O lipedema é uma entidade única?

Amato ACM

EC Clinical and Medical Case Reports, 2020;3(2):1-7

Tradução para o português do artigo publicado em inglês, feita com auxílio de inteligência artificial. Não é a versão oficial: em caso de divergência, vale o texto publicado pela revista.

Para citar, use a referência da versão publicada:

Amato ACM. Is Lipedema a Unique Entity?. EC Clinical and Medical Case Reports. 2020;3(2):1-7.

Esta tradução on-line: https://vascular.cc/artigos/is-lipedema-a-unique-entity/pt/

© Alexandre Campos Moraes Amato. Tradução disponibilizada pelo autor para fins de divulgação científica.

Resumo

O lipedema é uma doença de alta prevalência, mas de baixo reconhecimento. É frequentemente mal diagnosticado e subdiagnosticado. A obesidade e o linfedema são os diagnósticos diferenciais mais comuns e também podem coexistir na paciente com lipedema. A sua ampla gama de apresentações e de tipos de distribuição da gordura contribui para essa confusão. É provável que as variações dos sintomas e as formas de apresentação do lipedema estejam frequentemente associadas a variações hormonais, à inflamação sistêmica crônica de baixo grau e a amplas variações poligênicas. Este artigo apresenta uma teoria sobre a evolução clínica do lipedema e o seu envolvimento com outras doenças, sugerindo uma abordagem de tratamento em três fases.

Palavras-chave: Lipedema; Obesidade; Linfedema.

Introdução

Embora tenha sido descrito pela primeira vez em 1940 por Allen e Hines [1,2], pouco se compreende sobre o lipedema [3]. Esse distúrbio do tecido adiposo também é conhecido como "adiposis dolorosa" (gordura dolorosa), síndrome de Allen-Hines e lipofilia membralis [4,5]. Mulheres obesas com lipedema são frequentemente diagnosticadas de forma equivocada como portadoras de linfedema [6]. Um dos equívocos mais comuns sobre o lipedema é o de que as pacientes sofrem de obesidade induzida pelo estilo de vida ou pela dieta [3]. Algumas pacientes têm obesidade e lipedema; no entanto, o lipedema é uma entidade distinta da obesidade. Pode ser diagnosticado erroneamente como obesidade primária em razão da sobreposição das apresentações clínicas. O fenótipo sugere uma condição distinta da obesidade, associada a dor, sensibilidade ao toque e facilidade para formar hematomas nas áreas afetadas [7].

O lipedema apresenta uma ampla gama de sintomas e de impactos na qualidade de vida. Rapprich et al. aplicaram um questionário para medir os sintomas associados ao lipedema, com uma escala visual analógica, em 25 pacientes antes e depois do tratamento cirúrgico [8]. Os escores variaram de 0 a 150, e o escore médio foi de 92 (± 21,3) antes do tratamento e de 39,0 (± 23,2) após 6 meses de tratamento, o que sugere uma ampla gama de comprometimento causado pela doença. A evolução clínica do depósito de gordura e de outros sintomas, relacionados aos aspectos inflamatórios, e a sua correlação com fatores externos podem ser vistas na figura 1, que descreve um tratamento em três fases, composto por tratamento clínico, autoconhecimento e tratamento cirúrgico.

Genética

Doenças genéticas de alta prevalência têm mais frequentemente contribuição poligênica

Se as estimativas estiverem corretas, a incidência do lipedema é de 1 em cada 9 mulheres adultas [3]. Essa alta prevalência pode explicar por que a genética do lipedema ainda não é totalmente compreendida.

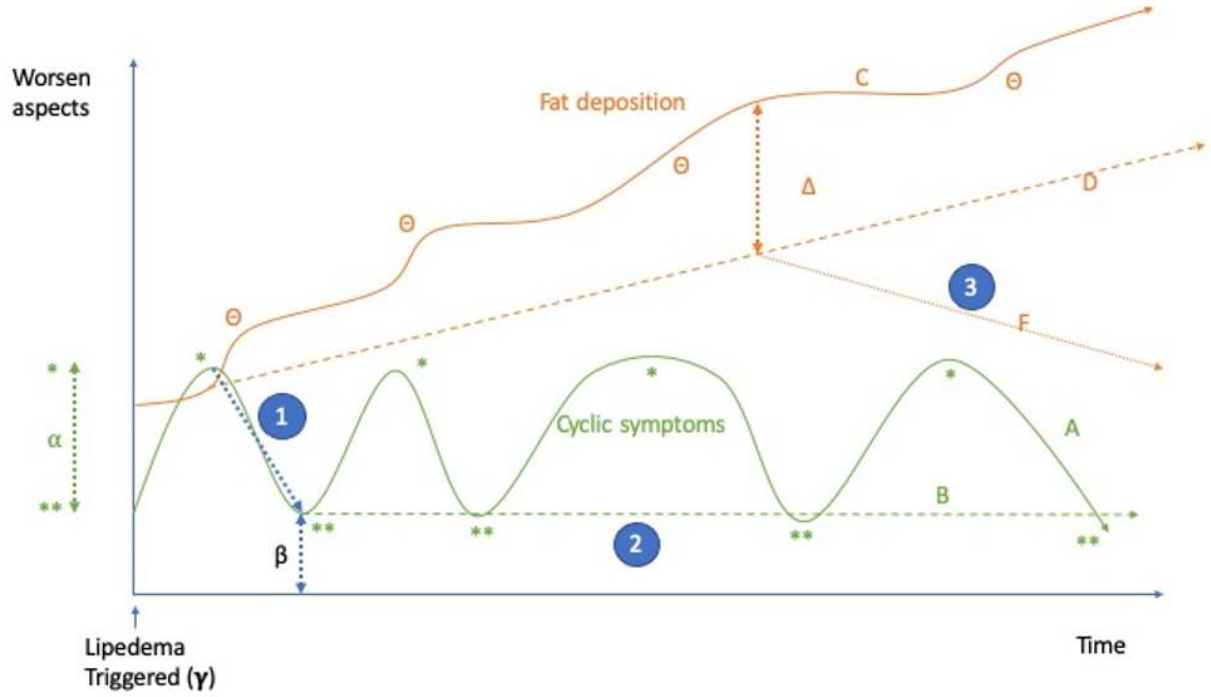


Figura 1. A) A piora e a melhora cíclicas dos sintomas podem ser vistas ao longo da vida (α), com picos (*) e vales (**). Esse fenômeno provavelmente está associado à inflamação sistêmica crônica de baixo grau, desencadeada principalmente por fatores externos, como inflamação aguda ou ingestão de alimentos inflamatórios. Após o tratamento da inflamação sistêmica de baixo grau (1), que considero a primeira fase do tratamento do lipedema, há melhora dos sintomas do lipedema. Tratar a inflamação sistêmica de baixo grau (1) pode reduzir os sintomas, mas não consegue curar todos os sintomas (sintomas remanescentes: β). Apesar da melhora sintomática, atingir a linha de base dos sintomas apenas com o tratamento clínico é muito raro, embora seja possível. B) A linha verde tracejada mostra o que se pode alcançar com o autoconhecimento dos gatilhos inflamatórios e evitando-os ao longo da vida (2). Considero o autoconhecimento da doença e dos seus gatilhos a segunda fase do tratamento. C) Após o gatilho inicial do lipedema (γ) com variação hormonal (frequentemente puberdade, gestação ou menopausa), o depósito de gordura sempre aumenta (linhas laranja C e D); no entanto, durante os picos inflamatórios (*), há maior depósito de gordura (Θ). D) Evitar outros picos inflamatórios (B) não interromperá o depósito de gordura (D), mas o reduzirá ao longo do tempo (Δ), diminuindo o risco de complicações do lipedema. F) Para reduzir o depósito de gordura (3), que considero a terceira fase do tratamento, temos menos opções, entre elas a lipoaspiração cirúrgica e a dieta cetogênica, ambas associadas a resultados variáveis, provavelmente em razão da natureza poligênica da doença, com grande variação de expressão. (Baseado em dados clínicos e empíricos obtidos em uma abordagem focada em pacientes com lipedema.) Rótulos do gráfico, em inglês: *Worsen aspects*, piora dos aspectos; *Fat deposition*, depósito de gordura; *Cyclic symptoms*, sintomas cíclicos; *Lipedema Triggered*, desencadeamento do lipedema; *Time*, tempo.

A etiologia exata também ainda não é compreendida; sabemos, no entanto, que fatores genéticos e hormonais podem estar envolvidos [6]. Foi proposto que o lipedema é uma condição genética com herança dominante ligada ao X ou, mais provavelmente, herança autossômica dominante limitada pelo sexo [7].

As doenças poligênicas são causadas pela contribuição conjunta de vários genes polimórficos que atuam de forma independente ou interagem entre si; a contribuição individual de cada gene pode ser pequena ou até imperceptível. A presença de certas combinações de genes pode determinar a ocorrência de for-

mas clinicamente heterogêneas da doença, assim como a eficácia do tratamento. Como esses distúrbios dependem da presença simultânea de vários genes, não são herdados de forma simples, como as doenças monogênicas.

O reconhecimento de que alelos raros contribuem de forma importante para doenças humanas complexas comuns é uma grande mudança de paradigma na genética humana [9]. Postula-se que cada "variante de risco" confira um pequeno grau de risco; no entanto, isso não explica a grande maioria da herdabilidade genética das doenças humanas [9]. A acentuada heterogeneidade genética correlaciona-se com múltiplos níveis de causalidade em muitas doenças humanas comuns. Esses níveis de causalidade são complexos e ocorrem nas seguintes combinações: mutações raras e individuais que, combinadas, contribuem para o desenvolvimento de doenças comuns; o acúmulo de várias mutações raras e individuais no mesmo gene, que contribuem para o desenvolvimento da mesma doença comum em diferentes indivíduos; o acúmulo de várias mutações raras e individuais no mesmo gene, que contribuem para o desenvolvimento de diferentes variações fenotípicas da mesma doença comum em diferentes indivíduos; e o desenvolvimento da mesma doença comum em diferentes indivíduos por meio de mutações diferentes.9 Muitas doenças e traços humanos comuns agregam-se em famílias e acredita-se que sejam influenciados por vários fatores genéticos e ambientais. Uma maior compreensão do papel da heterogeneidade genética e dos mecanismos pelos quais ela produz fenótipos de doenças comuns facilitará o desenvolvimento de métodos eficazes de prevenção e de tratamento dessas doenças [10].

Hormônios

Foi descrita recentemente a associação entre deficiência hormonal decorrente de uma mutação do Pit-1 e lipedema em uma família, assim como lipedema em um homem sem parentesco com ela, com deficiência de hormônio do crescimento e de testosterona, mas sem história familiar [11].

Recentemente, Szél et al. propuseram uma teoria do lipedema segundo a qual o lipedema é uma doença poligênica regulada pelo estrogênio, que se manifesta em paralelo às alterações hormonais femininas e leva a vasculopatia e linfangiopatia. A inflamação dos nervos periféricos e anormalidades da inervação simpática do tecido adiposo subcutâneo, também envolvendo o estrogênio, podem ser responsáveis pela neuropatia. Além disso, a hiperproliferação dos adipócitos provavelmente é um fenômeno secundário que mantém um ciclo vicioso [12].

Inflamação sistêmica

A inflamação de baixo grau ou leve poderia explicar as variações dos sintomas, o prognóstico e a evolução do lipedema ao longo do tempo. A inflamação é uma característica marcante de muitas doenças humanas [13].

O câncer é, de longe, a mais estudada, e hoje é amplamente reconhecido que os desfechos dos pacientes com câncer não são determinados apenas pelas características do tumor: fatores relacionados ao paciente também são decisivos para os desfechos. Na última década, tornou-se cada vez mais evidente que a inflamação associada ao câncer é um determinante-chave da progressão da doença e da sobrevida na maioria dos cânceres [14]. A resposta dos leucócitos do sangue humano à inflamação sistêmica aguda inclui a desregulação transitória da bioenergética leucocitária e a modulação da maquinaria de tradução [13]. Comprovou-se que a resposta inflamatória sistêmica tem valor prognóstico no câncer de cólon [15], e há evidências que sugerem que a presença de uma resposta inflamatória sistêmica é um fator importante subjacente ao declínio do paciente [16].

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), incluindo as condições cardiovasculares (principalmente doenças cardíacas e acidente vascular cerebral), alguns cânceres, as doenças respiratórias crônicas e o diabetes tipo 2, afetam pessoas de todas as nacionalidades e classes e estão atingindo proporções epidêmicas no mundo todo [17]. Do ponto de vista histórico, a inflamação foi considerada a resposta natural do hospedeiro a um episódio infeccioso agudo, ao passo que a inflamação crônica foi considerada sinal de infecção crônica. Hoje está claro que a inflamação crônica de baixo grau é um ator-chave na patogênese da maioria das DCNT [17]. Tem-se reconhecido cada vez mais o papel da inflamação tanto na patogênese da aterosclerose quanto como fator-chave na resistência à insulina. A inflamação crônica de baixo grau caracteriza-se pelo aumento dos níveis sistêmicos de algumas citocinas e da proteína C-reativa (PCR), e vários estudos confirmaram uma associação entre a inflamação sistêmica de baixo grau, de um lado, e a aterosclerose e o diabetes tipo 2, de outro [17].

A atividade física regular oferece proteção contra uma grande variedade de doenças crônicas associadas à inflamação de baixo grau, e pode ser útil como tratamento delas [18]. Entende-se atualmente que o exercício pode melhorar os sintomas do lipedema, apesar de não reduzir o acúmulo de gordura, e ele é usado como tratamento de apoio [19]. Os efeitos protetores do exercício regular contra doenças como a doença cardiovascular, o diabetes tipo 2, o câncer de cólon e o câncer de mama foram extensamente revisados [18,20-22]. Achados recentes demonstram que a atividade física induz aumento dos níveis sistêmicos de várias citocinas com propriedades anti-inflamatórias [23,24], e o músculo esquelético foi recentemente identificado como órgão endócrino que produz e libera citocinas (também chamadas de miocinas) [25,26]. A descoberta do músculo em contração como órgão produtor de citocinas cria um novo paradigma: o músculo esquelético é um órgão endócrino que, durante a contração, estimula a produção e a liberação de miocinas que podem influenciar o metabolismo e modificar a produção de citocinas em tecidos e órgãos [17].

A inflamação sistêmica crônica de baixo grau e suas consequências

A inflamação aguda pode desencadear uma inflamação crônica de baixo grau que persiste por longo tempo e gera retroalimentação positiva, iniciando e perpetuando os sintomas do lipedema.

Em resposta a uma infecção aguda ou a um trauma, aumentam os níveis de citocinas e de inibidores de citocinas [24]. As citocinas iniciais que aparecem na circulação em resposta a uma infecção aguda são: TNF-α, IL-1β, IL-6, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), receptores solúveis de TNF-α (sTNF-R) e IL-10. A resposta sistêmica conhecida como resposta de fase aguda inclui a produção de grande número de proteínas de fase aguda derivadas dos hepatócitos, entre elas a proteína C-reativa (PCR), marcador sensível de inflamação sistêmica. A resposta pode ser reproduzida pela injeção das citocinas TNF-α, IL-1β e IL-6 em animais de laboratório ou em seres humanos [24,27]. A inflamação sistêmica crônica de baixo grau caracteriza-se por elevação de 2 a 3 vezes dos níveis sistêmicos de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, de antagonistas naturais de citocinas e da PCR [22,28]. Neste último caso, os estímulos para a produção de citocinas não são conhecidos; presume-se, no entanto, que a origem do TNF na inflamação sistêmica crônica de baixo grau seja principalmente o tecido adiposo [29-32].

O diabetes tipo 2, a obesidade e a doença cardiovascular estão relacionados a um estado de inflamação sistêmica de baixo grau [33-36]. Apesar de as alterações dos reagentes de fase aguda serem muito menores que nas infecções agudas, a cronicidade da inflamação de baixo grau associa-se fortemente ao aumento da idade, a fatores de estilo de vida como o tabagismo e a obesidade, e ao aumento do risco de doença cardiovascular e de diabetes tipo 2 [28,30,37]. Vários estudos mostraram que as concentrações plasmáticas de IL-6 [38] e de TNF-α predizem o risco de infarto do miocárdio [38], e a PCR emergiu

como fator de risco independente para doença cardiovascular muito mais forte que os níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade [22,39,40].

Vários estudos sugerem que a IL-6 aumenta a lipólise e também a oxidação de gorduras [17,41,42].

Elevações subclínicas de IL-6, PCR, orosomucoide e ácido siálico estão relacionadas ao desenvolvimento de diabetes em adultos de meia-idade [43]. Reconhece-se cada vez mais que a inflamação sistêmica de baixo grau precede e prediz o desenvolvimento tanto do diabetes quanto das doenças aterotrombóticas. O estado inflamatório leve está intimamente relacionado à obesidade e à resistência à insulina. Parece relacionar-se também ao lipedema. Os adipócitos, especialmente nos obesos, secretam várias citocinas pró-inflamatórias [44], algumas das quais demonstraram inibir diretamente a sinalização da insulina [45]. As adipocitocinas provavelmente atuam por meio de reguladores pró-inflamatórios mestres, como os das vias de sinalização do fator nuclear κB [45] e da c-Jun NH2-terminal quinase (JNK)/AP-1 [45], modulando a expressão de genes que codificam muitas proteínas inflamatórias e alterando a sinalização da insulina. Essas ações têm duas consequências básicas: primeiro, ampliar e perpetuar a diátese pró-inflamatória; segundo, diminuir a sensibilidade à insulina. Algumas adipocitocinas também podem causar vasoconstrição [44]. A vasoconstrição parece diminuir a ação da insulina [46].

A obesidade também diminui a expressão da adiponectina pelos adipócitos, que tem efeitos anti-inflamatórios e sensibilizadores da insulina [46]. O papel importante das adipocitocinas nesse processo pode explicar a associação um pouco mais forte entre o escore de inflamação e o diabetes incidente que encontramos com IMC mais alto.

O tabagismo gera inflamação sistêmica relacionada à subsequente inflamação pulmonar crônica e às moléculas pró-inflamatórias da fumaça do cigarro [47,48]. Os fumantes do estudo de Duncan et al. tinham escores de inflamação notadamente mais altos [43]. O tabagismo parece ativar de forma diferenciada as moléculas macrorreguladoras pró-inflamatórias, e um estudo mostrou ativação atenuada da JNK [47], que recentemente se sugeriu ser importante no ganho de peso e no diabetes relacionado à obesidade [49]. Além disso, demonstrou-se recentemente que a nicotina, por meio do receptor nicotínico, tem efeitos anti-inflamatórios [48,50-52]. Se os adipócitos tiverem receptores nicotínicos semelhantes aos que recentemente se demonstrou existirem nos macrófagos, então o tabagismo, ao gerar um estado pró-inflamatório global, poderia inibir seletivamente os efeitos da inflamação sobre o metabolismo dos adipócitos e a produção de adipocitocinas, mecanismo que poderia explicar a heterogeneidade observada.

Conclusão

O lipedema parece ser uma doença poligênica intimamente associada à expressão hormonal e à inflamação crônica de baixo grau, e dependente delas. Fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios parecem influenciar os sintomas do lipedema. O tratamento deve abranger as manifestações inflamatórias, com uma abordagem em três fases: controle da inflamação de baixo grau, autoconhecimento dos gatilhos inflamatórios e lipoaspiração cirúrgica e/ou dieta cetogênica e anti-inflamatória.

Referências

1. Wold L., et al. "Lipedema of the legs: a syndrome characterized by fat legs and edema". Annals of Internal Medicine 34 (1951): 1243-1250.

2. Allen EV., et al. "Lipedema of the legs: a syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema". Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic 15 (1940): 184-187.
3. Buck DW and Herbst KL. "Lipedema: A Relatively Common Disease with Extremely Common Misconceptions". Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open 4 (2016): e1043.
4. Campos Moraes Amato A and Benitti DA. "Lipedema". In: SECAD (2018): 1-22.
5. Moraes IN. "Cânones da beleza". Rev Cult e Saude 1 (2003): 25-30.
6. Goodliffe JM., et al. "An under-diagnosed cause of leg swelling". British Medical Journal Case Reports (2013)".
7. Child AH., et al. "Lipedema: An inherited condition". American Journal of Medical Genetics Part A 152 (2010): 970-976.
8. Rapprich S., et al. "Liposuktion ist eine wirksame Therapie beim Lipödem - Ergebnisse einer Untersuchung mit 25 Patientinnen". Journal of the German Society of Dermatology 9 (2011): 33-41.
9. McClellan J and King MC. "Genetic heterogeneity in human disease". Cell 141 (2010): 210-217.
10. Hofuku I., et al. "An introduction of the node-clustering algorithm using the PH algorithm". Inf 16 (2013): 8597-8610.
11. Bano G., et al. "Pit-1 Mutation and Lipoedema in a Family". Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes 118 (2009): 377-380.
12. Szél E., et al. "Pathophysiological dilemmas of lipedema". Medical Hypotheses 83 (2014): 599-606.
13. Calvano SE., et al. "A network-based analysis of systemic inflammation in humans". Nature 437 (2005): 1032-1037.
14. Guthrie GJK., et al. "The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer". Critical Reviews in Oncology/Hematology 88 (2013): 218-230.
15. Dolan RD., et al. "The prognostic value of systemic inflammation in patients undergoing surgery for colon cancer: Comparison of composite ratios and cumulative scores". British Journal of Cancer 119 (2018): 40-51.
16. McMillan DC. "The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer". Cancer Treatment Reviews 39 (2013): 534-540.
17. Mathur N and Pedersen BK. "Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation". Mediators of Inflammation (2008).
18. Pedersen BK and Saltin B. "Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease". Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports 16 (2006): 3-63.
19. Alwardat N., et al. "The effect of lipedema on health-related quality of life and psychological status: a narrative review of the literature". Eating and Weight Disorders (2019): 1-6.
20. LaMonte MJ., et al. "Physical activity and diabetes prevention". Journal of Applied Physiology 99 (2005): 1205-1213.
21. Thune I and Furberg A-S. "Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific". Medicine and Science in Sports and Exercise 33 (2001): S530-S550.
22. Wilund KR. "Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease?". Clinical Science 112 (2007): 543-555.
23. Pedersen BK. "State of the Art Reviews: Health Benefits Related to Exercise in Patients With Chronic Low-Grade Systemic Inflammation". American Journal of Lifestyle Medicine 1 (2007): 289-298.

24. Petersen AMW and Pedersen BK. "The anti-inflammatory effect of exercise". Journal of Applied Physiology 98 (2005): 1154-1162.
25. Febbraio MA and Pedersen BK. "Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ?". Exercise and Sport Sciences Reviews 33 (2005): 114-119.
26. Pedersen BK., et al. "Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate?". Journal of Muscle Research and Cell Motility 24 (2003): 113-119.
27. Edwards KM., et al. "The Acute Stress-Induced Immunoenhancement Hypothesis". Exercise and Sport Sciences Reviews (2007): 150-155.
28. Bruunsgaard H. "Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation". Journal of Leukocyte Biology 78 (2005): 819-835.
29. Gil A., et al. "Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity". British Journal of Nutrition 98 (2007): 121-126.
30. Bulló M., et al. "Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression". Obesity Research 11 (2003): 525-531.
31. Coppack SW. "Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue". Proceedings of the Nutrition Society 60 (2001): 349-356.
32. Zeyda M., et al. "Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production". International Journal of Obesity 31 (2007): 1420-1428.
33. Dandona P., et al. "Inflammation the link between insulin resistance". Trends in Immunology 25 (2004): 4-7.
34. Gleeson MM. "Immune function in sport and exercise". Journal of Applied Physiology 103 (2007): 693-699.
35. Pedersen BK and Fischer CP. "Physiological roles of muscle-derived interleukin-6 in response to exercise". Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 10 (2007): 265-271.
36. Alexandraki K., et al. "Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines". Annals of the New York Academy of Sciences 1084 (2006): 89-117.
37. Van Guilder GP., et al. "Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults". Obesity 14 (2006): 2127-2131.
38. Bennet AM., et al. "Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction". Atherosclerosis 171 (2003): 359-367.
39. Cook NR., et al. "The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women". Annals of Internal Medicine 145 (2006): 21-29.
40. Cholesterol CPL., et al. "Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events". The New Zealand Medical Journal 347 (2002): 1557-1565.
41. Van Hall G., et al. "Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans". The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 88 (2003): 3005-3010.
42. Petersen EW. "Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro". American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 288 (2004): E155-E162.
43. Duncan BB., et al. "Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study". Diabetes 52 (2003): 1799-1805.

44. Trayhurn P and Beattie JH. "Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ". Proceedings of the Nutrition Society 60 (2001): 329-339.
45. Uysal KT., et al. "Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function". Nature 389 (1997): 610-614.
46. Steinberg HO., et al. "Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: Implications for the Syndrome of Insulin Resistance". Journal of Clinical Investigation 97 (1996): 2601-2610.
47. Mochida-Nishimura K., et al. "Differential Activation of Map Kinase Signaling Pathways and Nuclear Factor-Kappab in Bronchoalveolar Cells of Smokers and Nonsmokers". Molecular Medicine 7 (2001): 177-185.
48. Heusch WL and Maneckjee R. "Signalling pathways involved in nicotine regulation of apoptosis of human lung cancer cells". Carcinogenesis 19 (1998): 551-556.
49. Hirosumi J., et al. "A central, role for JNK in obesity and insulin resistance". Nature 420 (2002): 333-336.
50. Libert C. "Inflammation: A nervous connection". Nature 421 (2003): 328-329.
51. Savage S., et al. "Effects of cigarette smoke on the immune system". Toxicology and Applied Pharmacology 111 (1991): 523-529.
52. Wang H., et al. "Nicotinic acetylcholine receptor α7 subunit is an essential regulator of inflammation". Nature 421 (2003): 384-388.

Tradução não oficial — Amato ACM. Is Lipedema a Unique Entity?. EC Clinical and Medical Case Reports. 2020;3(2):1-7. — https://vascular.cc/artigos/is-lipedema-a-unique-entity/pt/