



# LIPEDEMA

## Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

*Una mappa nel labirinto*

### 2.8 Lipedema e ricerca scientifica: il punto di vista del ricercatore

**Autore: Jean-Paul Belgrado**

La sindrome del lipedema (SL) sembra essere stata descritta per la prima volta da Allen & Hines nel 1940 ed è stata inclusa in una pubblicazione di Wold nel 1951. Otto decenni dopo la sua prima menzione, la SL è stata recentemente registrata e definita nella Classificazione Internazionale delle Malattie (CIM-11) come entità clinica nella categoria "Patologie non infiammatorie del grasso sottocutaneo" con il codice EF02.2<sup>1</sup>.

Per molti anni, le deformità geometriche degli arti e il tessuto adiposo che forma protuberanze e buche sulla pelle sono stati relegati alla categoria estetica, mentre le Persone Affette dalla sindrome del Lipedema (da qui in poi PAL) hanno visto negata la loro situazione patologica dalla professione medica e paramedica. Oltre alla sofferenza fisica e psicologica, queste persone hanno dovuto sopportare commenti sprezzanti da parte di familiari e amici, oltre che da parte dei medici che non consideravano questa situazione clinica come tale. I pazienti a volte uscivano dalle consultazioni, e lo fanno ancora oggi, pieni di sentimenti negativi come la mancanza di rispetto, il mancato ascolto e molto spesso un senso di colpa rafforzato da affermazioni generiche come "tutto quello che devi fare è mangiare meno, tutto quello che devi fare è fare più sport". I medici non sono formati sulla sindrome del lipedema perché la scienza non ha ancora fornito loro contenuti sufficienti. La ricerca ha subito una notevole accelerazione negli ultimi dieci anni, ma come sempre richiede tempo e ingenti risorse finanziarie.

Gli assi di ricerca sono molteplici, poiché la sindrome del lipedema presenta un'ampia gamma di segni clinici. Li illustriamo di seguito per fornire una panoramica della ricerca attuale. Si noti che non tutti i segni clinici sono presenti in tutte le PAL, il che complica quello che noi ricercatori chiamiamo il campionamento e l'omogeneità dei gruppi di persone osservate. Senza dare priorità ai segni clinici, ci basiamo sul nostro questionario internazionale a cui hanno risposto più di 4.700 PAL. Abbiamo messo queste risposte in prospettiva con la letteratura scientifica, i rapporti di consultazione dei clinici che si occupano di lipedema e le risposte allo stesso questionario sottoposte a donne non obese che non erano portatrici di SL.

La fragilità del microcircolo dermico<sup>ii</sup> sembra essere uno dei segni più ricorrenti. Le PAL hanno dichiarato di procurarsi facilmente delle ecchimosi quando urtano contro qualcosa, anche se in modo lieve. Inoltre, hanno osservato che questi lividi impiegavano più tempo a scomparire rispetto a quelli delle donne intorno a loro. La nostra équipe lavora da tre anni a un semplice test per misurare la fragilità dei piccoli vasi della pelle. Tale test è fondamentale<sup>iii</sup> per quantificare e caratterizzare questa fragilità vascolare, in modo che i segnali clinici possano basarsi su fatti quantificabili e non solo su affermazioni. Nel corso della nostra indagine, ci siamo resi conto che all'interno dei gruppi PAL esiste quello che chiamiamo effetto massa ed effetto nocebo. Il primo è un effetto sociale, in cui le persone che pensano di appartenere a un gruppo tenderanno a indossare gli stessi segni distintivi che hanno identificato in quel gruppo, dichiarando poi in buona fede di avere questi segni. Il secondo, l'effetto





# LIPDEMA

## Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

*Una mappa nel labirinto*



nocebo, si verifica quando le informazioni negative sono ripetute e ridondanti. Anche in questo caso, quando un membro di un gruppo ascolta informazioni ridondanti ripetute dai membri dello stesso gruppo con cui si identifica, queste informazioni rinforzano in modo negativo, per esempio, un segno clinico che, senza il rinforzo fornito dall'effetto nocebo, non si sarebbe espresso con la stessa intensità. Questi due effetti complicano notevolmente la ricerca su parametri difficili da misurare e basati su delle dichiarazioni.

Anche il dolore alle cosce e alle gambe è emerso come uno dei segni cardinali. Questo dolore può essere spontaneo, generato dal tatto o dalla palpazione delle aree del lipedema. L'origine di questo dolore è complessa. Anche in questo caso, i ricercatori stanno lavorando per comprendere il "misterioso" dolore evocato dalle PAL. Nei pazienti sottoposti a un trattamento intensivo con bendaggio multicomponente da 3 a 5 giorni, il dolore scompare, ma non abbiamo ancora una spiegazione chiara. I recettori cutanei delle vibrazioni sembrano essere coinvolti nell'amplificazione delle informazioni sulla sensazione dolorosa. Altri ricercatori<sup>iv,v</sup> stanno lavorando su una possibile endo-intossicazione ripetuta, originata da un intestino poroso che permette alle tossine di scendere per gravità verso le cosce e poi le gambe, inducendo un fenomeno infiammatorio permanente che induce le cellule adipose ad accumulare grasso. Questi autori ipotizzano che i bendaggi multicomponenti utilizzati nel trattamento intensivo possano agire come una sorta di lavaggio di queste tossine, eliminando momentaneamente l'infiammazione e, di conseguenza, il dolore. Va notato che alcuni medici ritengono che esistano PAL che non evocano dolore.

Le PAL presentano una maggiore lassità legamentosa rispetto alla popolazione NoLip, con conseguente instabilità articolare, in particolare alle caviglie, che impedisce a queste donne di indossare scarpe con il tacco alto. Anche le ginocchia sono instabili, il che facilita l'artrosi delle ginocchia.

Le PAL hanno riportato incontinenza urinaria da sforzo quasi dieci anni prima rispetto alle donne del gruppo NoLip. La lassità dei legamenti del pavimento perineale è probabilmente coinvolta in questo fenomeno. I vasi linfatici del gruppo PAL sembrano essere più porosi e la pelle del gruppo PAL sembra essere più elastica,

Il sistema venoso superficiale nelle PAL presenta percorsi tortuosi e vene varicose, oltre a teleangectasie.

La distribuzione "caotica" del tessuto adiposo sembra ancora una volta legata a una debolezza delle fibre di collagene che normalmente dovrebbero sostenere e "impacchettare" correttamente le cellule adipose nei fianchi<sup>vi</sup>, dove inizia la storia del lipedema, e sappiamo che questo collagene è particolarmente lasso.

Tutti i segnali citati di cui sopra indicano una fragilità del collagene o di una delle forme di collagene che costituiscono la struttura dei vasi e dei legamenti. Anche in questo caso, la nostra équipe di ricerca ed altri sono al lavoro per trovare l'anello o gli anelli difettosi della catena.





# LIPEDEMA

## Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

*Una mappa nel labirinto*

A proposito di collagene, nel nostro questionario internazionale abbiamo scoperto che il 7% degli intervistati del gruppo PAL ha dichiarato di aver ricevuto una diagnosi di sindrome di Ehlers Danlos. Una patologia del collagene.

Gli endocrinologi non sono da meno nella ricerca sulla SL. La SL è innescata da importanti cambiamenti ormonali nelle donne, come la pubertà, la gravidanza o la menopausa<sup>vii</sup>.

Inoltre, un numero significativo di PAL presenta disturbi da insufficienza tiroidea. Le PAL lamentano spesso di essere freddolose: il 66% del nostro questionario internazionale. I disturbi insulinici e il diabete secondario spesso non sono lontani, ma anche altri ormoni sono coinvolti nel lipedema. La nostra équipe sta lavorando sull'equilibrio tra testosterone e relaxina, due ormoni coinvolti nella struttura del collagene.

Le PAL hanno anche più sale nel tessuto adiposo dei loro arti inferiori<sup>viii</sup>, e questo eccesso di sale contribuisce teoricamente a un apporto idrico aggiuntivo per il quale c'è ancora qualche controversia, con alcuni clinici che ritengono che non ci sia acqua in eccesso, mentre altri ne riportano i segni indiretti fattuali basati sull'ecografia tridimensionale<sup>ix</sup>.

I genetisti sono in agitazione, in quanto sembra ormai accettato che il lipedema sia trasmesso<sup>x</sup> o che possa verificarsi come risultato di una mutazione che si verifica casualmente durante il periodo embrionale.

Questi ricercatori stanno confrontando pezzi di genoma di famiglie in cui la madre e la figlia o addirittura la nonna sono delle PAL, per trovare le mutazioni che potrebbero essere implicate. Alcuni geni candidati sono in lista e potrebbero essere confermati nei prossimi anni<sup>xi,xii</sup>.

L'attività fisica e la dieta sono una fonte infinita di studio per i ricercatori che vorrebbero capire perché il tessuto adiposo nelle aree anatomiche colpite dal lipedema sia così insensibile alla cosiddetta lipolisi, ovvero la capacità del nostro corpo di prelevare gli acidi grassi immagazzinati dalle cellule adipose, trasportarli al fegato e quindi convertirli in energia sotto forma di glucosio. Alcuni ricercatori suggeriscono che le cellule adipose delle cosce sono più generose nel far entrare gli acidi grassi e molto meno nel farli uscire quando sono necessari attraverso la dieta e l'attività fisica. I recettori alfa-adrenergici, che si trovano sulla superficie delle cellule adipose e che attivano la lipolisi, potrebbero essere responsabili di questa disfunzione.

La ricerca si sta concentrando anche sugli aspetti psicologici che colpiscono le PAL: i sensi di colpa citati all'inizio di questo capitolo, l'ansia, la depressione, il distacco tra corpo e mente e molte altre sofferenze psicologiche hanno un impatto sulla vita delle PAL. La ricerca sta progredendo anche in queste aree, anche se a nostro avviso non è abbastanza attiva.

Queste poche righe sono molto incomplete sull'intensa attività che si è sviluppata negli ultimi anni nella ricerca sul lipedema. Questa ricerca non è nuova; da decenni molti ricercatori si occupano del tessuto adiposo<sup>xiii</sup>, che è ormai considerato un vero e proprio organo alla stregua del fegato, del cuore, della milza, ecc. Il lipedema ha aperto nuove strade di ricerca sulle cellule adipose, considerandole





# LIPDEMA

## Conoscerlo, gestirlo, trattarlo

### Una mappa nel labirinto



non da sole ma in interazione con tutto il loro ambiente cellulare e matriciale. Oltre alle strette reazioni chimiche tra le molecole, la meccanica-trasduzione, che studia il modo in cui le forze fanno interagire le cellule tra loro, offre ulteriori possibilità di studio del lipedema. Il finanziamento della ricerca è essenziale per fare progressi. Fondazioni come la Lipedema Foundation e altre associazioni, stanno dando un contributo essenziale che tutti i ricercatori apprezzano. I pazienti affetti dalla SL che hanno avuto il coraggio di leggere questo breve capitolo senza farsi venire il mal di testa si renderanno conto che tutti noi ricercatori siamo consapevoli della loro sofferenza e che stiamo dedicando parte della nostra vita e delle nostre passioni a cercare di capire e trovare soluzioni per aiutarli, e che un giorno la scienza fatta da donne e uomini fornirà gradualmente soluzioni.

- 
- <sup>i</sup> Dudek JE, Bialaszek W, Gabriel M. *Quality of life, its factors, and sociodemographic characteristics of Polish women with lipedema*. BMC Women's Health 2021;1-9.
- <sup>ii</sup> Al-Ghadban S, Cromer W, Allen M, et al. *Dilated Blood and Lymphatic Microvessels, Angiogenesis, Increased Macrophages, and Adipocyte Hypertrophy in Lipedema Thigh Skin and Fat Tissue*. J Obes 2019; 2019:8747461.
- <sup>iii</sup> Szolnoky G, Ifeoluwa A, Tuczai M, et al. *Measurement of capillary fragility: a useful tool to differentiate lipedema from obesity?* Lymphology 2017;50:203-9.
- <sup>iv</sup> Kruglikov IL, Joffin N, Scherer PE. *The MMP14-caveolin axis and its potential relevance for lipoedema*. Nat Rev Endocrinol 2020;16:669-74.
- <sup>v</sup> Kruglikov IL, Scherer PE. *Pathophysiology of cellulite: Possible involvement of selective endotoxemia*. Obes Rev 2023;24:e13517.
- <sup>vi</sup> Panettiere P, Accorsi D, Marchetti L, et al. *The trochanteric fat pad*. Eur J Histochem 2011;55:e16.
- <sup>vii</sup> Canning C, Bartholomew JR. *Lipedema*. Vascular Medicine 2017;1-3.
- <sup>viii</sup> Crescenzi R, Marton A, Donahue PMC, et al. *Tissue Sodium Content is Elevated in the Skin and Subcutaneous Adipose Tissue in Women with Lipedema*. Obesity (Silver Spring) 2018;26:310-7.
- <sup>ix</sup> Cestari M. *Lipedema: Usefulness of 3D Ultrasound Diagnostics*. Lymphatic research and biology 2023.
- <sup>x</sup> Child AH, Gordon KD, Sharpe P, et al. *Lipedema: an inherited condition*. American journal of medical genetics Part A 2010;152a:970-6.
- <sup>xi</sup> Michelini S, Chiurazzi P, Marino V, et al. *Aldo-Keto Reductase 1C1 (AKR1C1) as the First Mutated Gene in a Family with Nonsyndromic Primary Lipedema*. Int J Mol Sci 2020;21.
- <sup>xii</sup> Grigoriadis D, Sackey E, Riches K, et al. *Investigation of clinical characteristics and genome associations in the 'UK Lipoedema' cohort*. PloS one 2022;17:e0274867.
- <sup>xiii</sup> Bastard J-P, Fève B. *Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux*. France: Springer-Verlag; 2013.

