



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ»

Άσκηση και διατροφή στο λεμφοίδημα και το λιποίδημα

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΑΓΩΝΑ ΒΡΥΝΙΩΤΗ

AM20200842

ΑΘΗΝΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2022



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ»

Άσκηση και διατροφή στο λεμφοίδημα και το λιποίδημα

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΑΓΩΝΑ ΒΡΥΝΙΩΤΗ

AM20200842

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής:

1° : Γιώργος Βαϊόπουλος, Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

2° : Μιχαήλ Κουτσιλιέρης, Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

3° : Αναστάσιος Φιλίππου, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2022

Περίληψη

Τόσο το λιποίδημα όσο και το λεμφοίδημα αποτελούν χρόνιες προοδευτικές νόσοι, οι οποίες συνοδεύονται με σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και έχουν δυσκολία στη διαφοροδιάγνωσή τους. Αυτή τους η ιδιαιτερότητα προκαλεί δυσχέρεια σε ότι αφορά τις προτεινόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις, παρά την πληθώρα των διαθέσιμων θεραπευτικών μέσων.

Η άσκηση έχει φανεί ότι επιδρά θετικά στην έκβαση πολλών χρόνιων νόσων. Σε περιπτώσεις που συνδυάζεται με τον έλεγχο και την υιοθέτηση ενός κατάλληλου διατροφικού πλάνου τα ευεργετήματα ενισχύονται. Η σωματική δραστηριότητα πάρα των διαπιστωμένων ωφελειών που φέρει στους συγκεκριμένους πληθυσμούς συχνά δεν ακολουθείται. Υπάρχει διχογνωμία στη διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με τα προγράμματα άσκησης και διατροφής που προτείνεται να ακολουθούν οι ασθενείς με λιποίδημα και λεμφοίδημα. Η σωματική δραστηριότητα και η διατροφή είναι όμως δύο πολλά υποσχόμενες συμπληρωματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις είτε μεμονωμένα ή σε συνδυασμό καθώς από τις πρώτες ερευνητικές απόπειρες σε ασθενείς με λιποίδημα ή/και λεμφοίδημα έχουν δοθεί δείγματα που απαιτούν περαιτέρω μελέτη.

Λέξεις κλειδιά: λιποίδημα, λεμφοίδημα, άσκηση, διατροφή

Abstract

Both lipoedema and lymphedema are chronic progressive diseases, which are accompanied by serious consequences on the quality of life of patients and are difficult to differentiate. This specificity causes difficulties in terms of proposed therapeutic interventions, despite the plethora of available therapeutic tools.

Exercise has been shown to have a positive effect on the outcome of many chronic diseases. In cases where it is combined with the control and the adoption of an appropriate dietary plan the benefits are enhanced. Physical activity despite its established benefits in specific populations is often not followed. There is disagreement in the available literature regarding the exercise and dietary programs recommended for patients with lipodema and lymphedema. However, physical activity and diet are two promising complementary therapeutic interventions either alone or in combination as early research attempts in patients with lipodema and/or lymphedema have provided evidence that requires further study.

Key words: lipodema, lymphedema, exercise, diet

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τον κ. Γιώργο Βαϊόπουλο, ομότιμο καθηγητή, της Ιατρικής σχολής Αθηνών, για το ενδιαφέρον, την απέραντη βοήθεια και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς και τους φίλους μου για την στήριξη και την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Η ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας, αλλά και όσων στόχων έχω πραγματώσει έως τώρα, οφείλονται στην αγάπη, την κατανόηση και την υποστήριξη του συζύγου μου Μάνου Ναξάκη, αλλά και του γιού μου Δημήτρη. Τους ευχαριστώ μέσα από την καρδιά μου!

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	ii
Abstract.....	iii
Ευχαριστίες	iv
Εισαγωγή	1
Γενικό μέρος	4
1. Λιποίδημα.....	4
1.1. Επιδημιολογία	4
1.2. Παθοφυσιολογία	5
1.3. Γενετικό υπόβαθρο	6
1.4. Ορμόνες.....	8
1.5. Μικροαγγειοπάθεια	9
1.6. Λεμφαγγειοπάθεια	10
1.7. Λιπογένεση	12
1.8. Κλινική εικόνα και κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων..	13
1.9. Εκτίμηση και διάγνωση	16
1.10. Θεραπεία	18
1.10.1. Συντηρητική θεραπεία	19
1.10.2. Χειρουργική θεραπεία	20
2. Λεμφοίδημα	21
2.1. Επιδημιολογία	21
2.2. Παθοφυσιολογία και ταξινόμηση	22
2.2.1. Πρωτογενές λεμφοίδημα	22
2.2.2. Δευτερογενές λεμφοίδημα	23
2.3. Μόλυνση.....	24
2.4. Κλινική εικόνα	25
2.5. Κλινική σταδιοποίηση.....	26
2.6. Εκτίμηση και διάγνωση	26
2.6.1. Λεμφοσπινθηρογράφημα	27
2.6.2. Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού.....	27
2.6.3. Φασματοσκοπία	27
2.6.4. Διαφορική διάγνωση.....	28
2.7. Πιθανές επιπλοκές	29
2.8. Θεραπεία	30

2.8.1.	Συνδυαστική θεραπεία αποσυμφόρησης του λεμφοίδηματος	30
2.8.2.	Χειρωνακτική λεμφική παροχέτευση (manual lymphatic drainage) - MDL	31
2.8.3.	Συμπίεση.....	31
2.8.4.	Άσκηση.....	31
2.8.5.	Φροντίδα του δέρματος	32
2.8.6.	Έλεγχος του σωματικού βάρους και διαίτα.....	32
2.8.7.	Φαρμακευτική θεραπεία	33
2.8.8.	Χειρουργική θεραπεία	34
2.9.	Εκπαίδευση των ασθενών και ψυχοκοινωνική υποστήριξη	34
	Ειδικό μέρος	35
1.	Σκοπός.....	35
2.	Μεθοδολογία	35
3.	Αποτελέσματα	35
3.1.	Διατροφή στο λιποίδημα	35
3.1.1.	Μείωση του σωματικού βάρους και της υπερβολικής εναπόθεσης λιπώδους ιστού	36
3.1.2.	Μείωση του άλγους.....	38
3.1.3.	Βελτίωση της ποιότητας ζωής και της ψυχολογίας	39
3.1.4.	Λειτουργία του θυρεοειδούς	40
3.1.5.	Μείωση του οιδήματος	42
3.1.6.	Μείωση της φλεγμονής.....	44
3.1.7.	Πρόληψη και μείωση της ίνωσης.....	45
3.2.	Διατροφή στο λεμφοίδημα	45
3.2.1.	Δυνατότητες και περιορισμοί της διατροφής στο λεμφοίδημα	48
3.2.2.	Νηστεία και λεμφοίδημα	51
3.3.	Άσκηση στο λιποίδημα.....	52
3.3.1.	Βάδιση.....	54
3.3.2.	Άσκηση στο νερό.....	55
3.4.	Άσκηση στο λεμφοίδημα	56
3.4.1.	Υδροθεραπεία	58
	Συζήτηση – Συμπεράσματα	59
	Βιβλιογραφία	60

Εισαγωγή

Το λιποίδημα είναι χρόνια, προοδευτική πάθηση που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αναπηρία, καθημερινή λειτουργική έκπτωση και ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις (Forner-Cordero et al., 2012; Okhovat JP & Alavi A., 2015). Επηρεάζει σχεδόν αποκλειστικά τις γυναίκες, και εκδηλώνεται συνήθως μεταξύ της εφηβείας και της τρίτης δεκαετίας της ζωής (Fife CE, Maus EA & Carter MJ., 2010). Το λιποίδημα χαρακτηρίζεται από εναπόθεση υποδόριου λιπώδους ιστού, η οποία οδηγεί σε αμφοτερόπλευρη, δυσανάλογη αύξηση του όγκου των κάτω άκρων και σε ορισμένες περιπτώσεις και των άνω άκρων. Η συσσώρευση λίπους συνήθως εντοπίζεται στα άκρα και τον κορμό. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του λιποιδήματος δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως (Szel E et al., 2014). Επιπλέον, η έλλειψη ομοφωνίας στα διαγνωστικά κριτήρια δημιουργεί επιπολασμό της νόσου δυσχεραίνοντας τον προσδιορισμό της. Στην πραγματικότητα υπό-διαγνώσκεται σε μεγάλο βαθμό από τους λειτουργούς υγείας, καθώς η διάγνωση εσφαλμένα αντιστοιχεί σε παθήσεις όπως η παχυσαρκία και το λεμφοίδημα με τις οποίες υπάρχουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά.

Το λεμφικό σύστημα αποτελείται από τα λεμφικά όργανα, όπως οι λεμφαδένες, οι αμυγδαλές, ο θύμος αδένας και ο σπλήνας, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους μέσω ενός δικτύου λεμφικών αγγείων που εντοπίζονται παράλληλα με εκείνα της φλεβικής κυκλοφορίας. Έχει 3 κύριες λειτουργίες: την απομάκρυνση του περίσσιου μεσοκυττάριου υγρού, την απορρόφηση του λίπους και την ανοσολογική επιτήρηση. Ως μεσοκυττάριο υγρό αναφέρεται η ποσότητα του υγρού που διαρρέει από τα τριχοειδή αγγεία του αίματος στους ιστούς. Το μεγαλύτερο μέρος του μεσοκυττάριου υγρού ($\approx 90\%$) επαναρροφάται μέσω της φλεβικής μικροκυκλοφορίας και επιστρέφει στην κυκλοφορία του αίματος. Το υπόλοιπο ($\approx 10\%$) έχει σχετικά υψηλή συγκέντρωση πρωτεϊνών και αποστραγγίζεται από τα λεμφικά τριχοειδή αγγεία. Όταν αυτό το πλούσιο σε πρωτεΐνες υγρό εισέλθει στα λεμφικά τριχοειδή, χαρακτηρίζεται ως λέμφος. Η λέμφος στη συνέχεια μεταφέρεται μέσω εξειδικευμένων λεμφαγγείων, διηθείται μέσω των λεμφαδένων και τελικά εισέρχεται ξανά στο κυκλοφορικό σύστημα (Mohrman & Heller, 2014). Η

φυσιολογική λεμφική ροή είναι 2 L έως 3 L ημερησίως (Ganong, 2012). Σε αντίθεση με τα λεμφικά τριχοειδή αγγεία, τα εξειδικευμένα λεμφικά αγγεία αποτελούνται από λείο μυϊκό ιστό, επομένως έχουν την ικανότητα να συστέλλονται και να προωθούν το λεμφικό υγρό. Η απώλεια αυτού του χαρακτηριστικού τους, που προκαλείται από απόφραξη ή υποπλασία του λεμφικού συστήματος, οδηγεί σε συσσώρευση του μεσοκυττάριου υγρού και διόγκωσης των ιστών, γνωστή ως λεμφοίδημα. Η επακόλουθη μείωση του οξυγόνου οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή και ίνωση των ιστών λόγω αντίδρασης. Το λεμφικό σύστημα έχει επίσης ανοσοποιητική δράση. Η κυκλοφορούσα λέμφος μεταφέρει διάφορα αντιγόνα και ενεργά κύτταρα στους λεμφαδένες για την ενορχήστρωση του ανοσοποιητικού συστήματος (Alitalo, 2011). Στο δέρμα υπάρχει εκτεταμένη παρουσία λεμφικών τριχοειδών αγγείων. Οι ασθενείς με λεμφοίδημα είναι επιρρεπείς σε υποτροπιάζουσες δερματικές λοιμώξεις λόγω της συσσώρευσης αντιγόνων από τους περιφερικούς ιστούς. Η χρόνια φλεγμονή και η επακόλουθη ίνωση των μαλακών μορίων που παρατηρούνται στο λεμφοίδημα έχει αποδοθεί σε ανοσολογική απόκριση η οποία οφείλεται στη λιμνάζουσα λέμφου (Avraham et al., 2013).

Οι πιο συνηθισμένες συμβατικές θεραπείες για το λιποίδημα μπορούν να ταξινομηθούν ως ένα σύνολο μη επεμβατικών προσεγγίσεων που μπορούν να συνδυαστούν. Οι μη επεμβατικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν κυρίως αλλαγές στον τρόπο ζωής όσον αφορά τη διατροφή και την άσκηση. Επειδή δεν υπάρχει μια θεραπεία για το λιποίδημα, η συντηρητική θεραπεία πρέπει να επικεντρώνεται στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, την πρόληψη των επιπλοκών και την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (Fornier-Cordero et al., 2018). Οι αλλαγές στη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του λιποιδήματος. Οι διατροφικές προσεγγίσεις επικεντρώνονται στη μείωση των λιπαρών ή/και στη λήψη φυτικών συμπληρωμάτων (Nourollahi, Mondry & Herbst, 2013). Δίαιτα με χαμηλή διατροφική πρόσληψη δίαιτες και έντονη σωματική άσκηση που έχουν σχεδιαστεί για να αλλάξουν την ενεργειακή ισορροπία και να προκαλέσουν απώλεια βάρους δεν έχουν ιδιαίτερα αναποτελεσματική δράση σε ασθενείς με λιποίδημα (Dayan et al., 2017). Η οποιαδήποτε απώλεια σωματικού βάρους σε ασθενείς με λιποίδημα που προκύπτει από συμβατικές

προσεγγίσεις διατροφής και άσκησης συμβαίνει επί τω πλείστων μόνο στο άνω μέρος του σώματος, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της ασυμμετρίας και την περαιτέρω σωματική δυσμορφία (Buso et al., 2019).

Η σωστή διατροφή, σε συνδυασμό με επαρκή σωματική δραστηριότητα, έχει αποτελέσει στην ιστορία της ιατρικής και της βιολογίας τους πυλώνες για την επίτευξη μείωσης του σωματικού βάρους. Στην πραγματικότητα ο θερμιδικός περιορισμός και η διαιτητική παρέμβαση στα μακρο-μικροθρεπτικά συστατικά μπορεί να είναι κατάλληλα να αντιμετωπιστεί το ζήτημα της απώλειας βάρους σε ασθενείς που πάσχουν από λεμφοίδημα άνω ή κάτω άκρων. Η μείωση του βάρους σε υπέρβαρους/παχύσαρκους ασθενείς αποδείχθηκε ότι βοηθά σημαντικά στη μείωση τόσο του οιδήματος των άκρων όσο και των σχετιζόμενων με το λεμφοίδημα σημείων και συμπτωμάτων (McNeely et al., 2011). Η πιθανή επίδραση μιας δίαιτας που περιλαμβάνει τριγλυκερίδια μέσης αλυσίδας που προστίθεται στη συμβατική σύνθετη αποσυμφορητική αγωγή, διερευνήθηκε σε ασθενείς με λεμφοίδημα (Oliveira & Cesar, 2008), όπου τα αποτελέσματα της ογκομέτρησης έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, με μια μεγαλύτερη μείωση του όγκου στην ομάδα που ακολουθούσε την ειδική δίαιτα. Παρομοίως, ο περιορισμός της μακράς αλυσίδας τριγλυκεριδίων στη δίαιτα των ασθενών με λεμφοίδημα μπορεί να προκαλέσει σημαντική βελτίωση στον όγκο και τα συμπτώματα, όπως αναφέρεται σε μια άλλη έρευνα (Soria et al., 1994).

Γενικό μέρος

1. Λιποίδημα

1.1. Επιδημιολογία

Σε έρευνα των Child et al (Child AH1 et al., 2010) προτείνεται ως ελάχιστη τιμή εμφάνισης του λιποιδήματος 1: 72.000 στον γενικό πληθυσμό, αν και σε αυτή την περίπτωση πιθανόν γίνεται υποεκτίμηση της πραγματικής κατανομής της νόσου. Η έλλειψη πρόσφατων μελετών ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για τα υψηλά ποσοστά λανθασμένων διαγνώσεων του λιποιδήματος. Στη μελέτη της Vascular Society of Great Britain and Ireland, μόνο το 46,2% των υγειονομικών συμβούλων ήταν σε θέση να αναγνωρίσουν την πάθηση (Tiwari A1, Myint F & Hamilton G., 2006). Οι Foldi et al. (Földi M, Földi E & Kubik S., 2005) ανέφεραν δε ποσοστά έως και 11% μεταξύ των γυναικών και των νεαρών θηλέων μετά την εφηβεία που εισήχθησαν στην κλινική τους για οίδημα κάτω άκρων. Επιπλέον, οι Forner-Cordero et al. (2012) ανέφεραν ότι το 18,8% των ασθενών που είχαν την ίδια κλινική εικόνα, μεταξύ 2005 και 2012, έπασχαν πράγματι από λιποίδημα. Παρόμοια ποσοστά βρέθηκαν σε μια προηγούμενη μελέτη σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για λεμφική δυσλειτουργία (Meier-Vollrath et al., 2005) όπως και σε μια πιο πρόσφατη έρευνα σε ασθενείς με υποψία λεμφοιδήματος (Vignes S, Vidal F. & Arrault M., 2017). Αυτά τα δεδομένα αντικατοπτρίζουν επιλεγμένο πληθυσμό χωρίς να λαμβάνεται υπόψιν ο γενικός πληθυσμός. Αξίζει να σημειωθεί ότι μια γερμανική μελέτη διερεύνησε τον επιπολασμό του λιποιδήματος σε 62 γυναίκες (Marshall MS-SC., 2011). Οι ερευνητές διέγνωσαν τη νόσο στο 39% των γυναικών (συμπεριλαμβανομένων όλων των σταδίων) ο δε επιπολασμός παρέμεινε σταθερός (έως 9,7%) ακόμη και για μέτρια έως βαριάς μορφής κλινική εικόνα. Το λιποίδημα επηρεάζει κυρίως τις γυναίκες και συνήθως έχει την έναρξη στην εφηβεία. Ορισμένες βιβλιογραφικές πηγές αναφέρονται στην εμφάνιση λιποιδήματος μετά την εγκυμοσύνη ή ακόμη και την εμμηνόπαυση (Child AH1 et al., 2010). Άνδρες με λιποίδημα έχουν καταγραφεί ως μεμονωμένα περιστατικά τα οποία τείνουν να πάσχουν ταυτόχρονα από παθολογικές καταστάσεις σχετικές με υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων και

χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης, όπως ανδρικός υπογοναδισμός και ηπατική νόσο (Szel E. et al., 2014; Bano et al., 2010; Chen et al., 2004). Τα παιδιά μπορούν επίσης να προσβληθούν και σε έρευνα το 6,5% των βρεφών με διάγνωση λεμφοιδήματος έπασχαν στην πραγματικότητα από λιποίδημα (Schook et al., 2011).

1.2. Παθοφυσιολογία

Λίγα είναι γνωστά για την παθοφυσιολογία του λιποιδήματος, αν και ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει ότι η πολυγονιδιακή ευαισθησία σε συνδυασμό με ορμονικές, μικροαγγειακές και λεμφικές διαταραχές μπορεί να ευθύνεται εν μέρει για την ανάπτυξή του. Ως εκ τούτου, η διεύρυνση του λιπώδους ιστού μπορεί να μην αποτελεί το αρχικό βήμα στους ασθενείς, αλλά η εξέταση λεμφαγγειοπάθειας και/ή μικροαγγειακής δυσλειτουργίας, που οδηγούν σε έναν φαύλο κύκλο, καταλήγοντας σε μόνιμες αλλοιώσεις στη μικροκυκλοφορία λεμφικού υγρού και του αίματος. Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι συμβάλλουν στην ανάπτυξη λιποιδήματος έχουν αναφερθεί από τους Szél et al. (2014). Αρκετά γονίδια υπό την επίδραση οιστρογόνων, που εμπλέκονται στην αγγειο- ή λεμφαγγειογένεση, πιθανώς παίζουν σημαντικό ρόλο στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και στη λεμφαγγειοπάθεια. Επιπλέον, υπάρχει η υπόθεση ότι η ανισορροπία των μηχανισμών ελέγχου σωματικού βάρους σε συνδυασμό με τη μεσολάβηση οιστρογόνων εμπλέκονται, τουλάχιστον εν μέρει, στην παθογένεση του λιποιδήματος, επειδή οι δράσεις της 17β-οιστραδιόλης στον εγκέφαλο είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στη ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας του σώματος, ιδιαίτερα στις γυναίκες (Xu & Lopez, 2018). Τα οιστρογόνα έχουν κεντρικό ρόλο στην ειδική για την περιοχή συμπαθητική εσωτερική νεύρωση του υποδόριου ιστού. Μια ενδιαφέρουσα υπόθεση είναι ότι η τοπική φλεγμονή των αισθητήριων νεύρων και η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού μπορεί να δρουν μαζί και να ευθύνονται για τη νευροπάθεια που συνήθως συνοδεύει το λιποίδημα. Ωστόσο, υπό το πρίσμα της έλλειψης υψηλής ποιότητας επιστημονικών ερευνών σχετικά με την παθοφυσιολογία του λιποιδήματος, οι προτεινόμενοι μηχανισμοί πρέπει να λαμβάνονται με κριτική σκέψη υπόψιν.

1.3. Γενετικό υπόβαθρο

Στο 60% των ασθενών που πάσχουν από λιποίδημα, έχει περιγραφεί γενετικό υπόβαθρο με οικογενειακή προδιάθεση (Schmeller, Hueppe & Meier-Vollrath, 2012). Μελέτες έχουν υποδείξει ότι το θετικό στη νόσο οικογενειακό ιστορικό σε προσβεβλημένους ασθενείς κυμαίνεται μεταξύ 16% και 64% (Langendoen et al., 2009). Επιπλέον, μια κλινική μελέτη σε 330 μέλη οικογενειών βρήκε μια πιθανή αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα με ατελή διείσδυση της νόσου, αν και τα εμπλεκόμενα γονίδια δεν έχουν εντοπιστεί και ο ασυνήθιστα υψηλός επιπολασμός του ΔΜΣ (Δείκτης Μάζας Σώματος) που συνάδει με την παχυσαρκία στη μελέτη εγείρει ερωτήματα (Child et al., 2010).

Το λιποίδημα περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Allen και Hines το 1940 ως μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από «ασυνήθιστη αντίσταση κατά τη δίοδο του αίματος στον ιστό, επιτρέποντας έτσι την εμφάνιση οιδήματος» (Wold, Hines & Allen, 1951). Αυτός ο ισχυρισμός υποδηλώνει την παρουσία μιας διαταραχής του συνδετικού ιστού με μειωμένη ελαστική επαναφορά του λιπώδους ιστού, που επιτρέπει στο υγρό να συσσωρεύεται αντί να εξέρχεται στη λεμφική κυκλοφορία (Torre et al., 2018). Το σύνδρομο Williams, μια γενετική ασθένεια που παρουσιάζεται με φαινότυπο λιποιδήματος σε άνδρες και γυναίκες, μεταξύ άλλων κλινικών χαρακτηριστικών, σχετίζεται με απώλεια αρκετών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένου του ELN (Elastin Gene) για την ελασίνη, που είναι σημαντικό συστατικό του συνδετικού ιστού (Waxler et al., 2017). Σε συνάφεια με την υπόθεση ενός αιτιολογικού ρόλου για την απώλεια ελαστικότητας στο λιποίδημα, η αορτική δυσκαμψία αναπτύσσεται σε αυτή την πάθηση (Szolnoky et al., 2012) καθώς και στο σύνδρομο Williams (Kozel et al., 2014). Έρευνες με πειραματικά μοντέλα ανθρώπων και ζώων έχουν προτείνει πιθανή εμπλοκή και άλλων γονιδίων. Μια μελέτη των Harvey et al. (2005) έδειξε ότι ποντίκια με λειτουργική αδρανοποίηση ενός μόνο αλληλόμορφου γονιδίου homeobox PROX1 (το οποίο παίζει κρίσιμο ρόλο στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και λειτουργεί ως βασική ρυθμιστική πρωτεΐνη στη νευρογένεση για την ανάπτυξη της καρδιάς, του οφθαλμικού φακού, του παγκρέατος και του λεμφικού συστήματος) εμφάνισε τόσο ελαττωματική λεμφική αγγείωση όσο και συσσώρευση υποδόριου και ενδοκοιλιακού λίπους

(ιδιαίτερα γύρω από τους λεμφαδένες και σε άλλες περιοχές πλούσιες σε λεμφικό ιστό). Σε δύο ζωικά μοντέλα κληρονομικού λεμφοειδήματος, ποντίκια που φέρουν έναν υποδοχέα αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα 3 (VEGFR3, επίσης γνωστό ως FMS-like κινάση τυροσίνης 4 [Flt4]) τα οποία εμφανίζουν ετερόζυγη αδρανοποιητική μετάλλαξη ή εκφράζουν μια διαλυτή μορφή αυτού του υποδοχέα, ανέπτυξαν υποπλαστικά δερματικά λεμφαγγεία και ταυτόχρονη πάχυνση του υποδόριου λιπώδους ιστού (Karkkainen et al., 2001; Makinen et al., 2001). Επιπροσθέτως, ένας άλλος πιθανός παράγοντας που συμμετέχει στην ανάπτυξη λιποειδήματος είναι το PIT1 (που κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα που εμπλέκεται στην προδιαγραφή των φαινοτύπων γαλακτοτρόπου, σωματότροπου και θυρεοτρόπου στην αναπτυσσόμενη πρόσθια υπόφυση· επίσης γνωστό ως POU class 1 homeobox 1 [POU1F1]). Η μετάλλαξη PIT1 βρέθηκε σε μια οικογένεια στην οποία το χαμηλό ανάστημα και το οίδημα των ποδιών επηρέασαν τις γυναίκες σε τέσσερις γενιές (Bano et al., 2010). Σύμφωνα με αυτό το εύρημα, οι González-Parra και οι συνεργάτες (1996) ανέφεραν ότι οι τροποποιήσεις στα κυκλοφορούντα επίπεδα των ορμονών του φύλου επηρέασαν την έκφραση του PIT1. Στην ίδια κατεύθυνση, οι Foldi et al. (2005) παρατήρησαν υψηλότερα ποσοστά λιποειδήματος μετά από χειρουργική επέμβαση αδενωμάτων υπόφυσης. Η μετάλλαξη του NSD1 (που κωδικοποιεί μια διενεργοποίηση του υποδοχέα ανδρογόνου ενισχύοντας την πρωτεΐνη), η οποία είναι υπεύθυνη για το σύνδρομο Sotos* (Zechner et al., 2009), έχει αναφερθεί ότι προκαλεί σχηματισμό λιπώδους ιστού με τη μεσολάβηση οιστρογόνων. Τέλος, η BMP2 (που κωδικοποιεί έναν εκκρινόμενο παράγοντα της ευρύτερης οικογένειας πρωτεϊνών μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-βήτα και παίζει κεντρικό ρόλο στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και την ανάπτυξη του χόνδρου) ρυθμίζεται από τα οιστρογόνα (Okazaki et al., 2002) και προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση με επακόλουθο οίδημα (Benglis, Wang & Levi, 2008). Η BMP2 επάγει επίσης τη λιπογένεση μέσω του γάμμα υποδοχέα που ενεργοποιείται από πολλαπλασιαστική υπεροξεισωμάτων (Kang et al., 2009). Επιπλέον, η χορήγησή του στη νευροχειρουργική για τη διέγερση της σύντηξης της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής έχει συνδεθεί με το οξύ επισκληρίδιο λιποείδημα (Merrick, Hamilton & Russo, 2013).

*Σπάνια γενετική κατάσταση (εγκεφαλικός γιγαντισμός) με μαθησιακές δυσκολίες

1.4. Ορμόνες

Λόγω του ότι οι γυναίκες κινδυνεύουν σχεδόν αποκλειστικά και η πάθηση αρχίζει κατά την εφηβεία, γεννάται η σκέψη ότι η παθοφυσιολογία του λιποιδήματος επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τις ορμόνες του φύλου. Είναι γνωστό ότι τα οιστρογόνα ρυθμίζουν άμεσα τον μεταβολισμό των λιπιδίων στον λευκό λιπώδη ιστό, μέσω των υποδοχέων οιστρογόνων άλφα και βήτα (ER-α και -β) και των υποδοχέων οιστρογόνων συζευγμένων με πρωτεΐνη G (Mayes & Watson, 2004). Μια μελέτη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες ήταν υπέρβαρες ή παχύσαρκες εντόπισε μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης ER-α και ER-β στη γλουτιαία περιοχή σε σύγκριση με την κοιλιακή χώρα. Επιπλέον, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η αναλογία οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης (οσφύος)-ισχίου συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα πρωτεΐνης ER-β και θετικά με την αναλογία ER-α-ER-β (Gavin, Cooper & Hickner, 2013). Αυτά τα ευρήματα μπορεί να εξηγήσουν, τουλάχιστον εν μέρει, τόσο τη χαρακτηριστική εμφάνιση του λιποιδήματος στο γυναικείο φύλο όσο και την κατανομή της παχυσαρκίας, υποδηλώνοντας ότι οι αλλοιώσεις στην έκφραση, κατανομή και σηματοδοτική οδός ER εμπλέκονται στην ανάπτυξη του λιποιδήματος. Μια άλλη κρίσιμη πτυχή που πρέπει να διευκρινιστεί είναι η χαμηλή ανταπόκριση του λιπώδους ιστού στη δίαιτα και τη σωματική άσκηση (Herbst, 2012). Τα οιστρογόνα δρουν ως κεντρικοί μεσολαβητές για την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας στον υποθάλαμο-μυ. Συγκεκριμένα, το ER-α εκφράζεται κυρίως από νευρώνες (Xu et al., 2011), οι οποίοι είναι καθοριστικής σημασίας για τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής μέσω της έκκρισης ορμόνης διέγερσης των άλφα-μελανοκυττάρων (Elias et al., 1999; Elmquist, Elias & Saper, 1999). Η έρευνα έχει δείξει ότι η ειδική για τον εγκέφαλο διαγραφή του ER-α σε θηλυκά ποντίκια προκαλεί τόσο υπερφαγία όσο και υπομεταβολισμό, ενισχύοντας έτσι την κοιλιακή παχυσαρκία (Xu et al., 2011; Musatov et al., 2007). Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διαλευκανθεί εάν ένα τροποποιημένο πρότυπο ER και/ή οδός σηματοδότησης σε επίπεδο κεντρικού νευρικού συστήματος

μπορεί να εξηγήσει την τυπική αντίσταση στην απώλεια βάρους σε ασθενείς με λιποίδημα.

1.5. Μικροαγγειοπάθεια

Παρά την έλλειψη επιστημονικών δεδομένων υψηλής ποιότητας, η μικροαγγειοπάθεια έχει θεωρηθεί τυπικό ιστολογικό χαρακτηριστικό του λιποιδήματος από ορισμένους ερευνητές (Földi, Földi & Kubik, 2005). Αυτή η αγγειακή αλλοίωση μπορεί να είναι συνέπεια της πρωτοπαθούς ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μέσω του μηχανισμού υποξίας με επακόλουθη αυξημένη αγγειακή ευθραυστότητα, παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (Wenczl & Daroczy, 2008). Η αγγειογένεση έχει αρκετούς διεγέρτες, συμπεριλαμβανομένου του VEGF. Σε μια μελέτη των Siems et al. (2005), οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το μέσο επίπεδο VEGF στο πλάσμα ήταν σημαντικά πάνω από το φυσιολογικό όριο σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία κρουστικών κυμάτων για λιποίδημα, υποδηλώνοντας έτσι έναν ρόλο για την παθολογικής αγγειογένεσης, στην ανάπτυξη της νόσου. Εντοπίστηκε επίσης αυξημένο οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με λιποίδημα, εμφανίζοντας αυξημένες συγκεντρώσεις δεικτών υπεροξειδωσης των λιπιδίων στον ορό. Επομένως, η αγγειογένεση και η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών μπορεί να είναι συνέπειες ανώμαλης λιπογένεσης, οδηγώντας σε μη φυσιολογική αύξηση του λίπους και με επακόλουθη υποξία των ιστών. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, οι Suga et al. (2009) πραγματοποίησαν ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις σε λιπώδη ιστό λιποιδήματος και παρατήρησαν την παρουσία νεκρωτικών λιποκυττάρων και διήθηση μακροφάγων που σχηματίζουν δομές που μοιάζουν με στεφάνι. Επιπλέον, περιέγραψαν ενισχυμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού βλαστικών, προγονικών και στρωματικών κυττάρων που προέρχονται από λιπώδη ιστό, που πιθανώς προάγουν τη λιπογένεση. Είναι ενδιαφέρον ότι σε μια πρόσφατη μελέτη των Al-Ghadban et al. (2019) διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με λιποίδημα και χωρίς συνοδή παχυσαρκία εμφάνισαν υπερτροφικά λιποκύτταρα, αυξημένο αριθμό μακροφάγων και αιμοφόρων αγγείων και διαστολή των τριχοειδών στο λίπος των μηρών σε σύγκριση με υγιείς. Τέτοια ευρήματα υποδηλώνουν ότι η φλεγμονή και η

αγγειογένεση μπορεί να εμφανιστούν ανεξάρτητα από την παχυσαρκία στο λιποίδημα και υποστηρίζουν τον ρόλο μιας αλλοιωμένης μικροκυκλοφορίας στην εκδήλωση της νόσου.

Σημειωτέον, τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων μπορεί να προκαλέσουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μεταβολή της διαενδοθηλιακής μεταφοράς (de Kreutzenberg et al., 2000; Kim et al., 2005), ενώ η λεπτίνη ρυθμίζει την αγγειογένεση υπό συνθήκες υποξίας, έχοντας άμεση επίδραση στην έκφραση του ενδοθηλίου και του VEGF (Birmingham et al., 2009; Cao, 2007). Το αυτορρυθμιστικό φλεβικο-αρτηριακό αντανακλαστικό (αποτροπή σχηματισμού οιδήματος) (Rathbun, Heath & Whitsett, 2008) δυσλειτουργεί σε ασθενείς με λιποίδημα (Földi, Földi & Kubik, 2005). Σχετικά με αυτήν την ενδιαφέρουσα πτυχή, κεντρικό ρόλο μπορεί να διαδραματίσει η υπερπαραγωγή χαλαρωτικού παράγοντα που προέρχεται από λιποκύτταρα, που απελευθερώνεται από λιπώδη ιστό και ενεργοποιεί κανάλια-διαύλους καλίου που εξαρτώνται από την τάση υπερπόλωσης των μεμβρανών των λείων μυών (Gollasch & Dubronska, 2004). Παρά τις ενδιαφέρουσες αυτές υποθέσεις, η ύπαρξη και η συμβολή της μικροαγγειοπάθειας στο λιποίδημα είναι ακόμα εικασίες οι οποίες πρέπει να επιβεβαιωθούν από περαιτέρω έρευνα.

1.6. Λεμφαγγειοπάθεια

Ασθενείς με λιποίδημα εμφανίζουν χαρακτηριστικά λεμφοιδήματος, ιδιαίτερα σε προχωρημένα στάδια (Herbst, 2012). Μια μελέτη των Bilancini et al. (1995) κατέδειξε παθολογικό λεμφοσπινθηρογραφικό μοτίβο με επιβράδυνση της λεμφικής ροής σε 12 γυναίκες που είχαν εμφανίσει λιποίδημα, παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έπασχαν από πρωτοπαθές λεμφοίδημα. Οι Amann-Vesti et al. (2001) χρησιμοποίησαν μικρολεμφαγγειογραφία φθορισμού και παρατήρησαν πολλαπλά μικρολεμφικά ανευρύσματα στο μηρό, την περιοχή του αστραγάλου ή το κάτω άκρο σε ασθενείς με λιποίδημα. Διευρυμένα λεμφικά αγγεία βρέθηκαν με λεμφαγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού σε προσβεβλημένους συμμετέχοντες (Lohrmann, Foeldi & Langer, 2009). Λειτουργικές και μορφολογικές ανωμαλίες των λεμφικών τριχοειδών αγγείων περιγράφηκαν

επίσης από τους Foldi et al. (2005), ενώ οι Wollina et al. (2014) έδειξαν αρνητική ποδοπλανίνη* στα υποδόρια λεμφικά αγγεία σε δύο ασθενείς με λιπο-λεμφοίδημα. Οι μορφολογικές μελέτες που χρησιμοποιούν έμμεση λεμφαγγειογραφία έχουν τεκμηριώσει τυπικές αλλαγές, αν και όχι παθολογικές, με τη μορφή εναποθέσεων σκιαγραφικού μέσου σε σχήμα φλόγας σε ασθενείς με λιποίδημα (Partsch et al., 1988).

*ποδοπλανίνη (PDPN): είναι διαμεμβρανικός υποδοχέας γλυκοπρωτεΐνη που ρυθμίζεται σε μετασχηματισμένα κύτταρα, ινοβλάστες που σχετίζονται με τον καρκίνο και φλεγμονώδη μακροφάγα που συμβάλλουν στην εξέλιξη του καρκίνου. Ειδικότερα, η PDPN αυξάνει την κλωνική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων, την επιθηλιακή μεσεγγυματική μετάβαση, τη μετανάστευση, την εισβολή, τη μετάσταση και τη φλεγμονή. (Harini Krishnan et al. 2018).

Εκτός από αυτά τα ευρήματα, ο ακριβής ρόλος της λεμφαγγειοπάθειας στο λιποίδημα δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Είναι ευρέως γνωστό ότι τα λιποκύτταρα αναπτύσσονται σημαντικά παρουσία λεμφικού υγρού (Schneider, Conway & Carmeliet, 2005). Οι Nougues et al. (1988) παρατήρησαν ενισχυμένη διαφοροποίηση λιποκυττάρων και συσσώρευση λιπιδίων προσθέτοντας μεσεντερική λέμφο. Άλλες μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η λεμφαγγειοπάθεια μπορεί πραγματικά να ενισχύσει την εναπόθεση λίπους (Harvey et al., 2005; Karkkainen et al., 2001). Αντίθετα, η ανισόρροπη και παρατεταμένη συσσώρευση του λίπους μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μικρολεμφικές διαταραχές, όπως παρατηρήθηκε από τους Blum et al. (2014) σε ποντίκια που ακολούθησαν χρόνια δίαιτα πλούσια σε λιπαρά. Τα διαστελλόμενα λιποκύτταρα παράγουν ορισμένους λεμφαγγειογενείς παράγοντες, όπως το VEGFC (Silha et al., 2005), που μπορεί να προκαλέσουν λεμφική υπερπλασία (Jeltsch & Kaipainen, 1997). Σε περιβάλλον υποξίας, ο παράγοντας 1 που προκαλείται από αυτή τη συνθήκη ενισχύει την ίνωση (Halberg et al., 2009), άρα δυνητικά και τη λεμφική παροχέτευση σε δυσλειτουργικό λιπώδη ιστό. Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις πληροφορίες, απαιτείται επιπρόσθετη έρευνα για να διευκρινιστεί εάν μια επίμονη και προοδευτική βλάβη των μικρολεμφικών αγγείων λόγω της επέκτασης του λιπώδους ιστού (Langendoen et al., 2009), αντί μια

πρωτογενή λεμφική δυσλειτουργία, μπορεί να ευθύνεται για την ανάπτυξη λιπο-λεμφοειδήματος.

1.7. Λιπογένεση

Έρευνα έχει αναφέρει αύξηση του πολλαπλασιασμού των βλαστοκυττάρων του λιπώδους ιστού σε ασθενείς με λιποίδημα, γεγονός που επιφέρει μαζική διόγκωση του λιπώδους ιστού η οποία αποτελεί χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης πάθησης (Suga et al., 2009). Πιο πρόσφατα, το υποστρωματικό αγγειακό κλάσμα που ελήφθη με λιποαναρρόφηση από 52 προσβεβλημένες γυναίκες αποκάλυψε σημαντική αύξηση στον αριθμό των λιπωδών βλαστοκυττάρων (Priglinger et al., 2017). Είναι ενδιαφέρον ότι περίπου τα μισά από αυτά τα κύτταρα φαινόταν να προέρχονται από περιαγγειακά κύτταρα, ενώ το 20% από αυτά εμφάνιζε χαρακτηριστικά κυττάρων που μοιάζουν με περικύτταρα. Αυτά τα ευρήματα έχουν ιδιαίτερη σημασία, όπως οι Li et al. (2011) προηγουμένως είχαν αποδείξει ότι τα περιαγγειακά προερχόμενα κύτταρα από λιπώδη ιστό εμφάνισαν πολύ χαμηλό δυναμικό λιπογόνου διαφοροποίησης σε σύγκριση με τον υποπληθυσμό των προλιποκυττάρων. Ομοίως, οι Hu et al. (2015) διαπίστωσαν ότι ένας υποπληθυσμός αυτών των κυττάρων είχε χαμηλότερο λιπογόνο δυναμικό. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, το δυναμικό λιπογονικής διαφοροποίησης *in vitro* που αξιολογήθηκε από τον βαθμό συσσώρευσης σταγονιδίων λιπιδίων στη λιπογενετική επαγωγή ήταν σημαντικά μειωμένο σε ασθενείς με λιποίδημα σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες (Priglinger et al., 2017).

Περίεργως, αρκετές μελέτες έχουν δείξει εξασθενημένη διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων σε ασθενείς με παχυσαρκία (Isakson et al., 2009). Σε όλα τα όργανα και τους ιστούς, έχει θεωρηθεί ότι η ανάπτυξη του λιπώδους ιστού πρέπει να συνοδεύεται από παράλληλη επέκταση του αγγειακού του δικτύου. Σημειωτέον, αρκετοί ερευνητές έχουν δείξει τριχοειδική μείωση στον υποδόριο λιπώδη ιστό ασθενών με παχυσαρκία (Corvera & Gealekman, 2014; Cao, 2013). Αυτό το φαινόμενο μπορεί να οδηγήσει σε υποξία και μειωμένη έκκριση λιποκινών, συμβάλλοντας έτσι σε φλεγμονή χαμηλού βαθμού λιπώδους ιστού, η οποία μπορεί να επηρεάσει το λιπογόνο. Ωστόσο,

παραμένει ασαφές εάν αυτές οι σειρές συμβάντων αφορούν την παχυσαρκία και το λιποίδημα.

1.8. Κλινική εικόνα και κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων

Η εναπόθεση του λίπους στην περίπτωση του λιποιδήματος παρομοιάζει με τα σημεία λιπώδους ιστού του γυναικείου φύλου, με την τυπική συσσώρευση στους, γλουτούς, μηρούς και τα κάτω άκρα, έχοντας ως αποτέλεσμα μια δυσαναλογία μεταξύ του άνω και του κάτω τμήματος του σώματος (δηλαδή, αναλογία οσφύος-ισχίου < 1). Τα ευδιάκριτα χαρακτηριστικά του λιποιδήματος είναι ο απότομος διαχωρισμός μεταξύ φυσιολογικού και μη φυσιολογικού ιστού στην προδοκνημική περιοχή και η έκδηλη δυσαναλογία μεταξύ της περιφέρειας των γλουτών και οσφύος. Με βάση την κατανομή του λίπους και την κλινική εικόνα των ασθενών, έχουν περιγραφεί πέντε τύποι λιποιδήματος. Στον τύπο I, ο λιπώδης ιστός συσσωρεύεται γύρω από τους γλουτούς. Στον τύπο II, η εναπόθεση παρατηρείται στην περιοχή από τους γλουτούς έως τα γόνατα και ο τύπος III, περιλαμβάνει τις περιοχές από το ισχίο έως τον αστράγαλο. Περίπου το 80% των προσβεβλημένων γυναικών παρουσιάζουν επιπρόσθετα συσσώρευση και στην περιοχή των βραχιόνων (τύπος IV), ενώ αν και σπάνια, υπάρχει εναπόθεση λίπους μόνο στην περιοχή της γαστροκνημίας (τύπος V). Όσον αφορά τη σοβαρότητα της νόσου, έχουν περιγραφεί τέσσερα στάδια. Στο στάδιο 1, το δέρμα μπορεί να είναι λείο και μαλακό, αλλά το υποκείμενο υπόδερμα είναι διευρυμένο. Στο στάδιο 2, το δέρμα μπορεί να έχει εσοχή πάνω από ψηλαφητούς όζους σε μέγεθος μαργαριταριού – δίκην φλοιού πορτοκαλιού ("peau d'orange"), και το στάδιο 3 χαρακτηρίζεται από πτυχώσεις και διασπάσεις με παραμορφωτικές, μεγαλύτερες μάζες λίπους, που συχνά συνδέονται με λειτουργικούς περιορισμούς. Η ανάπτυξη συνοδού λεμφοιδήματος ορίζει το στάδιο 4 (Torre et al., 2018). Το λιπο-λεμφοίδημα, ή λιποίδημα σταδίου 4, είναι συνήθως αποτέλεσμα μακροχρόνιας εξέλιξης της νόσου από υποκλινικό σε κλινικά εκδηλωμένο λεμφοίδημα, αντιπροσωπεύοντας ένα πιο προχωρημένο στάδιο στις περισσότερες περιπτώσεις. Εκτός από το οίδημα των ποδιών, το στάδιο 4 μπορεί συνοδεύεται και από άλλα κοινά χαρακτηριστικά προχωρημένου

λεμφοειδήματος, όπως η κυτταρίτιδα ή η θηλωμάτωση. Συνολικά, η εξέλιξη της νόσου είναι ετερογενής και πολύ μεταβλητή για κάθε άτομο. Πράγματι, ορισμένες γυναίκες αναπτύσσουν «ελαφρύ» λιποίδημα, που σταθεροποιείται με την πάροδο του χρόνου, ενώ άλλες εμφανίζουν σταδιακή εξέλιξη της νόσου με αιφνίδια έξαρση που προκαλείται από το στρες (δηλαδή εγκυμοσύνη ή χειρουργική επέμβαση) (Langendoen et al., 2009).

Από τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα που αναφέρουν οι ασθενείς είναι η εμφάνιση μωλώπων και ο μέτριος έως έντονος πόνος σε καταστάσεις άσκησης ή πίεσης στα προσβεβλημένα σημεία. Η πλειοψηφία των ατόμων βιώνουν επίσης ανεξαρτήτως πίεσης, πόνο. Το ορθοστατικό οίδημα είναι μία άλλη βασική εκδήλωση η οποία μπορεί να ευθύνεται για την αίσθηση βάρους των ποδιών, την κούραση και την ενόχληση. Το οίδημα και ο πόνος επιδεινώνονται σε ζεστό περιβάλλον και κατά τη διάρκεια της άσκησης, χωρίς να μπορεί να ανακουφιστεί ο ασθενής με την ανύψωση των άκρων. Αντίθετα, ο πόνος μειώνεται σημαντικά με τη λιποαναρρόφηση (Rapprich, Dingler & Podda, 2011). Σε μια έρευνα (Shin et al., 2011), η παρουσία πόνου αποδόθηκε είτε σε μηχανικές δυνάμεις είτε σε βιοχημικές επιδράσεις στις συμπαθητικές νευρικές ίνες, με τη φλεγμονή να παίζει πρωταγωνιστικό ρόλο. Η μικροαγγειοπάθεια, με την μειωμένη παροχή αίματος στα περιφερικά νεύρα μπορεί επίσης να συμβάλουν στη διαταραχή της πρωτοπαθούς επώδυνης ευαισθησίας (Shin et al., 2011).

Οι γυναίκες με λιποίδημα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν παχυσαρκία και η ίδια η παχυσαρκία θεωρείται παράγοντας κινδύνου εμφάνισης λιποειδήματος (Cucchi et al., 2017). Παρά την επίδραση της άσκησης και της δίαιτας, ως μέτρα ελέγχου του σωματικού βάρους και σύστασης τα άτομα αυτά παρουσιάζουν μειωμένα θετικά αποτελέσματα στην παρατηρούμενη ανωμαλία κατανομής του σωματικού λίπους που συνοδεύει το λιποίδημα. Αυτό συχνά οδηγεί σε διατροφικές διαταραχές, αυξημένο κίνδυνο για κατάθλιψη και άλλα ψυχολογικά προβλήματα, τα οποία αναφέρονται συνήθως από ασθενείς της συγκεκριμένης πάθησης (Herbst, 2012). Η υπερβολική συσσώρευση λιπώδους ιστού στους γλουτούς, τους μηρούς και τα κάτω άκρα επηρεάζει επίσης το βάδισμα ασθενών με επακόλουθη κακή ευθυγράμμιση του μηχανικού άξονα του σκέλους, με

αποτελεσμα την καταπόνηση της άρθρωσης (Stutz, 2011). Αυτό συχνά οδηγεί σε οστεοαρθρίτιδα γόνατος, προβλήματα στο βάδισμα και υπερπρηνισμό των άκρων ποδών. Το σύνδρομο χαλαρών αρθρώσεων (hypermobility syndrome), το οποίο συχνά υπάρχει στον πληθυσμό με λιποίδημα, μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω αυτές τις επιπλοκές (Beltran & Herbst, 2017). Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστούν δερματικές βλάβες, εκδορές και μόλυνση λόγω του διογκωμένου ιστού και των εν τω βάθει πτυχωσεων του δέρματος (Pinnick et al., 2014).

Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς με λιποίδημα εμφανίζουν λιγότερες πιθανότητες ανάπτυξης βαριάς μορφής καρδιαγγειακού προφίλ (Torre et al., 2018). Οι Pinnick et al. (2014) έδειξαν ότι το λίπος που συνδέεται με τη γυναικεία φύση συσχετίζεται αρνητικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη μετά την προσαρμογή του συνολικού λίπους, ενώ έδειξαν αντίθετα αποτελέσματα για το κοιλιακό λίπος. Επιπλέον, μια προηγούμενη μελέτη των Mekki et al. (1999) εντόπισε χαμηλότερη λιποπρωτεΐνη πλούσια σε τριγλυκερίδια νηστείας, χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και μικρότερο μέγεθος σωματιδίων χυλομικρών μετά από ένα μικτό γεύμα δοκιμής που παρείχε 40 g τριγλυκεριδίων σε γυναίκες με κατανομή γυναικείου λίπους σε σύγκριση με εκείνες με κατανομή παρόμοια των ανδρών. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ο λιπώδης ιστός, με τυπικά γυναικεία κατανομή, μπορεί να φέρει προστατευτικά αποτελέσματα έναντι της μεταβολικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, οι συγγραφείς δεν διευκρίνισαν εάν ορισμένοι από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν είχαν λιποίδημα. Χαμηλός επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς που πάσχουν από λιποίδημα παρά το μέσο ΔΜΣ $39 \pm 12 \text{ kg/m}^2$ (Beltran & Herbst, 2017). Επιπλέον, σε μια πρόσφατη μελέτη σε 46 προσβεβλημένους ασθενείς διαπιστώθηκε ότι η πλειονότητα τους είχε φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ μόνο το 11,7% είχε ολική χοληστερόλη $\geq 240 \text{ mg/dL}$ (Torre et al., 2018), σε σύγκριση με υψηλότερα ποσοστά (έως 33,5%) στο γενικό γυναικείο πληθυσμό. Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι λιγότερο από το 30% των γυναικών με λιποίδημα σταδίου 2 ή 3 είχαν υπέρταση, η οποία απουσίαζε και σε ασθενείς με στάδιο 1. Είναι ενδιαφέρον ότι τα διεθνή δεδομένα έχουν προτείνει ποσοστά υπέρτασης 32,4% σε γυναίκες οποιουδήποτε ΔΜΣ ηλικίας 40 έως

59 ετών και ακόμη υψηλότερα ποσοστά υπέρτασης (έως 60%) σε Καυκάσιες γυναίκες με παχυσαρκία και μέση ηλικία 63 ετών (Torre et al., 2018). Ωστόσο, οι ασθενείς με λιποίδημα αποδείχθηκε ότι ανέπτυξαν αορτική δυσκαμψία σε μια μελέτη (Szolnoky et al., 2012), που φαίνεται να έρχεται σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα. Οι γεωγραφικές διαφορές των γυναικών που περιλαμβάνονται σε αυτές τις μελέτες μπορεί να εξηγήσουν εν μέρει τέτοια φαινομενικά αντιφατικά ευρήματα. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστούν αυτές οι πτυχές.

1.9. Εκτίμηση και διάγνωση

Η διάγνωση του λιποιδήματος βασίζεται σε κλινικά στοιχεία και κριτήρια αποκλεισμού. Το 1951, οι Wold et al. (1951) πρότειναν έναν κατάλογο έξι διαγνωστικών κριτηρίων, τα οποία επεκτάθηκαν το 2017 στις πρώτες ολλανδικές κατευθυντήριες γραμμές, με βάση την κλινική εμπειρία και τα βιβλιογραφικά στοιχεία (Halk & Damstra, 2017).

Για τη σωστή παρακολούθηση των ασθενών, οι Reich-Schupke et al. (2017) συνιστούν τη χρήση κλινικών παραμέτρων όπως ο δείκτης ημερήσιας δραστηριότητας, το βάρος, ο ΔΜΣ, ο λόγος μέσης-ισχίου, ο λόγος μέσης-ύψους και μετρήσεις της περιφέρειας και του όγκου των άκρων (π.χ., περίμετρο). Η απορρόφηση ακτινών Χ διπλής ενέργειας, που μετράει τη σύσταση των περιφερειών του σώματος, παρέχει πληροφορίες ποσοτικοποίησης και κατανομής σχετικά με το συνολικό και περιφερειακό λίπος, την άλιπη και την οστική μάζα, συνιστώντας έτσι χρήσιμο εργαλείο για διάγνωση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση (Dietzel et al., 2015; Ibarra & Eekema, 2018). Σε μια μελέτη των Dietzel et al. (2015) συγκρίνοντας ασθενείς με λιποίδημα και παχυσαρκία, η ποσότητα λίπους στο κάτω άκρο και στη γυναικεία περιοχή ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με λιποίδημα όταν προσαρμόστηκε με το ΔΜΣ. Η βέλτιστη τιμή για τη μάζα λίπους των κάτω άκρων ανά μονάδα ΔΜΣ για τον εντοπισμό του λιποιδήματος θεωρήθηκε ότι είναι 0,46. Αυτή η αναφορά μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για διαφορική διάγνωση σε κατά τα άλλα αμφίβολες περιπτώσεις (Dietzel et al., 2015).

Στο λεμφοίδημα το δέρμα συνήθως αλλοιώνεται και διογκώνεται, ενώ στο λιποίδημα παραμένει σχετικά φυσιολογικό. Ωστόσο, η διάκριση του λιποιδήματος από το λεμφοίδημα μπορεί να είναι δύσκολη, επειδή οι δύο αυτές καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Σε σύγκριση με το λεμφοίδημα, η ψηλαφητή πίεση προκαλεί συνήθως πόνο σε ασθενείς με λιποίδημα. Το λεμφοσπινθηρογράφημα και η λεμφοφθοροσκόπηση μπορεί να δείξουν διαταραχή της λεμφικής ροής στο προσβεβλημένο άκρο ασθενών με λιποίδημα. Η διαταραχή της λεμφικής ροής στους προσβεβλημένους ασθενείς είναι γενικά λιγότερο βαριάς μορφής από ό,τι σε ασθενείς με λεμφοίδημα και η απεικόνιση μπορεί να δείξει λεμφική δυσλειτουργία που δεν είναι ακόμη κλινικά εμφανής (Harwood, 1996; Boursier, Pecking & Vignes, 2004). Υπό το πρίσμα αυτών των ευρημάτων, οι τεχνικές απεικόνισης μπορεί να θεωρηθούν ως χρήσιμο εργαλείο όταν η διάγνωση ή κατάταξη του λιποιδήματος είναι αμφίβολη. Η απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας, η αξονική τομογραφία και το δερματικό υπερηχογράφημα υψηλής ανάλυσης έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη διαφοροδιάγνωση του λεμφοιδήματος από το λιποίδημα, αν και σπάνια εφαρμόζονται στην κλινική πρακτική (Naouri et al., 2010; Iker et al., 2019). Η αναγνώριση του λιποιδήματος μεταξύ όλων των καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από υπερβολική συσσώρευση λίπους στα κάτω άκρα είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Ο ΔΜΣ μπορεί να είναι χρήσιμος στη διαφοροποίησή του από την παχυσαρκία, αν και οι ασθενείς με λιποίδημα μπορεί να αναπτύξουν παχυσαρκία σε μεταγενέστερα στάδια. Σε μια μελέτη των Child et al. (2010), ο ΔΜΣ της πλειονότητας των ασθενών με λιποίδημα ήταν σταθερά εντός του εύρους κατηγορίας παχυσαρκίας II (ΔΜΣ = 35-39,99, 27%) ή κατηγορίας III (ΔΜΣ > 40, 50%). Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα του λιποιδήματος είναι η υψηλή αντοχή στη μείωση του όγκου των κάτω άκρων μετά από άσκηση, δίαιτες, ακόμη και χειρουργική επέμβαση (Bast, Ahmed & Engdahl, 2016).

Η νόσος του δέρματος (*adiposis dolorosa*) είναι κλινική νόσος που επικαλύπτεται εν μέρει με το λιποίδημα, καθώς και τα δύο μοιράζονται βασικά χαρακτηριστικά όπως ο αυθόρμητος ή επαγόμενος από ψηλάφηση πόνος και οι μώλωπες. Στην έναρξή της, η νόσος του *Dercum* χαρακτηρίζεται από πολλαπλά επώδυνα λιπώματα με πιθανή εξέλιξη σε περιγεγραμμένη ή γενική

διάχυτη εναπόθεση λίπους. Συνήθως συνοδεύεται από επαναλαμβανόμενη κεφαλαλγία και κατάθλιψη, τα οποία περιγράφονται λιγότερο συχνά στο λιποίδημα (Brodovsky et al., 1994). Αν και θεωρείται μεταεμμηνοπαυσιακή κατάσταση από ορισμένους ερευνητές, η νόσος του δέρματος έχει επίσης περιγραφεί σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ακόμη και σε άνδρες (Beltran & Herbst, 2017). Παρά ορισμένες φαινομενικές διαφορές, η διάκριση με το λιποίδημα μπορεί να είναι πολύπλοκη στην κλινική πράξη και απαιτείται ιδιαίτερη ευαισθητοποίηση και γνώση σχετικά με τη νόσο του *Dercum* για την αποφυγή εσφαλμένης διάγνωσης.

Μια άλλη κοινή πάθηση που μπορεί να συγχέεται με το λιποίδημα είναι η χρόνια φλεβική νόσος (Warren Peled & Karpos, 2016). Τα κλασικά χαρακτηριστικά αυτής της οντότητας περιλαμβάνουν οίδημα με εντύπωμα, βελτίωση των συμπτωμάτων και οίδημα με ανύψωση των κάτω άκρων και, σε προχωρημένα στάδια, αλλαγές δέρματος με τυπικό καφέ χρωματισμό, λευκές ουλές και εξελκώσεις. Συγκεκριμένα, το οίδημα αφορά επίσης στις ποδοκνημικές και στους άκρους πόδας σε αυτούς τους ασθενείς, με τυπικό αρνητικό σημείο Stemmer. Οι κίρσοι παρατηρούνται επίσης συχνά σε ασθενείς με λιποίδημα και δεν μπορούν να χρησιμεύσουν για διαφορική διάγνωση (Child et al., 2010).

1.10. Θεραπεία

Δεδομένης της έλλειψης επαρκών πληροφοριών σχετικά με την παθοφυσιολογία και τη σχετικά σπάνια εμπειρία όσον αφορά τη διαχείριση, οι θεραπευτικές επιλογές για το λιποίδημα παραμένουν περιορισμένες (Fife, Maus & Carter, 2010; Szel et al., 2014; Suga et al., 2009). Οι κύριοι στόχοι περιλαμβάνουν τη μείωση των συμπτωμάτων, τη βελτίωση του λειτουργικού περιορισμού και την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου. Ελλείψει αιτιολόγησης της εφαρμοζόμενης θεραπείας, οι θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν επίσης στην επενέργεια παραγόντων που επηρεάζουν αρνητικά την εξέλιξη του λιποιδήματος, όπως η παχυσαρκία, το λεμφοίδημα, η φλεβική ανεπάρκεια και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα (Goodliffe, Ormerod & Beale, 2013). Η διαχείριση των προσδοκιών του ασθενούς μέσω της άσκησης είναι απαραίτητη. Συνιστάται ψυχολογική υποστήριξη (Langendoen et al., 2009;

Fetzer & Wise, 2015; Dudek, Bialaszek & Ostaszewski, 2016). Οι χειρουργικές προσεγγίσεις μπορεί να είναι εφαρμόσιμες σε επιλεγμένες περιπτώσεις.

1.10.1. Συντηρητική θεραπεία

Θα πρέπει να ενθαρρύνεται η υιοθέτηση ενός ενεργού τρόπου ζωής και είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη μια πολυεπιστημονική προσέγγιση για την παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένης της τροποποίησης της διατροφής (Goodliffe et al., 2013). Αν και οι διαιτητικές στρατηγικές δεν μπορούν να αποτρέψουν τη δυσανάλογη κατανομή λίπους, μπορεί να μειώσουν την τοπική φλεγμονή, με αποτέλεσμα να μετριάσουν τα συμπτώματα και να βελτιώσουν τη γενική ευρωστία και τη συνολική υγεία (Warren Peled & Karpos, 2016). Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής δεν μπορούν να μειώσουν την εναπόθεση λίπους. Ωστόσο, η πρόληψη της παχυσαρκίας είναι ζωτικής σημασίας επειδή η περαιτέρω εναπόθεση λιπώδους ιστού σπάνια ανταποκρίνεται στη δίαιτα και την άσκηση. Σημειωτέον, δεν υπάρχει ειδική δίαιτα για το λιποίδημα. Ωστόσο, επειδή η ινσουλίνη προάγει τη λιπογένεση και η αντίσταση στην ινσουλίνη επιδεινώνει το σχηματισμό οιδήματος, μπορεί να είναι επιθυμητή μια δίαιτα που να αποφεύγει τις κορυφές-αιχμές του γλυκαιμικού και της ινσουλίνης και να επιτρέπει επαρκή μεσοδιαστήματα μεταξύ των γευμάτων (δηλαδή, δίαιτα ισογλυκαιμίας). Η απώλεια βάρους δεν πρέπει να επιτυγχάνεται σε βάρος της μυϊκής μάζας (Larsen et al., 2010; Ebbeling et al., 2012; Faerber, 2014). Η σωματική δραστηριότητα στο ύδωρ φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευεργετική σε ασθενείς με λιποίδημα, επειδή η πίεση του ύδατος προάγει την αποστράγγιση της λέμφου και η άνωση μειώνει το φορτίο στις αρθρώσεις των κάτω άκρων, μειώνοντας τον κίνδυνο μελλοντικών ορθοπεδικών επιπλοκών (αρχή του Αρχιμήδους).

Για τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων, η χρήση ενδυμάτων συμπίεσης αντιπροσωπεύει ένα άλλο ορόσημο της συντηρητικής θεραπείας και είναι συχνά σε θέση να μειώσει τον πόνο και την ενόχληση των προσβεβλημένων άκρων. Σε ασθενείς με λιπο-λεμφοίδημα, η σύνθετη αποσυμφορητική λεμφική θεραπεία (CDP- Complete Decongestive Therapy) μπορεί να εφαρμοστεί με θετικά αποτελέσματα (Forner-Cordero et al., 2012).

Το CDP αποτελείται από χειροκίνητη λεμφική παροχέτευση που σχετίζεται με συμπιεστική επίδεση πολλαπλών στρωμάτων και πολλαπλών συστατικών, σχολαστική φροντίδα του δέρματος και σωματική άσκηση (Partsch, Flour & Smith, 2008; Szolnoky et al., 2008). Σύμφωνα με μια πρόσφατη καναδική μελέτη (Shallwani, Hodgson & Towers, 2017), η θεραπεία του αμφοτερόπλευρου λεμφοιδήματος μπορεί να είναι σημαντικά πιο χρονοβόρα, δαπανηρή και πιο απαιτητική από αυτή των μονομερών άκρων. Αυτό ισχύει επίσης για ασθενείς με λιπο-λεμφοίδημα. Φαρμακολογικές επιλογές, συμπεριλαμβανομένων βήτα-αδρενεργικών αγωνιστών, κορτικοστεροειδών, διουρητικών, φλαβονοειδών και σεληνίου, έχουν επίσης προταθεί (Herbst, 2012; Buck & Herbst, 2016), αν και η πραγματική τους αποτελεσματικότητα σε αυτή την κατάσταση παραμένει αδιευκρίνιστη.

1.10.2. Χειρουργική θεραπεία

Για ασθενείς με ελάχιστη ή καθόλου βελτίωση μετά από συντηρητικές προσεγγίσεις, μπορούν να ληφθούν υπόψη οι ακόλουθες δύο χειρουργικές επιλογές:

Λιποαναρρόφηση και λιπεκτομή (Warren et al., 2007). Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με λιποίδημα διαφέρουν από αυτές που υιοθετούνται για κοσμητικούς σκοπούς (Schmeller, Hueppe & Meier-Vollrath, 2012; Rapprich, Dingler & Podda, 2011; Stutz & Krahl, 2009). Οι πρώιμες διαδικασίες, όπως η ξηρή λιποαναρρόφηση, ενέχουν κίνδυνο βλάβης των λεμφικών αγγείων σε ασθενείς που πάσχουν από λιποίδημα (Stiefelhagen, 2001). Οι Schmeller et al. (2012) περιέγραψε μια μέση μείωση κατά 9.846 mL υποδόριου λιπώδους ιστού μετά τη θεραπεία, με επιπλέον βελτίωση της ευαισθησίας στην πίεση, το οίδημα, τους μώλωπες, τον λειτουργικό περιορισμό και την αισθητική του σώματος ($P < 0,001$). Επιπλέον, δεν παρουσιάστηκε καμία βαριάς μορφής επιπλοκή μετά τη διαδικασία, με ποσοστά μόλυνσης τραύματος 1,4% και ποσοστά αιμορραγίας 0,3% (Schmeller, Hueppe & Meier-Vollrath, 2012). Πολύ πρόσφατα, οι Wollina & Heinig (2019) ανέφεραν 111 ασθενείς, ως επί το πλείστον με προχωρημένο λιποίδημα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μικροσωληνοειδή λιποαναρρόφηση με αναισθησία μεταξύ 2007 και 2018. Περιέγραψαν μια

μέση συνολική ποσότητα λιποαναρρόφησης 4.700 mL, μια μέση μείωση της περιφέρειας των άκρων κατά 6 cm και ένα μέσο επίπεδο πόνου μείωση από 7,8 σε 2,2 στο τέλος της θεραπείας καθώς και βελτιωμένη κινητικότητα. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 1,2% των επεμβάσεων, με τα ποσοστά μόλυνσης και αιμορραγίας να είναι 0% και 0,3% αντίστοιχα (Wollina & Heinig, 2019).

Παρόλο που ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει καλύτερα αποτελέσματα στα πρώιμα στάδια του λιποιδήματος σε σύγκριση με προχωρημένα (Schmeller, Hueppe & Meier-Vollrath, 2012), δεν υπάρχουν ομόφωνα κριτήρια για τον προσδιορισμό του ιδανικού χρόνου ή των χαρακτηριστικών του ασθενούς για λιποαναρρόφηση. Σε προχωρημένα στάδια λιποιδήματος, πολλές συνεδρίες είναι συχνά απαραίτητες για την αφαίρεση μεγαλύτερων ποσοτήτων λιπώδους ιστού και την πρόληψη της επαναλαμβανόμενης εναπόθεσης λίπους. Δυστυχώς, οι χειρουργικές θεραπείες για το λιποίδημα εξακολουθούν να μη δικαιολογούνται συχνά από τις ασφαλιστικές εταιρείες υγείας, αποτελώντας έτσι μια δαπανηρή επιλογή για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (Halk & Damstra, 2017). Επιπλέον, παρά τα πολλά υποσχόμενα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, μόνο λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία του λιποιδήματος (Schmeller, Hueppe & Meier-Vollrath, 2012; Baumgartner, Hueppe & Schmeller, 2016; Peled, Slavin & Brorson, 2012).

2. Λεμφοίδημα

2.1. Επιδημιολογία

Το λεμφοίδημα θεωρείται παγκόσμιο φαινόμενο με ιδιαίτερη σημασία. Έχει αναφερθεί ότι, το λεμφοίδημα επηρεάζει τουλάχιστον 200 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και περίπου 3 εκατομμύρια άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Rockson & Rivera, 2008; Földi et al., 2012). Προσβάλλει τις γυναίκες συχνότερα από ό,τι τους άνδρες. Το πρωτογενές λεμφοίδημα είναι σπάνιο, με εκτιμώμενο επιπολασμό 1 στα 100.000 άτομα, καθώς εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και σε διαφορετική χρονική στιγμή (Smeltzer, Stickler &

Schirger , 1985; Fitzpatrick & Wolff, 2008). Περίπου το 99% των ατόμων με λεμφοίδημα έχουν δευτεροπαθή νόσο (Rockson & Rivera, 2008; Greene, 2015). Ο επιπολασμός του δευτεροπαθούς λεμφοιδήματος είναι 1 στα 1000 άτομα, με τη μέση ηλικία κατά τη στιγμή της διάγνωσης να κυμαίνεται μεταξύ 50 και 58 ετών (Kurt et al., 2016; Karaca-Mandic et al., 2015; Greene, Grant & Slavin, 2012). Στις ΗΠΑ και στις Δυτικές χώρες, το δευτερογενές λεμφοίδημα εκδηλώνεται συχνότερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε λεμφαδενεκτομή ή ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού (Földi et al., 2012). Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί μετά από οποιοδήποτε κακοήθες νεόπλασμα που επηρεάζει τη λεμφική παροχέτευση. Η φιλαρίαση αποτελεί τη συχνότερη αιτία δευτερογενούς λεμφοιδήματος στον κόσμο (Gillespie, 2004).

Το λεμφοίδημα των κάτω άκρων είναι πολύ πιο συχνό από το λεμφοίδημα των άνω άκρων και συνήθως σχετίζεται με λοίμωξη, χρόνια φλεβική ανεπάρκεια, θεραπεία με ραπαμυκίνη (φάρμακο που έχει εγκριθεί από τον FDA και χρησιμοποιείται συνήθως για την πρόληψη της απόρριψης οργάνων μετά από χειρουργική επέμβαση μεταμοσχεύσεων, ίσως να επιβραδύνει τη γήρανση του ανθρώπινου δέρματος) σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, παχυσαρκία και κακοήθειες, όπως ο καρκίνος της μήτρας, ο καρκίνος του προστάτη, λέμφωμα και μελάνωμα (Meneses & McNees, 2007). Το λεμφοίδημα των άνω άκρων συνδέεται κυρίως με τον καρκίνο του μαστού (Garfein et al., 2008).

2.2. Παθοφυσιολογία και ταξινόμηση

Το λεμφοίδημα ταξινομείται ανάλογα με την αιτιολογία είτε σε πρωτογενές (κληρονομικό) είτε σε δευτερογενές (επίκτητο).

2.2.1. Πρωτογενές λεμφοίδημα

Το πρωτοπαθές λεμφοίδημα είναι σπάνιο και οφείλεται σε γενετικές μεταλλάξεις που οδηγούν σε υποπλασία των λεμφαγγείων και δυσλειτουργία της λεμφικής ικανότητας. Το πρωτοπαθές λεμφοίδημα μπορεί να είναι μια μεμονωμένη νόσος ή μέρος ενός σύνθετου συνδρόμου. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι κληρονομικές. Σχεδόν το 30% των ασθενών με πρωτοπαθές λεμφοίδημα φέρουν γενετικές μεταλλάξεις που μπορούν να

αναγνωριστούν, συχνά στο μονοπάτι σηματοδότησης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα C (Greene, 2015). Περισσότερα από 20 γονίδια έχουν συνδεθεί με λεμφικές ανωμαλίες (Brouillard, Boon & Vikkula, 2014). Ωστόσο, υπάρχει υψηλή πιθανότητα εμφάνισης κάποιου βαθμού λεμφαδενική γενετική ετερογένεια (Brouillard, Boon & Vikkula, 2014). Το πρωτοπαθές λεμφοίδημα εκδηλώνεται συχνά στα κάτω άκρα και σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να επηρεάσει τα γεννητικά όργανα και τα χέρια. Γενικά, η εμφάνιση στις γυναίκες είναι διπλάσια από εκείνη των ανδρών (Stewart, 1984). Σύμφωνα με την ηλικία έναρξης, το πρωτοπαθές λεμφοίδημα υποδιαιρείται σε 3 κατηγορίες: συγγενές λεμφοίδημα (κατά ή λίγο μετά τη γέννηση), λεμφοίδημα praecox (γύρω από την εφηβεία ή λίγο αργότερα), και λεμφοίδημα tarda (αργότερα στη ζωή). Στη νόσο Milroy, γονιδιακές μεταλλάξεις προκαλούν λεμφική υποπλασία, με αποτέλεσμα ένα δυσλειτουργικό σύστημα βαλβίδων και αποτυχία της αρχικής λεμφικής απορρόφησης (Mellor et al., 2010). Η νόσος Milroy είναι κληρονομική κατάσταση, ενώ οι άλλες μορφές πρωτοπαθούς λεμφοιδήματος είναι συνήθως μη οικογενειακές (σποραδικές). Το μη οικογενειακό πρωτοπαθές λεμφοίδημα είναι πιο συχνό (Mellor et al., 2010).

2.2.2. Δευτερογενές λεμφοίδημα

Το δευτερογενές λεμφοίδημα είναι συχνότερο από το πρωτογενές. Οφείλεται σε βλάβη ή απόφραξη των προηγούμενων φυσιολογικών λεμφαγγείων από διεργασίες νόσου, υποτροπιάζουσα λοίμωξη, τραύμα, χειρουργική επέμβαση, παχυσαρκία ή ως συνέπεια κακοήθους νεοπλασίας και θεραπευτικών παρεμβάσεων που σχετίζονται με την κακοήθεια (Kerchner, Fleischer & Yosipovitch, 2008). Τόσο η χρόνια φλεβική υπέρταση όσο και τα φλεβικά έλκη μπορεί να σχετιστούν με διαταραχή της λεμφικής λειτουργίας (Bull et al., 1993). Σε ασθενείς με χρόνια φλεβική νόσο, το 20% αναπτύσσει δευτερογενή λεμφική βλάβη (Bull et al., 1993; Raju, Furrh & Neglén, 2012). Το φλεβολεμφοίδημα αναφέρεται σε λεμφοίδημα που προκαλείται από χρόνια φλεβική νόσο. Το δευτεροπαθές λεμφοίδημα μπορεί επίσης να επηρεαστεί από μια γενετική προδιάθεση (Brouillard, Boon & Vikkula, 2014; Schlögel et al., 2015).

2.3. Μόλυνση

Η λεμφική φιλαρίαση (επίσης γνωστή ως ελεφαντίαση) είναι η πιο κοινή αιτία δευτερογενούς λεμφοιδήματος παγκοσμίως. Είναι επίκτητη λοίμωξη που μεταδίδεται από κουνούπια. Μολύνει άτομα που διαμένουν ή έχουν ταξιδέψει σε περιοχές που ενδημεί η νόσος καθώς οδηγεί σε απόφραξη της λεμφικής ροής. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας Οργανισμού (World Health Organization, 2017), περισσότερα από 120 εκατομμύρια άτομα έχουν μολυνθεί, με περίπου 40 εκατομμύρια άτομα να έχουν παραμόρφωση και ανικανότητα από τη νόσο.

Η λοίμωξη από ερπητοϊό μπορεί σπάνια να προκαλέσει λεμφοίδημα. Μια μελέτη περίπτωσης ανέφερε επίκτητο λεμφοίδημα σε ασθενή με ερπητική εγκεφαλίτιδα (Butler et al., 1999). Η υποτροπιάζουσα κυτταρίτιδα και το ερυσίπελας οδηγούν σε βλάβη των δερματικών λεμφαγγείων και μπορεί να προκαλέσουν μονομερές λεμφοίδημα (Rockson, 2001). Το lymphogranuloma venereum (αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα), ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα που προκαλείται από τα *Chlamydia trachomatis*, μπορεί να προκαλέσει λεμφοίδημα του εξωτερικού των γεννητικών οργάνων (Mabey & Peeling, 2002). Η σκληροκοειδίτιδα, οι φυματιώδεις λεμφαδένες του τραχήλου, είναι λιγότερο συχνή αιτία λεμφοιδήματος (Simonian et al., 2008).

Θεραπευτικές παρεμβάσεις που σχετίζονται με κακοήθη νεοπλασμάτα. Η χειρουργική επέμβαση ή η αφαίρεση λεμφαδένων κατά τη διάρκεια μαστεκτομής για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού ή η θεραπεία του μελανώματος οδηγεί σε μειωμένη λεμφική αποστράγγιση. Η ακτινοθεραπεία που ακολουθεί, προκαλεί την απώλεια των δερματικών λεμφαγγείων και ίνωση, γεγονός που καθιστά κάθε προοπτική για λεμφική αναγέννηση απίθανη (Anrahan et al., 2010). Το λεμφοίδημα που προκαλείται από επεμβάσεις που σχετίζονται με κακοήθεια εκδηλώνεται συνήθως ως χρόνια μονόπλευρο οίδημα των άκρων. Ωστόσο, το οίδημα μπορεί να εκδηλωθεί και με άλλες μορφές, όπως κατά τη χειρουργική επέμβαση του προστάτη και του τραχήλου της μήτρας μπορεί να προκληθεί αμφοτερόπλευρο οίδημα (Cormier et al., 2010; Beesley et al., 2007).

Ποδοκονίαση. Η ποδοκονίαση είναι μη φιλαριδιακή ελεφαντίαση που προκαλείται από τη χρόνια έκθεση των γυμνών ποδιών σε ερεθιστικό αργιλώδες έδαφος που περιέχει μικροσωματίδια πυριτίου (Molyneux, 2012) τα οποία απορροφώνται από το δέρμα, προκαλώντας φλεγμονή των λεμφαγγείων, υποενδοθηλιακό λεμφικό οίδημα και τελικά απόφραξη (Davey, Tekola & Newport, 2007).

Νοσηρή παχυσαρκία. Η νοσογόνος παχυσαρκία έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη λεμφοϊδήματος. Ένας δείκτης μάζας σώματος > 60 kg/m² συνδέεται με μειωμένη λεμφική ροή (Greene, Grant & Slavin, 2012). Η υπερβολική εναπόθεση λιπώδους ιστού στις περιοχές του σώματος προκαλεί απόφραξη των λεμφικών αγγείων (Kerchner, Fleischer & Yosipovitch, 2008; Asch, James & Castelo-Soccio, 2008; Mehrara & Greene, 2014; Savetsky et al., 2014). Η μειωμένη σωματική δραστηριότητα σε παχύσαρκους ασθενείς είναι επιβαρυντικός παράγοντας. Το μαζικό εντοπισμένο λεμφοϊδημα είναι καλοήθης υπερανάπτυξη του λεμφοϋπερπλαστικού ιστού που εκδηλώνεται σε νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς (Asch, James & Castelo-Soccio, 2008; Chopra et al., 2015; Fife, 2014).

2.4. Κλινική εικόνα

Το λεμφοϊδημα μπορεί να είναι μονόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο. Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν αίσθημα βάρους και δυσφορία του προσβεβλημένου μέλους, ιδίως στο τέλος του της ημέρας (Tiwari et al., 2003). Παροδικό μη επώδυνο ευαίσθητο οίδημα εμφανίζεται ως νεοεμφανιζόμενο λεμφοϊδημα. Με την πάροδο του χρόνου, πάνω από το δέρμα αναπτύσσεται μια σπυρωτή ή λακουβώδη υφή (peau d'orange). Καθώς η νόσος εξελίσσεται, το δέρμα γίνεται σκληρό με δερματώδη υφή λόγω της πάχυνσης του δέρματος και της ίνωσης. Μη διάτρητο οίδημα υποδηλώνει ένα μη αναστρέψιμο στάδιο λεμφοϊδήματος (Kerchner, Fleischer & Yosipovitch, 2008). Περαιτέρω, αναπτύσσεται η ελεφαντίαση (nostras verrucosa). Το δέρμα πάνω από την προσβεβλημένη περιοχή έχει μια κονδυλώδη υπερκερατωτική εμφάνιση. Επίσης, στο χρόνιο λεμφοϊδημα το δέρμα είναι επιρρεπές σε σχισμές, έλκη και υποτροπιάζουσα κυτταρίτιδα. Η δακρύρροια και η εμφάνιση σταγόνων

διαυγούς έως ανοιχτού κίτρινου χρώματος υγρού (λεμφορροή) είναι συχνό φαινόμενο όπως, συχνή είναι και η κολπίτιδα. Σε πιο σπάνιες περιπτώσεις, ασθενείς με χρόνια λεμφοίδημα μπορεί να αναπτύξουν δερματικό αγγειοσάρκωμα (Robinson, Honda & Bordeaux, 2011).

2.5. Κλινική σταδιοποίηση

Με βάση τα κλινικά ευρήματα της φυσικής εξέτασης, η Διεθνής Εταιρεία Λεμφολογίας ανέπτυξε ένα σύστημα σταδιοποίησης που χωρίζει το λεμφοίδημα σε 4 στάδια (International Society of Lymphology, 2013):

0 (υποκλινικό), το πρήξιμο δεν είναι εμφανές. Αίσθημα βάρους του σκέλους και δυσφορία.

1 (Αυθόρμητα αναστρέψιμο), οίδημα που υποχωρεί με την ανύψωση του άκρου.

2 (Αυθόρμητα μη αναστρέψιμο), οίδημα που δεν βελτιώνεται με την ανύψωση του άκρου.

3 (Λεμφοστατική ελεφαντίαση), οίδημα που δεν βελτιώνεται με ανύψωση, σκλήρυνση του δέρματος, μη διατηρητικό οίδημα, σπονδυλωτές αλλαγές και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις των μαλακών μορίων.

2.6. Εκτίμηση και διάγνωση

Στο λεμφοίδημα πρωτίστως κλινική διάγνωση και η λεπτομερής λήψη ιστορικού και η φυσική εξέταση είναι ανεκτίμητης αξίας. Το προχωρημένο λεμφοίδημα μπορεί να διαγνωστεί κλινικά. Ωστόσο, στα πρώιμα στάδια της νόσου, οι συνοδές καταστάσεις, όπως η παχυσαρκία, η λιποδυστροφία και η φλεβική ανεπάρκεια, μπορεί να καταστήσουν τη διάγνωση δύσκολη-επομένως, μπορεί να είναι απαραίτητες και πρόσθετες εξετάσεις. Υπάρχουν πολλά διαγνωστικά εργαλεία για την αξιολόγηση της λεμφικής λειτουργίας και η απόφαση για τη χρήση οποιουδήποτε από αυτά πρέπει να βασίζεται στην κατάσταση του ασθενούς. Η έγκαιρη διάγνωση του λεμφοιδήματος είναι σημαντική, διότι αυξάνει σημαντικά την επιτυχία της θεραπείας (Ely et al., 2006)

2.6.1. Λεμφοσπινθηρογράφημα

Το λεμφοσπινθηρογράφημα είναι το βασικό εργαλείο απεικόνισης για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του λεμφοιδήματος. Είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την αξιολόγηση της λεμφικής λειτουργίας. Με την απεικόνιση του λεμφικού δικτύου, το λεμφοσπινθηρογράφημα επιτρέπει την ανίχνευση λεμφικών ανωμαλιών (International Society of Lymphology, 2013; Rockson, 2008). Η αναφερόμενη ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση του λεμφοιδήματος είναι περίπου 73% και 100%, αντίστοιχα (Ter et al., 1993).

2.6.2. Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) δεν είναι ούτε ευαίσθητη ούτε ειδική για το λεμφοίδημα. Ωστόσο, μπορεί να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση άλλων αιτιών διόγκωσης των άκρων, όπως αποφρακτικός ιστός ή μη θεραπευμένος καρκίνος (Dewell et al., 1992). Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της παρουσίας και της σοβαρότητας του οιδήματος και τη διαφοροποίηση του υγρού από την εναπόθεση λίπους. Η χαρακτηριστική απουσία οιδήματος εντός του μυϊκού διαμερίσματος βοηθά στη διάκριση του λεμφοιδήματος από άλλες μορφές οιδήματος. Η μαγνητική τομογραφία υπερέχει της αξονικής τομογραφίας επειδή μπορεί να ανιχνεύσει το νερό και το μοτίβο "κηρήθρας" στον υποδόριο ιστό, το οποίο είναι χαρακτηριστικό του λεμφοιδήματος (Hadjis et al., 1985).

2.6.3. Φασματοσκοπία

Η φασματοσκοπία είναι μια ανώδυνη, οικονομικά αποδοτική μέθοδος για τον προσδιορισμό της ποσότητας του εξωκυτταρικού υγρού μέσα σε ένα άκρο με τη μέτρηση της αντίστασης του ιστού του σώματος στη ροή ηλεκτρικού ρεύματος. Έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση καλά τεκμηριωμένου λεμφοιδήματος που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού (BCRL). Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η φασματοσκοπία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την έγκαιρη ανίχνευση του λεμφοιδήματος και επομένως επιτρέπει τη

θεραπευτική παρέμβαση πριν από την κλινικά εμφανή νόσο (Seward et al., 2016; Kilbreath, Dylke & Ward, 2017; Shah, Vicini & Arthur, 2016).

2.6.4. Διαφορική διάγνωση

Κατά τα πρώιμα στάδια του λεμφοιδήματος μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθεί από άλλες κοινές αιτίες του λεμφαδενικού οιδήματος των άκρων, όπως η φλεβική νόσος, το λιπώδες οίδημα και η νοσηρή παχυσαρκία.

Χρόνια φλεβική ανεπάρκεια. Το οίδημα που προκαλείται από χρόνια φλεβική ανεπάρκεια ενδεχομένως παρομοιάζει με το λεμφοίδημα αρχικού σταδίου. Παρόλο που και οι δύο καταστάσεις χαρακτηρίζονται από οίδημα, το φλεβικό οίδημα συνήθως σχετίζεται και με άλλα κλινικά χαρακτηριστικά της φλεβικής νόσου, όπως κίρσοι, μελανόχρωση δέρματος και φλεβικά έλκη στα πόδια. Επιπλέον, το φλεβικό οίδημα βελτιώνεται μετά την ανύψωση του ποδιού (Rockson, 2009). Σε χρόνια φλεβική ανεπάρκεια, το οίδημα προκαλείται από αυξημένη τριχοειδική πίεση. Στο λεμφοίδημα, η τριχοειδική πίεση είναι συνήθως φυσιολογική, γι' αυτό και η ανύψωση του ποδιού δεν είναι αποτελεσματική στη μείωση του λεμφοιδήματος (Ciocon, Galindo-Ciocon & Galindo, 1995). Το οίδημα των άκρων το οποίο δεν παρουσιάζει βελτίωση με την ανύψωση του άκρου κατά τη διάρκεια της νύχτας, υποδηλώνει συχνά χρόνιο λεμφοίδημα. Επιπλέον, η υψηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες στο λεμφοίδημα το καθιστά πιο επιρρεπές σε υποτροπιάζουσες δερματικές λοιμώξεις σε σύγκριση με το φλεβικό οίδημα. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η χρόνια φλεβική ανεπάρκεια μπορεί να προκαλέσει λεμφική δυσλειτουργία (Mortimer, 1995).

Το λιποίδημα είναι χρόνια προοδευτική διαταραχή του λιπώδους ιστού. Συχνά, διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως πρωτογενές λεμφοίδημα (Fonder, Loveless & Lazarus, (2007). Εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες, και συνήθως μέσα σε λίγα χρόνια μετά την έναρξη της εφηβείας (Rockson, 2009). Εκδηλώνεται ως αμφοτερόπλευρη συμμετρική συσσώρευση υποδόριου λίπους, κυρίως στα κάτω άκρα, και παρουσιάζει επώδυνη ευαισθησία, ευκολία στη δημιουργία μώλωπα και τάση για οίδημα των ποδιών που επιδεινώνεται με την ορθοστασία (Tiwari et al., 2003; Rudkin & Miller, 1994). Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι ότι το οίδημα σταματά απότομα

στο επίπεδο των σφυρών. Οι ήπιοι μώλωπες σχετίζονται με την αυξημένη ευθραυστότητα των τριχοειδών αγγείων εντός του λιπώδους ιστού (Rockson, 2009). Το λιποίδημα μπορεί να προκαλέσει λεμφική δυσλειτουργία σε μεταγενέστερο στάδιο (Harwood et al., 1996).

Φαρμακογενές οίδημα. Αρκετά φάρμακα είναι γνωστό ότι προκαλούν κατακράτηση υγρών και διόγκωση των ιστών μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως η νεφρική δυσλειτουργία και αγγειακή υπερδιαπερατότητα (Kaizu & Abe, 2005). Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου μπορεί να παρεμβαίνουν στη λειτουργία άντλησης των εξειδικευμένων λεμφικών αγγείων (Toland et al., 2000).

Μυξοίδημα. Η εναπόθεση βλεννογόνου στο χόριο προάγει την κατακράτηση υγρών και μπορεί να οδηγήσει σε λεμφοίδημα που προκαλείται από την απόφραξη των περιφερικών λεμφαγγείων (Bull, Mortimer & Coburn, 1993).

2.7. Πιθανές επιπλοκές

Τα πολλαπλά δερματικά έλκη είναι συχνά. Οι ασθενείς με λεμφοίδημα είναι ευάλωτοι σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις των μαλακών μορίων, όπως η π.χ. κυτταρίτιδα. Η κύρια αιτία της κυτταρίτιδας είναι ο στρεπτόκοκκος της ομάδας Α. Η εξάπλωση της κυτταρίτιδας καταστρέφει περαιτέρω το λεμφικό σύστημα και επιδεινώνει την κατάσταση του ασθενούς (Damstra et al., 2008; Soo et al., 2008). Η πελματιαία νόσος είναι εξαιρετικά συχνή εξαιτίας της χρόνιας μεσοδακτυλικής μαλάκυνσης. Υπάρχει ένας κίνδυνος 10% για την ανάπτυξη αγγειοσάρκωματος σε ασθενείς με χρόνια λεμφοίδημα διάρκειας 10 ετών. Το σύνδρομο Stewarte Treves αναφέρεται σε δερματικό αγγειοσάρκωμα που αναπτύσσεται σε ασθενείς με λεμφοίδημα μετά από μαστεκτομή (Sharma & Schwartz, 2012). Το αγγειοσάρκωμα είναι ιδιαίτερα επιθετικό κακόηθες νεόπλασμα με πτωχή πρόγνωση και ποσοστό 5ετούς επιβίωσης <10% (Woodward, Ivins & Soule, 1972). Άλλες κακοήθειες που έχουν αναφερθεί σχετικά με το λεμφοίδημα περιλαμβάνουν το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (Bingham & Evans, 1985), το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (Ueno et al., 2009) το δερματικό λέμφωμα (Torres-Paoli & Sánchez, 2000), το μελάνωμα (Bartal & Pinsky, 1985) και σάρκωμα Kaposi (Lee, Saardi & Schwartz, 2014). Αν και

δεν υπάρχει σαφής αιτία και σχέση αποτελέσματος μεταξύ του λεμφοιδήματος και της ανάπτυξη αυτών των όγκων, μια πιθανή εξήγηση είναι η εξασθένιση της τοπικής ανοσοποιητικής δράσης στο λεμφοιδηματικό άκρο (Ruocco, Schwartz & Ruocco, 2002).

Ο ψυχοκοινωνικός στιγματισμός και η χαμηλή αυτοεκτίμηση είναι κοινά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών με λεμφοίδημα λόγω της μειωμένης κινητικότητας, της δυσκολίας προσαρμογής στα ρούχα και της παραμόρφωσης των άκρων και των γεννητικών οργάνων (Fu et al., 2013).

2.8. Θεραπεία

Στόχος της θεραπείας είναι η μείωση της νοσηρότητας και η βελτίωση της συνολικής ποιότητας ζωής. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τον έλεγχο του οιδήματος, την αποκατάσταση της λειτουργικότητας του πάσχοντος μέλους και την πρόληψη πιθανών επιπλοκών. Η έγκαιρη θεραπεία οδηγεί συχνά σε καλύτερα αποτελέσματα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το λεμφοίδημα πρέπει να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με συντηρητικές μεθόδους. Η εξωτερική συμπίεση είναι ο βασικός πυλώνας του θεραπευτικού σχήματος. Η θεραπεία συμπίεσης από μόνη της μπορεί να μειώσει τον όγκο του μέλους έως και 60% (Cheville et al., 2003; McNeely et al., 2004). Η χειρουργική παρέμβαση μπορεί να είναι απαραίτητη όταν οι συντηρητικές μέθοδοι αποτυγχάνουν να επιτύχουν αποτελέσματα.

2.8.1. Συνδυαστική θεραπεία αποσυμφόρησης του λεμφοιδήματος

Η συνδυαστική θεραπεία με σκοπό την αποσυμφόρηση (combined decongestive therapy – CDT) είναι μια προσέγγιση στην οποία επιστρατεύονται διάφορα θεραπευτικά μέσα για τη διαχείριση του λεμφοιδήματος. Συνδυάζει 4 βασικά στοιχεία: α) θεραπεία συμπίεσης, β) χειρωνακτική λεμφική παροχέτευση (manual lymphatic drainage – MLD), γ) άσκηση και δ) φροντίδα του δέρματος. Έχει θεωρηθεί ως το πρότυπο θεραπείας για το λεμφοίδημα. Αυτή η μέθοδος μπορεί να μειώσει άμεσα τον όγκο του άκρου και να προσφέρει μακροπρόθεσμα οφέλη μέσω της επιτάχυνσης της λεμφικής παροχέτευσης στο οίδημα και της διασποράς των συσσωρευμένων πρωτεϊνών. Πραγματοποιείται σε 2 φάσεις: μια εντατική

αρχική φάση μείωσης και μια φάση συντήρησης. Αυτός ο τρόπος θεραπείας είναι αποτελεσματικός τόσο για το πρωτογενές όσο και για το δευτερογενές λεμφοίδημα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες.

2.8.2. Χειρωνακτική λεμφική παροχέτευση (manual lymphatic drainage) - MDL

Μια μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η MLD είναι ασφαλής και ευεργετική όταν συνδυάζεται με επίδεσμο συμπίεσης (Ezzo et al., 2015). Το όφελος είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με ήπιο έως μέτριο λεμφοίδημα. Η χαμηλή πίεση (30-40 mm Hg) και η χαμηλή συχνότητα αποσκοπούν στην ενίσχυση της λεμφικής συσταλτικότητας και στην ανακατεύθυνση της ροής της λέμφου μέσω των μη αποφραγμένων δερματικών λεμφαγγείων. Κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης της CDT, εφαρμόζονται μη ελαστικές, υψηλού βαθμού (40-80 mm Hg) συμπιεστικές περιτυλίξεις μετά από κάθε συνεδρία MLD και τοποθετούνται κατά τη διάρκεια της άσκησης για την πρόληψη της επανασυσσώρευσης υγρού και την προώθηση της ροής της λέμφου.

2.8.3. Συμπίεση

Η εξωτερική συμπίεση αποτελεί κύρια μέθοδο διαχείρισης για όλα τα στάδια του λεμφοιδήματος. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας συμπίεσης μόνη της ή σε συνδυασμό με MLD έχει υποστηριχθεί από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Badger et al., 2004; McNeely et al., 2011). Η συμπίεση επιτυγχάνει πολλαπλούς στόχους: βελτίωση της λεμφικής ροής και της φλεβικής επιστροφής, μείωση των συσσωρευμένων πρωτεϊνικών υπολειμμάτων, σωστή διαμόρφωση του άκρου, συνεχής έλεγχος του όγκου, διατήρηση της ακεραιότητας του δέρματος και προστασία του άκρου από πιθανό τραύμα. Τόσο οι επίδεσμοι συμπίεσης όσο και τα ενδύματα συμπίεσης έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε διάφορα στάδια της θεραπείας (Badger, Peacock & Mortimer, 2000).

2.8.4. Άσκηση

Η λεμφική κυκλοφορία δεν κινείται από μια κεντρική αντλία, όπως η καρδιά. Το λεμφικό υγρό, ωστόσο, προωθείται κυρίως από τις ακούσιες μυϊκές

συσπάσεις και την αρνητική ενδοθωρακική πίεση που δημιουργείται με την εισπνοή. Οι ασκήσεις λεμφοιδήματος είναι μια συγκεκριμένη ομάδα επαναλαμβανόμενων κινήσεων που έχουν σχεδιαστεί για να ενεργοποιούν τη μυοσκελετική αντλία και να παρέχουν πρόσθετο όφελος στη συμπίεση (Chang & Cormier, 2013). Η άσκηση ενισχύει τη ροή της λέμφου και μπορεί ακόμη και να βελτιώσει την απορρόφηση των πρωτεϊνών (Leduc, Peeters & Bourgeois, 1990). Υπάρχουν 3 κύριοι τύποι άσκησης: αερόβια, αντιστάσεων και ευλυγισίας. Ιδανικά, ο ασθενής θα πρέπει να ασκείται καθημερινά ενώ φοράει επιδέσμους συμπίεσης ή ενδύματα. Ωστόσο, η άσκηση θα πρέπει να προσαρμόζεται στη λειτουργική ικανότητα του ασθενούς (Brennan & Miller, 1998). Συνιστάται επίσης το περπάτημα με ειδικά σχεδιασμένα ράβδους (κοντάρια) και η κολύμβηση (Tschentscher, Niederseer & Niebauer, 2013) ; Shimony & Tidhar, 2008). Σε γυναίκες με λεμφοίδημα που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού (breast cancer related lymphedema – BCRL), η σταδιακά προοδευτική άσκηση αντιστάσεων έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και οδήγησε σε μειωμένη συχνότητα επιδείνωσης του λεμφοιδήματος (Schmitz et al., 2010).

2.8.5. Φροντίδα του δέρματος

Το δέρμα των προσβεβλημένων περιοχών πρέπει να καθαρίζεται και να στεγνώνεται τακτικά και να προστατεύεται από τραύματα. Μετά από κάθε επαφή με το νερό, τα δάχτυλα των ποδιών πρέπει να στεγνώνουν προσεκτικά για να αποφευχθεί η μυκητιασική μόλυνση από την υπερβολική υγρασία (Lee, Rockson & Bergan, 2018). Κερατολυτικά, όπως σαλικυλικό οξύ, μπορούν να εφαρμοστούν για να βελτιώσουν τις δευτερογενείς επιδερμικές αλλαγές (Short & Bull, 2009).

2.8.6. Έλεγχος του σωματικού βάρους και διαίτα

Η μείωση του βάρους συνιστάται έντονα σε περιπτώσεις που σχετίζονται με παχυσαρκία (Short & Bull, 2009). Η μείωση του δείκτη μάζας σώματος θα μειώσει τον όγκο των άκρων (Greene, Grant & Slavin, 2012). Η αποτυχία της θεραπείας σχετίζεται με υψηλότερη μάζα σώματος (Vignes et al., 2011). Η παχυσαρκία είναι γνωστό ότι προκαλεί φλεγμονή, βλάβη των λεμφαγγείων και

επιδείνωση του λεμφοιδήματος (Weitman et al., 2013; Savetsky et al., 2014). Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι μια συγκεκριμένη διαίτα είναι ωφέλιμη ή επιβλαβής για τους ασθενείς με περιφερικό λεμφοίδημα (Greene, Slavin & Brorson, 2015 ; Rockson, 2006). Η περιορισμένη πρόσληψη υγρών δεν έχει κανένα όφελος στη διαχείριση του λεμφοιδήματος (International Society of Lymphology, 2013).

2.8.7. Φαρμακευτική θεραπεία

2.8.7.1. Βενζοπυρόνες (*benzopyrones*)

Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της κουμαρίνης στη μείωση του λεμφοιδήματος. Η κουμαρίνη, ένας ανοσοτροποποιητής βενζοπυρόνης, έχει δείξει κάποια αποτελεσματικότητα στη μείωση του λεμφοιδήματος και της φιλαριώδους ελεφαντίασης αυξάνοντας την τοπική πρωτεόλυση (Casley-Smith, Wang, & Zi-hai, 1993) με μέση ετήσια μείωση του όγκου του οιδήματος περίπου 55% (Rockson, 2009; Casley-Smith, 1999). Ωστόσο, η από του στόματος χορηγούμενη κουμαρίνη προκάλεσε ηπατοτοξικότητα σε ορισμένους ασθενείς (Casley-Smith, 1999). Η τοπική χορήγηση κουμαρίνης, ωστόσο, μείωσε το οίδημα και τα συμπτώματα χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες (Casley-Smith, 1999). Σε μια συστηματική ανασκόπηση δεν εντοπίστηκαν αρκετά στοιχεία για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των κουμαρινών στην αντιμετώπιση του λεμφοιδήματος από τις διαθέσιμες επί του παρόντος μελέτες (McNeely et al., 2011).

2.8.7.2. Διουρητικά

Σε αντίθεση με τη συμφορητικού τύπου καρδιακή ανεπάρκεια, το λεμφοίδημα δεν προκαλείται από την περίσσεια του υγρού στο αγγειακό σύστημα, αλλά από την αύξηση του πλούσιου σε πρωτεΐνες υγρού "λέμφου" στον διάμεσο χώρο. Τα διουρητικά δεν συνιστώνται για την αντιμετώπιση του λεμφοιδήματος (Rockson, 2008; Foldi, E., Foldi, M. & Clodius, 1989), επειδή μπορεί να επιδεινώσουν την κατάσταση αυξάνοντας τη συγκέντρωση των πρωτεϊνών (Greene, Slavin & Brorson, 2015; Foldi, E., Foldi, M. & Clodius, 1989).

2.8.8. Χειρουργική θεραπεία

Στο παρελθόν έχουν δοκιμαστεί διάφορες χειρουργικές τεχνικές. Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές τις μεθόδους έχουν εγκαταλειφθεί επειδή είναι αναποτελεσματικές. Λίγες χειρουργικές προσεγγίσεις εξακολουθούν να θεωρούνται βιώσιμη επιλογή για επιλεγμένες περιπτώσεις (Campisi & Boccardo, 2004), όπως η βαριάς μορφή ελεφαντίαση και το μαζικό τοπικό λεμφοίδημα, ιδίως όταν η συντηρητική αντιμετώπιση αποτυγχάνει. Το λεμφοίδημα πρέπει να επιβεβαιώνεται με λεμφοσπινθηρογράφημα προτού εξεταστεί το ενδεχόμενο χειρουργικής αντιμετώπισης. Η συνδυαστική θεραπεία αποσυμφόρησης (CDT) θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση. Υπάρχουν 2 προσεγγίσεις για τη χειρουργική αντιμετώπιση: (1) αποσυμφόρηση (μείωση του υγρού και του ιστού) (Maruccia, Chen, C., & Chen, S., 2015) και (2) επανορθωτικές προσεγγίσεις (αποκατάσταση της λειτουργίας)(Campisi & Boccardo, 2004; Yamamoto & Koshima, 2014; Raju & Chang, 2015).

2.9. Εκπαίδευση των ασθενών και ψυχοκοινωνική υποστήριξη

Η μη συμμόρφωση σχετίζεται άμεσα με ανεπιθύμητα αποτελέσματα της θεραπείας. Λόγω της χρόνιας φύσης της νόσου, πολλοί ασθενείς μπορεί να απωλέσουν το κίνητρο και να εγκαταλείψουν τη θεραπεία. Η κακή συμμόρφωση στα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα οδηγεί σε υποτροπιάζουσα κυτταρίτιδα, δερματικές αλλαγές και εξέλιξη σε μη αναστρέψιμα στάδια. Για να βελτιωθεί η συμμόρφωση των ασθενών, πρέπει να επικοινωνεί κανείς αποτελεσματικά με τους ασθενείς και να παρέχει σαφείς οδηγίες σχετικά με τη στρατηγική θεραπείας. Η παραπομπή σε ομάδες υποστήριξης λεμφοιδήματος μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς να αντιμετωπίσουν το σχετικό άγχος (Ehrlich, Vinje-Harrewijn & McMahon, 2005).

Ειδικό μέρος

1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει την επίδραση της άσκησης και της διατροφής στην εξέλιξη τόσο του λιποιδήματος όσο και του λεμφοιδήματος.

2. Μεθοδολογία

Για την επίτευξη του σκοπού της εν λόγω εργασίας, πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στη διαθέσιμη βιβλιογραφία, χρησιμοποιώντας διάφορες βάσεις δεδομένων και μηχανές αναζήτησης, συγκεκριμένα τα SPORTDiscus, Academic Search Premier, CINAHL, Google Scholar, PubMed και κατάλογο βιβλιοθηκών πανεπιστημίων. Η χρήση και ο διαχωρισμός των πηγών έγινε έπειτα από την εισαγωγή λέξεων – κλειδίων, που αντιπροσωπεύουν το επιλεγμένο θέμα της μελέτης, και τον έλεγχο του περιεχομένου, της αξιοπιστίας και της εγκυρότητας.

3. Αποτελέσματα

3.1. Διατροφή στο λιποίδημα

Οι κετογονικές δίαιτες (ΚΔ) χρησιμοποιούνται από τη δεκαετία του 1920 ως αποτελεσματική θεραπεία για τη διαχείριση της επιληψίας (Helmholz, 1927). Οι ΚΔ περιορίζουν την πρόσληψη υδατανθράκων (CHO) σε λιγότερο από 20 g/ημέρα (McKenzie et al., 2017; Volek et al., 2008). Ο περιορισμός των υδατανθράκων έχει ως αποτέλεσμα την απουσία γλυκόζης για καύσιμο, προκαλώντας καύση λίπους για την παραγωγή ενέργειας (McKenzie et al., 2017; Volek et al., 2008). Αυτή η κατάσταση θεωρείται γενικά ότι εμφανίζεται όταν το β-υδροξυβουτυρικό οξύ (BHB) στο αίμα είναι πάνω από 0,5 mmol/L (McKenzie et al., 2017).

Τα τελευταία δέκα χρόνια έχουν αυξηθεί οι μελέτες σχετικά με τον πιθανό θεραπευτικό ρόλο των ΚΔ σε μια σειρά μεταβολικών προβλημάτων,

συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, διαβήτη τύπου 2, της νόσου του Alzheimer, της πολλαπλής σκλήρυνσης και του καρκίνου (Masino & Ruskin, 2013; Seyfried, 2012). Οι ΚΔ έχουν αποδείχθηκαν ασφαλείς και βιώσιμες μακροπρόθεσμα (Athinarayanan et al., 2019). Πολλές από τις μελέτες βρήκαν τις κετογονικές δίαιτες, αποτελεσματικές. Τα πρωτόκολλα διατροφής και οι λόγοι της αποτελεσματικότητας έτειναν να είναι συγκεκριμένες για κάθε ασθένεια, όμως οι περισσότεροι ερευνητές υποστηρίζουν τις μεταβολικές διεργασίες της γλυκονεογένεσης και της κετογένεση για το θετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα (Masood, Annamaraju & Uppaluri, 2020). Καθώς οι ΚΔ βελτιώνουν την ευαισθησία του εγκεφάλου στη λεπτίνη, αυξάνεται ο κορεσμός, γεγονός που θα μπορούσε να είναι χρήσιμο για ασθενείς τόσο με παχυσαρκία όσο και με λιποίδημα (Kinzig et al., 2010).

3.1.1. Μείωση του σωματικού βάρους και της υπερβολικής εναπόθεσης λιπώδους ιστού

Οι κετογόνες δίαιτες είναι εδώ και καιρό αποτελεσματικές στην ταχεία απώλεια λίπους. Από το πρώτο γνωστό βιβλίο για τη διαίτα που δημοσιεύθηκε το 1869, Letter on Corpulence (Banting, 1869), μέχρι τις σύγχρονες προσεγγίσεις της διαίτας Atkins (Westman, Volek & Phinney, 2010), ο περιορισμός των υδατανθράκων έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα ισχυρό εργαλείο για την απώλεια σωματικού βάρους. Οι ΚΔ είναι αποτελεσματικές στην απώλεια σωματικού βάρους κυρίως λόγω της επίδρασής τους στον οργανισμό μειώνοντας την ινσουλίνη και αυξάνοντας τον κορεσμό τα οποία παρατηρούνται με την πρόσληψη υψηλή λιπαρών (Gershuni, Yan & Medici, 2018). Αυτή η τροποποίηση του κυτταρικού ενεργειακού μεταβολισμού από "γλυκοκεντρικό" σε "λιποκεντρικό (που αντλεί την περισσότερη ενέργεια από τα λιπαρά οξέα και τις κετόνες) δημιουργεί ένα βιώσιμο λιπολυτικό περιβάλλον χωρίς τον κίνδυνο σαρκοπενίας που εμφανίζεται με δίαιτες περιορισμένων θερμίδων (Westman et al., 2003).

Υπάρχουν διάφορες πιθανές εξηγήσεις σχετικά με τον λόγο που οι ΚΔ φαίνεται να επιτρέπουν την απώλεια λιπώδους ιστού στο λιποίδημα, ενώ άλλες μορφές διαίτας όχι. Τα λιποκύτταρα στο λιποίδημα μπορεί να απαιτούν πολύ χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης από ό,τι άλλα λιποκύτταρα για την

πραγματοποίηση της λιπόλυση, να έχουν μειωμένη ευαισθησία στη γλυκαγόνη και/ή να είναι ανθεκτικά στην ινσουλίνη παρά την παρουσία συστηματικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Αυτή η τρίτη πιθανότητα αποτελεί ίσως η πιο ελπιδοφόρα, δεδομένου ότι η εμφάνιση του λιποιδήματος συμβαίνει κατά τη διάρκεια περιόδων συστηματικής αντίστασης στην ινσουλίνη (Hoyt & Falconi, 2015) καθώς τα υπερτροφικά λιποκύτταρα συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Gustafson et al., 2015).

Το μέγεθος των λιποκυττάρων, τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα και τα επίπεδα λεπτίνης μειώνονται με τις κετογόνες δίαιτες (Holland et al., 2016). Αφού, τα υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης προάγουν τη λιπογένεση και την υπερτροφία των λιποκυττάρων, μια δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες και πιο σταθερές τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα (Rasmussen et al., 2020). Αυτές οι επιδράσεις αποτελούν σημαντικές εκτιμήσεις για τη θεραπεία του λιποιδήματος.

Η γλυκαγόνη, ως η πρωταρχική καταβολική ορμόνη, έχει αντίθετη λειτουργία από την ινσουλίνη, η οποία λειτουργεί ως αναβολική ή αποθηκευτική ορμόνη. Προηγουμένως θεωρούνταν ότι εμπλέκεται μόνο στην πρόληψη της υπογλυκαιμίας αυξάνοντας την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, η γλυκαγόνη είναι τώρα γνωστό ότι εμπλέκεται επίσης στην ενεργειακή ομοιόσταση και στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των αμινοξέων, και χαρακτηρίζεται ως βασική ορμόνη του στρες (Habegger et al., 2010; Jones, Tan & Bloom, 2012). Η ρύθμιση της ενέργειας που υποστηρίζεται από τη γλυκαγόνη μέσω της αύξησης του κορεσμού, μειώνει με τη σειρά της την πρόσληψη τροφής ενώ ταυτόχρονα αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη παράγοντας θερμότητα (Jones, Tan & Bloom, 2012).

Η αντίσταση στη γλυκαγόνη μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία ή/και υπερτριγλυκεριδαιμία (de Lemos, McGuire & Drazner, 2003). Τουλάχιστον μία μελέτη διαπίστωσε ότι οι γυναίκες με λιποίδημα έτειναν να έχουν υψηλότερη χοληστερόλη και τριγλυκερίδια ορού σε σύγκριση με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου (Beninson & Edelglass, 1984), αν και αυτό αντικρούεται από πιο πρόσφατες έρευνες (Mantilla et al., 2018). Η μειωμένη ευαισθησία στη γλυκαγόνη μπορεί να συμβάλλει στην υπερβολική εναπόθεση λιπιδίων

ιστού, στη μειωμένη θερμοκρασία των ιστών και στον πτωχό κορεσμό που παρατηρείται σε ασθενείς με λιποίδημα, παρά το γεγονός ότι υπάρχει χαμηλός επιπολασμός αντίστασης στην ινσουλίνη και διαβήτη τύπου 2 μεταξύ των ασθενών με λιποίδημα. Εάν διαπιστωθεί ότι η αντίσταση στη γλυκαγόνη σχετίζεται με το λιποίδημα, αυτό μπορεί να συμβάλει στην παχυσαρκία και στη δυσκολία απώλειας σωματικού βάρους. Επειδή έχει βρεθεί ότι η κέτωση ομαλοποιεί την ινσουλίνη και τις εκκρίσεις γλυκόζης, η ΚΔ μπορεί να είναι ευεργετική στην αντιστροφή της αντίστασης στη γλυκαγόνη (SAVAGE, BENNION & BENNETT, 1979).

3.1.2. Μείωση του άλγους

Οι ερευνητές έχουν προτείνει ότι λόγω των κοινών μηχανισμών των επιληπτικών κρίσεων, του νευροπαθητικού πόνου και της φλεγμονής, τα αποτελέσματα της κέτωσης που προκαλείται από μια ΚΔ μπορούν επίσης να μειώσουν τον πόνο και να υποστηρίξουν τη διαχείριση του χρόνιου πόνου (Masino & Ruskin, 2013). Αρκετές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει μείωση της ευαισθησίας στον θερμικό πόνο, τον μηχανικό πόνο και/ή τη νευροπάθεια μετά από αρκετές εβδομάδες ΚΔ (Zhai et al., 2021; Karthik et al., 2014; Totsch et al., 2016). Οι Masino και Ruskin (Masino & Ruskin, 2013) υποστηρίζουν ότι ο περιορισμός των υδατανθράκων μειώνει τη διεγερσιμότητα των νευρώνων, η οποία μπορεί να καταστείλει την αντίληψη του πόνου, να μπλοκάρει τη γλυκόλυση, να μειώσει τη φλεγμονή και να ενισχύσει τα επίπεδα της αδενοσίνης, ενός φυσικού αναλγητικού. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε ηλικιωμένους με οστεοαρθρικό πόνο στο γόνατο, συγκρίνοντας μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών με μια δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων, η ομάδα που ακολούθησε δίαιτα χαμηλής πρόσληψης υδατανθράκων είχε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του πόνου σε παρόμοια ποσοστά απώλειας βάρους με την άλλη ομάδα (Strath et al., 2020). Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι το οξειδωτικό στρες από τους υδατάνθρακες στην ομάδα των χαμηλών λιπαρών είχε ως αποτέλεσμα ισχυρότερο πόνο και φλεγμονή χάρις τα υψηλά επίπεδα ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) (Strath et al., 2020). Τα ευρήματα ήταν παρόμοια με εκείνα από μια προηγούμενη μελέτη σε υπέρβαρους ενήλικες του Yancy και των συνεργατών (Yancy et al.,

2009) στην οποία η ομάδα που ακολούθησε κετογόνα δίαιτα είχε καλύτερες τιμές σε όλες τις μετρήσεις ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την υγεία, συμπεριλαμβανομένου του πόνου, σε σύγκριση με την ομάδα που ακολούθησε διατροφή χαμηλών λιπαρών.

Η επίδραση του περιορισμού των υδατανθράκων στον πόνο παρατηρήθηκε επίσης σε μια κλινική μελέτη σε γυναίκες με λιποίδημα μετά από επτά εβδομάδες ΚΔ (Sørli, 2019). Ο πόνος μειώθηκε σημαντικά την έβδομη εβδομάδα, αλλά επέστρεψε στα προηγούμενα επίπεδα μετά από έξι εβδομάδες δίαιτας τυπικής νορβηγικής διατροφής, παρά τη διατήρηση της απώλειας βάρους. Έχει διαπιστωθεί ότι επέρχεται μείωση του πόνου του λιποιδήματος με μόλις δύο εβδομάδες περιορισμού των υδατανθράκων. Σύμφωνα με τον Shin και τους συνεργάτες (Shin et al., 2011), ο πόνος στο λιποίδημα οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη φλεγμονή, η οποία περιορίζεται υπό μια ΚΔ και μπορεί να είναι εντελώς ανεξάρτητο από την απώλεια βάρους.

3.1.3. Βελτίωση της ποιότητας ζωής και της ψυχολογίας

Πρόσφατες έρευνες καταδεικνύουν ότι η σοβαρότητα των συμπτωμάτων μπορεί να είναι σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με λιποίδημα (Dudek, Białaszek & Ostaszewski, 2016 ; Dudek et al., 2018). Δεδομένου ότι μια καλά διατυπωμένη ΚΔ έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στη μείωση του σωματικού βάρους και του πόνου, η βαριάς μορφής των άλλων συμπτωμάτων που σχετίζονται με το λιποίδημα μπορεί επίσης να επηρεαστεί. Όπως έχει φανεί με τη μείωση του σωματικού βάρους σε άτομα με παχυσαρκία, η απώλεια βάρους θα οδηγήσει πιθανότατα έμμεσα σε βελτίωση της ποιότητας ζωής για τα άτομα με λιποίδημα (Petroni et al., 2007). Επιπλέον, η μείωση του ΣΒ και του μεγέθους, ιδίως σε περιοχές του σώματος που επηρεάζονται περισσότερο, μειώνει τη δυσφορία και την κατάθλιψη που σχετίζονται με την εμφάνιση, οι οποίες αποτελούν σημαντικές πτυχές της ψυχολογικής κατάστασης (Dudek et al., 2018).

Αντίθετα, έχει αποδειχθεί ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες (που ορίζονται ως μεγαλύτερο από το 45% των θερμίδων) (Freire et al., 2012), σχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καταθλιπτικών, αγχωδών και σωματομορφικών διαταραχών (Gangwisch et

al., 2015; Matta et al., 2018; Meesters et al., 2016; Michalak, Zhang & Jacobi, 2012). Παρόλο που τα ευρήματα αυτά δεν αναφέρονται ειδικά σε ασθενείς με λιποίδημα, η ανθυγιεινή αλληλεπίδραση μεταξύ των διατροφικών διαταραχών, της επιθυμίας κατανάλωσης υδατανθράκων και της δυσλειτουργίας της διάθεσης που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό καθώς (Spring et al., 2008) μπορεί να διαταράσσονται με τον περιορισμό των υδατανθράκων που συμβαίνει στις ΚΔ.

Επίσης, εκτός των ασθενών με λιποίδημα, η έρευνα τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους έχει δείξει ότι η υιοθέτηση μιας ΚΔ βελτιώνει τη διάθεση, την προσοχή και την κοινωνική αλληλεπίδραση, καθώς μειώνει την κατάθλιψη μέσω πιθανών υποκείμενων μηχανισμών που επηρεάζουν τη λειτουργία του εγκεφάλου (Luz et al., 2019; Murphy et al., 2004). Αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί περιλαμβάνουν αλλαγές που προκαλούνται από τη διατροφή στην κατανάλωση ενέργειας ή στην επιστράτευση νευροδιαβιβαστών και με τη μεταβολή βιολογικών μεσολαβητών που υπάρχουν σε διαταραχές της διάθεσης και οι οποίοι μπορούν στη συνέχεια να μειώσουν την κατάθλιψη (Brietzke et al., 2018). Οι ΚΔ αυξάνουν τη νευροτροφίνη BDNF (Koppel & Swerdlow, 2018), βελτιώνουν τις οξειδωτικές ανισορροπίες (Pinto et al., 2018) και μειώνουν τη συστηματική φλεγμονή που είναι κοινή σε άτομα με διαταραχές της διάθεσης (Shariq et al., 2018). Ωστόσο, λόγω του περιορισμού στη γενίκευση από τα ζωικά μοντέλα σε ανάλογες καταστάσεις στους ανθρώπους και λόγω της έλλειψης έρευνας που απευθύνεται ειδικά σε ασθενείς με λιποίδημα, απαιτείται περαιτέρω μελέτη σχετικά με το πώς η υιοθέτηση μιας ΚΔ μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής στο λιποίδημα (Bostock et al., 2017).

3.1.4. Λειτουργία του θυρεοειδούς

Η λειτουργία του θυρεοειδούς εξασθενεί σε συνθήκες μειωμένης διάθεσης ασβεστίου με σκοπό την προάσπιση της ομοιόστασης έναντι της απώλειας βάρους κατά τη διάρκεια μεγάλης έλλειψης τροφής. Το φαινόμενο αυτό περιλαμβάνει μια θερμορυθμιστική μετατόπιση προς τα κάτω από τον υποθάλαμο για τη διατήρηση ενός μειωμένου μεταβολισμού μέσω της διατήρησης της ενεργού θυρεοειδικής ορμόνης λιθυρονίνης (T3) σε χαμηλή

τιμή εντός των φυσιολογικών ορίων (Gardner et al., 1979). Η λεβοθυροξίνη (T4), η κύρια κυκλοφορούσα θυρεοειδικής ορμόνης, είναι ανενεργής και μετατρέπεται τόσο σε T3 όσο και σε αντίστροφη T3 (rT3), μια μορφή της ορμόνης που μπορεί να αναστέλλει τον μεταβολισμό.

Η υποθυρεοειδική απόκριση στο αίσθημα της πείνας μπορεί να εμφανιστεί είτε με χαμηλά επίπεδα T3 ή σε συνδυασμό με υψηλά επίπεδα rT3. Η επίδραση των ΚΔ στη λειτουργία του θυρεοειδούς είναι λιγότερο σαφής από εκείνη των υποθερμιδικών διαίτων. Η λειτουργία του θυρεοειδούς κατά την υιοθέτηση μιας ΚΔ έχει μελετηθεί σε ενήλικες με παχυσαρκία και παιδιά με επιληψία. Κατά την προσπάθεια απώλειας σωματικού βάρους σε ανθρώπινα μοντέλα με τη χρήση ΚΔ, εμφανίζονται ενδείξεις της υποθυρεοειδικής απόκρισης στην έλλειψη τροφής (Gomez-Arbelaez et al., 2018; Mathieson et al., 1986; Pasquali et al., 1982).

Οι ΚΔ μειώνουν την ενεργό ελεύθερη ορμόνη T3 (Gomez-Arbelaez et al., 2018) και την ολική T3 (TT3) (Mathieson et al., 1986), και αυξάνουν την rT3 (Pasquali et al., 1982). Όπως είναι τυπικό στην απόκριση στην πείνα, η FT4 και η ολική T4 (TT4) παραμένουν σταθερές με παρόμοιες διαιτητικές παρεμβάσεις στον άνθρωπο (Gomez-Arbelaez et al., 2018). Στη συγκεκριμένη συνθήκη στους ανθρώπους, αυτές οι αλλαγές στον θυρεοειδή ρυθμίζονται από τη λεπτίνη (Douyon & Schteingart, 2002). Σε ασθενείς με σταθερό βάρος, οι Volek και συνεργάτες (Volek et al., 2002) διαπίστωσαν αύξηση της TT4 και καμία αλλαγή στην πρόσδεση της T3 (μέτρο του βαθμού κορεσμού της σφαιρίνης δέσμευσης του θυρεοειδούς με θυροξίνη στο αίμα). Σε μια μελέτη μιας δίαιτας που σχεδιάστηκε για τη διατήρηση του σωματικού βάρους, τα μέσα επίπεδα T3 ήταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο του εύρους αναφοράς τόσο πριν όσο και μετά τη θεραπεία (Nuttall & Gannon, 2006).

Αυτά τα ορμονικά αποτελέσματα οδηγούν στην υπόθεση ότι μέρος της ακραία αντίσταση στην απώλεια βάρους σε ασθενείς με λιποείδημα μπορεί να σχετίζεται με μια υποθυρεοειδική απόκριση, που δεν ανιχνεύεται με τις συνήθεις μετρήσεις της TSH. Παρά το γεγονός ότι ο χαμηλός μεταβολισμός έχει προσδιοριστεί ως ένας από τα χαρακτηριστικά του λιποειδήματος, η αξιολόγηση και η οι θεραπευτικές στρατηγικές δεν έχουν εφαρμοστεί σε

αυτόν τον πληθυσμό. Όπως περιγράφεται από τους Rowsemitt και Najarian (Rowsemitt & Najarian, 2011), με την αξιολόγηση των συμπτωμάτων του υποθυρεοειδούς, της FT3, της rT3 και του λόγου FT3/rT3, ο υποθυρεοειδισμός που ανταποκρίνεται στην πείνα θα αποκαλυφθεί σε πολλά άτομα με λιποίδημα.

3.1.4.1. Σύνδεση οιστρογόνων/ινσουλίνης και απώλεια σωματικού βάρους

Εμφανίζονται σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη σχέση οιστρογόνων-ινσουλίνης και τη σύνδεση μεταξύ των πληθυσμών. Σε σύγκριση με τις καυκάσιες γυναίκες, οι αφροαμερικανίδες έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό παχυσαρκίας (Hales et al., 2017), περισσότερη κυκλοφορούσα οιστραδιόλη (Cheng et al., 2005) και δραματικά υψηλότερη κυκλοφορούσα ινσουλίνη όταν τους χορηγείται γλυκόζη (Chandler-Laney et al., 2011). Έτσι, οι αφροαμερικανίδες ενδοκρινολογικά είναι καλύτερες στην αποθήκευση «καυσίμων», όπως φαίνεται να ισχύει και για την ανάπτυξη του λιποιδήματος. Η επίδραση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ήταν υπερβολική στις γυναίκες που καταλάωναν υψηλή γλυκαιμική δίαιτα, η οποία προάγει την έκκριση ινσουλίνης. Σε προοπτική παρεμβατική έρευνα, μια χαμηλή γλυκαιμική δίαιτα, σε αντίθεση με μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών, ήταν πιο αποτελεσματική στην προώθηση της απώλειας λίπους στις αφροαμερικανίδες έναντι των καυκάσιων (Gower & Goss, 2015). Αυτές οι μελέτες υποδηλώνουν ότι η φυσική διακύμανση στις συγκεντρώσεις και/ή στις δράσεις των οιστρογόνων και της ινσουλίνης μπορεί να διευκολύνει τη συσσώρευση λιπώδους ιστού. Ωστόσο, μια δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες αποτελεί μια πιθανή λύση για την παχυσαρκία που προκαλείται από οιστρογόνα/ινσουλίνη. Οι μελέτες της σχέσης οιστρογόνων-ινσουλίνης θα πρέπει να επεκταθούν και σε ασθενείς με λιποίδημα, ιδίως όσον αφορά τα ερωτήματα της έναρξης της νόσου τόσο σε εφηβείας όσο και σε εμμηνόπαυσης.

3.1.5. Μείωση του οιδήματος

Το οίδημα προκύπτει από μια ανισορροπία υγρών λόγω δυσλειτουργίας του λεμφικού συστήματος είτε μέσω υπερφόρτωσης υγρών ή διαταραχής της μεταφοράς υγρών. Ο περιορισμός των υδατανθράκων σε συνδυασμό με την

κατανάλωση λίπους που προωθείται ως μέρος μιας καλά σχεδιασμένης ΚΔ μπορεί να μειώσει την περίσσεια περιεκτικότητα σε νερό στον ιστικό χώρο που παρατηρείται στο λιποίδημα. Στην πραγματικότητα, αυτή η διαιτητική παρέμβαση βρέθηκε να είναι επιτυχής σε μια πιλοτική μελέτη 12 ενηλίκων με παχυσαρκία και λεμφοίδημα (Keith, Rowsemitt & Richards, 2020). Οι συμμετέχοντες που υιοθέτησαν μια ΚΔ ήταν σε θέση να επιτύχουν μεγαλύτερη μείωση του όγκου των λεμφοιδηματικών άκρων. Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση της επίδρασης μιας ΚΔ στο οίδημα.

Μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες που αποτελούν > 45% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων (Freire et al., 2012), έχει βρεθεί ότι προκαλεί κατακράτηση ύδατος που τελικά συμβάλλει στο τεράστιο λεμφικό φορτίο. Επιπλέον, η αποθήκευση γλυκογόνου απαιτεί ελάχιστη αναλογία 1:3-4 με το ύδωρ και μπορεί να φτάσει το 1:17 σε ορισμένες καταστάσεις, οδηγώντας σε κατακράτηση υγρών για να εξυπηρετηθεί η αποθήκευση γλυκογόνου (Fernández-Elías et al., 2015). Αυτή η περίσσεια υγρών που απαιτείται για την αποθήκευση γλυκογόνου ευθύνεται για την τη μεγάλη άμεση απώλεια σωματικού βάρους που συχνά συμβαίνει με την έναρξη της νόσου (Kreitzman, Coxon & Szaz, 1992). Για το αυτόν τον λόγο, υπάρχει η υπόθεση ότι ο περιορισμός των υδατανθράκων στην ΚΔ μπορεί να μειώσει το φορτίο των υγρών στο λεμφικό σύστημα, μειώνοντας έτσι την περιεκτικότητα των ιστών σε νερό στις γυναίκες με λεμφοίδημα.

Περαιτέρω, στο λιποίδημα μια ΚΔ μπορεί να αυξήσει τη λεμφική μεταφορά λόγω μειωμένης διαπερατότητας των λεμφικών ενδοθηλιακών κυττάρων. Η λεμφική τριχοειδή ενδοθηλιακή ακεραιότητα είναι διαταραγμένη με την αντίσταση στην ινσουλίνη, τον διαβήτη τύπου 2 (Lee et al., 2018) και το μεταβολικό σύνδρομο (Zawieja et al., 2012), όλες οι καταστάσεις που σχετίζονται με υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων. Οι Scallan και συνεργάτες (Scallan, Hill & Davis, 2015) διαπίστωσαν μειωμένη διαπερατότητα των λεμφαγγείων παρουσία αυξημένης δράσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) σε ποντίκια. Η βιοδιαθεσιμότητα του NO ενισχύεται από την L-αργινίνη, ένα απαραίτητο αμινοξύ που παρέχεται επαρκώς από τις ΚΔ. Επιπλέον, υψηλότερα επίπεδα της ορμόνης αδιπνονεκτίνης που προέρχεται από το

λιπώδη ιστό, σχετίζονται με το σχηματισμό λεμφαγγείων και τη βελτίωση της ακεραιότητας των αγγείων (Shimizu et al., 2013). Αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης εμφανίζονται με υψηλή κατανάλωση λίπους, κέτωσης και ΚΔ (Bertoli et al., 2015).

3.1.6. Μείωση της φλεγμονής

Αν και ιστορικά οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις θεωρούνταν αναποτελεσματικές κατά της φλεγμονής, αρκετές μελέτες που χρησιμοποιούν μια μορφή ΚΔ δείχνουν σταθερά μειωμένους δείκτες φλεγμονής (Bhanpuri et al., 2018; Partsalaki, Karvela & Spiliotis, 2012). Ωστόσο, δεν έχουν γίνει μελέτες για την αξιολόγηση φλεγμονωδών βιοδεικτών για το λιποίδημα. Οι παρατηρήσεις της αντιφλεγμονώδους επίδρασης των ΚΔ σε άλλες ομάδες ασθενών μπορούν να υποδηλώνουν πιθανούς μηχανισμούς για την επίδραση αυτή στο λιποίδημα.

Η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP) είναι ένα κοινό μέτρο της γενικευμένης φλεγμονής και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε μελέτες που εξετάζουν την καρδιαγγειακή νόσο, μια ΚΔ συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση της hsCRP (Bhanpuri et al., 2018). Οι Santos και συνεργάτες (Santos et al., 2012) είχαν ένα παρόμοιο εύρημα σε μια μετα-ανάλυση 23 ελεγχόμενων κλινικών μελετών για δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας υδατανθράκων. Σε μια μελέτη σε 22 ασθενείς με παχυσαρκία, εκείνοι που ακολουθούσαν ΚΔ είχαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση 46% στην αδιπονεκτίνη, μια αντιφλεγμονώδης αδιποκίνη, σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν ΚΔ (Yang et al., 2001).

Η κέτωση παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονής και στη μείωση του οξειδωτικού στρες (Racine, 1972). Η κετόνη ΒΗΒ (συμπλήρωμα διατροφής) έχει προταθεί ως πιθανή κλινική θεραπευτική παρέμβαση για την καταστολή της NLRP3 inflammasome- μεσολαβούμενων προφλεγμονωδών ασθενειών σε μελέτες σε ζώα (Youm et al., 2015). Οι ΚΔ συνδέονται με βελτιωμένη μιτοχονδριακή δράση και αναστολή της ενεργοποίησης του NLRP3. Αυτό επιτυγχάνεται με τη διακοπή της εκροή K⁺ από το κύτταρο (Youm et al., 2015) και τη μείωση τόσο του οξειδωτικού στρες [110] όσο και των extracellular adenosine 5'-triphosphate (eATP) (Youm et al., 2015).

Τα ευρήματα από μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε υπέρβαρους άνδρες και γυναίκες με δυσλιπιδαιμία (Forsythe et al., 2008) που συνέκριναν μια κετογόνο δίαιτα με μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών υποδηλώνουν ότι η σύνθεση των μακροθρεπτικών συστατικών και όχι ο θερμιδικός περιορισμός ή η απώλεια σωματικού βάρους από μόνη της, προκαλεί μεγαλύτερα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα.

3.1.7. Πρόληψη και μείωση της ίνωσης

Ενώ λίγα είναι γνωστά για την ίνωση στο λιποίδημα, έχει αποδειχθεί ότι οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις μιας ΚΔ συνδέονται με μειωμένη ίνωση στη μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο (NAFLD- Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Μια πιλοτική μελέτη το 2007 κατέδειξε μείωση της φλεγμονής και της ίνωσης σε ασθενείς με NAFLD που έκαναν 6μηνη ΚΔ (Tendler et al., 2007). Οι Peng et al. (Peng et al., 2010) και Glass et al. (Glass et al., 2015) παρατήρησαν επίσης μειώσεις στην ηπατική ίνωση χρησιμοποιώντας μια ΚΔ για τη θεραπεία της NAFLD. Οι ΚΔ αυξάνουν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης, τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στην αναστολή της ινωδογένεσης. Οι παράγοντες, όπως οι ROS (Reactive Oxygen Species – δραστικές μορφές οξυγόνου) και η λεπτίνη, μειώνονται με ΚΔ (Yang et al., 2001; Fragala et al., 2009).

3.2. Διατροφή στο λεμφοίδημα

Η διατροφή αποσκοπεί στη σωστή πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών μέσω της τροφής παρέχοντας τις απαραίτητες ουσίες για τις φυσιολογικές διεργασίες των ζωντανών οργανισμών. Αναλυτικότερα, η διατροφή επιτελείται με τη λήψη τροφής βάσει φυσικών ή ψυχικών ερεθισμάτων. Η τροφή αποτελείται από τρεις κύριες μακροθρεπτικές ουσίες (υδατάνθρακες, λιπίδια και πρωτεΐνες) και μικροθρεπτικά συστατικά (μεταλλικά άλατα, βιταμίνες). Μια σωστή διατροφή είναι απαραίτητη για μια υγιή διαβίωση και για την επιβράδυνση της διαδικασίας γήρανσης, στο πλαίσιο της έννοιας του μεταβολισμού σε κάθε παθοφυσιολογική κατάσταση, και πιο συγκεκριμένα στην χαμηλού βαθμού χρόνια κυτταρική φλεγμονή η οποία βρίσκεται στη βάση κάθε χρόνιας εκφυλιστικής νόσου, όπως το λεμφοίδημα.

Το λεμφοίδημα χαρακτηρίζεται στην πραγματικότητα από προοδευτική αύξηση της φλεγμονής, την εναπόθεση λίπους και της ίνωση στους οίδηματώδεις ιστούς (Executive Committee, 2016; Lee et al., 2013). Οι φλεγμονώδεις διεργασίες στο λεμφοίδημα απορρέουν από τη βιοχημική φύση του λιμνάζοντα υγρού στους ιστούς (συμπεριλαμβανομένων των εναπομεινάντων, μεγαλύτερων μακρομορίων), το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στη χρόνια εξέλιξη του λεμφοιδήματος (Rockson, 2013; Ghanta et al., 2015; Cuzzzone et al., 2014). Ο επιβλαβής και αυξανόμενος καταρράκτης όλων των φλεγμονωδών κυτταροκινών αναγνωρίζεται ως ο βασικός βιοχημικός παράγοντας που συμβάλλει στην επιδείνωση του λεμφοιδήματος και στις επιπλοκές του (Ghanta et al., 2015; Cuzzzone et al., 2014). Μελέτες σχετικά με τις θεραπευτικές δυνατότητες των αντιφλεγμονωδών μορίων στο λεμφοίδημα έχουν πραγματοποιηθεί προσφάτως (Rockson et al., 2018).

Λόγω της σχετικής παθογένειας της χρόνιας φλεγμονής στην πορεία του λεμφοιδήματος, ο πιθανός θετικός ή αρνητικός ρόλος μερικών προφλεγμονωδών/αντιφλεγμονωδών τροφίμων σε αυτόν τον τομέα είναι ένα από τα αντικείμενα της τρέχουσας έρευνας. Το λεμφικό σύστημα εμπλέκεται αντίστροφα στην πολυεπίπεδη ρύθμιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του μεταβολικού συνδρόμου και των φλεγμονών (Chakraborty et al., 2010), επιβεβαιώνοντας έτσι την αλληλεπίδραση μεταξύ φλεγμονής, διατροφής, μεταβολικών μονοπατιών και του λεμφικού συστήματος του ανθρώπινου σώματος.

Ένα άλλο βιοχημικό θέμα που αφορά τους ασθενείς με λεμφοίδημα είναι τα υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες στις προσβεβλημένες περιοχές (Siems et al., 2002). Η ανισορροπία μεταξύ παραγωγής ελεύθερων ριζών και δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών συστημάτων έχει αποδειχθεί σε λεμφικές και φλεβικές παθήσεις όπως και σε άλλες νόσους των λεμφαδένων, συγκεκριμένα στα φλεβικά έλκη και στους κίρσους (Krzyściak & Kózka, 2011; Budzyń et al., 2011). Η άνοδος του οξειδωτικού στρες έχει ως αποτέλεσμα μια αυξανόμενη φλεγμονώδη διαδικασία, μαζί με την καλά αναγνωρισμένη συσσώρευση της λιποπεριξείδωσης, των βλαβών των νουκλεϊκών οξέων και του πρωτεϊνικού εκφυλισμού στα κύτταρα των ιστών των άκρων. Αρκετές αντιοξειδωτικές φυσικές ουσίες έχουν επιδράσεις, μέσω της διατροφής και

των συμπληρωμάτων, σε αγγειακές παθήσεις (Siti, Kamisah & Kamsiah, 2015) αλλά δεν έχει αποδειχθεί σαφώς κάποια συγκεκριμένη ευεργετική επίδραση στην πλειονότητα των μελετών όσον αφορά τις καρδιαγγειακές παθήσεις, για τις βιταμίνες E, C και άλλες παρόμοιες κατηγορίες αντιοξειδωτικών.

Αντίθετα, οι πολυφαινόλες παρουσίασαν μερικές ενδιαφέρουσες επιδράσεις στις αγγειακές παθήσεις. Αντιπροσωπεύουν μια συγκεκριμένη κατηγορία φυσικών αντιοξειδωτικών ουσιών, οι οποίες έδειξαν πολλαπλές ευεργετικές δράσεις με τη μείωση της παραγωγής ελεύθερων ριζών (Goszcz et al., 2017). Η πρόσληψη πολυφαινόλων φαίνεται να παρέχει ευεργετική επίδραση στις φλεβικές (Sano, Tokutake & Seo, 2013; Rabe et al., 2013) και λεμφικές παθήσεις (Roh et al., 2017; Thangarazham, Sharad & Maheshwari, 2013; Nguyen & Friedman, 2013). Συγκεκριμένα, τροφές πλούσιες σε κουμαρίνη/κουρκουμίνη ή, σε θρεπτικά προϊόντα, φαίνεται να στοχεύουν σε μερικές από τις βασικές παθολογικές διεργασίες του λεμφοιδήματος (Nguyen & Friedman, 2013; He et al., 2015). Στην πραγματικότητα παρουσιάζουν μια στοχευμένη δράση στα λεμφαγγεία/μακροφάγα, καθώς και μια γενική αντιφλεγμονώδη δράση κατά του οιδήματος.

Το μείζον ζήτημα, το οποίο σχετίζεται με διατροφή στους ασθενείς με λεμφοίδημα, είναι ο ρόλος του υπερβολικού σωματικού βάρους/παχυσαρκίας στην εμφάνιση και επιδείνωση της λίμνασης της λέμφου. Πολλαπλοί λόγοι συνδέουν αντικειμενικά την παρουσία υπέρβαρου ή παχυσαρκίας με το οίδημα των άνω και κυρίως των κάτω άκρων. Η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας σε πληθυσμό των δυτικών χωρών μπορεί ενδεχομένως να αυξήσει το ποσοστό του λεμφοιδήματος, το οποίο φαίνεται να σχετίζεται αυστηρά με τη σωματική μάζα (Piller, 2016; Greene, Grant & Slavin, 2012). Παρόμοια ευρήματα έχουν βρεθεί και σε άλλες χώρες, σχετικά με τις αρνητικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας στις χρόνιες φλεβικές παθήσεις (Davies et al., 2017).

Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στις αρνητικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας στο λεμφικό σύστημα, τόσο όσον αφορά την εμφάνιση όσο και την πορεία και την πρόγνωση του λεμφοιδήματος (Greene et al., 2015;

Mehrara & Greene, 2014). Αξιολογήσεις με τη χρήση λεμφοσπινθηρογραφίας έχουν αποδείξει σημαντικές αλλαγές στο λεμφικά αγγεία/κόμβους σε παχύσαρκους ασθενείς, οι οποίες μπορεί να εξηγούν τη μεγάλη επίδραση του ελέγχου του βάρους στους ασθενείς με λεμφοίδημα. Η παχυσαρκία έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λεμφοιδήματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σχετιζόμενη με τον καρκίνο χειρουργική επέμβαση (ιδίως καρκίνο του μαστού) (Pereira et al., 2017).

Κατά τη διεξαγωγή της θεραπείας των ασθενών με πρωτογενή ή δευτερογενή λεμφοίδημα, τα αποτελέσματα επηρεάζονται σημαντικά από τις μεταβολές του βάρους κατά τη διάρκεια του χρόνου με το υπερβολικό βάρος και κυρίως την παχυσαρκία, να αποτελούν σημαντικοί παράγοντες αρνητικής πρόγνωσης (Keith, Rowsemitt & Richards, 2020).

3.2.1. Δυνατότητες και περιορισμοί της διατροφής στο λεμφοίδημα

Γενικά έχουν αναγνωρισθεί τα τρόφιμα και διακρίνονται ως αιτιολογικοί παράγοντες του οίδημα του σώματος/των άκρων ή, αντίθετα, θετικοί παράγοντες κατά του οιδήματος στη διαχείριση του λεμφοιδήματος. Φρούτα, λαχανικά, τρόφιμα που έχουν υποστεί ζύμωση, σκόρδο, έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, ξηροί καρποί και ψάρια αντιπροσωπεύουν αντιοιδηματικές τροφές, οι οποίες λειτουργούν μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και ρυθμίζοντας την εντερική βακτηριακή μικροχλωρίδα. Αναλυτικότερα, το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο συνδέεται με μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς περιορίζει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, (Serino & Salazar, 2018; Gul, Singh, & Jabeen, 2016; Calabriso et al., 2016), χάρη στα φαινολικές ενώσεις (Gul, Singh, & Jabeen, 2016; Calabriso et al., 2016). Οι φυτικές ίνες που βρίσκονται στα φρούτα και τα λαχανικά (π.χ. ινουλίνη) ζυμώνονται ταχέως από βακτήρια που κανονικά εντοπίζονται στο λεπτό και το παχύ έντερο, γεγονός που οδηγεί στο σχηματισμό λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, όπως το οξικό, προπιονικό, βουτυρικό, που συνήθως μεταβολίζονται για την παραγωγή ενέργειας και τα οποία παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση (Meijer, de Vos & Priebe, 2010), μεγάλης σημασίας για τις χρόνιες ασθένειες (συμπεριλαμβανομένου του λεμφοιδήματος).

Επαρκής διαιτητική πρόσληψη ωμέγα-3, από ψάρια και φυτικές τροφές (σπόροι chia, καρύδια macadamia, καρύδια, κάσιους κ.λπ.), όπως το EPA (εικοσαπενταενικό οξύ) και DHA (εικοσαπενταενικό οξύ) - , συνδέεται με σημαντική μείωση της φλεγμονής (Santos, Oliveira & Lopes, 2013; Brown, Poudyal & Panchal, 2015).

Η περίσσεια νατρίου τείνει να συγκρατεί το νερό στα αιμοφόρα αγγεία, αυξάνει την αρτηριακή πίεση, διαταράσσει τη δυναμική της μικροκυκλοφορίας και της λεμφικής λειτουργίας, η οποία στη συνέχεια επιδεινώνει το οίδημα (Mizuno et al., 2015). Κατά συνέπεια, ο περιορισμός του νατρίου και των τροφίμων που περιέχουν υψηλές δόσεις αυτού του ανόργανου στοιχείου συστήνεται σε ασθενείς με βλάβες στο λεμφικό σύστημα. Υπάρχουν τροφές που προάγουν το οίδημα μέσω της μεταβολής του ενδοκρινικού συστήματος, όπως η σόγια. Τρόφιμα με βάση τη σόγια περιέχουν φυτοοιστρογόνα όπως η γενιστεΐνη, η οποία έχει δομή παρόμοια με τα οιστρογόνα και συνδέεται με υποδοχείς των α- και β-οιστρογόνων διεγείροντας τη μεταγραφική τους δραστηριότητα (Nikon et al., 2000). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στα συνθετικά τρόφιμα-πολλά από αυτά, για παράδειγμα η καραγενάνη και το γλουταμινικό οξύ, έχουν μια προφλεγμονώδη δράση (Nakanishi et al., 2008). Άλλες χημικές ουσίες που προκαλούν οίδημα αντιπροσωπεύονται από ενώσεις που μοιάζουν με τα οιστρογόνα και διαταράσσουν το ενδοκρινικό σύστημα (EEDC). Μεταβάλλουν τη λειτουργικότητα του ενδοκρινικού συστήματος και παρεμβαίνουν στη σύνθεση, το μεταβολισμό, τη δέσμευση ή την κυτταρική διεργασία των φυσικών οιστρογόνων. Ως EDCs (endocrine-disrupting chemicals) αναφέρονται φθαλικά άλατα, η δισφαινόλη, η γλυφοσάτη που έχουν βρεθεί σε διάφορα πλαστικά προϊόντα, φυτοφάρμακα και πολλά άλλα καθημερινά χρησιμοποιούμενα προϊόντα (Roy, Chakraborty & Chakraborty, 2009). Επίσης, είναι ενδιαφέρον ότι μια διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες μπορεί να μειώσει την απορρόφηση των οιστρογόνων (Rose et al., 1991).

Η διατροφή έχει αποδειχθεί ότι παρεμβαίνει σημαντικά σε οποιαδήποτε συστηματική και τοπική-περιφερειακή φλεγμονή, οίδημα, εκφυλισμό των ιστών και, τελικά, στο μεταβολισμό και τις διεργασίες της γήρανσης. Η ίδια πάθηση του λεμφοιδήματος χαρακτηρίζεται από μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που εμπλέκει ενεργά την εξωκυτταρική μήτρα, γεγονός που οδηγεί

στην ανάγκη μιας κατάλληλης διατροφικής στρατηγικής στην ολιστική θεώρηση της θεραπείας του λεμφοιδήματος. Περισσότερο από την αξιολόγηση του σωματικού βάρους και τον υπολογισμό των χιλιοθερμίδων, η διατροφή αποσκοπεί στη σωστή και ισορροπημένη πρόσληψη τροφής και θρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της ημέρας. Κάθε αντιφλεγμονώδης δίαιτα περιλαμβάνει μια δραστικά μειωμένη πρόσληψη υδατανθράκων, την ανακατανομή των μερίδων των λιπών με επικράτηση των απαραίτητων μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (περισσότερα ωμέγα 3 και λιγότερα ωμέγα 6) και την αύξηση της ημερήσιας πρόσληψη αντιοξειδωτικών όπως οι πολυφαινόλες. Η κατάλληλη ανακατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια των γευμάτων επιτρέπει τον καλύτερο έλεγχο της ορμονικής απόκρισης (ινσουλίνη, γλυκαγόνη, κορτιζόλη, οιστρογόνα), η οποία με τη σειρά της έχει ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση των χρόνιων κυτταρικών φλεγμονωδών καταστάσεων (Sear, 1998). Πρόσθετα αποτελέσματα μιας ισορροπημένης διατροφής είναι η μείωση του βάρους, η βελτίωση της οξυγόνωσης των ιστών και τελικά η βελτίωση της γλυκαιμικής ισορροπίας.

Η διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών δεν συσχετίζεται απαραίτητα με την περίσσεια πρωτεϊνών στον ενδιάμεσο χώρο, επομένως μια κατάλληλη πρόσληψη πρωτεϊνικής ποσόστωσης συνιστάται για τη σύνθεση των απαραίτητων αμινοξέων σε ασθενείς με λεμφοίδημα (Dawson & Piller, 2011). Η υψηλής ποιότητας οργανική πρωτεΐνη (μη επεξεργασμένο άπαχο κόκκινο κρέας, ενδεχομένως από ζώα που τρέφονται με χόρτο, βιολογικό λευκό κρέας και κυρίως ψάρια μικρού μεγέθους) είναι συνήθως προτιμώμενα. Τα λίπη μπορεί να αποτελούν ζήτημα σε ασθενείς με λεμφοίδημα, που είναι συχνά υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και οι οποίοι μπορεί να έχουν προβλήματα λόγω πυκνής, πλούσιας σε λίπος λέμφου. Στο δευτεροπαθή λεμφοίδημα των κάτω άκρων, για παράδειγμα μετά από κοιλιακή-πνευλική λεμφαδενεκτομή, τα λιπαρά μεσαίας αλυσίδας οξέα (όπως το λάδι καρύδας και ορισμένοι σπόροι) είναι προτιμότερα, καθώς τα μακράς αλυσίδας απορροφούνται από τον εντερικό βλεννογόνο μπορεί να επιδεινώσουν τη διαταραγμένη λεμφική παροχέτευση στο επίπεδο του εντέρου. Το τελικό αποτέλεσμα αυτής της υπερφόρτωσης των μακρών λιπαρών αλυσίδων μπορεί να είναι η αλλοίωση του εντερικού

βλεννογόνου, η οποία κατά συνέπεια επιδεινώνει τη φλεγμονή και τη διαπερατότητα του εντέρου (Clark & Mach, 2016). Αντίθετα, τα λιπαρά οξέα βραχείας/μέσης αλυσίδας είναι προτιμότερα (Oliveira & Cesar, 2008) καθώς δεν απαιτούν την έκκριση χολικών αλάτων για την πέψη και έχουν την ικανότητα να περνούν παθητικά από τον γαστρεντερικό σωλήνα στο πυλαίο σύστημα του αίματος, έτσι δεν επιβαρύνουν τον εντερικό βλεννογόνο.

3.2.2. Νηστεία και λεμφοίδημα

Η νηστεία είναι μια άλλη δημοφιλής μορφή διατροφικής στρατηγικής που ευνοεί την απώλεια σωματικού βάρους, αλλά περισσότερο τη μείωση των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα η διαλείπουσα νηστεία κερδίζει επιστημονικά στοιχεία στη βιβλιογραφία του μεταβολισμού και γενικότερα στη θεραπευτική προσέγγιση των χρόνιων ασθενειών. Έχει διαπιστωθεί ότι η τακτική διαλείπουσα νηστεία (δηλ. 24ωρη νηστεία μία ή δύο φορές την εβδομάδα, ή κατά προτίμηση 16/ωρη νηστεία τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας) παρέχει περισσότερα οφέλη για την υγεία και την απώλεια βάρους από τις τακτικές δίαιτες θερμιδικού περιορισμού (Barnosky et al., 2014). Επιπλέον, σε μελέτες, όταν η διαλείπουσα νηστεία και οι συνήθεις δίαιτες χαμηλών θερμιδών συγκρίνονται, η πρώτη εμφανίζει υψηλότερη απώλεια λιπώδους μάζας και μείωση της ινσουλίνης και της λεπτίνης, ακόμη και αν το θερμιδικό έλλειμμα είναι το ίδιο και στα δύο πρωτόκολλα (Kahleova et al., 2014).

Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν μια μεταβολική στροφή προς το μεταβολισμό του λίπους, την παραγωγή κετονών και τη διέγερση προσαρμοστικών κυτταρικών αποκρίσεων στρες που αποκαθιστούν τις μοριακές βλάβες. Ουσιαστικά η διαλείπουσα νηστεία σε ασθενείς με προβλήματα στο λεμφικό σύστημα μπορεί όχι μόνο να συμβάλει στη μείωση της παχυσαρκίας, αλλά και να αποτελέσει βασική στρατηγική για τη βελτίωση της φλεγμονής και τη ρύθμιση της μεταβολικής απόκριση. Η τοπική φλεγμονή των ιστών περιλαμβάνει υπερ-ενεργοποίηση των μακροφάγων τα οποία παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF, IL-1β, IL-6). Αυτές οι διεργασίες έχουν αποδειχθεί ότι υπερδιεγείρονται στο λεμφοίδημα, καθώς και το υπερβολικό σωματικό βάρος και η παχυσαρκία προάγουν σαφώς τη φλεγμονή. Η

διαλείπουσα νηστεία αποδείχθηκε ότι καταστέλλει τη φλεγμονή σε ανθρώπινα και ζωικά μοντέλα (Kroeger et al., 2012) καθώς, πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι η νηστεία μπορεί να μειώσει τα συμπτώματα σε ασθενείς με ανοσολογικές ασθένειες (Müller, de Toledo & Resch, 2001).

Το βιοχημικό μονοπάτι mTOR - mammalian target of rapamycin, βιοχημική οδός ελέγχου της αυτοφαγίας (ίσως το σημαντικότερο στον άνθρωπο και σε άλλα ζώα που οδηγούν στη μυϊκή ανάπτυξη) που ανταποκρίνεται στα θρεπτικά συστατικά υπερδιεγείρει τον πρωτεϊνικό μεταβολισμό αλλά ρυθμίζει αρνητικά την αυτοφαγία, η οποία μπορεί να βλάψει τη φυσική κάθαρση των ιστών. Κατά συνέπεια, η νηστεία αναστέλλει το mTOR μονοπάτι και διεγείρει την αυτοφαγία στα κύτταρα πολλών ιστών, συμπεριλαμβανομένων του ήπατος, των νεφρών και των σκελετικών μυών (Vendelbo et al., 2014). Μηχανισμοί αυτοφαγίας μπορεί να παίζουν ρόλο στις συνεχείς διεργασίες αναδιαμόρφωσης των ιστών στο λεμφοίδημα όπου η νέκρωση, η φλεγμονή και άλλες αρνητικές μεταβολικές οδοί ενεργοποιούνται (Zaleska & Olszewski, 2017).

3.3. Άσκηση στο λιποίδημα

Το λιποίδημα είναι χρόνια και προοδευτικά εξελισσόμενη νόσος του λιπώδους ιστού που χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική εναπόθεση υποδόριου λίπους, η οποία οδηγεί σε οίδημα ιδίως των κάτω άκρων (Fonder, Loveless & Lazarus, 2007; Forner-Cordero et al., 2012). Σε αντίθεση με την παχυσαρκία, ο λιπώδης ιστός είναι ιδιαίτερα ανθεκτικός στην άσκηση στους ασθενείς με λιποίδημα (Herbst, 2012; Witte et al., 2000). Ωστόσο, η άσκηση είναι γνωστό ότι έχει σημαντική επίδραση στον λιπώδη ιστό. Η αύξηση του λιπώδους ιστού στο σώμα προκαλεί διήθηση των μακροφάγων στον λιπώδη ιστό που οδηγεί σε συνεχή χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή (Yudkin, 2007; Handschin & Spiegelman, 2008). Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχει μια συστηματική φλεγμονώδης απόκριση σε ασθενείς με λιποίδημα. Η αύξηση των επιπέδων της IL-6 (ιντερλευκίνη 6) με μέτριας έντασης άσκηση μπορεί να προκαλέσει μείωση του προφλεγμονώδους TNF α που συντίθεται από τα λιποκύτταρα και επομένως να οδηγήσει σε αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα, αυξάνοντας τα επίπεδα της IL-10 (αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη) και της IL-1ra (interleukin-1

receptor antagonist). Η IL-6 διεγείρει επίσης την οξειδωση του λίπους αυξάνοντας τη λιπόλυση (Fischer, 2006). Επιπλέον, η άσκηση θεωρείται ότι περιορίζει το οίδημα σε ασθενείς με λιποίδημα (Ratchford & Evans, 2017).

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε με 51 ασθενείς με λιποίδημα αναφέρει μυϊκή αδυναμία σε περισσότερο από το 50% των ασθενών στα στάδια λιποιδήματος 2 και 3 (Herbst et al., 2015). Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι οι ασθενείς αυτοί θα μπορούσαν επωφεληθούν από την άσκηση αντιστάσεων και ως εκ τούτου, η ενδυνάμωση θα πρέπει να προστεθεί στο πρόγραμμα φυσικοθεραπείας τους. Καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει τις επιδράσεις της άσκησης με αντιστάσεις σε ασθενείς με λιποίδημα. Ωστόσο, είναι ευρέως αποδεκτό ότι τα προγράμματα άσκησης με αντιστάσεις αυξάνουν τη μυϊκή δύναμη σε πολλές ομάδες ασθενών (π.χ. λεμφοίδημα) (Nelson, 2016).

Η υπερκινητικότητα, δεν συνοδεύει το λιποίδημα. Παρόλα αυτά, σε μία μελέτη, περίπου το 50% των ασθενών με λιποίδημα είχαν θετική βαθμολογία Beighton (≥ 5), γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να έχουν την κοινή διαταραχή που είναι γνωστή ως σύνδρομο Ehlers Danlos τύπου υπερκινητικότητας (EDS-HT) πρώην τύπος III) (De Wandele et al., 2013). Οι ασκήσεις αντιστάσεων χρησιμοποιούνται στην υπερκινητικότητα για να προκαλέσουν ενδυνάμωση και προστασία από μικροτραυματισμούς των αρθρώσεων. Ως εκ τούτου, οι ασκήσεις αυτές θα πρέπει να συνιστώνται όσο το δυνατόν νωρίτερα λόγω του δυνητικού κινδύνου υπερκινητικότητας (Esmer et al., 2020).

Οι ανωμαλίες του πελματιαίου τόξου παρατηρούνται σε ασθενείς με λιποίδημα (Forner-Cordero et al., 2012). Ανωμαλίες της ποδικής καμάρας μπορεί να προκαλέσουν αποκλίσεις στη στάση και βραδύτητα των μυών. Η αδυναμία και η απώλεια ευλυγισίας μπορεί επίσης να εμφανιστεί στους μύες των κάτω άκρων (Kizilci & Erbahceci, 2016). Ως εκ τούτου, η δύναμη και η ευλυγισία των μυών ενός άκρου πόδα με ανωμαλίες στη καμάρα πρέπει να αξιολογούνται.

Πολλοί ασθενείς με λιποίδημα έχουν ψυχολογικά προβλήματα, όπως κατάθλιψη και έλλειψη αυτοπεποίθησης. Δεν υπήρξε καμία μελέτη που να διερευνά τις επιδράσεις της άσκησης στην αυτοεκτίμηση και την κατάθλιψη σε

αυτή την ομάδα ασθενών. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η κατάλληλη δόση αερόβιας άσκησης είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της ήπιας και μέτριας κατάθλιψης. (Dunn et al., 2005) γεγονός που υποδηλώνει ότι η άσκηση μπορεί να είναι χρήσιμη στη θεραπεία της κατάθλιψης που βιώνουν οι ασθενείς με λιποίδημα.

Οι γυναίκες με λιποίδημα σταδίου 3 είναι έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν αποφρακτική άπνοια ύπνου (Herbst et al., 2015). Η τακτική άσκηση μπορεί να είναι ευεργετική για την αποφρακτική άπνοια ύπνου (Norman et al., 2000) σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς αυξάνει τον αερισμό και ενισχύει τη δύναμη των αναπνευστικών μυών.

Ο πόνος αποτελεί συχνό φαινόμενο στο λιποίδημα. Οι ασθενείς αναφέρουν αυθόρμητο πόνο, πόνο κατά τη διάρκεια πίεσης και το αίσθημα έντασης, βάρους και καύσου (Szolnoky et al., 2011). Η τακτική μέτριας έντασης αερόβια άσκηση είναι αποτελεσματική στη μείωση του πόνου αυξάνοντας την παραγωγή ενδογενών αναλγητικών που είναι σημαντικά για τη ρύθμιση του πόνου. Για το λόγο αυτό, η αερόβια άσκηση θα μπορούσε να προστεθεί στο πρόγραμμα θεραπείας των ασθενών με λιποίδημα (Sluka, 2016).

Χαμηλά επίπεδα σωματικής άσκησης και δραστηριότητας αποτελούν παράγοντα κινδύνου για περαιτέρω επιδείνωση του λιποιδήματος, ιδίως σε συνδυασμό με την αύξηση του σωματικού βάρους. Ο κύριος στόχος των θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι η βελτίωση της δύναμης και της φυσικής κατάστασης, ώστε να καταστεί δυνατός ένας ενεργός τρόπος ζωής, ο οποίος μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση ορισμένων συμπτωμάτων, ιδίως σε μετρίου επιπέδου περιπτώσεις (Peled & Karpos, 2016). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τη σημασία της κίνησης που επικεντρώνονται στην διατήρηση και ενίσχυση της μυϊκής αντλίας των κάτω άκρων με σκοπό την αύξηση της λεμφικής και φλεβικής ροής και την αποφυγή του οιδήματος (Okhovat & Alavi, 2015).

3.3.1. Βάδιση

Καθώς το λιπόστημα εξελίσσεται, η αύξηση του οιδήματος των κάτω άκρων μπορεί να οδηγήσει σε ορθοπεδικές διαταραχές στις αρθρώσεις του ισχίου και

του γόνατος με αποτέλεσμα αλλοιώσεις στη βάδιση που τελικά οδηγούν σε υποκινητικότητα (Forner-Cordero et al., 2012). Μη φυσιολογική συσσώρευση λίπους στα κάτω άκρα, έχει ως αποτέλεσμα ένα χαρακτηριστικό πρότυπο βάδισης (Wienert et al., 2009). Οι ασθενείς με λεμφοίδημα θέτουν τα πόδια τους σε θέση απαγωγής για να ελαχιστοποιήσουν την τριβή του δέρματος, ιδίως κατά τη διάρκεια των θερμότερων μηνών. Καθώς η συσσώρευση λίπους συνεχίζεται, η γωνία απαγωγής στο ισχίο αυξάνεται και οι άξονες των αρθρώσεων παραμορφώνονται. Οι αφύσικες ροπές χάρη στη θέση απαγωγής προκαλούν βλαισώδη παραμόρφωση στην άρθρωση του γόνατος. Αργότερα, ακολουθεί η παραμόρφωση στην ποδοκνημική άρθρωση που προκαλείται από την απαγωγή των ποδιών και το βάδισμα της πάπιας. Η παραμόρφωση μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με λιποίδημα και παχύσαρκα άτομα. Ωστόσο, σε αντίθεση με την ανώμαλη ευθυγράμμιση των αρθρώσεων που προκαλείται από το λιποίδημα, η παραμόρφωση των γόνατων που προκαλείται από την παχυσαρκία οφείλεται σε βλαισώδη παραμόρφωση της άρθρωσης του ισχίου (Stutz & am Wald, 2011). Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δεν βρέθηκε καμία μελέτη που να διερευνά την επίδραση προγραμμάτων άσκησης στο μοτίβο βάδισης των ασθενών με λιποίδημα. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι τα προγράμματα φυσικοθεραπείας έχουν θετικές επιδράσεις στα πρότυπα βάδισης σε πολλές ομάδες ασθενών (Patterson et al., 2008).

3.3.2. Άσκηση στο νερό

Δεν υπάρχει καμία μελέτη που να διερευνά τις επιδράσεις της άσκησης σε υδάτινο περιβάλλον σε ασθενείς με λιποίδημα. Παρά ταύτα, οι μέθοδοι αυτοί μπορεί να είναι αποτελεσματικά μειώνοντας την επιβάρυνση των αρθρώσεων κατά τη διάρκεια της άσκησης, επειδή οι ασθενείς με λιποίδημα έχουν συνήθως υψηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) (Alwardat et al., 2020). Το λιποίδημα μπορεί να οδηγήσει σε εκφύλιση των αρθρώσεων (οστεοαρθρίτιδα) ακόμη και στο αρχικό στάδιο της νόσου. Επίσης, καθώς το λιποίδημα εξελίσσεται, ο εκφυλισμός των αρθρώσεων του γόνατος και του ισχίου μπορεί να επιδεινωθεί (Forner-Cordero et al., 2012). Οι ασκήσεις στο νερό (ιδιαίτερα η κολύμβηση, το τρέξιμο στο νερό, αερόμπικ στο νερό)

θεωρούνται αποτελεσματικές στην τη μείωση της καταπόνησης των αρθρώσεων και την αύξηση της λεμφικής παροχέτευσης σε ασθενείς με λιποίδημα. Η άσκηση ενάντια στην αντίσταση του νερού αυξάνει την αξιοποίηση των θερμίδων. Ωστόσο, η άσκηση με αντιστάσεις στο νερό από μόνη της δεν είναι αποτελεσματική στην απώλεια βάρους (Weiner, 2015). Για τη διευκρίνιση των αποτελεσμάτων, μελέτες εφαρμογών άσκησης στο νερό σε ασθενείς με λιποίδημα θα πρέπει να διεξαχθούν.

3.4. Άσκηση στο λεμφοίδημα

Οι ασθενείς με λεμφοίδημα πρέπει να εκτελούν ένα ασφαλές είδος άσκησης προκειμένου να μειώσουν τον όγκο του λεμφοιδήματος, να αυξήσουν τη μυϊκή δύναμη, να διατηρήσουν ένα καλό επίπεδο κινητικότητας, να μειώσουν το σωματικό βάρος τους και να αυξήσουν την ποιότητα ζωής τους (Kilbreath et al., 2012; Cavanaugh, 2011). Ο μηχανισμός που ευθύνεται για τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης είναι η μυϊκή αντλία. Το λεμφικό υγρό προωθείται μέσω της μυϊκής συστολής και παροχετεύεται προς τις πιο εγγύς περιοχές. Επιπλέον, η άσκηση ενισχύει την απορρόφηση των πρωτεϊνών και αυξάνει τη λεμφική μεταφορά λόγω της αύξησης της εισπνοής και της εκπνοής και της κυκλικής μείωσης της ενδοθωρακικής πίεσης (Gautam, Maiya & Vidyasagar, 2011; Johansson et al., 2005; Moseley et al., 2005).

Ορισμένοι τύποι άσκησης που εφαρμόζονται είναι οι διατάσεις, η αερόβια άσκηση και οι ασκήσεις αποκατάστασης με ή χωρίς αντίσταση. Οι απλές ασκήσεις αποκατάστασης περιλαμβάνουν ασκήσεις σε όλες τις αρθρώσεις, π.χ. κάμψη του ώμου, κάμψη του αγκώνα, οριζόντια απαγωγή και άλλα. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασκήσεις με ήπιας μορφής αντίσταση δεν επηρεάζουν αρνητικά τον όγκο του λεμφοιδήματος (Schmitz et al., 2010). Αν και στην αρχή το άκρο μπορεί να γίνει οίδηματώδες, ο όγκος του συσσωρευμένου υγρού μειώνεται μετά από 24 ώρες (Brown, Troxel & Schmitz, 2012). Ωστόσο, οι ασκήσεις θα πρέπει να εκτελούνται με προσοχή και για χαμηλές επαναλήψεις με μικρό βάρος, ιδίως στη φάση της έναρξης (Harris et al., 2012).

Οι διατάσεις είναι ένα είδος άσκησης που συμβάλλει στη μείωση των δερματικών ουλών και βοηθά τους μυς και τις αρθρώσεις να αυξήσουν την

ευλυγισία τους. Οι ασκήσεις διάτασης πρέπει να εφαρμόζονται και να διατηρούνται για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα, αυξάνοντας σταδιακά με την πάροδο του χρόνου (Brown, Troxel & Schmitz, 2012). Η αερόβια άσκηση περιλαμβάνει ρυθμική άσκηση για τουλάχιστον 30 λεπτά (Harris et al., 2012). Ενεργοποιεί μεγάλες μυϊκές ομάδες και η έντασή της πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 70% και 85% της μέγιστης επιτεύξιμης καρδιακής συχνότητας (Harris et al., 2012; Cormie et al., 2013).

Η αερόβια άσκηση βελτιώνει τη φυσική κατάσταση και μειώνει το σωματικό βάρος. Αυτό το είδος της άσκηση περιλαμβάνει την κολύμβηση, την ποδηλασία, το περπάτημα και το χορό (Parathanasiou et al., 2008). Κάθε πρόγραμμα άσκησης θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα όρια των δυνατοτήτων του κάθε ασθενούς. Οι κινήσεις δεν πρέπει να είναι επώδυνες και εξαντλητικές. Μεταξύ των πιο επίπονων ασκήσεων μπορούν να εφαρμόζονται ασκήσεις αναπνοής σε περιόδους ανάπαυσης. Αξίζει να αναφερθεί ότι πολλές έρευνες συμβουλεύουν τους ασθενείς να φορούν ελαστικά ενδύματα κατά τη διάρκεια της άσκησης, ώστε να ασκείται πίεση στα τριχοειδή αγγεία και να βελτιώνεται η λεμφική επιστροφή. Αν και υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι κατά τη διάρκεια της άσκησης τα ενδύματα μπορούν να αυξήσουν προσωρινά τον όγκο λόγω της μειωμένης παροχής οξυγόνου, αυτό ακολουθείται από μια αίσθηση αποκατεστημένης ευεξίας ως αποτέλεσμα της προθέρμανσης και της "συμμόρφωσης των υλικών" (Brown, Troxel & Schmitz, 2012).

Η σωστή άσκηση με προστασία από επίδεσμο είναι ευεργετική για τη σύσπαση των μυών των άκρων, την προ-εξαέρωση πρόσθετου οιδήματος και τη διευκόλυνση της λεμφικής ροής. Ωστόσο, θα πρέπει να αποφεύγεται η υπερβολική διάταση και η άσκηση υψηλής έντασης (Parathanasiou et al., 2008; Do et al., 2015).

Γενικά, είναι αποδεκτό οι ασθενείς να φορούν ή να μη φορούν ενδύματα συμπίεσης κατά τη διάρκεια της άσκησης, υπό την προϋπόθεση ότι φορούν κατάλληλα ενδύματα κατά τις υπόλοιπες ώρες της ημέρας (Singh et al., 2015; Park, 2017).

3.4.1. Υδροθεραπεία

Η θεραπεία στο νερό είναι μια εναλλακτική μέθοδος για τη διαχείριση του λεμφοιδήματος και συνδυάζει τους φυσικές ιδιότητες του νερού, την άσκηση, τη συμπίεση και τους τεχνικές για τη λεμφική αποστράγγιση. Η συγκεκριμένη μέθοδος χρησιμοποιεί την άνωση (αρχή του Αρχιμήδους), την αντίσταση και την υδροστατική πίεση που προσφέρει το νερό προκειμένου να ενισχυθεί η κινητικότητα και η συμπίεση που ασκείται στο πάσχον άκρο (Reul-Hirche et al., 2012).

Αρχικά, όταν ο ασθενής εκτελεί τους ασκήσεις σε βάθος όπου το νερό φτάνει στο επίπεδο του θώρακα, το βάρος του σώματος μειώνεται κατά 90%. Ως εκ τούτου, τα άτομα με λεμφοίδημα αισθάνονται άμεσα ότι τα άκρα τους είναι ελαφρύτερα, αυξάνεται η αυτοπεποίθησή τους και μπορούν να ασκούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο νερό. Επιπλέον, με την άσκηση στο νερό, είναι δυνατόν να αυξηθεί η μυϊκή συστολή, ο παλμός των γειτονικών αιμοφόρων αγγείων και η κίνηση του διαφράγματος. Όλα αυτά είναι στοιχεία που ενισχύουν τη λεμφική κυκλοφορία. Στην υδροθεραπεία, ο τους επιπλέον παράγοντας που ενισχύει τη λεμφική κυκλοφορία είναι η άνωση, η οποία ασκεί μια ανοδική δύναμη που εξουδετερώνει την επίδραση της βαρύτητας (Tidhar & Katz-Leurer, 2010).

Μια άλλη ιδιότητα του νερού είναι η υδροστατική πίεση, η οποία δημιουργεί μια ήπια συμπίεση χωρίς να χρειάζονται τα ενδύματα συμπίεσης. Η υδροστατική πίεση αυξάνεται τους σε σχέση με το βάθος του νερού, με το μεγαλύτερο βάθος να παρέχει μεγαλύτερη υδροστατική πίεση. Έτσι, όταν ολόκληρο το κάτω άκρο βυθίζεται στο νερό, η πίεση που ασκείται στο πόδι είναι μεγαλύτερη από την πίεση στο μηρό και αυτό προσομοιώνει τη φυσιολογική διαδικασία της λεμφικής παροχέτευσης. Επιπλέον, το νερό προσφέρει 12 φορές μεγαλύτερη αντίσταση από τον αέρα, οπότε η άσκηση στο νερό αυξάνει τον μυϊκό τόνο και τη δύναμη, ενώ παράλληλα ενισχύει τη λεμφική κυκλοφορία. Τέλος, η θερμοκρασία του νερού παίζει σημαντικό ρόλο στην εκτέλεση της λεμφικής θεραπείας στο νερό. Η βέλτιστη θερμοκρασία για τους ασθενείς θεωρείται ότι είναι 32°C για ήπια και μέτρια άσκηση (Shimony & Tidhar, 2008). Χαμηλότερες θερμοκρασίες ισχύουν μόνο στην

άσκηση υψηλής έντασης. Διαφορετικά, μπορεί να προκληθεί ρίγος με επακόλουθη μυϊκή συστολή (Shimony & Tidhar, 2008).

Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η έρευνα αυτή αποτελεί μια προσπάθεια διερεύνησης της επίδρασης της άσκησης και της υιοθέτησης ενός σχήματος διατροφής στην εξέλιξη του λιποιδήματος και του λεμφοιδήματος. Παρά το γεγονός ότι τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα δεν επαρκούν για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, φαίνεται ότι η άσκηση ως συμπληρωματική θεραπευτική παρέμβαση έχει θετικό αντίκτυπο τόσο στο λεμφοίδημα όσο και στο λιποίδημα. Η τακτή σωματική δραστηριότητα μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση αυτών των χρόνιων παθήσεων καθώς προλαμβάνει την παχυσαρκία και άλλου προδιαθεσικούς παράγοντες. Όταν δε συνδυάζεται με ένα εξατομικευμένο διατροφικό σχήμα, τα θετικά αποτελέσματα ενισχύονται. Λόγω της ποικιλομορφίας που φέρουν οι συγκεκριμένες παρεμβάσεις δεν είναι δυνατός ο ακριβής προσδιορισμός του βέλτιστου τρόπου εφαρμογής τους, κάνοντας επιτακτική την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα.

Βιβλιογραφία

- 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. doi:10.1155/2019/8747461
- Alitalo, K. (2011). The lymphatic vasculature in disease. *Nature medicine*, 17(11), 1371-1380.
- Alwardat, N., Di Renzo, L., Alwardat, M., Romano, L., De Santis, G. L., Gualtieri, P., ... & De Lorenzo, A. (2020). The effect of lipedema on health-related quality of life and psychological status: a narrative review of the literature. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 25(4), 851-856.
- Amann-Vesti BR, Franzeck UK, Bollinger A. Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology* 2001;34:170-175.
- Asch, S., James, W. D., & Castelo-Soccio, L. (2008). Massive localized lymphedema: an emerging dermatologic complication of obesity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(5), S109-S110.
- Athinarayanan, S. J., Adams, R. N., Hallberg, S. J., McKenzie, A. L., Bhanpuri, N. H., Campbell, W. W., ... & McCarter, J. P. (2019). Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: a 2-year non-randomized clinical trial. *Frontiers in endocrinology*, 10, 348.
- Avraham, T., Yan, A., Zampell, J. C., Daluvoy, S. V., Haimovitz-Friedman, A., Cordeiro, A. P., & Mehrara, B. J. (2010). Radiation therapy causes loss of dermal lymphatic vessels and interferes with lymphatic function by TGF- β 1-mediated tissue fibrosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 299(3), C589-C605.

- Avraham, T., Zampell, J. C., Yan, A., Elhadad, S., Weitman, E. S., Rockson, S. G., ... & Mehrara, B. J. (2013). Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema. *The FASEB Journal*, 27(3), 1114-1126.
- Badger, C. M., Peacock, J. L., & Mortimer, P. S. (2000). A randomized, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. *Cancer*, 88(12), 2832-2837.
- Badger, C. M., Preston, N. J., Seers, K., & Mortimer, P. S. (2004). Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane database of systematic reviews*, (2).
- Bano G1, Mansour S, Brice G, et al. Pit-1 mutation and lipoedema in a family. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:377-380.
- Banting, W. (1869). Letter on Corpulence, addressed to the public... with addenda. Harrison.
- Barnosky, A. R., Hoddy, K. K., Unterman, T. G., & Varady, K. A. (2014). Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. *Translational Research*, 164(4), 302-311.
- Bartal, A. H., & Pinsky, C. M. (1985). Malignant melanoma appearing in a post-mastectomy lymphedematous arm: A novel association of double primary tumors. *Journal of surgical oncology*, 30(1), 16-18.
- Bast JH, Ahmed L, Engdahl R. Lipedema in patients after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:1131-1132.
- Baumgartner A, Hueppe M, Schmeller W. Long-term benefit of liposuction in patients with lipoedema: a follow-up study after an average of 4 and 8 years. *Br J Dermatol* 2016;174:1061-1067.

- Beesley, V., Janda, M., Eakin, E., Obermair, A., & Battistutta, D. (2007). Lymphedema after gynecological cancer treatment: prevalence, correlates, and supportive care needs. *Cancer*, 109(12), 2607-2614.
- Beltran K, Herbst KL. Differentiating lipedema and Dercum's disease. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:240-245.
- Benglis D, Wang MY, Levi AD. A comprehensive review of the safety profile of bone morphogenetic protein in spine surgery. *Neurosurgery* 2008;62 (5 suppl 2):ONS423–ONS431.
- Beninson, J., & Edelglass, J. W. (1984). Lipedema—the non-lymphatic masquerader. *Angiology*, 35(8), 506-510.
- Bertoli, S., Neri, I. G., Trentani, C., Ferraris, C., De Amicis, R., Battezzati, A., ... & Tagliabue, A. (2015). Short-term effects of ketogenic diet on anthropometric parameters, body fat distribution, and inflammatory cytokine production in GLUT1 deficiency syndrome. *Nutrition*, 31(7-8), 981-987.
- Bhanpuri, N. H., Hallberg, S. J., Williams, P. T., McKenzie, A. L., Ballard, K. D., Campbell, W. W., ... & Volek, J. S. (2018). Cardiovascular disease risk factor responses to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: an open label, non-randomized, controlled study. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 1-16.
- Bilancini S, Lucchi M, Tucci S, Eleuteri P. Functional lymphatic alterations in patients suffering from lipedema. *Angiology* 1995;46:333-339.
- Bingham, H. G., & Evans, H. L. (1985). Squamous carcinoma of the foot arising in association with longstanding verrucous hyperplasia in a patient with congenital lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 76(1), 172.

- Birmingham JM, Busik JV, Hansen-Smith FM, Fenton JI. Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression. *Carcinogenesis* 2009;30:690-697.
- Blum KS, Karaman S, Proulx ST, et al. Chronic high-fat diet impairs collecting lymphatic vessel function in mice. *PLoS One* 2014;9:e94713. doi:10.1371/journal.pone.0094713.
- Bostock, E., Kirkby, K. C., & Taylor, B. V. (2017). The current status of the ketogenic diet in psychiatry. *Frontiers in psychiatry*, 8, 43.
- Boursier V, Pecking A, Vignes S. Comparative analysis of lymphoscintigraphy between lipedema and lower limb lymphedema [in French]. *J Mal Vasc* 2004;29:257-261.
- Brennan, M. J., & Miller, L. T. (1998). Overview of treatment options and review of the current role and use of compression garments, intermittent pumps, and exercise in the management of lymphedema. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 83(S12B), 2821-2827.
- Brietzke, E., Mansur, R. B., Subramaniapillai, M., Balanzá-Martínez, V., Vinberg, M., González-Pinto, A., ... & McIntyre, R. S. (2018). Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: evidence and developments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 94, 11-16.
- Brodovsky S, Westreich M, Leibowitz A, Schwartz Y. Adiposis dolorosa (Dercum's disease): 10-year follow-up. *Ann Plast Surg* 1994;33:664-668.
- Brouillard, P., Boon, L., & Vikkula, M. (2014). Genetics of lymphatic anomalies. *The Journal of clinical investigation*, 124(3), 898-904.
- Brown, J. C., Troxel, A. B., & Schmitz, K. H. (2012). Safety of weightlifting among women with or at risk for breast cancer–related

lymphedema: musculoskeletal injuries and health care use in a weightlifting rehabilitation trial. *The oncologist*, 17(8), 1120-1128.

- Brown, L., Poudyal, H., & Panchal, S. K. (2015). Functional foods as potential therapeutic options for metabolic syndrome. *Obesity reviews*, 16(11), 914-941.
- Buck DW 2nd, Herbst KL. Lipedema: a relatively common disease with extremely common misconceptions. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016;4:e1043. doi:10.1097/ GOX.0000000000001043.
- Budzyń, M., Iskra, M., Krasiński, Z., Dzieciuchowicz, Ł., Kasprzak, M., & Gryszczyńska, B. (2011). Serum iron concentration and plasma oxidant-antioxidant balance in patients with chronic venous insufficiency. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 17(12), CR719.
- Bull, R. H., Gane, J. N., Evans, J. E. C., Joseph, A. E. A., & Mortimer, P. S. (1993). Abnormal lymph drainage in patients with chronic venous leg ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28(4), 585-590.
- Bull, R. H., Mortimer, P. S., & Coburn, P. R. (1993). Pretibial myxoedema: a manifestation of lymphoedema? *The Lancet*, 341(8842), 403-404.
- Buso, G., Depairon, M., Tomson, D., Raffoul, W., Vettor, R., & Mazzolai, L. (2019). Lipedema: a call to action!. *Obesity*, 27(10), 1567-1576.
- Butler, D. F., Malouf, P. J., Batz, R. C., & Stetson, C. L. (1999). Acquired lymphedema of the hand due to herpes simplex virus type 2. *Archives of dermatology*, 135(9), 1125-1126.
- Calabriso, N., Massaro, M., Scoditti, E., D'Amore, S., Gnoni, A., Pellegrino, M., ... & Carluccio, M. A. (2016). Extra virgin olive oil rich in

polyphenols modulates VEGF-induced angiogenic responses by preventing NADPH oxidase activity and expression. *The Journal of nutritional biochemistry*, 28, 19-29.

- Campisi, C., & Boccardo, F. (2004). Microsurgical techniques for lymphedema treatment: derivative lymphatic-venous microsurgery. *World journal of surgery*, 28(6), 609-613.
- Cao Y. (2007). Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J Clin Invest* ;117:2362-2368.
- Casley-Smith, J. R. (1999). Benzo-pyrone in the treatment of lymphoedema. *International angiology*, 18(1), 31.
- Casley-Smith, J. R., Wang, C. T., & Zi-hai, C. (1993). Treatment of filarial lymphoedema and elephantiasis with 5, 6-benzo-alpha-pyrone (coumarin). *British Medical Journal*, 307(6911), 1037-1041.
- Cassidy, A. (1999). Potential tissue selectivity of dietary phytoestrogens and estrogens. *Current opinion in lipidology*, 10(1), 47-52.
- Cavanaugh, K. M. (2011). Effects of early exercise on the development of lymphedema in patients with breast cancer treated with axillary lymph node dissection. *Journal of oncology practice*, 7(2), 89-93.
- Chakraborty, S., Zawieja, S., Wang, W., Zawieja, D. C., & Muthuchamy, M. (2010). Lymphatic system: a vital link between metabolic syndrome and inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1207, E94-E102.
- Chandler-Laney, P. C., Phadke, R. P., Granger, W. M., Fernández, J. R., Muñoz, J. A., Man, C. D., ... & Gower, B. A. (2011). Age-related changes in insulin sensitivity and β -cell function among European-American and African-American women. *Obesity*, 19(3), 528-535.

- Chang, C. J., & Cormier, J. N. (2013, February). Lymphedema interventions: exercise, surgery, and compression devices. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 29, No. 1, pp. 28-40). WB Saunders.
- Chen SG, Hsu SD, Chen TM, Wang HJ. Painful fat syndrome in a male patient. *Br J Plast Surg* 2004;57:282-286.
- Cheng, G., Li, Y., Omoto, Y., Wang, Y., Berg, T., Nord, M., ... & Gustafsson, J. A. (2005). Differential regulation of estrogen receptor (ER) α and ER β in primate mammary gland. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(1), 435-444.
- Cheville, A. L., McGarvey, C. L., Petrek, J. A., Russo, S. A., Taylor, M. E., & Thiadens, S. R. (2003, July). Lymphedema management. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 13, No. 3, pp. 290-301). WB Saunders.
- Child AH1, Gordon KD, Sharpe P, et al. Lipedema: an inherited condition. *Am J Med Genet A* 2010;152A:970-976.
- Chopra, K., Tadisina, K. K., Brewer, M., Holton, L. H., Banda, A. K., & Singh, D. P. (2015). Massive localized lymphedema revisited: a quickly rising complication of the obesity epidemic. *Annals of plastic surgery*, 74(1), 126-132.
- Ciocon, J. O., Galindo-Ciocon, D., & Galindo, D. J. (1995). Raised leg exercises for leg edema in the elderly. *Angiology*, 46(1), 19-25.
- Clark, A., & Mach, N. (2016). Role of vitamin D in the hygiene hypothesis: the interplay between vitamin D, vitamin D receptors, gut microbiota, and immune response. *Frontiers in immunology*, 627.
- Cormie, P., Pumpa, K., Galvão, D. A., Turner, E., Spry, N., Saunders, C., ... & Newton, R. U. (2013). Is it safe and efficacious for women with lymphedema secondary to breast cancer to lift heavy weights during

exercise: a randomised controlled trial. *Journal of Cancer Survivorship*, 7(3), 413-424.

- Cormier, J. N., Askew, R. L., Mungovan, K. S., Xing, Y., Ross, M. I., & Armer, J. M. (2010). Lymphedema beyond breast cancer: A systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer*, 116(22), 5138-5149.
- Corvera S, Gealekman O. Adipose tissue angiogenesis: impact on obesity and type-2 diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:463-472.
- Cucchi F, Rossmeislova L, Simonsen L, Jensen MR, Bulow J. A vicious circle in chronic lymphoedema pathophysiology? An adipocentric view. *Obes Rev* 2017;18:1159-1269.
- Cuzzone, D. A., Weitman, E. S., Albano, N. J., Ghanta, S., Savetsky, I. L., Gardenier, J. C., ... & Mehrara, B. J. (2014). IL-6 regulates adipose deposition and homeostasis in lymphedema. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 306(10), H1426-H1434.
- Damstra, R. J., Van Steensel, M. A. M., Boomsma, J. H. B., Nelemans, P., & Veraart, J. C. J. M. (2008). Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema: a prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. *British Journal of Dermatology*, 158(6), 1210-1215.
- Davey, G., Tekola, F., & Newport, M. J. (2007). Podoconiosis: non-infectious geochemical elephantiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(12), 1175-1180.
- Davies, H. O., Popplewell, M., Singhal, R., Smith, N., & Bradbury, A. W. (2017). Obesity and lower limb venous disease—The epidemic of phlebesity. *Phlebology*, 32(4), 227-233.

- Dawson, R., & Piller, N. (2011). Diet and BCRL: facts and fallacies on the web. *Journal of Lymphoedema*, 6(1), 36-42.
- Dayan, E., Kim, J. N., Smith, M. L., Seo, C. A., Damstra, R. J., & Schmeller, W. (2017). Lipedema-the disease they call FAT: an overview for clinicians. The Lipoedema Project at The Friedman Center for Lymphedema Research and Treatment in collaboration with Lymphatic Education & Research Network: Boston, MA, USA.
- de Kreutzenberg SV, Crepaldi C, Marchetto S, et al. Plasma free fatty acids and endothelium-dependent vasodilation: effect of chain-length and cyclooxygenase inhibition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:793-798.
- de Lemos, J. A., McGuire, D. K., & Drazner, M. H. (2003). B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet*, 362(9380), 316-322.
- De Wandele, I., Rombaut, L., Malfait, F., De Backer, T., De Paepe, A., & Calders, P. (2013). Clinical heterogeneity in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Research in developmental disabilities*, 34(3), 873-881.
- Dietzel R, Reissauer A, Jahr S, Calafiore D, Armbrecht G. Body composition in lipoedema of the legs using dual-energy X-ray absorptiometry: a case-control study. *Br J Dermatol* 2015;173:594-596.
- Do, J. H., Kim, W., Cho, Y. K., Lee, J., Song, E. J., Chun, Y. M., & Jeon, J. Y. (2015). Effects of resistance exercises and complex decongestive therapy on arm function and muscular strength in breast cancer related lymphedema. *Lymphology*, 48(4), 184-196.
- Douyon, L., & Schteingart, D. E. (2002). Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 31(1), 173-189.

- Dudek, J. E., Białaszek, W., & Ostaszewski, P. (2016). Quality of life in women with lipoedema: a contextual behavioral approach. *Quality of Life Research*, 25(2), 401-408.
- Dudek, J. E., Białaszek, W., Ostaszewski, P., & Smidt, T. (2018). Depression and appearance-related distress in functioning with lipedema. *Psychology, health & medicine*, 23(7), 846-853.
- Duewell, S., Hagspiel, K. D., Zuber, J., von Schulthess, G. K., Bollinger, A., & Fuchs, W. A. (1992). Swollen lower extremity: role of MR imaging. *Radiology*, 184(1), 227-231.
- Dunn, A. L., Trivedi, M. H., Kampert, J. B., Clark, C. G., & Chambliss, H. O. (2005). Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *American journal of preventive medicine*, 28(1), 1-8.
- Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, et al. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA* 2012;307:2627-2634.
- Ehrlich, A., Vinje-Harrewijn, A., & McMahon, E. (2005). *Living well with lymphedema*. San Francisco: Lymph Notes.
- Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 1999;23:775-786.
- Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999;22:221-232.
- Ely, J. W., Osheroff, J. A., Chambliss, M. L., & Ebell, M. H. (2006). Approach to leg edema of unclear etiology. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 19(2), 148-160.

- Esmer, M., Schingale, F. J., Unal, D. A. M. L. A., & Güzel, N. A. (2020). Physiotherapy and rehabilitation applications in lipedema management: A literature review. *Lymphology*, 53(2), 88-95.
- Executive Committee. (2016). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*, 49(4), 170-184.
- Ezzo, J., Manheimer, E., McNeely, M. L., Howell, D. M., Weiss, R., Johansson, K. I., ... & Karadibak, D. (2015). Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- Faerber G. Der übergewichtige Patient mit CVI oder Lymphö-dem. Risikofaktor oder Ursache? *Vasomed* 2014;26:19-20.
- Fernández-Elías, V. E., Ortega, J. F., Nelson, R. K., & Mora-Rodriguez, R. (2015). Relationship between muscle water and glycogen recovery after prolonged exercise in the heat in humans. *European journal of applied physiology*, 115(9), 1919-1926.
- Fetzer A, Wise C. Living with lipoedema: reviewing different self-management techniques. *Br J Community Nurs* 2015;20(suppl 10):S14-S19.
- Fife CE, Maus EA, Carter MJ (2010). Lipedema: a frequently misdiagnosed and misunderstood fatty deposition syndrome. *Adv Skin Wound Care*, 23:81-92; quiz 93-94.
- Fife, C. (2014). Massive localized lymphedema, a disease unique to the morbidly obese: a case study. *Ostomy/Wound Management*, 60(1), 30-35.
- Fischer, C. P. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance. *Exerc immunol rev*, 12(6-33), 41.

- Fitzpatrick, T., B., Wolff, K. (2008). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical.
- Földi M, Földi E, Kubik S. Textbook of Lymphology. New York: Elsevier; 2005.
- Foldi, E., Foldi, M., & Clodius, L. (1989). The lymphedema chaos: a lancet. *Ann Plast Surg*, 22(6), 505-15.
- Fonder, M. A., Loveless, J. W., & Lazarus, G. S. (2007). Lipedema, a frequently unrecognized problem. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57(2), S1-S3.
- Forner-Cordero I, Szolnoky G, Forner-Cordero A, Kemény L. Lipedema an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome - systematic review. *Clin Obes* 2012;2:86-95.
- Forner-Cordero, I., Oliván-Sasot, P., Ruiz-Llorca, C., & Muñoz-Langa, J. (2018). Lymphoscintigraphic findings in patients with lipedema. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*, 37(6), 341-348.
- Forner-Cordero, I., Szolnoky, G., Forner-Cordero, A., & Kemény, L. (2012). Lipedema: an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome—systematic review. *Clinical obesity*, 2(3-4), 86-95.
- Forsythe, C. E., Phinney, S. D., Fernandez, M. L., Quann, E. E., Wood, R. J., Bibus, D. M., ... & Volek, J. S. (2008). Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids*, 43(1), 65-77.
- Fragala, M. S., Kraemer, W. J., Volek, J. S., Maresh, C. M., Puglisi, M. J., Vingren, J. L., ... & Hesslink, R. L. (2009). Influences of a dietary supplement in combination with an exercise and diet regimen on

adipocytokines and adiposity in women who are overweight. *European journal of applied physiology*, 105(5), 665-672.

- Freire, R. H., Borges, M. C., Alvarez-Leite, J. I., & Correia, M. I. T. D. (2012). Food quality, physical activity, and nutritional follow-up as determinant of weight regain after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*, 28(1), 53-58.
- Fu, M. R., Ridner, S. H., Hu, S. H., Stewart, B. R., Cormier, J. N., & Armer, J. M. (2013). Psychosocial impact of lymphedema: a systematic review of literature from 2004 to 2011. *Psycho-oncology*, 22(7), 1466-1484.
- Földi, M., Földi, E., Ströbenreuther, R., & Kubik, S. (2012). *Textbook of lymphology: for physicians and lymphedema therapists*.
- Gangwisch, J. E., Hale, L., Garcia, L., Malaspina, D., Opler, M. G., Payne, M. E., ... & Lane, D. (2015). High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the Women's Health Initiative. *The American journal of clinical nutrition*, 102(2), 454-463.
- Ganong, W., F. (2012). *Review of Medical Physiology*. 24th ed. New York: McGraw-Hill Medical.
- Gardner, D. F., Kaplan, M. M., Stanley, C. A., & Utiger, R. D. (1979). Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *New England Journal of Medicine*, 300(11), 579-584.
- Garfein, E. S., Borud, L. J., Warren, A. G., & Slavin, S. A. (2008). Learning from a lymphedema clinic: an algorithm for the management of localized swelling. *Plastic and reconstructive surgery*, 121(2), 521-528.
- Gautam, A. P., Maiya, A. G., & Vidyasagar, M. S. (2011). Effect of home-based exercise program on lymphedema and quality of life in

female postmastectomy patients: pre-post intervention study. *J Rehabil Res Dev*, 48(10), 1261-8.

- Gavin KM, Cooper EE, Hickner RC. Estrogen receptor protein content is different in abdominal than gluteal subcutaneous adipose tissue of overweight-to-obese premenopausal women. *Metabolism* 2013;62:1180-1188.
- Gershuni, V. M., Yan, S. L., & Medici, V. (2018). Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Current nutrition reports*, 7(3), 97-106.
- Ghanta, S., Cuzzzone, D. A., Torrisi, J. S., Albano, N. J., Joseph, W. J., Savetsky, I. L., ... & Mehrara, B. J. (2015). Regulation of inflammation and fibrosis by macrophages in lymphedema. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 308(9), H1065-H1077.
- Gillespie, S., H. (2004). Basic lymphoedema management: treatment and prevention of problems associated with lymphatic filariasis. *Int J Infect Dis*. 5:321.
- Glass, L. M., Dickson, R. C., Anderson, J. C., Suriawinata, A. A., Putra, J., Berk, B. S., & Toor, A. (2015). Total body weight loss of $\geq 10\%$ is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Digestive diseases and sciences*, 60(4), 1024-1030.
- Gollasch M, Dubrovskaja G. Paracrine role for periaortic adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:647-653.
- Gomez-Arbelaiz, D., Crujeiras, A. B., Castro, A. I., Martinez-Olmos, M. A., Canton, A., Ordoñez-Mayan, L., ... & Casanueva, F. F. (2018). Resting metabolic rate of obese patients under very low calorie ketogenic diet. *Nutrition & metabolism*, 15(1), 1-10.

- Gonzalez-Parra S, Chowen JA, Garcia-Segura LM, Argente J. In vivo and in vitro regulation of pituitary transcription factor-1 (Pit-1) by changes in the hormone environment. *Neuroendocrinology* 1996;63:3-15.
- Goodliffe JM, Ormerod JO, Beale A, Ramcharitar S. An under-diagnosed cause of leg swelling. *BMJ Case Rep* 2013;2013. doi:10.1136/bcr-2013-009538
- Goszcz, K., Duthie, G. G., Stewart, D., Leslie, S. J., & Megson, I. L. (2017). Bioactive polyphenols and cardiovascular disease: chemical antagonists, pharmacological agents or xenobiotics that drive an adaptive response?. *British journal of pharmacology*, 174(11), 1209-1225.
- Gower, B. A., & Goss, A. M. (2015). A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes. *The Journal of nutrition*, 145(1), 177S-183S.
- Greene, A. K. (2015). Epidemiology and morbidity of lymphedema. In *Lymphedema* (pp. 33-44). Springer, Cham.
- Greene, A. K., Grant, F. D., & Slavin, S. A. (2012). Lower-extremity lymphedema and elevated body-mass index. *N Engl J Med*, 366(22), 2136-2137.
- Greene, A. K., Grant, F. D., Slavin, S. A., & Maclellan, R. A. (2015). Obesity-induced lymphedema: clinical and lymphoscintigraphic features. *Plastic and reconstructive surgery*, 135(6), 1715-1719.
- Gul, K., Singh, A. K., & Jabeen, R. (2016). Nutraceuticals and functional foods: the foods for the future world. *Critical reviews in food science and nutrition*, 56(16), 2617-2627.

- Gustafson, B., Hedjazifar, S., Gogg, S., Hammarstedt, A., & Smith, U. (2015). Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(4), 193-200.
- Habegger, K. M., Heppner, K. M., Geary, N., Bartness, T. J., DiMarchi, R., & Tschöp, M. H. (2010). The metabolic actions of glucagon revisited. *Nature Reviews Endocrinology*, 6(12), 689-697.
- Hadjis, N. S., Carr, D. H., Banks, L., & Pflug, J. J. (1985). The role of CT in the diagnosis of primary lymphedema of the lower limb. *AJR Am J Roentgenol*, 144(2), 361-364.
- Hales, C. M., Carroll, M. D., Fryar, C. D., & Ogden, C. L. (2017). Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016.
- Halk AB, Damstra RJ. First Dutch guidelines on lipedema using the international classification of functioning, disability and health. *Phlebology* 2017;32:152-159.
- Handschin, C., & Spiegelman, B. M. (2008). The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*, 454(7203), 463-469.
- Harini Krishnan, Julie Rayes, Tomoyuki Miyashita et al. Podoplanin: An emerging cancer biomarker and therapeutic target. *Cancer Sci.* 2018 May; 109: 1292–1299.
- Harris, S. R., Schmitz, K. H., Campbell, K. L., & McNeely, M. L. (2012). Clinical practice guidelines for breast cancer rehabilitation: syntheses of guideline recommendations and qualitative appraisals. *Cancer*, 118(S8), 2312-2324.
- Harvey NL, Srinivasan RS, Dillard ME, et al. Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity. *Nat Genet* 2005;37:1072-1081.

- Harwood, C. A., Bull, R. H., Evans, J., & Mortimer, P. S. (1996). Lymphatic and venous function in lipoedema. *British Journal of Dermatology*, 134(1), 1-6.
- He, Y., Yue, Y., Zheng, X., Zhang, K., Chen, S., & Du, Z. (2015). Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked?. *Molecules*, 20(5), 9183-9213.
- Helmholtz, H. F. (1927). THE TREATMENT OF EPILEPSY IN CHILDHOOD: FIVE YEARS' EXPERIENCE WITH THE KETOGENIC DIET. *Journal of the American Medical Association*, 88(26), 2028-2032.
- Herbst, K. L. (2012). Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(2), 155-172.
- Herbst, K. L., Mirkovskaya, L., Bharhagava, A., Chava, Y., & Te, C. H. T. (2015). Lipedema fat and signs and symptoms of illness, increase with advancing stage. *Archives of medicine*, 7(4), 0-0.
- Holland, A. M., Kephart, W. C., Mumford, P. W., Lowery, R. P., Mobley, C. B., Healy, J., ... & Wilson, J. M. (2016). The effects of a ketogenic diet and physical activity on adipose tissue characteristics. *The FASEB Journal*, 30, 1b223-1b223.
- Hoyt, L. T., & Falconi, A. M. (2015). Puberty and perimenopause: reproductive transitions and their implications for women's health. *Social science & medicine*, 132, 103-112.
- Hu L, Yang G, Hagg D, et al. IGF1 promotes adipogenesis by a lineage bias of endogenous adipose stem/progenitor cells. *Stem Cells* 2015;33:2483-2495.
- Ibarra M, Eekema A, Ussery C, Neuhardt D, Garby K, Herbst KL. 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;8:398-406.

- Iker E, Mayfield CK, Gould DJ, Patel KM. Characterizing lower extremity lymphedema and lipedema with cutaneous ultrasonography and an objective computerassisted measurement of dermal echogenicity [published online January 7, 2019]. *Lymphat Res Biol*. doi:10.1089/lrb.2017.0090
- International Society of Lymphology (2013). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology *Lymphology* 2013;46:11–11.
- Isakson P, Hammarstedt A, Gustafson B, Smith U. Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity: role of Wnt, tumor necrosis factor-alpha, and inflammation. *Diabetes* 2009;58:1550-1557.
- Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, et al. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science* 1997;276:1423-1425.
- Johansson, K., Tibe, K., Weibull, A., & Newton, R. U. (2005). Low intensity resistance exercise for breast cancer patients with arm lymphedema with or without compression sleeve. *Lymphology*, 38(4), 167-180.
- Jones, B. J., Tan, T., & Bloom, S. R. (2012). Minireview: glucagon in stress and energy homeostasis. *Endocrinology*, 153(3), 1049-1054.
- Kahleova, H., Belinova, L., Malinska, H., Oliyarnyk, O., Trnovska, J., Skop, V., ... & Pelikanova, T. (2014). Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*, 57(8), 1552-1560.

- Kaizu, K., & Abe, M. (2005). Drug-induced edema. *Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 63(1), 102-106.
- Kang Q, Song WX, Luo Q, et al. A comprehensive analysis of the dual roles of BMPs in regulating adipogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2009;18:545-559.
- Karaca-Mandic, P., Hirsch, A. T., Rockson, S. G., & Ridner, S. H. (2015). The cutaneous, net clinical, and health economic benefits of advanced pneumatic compression devices in patients with lymphedema. *JAMA dermatology*, 151(11), 1187-1193.
- Karkkainen MJ, Saaristo A, Jussila L, et al. A model for gene therapy of human hereditary lymphedema. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:12677-12682.
- Karthik, L., Kumar, G., Keswani, T., Bhattacharyya, A., Chandar, S. S., & Bhaskara Rao, K. V. (2014). Protease inhibitors from marine actinobacteria as a potential source for antimalarial compound. *PLoS one*, 9(3), e90972.
- Keith, L., Rowsemitt, C., & Richards, L. G. (2020). Lifestyle modification group for lymphedema and obesity results in significant health outcomes. *American journal of lifestyle medicine*, 14(4), 420-428.
- Kerchner, K., Fleischer, A., & Yosipovitch, G. (2008). Lower extremity lymphedema: Update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(2), 324-331.
- Kilbreath, S. L., Dylke, E. C., & Ward, L. C. (2017). Bioimpedance spectroscopy does have a valid and evidence-based role in detection and monitoring of lymphoedema. *Journal of Surgical Oncology*, 115(2), 221-222.

- Kilbreath, S. L., Refshauge, K. M., Beith, J. M., Ward, L. C., Lee, M., Simpson, J. M., & Hansen, R. (2012). Upper limb progressive resistance training and stretching exercises following surgery for early breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*, 133(2), 667-676.
- Kim F, Tysseling KA, Rice J, et al. Free fatty acid impairment of nitric oxide production in endothelial cells is mediated by IKKbeta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:989-994.
- Kinzig, K. P., Honors, M. A., Hargrave, S. L., Davenport, B. M., Strader, A. D., & Wendt, D. (2010). Sensitivity to the anorectic effects of leptin is retained in rats maintained on a ketogenic diet despite increased adiposity. *Neuroendocrinology*, 92(2), 100-111.
- Kizilci, M. H., & Erbahceci, F. (2016). Assessment of physical fitness in men with and without pes planus.
- Koppel, S. J., & Swerdlow, R. H. (2018). Neuroketotherapeutics: a modern review of a century-old therapy. *Neurochemistry international*, 117, 114-125.
- Kozel BA, Danback JR, Waxler JL, et al. Williams syndrome predisposes to vascular stiffness modified by antihypertensive use and copy number changes in NCF1. *Hypertension* 2014;63:74-79.
- Kreitzman, S. N., Coxon, A. Y., & Szaz, K. F. (1992). Glycogen storage: illusions of easy weight loss, excessive weight regain, and distortions in estimates of body composition. *The American journal of clinical nutrition*, 56(1), 292S-293S.
- Kroeger, C. M., Klempel, M. C., Bhutani, S., Trepanowski, J. F., Tangney, C. C., & Varady, K. A. (2012). Improvement in coronary heart disease risk factors during an intermittent fasting/calorie restriction

regimen: Relationship to adipokine modulations. *Nutrition & metabolism*, 9(1), 1-8.

- Krzyściak, W., & Kózka, M. (2011). Generation of reactive oxygen species by a sufficient, insufficient and varicose vein wall. *Acta Biochimica Polonica*, 58(1).
- Kurt, H., Arnold, C. A., Payne, J. E., Miller, M. J., Skoracki, R. J., & Iwenofu, O. H. (2016). Massive localized lymphedema: a clinicopathologic study of 46 patients with an enrichment for multiplicity. *Modern Pathology*, 29(1), 75-82.
- Langendoen SI, Habbema L, Nijsten TE, Neumann HA. Lipoedema: from clinical presentation to therapy. A review of the literature. *Br J Dermatol* 2009;161:980-986.
- Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med* 2010;363:2102-2113.
- Leduc, O., Peeters, A., & Bourgeois, P. (1990, January). BANDAGES-SCINTIGRAPHIC DEMONSTRATION OF ITS EFFICACY ON COLLOIDAL PROTEIN REABSORPTION DURING MUSCLE-ACTIVITY. In *PROGRESS IN LYMPHOLOGY-XII* (pp. 421-423). ELSEVIER SCIENCE PUBL BV.
- Lee, B. B., Andrade, M., Antignani, P. L., Boccardo, F., Bunke, N., Campisi, C., ... & Villavicencio, J. L. (2013). Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013. *Int Angiol*, 32(6), 541-74.
- Lee, B. B., Rockson, S. G., & Bergan, J. (Eds.). (2018). *Lymphedema: a concise compendium of theory and practice*. Springer.

- Lee, R., Saardi, K. M., & Schwartz, R. A. (2014). Lymphedema-related angiogenic tumors and other malignancies. *Clinics in Dermatology*, 32(5), 616-620.
- Lee, Y., Chakraborty, S., Meininger, C. J., & Muthuchamy, M. (2018). Insulin resistance disrupts cell integrity, mitochondrial function, and inflammatory signaling in lymphatic endothelium. *Microcirculation*, 25(7), e12492.
- Li H, Zimmerlin L, Marra KG, Donnenberg VS, Donnenberg AD, Rubin JP. Adipogenic potential of adipose stem cell subpopulations. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:663-672.
- Lohrmann C, Foeldi E, Langer M. MR imaging of the lymphatic system in patients with lipedema and lipo-lymphedema. *Microvasc Res* 2009;77:335-339.
- Luz, I. R., Pereira, C., Garcia, P., Ferreira, F., Faria, A., Macedo, C., ... & Robalo, C. (2019). Ketogenic diet for refractory childhood epilepsy: Beyond seizures control, the experience of a Portuguese pediatric centre. *Acta Médica Portuguesa*, 32(12), 760-766.
- Mabey, D., & Peeling, R. W. (2002). Lymphogranuloma venereum. *Sexually transmitted infections*, 78(2), 90-92.
- Makinen T, Jussila L, Veikkola T, et al. Inhibition of lymphangiogenesis with resulting lymphedema in transgenic mice expressing soluble VEGF receptor-3. *Nat Med* 2001;7:199-205.
- Mantilla, A. R. L. T., García, A. E. O., & Ilanzo, M. P. Q. (2018). Factores asociados al grado de satisfacción del usuario del consultorio externo de gastroenterología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú. Mayo, 2014. *Gerencia y Políticas de Salud*, 17(34).
- Marshall MS-SC. Prevalence of lipoedema in professional women in Germany. *Phlebologie* 2011;40:127-134.

- Maruccia, M., Chen, H. C., & Chen, S. H. (2015). Modified Charles' procedure and its combination with lymph node flap transfer for advanced lymphedema. In *Lymphedema* (pp. 289-299). Springer, Cham.
- Masino, S. A., & Ruskin, D. N. (2013). Ketogenic diets and pain. *Journal of child neurology*, 28(8), 993-1001.
- Masood, W., Annamaraju, P., & Uppaluri, K. R. (2020). Ketogenic diet. *StatPearls* [Internet].
- Mathieson, R. A., Walberg, J. L., Gwazdauskas, F. C., Hinkle, D. E., & Gregg, J. M. (1986). The effect of varying carbohydrate content of a very-low-caloric diet on resting metabolic rate and thyroid hormones. *Metabolism*, 35(5), 394-398.
- Matta, J., Czernichow, S., Kesse-Guyot, E., Hoertel, N., Limosin, F., Goldberg, M., ... & Lemogne, C. (2018). Depressive symptoms and vegetarian diets: results from the constances cohort. *Nutrients*, 10(11), 1695.
- Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev* 2004;5:197-216.
- McKenzie, A. L., Hallberg, S. J., Creighton, B. C., Volk, B. M., Link, T. M., Abner, M. K., ... & Phinney, S. D. (2017). A novel intervention including individualized nutritional recommendations reduces hemoglobin A1c level, medication use, and weight in type 2 diabetes. *JMIR diabetes*, 2(1), e6981.
- McNeely, M. L., Magee, D. J., Lees, A. W., Bagnall, K. M., Haykowsky, M., & Hanson, J. (2004). The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*, 86(2), 95-106.

- McNeely, M. L., Peddle, C. J., Yurick, J. L., Dayes, I. S., & Mackey, J. R. (2011). Conservative and dietary interventions for cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *Cancer*, 117(6), 1136-1148.
- Meesters, A. N., Maukonen, M., Partonen, T., Männistö, S., Gordijn, M. C., & Meesters, Y. (2016). Is there a relationship between vegetarianism and seasonal affective disorder? A pilot study. *Neuropsychobiology*, 74(4), 202-206.
- Mehrara, B. J., & Greene, A. K. (2014). Lymphedema and obesity: is there a link?. *Plastic and reconstructive surgery*, 134(1), 154e.
- Meier-Vollrath I, Schneider W, Schmeller W. Lipödem: Verbesserte Lebensqualität durch Therapiekombination. *Dtsch Arztebl* 2005;102:A-1061/B-892/C-840.
- Meijer, K., de Vos, P., & Priebe, M. G. (2010). Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health?. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 13(6), 715-721.
- Mekki N, Christofilis MA, Charbonnier M, et al. Influence of obesity and body fat distribution on postprandial lipemia and triglyceride-rich lipoproteins in adult women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:184-191.
- Mellor, R. H., Hubert, C. E., Stanton, A. W., Tate, N., Akhras, V., Smith, A., ... & Mortimer, P. S. (2010). Lymphatic dysfunction, not aplasia, underlies Milroy disease. *Microcirculation*, 17(4), 281-296.
- Meneses, K. D., & McNees, M. P. (2007). Upper extremity lymphedema after treatment for breast cancer: a review of the literature. *Ostomy Wound Management*, 53(5), 16.

- Merrick MT, Hamilton KD, Russo SS. Acute epidural lipedema: a novel entity and potential complication of bone morphogenetic protein use in lumbar spine fusion. *Spine J* 2013;13:e15-e19.
- Michalak, J., Zhang, X. C., & Jacobi, F. (2012). Vegetarian diet and mental disorders: results from a representative community survey. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 9(1), 1-10.
- Mizuno, R., Isshiki, M., Ono, N., Nishimoto, M., & Fujita, T. (2015). A high-salt diet differentially modulates mechanical activity of afferent and efferent collecting lymphatics in murine iliac lymph nodes. *Lymphatic Research and Biology*, 13(2), 85-92.
- Mohrman, D., E., Heller, L., J. (2014). *Cardiovascular Physiology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill.
- Molyneux, D. (2012). Tropical lymphedemas—control and prevention. *New England Journal of Medicine*, 366(13), 1169-1171.
- Mortimer, P. S. (1995). Evaluation of lymphatic function: abnormal lymph drainage in venous disease. *International Angiology: a Journal of the International Union of Angiology*, 14(3 Suppl 1), 32-35.
- Moseley, A. L., Piller, N., & Carati, C. (2005). The effect of gentle arm exercise and deep breathing on secondary arm lymphedema. *Lymphology*, 38(3), 136-145.
- Müller, H., de Toledo, F. W., & Resch, K. L. (2001). Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scandinavian journal of rheumatology*, 30(1), 1-10.
- Murphy, P., Likhodii, S., Nylén, K., & Burnham, W. M. (2004). The antidepressant properties of the ketogenic diet. *Biological psychiatry*, 56(12), 981-983.

- Musatov S, Chen W, Pfaff DW, et al. Silencing of estrogen receptor alpha in the ventromedial nucleus of hypothalamus leads to metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:2501-2506.
- Nakanishi, Y., Tsuneyama, K., Fujimoto, M., Salunga, T. L., Nomoto, K., An, J. L., ... & Gershwin, M. E. (2008). Monosodium glutamate (MSG): a villain and promoter of liver inflammation and dysplasia. *Journal of autoimmunity*, 30(1-2), 42-50.
- Naouri M, Samimi M, Atlan M, et al. High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema. *Br J Dermatol* 2010;163:296-301.
- Nelson, N. L. (2016). Breast cancer–related lymphedema and resistance exercise: a systematic review. *Journal of strength and conditioning research*, 30(9), 2656-2665.
- Nguyen, T. A., & Friedman, A. J. (2013). Curcumin: a novel treatment for skin-related disorders. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 12(10), 1131-1137.
- Nikov, G. N., Hopkins, N. E., Boue, S., & Alworth, W. L. (2000). Interactions of dietary estrogens with human estrogen receptors and the effect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. *Environmental Health Perspectives*, 108(9), 867-872.
- Norman, J. F., Von Essen, S. G., Fuchs, R. H., & McElligott, M. (2000). Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res Online*, 3(3), 121-9.
- Nougues J, Reyne Y, Dulor JP. Differentiation of rabbit adipocyte precursors in primary culture. *Int J Obes* 1988;12:321-333.
- Nourollahi, S., Mondry, T. E., & Herbst, K. L. (2013). Bucher's Broom and selenium improve lipoedema: A retrospective case study. *Altern Integ Med*, 2(119), 2.

- Nuttall, F. Q., & Gannon, M. C. (2006). The metabolic response to a high-protein, low-carbohydrate diet in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 55(2), 243-251.
- Okazaki R, Inoue D, Shibata M, et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta. *Endocrinology* 2002;143:2349-2356.
- Okhovat, J. P., & Alavi, A. (2015). Lipedema: a review of the literature. *The international journal of lower extremity wounds*, 14(3), 262-267.
- Oliveira, J., & Cesar, T. B. (2008). Influence of complex descongessive physical therapy associated with intake of medium-chain triglycerides for treating upper-limb lymphedema. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 12, 31-36.
- Papathanasiou, G., Tsamis, N., Georgiadou, P., & Adamopoulos, S. (2008). Beneficial effects of physical training and methodology of exercise prescription in patients with heart failure. *Hellenic J Cardiol*, 49(4), 267-77.
- Park, J. H. (2017). The effects of complex exercise on shoulder range of motion and pain for women with breast cancer-related lymphedema: a single-blind, randomized controlled trial. *Breast Cancer*, 24(4), 608-614.
- Partsalaki, I., Karvela, A., & Spiliotis, B. E. (2012). Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 25(7-8), 697-704.
- Partsch H, Flour M, Smith PC; International Compression Club. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease

consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the IUP. *Int Angiol* 2008;27:193-219.

- Partsch H, Stoberl C, Urbanek A, Wenzel-Hora BI. Clinical use of indirect lymphography in different forms of leg edema. *Lymphology* 1988;21:152-160.
- Pasquali, R., Parenti, M., Mattioli, L., Capelli, M., Cavazzini, G., Baraldi, G., ... & Melchionda, N. (1982). Effect of dietary carbohydrates during hypocaloric treatment of obesity on peripheral thyroid hormone metabolism. *Journal of endocrinological investigation*, 5(1), 47-52.
- Patterson, S. L., Rodgers, M. M., Macko, R. F., & Forrester, L. W. (2008). Effect of treadmill exercise training on spatial and temporal gait parameters in subjects with chronic stroke: a preliminary report. *Journal of rehabilitation research and development*, 45(2), 221.
- Peled AW, Slavin SA, Brorson H. Long-term outcome after surgical treatment of lipedema. *Ann Plast Surg* 2012;68:303-307.
- Peled, A. W., & Kappos, E. A. (2016). Lipedema: diagnostic and management challenges. *International journal of women's health*, 8, 389.
- Peng, Y., Rideout, D. A., Rakita, S. S., Gower, W. R., You, M., & Murr, M. M. (2010). Does LKB1 mediate activation of hepatic AMP-protein kinase (AMPK) and sirtuin1 (SIRT1) after Roux-en-Y gastric bypass in obese rats?. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 14(2), 221-228.
- Pereira, A. C. P. R., Koifman, R. J., & Bergmann, A. (2017). Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. *The Breast*, 36, 67-73.
- Petroni, M. L., Villanova, N., Avagnina, S., Fusco, M. A., Fatati, G., Compare, A., & Marchesini, G. (2007). Psychological distress in morbid obesity in relation to weight history. *Obesity Surgery*, 17(3), 391-399.

- Piller, N. (2016). Links between BMI and the increasing incidence/prevalence of chronic oedema: what is our future. *J Lymph*, 11, 1.
- Pinnick KE, Nicholson G, Manolopoulos KN, et al. Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications. *Diabetes* 2014;63:3785-3797.
- Pinto, A., Bonucci, A., Maggi, E., Corsi, M., & Businaro, R. (2018). Anti-oxidant and anti-inflammatory activity of ketogenic diet: new perspectives for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Antioxidants*, 7(5), 63.
- Priglinger E, Wurzer C, Steffenhagen C, et al. The adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells from lipedema patients: are they different? *Cytotherapy* 2017;19:849-860.
- Rabe, E., Guex, J. J., Morrison, N., Ramelet, A. A., Schuller-Petrovic, S., Scuderi, A., ... & Pannier, F. (2013). Treatment of chronic venous disease with flavonoids: recommendations for treatment and further studies. *Phlebology*, 28(6), 308-319.
- Racine, R. J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 32(3), 281-294.
- Raju, A., & Chang, D. W. (2015). Vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema: a comprehensive literature review. *Annals of surgery*, 261(5), 1013-1023.
- Raju, S., Furrh IV, J. B., & Neglén, P. (2012). Diagnosis and treatment of venous lymphedema. *Journal of vascular surgery*, 55(1), 141-149.

- Rapprich S, Dingler A, Podda M. Liposuction is an effective treatment for lipedema-results of a study with 25 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:33-40.
- Rasmussen, L., Christensen, M. L., Poulsen, C. W., Rud, C., Christensen, A. S., Andersen, J. R., ... & Ovesen, P. G. (2020). Effect of high versus low carbohydrate intake in the morning on glycemic variability and glycemic control measured by continuous blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus—A randomized crossover study. *Nutrients*, 12(2), 475.
- Ratchford, E. V., & Evans, N. S. (2017). Approach to lower extremity edema. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 19(3), 1-9.
- Rathbun S, Heath PJ, Whitsett T. Images in vascular medicine. The venoarterial reflex. *Vasc Med* 2008;13:315-316.
- Reich-Schupke S, Schmeller W, Brauer WJ, et al. S1 guidelines: lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:758-767.
- Reul-Hirche, H., Swift, H., Box, R., & Laakso, L. (2012). Physiological effects of aquatic physiotherapy in women with lower limb lymphoedema compared to healthy women.
- Robinson, M. R., Honda, K. S., & Bordeaux, J. S. (2011). Angiosarcoma in an obese woman with worsening lymphedema after weight-loss and skin-reduction surgeries. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(2), 448-449.
- Rockson, S. G. (2006). Lymphedema. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 8(2), 129-136.
- Rockson, S. G. (2008). Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(10), 799-806.

- Rockson, S. G. (2009). The unique biology of lymphatic edema. *Lymphatic research and biology*, 7(2), 97-100.
- Rockson, S. G. (2013). The lymphatics and the inflammatory response: lessons learned from human lymphedema. *Lymphatic research and biology*, 11(3), 117-120.
- Rockson, S. G., & Rivera, K. K. (2008). Estimating the population burden of lymphedema. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1131(1), 147-154.
- Rockson, S. G., Tian, W., Jiang, X., Kuznetsova, T., Haddad, F., Zampell, J., ... & Nicolls, M. R. (2018). Pilot studies demonstrate the potential benefits of antiinflammatory therapy in human lymphedema. *JCI insight*, 3(20).
- Rockson, S., G. (2001). Lymphedema. *Am J Med*. 110:288-295.
- Rose, D. P., Goldman, M., Connolly, J. M., & Strong, L. E. (1991). High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*, 54(3), 520-525.
- Rowsemitt, C., & Najarian, T. (2011). TSH is not the answer: Rationale for a new paradigm to evaluate and treat hypothyroidism, particularly associated with weight loss. *Thyroid Sci*, 6, H1-16.
- Roy, J. R., Chakraborty, S., & Chakraborty, T. R. (2009). Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 15(6), RA137-45.
- Rudkin, G. H., & Miller, T. A. (1994). Lipedema: a clinical entity distinct from lymphedema. *Plastic and reconstructive surgery*, 94(6), 841-7.

- Ruocco, V., Schwartz, R. A., & Ruocco, E. (2002). Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47(1), 124-127.
- Sano, A., Tokutake, S., & Seo, A. (2013). Proanthocyanidin-rich grape seed extract reduces leg swelling in healthy women during prolonged sitting. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(3), 457-462.
- Santos, F. L., Esteves, S. S., da Costa Pereira, A., Yancy Jr, W. S., & Nunes, J. P. L. (2012). Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *sobr_1021*.
- Santos, S., Oliveira, A., & Lopes, C. (2013). Systematic review of saturated fatty acids on inflammation and circulating levels of adipokines. *Nutrition research*, 33(9), 687-695.
- SAVAGE, P. J., BENNION, L. J., & BENNETT, P. H. (1979). Normalization of insulin and glucagon secretion in ketosis-resistant diabetes mellitus with prolonged diet therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 49(6), 830-833.
- Savetsky, I. L., Torrisi, J. S., Cuzzone, D. A., Ghanta, S., Albano, N. J., Gardenier, J. C., ... & Mehrara, B. J. (2014). Obesity increases inflammation and impairs lymphatic function in a mouse model of lymphedema. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 307(2), H165-H172.
- Scallan, J. P., Hill, M. A., & Davis, M. J. (2015). Lymphatic vascular integrity is disrupted in type 2 diabetes due to impaired nitric oxide signalling. *Cardiovascular research*, 107(1), 89-97.
- Schlögel, M. J., Brouillard, P., Boon, L. M., & Vikkula, M. (2015). Genetic causes of lymphedema. In *Lymphedema* (pp. 19-31). Springer, Cham.

- Schmeller W, Hueppe M, Meier-Vollrath I. Tumescent liposuction in lipoedema yields good long-term results. *Br J Dermatol* 2012;166:161-168.
- Schmitz, K. H., Ahmed, R. L., Troxel, A. B., Cheville, A., Lewis-Grant, L., Smith, R., ... & Chittams, J. (2010). Weight lifting for women at risk for breast cancer–related lymphedema: a randomized trial. *Jama*, 304(24), 2699-2705.
- Schneider M, Conway EM, Carmeliet P. Lymph makes you fat. *Nat Genet* 2005;37:1023-1024.
- Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, Alomari AI, Grant FD, Greene AK. Differential diagnosis of lower extremity enlargement in pediatric patients referred with a diagnosis of lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1571-1581.
- Sear B. *Zone perfect meal*. New York: Regan Book; 1998.
- Serino, A., & Salazar, G. (2018). Protective role of polyphenols against vascular inflammation, aging and cardiovascular disease. *Nutrients*, 11(1), 53.
- Seward, C., Skolny, M., Brunelle, C., Asdourian, M., Salama, L., & Taghian, A. G. (2016). A comprehensive review of bioimpedance spectroscopy as a diagnostic tool for the detection and measurement of breast cancer-related lymphedema. *Journal of surgical oncology*, 114(5), 537-542.
- Seyfried, T. (2012). *Cancer as a metabolic disease: on the origin, management, and prevention of cancer*. John Wiley & Sons.
- Shah, C., Vicini, F. A., & Arthur, D. (2016). Bioimpedance spectroscopy for breast cancer related lymphedema assessment: clinical practice guidelines. *The Breast Journal*, 22(6), 645-650.

- Shallwani SM, Hodgson P, Towers A. Comparisons between cancer-related and noncancer-related lymphedema: an overview of new patients referred to a specialized hospital-based center in Canada. *Lymphat Res Biol* 2017;15:64-69.
- Shariq, A. S., Brietzke, E., Rosenblat, J. D., Barendra, V., Pan, Z., & McIntyre, R. S. (2018). Targeting cytokines in reduction of depressive symptoms: a comprehensive review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 83, 86-91.
- Sharma, A., & Schwartz, R. A. (2012). Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(6), 1342-1348.
- Shimizu, Y., Shibata, R., Ishii, M., Ohashi, K., Kambara, T., Uemura, Y., ... & Ouchi, N. (2013). Adiponectin-mediated modulation of lymphatic vessel formation and lymphedema. *Journal of the American Heart Association*, 2(5), e000438.
- Shimony, A., & Tidhar, D. (2008). Aqua lymphatic therapy for managing lower extremity lymphedema. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(6), 1092.
- Shin, B. W., Sim, Y. J., Jeong, H. J., & Kim, G. C. (2011). Lipedema, a rare disease. *Annals of rehabilitation medicine*, 35(6), 922.
- Short, K., & Bull, R. (2009). Leg ulcers and lymphoedema. *Medicine*, 37(6), 269-272.
- Siems W, Grune T, Voss P, Brenke R. Anti-fibrosclerotic effects of shock wave therapy in lipedema and cellulite. *BioFactors* 2005;24:275-282.
- Siems, W. G., Brenke, R., Beier, A., & Grune, T. (2002). Oxidative stress in chronic lymphoedema. *QJM*, 95(12), 803-809.

- Silha JV, Krsek M, Sucharda P, Murphy LJ. Angiogenic factors are elevated in overweight and obese individuals. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1308-1314.
- Simonian, S. J., Morgan, C. L., Tretbar, L. L., & Blondeau, B. (2008). Differential diagnosis of lymphedema. In *Lymphedema* (pp. 12-20). Springer, London.
- Singh, B., Newton, R., Cormie, P., Galvao, D., Cornish, B., Reul-Hirche, H., ... & Hayes, S. (2015). Effects of compression on lymphoedema during resistance exercise in women with breast cancer-related lymphoedema: a randomised, cross-over trial. *Lymphology*, 48(2), 80-92.
- Siti, H. N., Kamisah, Y., & Kamsiah, J. J. V. P. (2015). The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular pharmacology*, 71, 40-56.
- Sluka, K. A. (2016). Mechanisms and management of pain for the physical therapist. Lippincott Williams & Wilkins.
- Smeltzer, D. M., Stickler, G. B., & Schirger, A. (1985). Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics*, 76(2), 206-218.
- Soo, J. K., Bicanic, T. A., Heenan, S., & Mortimer, P. S. (2008). Lymphatic abnormalities demonstrated by lymphoscintigraphy after lower limb cellulitis. *British Journal of Dermatology*, 158(6), 1350-1353.
- Soria, P., Cuesta, A., Romero, H., Martinez, F. J., & Sastre, A. (1994). Dietary treatment of lymphedema by restriction of long-chain triglycerides. *Angiology*, 45(8), 703-707.
- Sørli, V. (2019). Lipodiet-Effect of a Low-Carbohydrate High Fat-diet on pain and quality of life in patients with lipedema (Master's thesis).

- Spring, B., Schneider, K., Smith, M., Kendzor, D., Appelhans, B., Hedeker, D., & Pagoto, S. (2008). Abuse potential of carbohydrates for overweight carbohydrate cravers. *Psychopharmacology*, 197(4), 637-647.
- Stewart, G. (1984). Lymphoedema: pathophysiology and classification. *J Cardiovasc Surg*. 26:91-106.
- Stiefelhagen P. No lymphedema, no obesity. How can lipedema be treated? [in German]. *MMW Fortschr Med* 2001;143:15.
- Strath, L. J., Jones, C. D., Philip George, A., Lukens, S. L., Morrison, S. A., Soleymani, T., ... & Sorge, R. E. (2020). The effect of low-carbohydrate and low-fat diets on pain in individuals with knee osteoarthritis. *Pain Medicine*, 21(1), 150-160.
- Stutz JJ, Krahl D. Water jet-assisted liposuction for patients with lipoedema: histologic and immunohistologic analysis of the aspirates of 30 lipoedema patients. *Aesthetic Plast Surg* 2009;33:153-162.
- Stutz, J. J., & am Wald, S. (2011). Liposuction in lipedema to prevent later joint complications. *Vasomed*, 23, 6.
- Suga H, Araki J, Aoi N, Kato H, Higashino T, Yoshimura K. Adipose tissue remodeling in lipedema: adipocyte death and concurrent regeneration. *J Cutan Pathol* 2009;36:1293-1298.
- Szel E, Kemeny L, Groma G, Szolnoky G. Pathophysiological dilemmas of lipedema. *Med Hypotheses* 2014;83:599-606.
- Szolnoky G, Borsos B, Barsony K, Balogh M, Kemeny L. Complete decongestive physiotherapy with and without pneumatic compression for treatment of lipedema: a pilot study. *Lymphology* 2008;41:40-44.

- Szolnoky G, Nemes A, Gavaller H, Forster T, Kemeny L. Lipedema is associated with increased aortic stiffness. *Lymphology* 2012;45:71-79.
- Szolnoky, G., Varga, E., Varga, M., Tuczai, M., Dosa-Racz, E., & Kemény, L. (2011). Lymphedema treatment decreases pain intensity in lipedema. *Lymphology*, 44(4), 178-182.
- Tendler, D., Lin, S., Yancy, W. S., Mavropoulos, J., Sylvestre, P., Rockey, D. C., & Westman, E. C. (2007). The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Digestive diseases and sciences*, 52(2), 589-593.
- Ter, S. E., Alavi, A., Kim, C. K., & Merli, G. (1993). Lymphoscintigraphy. A reliable test for the diagnosis of lymphedema. *Clinical nuclear medicine*, 18(8), 646-654.
- Thangapazham, R. L., Sharad, S., & Maheshwari, R. K. (2013). Skin regenerative potentials of curcumin. *Biofactors*, 39(1), 141-149.
- Tidhar, D., & Katz-Leurer, M. (2010). Aqua lymphatic therapy in women who suffer from breast cancer treatment-related lymphedema: a randomized controlled study. *Supportive Care in Cancer*, 18(3), 383-392.
- Tiwari A1, Myint F, Hamilton G. Management of lower limb lymphoedema in the United Kingdom. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31:311-315.
- Tiwari, A., Cheng, K. S., Button, M., Myint, F., & Hamilton, G. (2003). Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. *Archives of surgery*, 138(2), 152-161.
- Toland, H. M., McCloskey, K. D., Thornbury, K. D., McHale, N. G., & Hollywood, M. A. (2000). Ca²⁺-activated Cl⁻ current in sheep lymphatic smooth muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 279(5), C1327-C1335.

- Torre YS, Wadea R, Rosas V2, Herbst KL. Lipedema: friend and foe. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018;33. doi:10.1515/hmbci-2017-0076.
- Torres-Paoli, D., & Sánchez, J. L. (2000). Primary cutaneous B-cell lymphoma of the leg in a chronic lymphedematous extremity. *The American Journal of Dermatopathology*, 22(3), 257-260.
- Totsch, S. K., Waite, M. E., Tomkovich, A., Quinn, T. L., Gower, B. A., & Sorge, R. E. (2016). Total Western diet alters mechanical and thermal sensitivity and prolongs hypersensitivity following complete Freund's adjuvant in mice. *The Journal of Pain*, 17(1), 119-125.
- Tschentscher, M., Niederseer, D., & Niebauer, J. (2013). Health benefits of Nordic walking: a systematic review. *American journal of preventive medicine*, 44(1), 76-84.
- Ueno, T., Futagami, A., Mitsuishi, T., Niimi, Y., Shimoda, T., & Kawana, S. (2009). Basal cell carcinoma arising on a chronic lymphedematous leg. *The Journal of Dermatology*, 36(12), 646-648.
- Vendelbo, M. H., Møller, A. B., Christensen, B., Nellemann, B., Clasen, B. F. F., Nair, K. S., ... & Møller, N. (2014). Fasting increases human skeletal muscle net phenylalanine release and this is associated with decreased mTOR signaling. *PLoS One*, 9(7), e102031.
- Vignes S, Vidal F, Arrault M. Specialized consultations in a hospital-based referral center for patients suspected of having limb lymphedema: impact on diagnosis. *Vasc Med* 2017;22:331-336.
- Vignes, S., Porcher, R., Arrault, M., & Dupuy, A. (2011). Factors influencing breast cancer-related lymphedema volume after intensive decongestive physiotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 19(7), 935-940.

- Volek, J. S., Fernandez, M. L., Feinman, R. D., & Phinney, S. D. (2008). Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Progress in lipid research*, 47(5), 307-318.
- Volek, J. S., Sharman, M. J., Love, D. M., Avery, N. G., Scheett, T. P., & Kraemer, W. J. (2002). Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 51(7), 864-870.
- Warren AG, Janz BA, Borud LJ, Slavin SA. Evaluation and management of the fat leg syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:9e-15e.
- Warren Peled A, Kappos EA. Lipedema: diagnostic and management challenges. *Int J Womens Health* 2016;8:389-395.
- Waxler JL, Guardino C, Feinn RS, Lee H, Pober BR, Stanley TL. Altered body composition, lipedema, and decreased bone density in individuals with Williams syndrome: a preliminary report. *Eur J Med Genet* 2017;60:250-256.
- Weiner, R. (2015). Adipositas–Wann ist der Chirurg gefragt?. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 140(01), 29-33.
- Weitman, E. S., Aschen, S. Z., Farias-Eisner, G., Albano, N., Cuzzone, D. A., Ghanta, S., ... & Mehrara, B. J. (2013). Obesity impairs lymphatic fluid transport and dendritic cell migration to lymph nodes. *PloS one*, 8(8), e70703.
- Wenczl E, Daroczy J. Lipedema, a barely known disease: diagnosis, associated diseases and therapy [in Hungarian]. *Orv Hetil* 2008;149:2121-2127

- Westman, E. C., Mavropoulos, J., Yancy, W. S., & Volek, J. S. (2003). A review of low-carbohydrate ketogenic diets. *Current atherosclerosis reports*, 5(6), 476-483.
- Westman, E. C., Volek, J. S., & Phinney, S. D. (2010). *New Atkins for a new you: the ultimate diet for shedding weight and feeling great*. Random House.
- Wienert, V., Földi, E., Jünger, M., Partsch, H., Rabe, E., Rapprich, S., ... & Waldermann, F. (2009). Lipödem. *Phlebologie*, 38(04), 164-167.
- Witte, C. L., Witte, M. H., Unger, E. C., Williams, W. H., Bernas, M. J., McNeill, G. C., & Stazzone, A. M. (2000). Advances in imaging of lymph flow disorders. *Radiographics*, 20(6), 1697-1719.
- Wold LE, Hines EA Jr, Allen EV. Lipedema of the legs; a syndrome characterized by fat legs and edema. *Ann Intern Med* 1951;34:1243-1250.
- Wollina U, Heinig B, Schonlebe J, Nowak A. Debulking surgery for elephantiasis nostras with large ectatic podoplanin-negative lymphatic vessels in patients with lipo-lymphedema. *Eplasty* 2014;14:e11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944717/>
- Wollina U, Heinig B. Treatment of lipedema by low-volume micro-cannular liposuction in tumescent anesthesia: results in 111 patients. *Dermatol Ther* 2019;32:e12820. doi:10.1111/dth.12820
- Woodward, A. H., Ivins, J. C., & Soule, E. H. (1972). Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer*, 30(2), 562-572.
- World Health Organization website. Lymphatic filariasis. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/en/> . Accessed April 28, 2017.

- Xu Y, Lopez M. Central regulation of energy metabolism by estrogens. *Mol Metab* 2018;15:104-115.
- Xu Y, Nedungadi TP, Zhu L, et al. Distinct hypothalamic neurons mediate estrogenic effects on energy homeostasis and reproduction. *Cell Metab* 2011;14:453-465.
- Yamamoto, T., & Koshima, I. (2014). A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plastic and reconstructive surgery*, 133(6), 887e-888e.
- Yancy, W. S., Almirall, D., Maciejewski, M. L., Kolotkin, R. L., McDuffie, J. R., & Westman, E. C. (2009). Effects of two weight-loss diets on health-related quality of life. *Quality of Life Research*, 18(3), 281-289.
- Yang, W. S., Lee, W. J., Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., Chao, C. L., ... & Chuang, L. M. (2001). Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(8), 3815-3819.
- Youm, Y. H., Nguyen, K. Y., Grant, R. W., Goldberg, E. L., Bodogai, M., Kim, D., ... & Dixit, V. D. (2015). The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nature medicine*, 21(3), 263-269.
- Yudkin, J. S. (2007). Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, 39(10), 707-709.
- Zaleska, M. T., & Olszewski, W. L. (2017). Serum immune proteins in limb lymphedema reflecting tissue processes caused by lymph stasis and chronic dermato-lymphangio-adenitis (Cellulitis). *Lymphatic Research and Biology*, 15(3), 246-251.
- Zawieja, S. D., Wang, W., Wu, X., Nepiyushchikh, Z. V., Zawieja, D. C., & Muthuchamy, M. (2012). Impairments in the intrinsic contractility of

mesenteric collecting lymphatics in a rat model of metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 302(3), H643-H653.

- Zechner U, Kohlschmidt N, Kempf O, et al. Familial Sotos syndrome caused by a novel missense mutation, C2175S, in NSD1 and associated with normal intelligence, insulin dependent diabetes, bronchial asthma, and lipedema. *Eur J Med Genet* 2009;52:306-310.
- Zhai, Q., Rahardjo, H., Satyanaga, A., Zhu, Y., Dai, G., & Zhao, X. (2021). Estimation of wetting hydraulic conductivity function for unsaturated sandy soil. *Engineering Geology*, 285, 106034.