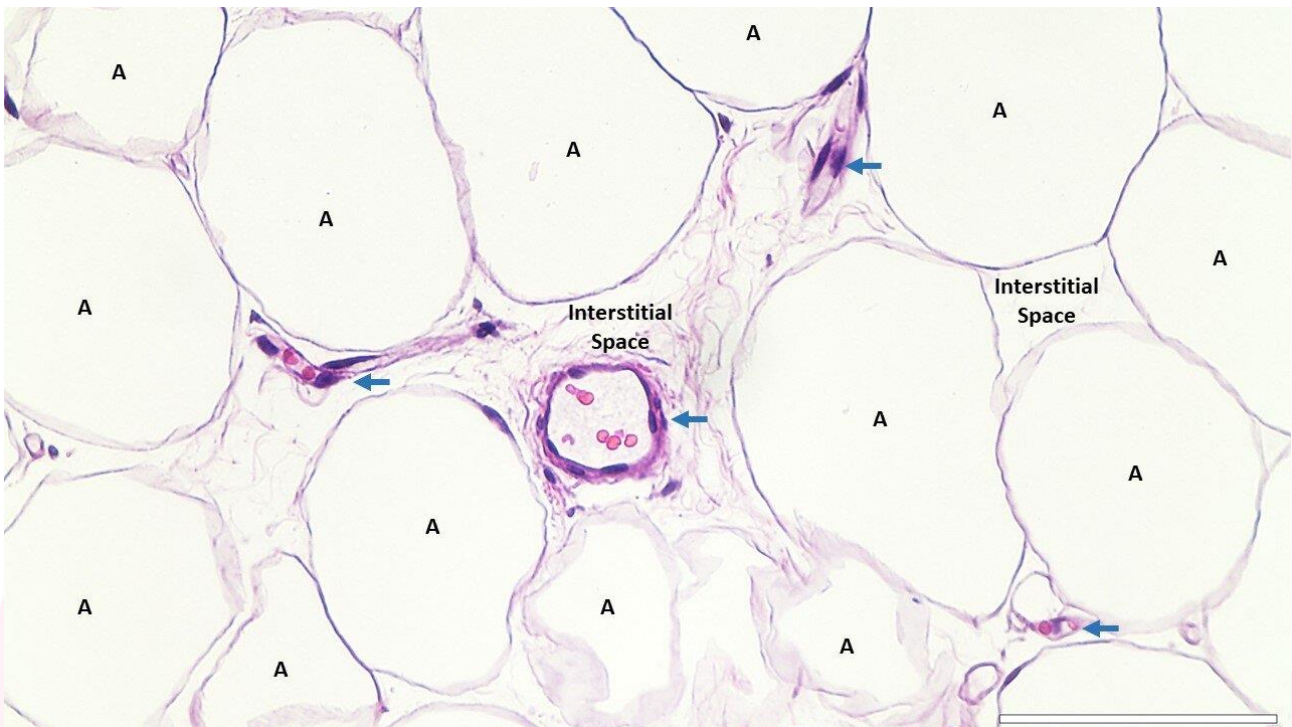
Figura 3



LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto



10

Figura 3. Tessuto connettivo lasso prelevato dalla coscia di una donna con lipedema allo stadio 2. Gli adipociti (A) circondano lo spazio interstiziale, che è talmente ingrandito da far crescere più vasi sanguigni in questo spazio (punte di freccia blu). L'iperplasia dei vasi sanguigni si verifica durante un processo chiamato angiogenesi, che è stato riscontrato nella cute e nel LCT di donne con lipedema.[39] Colorazione H&E a 40X.

L'aumento dei vasi sanguigni non è accompagnato da un aumento del numero di vasi linfatici, una fisiologia che favorirebbe il ristagno di liquidi nello spazio interstiziale[39], soprattutto quando i capillari sono chiusi nel lipedema.[13, 46]

Le mani e i piedi sono risparmiati nel lipedema. Il fluido nell'interstizio è legato e non scende verso le mani e i piedi.

Altri edemi noti per l'edema non puntiforme (come il lipedema) presentano un aumento dei GAG nello spazio interstiziale, tra cui il mixedema localizzato,[47] il linfedema,[13] e la malattia venosa, quest'ultima dovuta alla presenza di edema, aumento dello ialuronano nella parete della vena,[48] e aumento dei GAG nella pelle in caso di insufficienza venosa cronica.[49]

Perché il tessuto del lipedema si manifesta principalmente sugli arti?

In tutte le persone, il liquido si sposta dal tronco alla parte inferiore del corpo quando si sta in piedi. Questo aumenta la pressione nei vasi sanguigni dell'addome inferiore lungo la gamba.[50] Circa ½ o 1 litro di liquido si sposta dal torace alla parte inferiore del corpo quando si è in piedi. Circa l'80%





LIPEDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

del liquido si sposta nei glutei e nelle cosce, luoghi comuni per il tessuto lipidemico nel lipedema di tipo II.

Se una donna con lipedema ha un LCT conforme a causa di un disturbo del tessuto connettivo, anche i vasi sanguigni possono essere interessati perché sono anch'essi costituiti da tessuto connettivo. Questi vasi più deboli e cedevoli potrebbero rilasciare il loro contenuto nella ECM a un livello più elevato rispetto a una persona con un tessuto connettivo più forte. È interessante notare che quando il fluido si sposta durante la stazione eretta, il ristagno avviene meno nel polpaccio e nel piede. Potrebbe essere questo il motivo per cui il piede è meno colpito dal lipedema. Se il tessuto lipidemico conforme è combinato con la posizione eretta ma anche con una malattia venosa, questo potrebbe causare un ulteriore ristagno di fluido nei polpacci con conseguente lipedema di tipo III?

L'importanza delle glicoproteine e dei GAG nel trattamento del lipedema

Una migliore comprensione della fisiopatologia del lipedema può aiutarci a migliorare i protocolli di trattamento di questa malattia. Le seguenti terapie sono raccomandate per le persone affette da lipedema:

Terapia manuale: Gli arti di una persona con lipedema, in assenza di linfedema, possono beneficiare di un trattamento profondo per accedere all'intera struttura del LCT. La fibrosi nel LCT inibisce il flusso e il fluido si lega ai GAG. Poiché il flusso attraverso il tessuto è stagnante almeno in alcune parti del LCT nelle persone con lipedema, gli adipociti non si trovano in un ambiente normale ed è probabile che il tasso di lipolisi sia inferiore in diverse condizioni. Nell'ambito della MLD per il lipedema, i terapeuti utilizzano tecniche più profonde per migliorare la struttura del LCT del lipedema. Il drenaggio linfatico manuale (MLD) rimane importante per il lipedema in quanto è noto che normalizza la minore reattività lipolitica del tessuto adiposo femorale (intorno all'inguine e alla coscia) e migliora la microcircolazione, importante per una buona ossigenazione dei tessuti.[51] Il MLD migliora anche la fragilità capillare[52] e riduce il dolore da lipedema. [53, 54] Una manipolazione più profonda del tessuto del lipedema riduce il volume delle gambe, la fibrosi del tessuto alla palpazione, le misure del calibro (che misurano lo spessore del tessuto) e il tessuto adiposo, misurato con l'esame gold standard della doppia assorbimetria a raggi X (DEXA), uno studio che ha richiesto solo sette donne per mostrare la significatività. [La rottura del tessuto fibrotico adiposo mediante una manipolazione più profonda del tessuto è descritta anche per il lipedema da Casley-Smith.[53] La manipolazione più profonda del LCT del lipedema migliora il flusso di fluidi fuori dal tessuto, riduce l'infiammazione e, analogamente al mixedema localizzato, può spostare il GAG dalla ECM.[57]

Altre terapie dei tessuti molli: L'uso di strumenti per la terapia assistita dei tessuti molli, come gli strumenti gua sha, l'Astym Therapy, la tecnica Graston, può migliorare la microcircolazione [59] liquefacendo il gel GAG e permettendo al fluido e ai GAG, compreso lo ialuronano, di essere spostati attraverso la ECM e i canali a lunga distanza (l'organo interstiziale [79]) e i vasi linfatici.[60]





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

12

Indumenti compressivi: Le forze esterne sulle cellule pre-adipocitarie (precursori) in vitro riducono la differenziazione delle cellule in adipociti/cellule grasse.[61] In presenza di forze esterne, le cellule spendono la loro energia più per il rimodellamento/guarigione della ECM che per l'immagazzinamento dei trigliceridi.[62] Le forze esterne includono indumenti compressivi, pompe, terapie manuali, nuoto, stretching e altri esercizi.

Dispositivi a compressione pneumatica sequenziale (pressoterapia): Le pompe a compressione pneumatica sequenziale (pompe) sono dispositivi che, posizionati all'esterno del corpo, esercitano una pressione sui tessuti. Quando la pressione esterna parte dal piede e risale lungo il corpo, le pompe possono aiutare a rimuovere il fluido dal tessuto. È stato dimostrato che le pompe migliorano il flusso del fluido linfatico.[63] Le pompe migliorano anche il flusso linfatico quando vengono applicate all'addome,[64] una zona in cui le donne possono anche sviluppare un lipedema tissutale.[1] L'aumento del flusso del fluido aumenta anche il movimento dello ialuronano dalla ECM ai vasi linfatici.[65] Lo ialuronano è il GAG più abbondante nel LCT e nella pelle. Pensiamo che l'uso di pompe possa migliorare l'eziologia di base del lipedema, che è l'accumulo di acqua legata ai GAG nella ECM.

Movimento: Quando un animale viene anestetizzato per la prima volta ed è completamente immobile, la pressione del fluido interstiziale misura circa -7 mm Hg nel cane o 2-3 mm Hg nel LCT umano.[66] Se l'animale rimane immobilizzato per diverse ore, la pressione del fluido interstiziale aumenta, impedendo il flusso del fluido dai capillari (JV) al tessuto. La riduzione della JV riduce l'ossigenazione del tessuto e la disponibilità di nutrienti per le cellule del tessuto, con conseguente ipossia e necrosi (morte) delle cellule. La riduzione della JV riduce il flusso linfatico (JL) e quindi la quantità di ialuronano che può lasciare il tessuto. La buona notizia è che se l'animale viene risvegliato o sottoposto a qualsiasi tipo di movimento, la pressione interstiziale torna alla normalità. Il movimento è essenziale per mantenere la normale pressione del fluido interstiziale e quindi un tessuto sano[25]. Il movimento può includere, ad esempio, la camminata, lo stretching, il nuoto e le vibrazioni su tutto il corpo.

Controllare l'infiammazione: Tra le sostanze chimiche che sono parte integrante dell'infiammazione vi sono l'istamina e la serotonina, che provocano entrambe una vasodilatazione arteriolare (allargamento dei vasi appena prima del capillare) e una vasocostrizione venosa (riduzione delle dimensioni), che favorisce il movimento del fluido dai capillari e dalle venule post-capillari nello spazio interstiziale. È importante ridurre le cause di infiammazione nel lipedema, tra cui allergie, infezioni, cibi elaborati, eccesso di cibo e inattività.

Corticosteroidi: Mentre i corticosteroidi o i glucocorticoidi come il Solumedrol e il prednisone possono ridurre i GAG[67] con conseguente atrofia (assottigliamento) della pelle, altri studi, ad esempio nell'occhio, hanno dimostrato un aumento dei GAG dopo l'uso di corticosteroidi.[68] I corticosteroidi aumentano anche il sodio nell'organismo e il volume del fluido extracellulare.[69] L'eccesso di sodio può danneggiare il rivestimento dei vasi sanguigni chiamato glicocalice,[70] con conseguente aumento del movimento di fluido dai vasi sanguigni alla ECM. Le iniezioni singole di corticosteroidi nelle articolazioni sembrano essere ben tollerate.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Alimentazione: mangiare cibi antinfiammatori per proteggere i microvasi.[71, 72] Evitare gli alimenti elaborati che contengono molto sale.

Integratori antinfiammatori: Gli integratori, solitamente derivati da alimenti o piante, possono contribuire a ridurre l'infiammazione. Alcune persone rispondono ad essi e altre no; alcune persone assorbono bene gli integratori e altre no. Esempi di integratori antinfiammatori sono la diosmina[73, 74] e la vitamina C[75], per la quale è stato dimostrato che una dose elevata di vitamina C riduce l'edema.[76] La vitamina C (lipofila; iniezione sottocutanea o endovenosa) inverte l'abbassamento anomalo della pressione interstiziale.[77]

Evitare l'obesità: L'aumento di peso aumenta l'infiammazione che può peggiorare il lipedema. Se una persona aumenta di peso, può sviluppare un fegato grasso. Un fegato grasso aumenta la resistenza all'insulina e l'infiammazione nell'organismo, ma aumenta anche la quantità di liquido linfatico prodotto dal fegato[78] che può aumentare il rischio di edema.

Osservazioni conclusive

Per molto tempo si è pensato che il lipedema fosse solo una malattia del grasso. Ora riteniamo che il lipedema sia una malattia della LCT e che il fluido legato ai GAG nella LCT del lipedema svolga un ruolo importante, rendendo il lipedema anche una malattia delle glicoproteine. Ci auguriamo che questa nuova comprensione del lipedema apra la strada alla ricerca nell'area delle glicoproteine e dei glicosaminoglicani, che può portare a un miglioramento dell'assistenza alle persone affette da lipedema e a progressi verso una cura.

L'originale del presente articolo è pubblicato in inglese al seguente link:
<https://www.lipedema.com/lipedema-is-not-just-fat>

References

1. Herbst, K., et al., *Lipedema Fat and Signs and Symptoms of Illness, Increase with Advancing Stage*. Archives of Medicine, 2015. **7**(4:10): p. 1-8.
2. Wold, L.E., E.A. Hines, Jr., and E.V. Allen, *Lipedema of the legs; a syndrome characterized by fat legs and edema*. Ann Intern Med., 1951. **34**(5): p. 1243-50.
3. Bast, J.H., L. Ahmed, and R. Engdahl, *Lipedema in patients after bariatric surgery*. Surg Obes Relat Dis., 2016. **12**(5): p. 1131-2. doi: 10.1016/j.soard.2016.04.013. Epub 2016 Apr 14.
4. Pouwels, S., et al., *Lipoedema in patients after bariatric surgery: report of two cases and review of literature*. Clin Obes., 2018. **8**(2): p. 147-150. doi: 10.1111/cob.12239. Epub 2018 Jan 25.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

5. Pouwels, S., et al., *Mobility Problems and Weight Regain by Misdiagnosed Lipoedema After Bariatric Surgery: Illustrating the Medical and Legal Aspects*. *Cureus.*, 2019. **11**(8): p. e5388. doi: 10.7759/cureus.5388.
6. Herbst, K.L., *Subcutaneous Adipose Tissue Diseases: Dercum Disease, Lipedema, Familial Multiple Lipomatosis and Madelung Disease*, in *Endotext*, J. Purnell and L. Perreault, Editors. 2019, MDText.com: Massachusetts.
7. Guimberteau, J.-C. and C. Armstrong, *Architecture of human living fascia*. 2018, United Kingdom: Handspring Publishing, Limited. 204.
8. Bordoni, B., N. Mahabadi, and M. Varacallo, *Anatomy, Fascia*, in *StatPearls [Internet]*. 2019, StatPearls Publishing: Treasure Island, Florida.
9. Mulloy, B. and C.C. Rider, *Cytokines and proteoglycans: an introductory overview*. *Biochem Soc Trans.*, 2006. **34**(Pt 3): p. 409-13. doi: 10.1042/BST0340409.
10. Herbst, K.L., C. Ussery, and A. Eekema, *Pilot study: whole body manual subcutaneous adipose tissue (SAT) therapy improved pain and SAT structure in women with lipedema*. *Horm Mol Biol Clin Investig.*, 2017. **33**(2): p. /j/hmbci.2018.33.issue-2/hmbci-2017-0035/hmbci-2017-0035.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0035.
11. Iker, E., et al., *Characterizing Lower Extremity Lymphedema and Lipedema with Cutaneous Ultrasonography and an Objective Computer-Assisted Measurement of Dermal Echogenicity*. *Lymphat Res Biol*, 2019. **7**(10).
12. Kreitz, S., et al., *Nondestructive method to evaluate the collagen content of fibrin-based tissue engineered structures via ultrasound*. *Tissue Eng Part C Methods.*, 2011. **17**(10): p. 1021-6. doi: 10.1089/ten.TEC.2010.0669. Epub 2011 Jul 26.
13. Roberts, M.A., et al., *Increased Hyaluronan Expression at Distinct Time Points in Acute Lymphedema*. *Lymphatic Research and Biology*, 2012. **10**(3): p. 122-128.
14. Zhu, Y., C. Crewe, and P.E. Scherer, *Hyaluronan in adipose tissue: Beyond dermal filler and therapeutic carrier*. *Sci Transl Med.*, 2016. **8**(323): p. 323ps4. doi: 10.1126/scitranslmed.aad6793. Epub 2016 Jan 27.
15. Schneider, M., E.M. Conway, and P. Carmeliet, *Lymph makes you fat*. *Nat Genet.*, 2005. **37**(10): p. 1023-4.
16. Zampell, J.C., et al., *Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: part I. Adipogenesis, fibrosis, and inflammation*. *Plast Reconstr Surg.*, 2012. **129**(4): p. 825-34. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182450b2d.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

17. Olszewski, W.L., M. Zaleska, and M. Cakala, *Lymphedema is more than excess of fluid; a lympho-fibro-adipo-edema*. *Veins and Lymphatics*, 2018. **7**: p. 7984.
18. Bertsch, T. and G. Erbacher, *Lipoedema – myths and facts Part 1*. *Phlebologie*, 2018. **47**: p. 84-92.
19. Bertsch, T., et al., *Lipoedema – myths and facts, Part 5. European Best Practice of Lipoedema – Summary of the European Lipoedema Forum consensus*. *Phlebologie*, 2020. **49**: p. 31-49.
20. Bhave, G. and E.G. Neilson, *Body fluid dynamics: back to the future*. *J Am Soc Nephrol.*, 2011. **22**(12): p. 2166-81. doi: 10.1681/ASN.2011080865. Epub 2011 Oct 27.
21. Mortimer, P.S. and J.R. Levick, *Chronic peripheral oedema: the critical role of the lymphatic system*. *Clin Med (Lond)*. 2004. **4**(5): p. 448-53. doi: 10.7861/clinmedicine.4-5-448.
22. Jackson, W.F., *Microcirculation*, in *Muscle. Fundamental Biology and Mechanism of Disease*, J.A. Hill and E.N. Olson, Editors. 2012, Elsevier Science: Canada.
23. Pober, J.S. and W.C. Sessa, *Inflammation and the blood microvascular system*. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2014. **7**(1): p. a016345. doi: 10.1101/cshperspect.a016345.
24. Levick, J.R. and C.C. Michel, *Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle*. *Cardiovasc Res.*, 2010. **87**(2): p. 198-210. doi: 10.1093/cvr/cvq062. Epub 2010 Mar 3.
25. Guyton, A.C., *Pressure-volume relationships in the interstitial spaces*. *Invest Ophthalmol.*, 1965. **4**(6): p. 1075-84.
26. Nijst, P., et al., *Dermal Interstitial Alterations in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Potential Contributor to Fluid Accumulation?* *Circ Heart Fail.*, 2018. **11**(7): p. e004763. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004763.
27. Crescenzi, R., et al., *Lipedema and Dercum's Disease: A New Application of Bioimpedance*. *Lymphat Res Biol*, 2019. **13**(10).
28. Ward, L., et al., *Assessment of bilateral limb lymphedema by bioelectrical impedance spectroscopy*. *Int J Gynecol Cancer.*, 2011. **21**(2): p. 409-18. doi: 10.1097/IGC.0b013e31820866e1.
29. Torre, Y.S., et al., *Lipedema: friend and foe*. *Horm Mol Biol Clin Investig.*, 2018. **33**(1).(pii): p. /j/hmbci.ahead-of-print/hmbci-2017-0076/hmbci-2017-0076.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0076.
30. Harwood, C.A., et al., *Lymphatic and venous function in lipoedema*. *Br J Dermatol*, 1996. **134**(1): p. 1-6.
31. Partsch, H., et al., *Clinical use of indirect lymphography in different forms of leg edema*.





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

Lymphology, 1988. **21**(3): p. 152-60.

32. Beltran, K. and K.L. Herbst, *Differentiating lipedema and Dercum's disease*. Int J Obes (Lond). 2017. **41**(2): p. 240-245.

33. Malfait, F., et al., *The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes*. Am J Med Genet C Semin Med Genet., 2017. **175**(1): p. 8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552.

34. Comper, W.D. and T.C. Laurent, *Physiological function of connective tissue polysaccharides*. Physiol Rev., 1978. **58**(1): p. 255-315. doi: 10.1152/physrev.1978.58.1.255.

35. Granger, H.J., et al., *Dynamics and Control of Transmicrovascular Fluid Exchange*. Edema, 1984. **8**: p. 189-224.

36. Wiig, H., K. Rubin, and R.K. Reed, *New and active role of the interstitium in control of interstitial fluid pressure: potential therapeutic consequences*. Acta Anaesthesiol Scand., 2003. **47**(2): p. 111-21. doi: 10.1034/j.1399-6576.2003.00050.x.

37. Crescenzi, R., et al., *Tissue Sodium Content is Elevated in the Skin and Subcutaneous Adipose Tissue in Women with Lipedema*. Obesity (Silver Spring). 2018. **26**(2): p. 310-317. doi: 10.1002/oby.22090. Epub 2017 Dec 27.

38. Reed, R.K. and K. Rubin, *Transcapillary exchange: role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix*. Cardiovasc Res., 2010. **87**(2): p. 211-7. doi: 10.1093/cvr/cvq143. Epub 2010 May 13.

39. AL-Ghadban, S., et al., *Dilated Blood and Lymphatic Microvessels, Angiogenesis, Increased Macrophages, and Adipocyte Hypertrophy in Lipedema Thigh Skin and Fat Tissue*. Journal of Obesity, 2019.

40. Foldi, E. and M. Foldi, *Lipedema*, in *Foldi's Textbook of Lymphology*, M. Foldi and E. Foldi, Editors. 2006, Elsevier GmbH: Munich, Germany. p. 551.

41. Suga, H., et al., *Adipose tissue remodeling in lipedema: adipocyte death and concurrent regeneration*. J Cutan Pathol, 2009. **3**: p. 3.

42. Bacci, P.A. and G. Liebaschoff, *Clinical-Therapeutic Classification: BIMED-TCD*, in *Cellulite. Pathophysiology and Treatment*, M.P. Goldman, et al., Editors. 2006, Taylor & Francis Group: New York. p. 115-141.

43. Lotti, T., et al., *Proteoglycans in so-called cellulite*. Int J Dermatol., 1990. **29**(4): p. 272-4. doi: 10.1111/j.1365-4362.1990.tb02560.x.

44. Fife, C.E., E.A. Maus, and M.J. Carter, *Lipedema: a frequently misdiagnosed and*





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

misunderstood fatty deposition syndrome. Adv, 2010. **23**(2): p. 81-92; quiz 93-4.

45. Priglinger, E., et al., *The adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells from lipedema patients: Are they different?* Cytotherapy., 2017. **19**(7): p. 849-860. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.03.073. Epub 2017 Apr 25.

46. Bacci, P.A. and G. Leibaschoff, *Pathophysiology of Cellulite*, in *Cellulite. Pathophysiology and Treatment*, M.P. Goldman, et al., Editors. 2006, Taylor & Francis Group: New York. p. 69.

47. Fatourech, V., *Pre-tibial myxedema: pathophysiology and treatment options*. Am J Clin Dermatol, 2005. **6**(5): p. 295-309. doi: 10.2165/00128071-200506050-00003.

48. Drubaix, I., et al., *[Role of glycosaminoglycans in venous disease. Mode of action of some flavonoid drugs]*. Pathol Biol (Paris). 1995. **43**(5): p. 461-70.

49. Pugashetti, R., et al., *Dermal mucinosis as a sign of venous insufficiency*. J Cutan Pathol., 2010. **37**(2): p. 292-6. doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01306.x. Epub 2009 Jul 10.

50. Hainsworth, R., *Arterial blood pressure*, in *Hypotensive anaesthesia*, G.E.H. Henderby, Editor. 1985, Churchill Livingstone, Edinburgh. p. 3-29.

51. Varaliova, Z., et al., *Lymphatic drainage affects lipolytic activity of femoral adipose tissue in women*. Int J Obes, 2020. **5**(10): p. 020-0559.

52. Szolnoky, G., et al., *Complex decongestive physiotherapy decreases capillary fragility in lipedema*. Lymphology., 2008. **41**(4): p. 161-6.

53. Casley-Smith, J.R. and J.R. Casley-Smith, *Modern Treatment for Lymphoedema. Fifth, revised Edition*. 1997, South Australia: The Lymphoedema Association of Australia, Inc. 335.

54. Szolnoky, G., et al., *Lymphedema treatment decreases pain intensity in lipedema*. Lymphology., 2011. **44**(4): p. 178-82.

55. Herbst, K.L., C. Ussery, and A. Eekema, *Pilot study: whole body manual subcutaneous adipose tissue (SAT) therapy improved pain and SAT structure in women with lipedema*. LID - 10.1515/hmbci-2017-0035 [doi] LID - /j/hmbci.ahead-of-print/hmbci-2017-0035/hmbci-2017-0035.xml [pii]. Horm Mol Biol Clin Investig, 2017(1868-1891 (Electronic)).

56. Ibarra, M., et al., *Subcutaneous adipose tissue therapy reduces fat by dual X-ray absorptiometry scan and improves tissue structure by ultrasound in women with lipoedema and Dercum disease*. Clin Obes., 2018. **8**(6): p. 398-406. doi: 10.1111/cob.12281. Epub 2018 Sep 24.

57. Bernardi, J.M. and J. Malone, *Thyroid dermopathy localized to areas of injury and responsive to complete decongestive physiotherapy*. J Am Acad Dermatol., 2011. **64**(6): p. 1219-20. doi:





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

10.1016/j.jaad.2009.11.014.

58. Langevin, H.M. and J.A. Yandow, *Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes*. Anat Rec., 2002. **269**(6): p. 257-65. doi: 10.1002/ar.10185.
59. Li, H., et al., *An extravascular fluid transport system based on structural framework of fibrous connective tissues in human body*. Cell Prolif., 2019. **52**(5): p. e12667. doi: 10.1111/cpr.12667. Epub 2019 Aug 1.
60. Nielsen, A. and T.J. Kaptchuk, *Physiology of Gua Sha*. 2nd ed. Gua Sha. A Traditional Technique for Modern Practice. 2013, Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Ltd.
61. Mariman, E.C. and P. Wang, *Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity*. Cell Mol Life Sci., 2010. **67**(8): p. 1277-92. doi: 10.1007/s00018-010-0263-4. Epub 2010 Jan 27.
62. Tanabe, Y., et al., *Inhibition of adipocyte differentiation by mechanical stretching through ERK-mediated downregulation of PPARgamma2*. J Cell Sci., 2004. **117**(Pt 16): p. 3605-14. doi: 10.1242/jcs.01207.
63. Huff, J.B., et al., *Lymphatic pump treatment augments lymphatic flux of lymphocytes in rats*. Lymphat Res Biol., 2010. **8**(4): p. 183-7. doi: 10.1089/lrb.2010.0009.
64. Hodge, L.M., et al., *Abdominal lymphatic pump treatment increases leukocyte count and flux in thoracic duct lymph*. Lymphat Res Biol, 2007. **5**(2): p. 127-33. doi: 10.1089/lrb.2007.1001.
65. Reed, R.K., et al., *Lymphatic Hyaluronan Flux from Skin Increases during Increased Lymph Flow Induced by Intravenous Saline Loading*. International Journal of Microcirculation, 1994. **14**(1-2): p. 56-61.
66. Ronco, C. and J.A. Kellum, *Critical Care Nephrology*. 2009, United Kingdom: Saunders/Elsevier.
67. Särnstrand, B., R. Brattsand, and A. Malmström, *Effect of glucocorticoids on glycosaminoglycan metabolism in cultured human skin fibroblasts*. J Invest Dermatol., 1982. **79**(6): p. 412-7. doi: 10.1111/1523-1747.ep12530360.
68. Johnson, D.H., J.M. Bradley, and T.S. Acott, *The effect of dexamethasone on glycosaminoglycans of human trabecular meshwork in perfusion organ culture*. Invest Ophthalmol Vis Sci., 1990. **31**(12): p. 2568-71.
69. McKay, L.I. and J.A. Cidlowski, *Physiologic and Pharmacologic Effects of Corticosteroids*, in *Holland-Frei Cancer Medicine*, D.W. Kufe, et al., Editors. 2003: Hamilton (ON).





LIPDEMA

Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

Una mappa nel labirinto

70. Martin, J.V., D.M. Liberati, and L.N. Diebel, *Excess sodium is deleterious on endothelial and glycocalyx barrier function: A microfluidic study*. J Trauma Acute Care Surg, 2018. **12**(10): p. 0000000000001892.
71. Ehrlich, C., et al., *Lymphedema and Lipedema Nutrition Guide. Foods, vitamins, minerals, and supplements*. 2016, San Francisco: Lymph Notes.
72. Minich, D.M., *A Review of the Science of Colorful, Plant-Based Food and Practical Strategies for "Eating the Rainbow"*. Journal of Nutrition and Metabolism, 2019. **2019**: p. 2125070.
73. Casley-Smith, J.R. and J.R. Casley-Smith, *The effects of diosmin (a benzo-pyrone) upon some high-protein oedemas: lung contusion, and burn and lymphoedema of rat legs*. Agents Actions, 1985. **17**(1): p. 14-20.
74. Feldo, M., et al., *Influence of Diosmin Treatment on the Level of Oxidative Stress Markers in Patients with Chronic Venous Insufficiency*. Oxid Med Cell Longev., 2018. **2018:2561705**.(doi): p. 10.1155/2018/2561705. eCollection 2018.
75. McGregor, G.P. and H.K. Biesalski, *Rationale and impact of vitamin C in clinical nutrition*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care., 2006. **9**(6): p. 697-703. doi: 10.1097/01.mco.0000247478.79779.8f.
76. Tanaka, H., et al., *High dose vitamin C counteracts the negative interstitial fluid hydrostatic pressure and early edema generation in thermally injured rats*. Burns., 1999. **25**(7): p. 569-74. doi: 10.1016/s0305-4179(99)00073-x.
77. Reed, R.K., et al., *Control of interstitial fluid pressure: role of beta1-integrins*. Semin Nephrol., 2001. **21**(3): p. 222-30. doi: 10.1053/snep.2001.21646.
78. Ludwig, J., P. Linhart, and A.H. Baggenstoss, *Hepatic lymph drainage in cirrhosis and congestive heart failure. A postmortem lymphangiographic study*. Arch Pathol., 1968. **86**(5): p. 551-62.
79. Benias, P.C., Wells, R.G., Sackey-Aboagye, B. *et al.* Structure and Distribution of an Unrecognized Interstitium in Human Tissues. *Sci Rep* **8**, 4947 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23062-6>

