



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Małgorzata Jeziorek

Ocena skuteczności interwencji dietetycznej  
u pacjentów w celu zmniejszenia obrzęku  
tłuszczowego

ROZPRAWA DOKTORSKA



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

*Ocena skuteczności interwencji dietetycznej u pacjentów  
w celu zmniejszenia obrzęku tłuszczowego*

*The assessment of the effectiveness of dietary intervention in patients with  
lipedema*

**mgr Małgorzata Jeziorek**

**Katedra i Zakład Dietetyki i Bromatologii**

**Wydział Farmaceutyczny**

**Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu**

**Promotor:** dr hab. Bożena Regulska-Iłow, prof. UMW

Wrocław, 2023

*Pragnę podziękować osobom, bez których stworzenie tej rozprawy doktorskiej  
nie byłoby możliwe.*

*Panu Profesorowi dr hab. Andrzejowi Szubie za inicjatywę wykonania pracy  
badawczej z udziałem pacjentek z obrzękiem tłuszczowym, które tak licznie  
i chętnie zgłaszały się do udziału w projekcie. Dziękuję także za zaufanie  
i wsparcie na poszczególnych etapach tworzenia pracy.*

*Mojej Pani Promotor dr hab. Bożenie Regulskiej-Iłow, prof. UMW za opiekę  
merytoryczną, cenne uwagi, sugestie oraz motywację do pisania pracy.*

*Współpracownikom i Koleżankom z Katedry i Kliniki Angiologii, Nadciśnienia  
Tętniczego i Diabetologii: mgr Monice Sowicz, mgr Agnieszce Adaszyńskiej  
oraz dr Angelice Chachaj za pomoc merytoryczną oraz całe okazane wsparcie  
podczas tworzenia pracy.*

## Spis treści

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską .....	5
2. Streszczenie w języku polskim .....	6
3. Streszczenie w języku angielskim (Abstract) .....	8
4. Wykaz stosowanych skrótów .....	10
5. Wprowadzenie .....	12
6. Cel pracy .....	15
7. Materiał i metody .....	16
7.1 Charakterystyka grupy badanej .....	16
7.2 Ocena spoczynkowej przemiany materii .....	16
7.3 Pomiary antropometryczne oraz analiza składu ciała .....	18
7.4 Interwencja dietetyczna .....	18
7.5 Analiza statystyczna .....	19
8. Publikacje .....	22
8.1 Publikacja nr 1. <i>Comparison of actual and predicted resting metabolic rate in women with lipedema</i> .....	22
8.2 Publikacja nr 2. <i>The effect of a low-carbohydrate, high-fat diet versus moderate-carbohydrate and fat diet on body composition in patients with lipedema</i> .....	35
9. Wyniki i podsumowanie .....	53
10. Wnioski .....	58
11. Piśmiennictwo .....	59
12. Załączniki .....	65
12.1 Dorobek naukowy .....	65
12.2 Zgoda Komisji Bioetycznej .....	67
12.3 Oświadczenia współautorów .....	70

## 1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Lp.	Opis bibliograficzny	IF	PK
1.	Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa, Bożena Regulska-Ilow. <b>Comparison of actual and predicted resting metabolic rate in women with lipedema.</b> <i>Lymphatic Research and Biology</i> . 2023, Jan 20. DOI: 10.1089/lrb.2022.0084. [Ahead of print]	2,349	70
2.	Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa, Bożena Regulska-Ilow. <b>The Effect of a Low-Carbohydrate, High-Fat Diet versus Moderate-Carbohydrate and Fat Diet on Body Composition in Patients with Lipedema.</b> <i>Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy</i> . 2022, Aug 22; 15:2545-2561. DOI: 10.2147/DMSO.S377720.	3,249	100
<b>Suma</b>		5,598	170

## 2. Streszczenie w języku polskim

**Wprowadzenie:** obrzęk tłuszczowy (lipedema) to zaburzenie polegające na nadmiernym odkładaniu się podskórnej tkanki tłuszczowej, które zazwyczaj obejmuje uda, pośladki i podudzia, z wyłączeniem stóp. Objawy kliniczne obrzęku tłuszczowego to wyraźna dysproporcja między górną a dolną częścią ciała, puchnięcie nóg, łatwe siniaczenie i ból w kończynach dolnych. Choroba ta występuje prawie wyłącznie u kobiet i szacuje się, że dotyczy około 11.0% światowej populacji. Obrzęk tłuszczowy często współwystępuje z otyłością, której leczenie jest kluczowym elementem terapii tego schorzenia. Interwencja dietetyczna powinna polegać na zastosowaniu diety o obniżonej wartości energetycznej oraz odpowiedniej proporcji makroskładników energetycznych.

**Cel:** celem pierwszej publikacji było porównanie rzeczywistej wartości spoczynkowej przemiany materii (aRMR, ang. actual resting metabolic rate) do wartości przewidywanej spoczynkowej przemiany materii (pRMR, ang. predicted resting metabolic rate) u pacjentek z obrzękiem tłuszczowym. Celem drugiej publikacji było porównanie skuteczności dwóch diet: niskowęglowodanowej i wysokotłuszczowej (LCHF, ang. low carbohydrate high fat) oraz o umiarkowanej zawartości tłuszczu i węglowodanów (MFMC, ang. medium fat medium carbohydrate) w zmniejszaniu masy ciała, parametrów składu ciała i obwodów kończyn dolnych u pacjentek z obrzękiem tłuszczowym.

**Materiał i metody:** do badania zakwalifikowano 108 kobiet ze zdiagnozowanym obrzękiem tłuszczowym kończyn dolnych. aRMR mierzono doświadczalnie metodą kalymetrii pośredniej (IC, ang. indirect calorimetry). pRMR szacowano metodami obliczeniowymi i oceniano przy użyciu bioimpedancji elektrycznej (BIA, ang. bioelectric impedance analysis). w drugiej publikacji badane kobiety zostały podzielone na dwie grupy. w jednej grupie zastosowano niskowęglowodanową i wysokotłuszczową dietę (LCHF), a w drugiej dietę

o umiarkowanej zawartości tłuszczu i węglowodanów (MFMC). Obie diety zastosowano przez 16 tygodni. Pomiary antropometryczne oraz pomiar parametrów składu ciała wykonano na początku i na końcu badania.

**Wyniki:** średnia wartość aRMR w grupie badanej wynosiła  $1705.2 \pm 320.7$  kcal/dobę. Wykazano, że zgodność wartości RMR otrzymanych metodami obliczeniowymi w porównaniu z wartościami RMR uzyskanymi metodą IC jest niska (<60%). Wykazano, że po 16 tygodniach stosowania obu diet istotnie zmniejszyła się masa ciała oraz wartości większości parametrów antropometrycznych i parametrów składu ciała.

**Wnioski:** żadna z metod obliczeniowych zastosowanych w niniejszej pracy nie jest odpowiednia do szacowania RMR wśród badanych pacjentek z obrzękiem tłuszczowym. Wyniki tej pracy wskazują, że konieczne jest zaproponowanie nowego równania matematycznego służącego do szacowania RMR wśród pacjentek z obrzękiem tłuszczowym. Dieta LCHF była skuteczniejsza w zmniejszaniu masy ciała, zawartości tkanki tłuszczowej oraz obwodów ciała, w tym kończyn dolnych, w porównaniu do diety MFMC u badanych pacjentek z obrzękiem tłuszczowym.

**Słowa kluczowe:** obrzęk tłuszczowy; spoczynkowa przemiana materii; kalorymetria pośrednia; metoda bioimpedancji elektrycznej; analiza składu ciała; dieta niskowęglowodanowa wysokotłuszczowa; dieta z niskim indeksem glikemicznym; dieta przeciwzapalna.

### 3. Streszczenie w języku angielskim (Abstract)

**Introduction:** lipedema is a disorder characterized by an excessive accumulation of subcutaneous body fat, mainly bilateral and symmetrical accumulation of fat deposits, particularly in the lower extremities excluding feet. Clinical symptoms of lipedema are marked disproportion between upper and lower body, swelling, easy bruising and pain. Lipedema is a common disorder almost exclusively found in women. It may affect approximately 11.0% of adult woman worldwide. Management of co-occurring obesity among patients with lipedema is a key component in its treatment. Dietary intervention should base on a a calorie-reduced diet and an adequate macronutrients intake.

**Purpose:** first study aimed to compare actual resting metabolic rate (aRMR) with predicted resting metabolic rate (pRMR) in women with lipedema. The aim of second study was to compare effectiveness of two diets: low-carbohydrate-high-fat diet (LCHF) and medium-fat-medium-carbohydrate diet (MFMC) in body weight, body fat and limb circumference reduction in patients with lipedema.

**Material and methods:** a total of 108 women diagnosed with lipedema were enrolled in the study. aRMR was obtained by indirect calorimetry (IC). pRMR was estimated with predictive equations and BIA (bioelectric impedance analysis). In the second study women were divided into 2 groups and submitted to 1 of the 2 diets for 16 weeks. Anthropometric measurements and body composition parameters were collected at the beginning and end of the study.

**Results:** the mean aRMR in the study group was  $1705.2 \pm 320.7$  kcal/day. The first study found the agreement of predictive equations compared to IC is low (<60%). Body weight and most of anthropometric parameters decreased significantly in both groups after 16 weeks of diets.

**Conclusions:** none of the equations used in this study are appropriate for estimating the RMR among the studied patients with lipedema. Results of this study indicate it is necessary to



propose a new equation for lipedema patients in the future. The LCHF diet was more effective than MFMC in body weight, body fat and lower limb circumferences reduction.

**Keywords:** lipedema; resting metabolic rate; indirect calorimetry; bioelectric impedance analysis; body composition analysis; low carbohydrate high fat diet; low-glycemic index diet; anti-inflammatory diet

## 4. Wykaz stosowanych skrótów

- AGEs** - Advanced Glycation End-Products (pl., zaawansowane końcowe produkty glikacji)
- aRMR** – actual resting metabolic rate (pl., rzeczywista spoczynkowa przemiana materii)
- BIA** - bioelectric impedance analysis (pl., analiza metodą bioimpedancji elektrycznej)
- BMI** – body mass index (pl., wskaźnik masy ciała)
- EQ-5D** - European Quality of Life (pl., Europejska Skala Jakości Życia)
- FAO** - Food Agriculture Organization (pl., Organizacja Narodów Zjednoczonych do spraw Wyżywienia i Rolnictwa)
- IC** – indirect calorimetry (pl., kalorymetria pośrednia)
- IOM** - the Institute of Medicine (pl., Instytut Medycyny)
- LCHF** - low-carbohydrate-high-fat diet (pl., dieta niskowęglowodanowa wysokotłuszczowa)
- LBM** - lean body mass (pl., beztłuszczowa masa ciała)
- MBF** - mass body fat (pl., masa tkanki tłuszczowej)
- MFMC** - medium-fat-medium-carbohydrate diet (pl., dieta o umiarkowanej zawartości tłuszczu i węglowodanów)
- mMeD** - modified Mediterranean diet (pl., zmodyfikowana dieta Śródziemnomorska)
- MUFA** - monounsaturated fatty acids (pl., jednonienasycone kwasy tłuszczowe)
- n-3** - omega-3 polyunsaturated fatty acids (pl., wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega -3)
- n-6** - omega-6 polyunsaturated fatty acids (pl., wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega – 6)
- PAL** - physical activity level (pl., współczynnik aktywności fizycznej)
- PBF** - percentage of body fat (pl., procentowa zawartość tkanki tłuszczowej)
- pRMR** – predictive resting metabolic rate (pl., szacunkowa spoczynkowa przemiana materii)

**PCA** - principal component analysis (pl., analiza czynnikowa)

**PUFA** - polyunsaturated fatty acids (pl., wielonienasycone kwasy tłuszczowe)

**RMR** - resting metabolic rate (pl., spoczynkowa przemiana materii)

**SFA** - saturated fatty acid (pl., nasycone kwasy tłuszczowe)

**SLM** - soft lean mass (pl., masa tkanek miękkich)

**SMM** - soft muscle mass (pl., masa tkanki mięśniowej)

**TBW** - total body water (pl., całkowita zawartość wody)

**USDA** - U.S. Department of Agriculture (pl., Ministerstwo Rolnictwa USA)

**VEGF** - vascular endothelial growth factor (pl., czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego)

**VFL** - visceral fat level (pl., zawartość wisceralnej tkanki tłuszczowej)

**VO<sub>2</sub>** - maximal oxygen consumption (pl., pobór tlenu)

**VCO<sub>2</sub>** - carbon dioxide output (pl., wydalanie dwutlenku węgla)

**WHO** – World Health Organization (pl., Światowa Organizacja Zdrowia)

**WHR** - waist-hip ratio (pl., wskaźnik pas – biodra)

## 5. Wprowadzenie

Obrzęk tłuszczowy (lipedema) to zaburzenie polegające na nadmiernym i symetrycznym nagromadzeniu tkanki tłuszczowej szczególnie w kończynach dolnych, bez zajęcia stóp, które charakteryzuje się bolesnością (spontaniczną lub palpacyjną) [1]. Obrzęk tłuszczowy jest powszechnie występującym zaburzeniem prawie wyłącznie wśród kobiet. Szacuje się, że dotyczy około 11,0% kobiet na świecie [2]. Do typowych objawów klinicznych choroby należą: nieproporcjonalna dystrybucja tkanki tłuszczowej w dolnej części ciała, wyraźna dysproporcja między górną a dolną częścią ciała, bolesność kończyn, łatwe siniaczenie oraz puchnięcie kończyn. Początek choroby najczęściej występuje w czasie istotnych zmian hormonalnych: w okresie dojrzewania, po ciąży lub w okresie menopauzy [2,3]. Bolesność tkanki tłuszczowej występuje u 89,7% pacjentek z obrzękiem tłuszczowym. Etiologia występowania bólu nie została w pełni poznana, ale za jego przyczynę został uznany nasilony stan zapalny, ucisk rozrastającej się tkanki tłuszczowej na nerwy obwodowe oraz gromadzenie się płynów w miejscu zajętych przez obrzęk tłuszczowy [2]. Charakterystyczny dla obrzęku tłuszczowego ból oraz ograniczenie mobilności pacjentek są mocno związane z obniżeniem jakości ich życia oraz pogorszeniem funkcjonowania psychicznego. Zaburzenia w sferze psychologicznej są związane z obniżoną samooceną, odczuciem lęku, izolacji społecznej, brakiem akceptacji własnego ciała i odczuciem stresu związanym z wyglądem zewnętrznym [2,4,5]. Pacjentki często doświadczają stygmatyzacji z powodu swojego wyglądu [6]. Ze względu na wysoki odsetek pacjentów z zaburzeniami psychologicznymi, w tym zaburzeniami odżywiania, każdej zmianie diety powinno towarzyszyć wsparcie psychologiczne [7].

Obrzęk tłuszczowy często jest błędnie diagnozowany jako otyłość, niemniej jednak otyłość może z nim współwystępować [8]. Jednym z charakterystycznych objawów choroby jest regularny przyrost masy ciała, co wiąże się ze zwiększaniem zawartości tkanki tłuszczowej

w obrębie kończyn dolnych [9]. Dlatego leczenie otyłości wśród pacjentów z obrzękiem tłuszczowym jest kluczowym elementem terapii tego zaburzenia [10,11]. Zmniejszenia masy ciała można dokonać poprzez wdrożenie odpowiedniej diety o obniżonej wartości energetycznej oraz spokojnej aktywności fizycznej, np. maszerowania, pływania, pilatesu czy jogi [8-12]. Autorzy wielu wytycznych dotyczących postępowania w obrzęku tłuszczowym wskazują, że utrata masy ciała i zawartości tkanki tłuszczowej jest bardzo utrudniona wśród pacjentów, szczególnie z kończyn dolnych [7,8,10,13-16]. Utrata masy ciała nie jest skuteczna, ponieważ nie prowadzi do zmniejszenia lipodemicznej tkanki tłuszczowej [3]. Wskazuje się, że u 95,0% pacjentów z obrzękiem tłuszczowym nie dochodzi do utraty tkanki tłuszczowej z obszarów zajętych chorobą [17]. Nieleczony obrzęk tłuszczowy wraz ze współwystępującą otyłością mogą przyczyniać się do progresji choroby oraz do wystąpienia wtórnego obrzęku limfatycznego [2,8].

Prawidłowe oszacowanie spoczynkowej przemiany materii (RMR, ang. Resting Metabolic Rate) umożliwia wdrożenie odpowiedniego deficytu energetycznego. RMR jest jedną ze składowych całkowitego wydatku energetycznego stanowiąc około 60-75% jego wartości [18]. Jest to wartość energii wydatkowanej przez organizm w stanie spoczynku w ciągu 24 godzin w celu utrzymania podstawowych funkcji życiowych. RMR stanowi minimalną wymaganą podaż energii w ciągu doby [19,20]. Wartość RMR może być mierzona metodą kalorymetrii pośredniej, metodą bioimpedancji elektrycznej lub metodami obliczeniowymi [20].

Autorzy prac wskazują, że obrzęk tłuszczowy jest zaburzeniem charakteryzującym się występowaniem stanu zapalnego, który jest niezależny od współwystępującej otyłości. Mechanizm występowania stanu zapalnego w obrzęku tłuszczowym nie został do końca wyjaśniony [2,12,21]. Dlatego dieta przyczyniająca się do zmniejszenia stanu zapalnego w organizmie może być skuteczna w terapii choroby [21,22]. Zalecenia żywieniowe w obrzęku tłuszczowym dostarczają ogólnych informacji, wskazujących na to, że dieta powinna

charakteryzować się niską zawartością rafinowanych węglowodanów, szczególnie cukrów dodanych (zwłaszcza fruktozy) i rafinowanych produktów zbożowych. w diecie należy ograniczyć zawartość produktów pochodzenia zwierzęcego i zawierających dużo soli. Dieta powinna przede wszystkim charakteryzować się dużą zawartością nieprzetworzonych produktów, głównie pochodzenia roślinnego, dużą zawartością różnokolorowych warzyw, owoców (z wykluczeniem soków) oraz fermentowanych produktów. w diecie należy także wykorzystywać zioła do przyprawiania potraw [22]. Autorzy badań wskazują na potencjalną skuteczność diety ketogennej w terapii obrzęku tłuszczowego, jednak dotąd nie została ona potwierdzona badaniami interwencyjnymi [2,12,16].

Do tej pory nie opublikowano żadnych badań porównujących skuteczność różnych modeli żywieniowych w leczeniu pacjentów z obrzękiem tłuszczowym. Dlatego wykazanie związku między konkretnym postępowaniem żywieniowym a zmniejszaniem obrzęku tłuszczowego może mieć strategiczny wpływ na rozwój działań związanych z leczeniem i zapobieganiem progresji tej jednostki chorobowej.

## 6. Cel pracy

Celem pierwszej publikacji było porównanie rzeczywistej wartości spoczynkowej przemiany materii (aRMR, ang. actual resting metabolic rate) mierzonej metodą kalorymetrii pośredniej (IC, ang. indirect calorimetry) do przewidywanej wartości RMR (pRMR, ang. predicted resting metabolic rate) szacowanej metodami obliczeniowymi i metodą bioimpedancji elektrycznej u pacjentek z obrzękiem tłuszczowym.

Celem drugiej publikacji było porównanie skuteczności dwóch diet: z niską zawartością węglowodanów i wysoką zawartością tłuszczu (LCHF, ang. low carbohydrate high fat diet) oraz z umiarkowaną zawartością tłuszczu i umiarkowaną zawartością węglowodanów (MFMC, ang. medium fat medium carbohydrate diet) w zmniejszaniu masy ciała, zawartości tkanki tłuszczowej i obwodów kończyn dolnych u pacjentek z obrzękiem tłuszczowym.

## 7. Materiał i metody

### 7.1 Charakterystyka grupy badanej

Do badania zakwalifikowano 108 kobiet ze zdiagnozowanym obrzękiem tłuszczowym kończyn dolnych ( $n = 108$ ). Diagnoza została postawiona przez lekarza angiologa na podstawie typowych objawów klinicznych [3]. Badanie przeprowadzono w Zakładzie Dietetyki, Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (Wrocław, Polska). Badanie rozpoczęto w czerwcu 2019 r., a zakończono w czerwcu 2021 r. Kryteriami wykluczającymi z badania były: obrzęk limfatyczny kończyn dolnych oraz czynniki uniemożliwiające wykonanie analizy składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej: ciąża, obecność metalowych elementów, rozrusznika serca, stentów lub innych elementów emitujących sygnały elektryczne w ciele badanego.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej i uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu (Nr KB - 456/2019).

### 7.2 Ocena spoczynkowej przemiany materii

Rzeczywistą spoczynkową przemianę materii (aRMR) mierzono metodą kalorymetrii pośredniej (IC) przy użyciu urządzenia FitMate WM (Cosmed, Rzym, Włochy). Kalorymetria pośrednia jest uważana za złoty standard do oceny RMR. Wartość RMR otrzymywana jest poprzez pomiar zużycia tlenu ( $VO_2$ ) i produkcji dwutlenku węgla ( $VCO_2$ ). RMR zostaje obliczony na podstawie analizy wymiany gazowej za pomocą równania Weira (REE



(kcal/dzień) =  $[(VO_2 \times 3,941) + (VCO_2 \times 1,11)] \times 1440$  [19]. Pomiar RMR wykonywano w godzinach porannych, na czczo. Badane kobiety zostały wcześniej poinstruowane, aby przez minimum 8 godzin przed pomiarem unikać spożycia żywności i napojów (za wyjątkiem wody) oraz na 48 godzin przed pomiarem nie wykonywać intensywnych ćwiczeń fizycznych. Pomiar był wykonywany w pozycji leżącej w wentylowanym i zaciemnionym pomieszczeniu o umiarkowanej temperaturze (22-26 C°) [18,23]. Uczestnikom polecono, aby do badania przystąpili rano, po przespanej nocy przez minimum 7-9 godzin. Przed wykonaniem pomiaru dla każdego z uczestników przeznaczono 15 minut na odpoczynek w pozycji siedzącej w celu zoptymalizowania warunków pomiarowych. Uczestnicy zostali podłączeni do urządzenia pomiarowego, wykorzystując do tego specjalnie przeznaczoną maseczkę połączoną z urządzeniem pomiarowym przy pomocy drenu próbkującego. Czas wykonywania pomiaru wynosił od 10 do 20 minut. Pomiar wykonywano w odosobnieniu, tak aby odizolować uczestnika od zewnętrznego hałasu. Przed każdym pomiarem urządzenie zostało skalibrowane [24]. w trakcie całego procesu pomiarowego jego przebieg był monitorowany na ekranie urządzenia. Uczestnicy badania zostali poinformowani o dokładnym przebiegu procedury przed rozpoczęciem badania.

Przewidywaną wartość spoczynkowej przemiany materii (pRMR) obliczono wykorzystując następujące formuły matematyczne: Harrisa-Benedicta [25], Mifflina i wsp. [26], Bernstein i wsp. [27], Owen i wsp. [28], FAO/WHO [29], Cunninghama [30], Müller i wsp. [31], Kortha i wsp. [32], Lazzar i wsp. [33], Huanga i wsp. [34], Henry'go [35] oraz Institute of Medicine [36]. Parametrami wykorzystanymi w formułach matematycznych były: wiek, wysokość i masa ciała lub zawartość beztłuszczowej masy ciała. Przewidywaną wartość spoczynkowej przemiany materii uzyskano również przy wykorzystaniu metody BIA, w której urządzenie pomiarowe oszacowało RMR na podstawie zawartości beztłuszczowej masy ciała w organizmie.

### 7.3 Pomiary antropometryczne oraz analiza składu ciała

W celu wykonania pomiarów antropometrycznych oraz parametrów składu ciała użyto wzrostomierza TANITA HR- 001 (Tanita, Japonia) oraz 8-elektrodowego analizatora składu ciała Jawon Medical X-Contact 353 (Jawon Medical co., Ltd., Republika Korei). Na ich podstawie uzyskano parametry takie jak: wysokość ciała [cm], masa ciała [kg], udział tkanki tłuszczowej [%], zawartość tkanki tłuszczowej [kg], beztłuszczowej masy ciała [kg] oraz wskaźnik zawartości tkanki wisceralnej w organizmie. Badanych poinstruowano, aby przed przystąpieniem do badania nie spożywali żywności i napojów przez 4 godziny, nie uprawiali intensywnej aktywności fizycznej przez 12 godzin i nie stosowali leków diuretycznych przez 6 godzin. BMI (ang. Body Mass Index) uczestniczek badania wyliczono jako stosunek masy ciała [kg] do wzrostu [m] podniesionego do kwadratu. Obwód pasa, bioder, ud i łydek zmierzono za pomocą standardowej taśmy pomiarowej z dokładnością do 1 cm. WHR (ang. Waist Hip Ratio) policzono jako stosunek obwodu pasa do obwodu bioder.

### 7.4 Interwencja dietetyczna

Uczestniczki badania zostały podzielone na dwie grupy. Pacjentki zgłaszające się do udziału w badaniu między styczniem a październikiem 2020 r. zostały zakwalifikowane do pierwszej grupy, a pacjentki zgłaszające się od listopada do czerwca 2021 były kwalifikowane do drugiej grupy.

W pierwszej grupie zastosowano dietę o średniej zawartości tłuszczu i węglowodanów (MFMC, medium fat medium carbohydrate diet) a w drugiej grupie zastosowano dietę charakteryzującą się niską zawartością węglowodanów i wysoką zawartością tłuszczu (LCHF, low carbohydrate high fat diet). Obie diety zastosowano przez okres 16 tygodni. Pomiary

antropometryczne, parametry składu ciała oraz obwody ciała, w tym kończyn dolnych, zostały zgromadzone na początku i na końcu badania. Uczestniczki w każdym tygodniu trwania badania kontaktowały się z dietetykiem w celu oceny stopnia przestrzegania diety oraz samokontroli masy ciała. Badanie ukończyło 91 pacjentek (n=46, MFMC oraz n=45, LCHF). w trakcie trwania badania 17 uczestniczek zrezygnowało ze stosowania diety (11 osób w grupie MFMC i 6 osób w grupie LCHF).

Każda z uczestniczek badania otrzymała indywidualny 7-dniowy plan żywieniowy wraz ze szczegółową listą zakupów na cały tydzień. Plany żywieniowe zostały ułożone przez dietetyka przy użyciu programu Dietetyk Pro (Dietetyk Pro, Wrocław, Polska). Wszystkie diety zostały indywidualnie zmodyfikowane i dopasowane do preferencji żywieniowych oraz stylu życia pacjentek z zachowaniem zasad stosowanej interwencji żywieniowej. Indywidualizacja planów żywieniowych miała na celu zwiększenie stopnia przestrzegania zasad diety przez pacjentki. Dodatkowo każda z pacjentek otrzymała szczegółowe zalecenia żywieniowe, które ułatwiały stosowanie planu żywieniowego.

## 7.5 Analiza statystyczna

W pierwszej publikacji wyniki przedstawiono w formie wartości średnich  $\pm$  odchylenie standardowe oraz minimalnych i maksymalnych wartości. Normalność rozkładu została sprawdzona nieparametrycznym testem Lillieforsa. Pomimo tego, iż rozkład częstości niektórych zmiennych odbiegał od normalnego (na podstawie testów Shapiro-Wilka lub Lillieforsa), analizy przeprowadzono metodami parametrycznymi. Wynikało to z dużej symetrii w histogramach częstości oraz liczebności próby ( $N > 100$ ), która została uznana za wystarczająco dużą, aby zastosować testy parametryczne, nawet jeśli naruszone zostało założenie o normalności rozkładu. Analizę korelacji Pearsona wykorzystano do oceny

zależności pomiędzy rzeczywistą wartością RMR (aRMR) a wartościami przewidywanymi (pRMR) otrzymywanymi metodami obliczeniowymi oraz metodą BIA. Porównania aRMR do pRMR z uwzględnieniem indywidualnych różnic dokonano metodą Bland-Altmana. Korelacje pomiędzy aRMR a parametrami składu ciała oceniano przy użyciu analizy korelacji Pearsona. Współczynniki korelacji Pearsona porównano za pomocą testu opartego na przekształceniu „r” na wartość „z” Fishera. w celu wyszczególnienia zmiennych najsilniej oddziałujących na wartość RMR, wykonano analizę czynnikową (PCA, principal component analysis).

W drugiej publikacji wyniki przedstawiono w formie wartości średnich  $\pm$  odchylenie standardowe lub mediany oraz wartości przypisane do Q1 i Q3. Normalność rozkładu została sprawdzona przy użyciu testu Shapiro-Wilka. w przypadku wystąpienia rozkładu różniącego się istotnie od normalnego stosowano testy nieparametryczne (U Manna-Whitneya dla prób niezależnych i Wilcoxon – dla pomiarów powtarzanych), w przeciwnym przypadku zastosowano test t-Studenta (przy wariacjach nie różniących się istotnie) lub Cochran-Coxa (przy wariacjach różniących się). Wariacje porównywanych zbiorów oceniono za pomocą testu Browna-Forsythe’a. Różnice w wartości energetycznej i odżywczej zastosowanych diet oceniono testem U-Manna-Whitneya. Różnice w stadium obrzęku tłuszczowego w punkcie wyjściowym w obu grupach oceniano za pomocą testu Chi-kwadrat, a wyjściowe różnice w masie i parametrach składu ciała oceniono przy pomocy testu t-Studenta i U Manna-Whitneya. Zmiany w parametrach antropometrycznych oraz składu ciała przed i po zastosowaniu obu interwencyjnych diet oceniono testem t-Studenta dla prób zależnych oraz testem Wilcoxon. w celu porównania różnic pomiędzy parametrami składu ciała wyjściowymi a końcowymi zastosowano trzy rodzaje testów: t-Studenta, Cochran-Coxa oraz U-Manna-Whitneya (w zależności od wyników testu sprawdzającego normalność rozkładu i testu sprawdzającego jednorodność wariacji). Korelacje pomiędzy wyjściowymi parametrami składu ciała a różnicą w tych wartościach po zastosowaniu obu diet oceniano wykorzystując korelację

Pearsona.

Wyniki dla wszystkich analiz uznano za istotne statystycznie, gdy  $p < 0,05$ . Do analizy statystycznej wyników wykorzystano program Statistica v 13.0, firmy StatSoft Inc. PL (StatSoft Inc., USA).

## **8. Publikacje**

### 8.1 Publikacja nr 1.

Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa,

Bożena Regulska – Iłow

*“Comparison of actual and predicted resting metabolic rate in  
women with lipedema”*



## Comparison of Actual and Predicted Resting Metabolic Rate in Women with Lipedema

Małgorzata Jeziorek, MS,<sup>1</sup> Andrzej Szuba, Prof.,<sup>2</sup> Krzysztof Kujawa, PhD,<sup>3</sup> and Bożena Regulaska-Ilow, PhD<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** An adequate dietary energy supply is particularly important in patients with lipedema as it promotes weight and fat loss. Accurate estimation of resting metabolic rate (RMR) allows implementing a proper calorie restriction diet in patients with lipedema. Our study aimed to compare actual resting metabolic rate (aRMR) with predicted resting metabolic rate (pRMR) in women with lipedema and to determine the association between individual body composition parameters, body mass index, and aRMR.

**Methods and Results:** A total of 108 women diagnosed with lipedema were enrolled in the study. aRMR was obtained by indirect calorimetry (IC) using FitMate WM metabolic system (Cosmed, Rome, Italy). pRMR was estimated with predictive equations and bioelectric impedance analysis (BIA). All body composition parameters were based on BIA. The mean aRMR in the study group was  $1705.2 \pm 320.7$  kcal/day. This study found the agreement of predictive equations compared to IC is low (<60%). Most methods of predicted RMR measurement used in our study significantly underpredicted aRMR in patients with lipedema. Therefore, the most applied equations remain useless in clinical practice in this specific population due to large individual differences among the studied women.

**Conclusions:** IC is the best tool to evaluate RMR in evaluated patients with lipedema. It is necessary to propose a new equation to RMR determination in clinical practice.

**Keywords:** lipedema, resting metabolic rate, indirect calorimetry, bioelectric impedance analysis, body composition analysis

### Introduction

LIPEDEMA IS A chronic lymphovascular disease almost exclusively found in women, which manifests as an excessive accumulation of subcutaneous adipose tissue.<sup>1</sup> It is characterized by pain and bilaterally symmetrical accumulation of adipose tissue, particularly in the lower part of the body, excluding feet.<sup>2</sup> Lipedema is associated with functional alterations of the lymphatic vasculature. An apparent contribution of lymphatic malfunction is observed.<sup>1</sup> Lipedema is estimated to affect ~11.0% of women worldwide.<sup>3</sup> Lipedema is often misdiagnosed as lymphedema or obesity, although patients with lipedema may be also obese.<sup>4,5</sup>

Obesity increases the risk of lipedema progression or developing obesity-related diseases, such as cardiovascular disease, type 2 diabetes, and osteoarthritis. Therefore, weight loss in patients with lipedema is the key element of lipedema management.<sup>4,5</sup> Diets that contribute to weight loss can improve patients' mobility and decrease the risk of developing secondary lymphedema.<sup>6</sup> Therefore, an adequate dietary energy supply is particularly important in patients with lipedema as it promotes weight and fat loss.

According to the lipedema management guidelines, weight loss is particularly difficult for patients with lipedema because popular weight loss programs do not promote lipedemic fat loss.<sup>4,6-10</sup> Since many patients with lipedema are

<sup>1</sup>Department of Dietetics and Bromatology, Faculty of Pharmacy, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland.

<sup>2</sup>Department of Angiology, Hypertension & Diabetology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland.

<sup>3</sup>Statistical Analysis Center, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland.

An earlier draft of this article was posted as a preprint at Research Square (DOI: 10.21203/rs.3.rs-1385192/v1).

overweight or obese, weight loss and reduction of overall adipose tissue can contribute to the treatment success.<sup>4,10</sup> In patients with lipedema, obesity is treated with a calorie restriction diet.<sup>6,8</sup> Therefore, accurate assessment of energy demand in patients with lipedema is crucial in clinical practice.

Correct estimation of resting metabolic rate (RMR) in patients with lipedema allows implementing a proper calorie restriction diet. RMR is one of the components of total energy expenditure, representing 60%–75% of its value during a non-active period.<sup>11,12</sup> It is the value of energy expended by the body at rest to maintain vital function during 24 hours.<sup>12,13</sup> RMR can be obtained by indirect calorimetry (IC), by bioelectric impedance analysis (BIA), or with predictive equations.<sup>13</sup> The main benefit of performing IC is the prevention of overfeeding among patients, thanks to the precise assessment and control of their energy needs. Obtaining actual resting metabolic rate (aRMR) with IC is considered the gold standard, particularly in patients with acute or chronic conditions.<sup>12</sup> However, performing IC in clinical routine requires specialist equipment, is expensive, and is not widely available.

If it is impossible to obtain RMR by IC, using predictive equations is the most common method of RMR assessment.<sup>13</sup> However, although predictive equations are relatively reliable in healthy individuals, they may be inaccurate in case of chronic diseases.<sup>12,13</sup> Predictive equations allow for a relatively quick and easy RMR estimation based on anthropometric parameters, such as height, weight, or body composition parameters (lean body mass [LBM]). Due to the disproportionate content of body fat (BF) on the legs compared to the upper body, body weight may not be a very useful parameter to assess RMR in patients with lipedema.<sup>6</sup> Another method for RMR estimation is BIA that estimates the corporal compartments, including LBM.<sup>13</sup> This method is related with lower costs than IC, and with relatively quick and easy implementation.<sup>13</sup>

RMR highly depends on age, height, body weight, sex, physical activity, and body composition, including LBM and BF. Other factors such as ethnicity, hormonal status, obesity, diet, and environmental and genetic factors also influence RMR.<sup>14,15</sup> There is a strong relationship between weight and RMR.<sup>14</sup> Many studies have confirmed that RMR is mostly dependent on the amount of LBM<sup>16–18</sup> and, to some extent, on the amount of BF.<sup>19</sup> LBM determines RMR in about 60%–70%, whereas BMF only in 5%–7%.<sup>20</sup>

To date, no one has reported a relationship between RMR and body composition in patients with lipedema. Due to disproportion between BF and LBM, the equations used among the general population may not apply. Our study aimed to compare aRMR with predicted resting metabolic rate (pRMR) in women with lipedema and to determine the association between individual body composition parameters and body mass index (BMI) with aRMR.

## Materials and Methods

The study included 108 women with lipedema. The participants were enrolled in the study between January 2020 and June 2021. Lipedema was diagnosed based on typical clinical symptoms.<sup>21</sup> Clinical evaluation and diagnosis of lipedema were confirmed by an angiologist. The mean age of

the study participants was 18–76 years ( $44.0 \pm 13.5$ ). Study exclusion criteria included diabetes mellitus, male sex, lymphedema of the legs, and factors that excluded BIA measurement: pregnancy, metal implants, pacemakers, stents, or other devices emitting electronic signals. The study was conducted at Wrocław Medical University, Wrocław, Poland. This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving patients were approved by the Bioethical Commission of Wrocław Medical University (No. KB-456/2019). Written informed consent was obtained from all patients before their enrollment.

### RMR assessment

Gas exchange was measured by IC with FitMate WM device (Cosmed, Rome, Italy). IC is considered the gold standard to measure RMR, by measuring oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ) and carbon dioxide production ( $\text{VCO}_2$ ). Breath exchanges are collected by the calorimeter for gas analysis and enable calculation of RMR using Weir's equation ( $\text{REE} (\text{kcal/day}) = [(\text{VO}_2 \times 3.941) + (\text{VCO}_2 \times 1.11)] \times 1440$ ).<sup>12</sup>

Before proceeding to the measurement, the study participants had been instructed to avoid food and drinks, except water, for 8 hours and vigorous exercise for 48 hours. The measurement was performed in the supine position (reclined), in a ventilated and darkened room, at a moderate temperature ( $22^\circ\text{C}$ – $26^\circ\text{C}$ ).<sup>11,22</sup> The study participants were examined in the morning after 7–9 hours of sleep. Before the measurement, participants were given 15 minutes to rest in a seated position to optimize measurement conditions. Then, they were asked to put on a Fitmate WM face mask. The measurement took 10–20 minutes and was performed in isolation to separate participants from external noise. Fitmate WM device was calibrated before every RMR assessment. Throughout the entire measurement process, its progress was monitored on the Fitmate WM screen.<sup>16</sup> The study participants were informed about the exact course of the procedure before the study commencement.

pRMR was calculated with the following predictive equations: Harris–Benedict,<sup>23</sup> Mifflin et al.,<sup>24</sup> Bernstein et al.,<sup>25</sup> Owen et al.,<sup>26</sup> FAO/WHO,<sup>27</sup> Cunningham,<sup>28</sup> Müller et al.,<sup>29</sup> Korth et al.,<sup>30</sup> Lazzer et al.,<sup>31</sup> Huang et al.,<sup>32</sup> Henry's,<sup>33</sup> and the Institute of Medicine<sup>34</sup> (Table 1). The equations included age/height/weight or LBM. pRMR was estimated also with BIA. The BIA device predicts RMR using equation with LBM.

### Measurement of body composition parameters using BIA

Body composition parameters and anthropometric measurements were performed with TANITA HR-001 growth meter (Tanita, Japan) and Jawon Medical X-Contact 353 8-electrode body composition analyzer (Jawon Medical co., Ltd., Republic of Korea). The following parameters were obtained: height [cm], weight [kg], percentage of BF [%], total body water [%], mass BF [kg], LBM [kg], soft tissue mass [kg], muscle tissue mass [kg], and visceral fat level (VFL). Before proceeding to the measurement, the study participants had been instructed to avoid food and drink for 4 hours, vigorous exercise for 12 hours, and taking diuretics for 6 hours. BIA was performed in the morning.



TABLE 1. PREDICTIVE EQUATIONS USED FOR RMR ESTIMATION

Equation	Description of the equation
Harris–Benedict <sup>23</sup>	$9.56 \times W + 1.85 \times H$ [cm] $-4.68 \times A + 655.09$
Mifflin et al <sup>24</sup>	$9.99 \times W + 6.2 \times H$ [cm] $-4.92 \times A - 161$
Bernstein et al <sup>25</sup>	$7.48 \times W - 0.42 \times H$ [cm] $-3 \times A + 844$
Owen et al <sup>26</sup>	$7.18 \times W + 795$
FAO/WHO <sup>27</sup>	$13.3 \times W + 334 \times H$ (m) $+35$ (age 18–30) $8.7 \times W - 25 \times H$ (m) $+865$ (age 31–60) $9.2 \times W + 637 \times H$ (m) $-302$ (age >60).
Cunningham <sup>28</sup>	$500 + (22 \times \text{LBM})$
Müller et al <sup>29</sup>	$(0.047 \times W + 0.01452 \times A + 3.21) \times 239$
Korth et al <sup>30</sup>	$(41.4 \times W + 35 \times H$ [cm] $-19.1 \times A - 1731.2)/4.186$
Lazzer et al <sup>31</sup>	$(0.042 \times W + 3.619 \times H$ (m) $-2.678) \times 239$
Huang et al <sup>32</sup>	$71.767 - 2.337 \times A + 257.293 \times G$ (women=0 and men=1) $+ 9.996$ $\times W + 4.132 \times H$ [cm] $+ 145.959 \times \text{DM}$ (nondiabetic=0 and diabetic=1)
Henry's <sup>33</sup>	$(0.0546 \times W + 2.33) \times 239$ (age 18–30) $(0.0407 \times W + 2.9) \times 239$ (age 31–60) $(0.0424 \times W + 2.38) \times 239$ (age >60).
IOM <sup>34</sup>	$247 - 2.637 \times A + 401 \times H$ (m) $+8.6 \times W$

A, age [years]; DM, diabetes mellitus; FAO, Food Agriculture Organization; G, gender; H, height; IOM, the Institute of Medicine; LBM, lean body mass [kg]; RMR, resting metabolic rate; W, weight [kg]; WHO, the World Health Organization.

BMI was calculated as the ratio of body weight [kg] to the square of height [m<sup>2</sup>]. BMI results were interpreted on the basis of the classification of index values suggested by WHO<sup>35</sup>: <18.5 kg/m<sup>2</sup>—underweight; 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>—normal weight; 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>—overweight; 30.0–34.9 kg/m<sup>2</sup>—obesity class I; 35.0–39.9 kg/m<sup>2</sup>—obesity class II; and >40.0 kg/m<sup>2</sup>—obesity class III. Waist and hip circumference were measured with a standard measuring tape with  $\pm 1$  cm accuracy. The mean value of the waist-hip ratio (WHR) was calculated as the ratio of waist to hip circumference.

#### Statistical analyses

The results were presented as mean value  $\pm$  standard deviation, as well as minimum and maximum values. Normality of data distribution in the analyzed groups was tested with the Lilliefors test. Although the frequency distribution of some variables (based on the Shapiro–Wilk or Lilliefors tests) differed from the normal distribution, the analyses were performed with parametric methods. It was reasoned by high symmetry of frequency histograms and large sample size ( $N > 100$ ), which is usually considered large enough to use parametric tests, even if the assumption of normal distribution is violated. Pearson correlation analysis was used to evaluate the relationship between aRMR and pRMR measured with BIA, as well as between aRMR and body composition parameters and BMI.

The consistency in individual measurements between aRMR and pRMR was assessed with the use of the Bland–Altman method.<sup>36</sup> Correlations between aRMR and body composition parameters and BMI were analyzed with Pearson correlation analysis. The Pearson correlation coefficient  $r$  was compared with the use of a test based on the transformation of  $r$  to Fisher's  $z$ -value. Since many body composition parameter variables are correlated, principal component analysis (PCA) was used to define a set of variables (principal components), among which each represents a group of strongly correlated variables (normalized Varimax rotation was applied). Results for all analyses were considered sta-

tistically significant at the level of  $p < 0.05$ . All statistical analyses were performed with STATISTICA v. 13 TIBCO Software, Inc., 2017 (StatSoft, Inc.).

#### Results

##### Characteristics of the study group

The mean body weight and height in the study group were  $87.8 \pm 22.6$  kg and  $165.9 \pm 6.9$  cm, equally. In this study, >70.0% of our study participants were overweight (based on BMI), and >80.0% had BF over 30.0% (using BIA). The mean value of BMI among the participants was  $32.0 \pm 8.7$  kg/m<sup>2</sup>. Around 26.9% percentage of participants ( $n = 29$ ) were of normal weight and 25.0% ( $n = 27$ ) had obesity class I. An equal number of patients (17.6%;  $n = 19$ ) were overweight or had obesity class III (17.6%;  $n = 19$ ), and the lowest percentage of patients had obesity class II (13.0%;  $n = 14$ ).

The mean waist circumference in the study group was  $96.1 \pm 17.7$  cm. The percentage of individuals whose waist circumference was greater than 80 cm, but smaller than 88 cm was 13.9% ( $n = 15$ ). The individuals whose waist circumference was greater than 88 cm represented the largest percentage of the subjects (64.8%;  $n = 70$ ). Only 21.3% of the subjects ( $n = 23$ ) had waist circumference below 80 cm. The mean value of WHR in the study group was  $0.83 \pm 0.1$ . The WHR value was equal to or greater than 0.85 in 38.9% of all study participants ( $n = 42$ ).

##### Actual and predicted RMR

Most predictive equations and BIA significantly under-predicted aRMR, except for the Müller et al equation,<sup>29</sup> which significantly overpredicted RMR. The most under-predicted RMR was obtained with Bernstein et al,<sup>25</sup> with Owen et al equations,<sup>26</sup> and with BIA. The detailed results of characterization and the results of correlation between aRMR and pRMR are described and presented in Table 2.

Korth et al's predictive equation was the most comparable in comparison to aRMR due to its lowest individual

TABLE 2. THE RMR ESTIMATIONS ACROSS DIFFERENT METHODS ( $N=108$ )

Method	RMR [kcal/day]			Pearson correlation coefficient
	Mean $\pm$ SD	Min	Max	
aRMR (kcal/kg/day)	20.0 $\pm$ 3.7	10.2	30.1	—
aRMR (kcal/day)	1705.2 $\pm$ 320.7	1032.0	2775.0	—
Harris–Benedict <sup>23</sup>	1596.0 $\pm$ 202.2	1275.2	2204.7	0.753*
Mifflin et al <sup>24</sup>	1528.5 $\pm$ 220.2	1131.8	2132.3	0.734*
Bernstein et al <sup>25</sup>	1299.2 $\pm$ 156.9	1064.8	1794.3	0.759*
Owen et al <sup>26</sup>	1425.5 $\pm$ 162.4	1155.4	1920.8	0.739*
FAO/WHO <sup>27</sup>	1584.1 $\pm$ 199.5	1223.7	2189.5	0.748*
Cunningham <sup>28</sup>	1574.4 $\pm$ 465.5	908.6	3421.8	0.754*
Müller et al <sup>29</sup>	1906.3 $\pm$ 276.3	1414.4	2709.0	0.703*
Korth et al <sup>30</sup>	1641.4 $\pm$ 224.1	1219.4	2225.2	0.723*
Lazzer et al <sup>31</sup>	1676.5 $\pm$ 237.2	1213.2	2304.8	0.730*
Huang et al <sup>32</sup>	1532.3 $\pm$ 220.3	1162.1	2172.5	0.750*
Henry's <sup>33</sup>	1542.5 $\pm$ 214.8	1211.9	2218.3	0.763*
IOM <sup>34</sup>	1551.5 $\pm$ 188.7	1241.0	2093.9	0.749*
BIA	1281.1 $\pm$ 104.7	1003.0	1552.0	0.107

\* $p < 0.001$ .

aRMR, actual resting metabolic rate; BIA, bioelectrical impedance analysis; SD, standard deviation.

variability. Values of Korth et al,<sup>30</sup> Harris–Benedict,<sup>23</sup> and Lazzer et al<sup>31</sup> equations were within 10% of the measured aRMR in >50% of the study participants (Fig. 1).

Based on the Bland–Altman analysis results, we observed a significant dispersion of individual scores for most equations. The only exception was for the Müller et al's equation,<sup>29</sup> which significantly overestimated the value of aRMR, but to a similar extent in the entire set of predictive equations, regardless of individual aRMR results. The Pearson's

coefficient  $r$  for correlation between the averaged pRMR and aRMR values, and the difference between them are presented (Fig. 2).

#### Body composition parameters and BMI versus aRMR and pRMR

The mean percentage of BF mass among our study participants was  $37.5\% \pm 7.4\%$ . BF was higher than or equal to

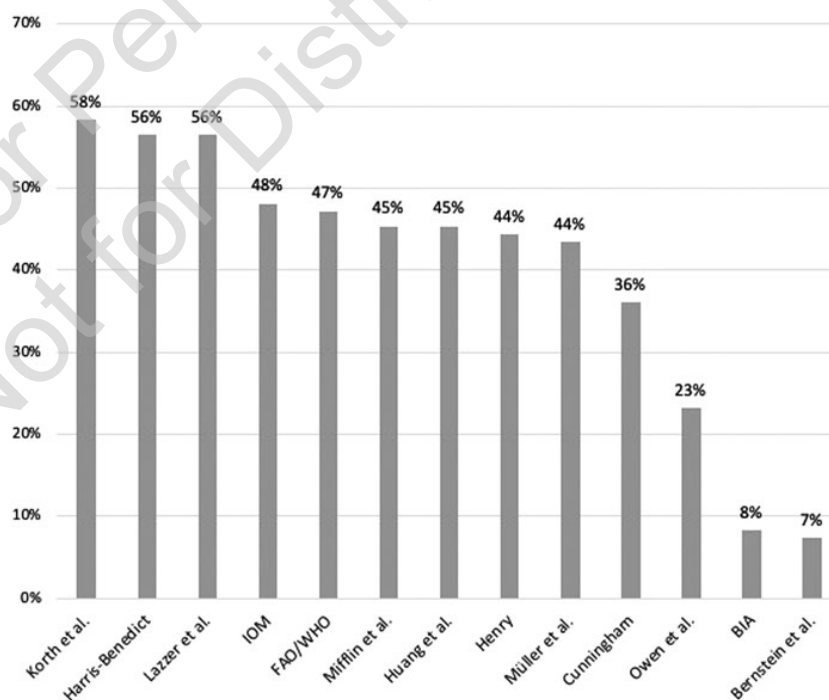
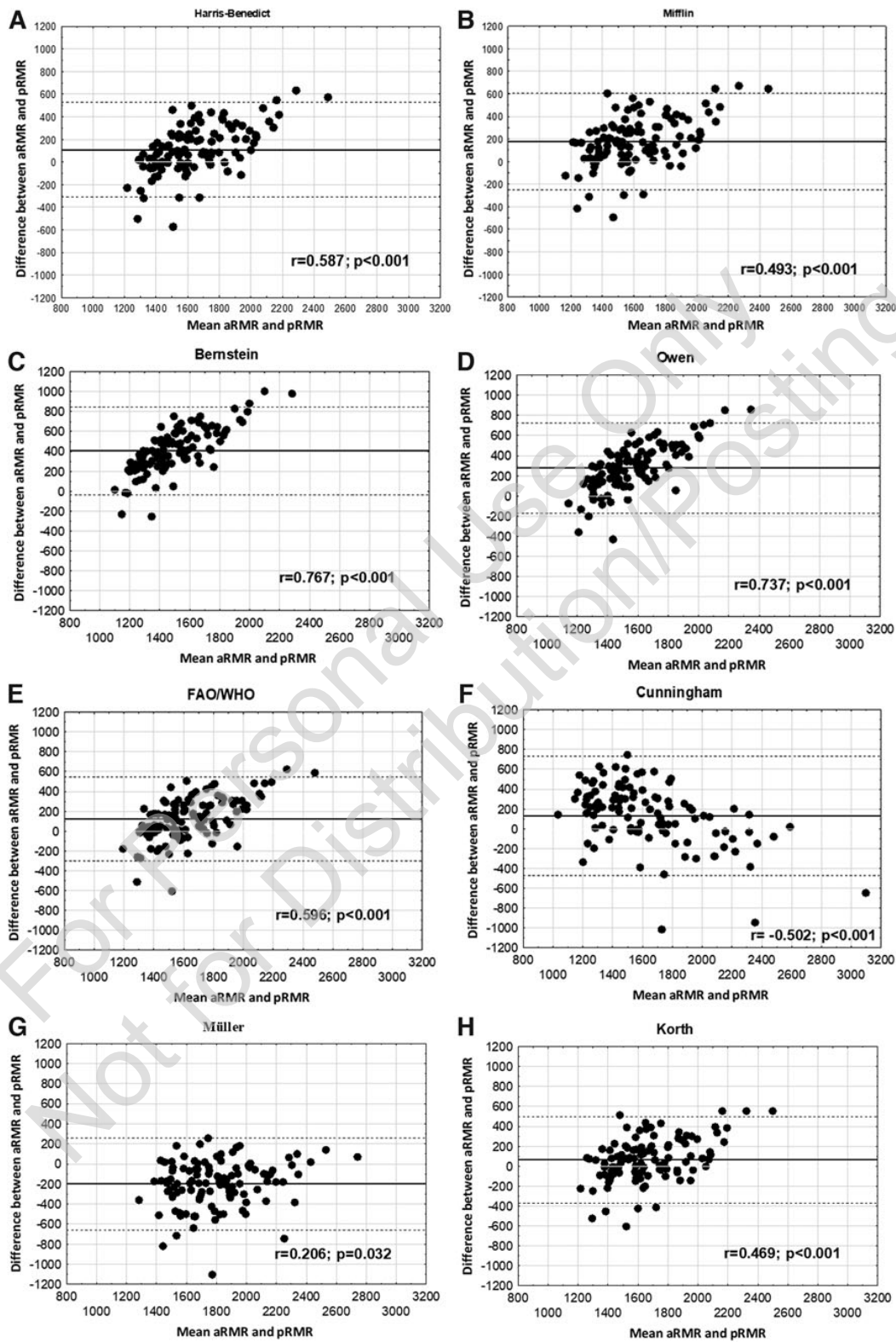


FIG. 1. Percent of aRMR with an individual bias [%] within  $\pm 10\%$  of aRMR for each prediction equation. aRMR, actual resting metabolic rate.



**FIG. 2.** (A–M) Bland-Altman plots of associations between various pRMRs and aRMR. BIA, bioelectrical impedance analysis; FAO, Food Agriculture Organization; IOM, the Institute of Medicine; pRMRs, predicted resting metabolic rates; WHO, the World Health Organization.

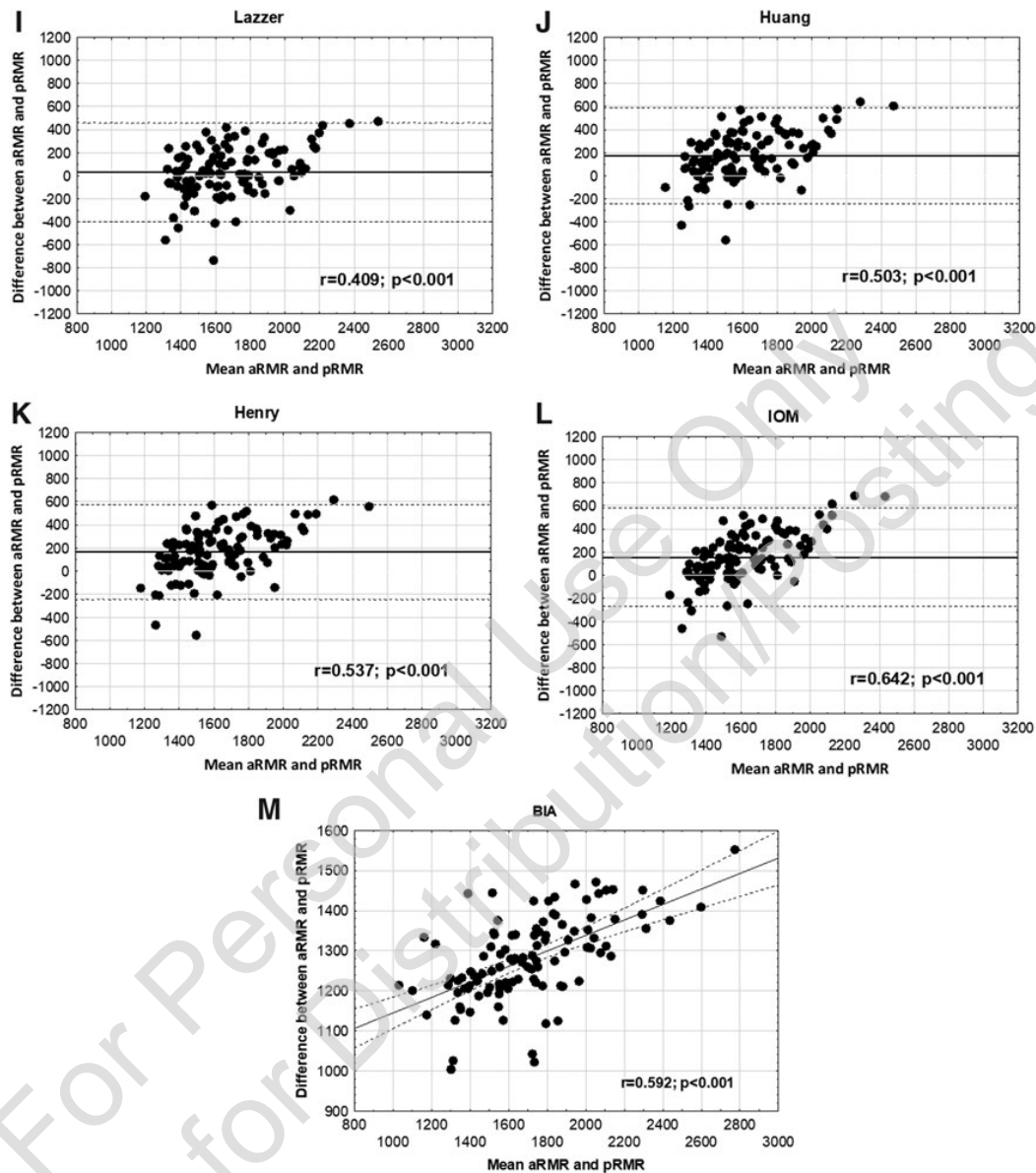


FIG. 2. (Continued).

30.0% in 88 patients (81.5%). Most study participants (47.2%;  $n=51$ ) were morbidly obese, with BF higher than 40.0%. VFL ranged from 3 to 20 (mean  $13.4 \pm 5.1$ ). Over 70.0% (71.3%;  $n=77$ ) of study participants had a high VFL, including 43.5% with very high VFL. Characteristics of body composition parameters and BMI are shown in Table 3.

Supplementary Table S1 presents detailed results of Pearson correlation analysis between body composition parameters, BMI, and pRMR/aRMR. To further evaluate the correlation between body composition parameters, BMI and aRMR, we performed PCA. It enabled to define the two principal components, PC1 and PC2, which represent the sets of strongly intercorrelated variables (Supplementary Table S2). They can be interpreted as fat-free mass compo-

nents and fat mass components with BMI, respectively. PC1 and PC2 groups significantly correlated with aRMR ( $r=0.66$  and  $r=0.34$ , respectively;  $p<0.001$ ). However, PC1 group (fat-free mass components) more significantly correlated with aRMR than PC2 group (fat mass components with BMI). Supplementary Figure S1 presents the relationship between aRMR and PC1 (fat-free mass components) and PC2 (fat mass components with BMI).

## Discussion

To date, many studies have compared RMR estimated by IC and predictive equations in overweight and obese patients.<sup>37-41</sup> However, only one study assessed RMR in patients

TABLE 3. CHARACTERISTICS OF BODY COMPOSITION PARAMETERS AND BMI (N=108)

Measurement	Mean $\pm$ SD	Min	Max
Lean body mass—LBM [%]	53.4 $\pm$ 9.0	37.0	84.7
Lean body mass—LBM [kg]	48.8 $\pm$ 21.2	18.6	132.8
Soft lean mass—SLM [kg]	48.5 $\pm$ 7.8	34.1	76.0
Soft muscle mass—SMM [kg]	29.1 $\pm$ 4.7	20.4	45.6
Total body water—TBW [%]	38.5 $\pm$ 6.5	26.6	61.0
Mass body fat—MBF [kg]	34.4 $\pm$ 14.3	11.6	72.1
Percentage body fat—PBF [%]	37.5 $\pm$ 7.4	15.9	48.7
Visceral fat level—VFL	13.4 $\pm$ 5.1	3	20
Body Mass Index—BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	32.0 $\pm$ 8.7	18.8	62.4

with lipedema, but the methodology was not precisely defined.<sup>42</sup> Correct RMR estimates in patients with lipedema allow calculating a proper calorie reduction diet to promote healthy weight loss. IC is considered to be an accurate method of obtaining RMR in patients with excessive body weight due to its high level of concordance between the obtained results and actual energy expenditure.<sup>43</sup>

In this study, we, for the first time, obtained aRMR using IC in women with lipedema and correlated it with commonly available measurement methods usually used in clinical practice. This study found the agreement of predictive equations compared to IC is low (<60%). The most applied equations remain useless in clinical practice in this specific population due to large individual differences among the studied women. Therefore, estimating RMR with predictive equations used in this study is very limited in patients with lipedema. It is essential to find an appropriate method to estimate daily energy requirement for lipedema patients in clinical practice. It would be significant for clinicians to find the most comparable method to IC, which is low available. Results of this study indicate it may be necessary to propose a new equation for lipedema patients in the future.

Other authors also reported a relatively low concordance between aRMR and pRMR in overweight patients, but found the Mifflin et al<sup>24</sup> and Harris–Benedict equations<sup>23</sup> the most accurate.<sup>14,37–41</sup> This was not the case in our study since we reported significant differences between aRMR measured with these two equations. Kruijenga et al<sup>38</sup> examined the validity of RMR predictive equations for underweight, normal weight, overweight, and obese inpatients and outpatients. They reported a low level of concordance between predicted and estimated with equations and IC, respectively, which is consistent with our study. The percentage of accurately predicted RMR did not exceed 49%. Authors emphasized IC as a preferred method for RMR assessment in obese patients.

Our findings are also in line with the results obtained by Carrera-Gil et al,<sup>39</sup> who reported a low level of concordance between RMR obtained by IC and estimated using Harris–Benedict and the Mifflin equations in patients with BMI  $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>. Authors concluded that predictive equations did not include body composition parameters and fat distribution parameters with a significant impact on RMR, and claimed their inaccuracy.

Due to the lower limb disproportion, BMI and body weight were considered inaccurate obesity assessment tools in patients with lipedema.<sup>4,6</sup> According to the Dutch guidelines for lipedema management, waist circumference is the most

effective measure of obesity in adults.<sup>4</sup> Waist circumference can be used to monitor the results of obesity treatment, which can be useful in clinical practice.<sup>6</sup> German guidelines recommend measuring WHR, which allows determining the distribution of BF and obesity type.<sup>9</sup> Consequently, due to the disproportionate content of BF on the buttocks and thighs compared to the waist, WHR may not be very useful in patients with lipedema in clinical practice.<sup>6</sup>

We found a fat-free mass is a stronger determinant of RMR in patients with lipedema than fat mass, as occurred in most populations. Almajwal and Abulmeaty,<sup>14</sup> who evaluated the correlation between body composition and RMR in female patients, found that BF and LBM correlated with RMR in overweight patients and strongly correlated with RMR in obese patients. Contrary to our study, McMurray et al<sup>18</sup> found that RMR decreased with increasing BMI, suggesting that RMR in obese women is lower than in women with normal weight. Authors suggested that this may be related to higher FM in obese patients, which shows a weaker correlation with RMR than LBM.

The strength of this study is the use of IC, which is considered the gold standard with which to measure RMR. The other strength of this study is the large number of participants. A limitation of our study was the lack of control group with overweight women without lipedema to compare RMR values with participants.

## Conclusion

IC is the best tool to evaluate RMR in evaluated patients with lipedema. However, due to its low availability and high cost, it is necessary to propose a new equation to RMR determination in clinical practice if IC is not available (e.g., in a dietician's office, health clinic, or hospital).

## Authors' Contributions

M.J.: conceptualization (lead); data curation (lead); investigation (lead); writing—original draft (lead); methodology (lead); formal analysis (lead); and writing—review and editing (equal).; A.S.: conceptualization (supporting); writing—review and editing (supporting), and supervision (lead).; K.K.: software (lead); methodology (supporting), and formal analysis (supporting).; B.R.-I.: conceptualization (supporting); writing—review and editing (supporting), and supervision (lead).

## Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

## Funding Information

No funding was received for this article.

## Supplementary Material

Supplementary Table S1  
Supplementary Table S2  
Supplementary Figure S1

## References

1. Ma W, Gil HJ, Escobedo N, et al. Platelet factor 4 is a biomarker for lymphatic-promoted disorders. *JCI Insight* 2020;5(13):e135109; doi: 10.1172/jci.insight.135109

2. Szél E, Kemény L, Groma G, et al. Pathophysiological dilemmas of lipedema. *Med Hypotheses* 2014;83(5):599–606; doi: 10.1016/j.mehy.2014.08.011
3. Keith L, Seo CA, Rowsemitt C, et al. Ketogenic diet as a potential intervention for lipedema. *Med Hypotheses* 2021; 146:110435; doi: 10.1016/j.mehy.2020.110435
4. Halk AB, Damstra RJ. First Dutch Guidelines on lipedema using the international classification of functioning, disability and health. *Phleb J Venous Dis* 2017;32(3):152–159; doi: 10.1177/0268355516639421
5. Damstra RJ, Halk AB; Dutch Working Group on Lymphedema. The Dutch Lymphedema Guidelines Based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health and the Chronic Care Model. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5(5):756–765; doi: 10.1016/j.jvsv.2017.04.012
6. Wounds UK. Best Practice Guidelines: The Management of Lipoedema. Wounds UK: London; 2017.
7. Bertsch T, Erbacher G, Corda D, et al. Lipoedema—Myths and Facts, Part 5: European Best Practice of Lipoedema—Summary of the European Lipoedema Forum Consensus. *Phlebologie* 2020;49(01):31–50; doi: 10.1055/a-1012-7670
8. Buck DW, Herbst KL. Lipedema: A relatively common disease with extremely common misconceptions. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016;4(9):e1043; doi: 10.1097/GOX.0000000000001043
9. Reich-Schupke S, Schmeller W, Brauer WJ, et al. S1 Guidelines: Lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15(7): 758–767; doi: 10.1111/ddg.13036
10. Torre YS-D, Wadea R, Rosas V, et al. Lipedema: Friend and foe. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2018;33(1): 20170076; doi: 10.1515/hmbci-2017-0076
11. Horner NK, Lampe JW, Patterson RE, et al. Indirect calorimetry protocol development for measuring resting metabolic rate as a component of total energy expenditure in free-living postmenopausal women. *J Nutr* 2001;131(8): 2215–2218; doi: 10.1093/jn/131.8.2215
12. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, et al. Indirect calorimetry in clinical practice. *J Clin Med* 2019;8 (9)1387; doi: 10.3390/jcm8091387
13. Bzikowska-Jura A, Szulińska A, Szostak-Węgierek D. Resting energy expenditure during breastfeeding: body composition analysis vs. predictive equations based on anthropometric parameters. *Nutrients* 2020;12(5):1274; doi: 10.3390/nu12051274
14. Almajwal AM, Abulmeaty MMA. New predictive equations for resting energy expenditure in normal to overweight and obese population. *Int J Endocrinol* 2019;2019: 1–15; doi: 10.1155/2019/5727496
15. Ruiz JR, Ortega FB, Rodríguez G, et al. Validity of resting energy expenditure predictive equations before and after an energy-restricted diet intervention in obese women. *PLoS One* 2011;6(9):e23759; doi: 10.1371/journal.pone.0023759
16. Leonard WR. Laboratory and field methods for measuring human energy expenditure. *Am J Hum Biol* 2012;24(3): 372–384; doi: 10.1002/ajhb.22260
17. Hirsch KR, Smith-Ryan AE, Blue MNM, et al. Influence of segmental body composition and adiposity hormones on resting metabolic rate and substrate utilization in overweight and obese adults. *J Endocrinol Invest* 2017;40:635–643; doi: 10.1007/s40618-017-0616-z
18. McMurray RG, Soares J, Caspersen CJ, et al. Examining variations of resting metabolic rate of adults: A public health perspective. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46(7):1352–1358; doi: 10.1249/MSS.0000000000000232
19. Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, et al. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr* 2005;82(5):941–948; doi: 10.1093/ajcn/82.5.941
20. Blundell JE, Caudwell P, Gibbons C, et al. Role of resting metabolic rate and energy expenditure in hunger and appetite control: A new formulation. *Dis Model Mech* 2012;5(5):608–613; doi: 10.1242/dmm.009837
21. Dayan E, Kim JN, Smith ML, et al. Lipedema—The Disease They Call Fat; The Lipedema Project at The Friedman Center for Lymphedema Research and Treatment in collaboration with Lymphatic Education & Research Network (LE&RN); 2017.
22. Blasco Redondo R. Resting energy expenditure; assessment methods and applications [in Spanish]. *Nutr Hosp* 2015; 31(Supl. 3):245–254; doi: 10.3305/nh.2015.31.sup3.8772
23. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1918;4:370–373.
24. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990;51(2):241–247; doi: 10.1093/ajcn/51.2.241
25. Bernstein RS, Thornton JC, Yang MU, et al. Prediction of the resting metabolic rate in obese patients. *Am J Clin Nutr* 1983;37:595–602.
26. Owen OE, Kavle E, Owen RS, et al. Areappraisal of caloric requirements in healthy women. *Am J Clin Nutr* 1986;44: 1–19.
27. Food and Agriculture Organization; World Health Organization; United Nations. Energy and Protein Requirements; WHO Technical Report Series 724. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 1985.
28. Cunningham J. A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults. *Am J Clin Nutr* 1980;33: 2372–2374.
29. Müller MJ, Bösby-Westphal A, Klaus S, et al. World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: Generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German Database of Resting Energy Expenditure. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (5): 1379–1390; doi: 10.1093/ajcn/80.5.1379
30. Korth O, Bösby-Westphal A, Zschoche P, et al. Influence of methods used in body composition analysis on the prediction of resting energy expenditure. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(5):582–589; doi: 10.1038/sj.ejcn.1602556
31. Lazzar S, Agosti F, Silverstri P, et al. Prediction of resting energy expenditure in severely obese Italian women. *J Endocrinol Invest* 2007;30:20–27.
32. Huang KC, Kormas N, Steinbeck K, et al. Resting metabolic rate in severely obese diabetic and nondiabetic subjects. *Obes Res* 2004;12(5):840–845; doi: 10.1038/oby.2004.101
33. Henry C. Basal metabolic rate studies in humans: Measurement and development of new equations. *Public Health Nutr* 2005;8 (7a):1133–1152; doi: 10.1079/PHN2005801
34. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids; Institute of Medicine (U.S.), Institute of Medicine (U.S.), Eds.; National Academies Press: Washington, D.C.; 2005.

35. Euro WHO. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-life-style/body-mass-index-bmi> (Last accessed: September 14, 2021).
36. Giavarina, D. Understanding Bland Altman Analysis. *Biochem Med* 2015;25(2):141–151; doi: 10.11613/BM.2015.015
37. Itani L, Tannir H, Kreidieh D, et al. Validation of predictive equations for resting energy expenditure in treatment-seeking adults with overweight and obesity: Measured versus estimated. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2020;27(1): e32–e47; doi: 10.15586/jptcp.v27i1.653
38. Kruizenga HM, Hofsteenge GH, Weijs PJM. Predicting resting energy expenditure in underweight, normal weight, overweight, and obese adult hospital patients. *Nutr Metab* 2016;13(1):85; doi: 10.1186/s12986-016-0145-3
39. Carrera-Gil F, Bunout D, Jiménez T, et al. Predictive equations are inaccurate to assess caloric needs in non-white adults from Chile. *Nutrition* 2020;78:110840; doi: 10.1016/j.nut.2020.110840
40. Christensen RAG, Raiber L, Wharton S, et al. The associations of resting metabolic rate with chronic conditions and weight loss: Resting metabolic rate and weight loss. *Clin Obes* 2017;7(2):70–76; doi: 10.1111/cob.12178
41. Lopes Rosado E, Brito RS, Bressan J, et al. Effectiveness of prediction equations in estimating energy expenditure sample of Brazilian and Spanish women with excess body weight. *Nutr Hosp* 2014;3:513–518; doi: 10.3305/nh.2014.29.3.7170
42. Lester E, Wold MD, Edgar A, et al. Lipedema of the legs: A syndrome characterized by fat legs and edema. *Ann Intern Med* 1951;34(5):1243; doi: 10.7326/0003-4819-34-5-1243
43. Cooney C, Daly E, McDonagh M, et al. Evaluation of measured resting metabolic rate for dietary prescription in ageing adults with overweight and adiposity-based chronic disease. *Nutrients* 2021;13(4):1229; doi: 10.3390/nu13041229

Address correspondence to:  
Małgorzata Jeziorek, MS  
Department of Dietetics and Bromatology  
Faculty of Pharmacy  
Wrocław Medical University  
Borowska 211  
Wrocław 50-556  
Poland

E-mail: jeziorek.malgorzata1@gmail.com

## Supplementary Material

**Table S1.** Results of Pearson correlation analysis between body composition parameters, BMI and pRMR/aRMR (n=108)

Method	Body composition parameters and BMI								
	LBM [%]	LBM [kg]	SLM [kg]	SMM [kg]	TBW [%]	MBF [kg]	PBF [%]	VFL	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
Harris-Benedict [22]	.9613*	.9561*	.9560*	.9564*	.9612*	.8948*	.6948**	.6250**	.8373*
Mifflin et al. [23]	.9569*	.9292*	.9557*	.9560*	.9568*	.8447*	.6295**	.5603**	.7680*
Bernstein et al. [24]	.9613*	.9747*	.9522*	.9526*	.9612*	.9369*	.7553*	.6885**	.8946*
Owen et al. [25]	.9552*	.9851*	.9417*	.9420*	.9551*	.9824*	.8362*	.7832*	.9515*
FAO/WHO [26]	.9591*	.9699*	.9498*	.9500*	.9590*	.9403*	.7716*	.7055**	.8982*
Cunningham [27]	.9776*	1.0000**	.9694*	.9696*	.9777*	.9447*	.7419*	.6816**	.9263*
Müller et al. [28]	.9204*	.9624*	.9040*	.9043*	.9203*	.9851*	.8685*	.8262*	.9645*
Korth et al. [29]	.9535*	.9165*	.9540*	.9542*	.9534*	.8242*	.6051**	.5373**	.7395*
Lazzer et al. [30]	.9804*	.9666*	.9748*	.9750*	.9803*	.9164*	.7332*	.6782**	.8466*
Huang et al. [31]	.9791*	.9758*	.9724*	.9727*	.9790*	.9272*	.7398*	.6778**	.8682*
Henry's [32]	.9604*	.9767*	.9506*	.9509*	.9602*	.9454*	.7717*	.7049**	.9066*
IOM [33]	.9766*	.9667*	.9714*	.9717*	.9765*	.9080*	.7123**	.6480**	.8441*
aRMR	.7340*	.7536*	.7273*	.7278*	.7328*	.7077**	.5421**	.4763**	.6854**

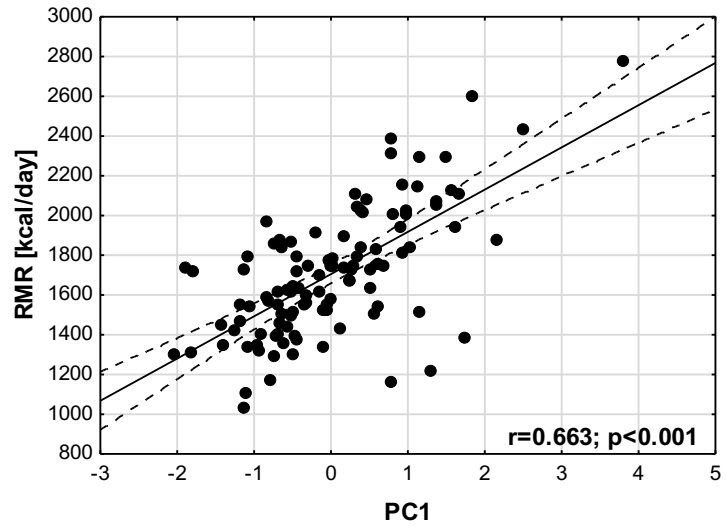
FAO - Food Agriculture Organization; WHO - the World Health Organization; IOM - the Institute of Medicine; BIA - bioelectrical impedance analysis. p<0.05 - statistically significant values, \*p < 0.01; \*\*p < 0.001; p<0.05 - statistically significant values.



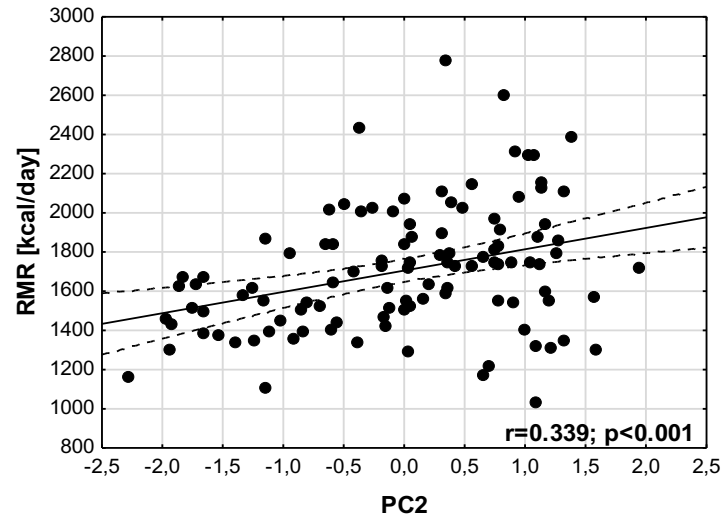
**Table S2.** Results of PCA of the body composition parameters and BMI (n=108)

<b>Body composition parameters and BMI</b>	<b>PC1 Fat-free mass components</b>	<b>PC2 Fat mass components and BMI</b>
LBM [%]	0.93	0.36
LBM [kg]	0.87	0.49
SLM [kg]	0.94	0.33
SMM [kg]	0.94	0.33
TBW [%]	0.93	0.36
MBF [kg]	0.67	0.74
PBF [%]	0.34	0.93
VFL	0.26	0.95
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0.64	0.72
Part [%]	0.589	0.395

LBM - lean body mass; SLM - soft tissue mass; SMM - muscle tissue mass; TBW - total body water; MBF - mass body fat; PBF - percentage body fat; VFL - visceral fat level; BMI - body mass index



A



B

Figure S1. Scatter plots presenting the relationship between aRMR and PC1 and PC2

## 8.2 Publikacja nr 2.

Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa,

Bożena Regulska – Iłow

*“The effect of a low-carbohydrate, high-fat diet versus moderate carbohydrate and fat diet on body composition in patients with lipedema”*

# The Effect of a Low-Carbohydrate, High-Fat Diet versus Moderate-Carbohydrate and Fat Diet on Body Composition in Patients with Lipedema

Małgorzata Jeziorek<sup>1</sup>, Andrzej Szuba<sup>2</sup>, Krzysztof Kujawa<sup>3</sup>, Bożena Regulska-Iłow<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dietetics, Faculty of Pharmacy, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; <sup>2</sup>Department of Angiology, Hypertension & Diabetology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; <sup>3</sup>Statistical Analysis Center, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

Correspondence: Małgorzata Jeziorek, Wrocław Medical University, Borowska 211, Wrocław, 50-556, Poland, Tel +48 71 784 01 11, Email jeziorek.malgorzata@gmail.com

**Introduction:** Lipedema is a disorder characterized by an excessive accumulation of subcutaneous body fat, mainly bilateral and symmetrical accumulation of fat deposits, particularly in the lower extremities excluding feet. Pain (spontaneous or with palpation) and increased capillary fragility with bruising are also part of clinical presentation. It is estimated to occur in approximately 11.0% of women worldwide. Management of obesity among patients with lipedema is a key component in its treatment.

**Purpose:** The aim of this study was to compare effectiveness of two diets: low-carbohydrate-high-fat diet (LCHF) and medium-fat-medium-carbohydrate diet (MFMC) in body weight, body fat and limb circumference reduction in patients with lipedema.

**Material and Methods:** The studied women (n = 91) were divided into 2 groups and submitted to 1 of the 2 diets for 16 weeks. Anthropometric measurements such as body height [cm], body weight [kg], body fat percentage [%], body fat [kg], lean body mass [kg], and visceral fat level were collected at the beginning and end of the study.

**Results:** We have not found any significant differences in anthropometric measurements at the baseline between groups. Body weight and all anthropometric parameters decreased significantly in both groups after 16 weeks of diets, excluding the circumference above the right ankle for the MFMC diet which did not change. The LCHF diet contributed to reduction of body weight ( $-8.2 \pm 4.1$  kg vs  $-2.1 \pm 1.0$  kg;  $p < 0.0001$ ), body fat ( $-6.4 \pm 3.2$  kg vs  $1.6 \pm 0.8$  kg;  $p < 0.0001$ ), waist ( $-7.8 \pm 3.9$  cm vs  $-2.3 \pm 1.1$  cm;  $p < 0.0001$ ), hips ( $-7.4 \pm 3.7$  cm vs  $-2.5 \pm 1.3$  cm;  $p < 0.0001$ ), thighs and calves' circumferences compared with the MFMC diet. We observed reduction of pain in the extremities and mobility improvement in LCHF group (data not shown).

**Conclusion:** The LCHF diet was more effective than MFMC in body weight, body fat and lower limb circumferences reduction.

**Keywords:** lipedema, low carbohydrate high fat diet, low-glycemic index diet, anti-inflammatory diet, body composition

## Introduction

Lipedema is a disorder characterized by an excessive accumulation of subcutaneous body fat, characterized by soreness as well as mainly bilateral and symmetrical accumulation of fat deposits, particularly in the lower extremities. Pain (spontaneous or with palpation) and increased capillary fragility with bruising are also part of clinical presentation.<sup>1</sup> It usually affects lower extremities, excluding feet. Lipedema is a common disorder almost exclusively found in women.<sup>2</sup> It is estimated to occur in approximately 11.0% of women worldwide.<sup>3</sup> Typical clinical signs of lipedema include disproportionate lower body adipose tissue deposition excluding feet, pain in the extremities and easy bruising. The onset of the disease usually occurs during a period of significant hormonal changes in the female body, ie, during puberty, after pregnancy, or during menopause.<sup>2,4</sup> Adipose tissue soreness occurs in 89.7% of patients with lipedema.<sup>2</sup> The pathophysiology of the pain is not fully understood, but increased inflammation, compression of peripheral nerves by proliferating adipose tissue, and fluid accumulation in the area occupied by lipedema have been implicated as possible causes.<sup>2</sup> Pain, disfigurement and reduced mobility are strongly associated with lower quality of life and deterioration of psychological functioning. Lack of acceptance of own body is associated with reduced self-esteem, anxiety and social

isolation.<sup>2,5,6</sup> Patients often experience stigma because of their looks.<sup>7</sup> Some suffer from depression and eating disorders.<sup>2,5-7</sup> Because of high proportion of patients with psychological disorders, including eating disorders, any change in diet should be accompanied by psychological support.<sup>8</sup>

Lipedema is often misdiagnosed as obesity; however, they frequently co-occur.<sup>9</sup> Managing obesity in patients with lipedema is a key component of this disorder's treatment.<sup>10,11</sup> Weight loss can be accomplished by implementation of appropriate energy-reduced diet and regular physical activity, such as marching, swimming, Pilates or yoga.<sup>9-12</sup> The authors of lipedema management guidelines indicate that weight and body fat reduction are very difficult, particularly concerning lower extremities.<sup>8-10,13-16</sup> Moreover, it was found that 95.0% of patients were not able to lose fat from the areas affected by lipedema.<sup>17</sup> Untreated lipedema and concomitant obesity may lead to secondary lymphedema.<sup>2,9</sup> In patients with lipedema, weight gain is one of the characteristic symptoms, associated with accumulation of body fat. On the other hand, accumulation of adipose tissue leads to increased synthesis of pro-inflammatory adipokines. Chronic positive energy balance and low physical activity lead to weight gain and increased influx of nutrients to adipose tissue. This, in turn, contributes to adipocyte hypertrophy and hypoxia.<sup>18</sup> The authors also indicate that lipedema is a disorder characterized by inflammation that is independent of concomitant obesity and not fully understood.<sup>2,19,20</sup> Therefore, a diet that reduces inflammation may be important in lipedema treatment.<sup>19,21</sup>

A specific role of estrogens in the development of lipedema is proposed, which may be related to the regulation of lipogenesis and lipolysis.<sup>1,2</sup> Estrogens promote fat storage by enhancing insulin secretion, increasing sensitivity of target tissues to this hormone, and in part by inhibiting fatty acid oxidation.<sup>2</sup> In women with excessive body weight, lipolysis in buttock regions is reduced compared to the area of adipose tissue located in the abdomen. This may be due to differences in the distribution of estrogen receptors.<sup>22</sup> Polygenic alteration in the distribution of alpha- and beta-estrogen receptors (ER) (decreased ER-alpha expression and increased ER-beta expression) in white adipose tissue from areas involved in lipedema may also play a role in pathogenesis of this disease.<sup>23</sup> However, to date, the importance of estrogen in the pathogenesis of lipedema has not been fully elucidated.

Treatment of lipedema should encompass a holistic approach to the patient and include psychological support, effective weight loss and compression therapy.<sup>9,19</sup> The authors of lipedema studies point out that proper nutritional management and moderate physical activity are key components of therapy.<sup>2,9,15</sup> Dietary recommendations provide general information indicating diet low in refined carbohydrates, especially added sugars (particularly fructose) and refined grain products, as well as salty and animal-based products. The diet should primarily include unprocessed products, mainly plant-based, different colored vegetables, fruits (excluding juices) and fermented products, as well as use herbs for seasoning.<sup>21</sup> Therefore, demonstrating link between specific dietary intervention and reduction of lipedemic adipose tissue may have strategic impact on lipedema treatment. To date, one paper has been published that demonstrates the efficacy of a modified Mediterranean diet in body weight reduction in lipedema patients.<sup>19</sup> Published data also suggest the potential efficacy of the ketogenic diet in the treatment of lipedema, but this has not yet been confirmed by intervention studies.<sup>2,12,16</sup> We have found no published studies on the efficacy of different dietary models for patients with lipedema.

The aim of this study was to compare effectiveness of two diets: low carbohydrate high fat (LCHF) and medium fat medium carbohydrate (MFMC) in body weight, body fat and lower limb circumference reduction in patients with lipedema.

## Materials and Methods

### Study Design and Description of the Study Group

A total of 108 women diagnosed with lipedema based on typical clinical signs were enrolled in the study between January 2020 and June 2021.<sup>4</sup> Clinical evaluation and diagnosis of lipedema was confirmed by a physician specialized in angiology. The age of the participants ranged from 18 to 76 years (mean  $43.2 \pm 12.8$  years; median = 40.0). A total of 91 female participants completed the study (n = 91). They were referred to the Department of Dietetics, Faculty of Pharmacy, Wrocław Medical University (Poland), by an angiologist.

The participants were subsequently divided into 2 groups. The participants enrolled between January and October 2020 were enrolled to the MFMC group, and the participants enrolled from November to June 2021 were enrolled to the LCHF group. One group received a low-carbohydrate-high-fat diet (LCHF; n = 46) and the other group

a low glycemic index medium-fat-medium-carbohydrate (MFMC;  $n = 45$ ). Patients were measured for resting metabolic rate (RMR) assessment to determine energy requirements at baseline. Both diets were applied for 16 weeks in each group. Anthropometric measurements including body weight, body fat, lean body mass, visceral fat, waist, hip, and thigh and calf circumferences were collected at the beginning and at the end of the study.

The exclusion criteria included: male gender, lymphedema of the lower limbs and factors preventing the performance of body composition analysis by electrical bioimpedance method: pregnancy, metal elements in the body as well as pacemaker, stents or other elements emitting electrical signals. The patients were not on an ongoing treatment for lipedema (compression or surgical treatment) and they were not adhered to any specific diet.

This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects/patients were approved by the Bioethics Committee at Wroclaw Medical University, Poland (KB - 456/2019). Written informed consent was obtained from all patients.

## Anthropometric Measurements and Body Composition Analysis Measured by Electrical Bioimpedance

A TANITA HR- 001 growth meter (Tanita, Japan) and a Jawon Medical X-Contact 353 8-electrode body composition analyzer (Jawon Medical co., Ltd., Republic of Korea) were used for anthropometric measurements. Parameters such as body height [cm], body weight [kg], body fat percentage [%], body fat [kg], lean body mass [kg], and visceral fat level were obtained. Patients were instructed not to consume food or drink for 4 hours, not to engage in vigorous physical activity for 12 hours, and not to use diuretics for 6 hours prior to the study. Body Mass Index (BMI) was calculated as the ratio of body weight [kg] to height [m] squared. Waist, hip, thigh, and calf circumferences were measured with a standard tape measure to the nearest 1 cm.

## Measurement of Resting Metabolic Rate (RMR) by Indirect Calorimetry

Actual resting metabolic rate was obtained by Fitmate device (Cosmed, Rome, Italy) with the indirect calorimetry method. The participants were instructed to avoid food and beverage consumption (except water) for a minimum of 8 hours prior to the measurement and to refrain from intense exercise 48 hours in advance. The measurement was performed in a supine position in a ventilated and darkened room at moderate temperature. Participants were instructed to take the test in the morning after sleeping for a minimum of 7–9 hours. Before the measurement, each participant was allowed several minutes of rest in a sitting position to optimize the conditions. Participants were connected to the measuring device through a specially designed mask attached to the device by a sampling tube. The measurement took between 10 and 20 minutes and was performed in conditions aimed at isolating the participant from external noise. The device was calibrated before each measurement and the progress was monitored on the screen. The participants were informed about the exact course of the study procedure in advance.

Total energy expenditure was calculated by multiplying RMR by the appropriate physical activity level (PAL) selected individually for each patient.<sup>24</sup>

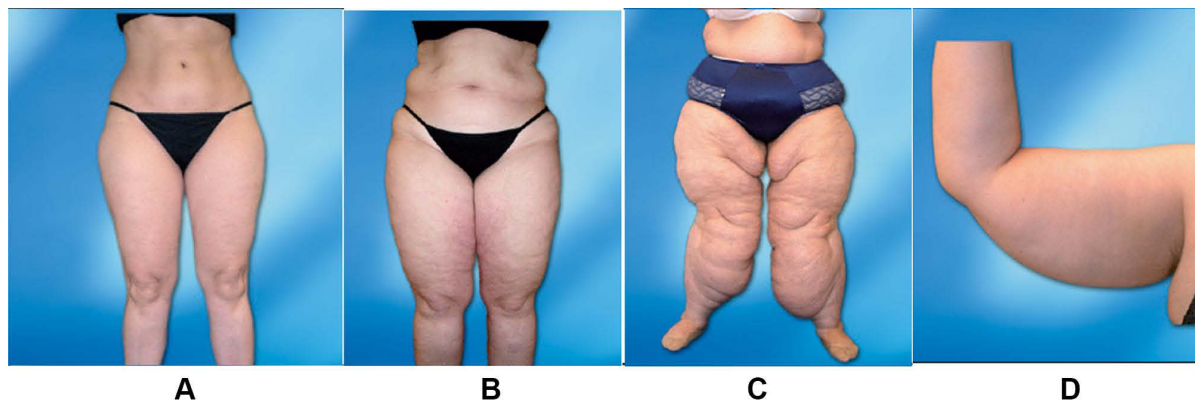
## Lipedema Staging

Clinical evaluation of the stages of lipedema in our study was confirmed by physician specialized in angiology. [Figure 1](#) depicts different stages of lipedema.<sup>2</sup>

## Dietary Intervention

A diet with an energy deficit accounting for 15–25% of total energy expenditure depending on the degree of obesity was administered to each study participant. The total energy expenditure was divided into 3, 4 or 5 meals. The intervals between meals were 4 to 6 hours during the day and a minimum of 12 hours at night.<sup>18,25</sup> The patients were also advised not to have any snacks or drinks (except mineral water) between meals.

Both diets characterized by high proportion of anti-inflammatory nutrients,<sup>26</sup> such as monounsaturated (MUFA) and polyunsaturated fatty acids (PUFA). Sources of MUFA in the diet included products such as olive oil, almonds,



**Figure 1** Lipedema staging. **(A)** Stage 1 - skin appears smooth, but the thickened subcutaneous tissue contains small nodules. **(B)** Stage 2 - skin has an irregular texture, subcutaneous nodules occur that vary from the size of walnut to that of an apple in size. **(C)** Stage 3 - deformed lobular fat deposits form, especially around thighs and knees, and may cause considerable distortion of limb profile. **(D)** Stage 4 - lipedema with lymphoedema (lipolymphoedema).

hazelnuts, avocados, and olives, and sources of PUFA were canola oil, flaxseed oil, walnuts, oil seeds, and oily marine fish such as herring, sardines, salmon, and mackerel. The diets were characterized by antioxidants, vitamin C, beta-carotene, and dietary fiber. The diets included foods rich in magnesium, such as cocoa, dark chocolate, nuts and seeds, as well as vitamin E: nuts, oil seeds, and vegetable oils. Additionally, spices such as cloves, garlic, ginger, rosemary, oregano, thyme, pepper and turmeric were added to the diets. Patients were instructed to avoid salty foods to limit dietary sodium intake and to drink a minimum of one green or black tea daily. Pro-inflammatory foods which are sources of saturated fatty acids, such as butter, mayonnaise, and cream were limited. Both diets completely excluded products such as lard, tropical oils (coconut and palm oil), sunflower oil, grapeseed oil, corn oil, margarines made from these oils, pork, fatty processed meats, offal, salty snacks, sweets, fruit juices and drinks. Dairy products were limited to 2 portion per day.

The LCHF diet was designed to maximally reduce the intake of processed foods and products rich in saturated fatty acids (eg, fatty meat, offal, lard, butter) and to increase the intake of products typical for the Mediterranean diet, such as: vegetables, fruits (berries), nuts and seeds, olive oil and oily marine fish.<sup>19</sup> The diet limited meat consumption to 3–4 portions per week (1 portion was 100–200 g of lean poultry meat, chicken or turkey). It was also recommended that the consumption of lean red meat (eg, beef or veal) should not exceed 1 portion per week (maximum 150 g). The diet increased the supply of oily marine fish from 2 to 3 portions per week (1 portion was 100–150 g).

The MFMC diet had a low glycemic load and a high proportion of low and medium glycemic index products. Products with a high glycemic index were completely excluded from the diet. The diet included foods typical of the Mediterranean diet: fruits, vegetables, pulses, whole-grain cereals, olive oil, oily marine fish, and low-fat dairy products.<sup>19</sup> Fiber was increased above the recommended standard for adults because of its anti-inflammatory properties.<sup>26,27</sup>

All products type included and not included in the LCHF and MFMC diets are shown in Table 1.

Each participant received an individual 7-day dietary plan along with a detailed shopping list for the week. The dietary plans were created by a dietician using Dietetyk Pro software (Dietetyk Pro, Wroclaw, Poland). All diets were individually modified and tailored to the dietary preferences and lifestyles of the patients while maintaining the principles of applied nutritional intervention. The individualization of the dietary plans contributed to increased adherence to the diet by the study patients. Additionally, each patient received detailed dietary recommendations that facilitated adherence to the dietary plan. The participants stayed contact with dietician every week to assess the diet adherence and self-body weight measurement. The energy and nutritional value of diets was calculated based on the Polish tables of nutritional value of products and dishes<sup>28</sup> and using the USDA (U.S. Department of Agriculture) food products database.<sup>29</sup>

**Table 1** Products Recommended and Not Recommended in LCHF and MFMC Diets

Food Group	Food Product	LCHF Diet	MFMC Diet
Milk and milk products	Cow's and other mammal's milk 1.5–2% fat	-	+
	Cow's and other mammal's milk >2% fat	-	-
	Natural yoghurt 1.5–2% fat	-	+
	Full fat Greek yoghurt	+	-
	Kefir, buttermilk (natural flavor)	-	+
	Low-fat quark	-	+
	Full-fat quark	+	-
	Hard cheese	+	-/+
	Feta cheese	+	-/+
	Full-fat mozzarella	+	-/+
	Mascarpone and ricotta	+	-
	Mold-ripened cheese	+	-
Fish, meat and eggs	Oily marine fish (herring, salmon, mackerel, sardine, sprat)	+	+
	White fish (cod, flounder, sole, pikeperch, dorado, tuna)	+	+
	Seafood	+	+
	Skinless poultry: chicken, turkey	+	+
	Meat: beef, veal - no more than 1 portion (max 150g) per week	+	+
	Eggs	+	+
	Poultry with skin	-	-
	Duck, goose	-	-
	Pork	-	-
	Fatty meats	-	-
	Sausages	-	-
	Thin sausages (hot-dogs)	-	-
	Offal	-	-
	Red meat (>1 portion per week)	-	-
Fruit and vegetables	Berries (raspberries, strawberries, blueberries, currants, blackberries, blueberries)	+	+
	Fruits other than berries with low GI (citrus, apples, etc.)	-	+
	Dried fruits	-	-
	Black and green olives	+	+

(Continued)



Table I (Continued).

Food Group	Food Product	LCHF Diet	MFMC Diet
	Avocados	+	+
	Non-starchy vegetables (eg, green leafy vegetables, cucumbers, tomatoes, zucchini, mushrooms, celery, radishes, peppers)	+	+
	Starchy vegetables (potatoes, beets, carrots, celery root, parsley root)	-	-/+
	Pumpkin	-	-/+
	Corn	-	-/+
Cereal	Whole meal rye bread, pumpernickel	-	+
	Buckwheat groats, barley groats, pearl barley	-	+
	Basmati rice	-	+
	Oatmeal	-	+
	Natural muesli	-	+
	Wholemeal or semolina pasta	-	+
	Wholemeal wheat or wholemeal rye flour	-	+
	Quinoa	-	+
	Wheat bran	-	+
	Wheat bread, graham bread, bread rolls	-	-
	Buckwheat, semolina, couscous	-	-
	White and brown rice	-	-
	Cornflakes	-	-
	Wheat flour pasta	-	-
	Part wheat flour	-	-
	Rice waffles	-	-
Confectionery	-	-	
Noodles, dumplings, pancakes	-	-	
Oily products	Canola oil	+	+
	Linseed oil	+	+
	Olive oil	+	+
	Cream 30–36% fat	-/+	-
	Butter	-/+	-

(Continued)

Table 1 (Continued).

Food Group	Food Product	LCHF Diet	MFMC Diet
	Mayonnaise	-/+	-
	Lard	-	-
	Coconut oil	-	-
	Palm oil	-	-
	Sunflower oil	-	-
	Grapeseed oil	-	-
	Soft and hard margarines	-	-
Nuts and seeds	Walnuts, hazelnuts, almonds	+	+
	Seeds: sunflower, pumpkin, sesame	+	+
	Flax seeds, chia seeds	+	+
	Peanut butter	+	+
	Almond and coconut flour	+	-/+
	Natural cocoa	+	+
	Challah	-	-
	Sesame seed cookies	-	-
Sweets	Dark chocolate 85–90% cocoa	+	+
	Sweeteners (eg, xylitol, erythrol)	+	+
	Milk chocolate	-	-
	Sugar	-	-
	Honey	-	-
Spices and additives	Spices: cloves, turmeric, oregano, thyme, rosemary, sage, ginger, cinnamon, saffron, garlic, pepper	+	+
	Ketchup	-	-
	Mixed spices	-	-
	Salt	-	-
Drinks	Black and green tea	+	+
	Herbal infusions	+	+
	Natural coffee	+	+
	Mineral water	+	+
	Pure poultry broths	+	+

(Continued)

**Table 1** (Continued).

Food Group	Food Product	LCHF Diet	MFMC Diet
	Juices and fruit drinks	-	-
	Fizzy drinks	-	-
	Fruit compotes	-	-
	Beer, wine, vodka and other spirits	-	-

**Notes:** Products included to the diet are marked with (+); products excluded from the diet are marked with (-); products included to the diet in moderation are marked with (-/+).

## Statistical Analyses

Results are presented as mean values  $\pm$  standard deviation or median and values from Q1 and Q3. The conformity of the distribution in the evaluated data sets to the normal distribution was verified using the Shapiro–Wilk test. If the distribution was significantly different from normal, non-parametric tests were applied (Mann–Whitney U for independent samples and Wilcoxon test for repeated measurements), otherwise - Student's *t*-test (for variances not significantly different) or Cochran-Cox test (for differing variances). The variances of the compared sets were compared using the Brownian-Forsythe test. Differences in energy and nutritional value of the diets used were assessed with the Mann–Whitney *U*-test. The differences at lipedema stages in both groups were assessed by Chi-squared test. The anthropometric parameters at baseline were assessed by Student's *t*-test and Mann–Whitney *U*-test. Changes in anthropometric parameters before and after the application of each diet were assessed by Student's *t*-test for dependent samples and Wilcoxon test. To compare the value of differences between baseline and final anthropometric measurements as a result of following the two diets, three types of tests were used: Student's *t*-test, Cochran-Cox test and Mann–Whitney *U*-test (depending on the results of the test checking normality of distribution and the test checking homogeneity of variation). Correlations between baseline anthropometric measurements and the difference in these values after both diets were evaluated using Pearson correlation. Results for all analyses were considered statistically significant when  $p < 0.05$ . STATISTICA v 13.0 from StatSoft Inc. (StatSoft Inc., USA) was used for statistical analysis of the results.

## Results

### Energy and Nutritional Value of Diets

The mean total energy value of two diets was significantly different (1677.0 kcal for LCHF vs 1724.3 kcal for MFMC;  $p = 0.001$ ) due to individual estimation of energy requirements. The individualization of the dietary plans contributed to increased adherence to the diet by participants. The total energy value of the LCHF diet ranged from 1390 to 2022 kcal/day, compared to 1480 to 2088 kcal/day in the MFMC diet. The total carbohydrate content of the LCHF diet was 29.8 g/day, which accounted for 6.1% of the energy value, and that of the MFMC diet was 189.4 g/day, which equaled 39.1% of the energy value ( $p < 0.001$ ). The proportion of fat in the diet was 134.6 g/day (72.3% of energy value) for LCHF and 78.0 g/day (39.1% of energy value) for MFMC;  $p < 0.001$ . Both diets did not differ significantly in protein content ( $p = 0.076$ ). Protein supply in both groups was not less than 0.8–1.0g/kg of body weight. The detailed energy and nutritional values of both interventional diets used are shown in [Table 2](#).

### Anthropometric Measurements Before and After Dietary Intervention

Of the 108 patients included in the study, 91 women completed the entire intervention period. Seventeen women did not adhere to the diets for 16 weeks, so they were excluded from the study (10 women for LCHF diet and 7 women for MFMC diet).

44.0% of all the patients were in stage 1 of lipedema (47.8% in LCHF group; 40.0% in MFMC group), 41.8% of them were in stage 2 (43.5% in LCHF group; 40.0% in MFMC group), 13.2% of them were in stage 3 (8.7% in LCHF group;

**Table 2** Comparison of the Energy and Nutritional Value of the Interventional Diets (n = 91)

Parameter	LCHF Diet (n=46)			MFMC Diet (n=45)			t/Z	p
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3		
Energy value [kcal]	1677.0	1549.6	1782.9	1724.3	1683.6	1839.0	-3.29	0.001*
Total protein [g] Total protein [% kcal]	86.7 21.2	80.3	98.8	93.1 20.60	83.9	100.9	-1.79	0.076*
Total carbohydrates [g] Total carbohydrates [% kcal]	29.8 6.1	28.2	32.7	189.4 39.1	178.3	203.9	-8.21	<0.001**
Fiber [g]	9.2	7.4	11.4	34.4	32.6	38.2	-8.21	<0.001**
Digestible carbohydrates [g]	20.7	19.1	22.9	154.2	141.2	165.8	-8.21	<0.001**
Total fat [g] Total fat [% kcal]	134.6 72.3	125.1	141.3	78.0 39.1	68.3	83.4	22.98	<0.001*
SFAs [g]	38.0	32.4	43.4	17.3	15.0	19.4	19.05	<0.001***
MUFA [g]	56.3	50.8	64.0	32.6	28.0	35.5	16.82	<0.001***
PUFA [g]	25.0	21.4	26.8	19.5	15.6	22.9	5.10	<0.001*
Total n-6 [g]	10.6	9.7	12.8	12.4	10.8	14.2	-2.89	0.005*
Total n-3 [g]	4.4	3.3	5.6	3.9	2.6	4.7	1.16	0.248**
n-6 to n-3 ratio	2.6	2.1	3.2	3.2	2.6	4.1	-2.47	0.013**
Cholesterol [mg]	791.0	698.3	832.9	406.5	306.5	508.0	11.95	<0.001*
Sodium [mg]	1654.0	1374.6	2049.6	1625.7	1400.4	1901.8	0.76	0.447***
Calcium [mg]	802.7	644.8	1018.7	1086.1	972.7	1281.0	-5.78	<0.001**
Magnesium [mg]	234.2	196.9	266.9	502.6	436.0	534.1	-7.76	<0.001**
Potassium [mg]	2430.4	2119.2	2656.5	4082.3	3810.2	4425.8	-17.54	<0.001*
Zinc [mg]	8.7	8.0	9.5	12.0	10.7	12.8	-6.58	<0.001**
Phosphorus [mg]	1287.5	1031.6	1407.6	1674.2	1527.9	1893.9	-8.30	<0.001*
Manganese [mg]	1.3	1.1	1.5	6.0	5.3	7.3	-8.11	<0.001**
Iron [mg]	10.1	9.4	10.8	19.6	17.4	20.4	-7.76	<0.001**
Copper [mg]	0.9	0.9	1.1	2.0	1.8	2.2	-8.12	<0.001**
Iodine [µg]	62.8	53.3	72.4	54.6	47.9	61.8	2.60	0.009**
Retinol [µg]	732.9	619.2	822.7	302.1	238.4	370.6	12.39	<0.001***
Vitamin D [µg]	11.3	8.8	15.5	5.6	4.3	7.2	8.88	<0.001***
Thiamine [mg]	0.7	0.6	0.8	1.3	1.2	1.5	-7.70	<0.001**
Niacin [mg]	20.3	15.1	24.1	20.4	18.7	25.7	-1.35	0.178**
Folate [mg]	338.6	301.8	362.3	499.5	450.6	536.2	-6.93	<0.001**
Vitamin C [mg]	93.5	83.2	113.0	244.5	207.3	278.3	-7.77	<0.001**
Vitamin A [µg]	1252.1	1067.1	1448.9	1417.4	1267.6	1733.1	-2.55	0.011**

(Continued)

**Table 2** (Continued).

Parameter	LCHF Diet (n=46)			MFMC Diet (n=45)			t/Z	p
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3		
β-Carotene [μg]	2908.8	2021.9	3482.1	7757.2	6462.8	10,606.3	-7.76	<0.001**
Vitamin E [mg]	15.0	13.3	18.0	17.9	15.4	20.0	-2.96	0.003**
Riboflavin [mg]	2.1	1.9	2.3	2.2	1.8	2.6	-1.29	0.197**
Vitamin B <sub>6</sub> [mg]	1.8	1.6	2.1	2.6	2.4	3.0	-6.65	<0.001**
Vitamin B <sub>12</sub> [mg]	8.3	7.1	9.6	5.5	4.6	7.0	5.05	<0.001**

**Notes:** p\*Student's t-test; p\*\* Mann-Whitney U-test; p\*\*\*Cochran-Cox test; p < 0.05 statistically significant values.

**Abbreviations:** SFAs, saturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids; n-6, polyunsaturated fatty acids of the omega-6 family; n-3, polyunsaturated fatty acids of the omega-3 family.

13.2% in MFMC group) and 1.1% was in stage 4 (2.2% in MFMC group). At baseline, no statistical differences were observed between groups for stage of lipedema (p = 0.42).

Based on mean BMI, 78.0% of all the patients were characterized as being overweight (BMI ≥ 25.0 kg/m<sup>2</sup>)<sup>30</sup>–78.3% in MCMF group and 77.8% in LCHF group. The most participants in both groups had obesity class I (BMI 30.0–34.9 kg/m<sup>2</sup>) – 34.8% in MCMF group and 26.7% in LCHF group. 10.9% and 22.2% of patients in MCMF and LCHF group had obesity class II (BMI 35.0–39.9 kg/m<sup>2</sup>), respectively. 13.0% of participants in MCMF group and 17.8% in LCHF group were characterized by obesity class III (BMI ≥40.0 kg/m<sup>2</sup>). Normal body weight (BMI < 25.0 kg/m<sup>2</sup>) occurred in 21.7% of patients in MCMF group and in 22.2% in LCHF group.

The percentage of patients with body fat greater than or equal to 30.0% of body weight accounted for 84.6% of all patients, with the largest proportion of patients with body fat greater than 40.0% of body weight (58.0% of all obese patients). [Table 3](#) shows the comparison of age, anthropometric measurements and RMR between both interventional groups at baseline. [Table 4](#) shows the comparison of anthropometric measurements before and after the dietary intervention. [Figures 2 and 3](#) present photographic documentation of the lower extremities of three patients with lipedema before and after the LCHF diet; [Figure 4](#) – two patients before and after MCMF diet.

## Discussion

Patients with lipedema typically follow restrictive, low-energy diets that often prove ineffective and result in increased hunger.<sup>2</sup> Weight loss failures lead to compulsive eating and weight gain. An appropriate dietary strategy can break the vicious cycle of successive restrictive diets and simultaneous weight gain.<sup>9</sup> Diet may slow the progression of the disease by inflammation and pain reduction, decrease tissue fluid content and improve quality of life.<sup>12</sup> However, nutritional management should include body weight and body fat reduction through a tailored and caloric restriction diet.<sup>21</sup> Caloric restriction is necessary because excess of energy is considered as pro-inflammatory.<sup>26</sup> Energy expenditure was estimated using the indirect calorimetry (IC). IC is considered gold standard, especially when estimating actual energy requirement is complicated due to the disease. Main advantage of this method is to prevent overfeeding by precise assessment and control of patients' energy requirements.<sup>31</sup> Differences in the total energy values of the LCHF and MFMC diets were due to individual estimation of energy requirements and dependent on patient's body weight. Both diets were iso-protein because the main purpose of the study was to determine efficacy of diets given the differences in fat and carbohydrate content. However, appropriate protein contents may prevent lean body mass reduction during body weight loss.<sup>32</sup>

The MFMC diet was more nutritionally balanced and characterized by significantly higher vitamin and mineral content (except for sodium, niacin, and riboflavin) compared to the LCHF diet. Data analysis showed that the LCHF diet was deficient in thiamine, folate, vitamin D as well as potassium, manganese, iodine, iron, calcium, magnesium and fiber. Conversely, the MFMC diet included insufficient iodine and vitamin D content relative to the recommended daily nutrient allowance for the Polish population.<sup>33</sup> Implementation of deficient nutrients supplementation in LCHF diet can

**Table 3** Comparison of Age, Anthropometric Measurements and RMR at Baseline (n = 91)

Parameter	LCHF Diet (n=46)	MFMC Diet (n=45)	t/Z	p
	Mean ± SD	Mean ± SD		
Age [years]	42.5 ± 13.4	44.0 ± 12.3	-1.23	0.22**
Height [cm]	166.7 ± 7.6	165.4 ± 5.6	0.88	0.38*
Weight [kg]	85.9 ± 19.1	91.3 ± 23.7	-1.18	0.24*
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	31.0 ± 6.8	33.5 ± 9.2	-1.27	0.2**
LBM [kg]	52.7 ± 7.7	54.5 ± 9.5	-1.00	0.32*
PBF [%]	37.4 ± 7.0	38.7 ± 6.9	-0.91	0.36**
MBF [kg]	33.2 ± 12.3	36.7 ± 14.7	-1.24	0.22*
VFL	13.3 ± 5.1	14.2 ± 4.9	-0.93	0.35**
MBF left leg [kg]	6.1 ± 2.2	6.7 ± 2.6	-1.18	0.24*
MBF right leg [kg]	6.1 ± 2.2	6.6 ± 2.6	-1.15	0.25*
Waist [cm]	94.2 ± 13.5	97.5 ± 16.5	-1.03	0.3*
Hips [cm]	114.7 ± 12.8	117.5 ± 15.4	-1.08	0.28**
Left thigh [cm]	65.2 ± 8.4	66.2 ± 9.4	-0.52	0.6*
Right thigh [cm]	64.5 ± 8.6	66.1 ± 9.4	-0.84	0.4*
Left calf [cm]	43.9 ± 5.3	45.6 ± 6.4	-1.29	0.2**
Right calf [cm]	43.7 ± 5.3	45.4 ± 6.1	-1.35	0.18**
Left ankle [cm]	25.1 ± 2.7	26.5 ± 4.5	-1.24	0.22**
Right ankle [cm]	25.0 ± 2.7	26.3 ± 3.8	-1.27	0.21**
RMR [kcal/day]	1675 ± 306	1749 ± 329	-1.11	0.27*

**Notes:** \*Student's t-test; \*\*U-Mann-Whitney test; p < 0.05 - statistically significant values.

**Abbreviations:** BMI, body mass index; LBM, lean body mass; PBF, percentage of body fat; MBF, mass body fat; VFL, visceral fat level; RMR, resting metabolic rate.

be remedied so women with lipedema can follow this diet long-term. Both diets maintained a ratio of n-6 to n-3 fatty acids of less than 4–5:1, which was to help reduce inflammation.<sup>27</sup>

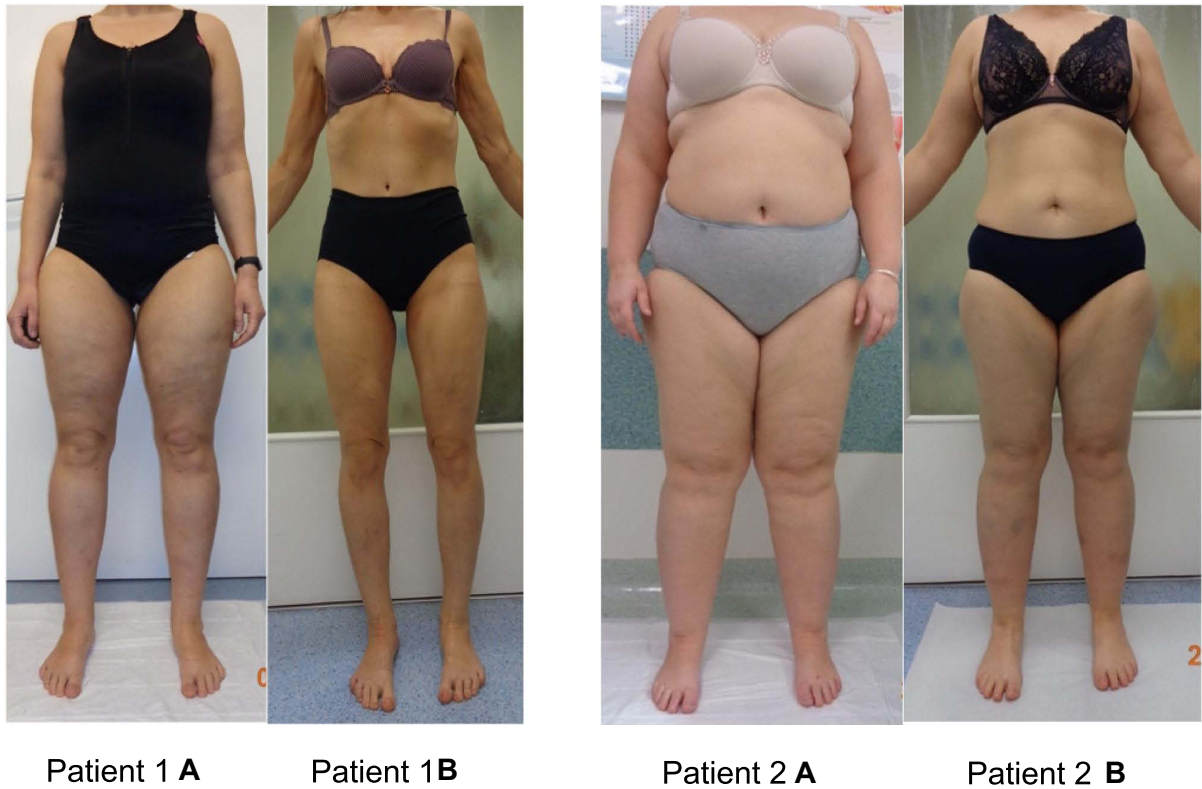
The study was aimed to compare effectiveness of two diets with caloric restrictions and different fat and carbohydrate contents in body weight and anthropometric parameter reduction in patients with lipedema. Body weight, waist and hip circumference, body fat, lower extremity body fat content as well as thigh and calf circumference measurements were used to evaluate effectiveness of the diets. Because of the disproportionate lower extremity fat relative to upper body fat, BMI and body mass have been considered imperfect tools for assessing the prevalence of obesity.<sup>9,10</sup> Waist circumference is considered more effective measure of obesity for the management of lipedema.<sup>10</sup>

Body weight and anthropometric parameters decreased significantly in both groups after 16 weeks, with one exception: no difference in circumference above the right ankle in MFMC diet. LCHF diet contributed to more significantly body weight, body fat and body circumferences reduction than MCMF diet (Table 4). Disproportion between upper and lower body decreased (Figures 2 and 3) but it was not so visible in patients in MCMF group (Figure 4). Additionally, we observed decrease of pain, swelling and increase of mobility and subjective improve patients' quality of life in LCHF group, inversely to MFMC group (data not shown).

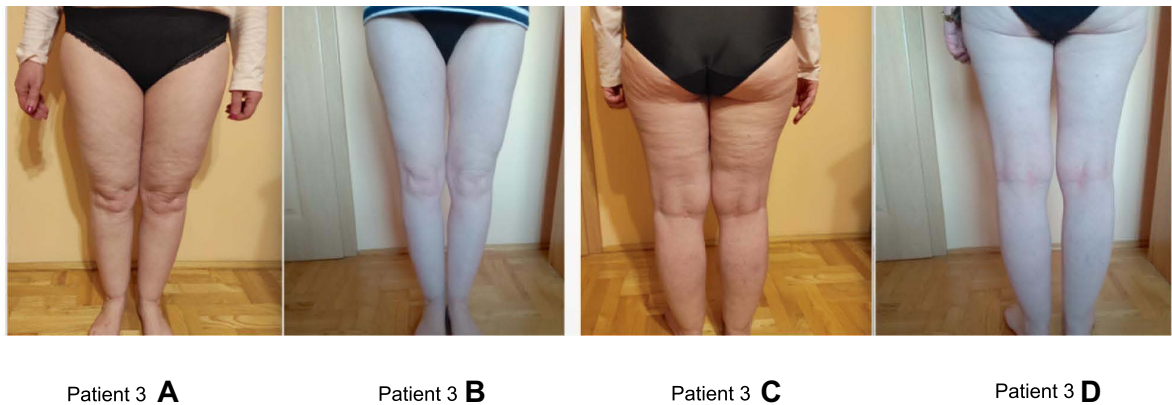
**Table 4** Comparison of Anthropometric Measurements Before and After Dietary Intervention (n = 91)

Parameter	LCHF (n=45)			MFMC (n=45)			P	
	Mean ± SD (Median)			Mean ± SD (Median)				
	Baseline	16 Weeks	P	Baseline	16 Weeks	P		
Weight [kg]	85.9 ± 19.1 (83.4)	77.7 ± 16.3 (74.7)	<0.001*	91.3 ± 23.7 (92.8)	89.2 ± 23.6 (87.4)	<0.001*	-8.2 ± 4.1	<0.0001 <sup>^</sup>
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	31.0 ± 6.8 (31.6)	28.0 ± 5.8 (27.5)	<0.001*	33.5 ± 9.2 (33.4)	32.7 ± 9.0 (32.8)	0.001 <sup>***</sup>	-3.0 ± 1.5	<0.0001 <sup>^</sup>
LBM [kg]	52.7 ± 7.7 (51.5)	50.9 ± 6.9 (50.6)	<0.001 <sup>***</sup>	54.5 ± 9.5 (53.4)	53.9 ± 9.0 (52.6)	0.057*	-1.8 ± 0.9	<0.001 <sup>^^</sup>
PBF [%]	37.4 ± 7.0 (38.9)	33.2 ± 7.6 (34.6)	<0.001 <sup>***</sup>	38.7 ± 6.9 (40.3)	37.8 ± 7.4 (39.8)	0.002 <sup>***</sup>	-4.2 ± 2.1	<0.0001 <sup>^</sup>
MBF [kg]	33.2 ± 12.3 (33.6)	26.8 ± 10.6 (26.6)	<0.001*	36.7 ± 14.7 (36.7)	35.2 ± 14.8 (34.8)	0.001*	-6.4 ± 3.2	<0.0001 <sup>^</sup>
VFL	13.3 ± 5.1 (14.0)	10.7 ± 5.3 (12.0)	<0.001 <sup>***</sup>	14.2 ± 4.9 (15.0)	13.7 ± 5.0 (15.0)	0.007 <sup>***</sup>	-2.6 ± 1.3	<0.0001 <sup>^^</sup>
MBF left leg [kg]	6.1 ± 2.2 (6.3)	4.9 ± 1.9 (4.9)	<0.001*	6.7 ± 2.6 (6.8)	6.4 ± 2.6 (6.7)	0.005*	-1.2 ± 0.6	<0.0001 <sup>^</sup>
MBF right leg [kg]	6.1 ± 2.2 (6.3)	4.9 ± 1.9 (4.9)	<0.001*	6.6 ± 2.6 (6.8)	6.4 ± 2.6 (6.6)	0.008*	-1.2 ± 0.6	<0.0001 <sup>^</sup>
Waist [cm]	94.2 ± 13.5 (96.0)	86.4 ± 11.5 (88.0)	<0.001 <sup>***</sup>	97.5 ± 16.5 (100.0)	95.2 ± 16.6 (97.0)	0.005*	-7.8 ± 3.9	<0.0001 <sup>^^</sup>
Hips [cm]	114.1 ± 12.1 (113.5)	106.7 ± 10.5 (107.5)	<0.001*	117.5 ± 15.4 (117.0)	115.0 ± 14.3 (114.0)	<0.001 <sup>***</sup>	-7.4 ± 3.7	<0.0001 <sup>^</sup>
Left thigh [cm]	65.2 ± 8.4 (64.5)	60.3 ± 7.6 (60.0)	<0.001*	66.2 ± 9.4 (66.0)	64.9 ± 9.7 (65.0)	0.045*	-4.9 ± 2.4	<0.0001 <sup>^^</sup>
Right thigh [cm]	64.5 ± 8.6 (63.0)	60.1 ± 8.1 (59.3)	<0.001*	66.1 ± 9.4 (67.0)	64.8 ± 10.0 (63.0)	0.047*	-4.4 ± 2.2	<0.0001 <sup>^^</sup>
Left calf [cm]	43.9 ± 5.3 (42.5)	41.4 ± 4.9 (40.5)	<0.001 <sup>***</sup>	45.6 ± 6.4 (44.0)	44.9 ± 6.2 (43.0)	0.007 <sup>***</sup>	-2.5 ± 1.2	<0.0001 <sup>^</sup>
Right calf [cm]	43.7 ± 5.3 (42.5)	41.0 ± 4.7 (40.3)	<0.001*	45.4 ± 6.1 (44.5)	44.8 ± 5.9 (43.5)	0.023 <sup>***</sup>	-2.6 ± 1.3	<0.0001 <sup>^</sup>
Left ankle [cm]	25.1 ± 2.7 (25.3)	23.8 ± 2.6 (24.0)	<0.001 <sup>***</sup>	26.5 ± 4.5 (25.5)	26.1 ± 3.7 (25.0)	0.029 <sup>***</sup>	-1.3 ± 0.6	<0.0001 <sup>^^</sup>
Right ankle [cm]	25.0 ± 2.7 (25.0)	23.8 ± 2.7 (23.8)	<0.001 <sup>***</sup>	26.3 ± 3.8 (25.0)	26.1 ± 3.4 (25.0)	0.410 <sup>***</sup>	-1.3 ± 0.6	<0.0001 <sup>^^</sup>

**Notes:** \*Student's t-test for dependent samples; \*\*Wilcoxon test; \*\*\*Mann-Whitney U-test; <sup>^</sup>Student's t-test for independent samples; <sup>^^</sup>Mann-Whitney U-test; p < 0.05 - statistically significant values.  
**Abbreviations:** BMI, body mass index; LBM, lean body mass; PBF, percentage of body fat; MBF, mass body fat; VFL, visceral fat level.



**Figure 2** Lower limb photos of two patients (no. 1 and no. 2) with lipedema before and after the LCHF diet. Patient 1 and 2: **(A)** - photo before intervention; **(B)** - photo after intervention (own documentation).



**Figure 3** Lower limb photos of patient (no. 3) with lipedema before and after the LCHF diet. **(A and C)** - photos before intervention; **(B and D)** - photos after intervention (own documentation).

Diet for lipedema patients should include anti-inflammatory nutrients.<sup>12,19,21</sup> Nourollahi et al<sup>34</sup> demonstrated, limitation of pro-inflammatory nutrients and/or using herbal supplementation can be effective in lipedema treatment. Some nutrients can modulate inflammation in the body.<sup>35</sup> Anti-inflammatory nutrients include vitamins (B6, niacin, folic acid, riboflavin, thiamine, beta-carotene, A, C, E, and D), minerals (selenium, zinc, magnesium), fatty acids (mono- and polyunsaturated: omega-3 and omega-6), fiber, polyphenols, components of herbs and spices (onion, garlic, turmeric,



Patient 4 **A**Patient 4 **B**Patient 5 **A**Patient 5 **B**

**Figure 4** Lower limb photos of two patients (no. 4 and no. 5) with lipedema before and after the MCMF diet. Patient 4 and 5: **(A)** - photo before intervention; **(B)** - photo after intervention (own documentation).

ginger, saffron, pepper, thyme, oregano, rosemary, and cloves), coffee (caffeine) as well as black and green tea. Pro-inflammatory components include an energy-dense diet high in carbohydrates, saturated fatty acids and trans fatty acids, cholesterol and fat, protein, iron, and vitamin B12.<sup>26</sup> Mediterranean diet may contribute to inflammatory markers reduction due to its high content of antioxidant compounds such as polyphenols, tocopherols, resveratrol, vitamin C and vitamin A.<sup>19,36</sup>

Hyperinsulinemia is a major cause of chronic inflammation and insulin resistance may contribute to the onset of lipedema and it co-occur with visceral obesity.<sup>18,25,37</sup> Treatment of hyperinsulinemia and insulin resistance is essential in lipedema management. Recent research showed that the gynoid adipose tissue was negatively correlated with insulin resistant, which suggested that lipodemic adipose tissue of the thighs, hips and buttocks may protect against metabolic disorders, including diabetes.<sup>16,25</sup> Herbst et al<sup>38</sup> demonstrated low incidence of type 2 diabetes in lipedema patients (2%) and concluded that lipodemic adipose tissue was not insulin resistant and may have contributed to reduce risk of diabetes. However, postprandial hyperglycemia contributes to the formation of Advanced Glycation End-Products (AGEs).<sup>38</sup> AGEs contribute to increased insulin resistance and have been found to induce vascular endothelial growth factor (VEGF) and inflammatory responses in the body.<sup>39,40</sup> There was a fourfold increase in VEGF levels in patients with lipedema compared to control group.<sup>41</sup> Dietary VEGF inhibitors which may play a role in reducing inflammation include: polyphenols, flavonoids, anthocyanidins and proanthocyanidins, catechins, genistein, omega-3 fatty acids, lycopene, beta-cryptoxanthin, glucosinolates, isothiocyanates, indole-3-carbinol, 3,3'-diindolylmethane (DIM) (cruciferous vegetables), turmeric, vitamin K2, fermented foods, and prebiotics.<sup>42</sup> Therefore, a low glycemic index diet, which avoids fluctuations in blood glucose and insulin levels, may be beneficial in the lipedema treatment.<sup>8,17,25</sup>

Di Renzo et al<sup>19</sup> evaluated efficacy of a modified Mediterranean diet (mMeD) in body weight reduction in lipedema patients compared to women without lipedema for 4 weeks. The diet was mainly plant-based and included seasonal fruits

and vegetables, whole meal cereal products, pulses, and nuts. Butter was replaced with oil, salt was replaced with herbs and spices, and products rich in polyunsaturated fatty acids were included. Canned and processed foods such as cured meats, canned products, ready-made and frozen foods, cheeses (except ricotta), potatoes, as well as foods with a high glycemic index, alcohol, and non-alcoholic sweetened beverages were excluded from the diet. Carbohydrate content was 40–45% of total energy, including 25g of fiber, protein content was 25–30% of total energy (>50% was plant-based protein), and fat content was 25–30% of total energy, <10% kcal/day SFA, 6–10% PUFA, 15% MUFA, <1% trans fatty acids, and the ratio of n-6 to n-3 fatty acids was 3:1. The authors assessed the patients' quality of life using the European Quality of Life (EQ-5D) test. The obtained information included the intensity of pain and discomfort, anxiety and depression, as well as the ability to perform daily activities. The patients' responses allowed to determine presence or absence of difficulties in daily activities and their intensity. After 4 weeks of dietary intervention, the authors observed a significant body weight and BMI reduction in both groups, with no significant differences in outcomes between the groups. Body weight significantly decreased by an average of 2.96 kg in the lipedema group ( $91.06 \pm 28.63$  kg in the lipedema group vs  $88.1 \pm 27.7$  kg in the non-lipedema group). A significant lower and upper extremity body fat reduction was also observed after 4 weeks of diet in these patients (data not shown). Increase of daily physical activity abilities after diet was also demonstrated. Patients performed daily activities with less pain and fatigue, which contributed to quality of life improvement.

Keith et al<sup>2</sup> hypothesized that the ketogenic diet may contribute to lipedema symptom reduction. Ketogenic diet used in lipedema patients may contribute to body weight, body fat and pain reduction which leads to quality of life improvement. The diet may cause metabolic and hormonal changes, contribute to tissue water and inflammation reduction, and also counteract tissue fibrosis. The diet increases adenosine levels, which may contribute to pain relief and anti-inflammatory effect. Ketogenic diet contributes to lower blood glucose and insulin levels.<sup>43</sup> Nagpal et al<sup>44</sup> indicated that a modified Mediterranean ketogenic diet can affect metabolic functions by modulating certain genes involved in carbohydrate and fat metabolism as well as immune functions, including inflammatory responses in the body. Ketogenic diet reduce hunger<sup>43,45,46</sup> which may be helpful in lipedema patients characterized by leptin resistance.<sup>37</sup> However, side effects such as constipation, unpleasant breath, headache, muscle cramps and weakness may be frequently observed. The association of ketogenic diet with lipid profile and the development of hepatic steatosis remains inconclusive. Therefore, it would be important to demonstrate relationship between ketogenic diet and lipid profile in lipedema patients.<sup>45</sup>

For the first time, low-carbohydrate and high-fat diet was found to be more effective in patients with lipedema compared to low-glycemic index diet. The limbs body fat reduction induced by a low-carbohydrate diet may be key in alleviating symptoms of the disease and improving patients' quality of life. The results of this study may be crucial in implementing nutritional management in lipedema patients.

Diet effectiveness at body weight and body fat reduction depends on caloric restrictions but also on proportion of individual macronutrients.<sup>45</sup> Nutritional management resulting in a long-term effect among lipedema patients to prevent the yo-yo effect is essential.<sup>18</sup> A meta-analysis by Bueno et al<sup>46</sup> found that low-carbohydrate diets (<50 g per day) are effective in weight reduction in long term (12 and 24 months). It would be reasonable to conduct a long-term efficacy of LCHF diet evaluation in lipedema patients. A pain scale before and after dietary intervention would be an added advantage. This study was also limited by lack of a control group including female patients without lipedema, so that effectiveness of the diet could be compared across different groups of individuals.

## Conclusion

The LCHF diet was more effective than MFMC in body weight, body fat and lower limb circumferences reduction in patients with lipedema in this study.

## Acknowledgments

The authors thank Andrzej Szuba and Angelika Chachaj from Department of Angiology, Hypertension & Diabetology, for referee of the patients to the Department of Dietetics, Faculty of Pharmacy (Wroclaw Medical University). The

authors thank Monika Sowicz and Agnieszka Adaszyńska from Department of Angiology, Hypertension & Diabetology, for cooperation, including taking and sharing photos of patients with lipedema.

## Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

## References

- Szél E, Kemény L, Groma G, et al. Pathophysiological dilemmas of lipedema. *Med Hypotheses*. 2014;83(5):599–606. doi:10.1016/j.mehy.2014.08.011
- Keith L, Seo CA, Rowsemitt C, et al. Ketogenic diet as a potential intervention for lipedema. *Me Hypotheses*. 2021;146:110435. doi:10.1016/j.mehy.2020.110435
- Foeldi M, Foeldi E. *Foeldi's Textbook of Lymphology: For Physicians and Lymphedema Therapists*. München: Elsevier Urban & Fischer; 2012.
- Dayan E, Kim JN, Smith ML, et al. *Lipedema – The Disease They Call Fat*. The Lipedema Project at The Friedman Center for Lymphedema Research and Treatment in collaboration with Lymphatic Education & Research Network (LE&RN); 2017.
- Erbacher G, Bertsch T. Lipoedema and pain: what is the role of the psyche? – Results of a pilot study with 150 patients with lipoedema. *Phlebologie*. 2020;49(5):305–316. doi:10.1055/a-1238-6657
- Dudek JE, Białaszek W, Ostaszewski P, et al. Depression and appearance-related distress in functioning with lipedema. *Psychol Health Med*. 2018;23(7):846–853. doi:10.1080/13548506.2018.1459750
- Alwardat N, Di Renzo L, Alwardat M, et al. The effect of lipedema on health-related quality of life and psychological status: a narrative review of the literature. *Eat Weight Disord*. 2020;25(4):851–856. doi:10.1007/s40519-019-00703-x
- Reich-Schupke S, Schmeller W, Brauer WJ, et al. S1 guidelines: lipedema: guidelines. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(7):758–767. doi:10.1111/ddg.13036
- Wounds UK. *Best Practice Guidelines: The Management of Lipoedema*. London: Wounds UK; 2017.
- Halk AB, Damstra RJ. First Dutch guidelines on lipedema using the international classification of functioning, disability and health. *Phlebol J Venous Dis*. 2017;32(3):152–159. doi:10.1177/0268355516639421
- Damstra RJ, Halk AB, Damstra RJ, et al. The Dutch lymphedema guidelines based on the international classification of functioning, disability, and health and the chronic care model. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(5):756–765. doi:10.1016/j.jvsv.2017.04.012
- Al-Ghadban SL, Herbst K, Bunnell B. Lipedema: a painful adipose tissue disorder. In: Szablewski L, editor. *Adipose Tissue - an Update*. IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.88632
- Child AH, Gordon KD, Sharpe P, et al. Lipedema: an inherited condition. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(4):970–976. doi:10.1002/ajmg.a.33313
- Crescenzi R, Donahue PMC, Petersen KJ, et al. Upper and lower extremity measurement of tissue sodium and fat content in patients with lipedema. *Obesity*. 2020;28(5):907–915. doi:10.1002/oby.22778
- Buck DW, Herbst KL. Lipedema: a relatively common disease with extremely common misconceptions. *Plast Reconstr Surg*. 2016;4(9):e1043. doi:10.1097/GOX.0000000000001043
- Torre YS-D, Wadea R, Rosas V, et al. Lipedema: friend and foe. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;33(1):20170076. doi:10.1515/hmbci-2017-0076
- Dudek JE, Białaszek W, Ostaszewski P. Quality of life in women with lipoedema: a contextual behavioral approach. *Qual Life Res*. 2016;25(2):401–408. doi:10.1007/s11136-015-1080-x
- Bertsch T, Erbacher G, Corda D, et al. Lipoedema – myths and facts, part 5: European best practice of lipoedema – summary of the European lipoedema forum consensus. *Phlebologie*. 2020;49(01):31–50. doi:10.1055/a-1012-7670
- Di Renzo L, Cinelli G, Romano L, et al. Potential effects of a modified Mediterranean diet on body composition in lipoedema. *Nutrients*. 2021;13(2):358. doi:10.3390/nu13020358
- 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;2019:1–10. doi:10.1155/2019/8747461
- Ehrlich C, Iker E, Herbst KL, et al. *Lymphedema and Lipoedema Nutrition Guide. Foods, Vitamins, Minerals, and Supplements*. San Francisco, CA, USA: Lymph Notes; 2015.
- 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(8):1180–1188. doi:10.1016/j.metabol.2013.02.010
- Kruppa P, Georgiou I, Biermann N, et al. Lipedema—pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117:396.
- United Nations University; World Health Organization. *Human Energy Requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation: Rome, 17–24 October 2001*. Vol. 1. Rome, Italy: Food & Agriculture Organization of the United Nations; 2004.
- Buso G, Depairon M, Tomson D, et al. Lipedema: a call to action! *Obesity*. 2019;27(10):1567–1576. doi:10.1002/oby.22597
- Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689–1696. doi:10.1017/S1368980013002115
- Schönenberger KA, Schüpfer AC, Gloy VL, et al. Effect of anti-inflammatory diets on pain in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(12):4221. doi:10.3390/nu13124221
- Kunachowicz H, Nadolna J, Przygoda B, et al. *Tabele składu i wartości odżywczej żywności [Food composition tables]*. Warsaw, Poland: PZWL; 2005. In Polish.
- U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. FoodData central; 2019. Available from: [fdc.nal.usda.gov](https://fdc.nal.usda.gov). Accessed August 3, 2022.
- Euro World Health Organization; Fact Sheets: A healthy lifestyle - WHO recommendations, 6 May 2010. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Accessed September 14, 2021.
- Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, et al. Indirect calorimetry in clinical practice. *J Clin Med*. 2019;8(9):1387. doi:10.3390/jcm8091387

32. Lobley GE, Johnstone AM, Fyfe C, et al. Glucose uptake by the brain on chronic high-protein weight-loss diets with either moderate or low amounts of carbohydrate. *Br J Nutr.* 2014;111(4):586–597. doi:10.1017/S0007114513002900
33. Jarosz M, Rychlik E, Stoś K, et al. *Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie [Human nutrition recommendations for Polish population]*. Warsaw, Poland: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny; 2020. In Polish.
34. Nouroollahi S, Mondry TE, Herbst KL. Bucher's broom and selenium improve lipedema: a retrospective case study. *Altern Integr Med.* 2013;02(04). doi:10.4172/2327-5162.1000119
35. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015;114(7):999–1012. doi:10.1017/S0007114515002093
36. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med.* 2011;124:841–851. doi:10.1016/j.amjmed.2011.04.024
37. Coetzee O, Filatova D. Lipedema and lymphedema: the “leaky lymph,” weight loss resistance and the intestinal permeability connection. *EC Nutr;* 2017;11:233–243.
38. Herbst KL, Mirkovskaya L, Bharhagava A, et al. Lipedema fat and signs and symptoms of illness, increase with advancing stage. *Arch Med.* 2015;7(4):8.
39. Wierusz-Wysocka B, Araszkievicz A, Schlaffke J. Końcowe produkty glikacji - nowy biomarker cukrzycy i jej powikłań? [Advanced glycation end products. A new biomarker of diabetes and late complications of disease?]. *Diabetol Klin.* 2013;3:96–103. In Polish.
40. Chen YJ, Chan DC, Chiang CK, et al. Advanced glycation end-products induced VEGF production and inflammatory responses in human synoviocytes via RAGE-NF-KB pathway activation: AGEs induce inflammation in synoviocytes. *J Orthop Res.* 2016;34(5):791–800. doi:10.1002/jor.23083
41. Szolnoky G, Nemes A, Gavallér H, et al. Lipedema is associated with increased aortic stiffness. *Medicines.* 2022;9. doi:10.3390/medicines9080041
42. Li WW, Li VW, Hutnik M, et al. Tumor angiogenesis as a target for dietary cancer prevention. *J Oncol.* 2012;2012:1–23. doi:10.1155/2012/879623
43. Dowis K, Banga S. The potential health benefits of the ketogenic diet: a narrative review. *Nutrients.* 2021;13(5):1654. doi:10.3390/nu13051654
44. Nagpal R, Neth BJ, Wang S, et al. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment. *EBioMedicine.* 2019;47:529–542. doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.032
45. Freire R. Scientific evidence of diets for weight loss: different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition.* 2020;69:110549. doi:10.1016/j.nut.2019.07.001
46. Bueno NB, de Melo ISV, de Oliveira SL, et al. V.ry-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013;110(7):1178–1187. doi:10.1017/S0007114513000548

## Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy

Dovepress

### Publish your work in this journal

Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy is an international, peer-reviewed open-access journal committed to the rapid publication of the latest laboratory and clinical findings in the fields of diabetes, metabolic syndrome and obesity research. Original research, review, case reports, hypothesis formation, expert opinion and commentaries are all considered for publication. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/diabetes-metabolic-syndrome-and-obesity-targets-and-therapy-journal>

## 9. Wyniki i podsumowanie

W dotychczasowych badaniach porównywano wartości RMR uzyskane metodą IC i metodami obliczeniowymi wśród osób z nadmierną masą ciała [38-42]. Do tej pory powstała tylko jedna praca oceniająca RMR wśród pacjentów z obrzękiem tłuszczowym o niesprecyzowanej metodologii [43]. w niniejszym badaniu wykazano, że wartości RMR otrzymane większością użytych równań matematycznych i metodą BIA były istotnie niższe niż wartości aRMR uzyskana metodą IC, za wyjątkiem wartości uzyskanych wzorem Müllera i wsp. [31], które były istotnie większe niż wartość aRMR. Na podstawie indywidualnych różnic między aRMR i pRMR uzyskanych testem Bland-Altmana wykazano, że metody szacowania RMR istotnie i niejednorodnie zaniżały wartość aRMR w całej grupie, w zależności od indywidualnych wartości tego parametru. Jedyny wyjątek stanowiły wartości RMR otrzymane wzorem Müllera i wsp. [31]. w badaniu tym wykazano, że zgodność wartości RMR otrzymanych równaniami matematycznymi w stosunku do wartości RMR otrzymanych metodą IC jest niska i wynosi mniej niż 60,0%. Dlatego najczęściej stosowane równania służące do szacowania RMR pozostają bezużyteczne wśród badanych pacjentów ze względu na duże różnice indywidualne między wartościami RMR. Większość metod obliczeniowych uwzględnia we wzorze masę ciała, która charakteryzuje się ograniczoną użytecznością w grupie pacjentek z obrzękiem tłuszczowym ze względu na nieproporcjonalny charakter kończyn dolnych wynikający z nadmiernego gromadzenia się tkanki tłuszczowej [8]. Szacowanie RMR przy pomocy formuł matematycznych jest jednak prostą metodą, która może być zastosowana bez użycia specjalistycznego sprzętu. Jednakże pomiar RMR metodą kalorymetrii pośredniej jest uważany za złoty standard, szczególnie wśród pacjentów, u których ocena rzeczywistego zapotrzebowanie energetycznego jest skomplikowana. Główną zaletą zastosowania IC jest zapobieganie przekarmiania pacjentów, dzięki precyzyjnej ocenie

i kontroli ich potrzeb energetycznych. Ze względu na konieczność posiadania specjalistycznego sprzętu metoda kalorymetrii pośredniej jest trudno dostępna i kosztowna. Prawidłowe oszacowanie RMR umożliwia ustalenie wartości energetycznej diety z uwzględnieniem odpowiedniego deficytu energetycznego, co może przyczyniać się do zmniejszenia masy ciała oraz zawartości tkanki tłuszczowych u tych chorych. Konieczne jest zaproponowanie nowego równania matematycznego do szacowania RMR wśród pacjentek z obrzękiem tłuszczowym w praktyce klinicznej.

Odpowiednio dobrana strategia żywieniowa może przerwać błędne koło polegające na stosowaniu kolejnych restrykcyjnych diet odchudzających i jednoczesnym zwiększaniu masy ciała wśród pacjentek z obrzękiem tłuszczowym [8]. Właściwa dieta może także spowolnić postęp choroby poprzez zmniejszenie stanu zapalnego i bólu, zmniejszyć zawartość płynu w tkankach, a w konsekwencji poprawić jakość życia pacjentek [2,12,21]. Dieta dla pacjentów z obrzękiem tłuszczowym powinna zawierać produkty o potencjale przeciwzapalnym [12,21,22]. Istotnym elementem terapii obrzęku tłuszczowego jest zmniejszenie hiperinsulinemii oraz insulinooporności, która w większości przypadków współwystępuje z otyłością trzewną, szczególnie u tych chorych [9,44]. Dlatego zasadne jest stosowanie diety z niskim indeksem glikemicznym o obniżonej zawartości węglowodanów. Stosowanie diety śródziemnomorskiej również może być pomocne w terapii obrzęku tłuszczowego, w tym w zmniejszaniu bólu ze względu na jej przeciwzapalny charakter [21]. Wskazuje się także na potencjalną skuteczność diety ketogennej w leczeniu obrzęku tłuszczowego [2]. Natomiast nie ma żadnych badań interwencyjnych, które potwierdzałyby tę hipotezę.

W niniejszym badaniu po raz pierwszy porównano skuteczność diety niskowęglowodanowej wysokotłuszczowej do zbilansowanej diety z niskim indeksem glikemicznym u pacjentek z obrzękiem tłuszczowym. Każda z uczestniczek badania stosowała dietę z deficytem energetycznym stanowiącym 15-25% całkowitego wydatku energetycznego

w zależności od stopnia otyłości. Całkowita wartość energetyczna diety została podzielona na 3, 4 lub 5 posiłków. Mediana dziennej wartości energetycznej obu diet istotnie się różniła (1677,0 kcal; Q1-1549,6 – Q3-1782,9 kcal/d w diecie LCHF vs 1724,3 kcal; Q1-1682,6 – Q3-1839,0 kcal/dzień, w diecie MFMC;  $p=0,001$ ) ze względu na indywidualne szacowanie zapotrzebowania energetycznego. Indywidualizacja planów żywieniowych przyczyniła się do zwiększenia stopnia przestrzegania diety przez uczestników badania. Całkowita zawartość węglowodanów w diecie LCHF wynosiła 29,8 g/dzień (Q1-28,2g/d - Q3-32,7g/d), co stanowiło 6,1% wartości energetycznej, a w diecie MFMC wynosiła 189,4 g/dzień (Q1-178,3g/d – Q3-203,9g/d), co stanowiło 39,1% wartości energetycznej diety ( $p<0,001$ ). Udział tłuszczu w diecie LCHF wynosił 134,6 g/dzień (Q1-125,1g/d – Q3-141,3g/d), co stanowiło 72,3% całodziennej wartości energetycznej i 78,0 g/dzień (Q1-68,3g/d – Q3-83,4g/d) stanowiącej 39,1% wartości energetycznej diety MFMC ( $p<0,001$ ). Obie diety nie różniły się istotnie zawartością białka ( $p=0,076$ ), która w obu grupach wynosiła średnio 0,8-1,0 g/kg masy ciała.

W diecie LCHF szczególnie zwrócono uwagę na podaż produktów typowych dla diety śródziemnomorskiej takich jak: nieskrobiowe warzywa, owoce (jagodowe), orzechy i nasiona, oliwę i tłuste ryby morskie [21]. Ograniczono podaż mięsa do 3-4 porcji tygodniowo (1 porcję stanowiło 100-200g chudego mięsa drobiowego). Podaż chudego czerwonego mięsa (np. wołowiny lub cielęciny) nie przekraczała 1 porcji tygodniowo (maksymalnie 150g). w diecie zwiększono podaż tłustych ryb morskich do 2-3 porcji tygodniowo (1 porcję stanowiło 100-150g ryby). Dieta MFMC charakteryzowała się niskim ładunkiem glikemicznym oraz wysokim udziałem produktów o niskim i średnim indeksie glikemicznym (chleb żytni razowy, kasza pęczak i gryczana, płatki owsiane górskie, makaron z pszenicy durum, nasiona roślin strączkowych, owoce jagodowe i cytrusowe). z diety całkowicie wykluczono produkty o wysokim indeksie glikemicznym (chleb pszenny, makaron z mąki pszennej o typie 500, biały ryż, kaszę jaglaną, płatki kukurydziane). Do diety włączono produkty typowe dla diety

śródziemnomorskiej: owoce, warzywa, nasiona roślin strączkowych, pełnoziarniste produkty zbożowe, oliwę, tłuste ryby morskie oraz niskotłuszczowe produkty mleczne (szczególnie fermentowane, takie jak jogurt, kefir, twaróg). Zwiększono udział błonnika pokarmowego w diecie powyżej zalecanej normy dla osób dorosłych ze względu na jego właściwości przeciwzapalne (34,4g/dzień; Q1-32,6g/d – Q3-38,2g/d) [37,45].

Obie diety charakteryzowały się dużym udziałem składników odżywczych o charakterze przeciwzapalnym, takich jak jednonienasycone (JNKT) i wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT) z rodziny n-3 [37]. Mediana zawartości JNKT w diecie LCHF była równa 56,3g/dzień (Q1-50,8g/d – Q3-64,0g/d), co stanowiło 30,2% wartości energetycznej diety, a w diecie MFMC wynosiła 32,6g/dzień (Q1-28,0g/d – Q3-35,5g/d), co stanowiło 17,0% wartości energetycznej diety. Źródłami JNKT w stosowanych dietach były produkty takie jak oliwa, migdały, orzechy laskowe, awokado i oliwki. Mediana zawartości kwasów n-3 wynosiła 4,4g/dzień (Q1-3,3g/d – Q3-5,6g/d) i stanowiła 2,4% całodiennej wartości energetycznej diety LCHF, natomiast w diecie MFMC była równa 3,9g/dzień (Q1-2,6g/d – Q3-4,7g/d) stanowiąc 2,0% jej wartości energetycznej. Źródłami WNKT z rodziny n-3 w obu dietach były: olej rzepakowy, olej lniany, orzechy włoskie, siemię lniane i tłuste ryby morskie, takie jak śledź, sardynki, łosoś i makrela. w obu dietach uwzględniono produkty spożywcze będące źródłem magnezu, takie jak kakao, gorzka czekolada (min. 80% kakao), orzechy i nasiona, a także źródłem witaminy E: orzechy, nasiona oleiste i oleje roślinne. Do posiłków dodawano przyprawy takie jak goździki, czosnek, imbir, rozmaryn, oregano, tymianek, pieprz i kurkuma. Pacjentów poinstruowano, aby ograniczali spożycie soli i wypijali jedną zieloną lub czarną herbatę dziennie. w dietach ograniczono podaż produktów prozapalnych będących źródłem nasyconych kwasów tłuszczowych, takich jak masło i śmietana. z obu diet całkowicie wykluczono produkty takie jak smalec, oleje tropikalne (kokosowy i palmowy), olej słonecznikowy, olej z pestek winogron, olej kukurydziany, margaryny z tych olejów,



wieprzowina, tłuste wędliny, podroby, słone przekąski, słodyczne, soki owocowe i napoje. Podaż produktów mlecznych ograniczono do 2 porcji dziennie.

Dieta MFMC charakteryzowała się istotnie większą zawartością witamin i składników mineralnych (za wyjątkiem sodu, niacyny i ryboflawiny) oraz błonnika pokarmowego w porównaniu do diety LCHF, co czyniło ją lepiej zbilansowaną. w diecie MFMC nie zrealizowano rekomendowanego dziennego zapotrzebowania na jod oraz witaminę D dla populacji polskiej [45]. Dieta LCHF charakteryzowała się deficytem tiaminy, folianów, witaminy D oraz potasu, manganu, jodu, żelaza, wapnia, magnezu, a także błonnika pokarmowego. w obu dietach zachowano rekomendowany stosunek kwasów n-6 do n-3 mniejszy niż 4-5:1 [45]. Zasadne byłoby włączenie suplementacji niedoborowych składników odżywczych w grupie stosującej dietę LCHF.

W obu grupach istotnie zmniejszyła się masa ciała oraz wartości wszystkich parametrów antropometrycznych i parametrów składu ciała po 16 tygodniach stosowania diet. Natomiast w wyniku porównania różnic w wartościach masy ciała i parametrów składu ciała po zastosowaniu dwóch różnych diet wykazano, że dieta LCHF przyczyniła się do istotnie większej utraty masy ciała, zawartości tkanki tłuszczowej oraz obwodów ciała, w tym kończyn dolnych, w porównaniu do diety MFMC. Wyniki niniejszego badania stanowią wyraźne wskazanie, która dieta jest bardziej skuteczna w zmniejszaniu masy ciała u tych chorych, ale także w zmniejszaniu obrzęku tłuszczowego. Proporcje poszczególnych składników energetycznych oraz odpowiednio ustalona wartość energetyczna diety odpowiadają za jej skuteczność w zmniejszaniu obrzęku u pacjentek z lipedemą. Prawdopodobnie stosowanie diety LCHF spowodowało istotne zmniejszenie stanu zapalnego o niskim nasileniu, co również mogło przyczynić się do zmniejszenia obrzęku u badanych pacjentek. Istotna byłaby ocena skuteczności diety LCHF u pacjentów z obrzękiem tłuszczowym w dłuższym okresie czasu oraz ocena stopnia zmniejszenia bólu w kończynach w wyniku zastosowanej diety.

## 10. Wnioski

Ze względu na niską zgodność wartości RMR otrzymanych z równań matematycznych z wynikami otrzymanymi metodą IC (<60%) żaden z zastosowanych wzorów nie powinien być stosowany wśród badanych pacjentek z obrzękiem tłuszczowym. Wyniki tego badania wskazują, że konieczne jest zaproponowanie nowego równania matematycznego do szacowania RMR dla pacjentek z obrzękiem tłuszczowym w praktyce klinicznej.

Zarówno dieta LCHF jak i MFMC przyczyniały się do istotnego obniżenia parametrów składu ciała i obwodów ciała wśród pacjentek z obrzękiem tłuszczowym. Jednak skuteczniejsza w obniżaniu masy ciała, zawartości tkanki tłuszczowej oraz obwodów kończyn dolnych okazała się dieta LCHF niż MFMC, co prawdopodobnie wynikało z obniżenia stanu zapalnego o niskim nasileniu.

## 11. Piśmiennictwo

1. Szél, E.; Kemény, L.; Groma, G.; Szolnoky, G. Pathophysiological Dilemmas of Lipedema. *Med. Hypotheses* **2014**, *83* (5), 599–606. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.08.011>.
2. Keith, L.; Seo, C. A.; Rowsemitt, C.; Pfeffer, M.; Wahi, M.; Staggs, M.; Dudek, J.; Gower, B.; Carmody, M. Ketogenic Diet as a Potential Intervention for Lipedema. *Med. Hypotheses* **2021**, *146*, 110435. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110435>.
3. Dayan, E., Kim, J. N., Smith M. L., Seo, C. A., Damstra, R. J., Schmeller, W., Frambach, Y., Carmody, M. A., Földi, E., & Rockson, S. G. *Lipedema – The Disease They Call Fat*; The Lipedema Project at The Friedman Center for Lymphedema Research and Treatment in collaboration with Lymphatic Education & Research Network (LE&RN), **2017**.
4. Erbacher, G.; Bertsch, T. Lipoedema and Pain: What Is the Role of the Psyche? – Results of a Pilot Study with 150 Patients with Lipoedema. *Phlebologie* **2020**, *49* (05), 305–316. <https://doi.org/10.1055/a-1238-6657>.
5. Dudek, J. E.; Białaszek, W.; Ostaszewski, P.; Smidt, T. Depression and Appearance-Related Distress in Functioning with Lipedema. *Psychol. Health Med.* **2018**, *23* (7), 846–853. <https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1459750>.
6. Alwardat, N.; Di Renzo, L.; Alwardat, M.; Romano, L.; De Santis, G. L.; Gualtieri, P.; Carrano, E.; Nocerino, P.; De Lorenzo, A. The Effect of Lipedema on Health-Related Quality of Life and Psychological Status: A Narrative Review of the Literature. *Eat. Weight Disord. - Stud. Anorex. Bulim. Obes.* **2020**, *25* (4), 851–856. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00703-x>.
7. Reich-Schupke, S.; Schmeller, W.; Brauer, W. J.; Cornely, M. E.; Faerber, G.; Ludwig, M.; Lulay, G.; Miller, A.; Rapprich, S.; Richter, D. F.; Schacht, V.; Schrader, K.;

- Stücker, M.; Ure, C. S1 Guidelines: Lipedema: Guidelines. *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* **2017**, *15* (7), 758–767. <https://doi.org/10.1111/ddg.13036>.
8. Wounds UK. Best Practice Guidelines: The Management of Lipoedema. London: Wounds UK, **2017**.
  9. Bertsch, T.; Erbacher, G.; Corda, D.; Damstra, R. J.; van Duinen, K.; Elwell, R.; van Esch-Smeenge, J.; Faerber, G.; Fetzer, S.; Fink, J.; Fleming, A.; Frambach, Y.; Gordon, K.; Hardy, D.; Hendrickx, A.; Hirsch, T.; Koet, B.; Mallinger, P.; Miller, A.; Moffatt, C.; Torio-Padron, N.; Ure, C.; Wagner, S.; Zähringer, T. Lipoedema – Myths and Facts, Part 5: European Best Practice of Lipoedema – Summary of the European Lipoedema Forum Consensus. *Phlebologie* **2020**, *49* (01), 31–50. <https://doi.org/10.1055/a-1012-7670>.
  10. Halk, A. B.; Damstra, R. J. First Dutch Guidelines on Lipedema Using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Phlebol. J. Venous Dis.* **2017**, *32* (3), 152–159. <https://doi.org/10.1177/0268355516639421>.
  11. Damstra, R. J.; Halk, A.-B.; Damstra, R. J.; Halk, B.; van den Berg, J. P.; Born, Y.; Butter, E. S. F. A.; van Dorst, E. B. L.; van Everdingen, J. J. E.; Feenstra, C.; Gielink, P.; de Haas, M. J.; van der Heide-Schoon, G.; Hendrickx, A.; Hidding, J. T.; Storm van Leeuwen, J. B.; Nijland, S.; Oskam, E.; Paulusma, I.; Russell, N.; Rutgers-van Wijlen, K.; Sissingh, I.; Strobbe, L. J. A.; Verhoeff- Braat, C. J. A.; Verwaard, R.; van der Vleuten, C.; Voesten, H. G. J. M.; Hartog, A.; Urgert, M. C. The Dutch Lymphedema Guidelines Based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health and the Chronic Care Model. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* **2017**, *5* (5), 756–765. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.04.012>.
  12. Al-Ghadban, S.; L. Herbst, K.; A. Bunnell, B. Lipedema: A Painful Adipose Tissue Disorder. In *Adipose Tissue - An Update*; Szablewski, L., Ed.; IntechOpen, **2019**.

<https://doi.org/10.5772/intechopen.88632>.

13. Child, A. H.; Gordon, K. D.; Sharpe, P.; Brice, G.; Ostergaard, P.; Jeffery, S.; Mortimer, P. S. Lipedema: An Inherited Condition. *Am. J. Med. Genet. A.* **2010**, *152A* (4), 970–976. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33313>.
14. Crescenzi, R.; Donahue, P. M. C.; Petersen, K. J.; Garza, M.; Patel, N.; Lee, C.; Beckman, J. A.; Donahue, M. J. Upper and Lower Extremity Measurement of Tissue Sodium and Fat Content in Patients with Lipedema. *Obesity* **2020**, *28* (5), 907–915. <https://doi.org/10.1002/oby.22778>.
15. Buck, D. W.; Herbst, K. L. Lipedema: A Relatively Common Disease with Extremely Common Misconceptions. *Plast. Reconstr. Surg. - Glob. Open* **2016**, *4* (9), e1043. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001043>.
16. Torre, Y. S.-D. la; Wadea, R.; Rosas, V.; Herbst, K. L. Lipedema: Friend and Foe. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* **2018**, *33* (1), 20170076. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0076>.
17. Dudek, J. E.; Białaszek, W.; Ostaszewski, P. Quality of Life in Women with Lipoedema: A Contextual Behavioral Approach. *Qual. Life Res.* **2016**, *25* (2), 401–408. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1080-x>.
18. Horner N.K., Lampe J.W., Patterson R.R.: Indirect Calorimetry Protocol Development for Measuring Resting Metabolic Rate as a Component of Total Energy Expenditure in Free-Living Postmenopausal Women; **2001**, *J Nutr*, 131: 2215-2218.
19. Delsoglio M., Achamrach N., Berger M.M.: Indirect Calorimetry in Clinical Practice; *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1387. doi:10.3390/jcm8091387
20. Bzikowska-Jura A., Szulińska A., Szostak-Węgierek D.: Resting Energy Expenditure during Breastfeeding: Body Composition Analysis vs. Predictive Equations Based on Anthropometric Parameters; *Nutrients* **2020**, *12*, 1274; doi:10.3390/nu12051274

21. Di Renzo, L.; Cinelli, G.; Romano, L.; Zomparelli, S.; Lou De Santis, G.; Nocerino, P.; Bigioni, G.; Arsini, L.; Cennamo, G.; Pujia, A.; Chiricolo, G.; De Lorenzo, A. Potential Effects of a Modified Mediterranean Diet on Body Composition in Lipoedema. *Nutrients* **2021**, *13* (2), 358. <https://doi.org/10.3390/nu13020358>.
22. Ehrlich, C.; Iker, E.; Herbst, K.L.; Kahn, L.-A.; Sears, D.D.; Kenyon, M.; McMahon, E. Lymphedema and Lipoedema Nutrition Guide. Foods, Vitamins, Minerals, and Supplements; Lymph Notes: San Francisco, CA, USA, **2015**.
23. Blasco Redondo, R. Gasto Energético En Reposo; Métodos de Evaluación y Aplicaciones. *NUTRICION HOSPITALARIA* **2015**, No. 3, 245–254. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8772>.
24. Leonard WR, Laboratory and Field Methods for Measuring Human Energy Expenditure. *Am. J Hum Biol* **2012**, *24* (3), 372–384. (DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.22260>).
25. Harris, J.A.; Benedict, F.G. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1918**, *4*, 370–373.
26. Mifflin, M.D.; St Jeor, S.T.; Hill, L.A.; Scott, B.J.; Daugherty, S.A.; Koh, Y.O. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* **1990**, *51*, 241–247
27. Bernstein, R.S.; Thornton, J.C.; Yang, M.U.; Wang, J.; Redmond, A.M.; Pierson, R.N., Jr.; Pi-Sunyer, F.X.; van Itallie, T.B. Prediction of the resting metabolic rate in obese patients. *Am. J. Clin. Nutr.* **1983**, *37*, 595–602
28. Owen, O.E.; Kavle, E.; Owen, R.S.; Polansky, M.; Caprio, S.; Mozzoli, M.A.; Kendrick, Z.V.; Bushman, M.C.; Boden, G. Reappraisal of caloric requirements in healthy women. *Am. J. Clin. Nutr.* **1986**, *44*, 1–19.
29. Food and Agriculture Organization; World Health Organization; United Nations.

Energy and Protein Requirements; WHO Technical Report Series 724; World Health Organization: Geneva, Switzerland, **1985**.

30. Cunningham J.: A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults, *The American Journal of Clinical Nutrition*, **1980**, 33, s. 2372-2374
31. Müller, M.J.; Bosy-Westphal, A.; Klaus, S.; Kreymann, G.; Luhrmann, P.M.; Neuhauser-Berthold, M.; Noack, R.; Pirke, K.M.; Platte, P.; Selberg, O.; et al. World health organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: Generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure. *Am. J. Clin. Nutr.* **2004**, 80, 1379–1390.
32. Korth, O.; Bosy-Westphal, A.; Zschoche, P.; Gluer, C.C.; Heller, M.; Muller, M.J. Influence of methods used in body composition analysis on the prediction of resting energy expenditure. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2007**, 61, 582–589.
33. Lazzer, S.; Agosti, F.; Silverstri, P.; Derumeaux-Burel, H.; Sartorio, A. Prediction of resting energy expenditure in severely obese Italian women. *J. Endocrinol. Invest.* **2007**, 30, 20–27.
34. Huang, K.C.; Kormas, N.; Steinbeck, K.; Loughnan, G.; Caterson, I.D. Resting metabolic rate in severely obese diabetic and nondiabetic subjects. *Obes. Res.* **2004**, 12, 840–845
35. Henry, C.J. Basal metabolic rate studies in humans: Measurement and development of new equations. *Public Health Nutr.* **2005**, 8, 1133–1352
36. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients); The National Academic Press: Washington, DC, USA, **2005**; p. 1357
37. Shivappa, N.; Steck, S. E.; Hurley, T. G.; Hussey, J. R.; Hébert, J. R. Designing and

Developing a Literature-Derived, Population-Based Dietary Inflammatory Index. *Public Health Nutr.* **2014**, *17* (8), 1689–1696. <https://doi.org/10.1017/S1368980013002115>.

38. Itani L., Tannir H., Kreidieh D. i wsp.: Validation of predictive equations for resting energy expenditure in treatment-seeking adults with overweight and obesity: Measured versus estimated; **2020**, *J Popul Ther Clin Pharmacol*, *27*(1):e32–e47.
39. Kruizenga H.M., Hofsteenge G.H., Weijs P.J.M.: Predicting resting energy expenditure in underweight, normal weight, overweight, and obese adult hospital patients; *Nutr Metab*, **2016**, *13*:85. DOI 10.1186/s12986-016-0145-3
40. Carrera-Gil F., Bunout D., Jiménez T. i wsp.: Predictive equations are inaccurate to assess caloric needs in nonwhite adults from Chile; *Nutrition*, **2020**, *78*, 110840
41. Christensen R. A. G., Raiber L., Wharton S.: The associations of resting metabolic rate with chronic conditions and weight loss; **2017**, *Clin Obes* *7*, 70–76
42. Lopes Rosado E., de Brito R.S., Bressan J.: Effectiveness of prediction equations in estimating energy expenditure sample of Brazilian and Spanish women with excess body weight; *Nutr Hosp.* **2014**;29(3):513-518.
43. Lester E., Wold M.D., Edgar A.: Lipedema of the legs: a syndrome characterized by fat legs and edema; **1949**, Mayo Foundation and the Division of Medicine of the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.
44. Coetzee, O.; Filatova, D. Lipidema and Lymphedema: The “Leaky Lymph,” Weight Loss Resistance and the Intestinal Permeability Connection. **2017**, *11*.
45. Jarosz, M.; Rychlik, E.; Stoś, K.; Charzewska, J. Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie [Human nutrition recommendations for Polish population]. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny: Warsaw, Poland, **2020**.



## 12. Załączniki

### 12.1 Dorobek naukowy

**Małgorzata Jeziorek**

Wykaz publikacji

#### 1. Publikacje w czasopismach naukowych

##### 1.1 Publikacje w czasopiśmie z IF

Lp	Opis bibliograficzny	IF	Punkty
1	Jeziorek Małgorzata, Szuba Andrzej, Kujawa Krzysztof, Regulska-Iłow Bożena: The effect of a low-carbohydrate, high-fat diet versus moderate-carbohydrate and fat diet on body composition in patients with lipedema, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 2022, vol. 15, s. 2545-2561, DOI:10.2147/DMSO.S377720	3,249*	100
2	Nowak Wioletta, Jeziorek Małgorzata: The role of flaxseed in improving human health, Healthcare, 2023, vol. 11, nr 3, art.395 [17 s.], DOI:10.3390/healthcare11030395	3,16*	40
3.	Jeziorek M[algorzata], Szuba A, Kujawa K, Regulska-Iłow B. Comparison of Actual and Predicted Resting Metabolic Rate in Women with Lipedema. Lymphat Res Biol. 2023 Jan 20. doi: 10.1089/lrb.2022.0084. Epub ahead of print	2,349	70
	Podsumowanie	8,758	210

\*IF 2021

##### 1.2 Publikacje w czasopiśmie bez IF

Lp	Opis bibliograficzny	Punkty
1	Frej-Mądrzak Magdalena, Jeziorek Małgorzata, Sarowska Jolanta, Jama-Kmieciak Agnieszka, Choroszy-Król Irena: Zaburzenia mikroflory jelitowej - schorzenia u ludzi, Forum Zakażeń, 2017, vol. 8, nr 6, s. 437-445, DOI:10.15374/FZ2017069	5
2	Frej-Mądrzak Magdalena, Jeziorek Małgorzata, Sarowska Jolanta, Jama-Kmieciak Agnieszka, Choroszy-Król Irena: Dysbioza oraz zastosowania ryfaksyminy- $\alpha$ w jej leczeniu, Forum Zakażeń, 2019, vol. 10, nr 3, s. 191-198, [Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNISW], DOI:10.15374/FZ2019024	5
3	Jeziorek Małgorzata, Regulska-Iłow Bożena: Składniki diety i ksenobiotyki a skład mikrobioty jelitowej, Hygeia Public Health, 2019, vol. 54, nr 3, s. 131-143, [Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNISW]	5
4	Jeziorek Małgorzata, Frej-Mądrzak Magdalena, Choroszy-Król Irena: The influence of diet on gastrointestinal Candida spp. colonization and the susceptibility of Candida spp. to antifungal drugs, Roczniki Państwowego Zakładu Higieny, 2019, vol. 70, nr 2, s. 195-200, DOI:10.32394/rpzh.2019.0070	20

5	Frej-Mądrzak Magdalena, <b>Jeziorek Małgorzata</b> , Sarowska Jolanta, Jama-Kmieciak Agnieszka, Choroszy-Król Irena: The role of probiotics and prebiotics in the proper functioning of gut microbiota and the treatment of diseases caused by gut microbiota dysbiosis, Nutrition, Obesity & Metabolic Surgery, 2020, vol. 7, nr 1, s. 9-15, [Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW], DOI:10.5114/noms.2020.94667	5
6	Szypowska Alicja, <b>Jeziorek Małgorzata</b> , Regulska-Iłow Bożena: Assessment of eating and lifestyle habits among Polish cosmetology and physiotherapy students, Roczniki Państwowego Zakładu Higieny, 2020, vol. 71, nr 2, s. 157-163, DOI:10.32394/rpzh.2020.0111	20
7	Śliwińska Sylwia, <b>Jeziorek Małgorzata</b> : The role of nutrition in Alzheimer's disease, Roczniki Państwowego Zakładu Higieny, 2021, vol. 72, nr 1, s. 29-39, DOI:10.32394/rpzh.2021.0154	20
8	<b>Jeziorek Małgorzata</b> , Szypowska Alicja, Regulska-Iłow Bożena: Mediterranean diet adherence among cosmetology students, Roczniki Państwowego Zakładu Higieny, 2021, vol. 72, nr 3, s. 301-307, DOI:10.32394/rpzh.2021.0172	20
	Podsumowanie	100

## 2. Abstrakty

Lp	Opis bibliograficzny
1	Szypowska Alicja, <b>Jeziorek Małgorzata</b> , Regulska-Iłow Bożena: Zastosowanie wskaźnika Mediterranean Diet Score (MDS) do oceny zgodności diet studentek kosmetologii z zaleceniami diety śródziemnomorskiej, W: III Warszawski Dzień Dietetyki Klinicznej "Nowotwór - i co dalej?". On-line, Warszawa, 5 listopada 2020 2020, 33-34 poz.P5
2	<b>Jeziorek Małgorzata</b> , Szuba Andrzej, Regulska-Iłow Bożena: Dietary intervention assessment in cases of patients suffering from lymphedema and lipedema - case study, W: III Międzynarodowa Konferencja Sekcji Limfologicznej Polskiego Towarzystwa Flebologicznego - Obrzęki Limfatyczne 2020 "Diagnostyka, profilaktyka i leczenie schorzeń układu limfatycznego. Online, 17.04.2021. Program - sesja plakatowa [online] 2021
3	<b>Jeziorek Małgorzata</b> , Szuba Andrzej, Regulska-Iłow Bożena: Assessment of diet effectiveness among lipedema patients, Lymphology, 2021, vol. 54, nr suppl., s. 122-123, [28th World Congress of Lymphology. Athens, Greece, September 20-September 24, 2021. Abstract booklet]
4	Chachaj Angelika, <b>Jeziorek Małgorzata</b> , Sowicz Monika, Adaszyńska A., Szuba Andrzej: Lymphoscintigraphic features of lymphatic insufficiency of the lower limbs are present in the majority of women with lipedema, Lymphology, 2021, vol. 54, nr suppl., s. 88-89, [28th World Congress of Lymphology. Athens, Greece, September 20-September 24, 2021. Abstract booklet]
5	<b>Jeziorek Małgorzata</b> , Szuba Andrzej, Regulska-Iłow Bożena: Comparison of the effectiveness of low-carbohydrate, high-fat diet with moderate-carbohydrate and fat diet in reducing body weight and body composition parameters in patients with lipedema, European Journal of Lymphology and Related Problems, 2022, vol. 33, nr 82, s. 41, [46th European Society of Lymphology Congress. Assisi, Italy, June 16th-18th, 2022]

Impact factor: 8,758  
Punkty ministerialne: 310,0

3.02.23r. Beata Młynarska  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Biblioteka Główna  
DZIAŁ BIBLIOGRAFII I BIBLIOMETRII  
ul. Marcinowskiego 2-6, 50-368 Wrocław  
tel. 71 784 19 25, faks 71 784 19 31

2

## 12.2 Zgoda Komisji Bioetycznej

1

KOMISJA BIOETYCZNA  
przy  
Uniwersytecie Medycznym  
we Wrocławiu  
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCLAW

### OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 456/2019

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 133/XV R/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami ) w składzie:

prof. dr hab. Jacek Daroszewski (endokrynologia, diabetologia)  
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)  
dr Henryk Kaczkowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)  
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)  
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)  
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód, prof. nadzw. (duchowny)  
mgr Luiza Müller (prawo)  
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)  
dr hab. Leszek Szenborn, prof. nadzw (pediatria, choroby zakaźne)  
Danuta Tarkowska (pielęgniarstwo)  
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska (farmakologia kliniczna)  
dr hab. Andrzej Wojnar, prof. nadzw. (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel  
Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)  
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem  
prof. dr hab. Jana Kornafela ( ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej,  
po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Ocena sposobu żywienia i stanu odżywienia pacjentów z obrzękiem limfatycznym i  
obrzękiem tłuszczowym”

zgłoszonym przez **mgr Małgorzatę Jeziorek** zatrudnioną w Zakładzie Dietetyki Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła wyrazić zgodę na przeprowadzenie badania w Klinice Chorób Wewnętrznych 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką SP ZOZ Wrocławiu **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.**

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności:

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu

Opinia powyższa dotyczy: projektów badawczych realizowanych poza działalnością statutową

Opinia jest ważna do dnia 31 maja 2021 r. (2 lata)

Wrocław, dnia 13 maja 2019 r.  
BW

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KOMISJA BIOETYCZNA  
przewodniczący  
prof. dr hab. Jan Kornafel

mgr Małgorzata Jeziorek  
asystent  
Zakład Dietetyki  
Wydział Farmaceutyczny  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
515-746-698

*Wyrazi zgodę*

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KOMISJA BIOETYCZNA  
Przewodniczący

Wrocław, 22.11.2021  
prof. dr hab. Jerzy Rudnicki

Szanowny Pan  
prof. dr hab. Jerzy Rudnicki  
Przewodniczący Komisji Bioetycznej  
przy Uniwersytecie Medycznym  
we Wrocławiu

13 12 2021

### PODANIE

Zwracam się z uprzejmą prośbą o przedłużenie opinii Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, dotyczącej projektu badawczego pt. "Ocena sposobu żywienia i stanu odżywienia pacjentów z obrzękiem limfatycznym i obrzękiem tłuszczowym" (Nr KB - 456/2019) na okres 5 lat. Swoją prośbę motywuję potrzebą kontynuacji projektu badawczego w celu zgromadzenia większej liczby danych niezbędnych do opracowania wyników projektu.

Proszę o pozytywne rozpatrzenie mojej prośby.

Z wyrazami szacunku  
Małgorzata Jeziorek

*Jeziorek  
Małgorzata*

KB-981/21

## 12.2 Oświadczenia współautorów

### 12.2 Oświadczenia współautorów

**mgr Małgorzata Jeziorek**

Wrocław, 3.02.2023

Katedra i Zakład Dietetyki i Bromatologii

Wydział Farmaceutyczny

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracach:

- 1) **Comparison of actual and predicted resting metabolic rate in women with lipedema.** Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa, Bożena Regulska-Ilow. *Lymphatic Research and Biology*. 2023, Jan 20. DOI: 10.1089/lrb.2022.0084.
- 2) **The Effect of a Low-Carbohydrate, High-Fat Diet versus Moderate-Carbohydrate and Fat Diet on Body Composition in Patients with Lipedema.** Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa, Bożena Regulska-Ilow. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2022 Aug 22; 15:2545-2561. DOI: 10.2147/DMSO.S377720.

mój udział polegał na opracowaniu koncepcji i metodologii badań, przeprowadzeniu badań, zebraniu i opracowaniu danych, interpretacji wyników, zebraniu piśmiennictwa, napisaniu artykułów oraz redagowaniu artykułów.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Wydział Farmaceutyczny  
KATEDRA I ZAKŁAD  
DIETETYKI I BROMATOLOGII  
asystent  
  
mgr Małgorzata Jeziorek

(pieczętka i podpis)

**prof. dr hab. Andrzej Szuba**  
Katedra i Klinika Angiologii,  
Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 3.02.2023

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracach:

- 1) **Comparison of actual and predicted resting metabolic rate in women with lipedema.** Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa, Bożena Regulska-Ilow. *Lymphatic Research and Biology*. 2023, Jan 20. DOI: 10.1089/lrb.2022.0084.
- 2) **The Effect of a Low-Carbohydrate, High-Fat Diet versus Moderate-Carbohydrate and Fat Diet on Body Composition in Patients with Lipedema.** Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa, Bożena Regulska-Ilow. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2022, Aug 22; 15:2545-2561. DOI: 10.2147/DMSO.S377720.

mój udział polegał na nadzorowaniu merytorycznym oraz finalnej akceptacji prac.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA I KLINIKA ANGIOLOGII,  
NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I DIABETOLOGII  
Borowska  
prof. dr hab. med. Andrzej Szuba ...  
(pieczęć i podpis)

**dr hab. Krzysztof Kujawa**

Wrocław, 3.02.2023

Centrum Analiz Statystycznych

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ul. K. Marcinkowskiego 2-6, 50-368 Wrocław

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracach:

- 1) **Comparison of actual and predicted resting metabolic rate in women with lipedema.** Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa, Bożena Regulska-Ilow. *Lymphatic Research and Biology*. 2023, Jan 20. DOI: 10.1089/lrb.2022.0084.
- 2) **The Effect of a Low-Carbohydrate, High-Fat Diet versus Moderate-Carbohydrate and Fat Diet on Body Composition in Patients with Lipedema.** Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa, Bożena Regulska-Ilow. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2022, Aug 22; 15:2545-2561. DOI: 10.2147/DMSO.S377720.

mój udział polegał na statystycznej analizie danych i wsparciu merytorycznym w interpretacji wyników badań.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
CENTRUM ANALIZ STATYSTYCZNYCH  
dyrektor  
*K. Kujawa*  
dr hab. Krzysztof Kujawa

.....  
(pieczętka i podpis)



dr hab. Bożena Regulska-Ilow, prof. UMW

Wrocław, 3.02.2023

Katedra i Zakład Dietetyki i Bromatologii

Wydział Farmaceutyczny

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

## OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracach:

- 1) **Comparison of actual and predicted resting metabolic rate in women with lipedema.** Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa, Bożena Regulska-Ilow. *Lymphatic Research and Biology*. 2023, Jan 20. DOI: 10.1089/lrb.2022.0084.
- 2) **The Effect of a Low-Carbohydrate, High-Fat Diet versus Moderate-Carbohydrate and Fat Diet on Body Composition in Patients with Lipedema.** Małgorzata Jeziorek, Andrzej Szuba, Krzysztof Kujawa, Bożena Regulska-Ilow. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2022, Aug 22; 15:2545-2561. DOI: 10.2147/DMSO.S377720.

mój udział polegał na opiece promotorskiej, nadzorowaniu badań oraz wsparciu merytorycznym przy redagowaniu publikacji.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA I ZAKŁAD  
DIETETYKI I BROMATOLOGII  
*Bożena Regulska-Ilow*  
dr hab. Bożena Regulska - Ilow, prof. uczelni

.....  
(pieczęć i podpis)